

平成 27～29 年度厚生労働科学研究費補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)  
総括研究報告書 (H27-医薬 A-一般-002)  
危険ドラッグおよび関連代謝産物の有害性予測法の確立と乱用実態把握に関する研究

分担研究報告書 [3 年間のまとめ]

## 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)

### 【研究概要】

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。

QSAR (定量的構造活性相関) 法を用いて、さらに新規カチノン系包括規制化合物の活性の予測を行った。側鎖に環構造を有する合成カンナビノイド化合物の活性予測を行った。ドッキングスタディによる活性予測法の開発を行うための準備として、CB1 受容体とカンナビノイドのドッキングスタディを行った。また、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。

### 【緒 言】

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。

#### 1) 新規カチノン系包括規制化合物の活性の予測 (1 年目)

当該年度は運動活性を用いて長鎖アルキル基 (C4～C7) を有するカチノン系化合物の活性予測を行った。国立精神・神経医療センターで測定

したカチノン系化合物の運動活性より QSAR 式を構築した。QSAR 解析には、化学計算パッケージ MOE を用いた。用いた記述子は AutoQSAR プログラムにより MOE に搭載されている全ての 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。構築した QSAR 式 ( $R^2=0.9262$ ,  $XR^2=0.8208$ ) を下に示した。(図 1)

#### 2) 側鎖に環構造を有する合成カンナビノイド化合物の活性予測 (2 年目)

当該年度は、QSAR (定量的構造活性相関) 法を用いて、側鎖に環構造を有する合成カンナビノイド化合物 26 種の活性予測を行った。QSAR 解析には、化学計算パッケージ MOE を用いた。用いた記述子は AutoQSAR プ

ログラムにより MOE に搭載されている全ての 2D 記述子から選択されたものである。活性既知 34 化合物から QSAR 式を作成した。(図 2) 縦軸は CB1 受容体に対する親和性  $K_i$  値の対数、横軸は QSAR 式よりもとめた予測活性値の対数である。BCUT\_SLOGP\_3、PEOE\_VSA-1、Q\_VSA\_FPNEG、VAdjMa、VDistMa、vsa\_hyd は MOE の記述子である。この QSAR 式 ( $R^2=0.894384$ ,  $XR^2=0.841051$ ) を用いて、側鎖に環構造を有する合成カンナビノイド化合物の活性予測を行った。

### 3) 構造類似性に基づいた予測法についての検討 (3 年目)

当該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。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。最も活性の強い化合物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。(図 3)

## 【総括】

カチノン系、合成カンナビノイド系化合物の活性予測を行った。方法は QSAR 法を用いた。QSAR 解析には、化学計算パッケージ MOE を用いた。用いた記述子は AutoQSAR プログラムにより MOE に搭載されている全ての 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。それぞれ、適切な QSAR モデルを構築できた。また、今後重要となる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。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。

最も活性の強い化合物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。

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。

## 【研究業績】

### 1. 論文発表

- 1) 栗原正明, 危険ドラッグ規制の戦略, 日本薬理学会雑誌, 146, 315-320(2015)
- 2) T. Shoda, M. Kato, R. Harada, T. Fujisato, K. Okuhira, Y. Demizu, H. Inoue, M. Naito, M. Kurihara; Synthesis and evaluation of tamoxifen derivatives with a long alkyl side chain as selective estrogen receptor down-regulators; Bioorg. Med. Chem., 23, 3091-3096(2015)
- 3) Y. Demizu, H. Yamashita, M. Doi, T. Misawa, M. Oba, M. Tanaka, and M. Kurihara; Topological Study of the Structures of Heterochiral Peptides Containing Equal Amounts of l-Leu and d-Leu; J. Org. Chem., 2015, 80, 8597-603.
- 4) Misawa, T, Yorioka, M, Demizu, Y, Noguchi-Yachide, T, Ohoka, N, Kurashima-Kinoshita, M, Motoyoshi, H, Nojiri, H, Kittaka, A, Makishima, M, Naito, M, Kurihara, M., Effects of alkyl side chains and terminal hydrophilicity on vitamin D receptor (VDR) agonistic activity based on the diphenylpentane skeleton, Bioorg. Med. Chem. Lett., 25, 5362-5366 (2015)
- 5) Demizu Y, Misawa T, Nagakubo T, Kanda Y, Okuhira K, Sekino Y, Naito M, Kurihara M. Structural development of stabilized helical peptides as inhibitors of estrogen receptor (ER)-mediated transcription. Bioorg. Med. Chem., 23, 4132-4138 (2015)
- 6) T. Misawa, Y. Demizu, M. Kawamura, N.

