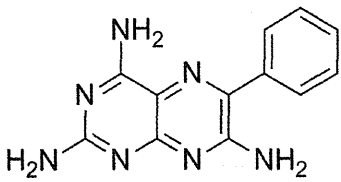
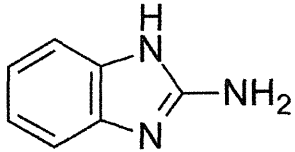
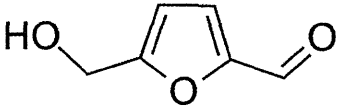
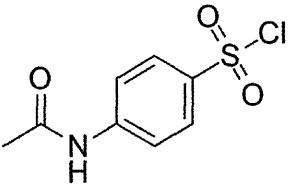
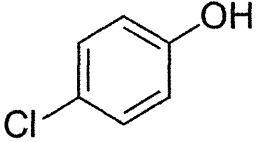


表 2

検証化合物 10 化合物

1		m0078	triamterene	-
2		m0081	2-aminobenzimidazole	-
3		m0121	5-hydroxymethylfurfural	-
4		m0283	4-(acetylamino)benzenesulfonyl chloride	
5		m0302	4-chlorophenol	+

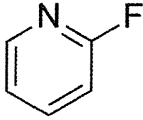
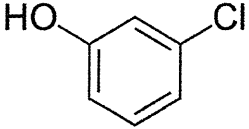
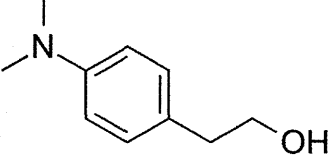
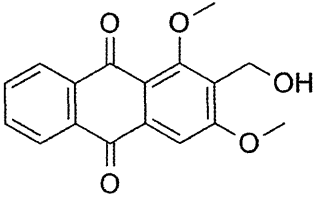
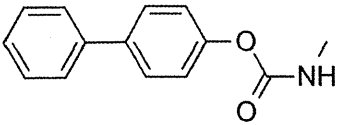
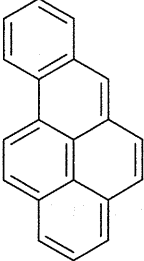
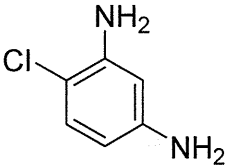
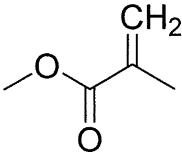
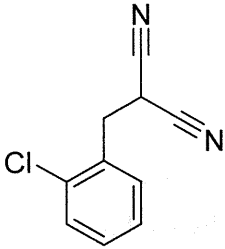
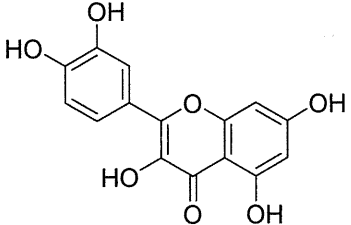
6		m0465	2-fluoropyridine	+
7		m0536	3-chlorophenol	+
8		m0577	4-(dimethylamino)benzyl alcohol	+
9		m0663	2-(hydroxymethyl)-1,3-dimethoxyanthraquinone	-
10		m0814	p-biphenyl n-methylcarbamate	+

表 3

追加検証化合物 10 化合物

	Structure	ID	Name	AMES
1		c0001	benzo[a]pyrene	+
2		c0021	4-chloro-m-phenylenediamine	+
3		c0043	methyl methacrylate	-
4		c0047	o-chlorobenzal malononitrile	-
5		c0054	quercetin	+

