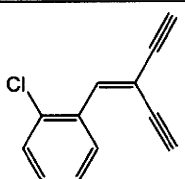
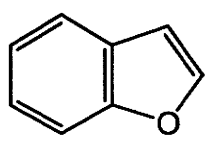
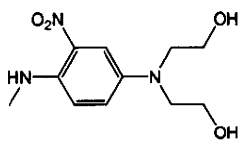
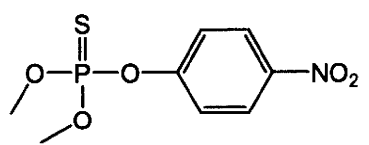
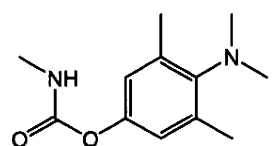
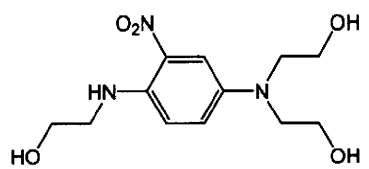
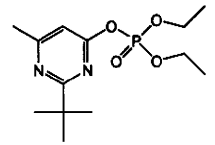
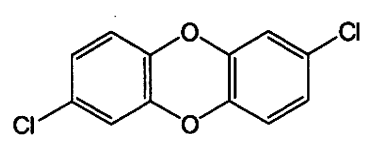
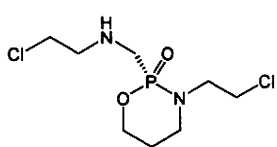
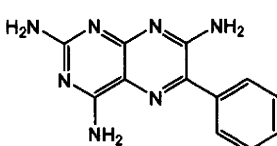
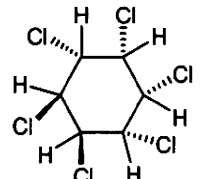
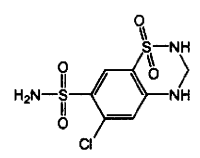
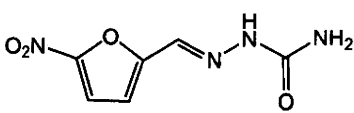
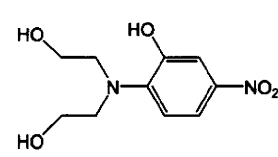
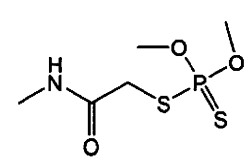
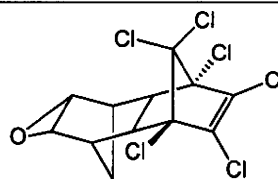
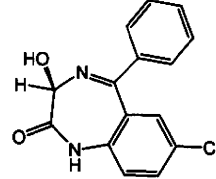
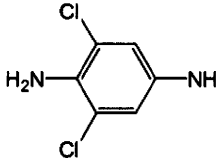
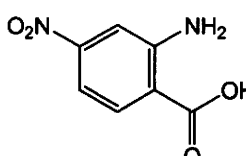
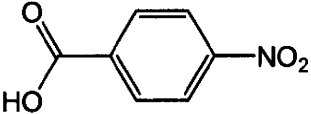
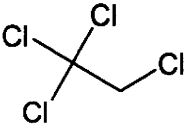
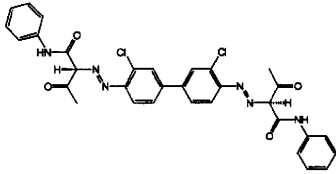
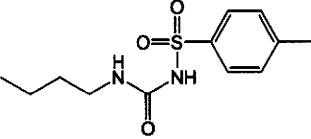
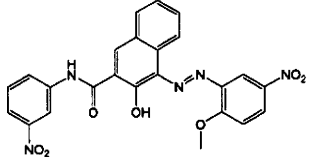
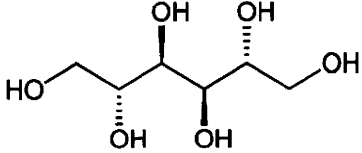
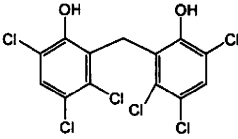
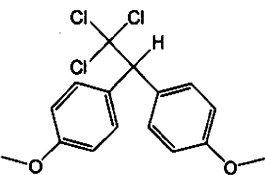
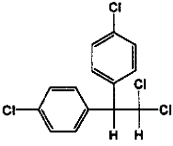
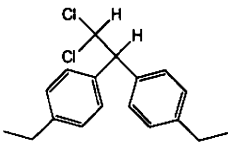


