

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告（業務項目）

難治性固形がんに有効なPARG阻害剤の実用化研究(新規PARG阻害剤の開発):新規PARG阻害剤の分子設計に関する研究

担当責任者 石川 吉伸 静岡県立大学 大学院薬学研究院 准教授

研究要旨 既知のPARG阻害剤に関して定量的構造活性相関(QSAR)解析を試み、QSARモデル式を構築した。このモデル式を用いて、新規化合物のPARG阻害活性の予測を行った。

#### A．研究目的

これまでに研究班で見出された 80 種類の MO 化合物の PARG 阻害活性値と、その分子特性を表現する多くの記述子(descriptor)との関係式を構築する定量的構造活性相関(QSAR)解析を試みた。さらに構築したモデル関係式を用いて、研究班で合成された化合物の PARG 阻害活性の予測を行った。

#### B．研究方法

PARG 阻害活性既知の MO 化合物( $-6.0 < \log IC_{50} < -4.0$ )の化学構造を描画後、配座発生プログラム Balloon と量子化学計算プログラム MOPAC を用いて三次元構造を生成し配座解析後、最安定構造を決定した。記述子計算プログラム PaDEL-descriptor を用いて安定構造の記述子の計算を行い、それらと MO 化合物の阻害能との間での QSAR モデル式の構築を、QSAR プログラム McQSAR を用いて行った。活性未知化合物についても最安定構造の決定と記述子の計算を行い、構築した QSAR モデル式を

用いて未知化合物の  $\log IC_{50}$  値の予測を行った。

#### C．研究結果

上記の方法に基づき QSAR 解析を行ったところ、決定係数( $R^2$ ) = 0.68 の線形モデル式を構築できた。モデル式から計算された 80 種の MO 化合物の  $\log IC_{50}$  値と実験  $\log IC_{50}$  値との残差は 0.6 以内に収まった。このモデル式を用いて未知化合物の  $\log IC_{50}$  値の予測を行ったところ、その後アッセイにより判明した実験  $\log IC_{50}$  値との残差は 0.1~1.2 であった。またこのモデル式により予想された PARG 阻害活性能と A549 がん細胞に対する増殖抑制能には正の相関が見られた。

#### D．考察

上記プログラムの使用により、良好な QSAR モデル式を構築できた。しかし、新規に合成された化合物の PARG に対する  $\log IC_{50}$  値の予測を行ったが、残差が大きく、あまりよい結果だとはいえないので、

改善の必要があるといえた。興味深いことに、モデル式は A549 に対する阻害能の予測能が高そうであった。このことから、PARG 阻害能と A549 に対する増殖抑制能には関連があることが示唆された。

## E . 結論

適切なコンピュータプログラムの使用により、新規 PARG 阻害剤の分子設計に有効な QSAR モデルを構築した。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

1) Islam R, Koizumi F, Kodera Y, Inoue K, Okawara T, Masutani M. Design and synthesis of phenolic hydrazide hydrazones as potent poly(ADP-ribose) glycohydrolase (PARG) inhibitors. Bioorg Med Chem Lett. 24(16):3802-6, 2014.

### 2. 学会発表

1) 益谷美都子、藤森浩彰、原田博美、光畑元晴、高村 岳樹 Poly(ADP-ribose)代謝と ribosyladenosine 及び ribosylinosine **第 87 回日本生化学会大会 シンポジウム**、京都市(2014 年 10 月 16 日).

## G . 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

新規抗がん剤 (特許出願予定)

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