- Yamagata, M. Kurihara; Structural development of stapled short helical peptides as vitamin D receptor (VDR)–coactivator interaction inhibitors; *Bioorg. Med. Chem.*, 23, 1055–1061 (2015)
- 7) Y. Demizu, H. Yamashita, T. Misawa, M. Doi, M. Tanaka, M. Kurihara; Effects of D-Leu residues on the helical secondary structures of L-Leu-based nonapeptides; *Chem. Pharm. Bull.* 63, 218–224 (2015)
- 8) H. Yamashita; Y. Demizu; T. Misawa; T. Shoda; M. Kurihara; Synthesis of a bis-cationic $\alpha,\alpha$ -disubstituted amino acid (9-amino-bispidine-9-carboxylic acid) and its effects on the conformational properties of peptides; *Tetrahedron*, 71, 2241–2245(2015)
- 9) 栗原正明 , インシリコによる活性(毒性)予測法の応用 - 危険ドラッグの包括規制、変異原生の予測 -  
産業医学レビュー , 29, 111-119 (2016)
- 10) Shoda, T., Kato, M., Fujisato, T., Misawa, T., Demizu, Y., Inoue, H., Naito, M., Kurihara, M.; Synthesis and evaluation of raloxifene derivatives as a selective estrogen receptor down-regulator. *Bioorg. Med. Chem.*, 2016, 24, 2914-2919.
- 11) Demizu, Y., Ohoka, N., Nagakubo, T., Yamashita, H., Misawa, T., Okuhira, K., Naito, M., Kurihara, M.; Development of a peptide-based inducer of nuclear receptors degradation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2016, 2655-2658.
- 12) Demizu Y, Shibata N, Hattori T, Ohoka N, Motoi H, Misawa T, Shoda T, Naito M, Kurihara M.; Development of BCR-ABL degradation inducers via the conjugation of an imatinib derivative and a cIAP1 ligand. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2016, 26, 4865-4869.
- 13) Shoda T, Kato M, Fujisato T, Demizu Y, Inoue H, Naito M, Kurihara M.; Tamoxifen and fulvestrant hybrids showed potency as selective estrogen receptor down-regulators. *Med. Chem.*, 2016, 12, (E-pub ahead of print), DOI: 10.2174/1573406412666160805101408
- 14) 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
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) H. Yamashita, T. Misawa, M. Oba, M. Tanaka, M. Naito, M. Kurihara, Y. Demizu; Development of helix-stabilized cell-penetrating peptides containing cationic  $\alpha,\alpha$ -disubstituted amino acids as helical promoters *Bioorg. Med. Chem.*, 2017, 25, 1846–1851.
- 18) 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
- 19) 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.

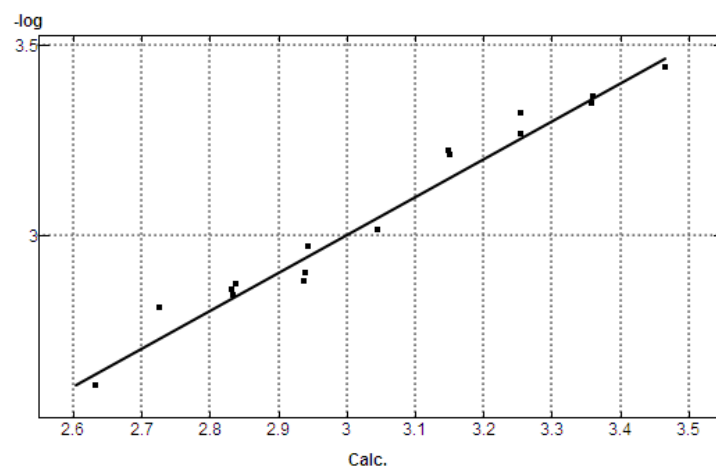
- 20) Misawa T, Imamura M, Ozawa Y, Haishima K, Kurihara M, Kikuchi Y, Demizu Y.; Development of helix-stabilized antimicrobial peptides composed of lysine and hydrophobic  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acid residues. Bioorg Med Chem Lett. 2017, 27, 3950-3953.
- 21) Furukawa K, Oba 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.
- 22) 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  $\alpha$ -Chiral Centers. Chemistry. 2017, 23, 18120-18124.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) 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  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acid residues. Bioorg Med Chem Lett. 2017, 27, 3950-3953.