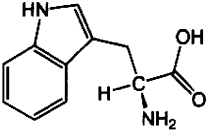
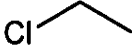
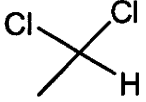
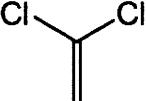
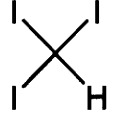
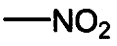
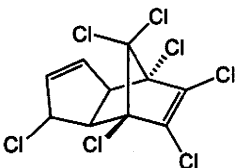
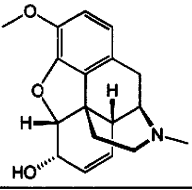
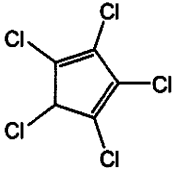
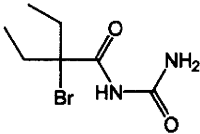
187	ortho-Chlorobenzylidene malonitrile		-
188	2,3-Benzofuran		-
189	HC blue no. 1		-
190	Methyl Parathion		-
191	Zectran		-
192	HC blue no. 2		-
193	Diazinon		-
194	2,7-Dichlorodibenz o-p-dioxin		-
195	Isophosphamide		-
196	Triamterene		-

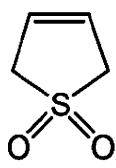
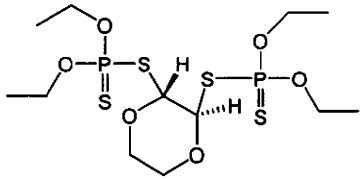
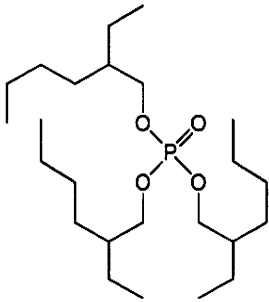
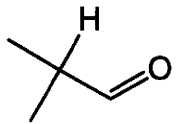
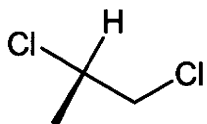
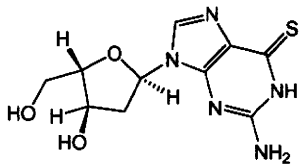
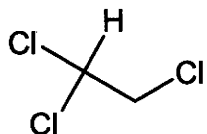
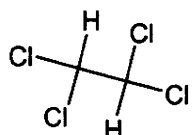
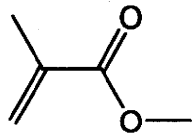
197	Oxymetholone		-
198	Lithocholic acid		-
199	Phenylbutazone		-
200	Vitamin C		-
201	3-Nitropropionic acid		-
202	Ethyl 4,4'-Dichlorobenzilate		-
203	2-nitro-1,4-Benzenediamine		-
204	alpha-Chloroacetophenone		-
205	Ethionamide		-

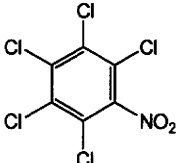
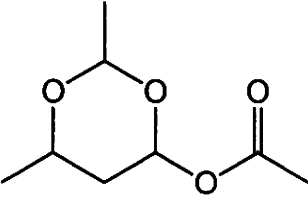
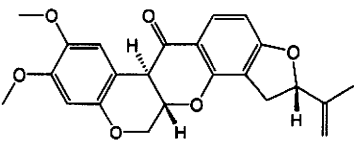
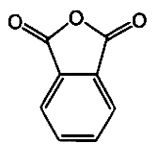
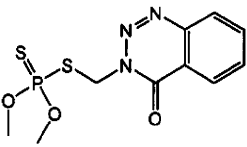
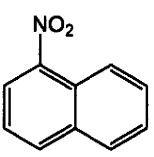
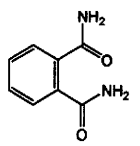
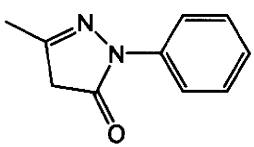
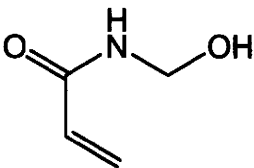
206	Furosemide		-
207	Fenthion		-
208	Parathion		-
209	Co-Ral		-
210	phenytoin		-
211	Probenecid		-
212	1,2,3,6,7,8-Hexachlorodibenzo-p-dioxin		-
213	Pyrimethamine		-
214	1,3-Dimethylxanthine		-

215	Lindane		-
216	Hydrochlorothiazide		-
217	5-Nitro-2-furaldehyde Semicarbazone		-
218	HC yellow 4		-
219	Dimethoate		-
220	Dieldrin		-
221	oxazepam		-
222	2,6-Dichloro-para-phenylenediamine		-
223	4-Nitroanthranilic acid		-