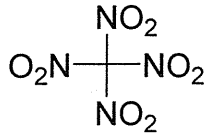
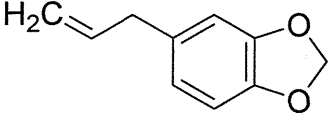
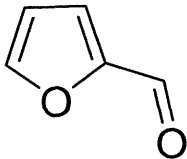
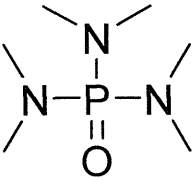
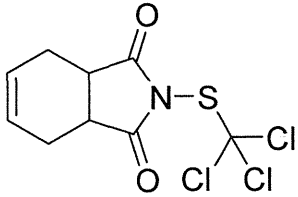
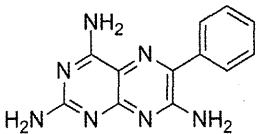
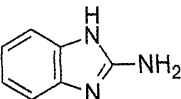
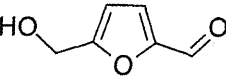
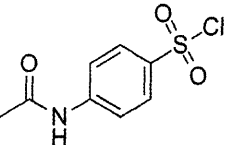
6		c0056	tetranitromethane	+
7		c0062	safrole	-
8		c0075	furfural	-
9		c0082	hexamethylphosphoramide	-
10		c0083	captan	+

表4 類似度 90%

	structure	ID	実測値	T1(5067 件) 類似度 sim90% * 実測値が矛盾した化合物(22)を除く * 検証化合物自身を学習母集団から除外する (重複なし)				モデルの descriptor 件数 (iMLR)	予測値	予測値	予測値	予測値
				(iMLR, sim90)	(iMLR, sim90)	(iMLR, sim90)	(iMLR, sim90)		total	pos	neg	ratio
									予測値	予測値	予測値	予測値
1		m0078	-	799	544	255	0.47	24	+	+	+	+
2		m0081	-	921	607	314	0.52	39	+	+	+	+
3		m0121	-	992	466	526	0.89	30	+	+	-	+
4		m0283	-	107	50	57	0.88	43	-	-	+	-

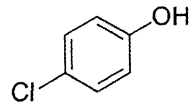
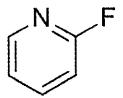
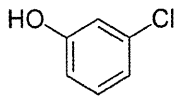
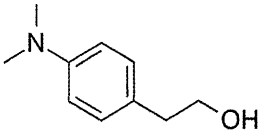
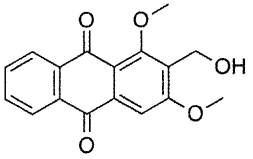
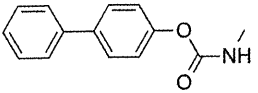
5		m0302	+	1584	917	667	0.73	53	-	-	+	-
6		m0465	+	771	478	293	0.61	38	-	+	-	+
7		m0536	+	1488	862	626	0.73	44	-	-	-	-
8		m0577	+	902	467	435	0.93	29	+	-	-	-
9		m0663	-	576	263	313	0.84	20	+	+	+	+
10		m0814	+	163	85	78	0.92	17	+	+	+	+

表5 類似度 95%

	structure	ID	実測値	T1(5067件) 類似度 sim95% * 実測値が矛盾した化合物(22)を除く * 検証化合物自身を学習母集団から除外する (重複なし)				モデルの descriptor 件数(iMLR)	予測値	予測値	予測値	予測値
				(iMLR, sim95)	(iMLR, sim95)	(iMLR, sim95)	(iMLR, sim95)		NN	TILSQ	SVM	ADA
				total	pos	neg	ratio		予測値	予測値	予測値	予測値
1		m0078	-	24	23	1	0.04					
2		m0081	-	43	34	9	0.26					
3		m0121	-	12	4	8	0.50					
4		m0283	-	5	1	4	0.25					

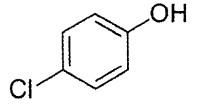
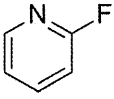
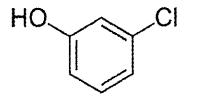
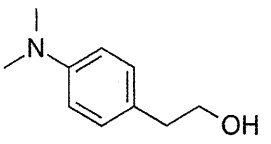
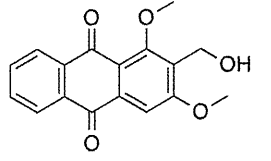
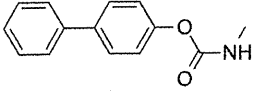
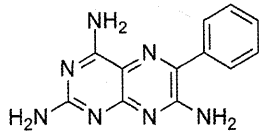
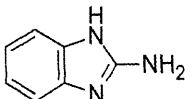
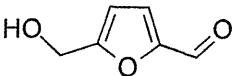
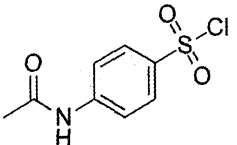
5		m0302	+	193	70	123	0.57	20	-	+	+	-
6		m0465	+	48	24	24	1.00	12	-	+	-	+
7		m0536	+	159	52	107	0.49	17	-	-	-	-
8		m0577	+	11	8	3	0.38					
9		m0663	-	30	24	6	0.25					
10		m0814	+	8	6	2	0.33					

