

分担研究報告書

コンピュータシミュレーションによる危険ドラッグの 有害性予測法に関する研究

分担研究者：栗原正明（国際医療福祉大学 薬学部）

【研究要旨】

危険ドラッグ及び関連化合物を速やかに規制するためには、それらの迅速な評価法が必要である。それには、インシリコ活性予測法が有効である。本研究では、コンピュータを用いた化学計算によるインシリコ評価法を用いて危険ドラッグの活性予測を行い、危険ドラッグの規制、特に包括指定の範囲を決める等のデータを供するための新規評価法の開発を行うことを目的とする。これまでは、インシリコ活性予測法として主に QSAR を用いてきたが、本年度は化合物の構造類似性に基づいた予測法の可能性について検討した。

A. 研究目的

危険ドラッグが大きな社会問題となっている。そこで、危険ドラッグを速やかに規制するためには、違法ドラッグの迅速な評価法が必要である。それには、インシリコ活性予測法が有効である。本研究では、コンピュータを用いた化学計算によるインシリコ評価法を用いて危険ドラッグの活性予測を行い、危険ドラッグの規制、特に包括指定の範囲を決めるデータを供することを目的とする。本年度はカチノン系化合物の構造類似性に基づいた予測法の可能性について検討した。

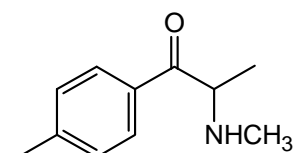


Fig. 1. 4-methylmethcathinone

いずれも化学計算パッケージ MOE (CCG 社) を用いた。活性が既知の化合物として 1~10 の化合物 (Fig. 2) を用いた。(Table 1) 活性値は (+)-アンフェタミン (1 mg/kg) で弁別したラットを用いて般化試験を行った際の構造類似化合物 1~10 の実測活性値 (ED₅₀ 値) を採用した。

B. 研究方法

カチノン系化合物 4-メチルメトカチノン (Fig. 1) の活性値を予測した。活性予測は 2 つの方法で行った。2D-QSAR (定量的活性相関) とファーマコフォアフィンガープリント法である。

C. 研究結果

2D-QSAR (定量的活性相関) 法
AutoQuaSAR 法を使って妥当な QSAR モデル式を構築し、4-メチルメトカチノンの活性値を予測した。QSAR モデル式で用いた記述子は、MOE 上で動作する AutoQuaSAR プログラムによって、MOE に搭載されている 184 のすべて

の 2D 記述子から選択されたものである。QSAR 式は交差検定の R^2 (相関係数の 2 乗) が最も良いものを用いた (Fig.2)。

相関係数の二乗(R^2) = 0.84

交差検定の相関係数の二乗(XR^2) = 0.92

QSAR 式

pIC50 = 1.40145

- 0.0365513 * PEOE_VSA-0

- 0.0848188 * PEOE_VSA-1

- 0.0168429 * SMR_VSA2

+0.0168429 * SlogP_VSA5

ファーマコフォアフィンガープリント法
化学構造の類似性のみによる評価法として、
ファーマコフォアフィンガープリント法による評価を行った。2 点のファーマコフォアのグラフ距離で分子の類似性を評価する TGD 法を用いた。活性の強い化合物 2、5 をテンプレートとして構造の類似性を算定した。化学構造の類似性と活性値との相関から 4-メチルメトカチノンの活性値を予測した (Fig. 3)。

麻薬、覚せい剤、指定薬物を含む構造類似化合物 10 化合物の活性 (既知) と比較するために、ファーマコフォアフィンガープリント法及び 2D-QSAR (定量的活性相関) 法の 2 方法で評価した。4-メチルメトカチノンは、どちらの方法でもこれら規制化合物群と同程度の活性があることが予測された。

D. 考察

構造類似性に基づいた予測法であるファーマコフォアフィンガープリント法及び 2D-QSAR (定量的活性相関) 法の 2 方法で評価した。4-メチルメトカチノンは、どちらの方法でもこれら規制化合物群と同程度の活性があることが予測された。

E. 結論

化合物の構造類似性に基づいた予測法の可能性について検討した。この結果から、化合物の構造類似性に基づいた予測法は QSAR 法とともに用いることのできる方法論としての可能性を明らかにした。

F. 参考文献

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 栗原正明

分子の構造と機能 - 規制薬物編 -
医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス,
2017, 48, 809-815

2) Misawa T, Tanaka K, Demizu Y, Kurihara M.;
Efficient synthesis of a multi-substituted
diphenylmethane skeleton as a steroid mimetic.
Bioorg Med Chem Lett. 2017, 27, 2590-2593.