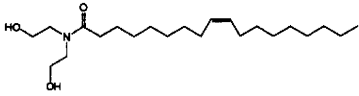
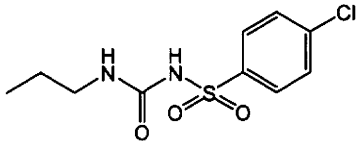
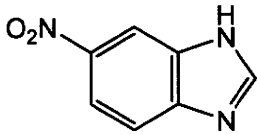
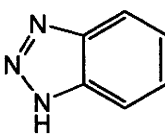
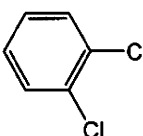
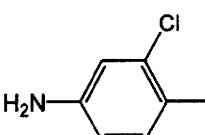
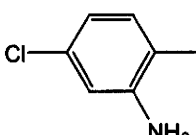
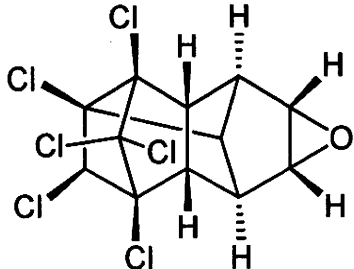
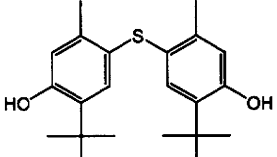
224	4-Nitrobenzoic acid		-
225	1,1,1,2-Tetrachloroethane		-
226	C.I. pigment yellow 12		-
227	Tolbutamide		-
228	C.I. pigment red 23		-
229	D-mannitol		-
230	Hexachlorophene		-
231	Methoxychlor		-
232	Dichlorodiphenyldichloroethane		-
233	p,p'-Ethyl-DDD		-

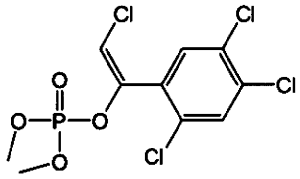
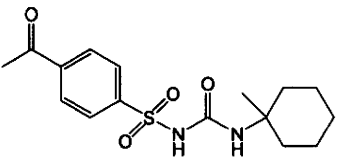
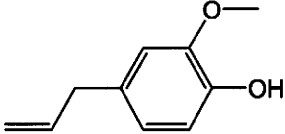
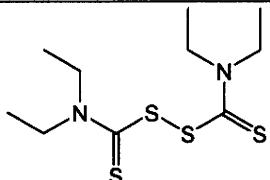
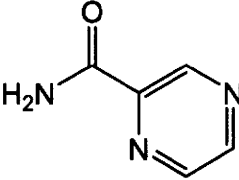
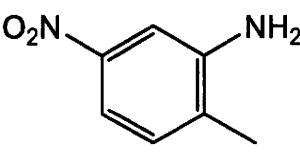
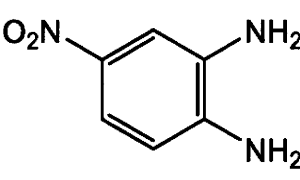
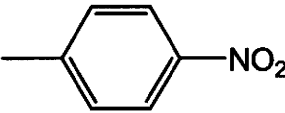
234	(S)-(-)-Tryptophan		-
235	Ethyl Chloride		-
236	1,1-dichloroethane		-
237	Vinylidene Chloride		-
238	Iodoform		-
239	Nitromethane		-
240	Heptachlor		-
241	Codeine		-
242	Hexachlorocyclopentadiene		-
243	Carbromal		-

244	3-Sulfolene		-
245	Dioxathion		-
246	Tris(2-ethylhexyl)phosphate		-
247	Isobutyraldehyde		-
248	Propylene Dichloride		-
249	beta-TGdR		-
250	1,1,2-Trichloroethane		-
251	1,1,2,2-Tetrachloroethane		-
252	methyl methacrylate		-

253	Pentachloronitrobenzene		-
254	Dimethoxane		-
255	Rotenone		-
256	Phthalic anhydride		-
257	Azinphos-Methyl		-
258	1-nitronaphthalene		-
259	Phthalamide		-
260	1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolone		-
261	N-Methylolacrylamide		-



262	oleic diethanol amide		-
263	Chloropropamide		-
264	6-Nitrobenzimidazole		-
265	Benzotriazole		-
266	o-dichlorobenzene		-
267	3-chloro-p-toluidin e		-
268	5-chloro-o-toluidin e		-
269	gamma-Butyrolactone		-
270	4,4'-Thiobis(6-tert- Butyl-m-Cresol)		-