表6 類似度 85%

	structure	ID	実測値	T1(5067 件) 類似度 sim85% * 実測値が矛盾した化合物(22)を除く * 検証化合物自身を学習母集団から除外する (重複なし)				モデルの descriptor 件数(iMLR)	予測値	予測値	予測値	予測値
				(iMLR, Sim85)	(iMLR, Sim85)	(iMLR, Sim85)	(iMLR, Sim85)		NN	TILSQ	SVM	ADA
				total	pos	neg	ratio		予測値	予測値	予測値	予測値
1		m0078	-	2369	1468	901	0.61	52	+	+	+	+
2		m0081	-	2495	1495	1000	0.67	63	-	+	+	+
3		m0121	-	3218	1864	1354	0.73	57	+	+	+	+
4		m0283	-	823	395	428	0.92	32	+	+	+	+

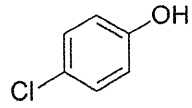
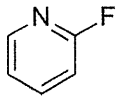
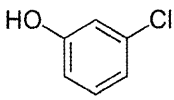
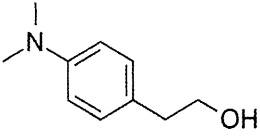
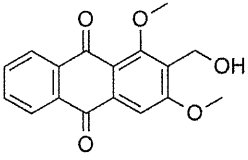
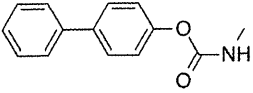
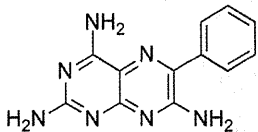
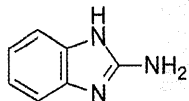
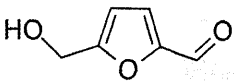
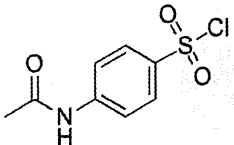
5		m0302	+	3340	1986	1354	0.68	58	-	+	-	-
6		m0465	+	2168	1243	925	0.74	55	-	-	+	+
7		m0536	+	3233	1933	1300	0.67	64	-	+	-	-
8		m0577	+	3270	1968	1302	0.66	56	-	+	-	-
9		m0663	-	2783	1538	1245	0.81	48	+	+	+	+
10		m0814	+	1800	971	829	0.85	46	-	+	-	-

表 7

	structure	ID	実測値	+max	-max	+min	-min
				陽性化合物 最大類似度	陰性化合物 最大類似度	陽性化合物 最少類似度	陰性化合物 最少類似度
				予測値	予測値	予測値	予測値
1		m0078	-	0.9666	0.9565	0.85	0.85
2		m0081	-	0.9827	0.9673	0.85	0.85
3		m0121	-	0.9586	0.9621	0.85	0.85
4		m0283	-	0.9532	0.9734	0.85	0.85