特許取得：特になし  
 実用新案登録：特になし  
 その他：特になし

## 2. 学会発表

- 1) 栗原正明：in silico 活性予測法の応用-危険ドラッグの包括規制，変異原性の予測-  
 日本環境変異原学会第 45 回大会(2016.11)

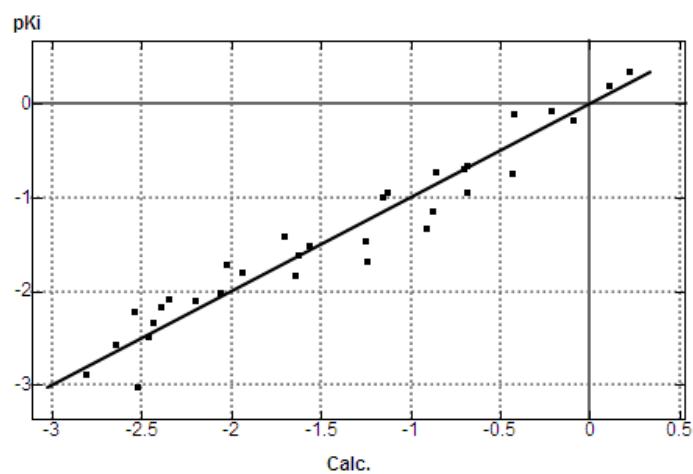
## 3. 知的財産権の出願・登録状況



Const.	*	Desc.	
+ 3.445340			
+ 0.010145	*	PEOE_VSA-1	Total negative 1 vdw surface area
+ 0.018616	*	SlogP_VSA0	Bin 0 SlogP (-10, -0.40]
- 0.010260	*	SlogP_VSA8	Bin 8 SlogP ( 0.30, 0.40]

$R^2=0.9262$ ,  $XR^2=0.8208$

☒ 1



Const.	*	Desc.	
+ 467.8140			
+ 25.29820	*	BCUT_SLOGP_3	
+ 0.037476	*	PEOE_VSA-1	
+ 88.02430	*	Q_VSA_FPNEG	
- 440.4460	*	VAdjMa	
+ 228.2090	*	VDistMa	
- 0.170360	*	vsa_hyd	

$R^2=0.894384$

$XR^2=0.841051$

☒ 2

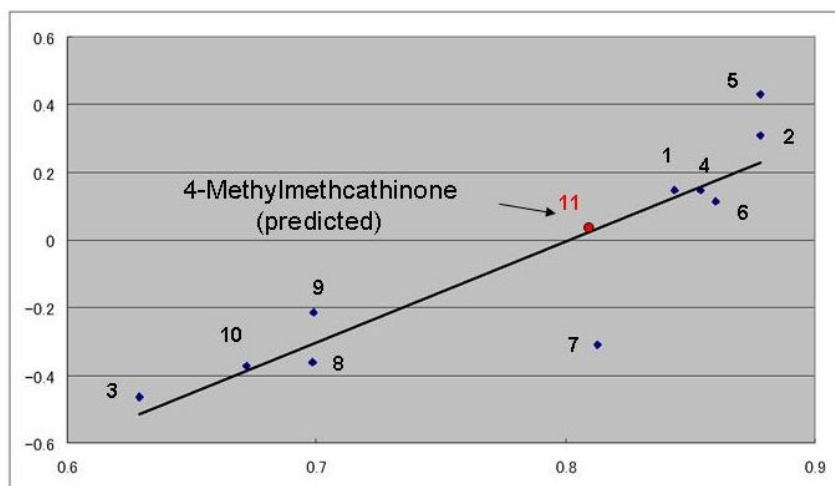


図3 4-メチルメトカチノンの活性予測値  
化学構造の類似性と活性値との相関から 4-メチルメトカチノンの活性値を予測した。