271	Rabon		-
272	Acetohexamide		-
273	Eugenol		-
274	Disulfiram		-
275	Pyrazinamide		-
276	5-Nitro-ortho-toluidine		-
277	4-Nitro-o-phenylenediamine		-
278	4-Methylnitrobenzene		-

別表 3

	Parameter Name	Weight
1	Number of Sulfur atoms	-1.08478
2	Number of Chlorine atoms	-1.97868
3	Number of single bonds	-1.20646
4	Number of double bonds	-0.92856
5	Kappa 3 index (heteroatom corrected)	-0.31604
6	ALLP 3/number of atoms in structure	-2.67357
7	4th order cluster MC Number	-5.67726
8	6th order cluster MC Number	0.804397
9	3rd order cluster MC Simple	3.383971
10	4th order cluster MC Simple	-1.98152
11	5th order cluster MC Simple	6.933323
12	5th order chain MC Simple	8.934093
13	6th order path MC Valence	1.336674
14	4th order cluster MC Valence	4.316408
15	Path-2 molecular connectivity	0.968758
16	Path-4 molecular connectivity	-0.23298
17	Cluster-3 molecular connectivity	2.028023
18	Path-cluster-4 molecular connectivity	-0.15609
19	Balabans topological index J	0.260166
20	WTPT 1/number of atoms in the structure	16.6772
21	Sum of atom IDs for all heteroatoms	0.017547
22	Sum of atom IDs for oxygen atoms	0.207641
23	Sum of atom IDs for nitrogen atoms	-0.05725
24	Topological symmetry	-3.35183
25	Geometrical symmetry	-14.0137
26	Combined symmetry	0.912276
27	Third moment of inertia with H	-0.00405
28	First/second moment of inertia with H	-5.16949
29	Shadow area 1 (XY plane)	0.197213
30	Shadow area 2 (XZ plane)	0.074972
31	Shadow area 3 (YZ plane)	0.082065
32	Shadow area 4 (normalized SHDW1)	29.21819
33	Shadow area 5 (normalized SHDW2)	-35.1958

34	Shadow area 6 (normalized SHDW3)	13.63438
35	Length-to-breath ration (Minimum area)	-7.43351
36	Bond strain energy of molecule	0.104397
37	Mass weighted Thickness	-6.49193
38	Mass weighted Width/Thickness	-5.1E-05
39	logP	-3.58264
40	Molecular distance edge between all primary sec C	0.722229
41	Molecular distance edge between all primary quat C	0.276122
42	Molecular distance edge between all sec sec C	-0.60317
43	Molecular distance edge between all sec tert C	0.297054
44	Molecular distance edge between all sec quat C	0.416563
45	Minimum E-State value	0.868206
46	Average E-State value over all hetero-atoms	-0.81648
47	Difference between Max and Min E-State values	-0.38178
48	3-D Wiener Index Calculations	-0.00168
49	Superpendentivity index	0.000077
50	Superpendentivity index Nitrogen only	0.290039
51	Superpendentivity index Oxygen only	0
52	Superpendentivity index Halogen only	-0.04216
53	Molecular mass of rotatable atoms	-0.00825
54	Fractional mass of rigid atoms	-21.8814
55	Distance weighted flexibility	0.241456
56	Primary sp3 carbon count	-3.47564
57	Secondary sp3 carbon count	-2.7197
58	octanol-water partition coefficient	0.587578
59	Number of H-bond donors	-2.58731
60	Water solubility	-2.67364
61	Topological Polar Surface Area	-0.04022
62	Average Energy Resulting from All Group Energies	0.115954

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）  
分担研究報告書

分担研究課題：化学物質の構造の精密化、高度化に関する研究

研究分担者：出水庸介 国立医薬品食品衛生研究所有機化学部 主任研究官

研究要旨

化学計算による化合物の精密な構造データの取得を行った。本プロジェクトで作成した、復帰突然変異試験データセット（277 化合物）全ての化合物の最安定構造（最安定コンフォマー）を計算した。方法は、化学物質データベースのすべてについて分子力学計算（MMFF, OPLS2005 力場等）を用いたコンフォメーション探索により最安定構造を計算した。ソフトウェアはシュレディンガー社の Macromodel を用いた。

既存の毒性データベースにおける化合物の構造は不備が多い。2次元構造においても、特に構造異性体に関しては不明なものが多い。この構造を使って構造活性相関を行っても良い結果は得られない。今後、構造をどのように扱うかは重要な問題になる。

A. 研究目的

構造活性相関をより高度化するためには、そのもととなる化学物質の構造を高度化する必要がある。そこで化学計算による化学物質の精密な構造データの取得を目的とした。分子力学法と配座探索法（コンフォメーションサーチ）を用いて化学物質の精密な三次元構造を求めることとした。