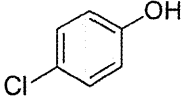
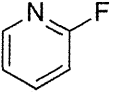
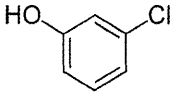
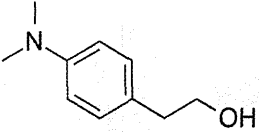
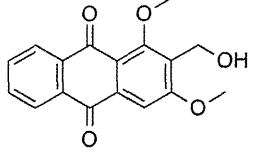
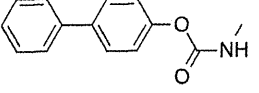
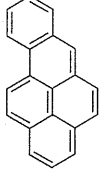
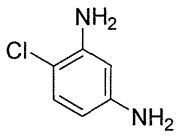
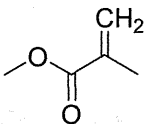
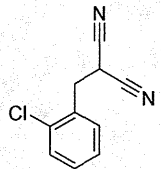
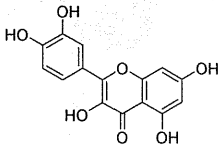
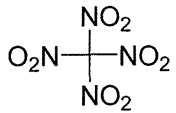
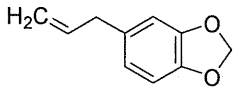
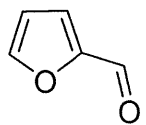
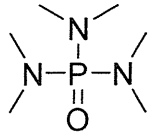
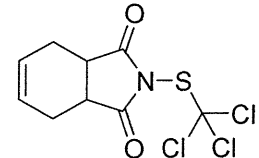
5		m0302	+	0.9795	0.9795	0.85	0.85
6		m0465	+	0.9795	0.9795	0.85	0.85
7		m0536	+	0.9743	0.9795	0.85	0.85
8		m0577	+	0.9673	0.956	0.85	0.85
9		m0663	-	0.9769	0.9669	0.85	0.85
10		m0814	+	0.9736	0.9671	0.85	0.85

表 8 追加検証化合物 類似度 90%

	structure	ID	実測値	類似度 sim90%類似 学習母集団				予測値	最も類似し ている学習 母集団
				total	pos	neg	ratio		
1		c0001	+	1464	827	637	0.77	+	+
2		c0021	+	1458	882	576	0.65	+	+
3		c0043	-	135	42	93	0.45	-	-
4		c0047	-	572	272	300	0.91	+	+
5		c0054	+	1367	797	570	0.72	-	-
6		c0056	+	1	1	0	0.00		+
7		c0062	-	630	291	339	0.86	-	-
8		c0075	-	1226	647	579	0.89	-	-

9		c0082	-	204	85	119	0.71	+	+
10		c0083	+	1	1	0	0.00		+

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 第二室長

研究要旨

本年度は昨年度までの研究事業で行った部分構造によるプレカテゴライゼーションを用いた毒性予測において、全ての予測法で誤分類された 66 件の化合物を、予測したい化合物（ターゲット分子）とした。このターゲット分子の構造の精密化、高度化に対応するため、エネルギー安定構造である三次元構造を求めた。

A. 研究目的

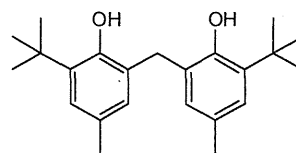
構造活性相関をより高度化するためには、そのもととなる化学物質の構造を高度化する必要がある。そこで化学計算による化学物質の精密な構造データの取得を目的とした。分子力学法と配座探索法（コンフォメーションサーチ）を用いて化学物質の精密な三次元構造を求めることとした。

B. 研究方法

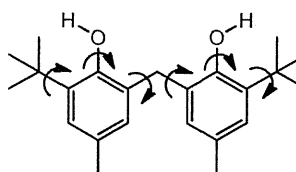
化学計算による化合物の精密な構造データの取得を行った。誤分類された 66 件の化合物について分子力学計算（MMFF, OPLS2005 力場等）を用いたコンフォメーション探索により最安定構造を計算した。ソフトウェアはシュレディンガー社の Macromodel を用いた。

最安定構造を求める方法論

(I) 初期座標の入力



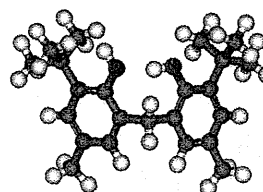
(II) 配座探索により最安定構造（グローバルミニマム）を求める



(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。

C. 研究結果

本プロジェクトで用いた、誤分類された 66 件の化合物について最安定構造 (最安定コンフォーマー) を計算した。(表 1)

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

本プロジェクトで用いた、誤分類された 62 件の化合物について最安定構造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)