3) K. Okuhira, T. Shoda, R. Omura, N. Ohoka, T. Hattori, N. Shibata, Y. Demizu, R. Sugihara, A. Ichino, H. Kawahara, Y. Itoh, M. Ishikawa, Y. Hashimoto, M. Kurihara, S. Itoh, H. Saito, M. Naito; Targeted Degradation of Proteins Localized in Subcellular Compartments by Hybrid Small Molecules.
Mol. Pharmacol., 2017, 91, 159-166.

4) H. Yamashita, T. Misawa, M. Oba, M. Tanak, M. Naito, M. Kurihara, Y. Demizu,; Development of helix-stabilized cell-penetrating peptides containing cationic α,α -disubstituted amino acids as helical promoters. *Bioorg. Med. Chem.*, 2017, 25, 1846-1851.

5) K. Okitsu, T. Hattori, T. Misawa, T. Shoda, M. Kurihara, M. Naito, Y. Demizu; Development of a small hybrid molecule that mediates degradation of His-tag fused proteins
J. Med. Chem. 2018, 61, 576-582

6) Okitsu K, Misawa T, Shoda T, Kurihara M, Demizu Y.; Development of an ON/OFF switchable fluorescent probe targeting His tag

fused proteins in living cells.
Bioorg Med Chem Lett. 2017, 27, 3417-3422.

- 7) Misawa T, Imamura M, Ozawa Y, Haishima K, Kurihara M, Kikuchi Y, Demizu Y.; Development of helix-stabilized antimicrobial peptides composed of lysine and hydrophobic α,α -disubstituted α -amino acid residues. *Bioorg Med Chem Lett.* 2017, 27, 3950-3953.
- 8) Furukawa K, Oba M, Toyama K, Opiyo GO, Demizu Y, Kurihara M, Doi M, Tanaka M.: Low pH-triggering changes in peptide secondary structures. *Org Biomol Chem.* 2017, 15, 6302-6305.
- 9) Eto R, Oba M, Ueda A, Uku T, Doi M, Matsuo Y, Tanaka T, Demizu Y, Kurihara M, Tanaka M.; Diastereomeric Right- and Left-Handed Helical Structures with Fourteen R -Chiral Centers. *Chemistry.* 2017, 23, 18120-18124.
- 10) Ohoka N, Misawa T, Kurihara M, Demizu Y, Naito M.; Development of a peptide-based inducer of protein degradation targeting NOTCH1. *Bioorg Med Chem Lett.* 2017, 27, 4985-4988.
- 11) Hattori T, Okitsu K, Yamazaki N, Ohoka N, Shibata N, Misawa T, Kurihara M, Demizu Y, Naito M.; Simple and efficient knockdown of His-tagged proteins by ternary molecules consisting of a His-tag ligand, a ubiquitin ligase ligand, and a cell-penetrating peptide. *Bioorg Med Chem Lett.* 2017, 27, 4478-4481.
- 11) Misawa T, Imamura M, Ozawa Y, Haishima K, Kurihara M, Kikuchi Y, Demizu Y.; Development of helix-stabilized antimicrobial peptides composed of lysine and hydrophobic α,α -disubstituted α -amino acid residues. *Bioorg Med Chem Lett.* 2017, 27, 3950-3953.

2. 学会発表 特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況
特許取得、実用新案登録、その他
特になし。