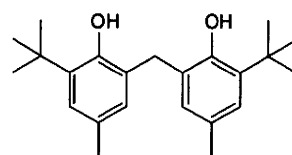
B. 研究方法

化学計算による化合物の精密な構造データの取得を行った。化学物質データベースのすべてについて分子力学計算（MMFF, OPLS2005 力場等）を用いたコンフォメーション探索により最安定構造を計算した。ソフトウェアはシュレディンガー社の

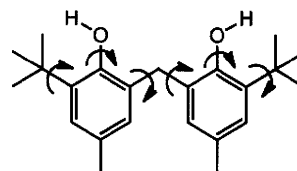
Macromodel を用いた。

最安定構造を求める方法論

(I) 初期座標の入力

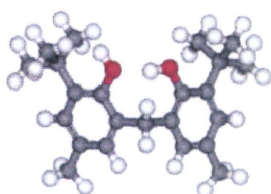


(II) 配座探索により最安定構造（グローバルミニマム）を求める



(III) ファイルフォーマットの変換

↓  
(IV) 最安定構造の表示



(I) 初期座標の入力

グラフィカルユーザーインターフェース (GUI) である Maestro 9.1 を用いて初期構造を入力した。構造異性体を含むと考えられる化学物質については、妥当と考えられる代表的な構造を用いた。分子力学計算で安定化を行い、構造を整えた。(ローカルミニマム)

(II) 配座探索により最安定構造 (グローバルミニマム) を求める

配座探索 (Conformational Search) の方法は Macromodel の MCMM (Torsion sampling) 法を用いた。力場は MMFF, OPLS 2005 を用いた。1000 個の初期座標を発生させ、それぞれの安定配座を計算し、最もエネルギーの低いものを最安定コンフォーマー (最安定構造) とした。

(III) ファイルフォーマットの変換

最安定構造の座標を mol2 ファイルに変換した。mol2 ファイルは生物活性値とデータセットを作る際の必要となる。

(IV) 最安定構造の表示

分子表示ソフトウェア DS viewerPro 6.0 を用いて最安定構造を分子モデルで表示した。(別表 4 に表示)

C. 研究結果

本プロジェクトで作成した、復帰突然変異試験データセット (277 化合物) 全ての化合物の最安定構造 (最安定コンフォマ

一) を計算した。(別表 3)

D. 考察

既存の毒性データベースにおける化合物の構造は不備が多い。2次元構造においてすら、特に構造異性体に関しては不明なものが多い。この構造を使って構造活性相関を行っても良い結果は得られない。今後、構造をどのように扱うかは重要な問題になる。

E. 結論

既存化学物質のデータセットに含まれる全ての化合物の最安定構造を計算した。今後、分子の3次元構造を用いる構造活性相関の解析に使用できるようになった。今回化合物の3次元構造を構築するに当たって明らかになったが、既存の構造活性相関にどのような構造が用いられていたかは大いに検証されるべきである。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

(論文発表—参考：コンピュータシミュレーションを含むもの)

Controlling the helical screw sense of peptides with C-terminal L-valine

Demizu, Y., Yamagata, N., Sato, Y., Doi, M., Tanaka, M., Okuda, H., Kurihara, M.  
*J. Pept. Sci.* **16**, 153-158(2010)

Solid-state conformation of diastereomeric -Pro-Pro-(Aib)<sub>4</sub> sequences

Oba, M., Demizu, Y., Yamagata, N., Sato, Y., Doi, M., Tanaka, M., Suemune, H., Okuda, H., Kurihara, M.

*Tetrahedron*, **66**, 2293–2296 (2010)

Conformational analysis of water-soluble oligopeptide composed of chiral cyclic  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acids

Demizu, Y., Tanaka, M., Suemune, H., Doi, M., Sato, Y., Okuda, H., Kurihara, M  
*Peptide Science 2009*, 381-382(2010)

Controlling the helical screw sense of peptides by N-terminal proline

Yamagata, N., Demizu, Y., Sato, Y., Oba, M., Tanaka, M., Doi, M., Nagasawa, K., Suemune, H., Okuda, H., Kurihara, M.  
*Peptide Science 2009*, 383-384(2010)

Sequence-specific cleavage of DNA by peptide nucleic acids conjugated with metal complexes

Sugiyama, T., Ninomiya, K., Imamura, Y., Kurihara, M., Takano, M., Kittaka, A.  
*Peptide Science 2009*, 425-426(2010)

Conformations of peptides containing a chiral cyclic  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acid within the sequence of Aib residues