栗原正明

コンピュータシミュレーションによる違法ドラッグの活性予測

YAKUGAKU ZASSHI, 133, 13-16 (2013)

Demizu, Y., Nagoya, S., Shirakawa, M., Kawamura, M., Yamagata, N., Sato, Y., Doi, M., Kurihara, M.; Development of stapled short helical peptides capable of inhibiting vitamin D receptor (VDR)-coactivator interactions; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 23, 4292-4296(2013)

N. Sakakibara, T. Hamasaki, M. Baba, Y. Demizu, M. Kurihara, K. Irie, M. Iwai, E. Asada, Y. Kato, T. Maruyama; Synthesis and evaluation of novel 3-(3,5-dimethylbenzyl)-uracil analogs as potential anti-HIV-1 agents *Bioorg. Med. Chem.*, 21, 5900-5906(2013)

I. Kato, M. Oba, M. Kurihara, Y. Takano, M. Tanaka; Synthesis of Cyclic α,α -Disubstituted Amino Acid Bearing a Pendent Chiral Center; *Peptide Science* 2012,

129-130 (2013)

A. Imanishi, M. Oba, Y. Demizu, M. Kurihara, M. Doi, H. Takazaki, H. Suemune, M. Tanaka; Synthesis of Chiral Five-membered Ring Amino Acids with an Azido Group, and Their Peptides; *Peptide Science 2012*, 131-132 (2013)

T. Sugiyama, Y. Imamura, Y. Demizu, M. Kurihara, M. Takano, A. Kittaka; Synthesis of b-Chiral Peptide Nucleic Acids Bearing Lysine Side Chains; *Peptide Science 2012*, 385-386 (2013)

N. Yamazaki, Y. Demizu, Y. Sato, M. Doi, M. Kurihara; Helical Foldamer Containing a Combination of Cyclopentane-1,2-diamine and 2,2-Dimethylmalonic Acid; *J. Org. Chem.*, 2013, 78, pp 9991–9994

M. Oba, N. Ishikawa, Y. Demizu, M. Kurihara, H. Suemune, M. Tanaka; Helical Oligomer with Changeable Chiral Acetal Moiety; *Eur. J. Org. Chem.* 2013, 7679–7682

Y. Demizu, H. Yamashita, N. Yamazaki, Y. Sato, M. Doi, M. Tanaka, M. Kurihara; Oligopeptides with equal amounts of l- and d-amino acids may prefer a helix screw sense; *J. Org. Chem.*, 2013, 78, 12106–12113

2. 学会発表

栗原正明, 出水庸介, 佐藤由紀子; QSARによる化学物質の有害性予測法の開発
日本薬学会第133年会(2013/03/28-30, 横浜)

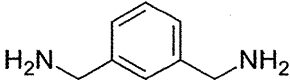
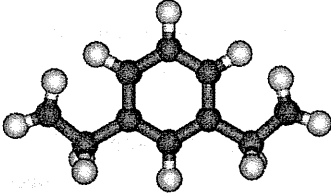
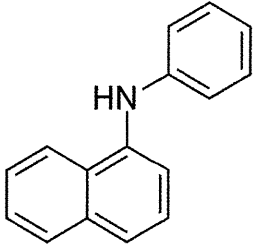
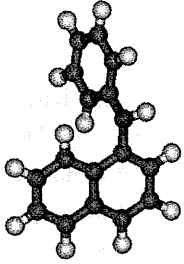
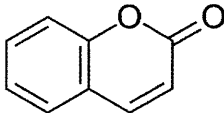
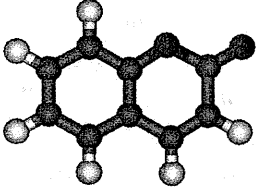
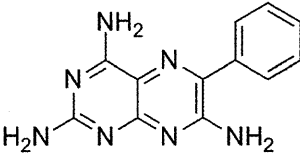
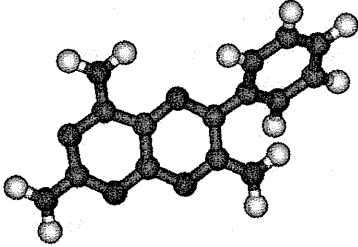
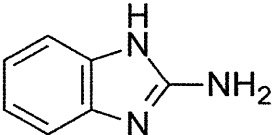
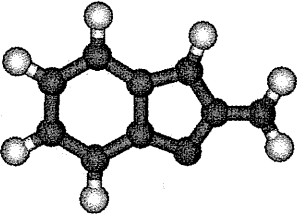
栗原正明, 佐藤由紀子, 出水庸介; コンピュータシミュレーションによる違法ドラッグの活性予測
日本薬学会第133年会(2013/03/28-30, 横浜)