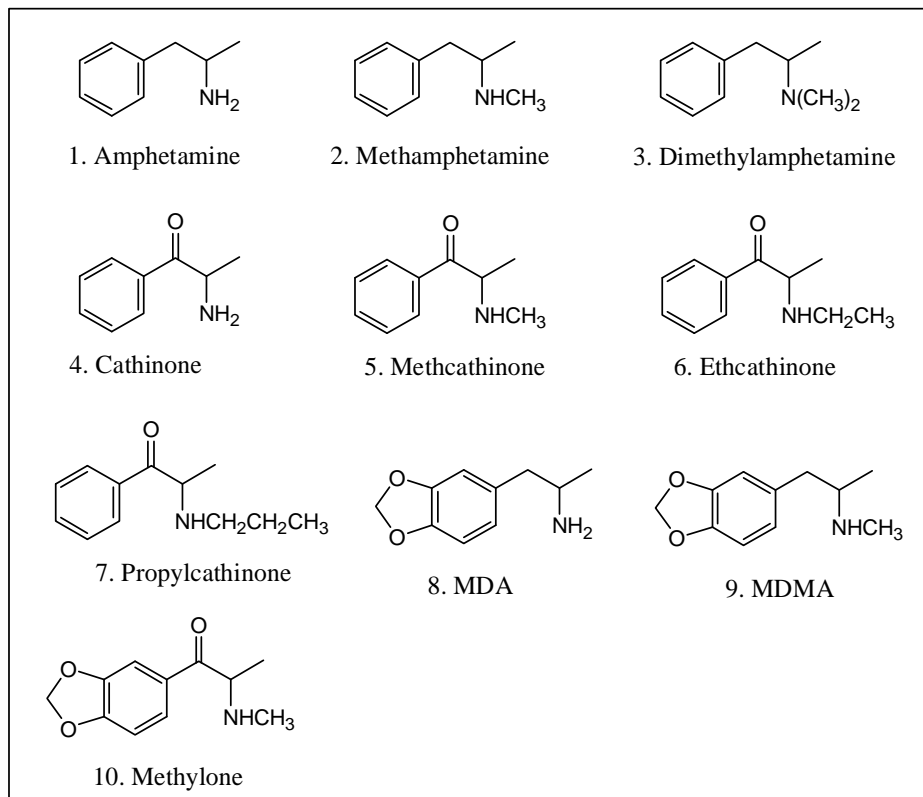


Fig. 1

Table 1 Psychotropic substances

No	Psychotropic substances	Activities* (ED ₅₀ , mg/kg)
1	Amphetamine	0.71
2	(±)-Methamphetamine	0.49
3	(+)-Dimethylamphetamine	2.92
4	(±)-Catinone	0.71
5	(±)-Methcathinone	0.37
6	Ethcathinone	0.77
7	Propylcathinone	2.03
8	MDA	2.29
9	MDMA	1.64
10	Methylone	2.36

*T. A. Dal Cason et al., Pharmacology Biochemistry and Behavior, 58(4) (1997) 1109-1116.

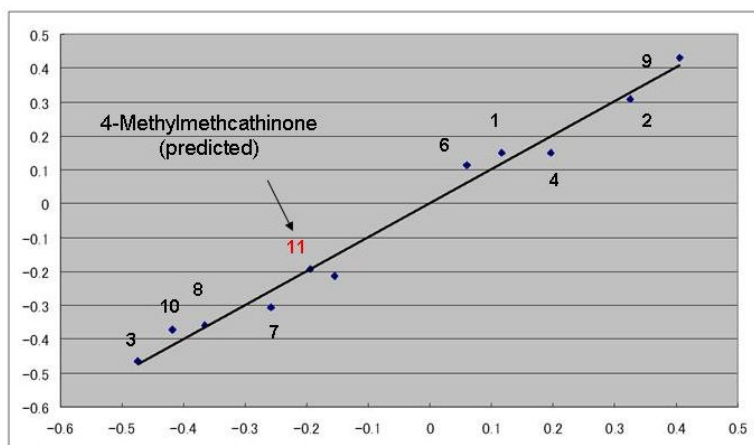


Fig. 2. (X 軸：活性値の予測，Y 軸：活性値)
 相関係数の二乗(R²) = 0.84
 交差検定の相関係数の二乗(XR²) = 0.92

QSAR 式

$$pIC_{50} = 1.40145$$

$$- 0.0365513 * PEOE_VSA-0$$

$$- 0.0848188 * PEOE_VSA-1$$

$$- 0.0168429 * SMR_VSA2$$

$$+ 0.0168429 * SlogP_VSA5$$

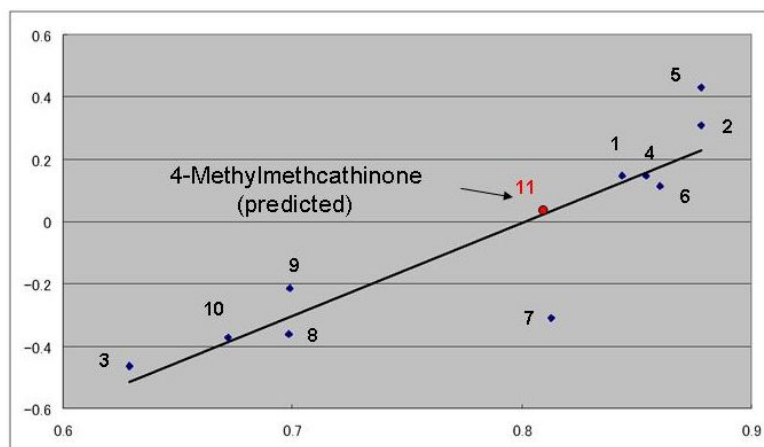


Fig. 3.

化学構造の類似性と活性値との相関から 4-メチルメトカチノンの活性値を予測した。
 (X 軸：構造の類似性，Y 軸：活性値)