Demizu, Y., Tanaka, M., Doi, M., Kurihara, M., Okuda, H., Suemune, H.  
*J. Pept. Sci.* **16**, 621-626(2010)

Three-Dimensional Structural Control of Diastereomeric Leu-Leu-Aib-Leu-Leu-Aib Sequences in the Solid State

Demizu, Y., Doi, M., Sato, Y., Tanaka, M., Okuda, H., Kurihara, M  
*J. Org. Chem.*, **75**, 5234-5239 (2010)

Facile synthesis of stereoisomers of the non-secosteroidal ligand LG190178 and their evaluation using the mutant vitamin D receptor

Demizu, Y., Nakatsu, A., Sato, Y., Honzawa, S., Yamashita, A., Sugiura, T., Kittaka, A., Kato, S., Okuda, H., Kurihara, M.

*Lett. Org. Chem.* **8**, 43-47 (2011)

Design of a stabilized short helical peptide and its application to catalytic enantioselective epoxidation of (E)-chalcone

Yamagata, N., Demizu, Y., Sato, Y., Doi, M., Tanaka, M., Nagasawa, K., Okuda, H., Kurihara, M.

*Tetrahedron Lett.*, **52**, 798-801 (2011)

Conformational studies on peptides containing  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acids: chiral cyclic  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acid as an  $\alpha$ -helical inducer

Demizu, Y., Doi, M., Kurihara, M., Okuda, H., Nagano, M., Suemune, H., Tanaka, M.,  
*Org. Biomol. Chem.*, **9**, 3303–3312(2011)

## 2. 学会発表

定量的構造活性相関 (QSAR) 等による違法薬物の活性予測

栗原 正明, 出水 庸介, 佐藤 由紀子, 花尻 瑠理, 合田 幸広, 奥田 晴宏

第 54 回日本薬学会関東支部大会 (2010.10)

定量的構造活性相関 (QSAR) 等による活性予測の応用

栗原 正明, 出水 庸介, 佐藤 由紀子,

花尻 瑠理、合田 幸広、奥田 晴宏

日本薬学会第 131 年会 (2011.03)

(論文発表-参考: コンピュータシミュレーションを含むもの)

新たな水素結合ネットワークを指向した VDR リガンド

出水庸介, 佐藤由紀子, 竹内由起, 落合鋭士, 堀江恭平, 角田真二, 上村みどり, 奥田晴宏, 栗原正明

日本ケミカルバイオロジー学会第 5 回年会 (2010.5)

Development of non-secosteroidal VDR ligands

Demizu, Y., Sato, Y., Ochiai, E., Horie, K., Kakua, S., Takimoto-Kamimura, M., Okuda, H., Kurihara, M.

The 21st French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry (2010.5)

Computational study on helical structure of  $\alpha,\alpha$ -disubstituted oligopeptides containing chiral  $\alpha$ -amino acids

M. Kurihara, Y. Demizu, Y. Sato, N. Yamagata, H. Okuda, M. Nagano, M. Doi, M. Tanaka, H. Suemune

31'st European Peptide Symposium (2010.09)

Structural control of diastereomeric Leu-Leu-Aib-Leu-Leu-Aib sequences.

Y. Demizu, M. Doi, Y. Sato, M. Tanaka, H. Okuda, M. Kurihara

31'st European Peptide Symposium (2010.09)

ヘリカルペプチドの制御と核内受容体

転写阻害物質への応用

山縣 奈々子, 出水 庸介, 佐藤 由紀子, 長澤 和夫, 土井 光暢, 田中 正一, 奥田 晴宏, 栗原 正明

反応と合成の進歩シンポジウム (2010.11)

ノンセコ VDR リガンドの創製と結合様式の解析

出水庸介, 佐藤由紀子, 落合鋭士, 堀江恭平, 高木健一郎, 角田真二, 上村みどり, 奥田晴宏, 栗原正明

第 29 回 メディシナルケミストリーシンポジウム (2010.11.)

Computational study on conformation of oligopeptides containing  $\alpha$ ,  $\alpha$ -disubstituted amino acids

M. Kurihara, Y. Demizu, Y. Sato, N. Yamagata, H. Okuda, M. Nagano, M. Doi, M. Tanaka, H. Suemune

5th International Peptide Symposium (2010.12)

Conformational studies of diastereomeric -Leu-Aib- peptides

Y. Demizu, M. Doi, Y. Sato, M. Tanaka, H. Okuda, M. Kurihara

5th International Peptide Symposium (2010.12)

Design of short  $\alpha$ -helical peptides for transcriptional inhibitor of nuclear receptor  
N. Yamagata, Y. Demizu, Y. Sato, K. Nagasawa, M. Doi, M. Tanaka, H. Okuda, M. Kurihara

5th International Peptide Symposium (2010.12)



Controlling the helical screw sense of  
Aib-based peptides with chiral  $\alpha$ -amino  
acids

Demizu, Y., Sato, Y., Tanaka, M., Doi, M.,  
Suemune, H., Okuda, H., Kurihara, M.