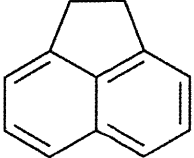
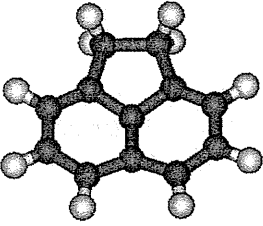
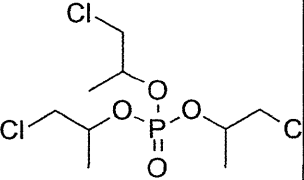
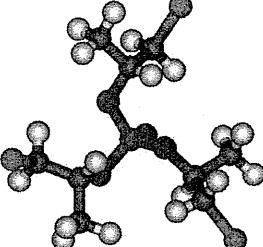
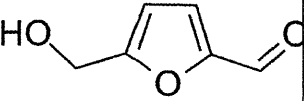
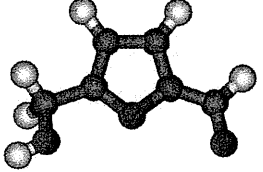
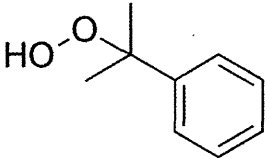
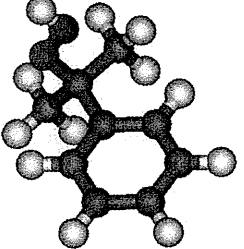
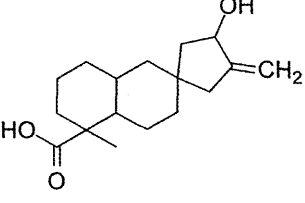
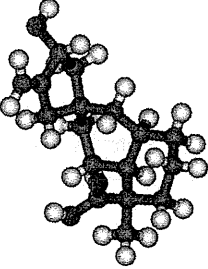
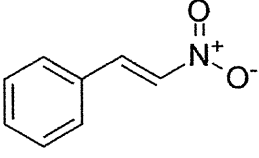
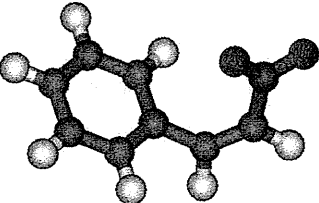
H. 知的財産権の出願・登録状況

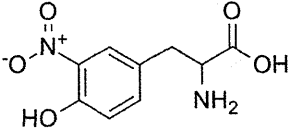
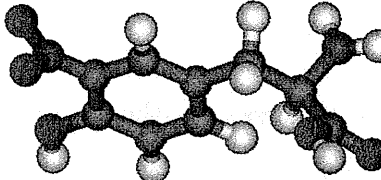
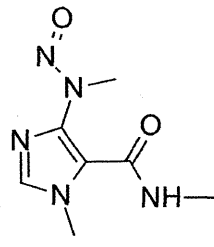
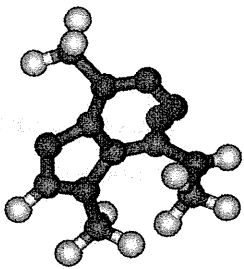
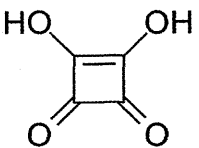
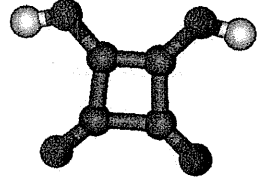
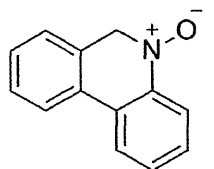
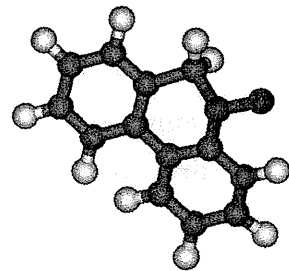
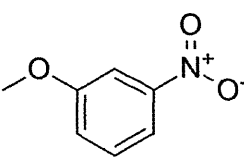
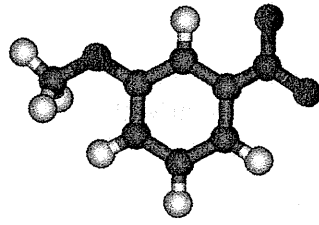
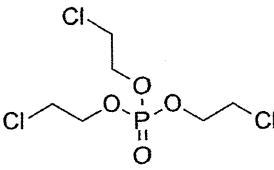
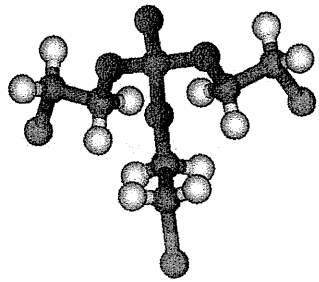
なし

表 1

今までの予測モデルで必ず誤分類される化合物

	Name	Structure	3D Structure
1	m-xylylenediamine		
2	N-phenyl-1-naphthylamine		
3	coumarin		
4	triamterene		
5	2-aminobenzimidazole		

6	acenaphthene		
7	tris(1-chloro-2-propyl)phosphate		
8	5-hydroxymethylfurfural		
9	cumene hydroperoxide		
10	steviol		
11	beta-nitrostyrene		

12	3-nitro-l-tyrosine	 <p>Chemical structure of 3-nitro-L-tyrosine, showing a benzene ring with a nitro group (NO₂) at the 3-position and a hydroxyl group (OH) at the 4-position, attached to a side chain containing an amino group (NH₂) and a carboxylic acid group (COOH).</p>	 <p>Ball-and-stick model of 3-nitro-L-tyrosine, showing the spatial arrangement of atoms in the molecule.</p>
13	mononitrosocaffeine	 <p>Chemical structure of mononitrosocaffeine, showing a caffeine ring system with a nitroso group (NO) attached to one of the nitrogen atoms.</p>	 <p>Ball-and-stick model of mononitrosocaffeine, showing the spatial arrangement of atoms in the molecule.</p>
14	3,4-dihydroxy-3-cyclobutene-1,2-dione	 <p>Chemical structure of 3,4-dihydroxy-3-cyclobutene-1,2-dione, showing a four-membered ring with two carbonyl groups (C=O) and two hydroxyl groups (OH) attached to the ring.</p>	 <p>Ball-and-stick model of 3,4-dihydroxy-3-cyclobutene-1,2-dione, showing the spatial arrangement of atoms in the molecule.</p>
15	2-nitrobiphenyl	 <p>Chemical structure of 2-nitrobiphenyl, showing two benzene rings connected by a single bond, with a nitro group (NO₂) attached to the second carbon of one of the rings.</p>	 <p>Ball-and-stick model of 2-nitrobiphenyl, showing the spatial arrangement of atoms in the molecule.</p>
16	m-nitroanisole	 <p>Chemical structure of m-nitroanisole, showing a benzene ring with a methoxy group (OCH₃) and a nitro group (NO₂) attached to the ring at the meta position.</p>	 <p>Ball-and-stick model of m-nitroanisole, showing the spatial arrangement of atoms in the molecule.</p>
17	tris(chloroethyl)phosphate	 <p>Chemical structure of tris(chloroethyl)phosphate, showing a central phosphorus atom (P) bonded to three ethyl groups, each with a chlorine atom (Cl) attached to the terminal carbon, and one double-bonded oxygen atom (O).</p>	 <p>Ball-and-stick model of tris(chloroethyl)phosphate, showing the spatial arrangement of atoms in the molecule.</p>