The 2010 International Chemical Congress  
of Pacific Basin Societies (2010.12)

$\alpha, \alpha$ -ジ置換アミノ酸を含むオリゴペ  
プチドのコンフォメーション予測と解  
析

栗原正明, 佐藤由紀子, 出水庸介, 山  
縣奈々子, 奥田晴宏, 長野正展, 土井  
光暢, 田中正一, 末宗 洋

日本薬学会第 131 年会 (2011.03)

L/D -アミノ酸およびジ置換アミノ酸  
によるペプチド二次構造の制御

矢吹悠, 出水庸介, 佐藤由紀子, 土井  
光暢, 田中正一, 奥田晴宏, 栗原正明

日本薬学会第 131 年会 (2011/03)

ノンセコ VDR リガンドの創製と VDR  
との相互作用解析

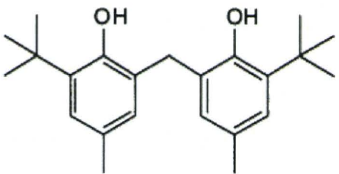
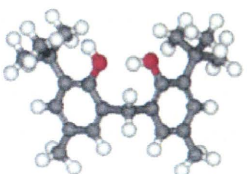
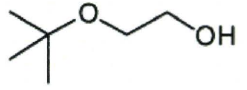
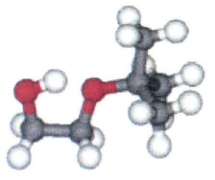
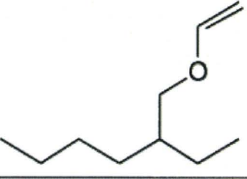
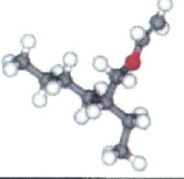
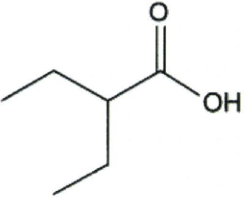
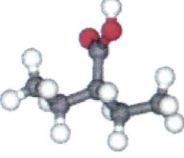
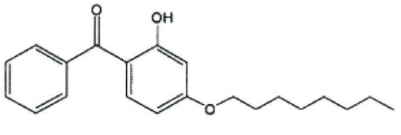
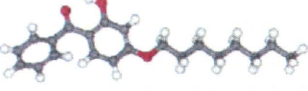
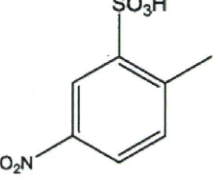
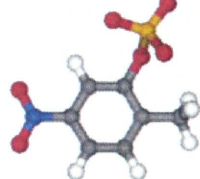
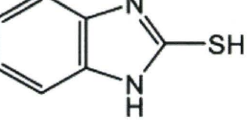
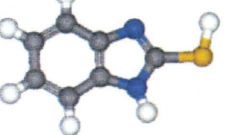
竹内由起, 野島萌子, 出水庸介, 佐藤  
由紀子, 井上英史, 奥田晴宏, 栗原正  
明, 落合鋭士, 堀江恭平, 高木 健一  
郎, 角田 真二, 上村 みどり

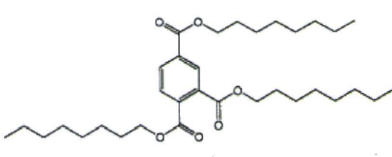
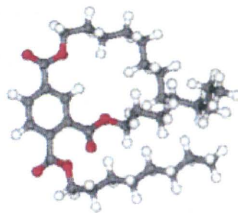

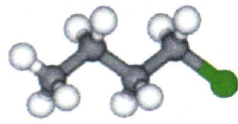
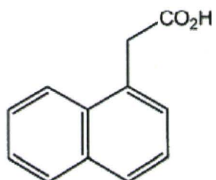
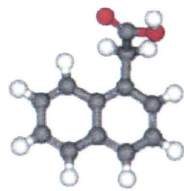
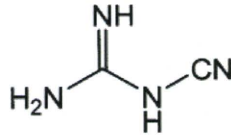
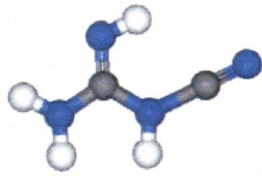
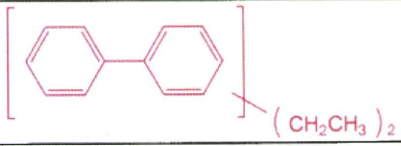
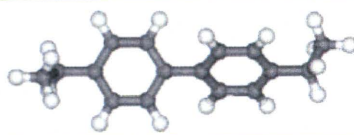
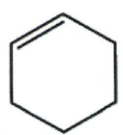
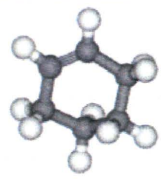
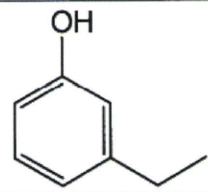
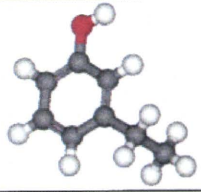
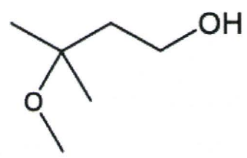
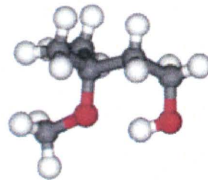
日本薬学会第 131 年会 (2011.03)

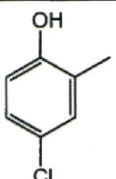
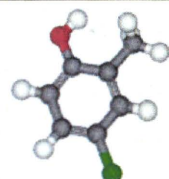

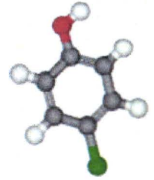
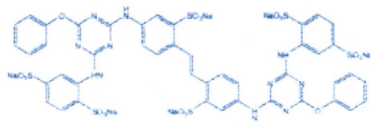
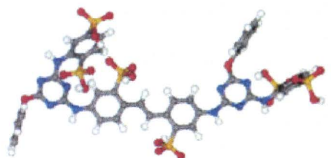
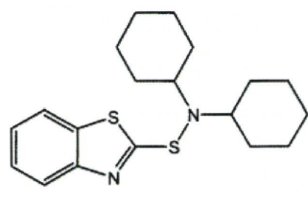
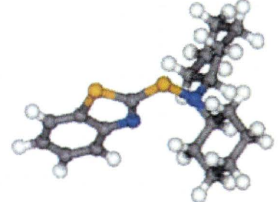
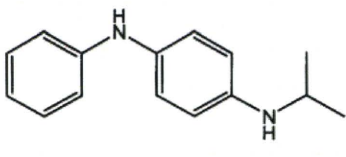
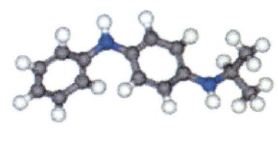
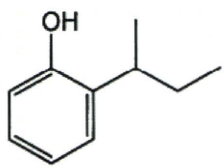
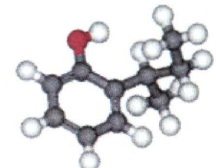
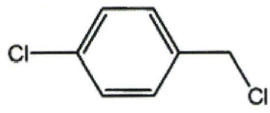
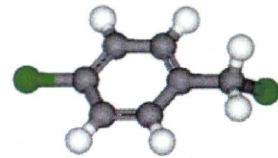
#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

別表4 既存化学物質データベース最安定構造

	化合物名	構造式	三次元構造
1	2,2'-メチレン ビス(6-tert-ブ チル- <i>p</i> -クレゾ ール)		
2	2-tert-ブトキ シエタノール		
3	2-エチルヘキシル=ビ ニル=エーテル		
4	2-エチル酪酸		
5	2-ヒドロキシ -4-(オクチルオ キシ)ベンゾフ ェノン		
6	2-メチル-5-ニ トロベンゼン スルホン酸		
7	2-メルカプト ベンツイミダ ゾール		

8	1,2,4-ベンゼン トリカルボン 酸トリオクチル		
9	1-クロロブタ ン		
10	1-ナフチル酢 酸		
11	シアノグアニ ジン		
12	ジエチルピフ フェニル		
13	シクロヘキセ ン		
14	3-エチルフェ ノール		
15	3-メトキシ-3- メチル-1-プタ ノール		

16	4-クロロ・o-クレゾール		
17	4-Chloro-o-cresol		
18	C.I. フルオレセントブライトナー-271		
19	N,N-ジシクロヘキシル・2-ベンゾチアゾールスルフェンアミド		
20	N-フェニル・N'-イソプロピル p-フェニレンジアミン		
21	o-sec-ブチルフェノール		
22	α,4-ジクロロトルエン		
23	アクリル酸 2-(ジメチルアミノ)エチルエステル	