

分担研究報告書

コンピュータシミュレーションによる有害性予測法の開発

分担研究者：栗原正明 (国際医療福祉大学 薬学部)

研究協力者：湯山円晴 (国際医療福祉大学 薬学部)

【研究要旨】

[緒言] 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開発が重要である。有効な評価法の一つとしてインシリコ活性予測法が挙げられる。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。

[結果] 活性既知のフェンタニル類縁化合物 8 種類を用いてドッキングスタディを行った。各種計算条件を変更することで活性予測値と実測値の相関向上が見られた。

[考察] 評価関数や結合サイト等の条件を見直すことで相関が向上する傾向が見られた。今後、評価化合物を増やして検討を行うことにより、フェンタニル類縁化合物包括規制への布石とすることができると考えられる。

A. 研究目的

違法ドラッグが依然として大きな社会問題となっている。それに伴い、違法ドラッグの速やか規制が求められており、そのための迅速な評価法開発が急務となっている。迅速な評価法構築を支援するツールとして、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。本年度はフェンタニル類縁体のドッキングスタディについて検討した。

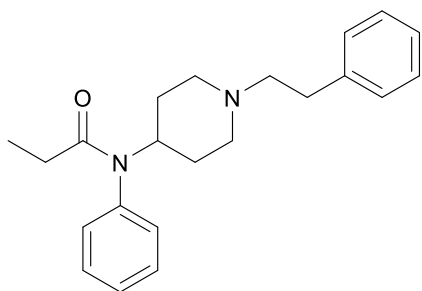


Fig.1. Fentanyl

B. 研究方法

- MOE を用いてドッキングスタディを行った。
- リガンドとして、活性既知のフェンタニル類縁化合物 8 種類を用いた。(Table 1)
- 標的タンパク質オピオイド μ 受容体として、PDB の 6DDE を使用した。(Fig. 2a, b)
- 今回、スコアリング関数は affinity、Alpha

- HB、GB/VI、None、London dG の 5 種類を使用した。
- リガンド結合部位として Dummy site を設定した。

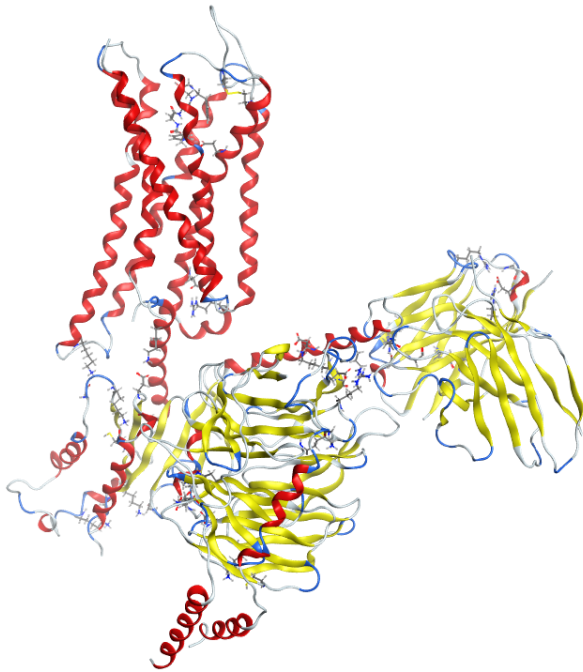


Fig. 2a オピオイド μ 受容体 (6DDE)

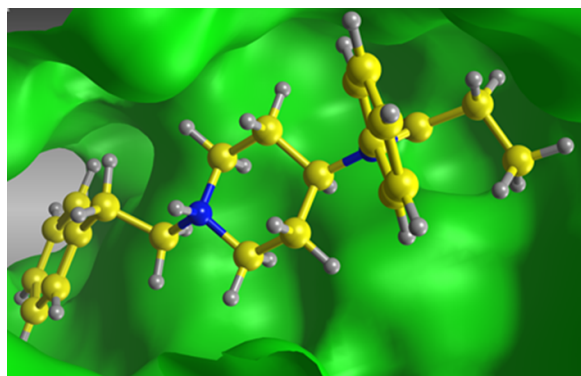


Fig. 2b リガンドと 6DDE のドッキング

C. 研究結果

- MOE を用いてドッキングスタディを行い、評価関数-S を算出した。-S と活性値をプロットした。(Fig. 3)

- Alpha HB を使用した場合、最も実測活性値との相関が高くなった。

D. 考察

本研究では、活性既知のフェンタニル類縁化合物を用いてドッキングスタディを行い、評価関数と実際の活性値との相関を検討した。評価関数や結合サイト等の条件を見直すことで相関が向上する傾向が見られた。今後、評価化合物を増やして検討を行うことにより、フェンタニル類縁化合物包括規制への展開が期待される。

E. 結論

本年度は、ドッキングを行い評価関数と実際の活性値との相関を調べた。フェンタニル類の包括規制への展開が期待できる。

F. 参考文献

G. 研究発表

- 論文発表
 - Yuyama M, Ito T, Arai Y, Kadowaki Y, Iiyama, N, Keino A, Hiraoka Y, Kanaya T, Momose Y, Kurihara M.
Risk Prediction Method for Anticholinergic Action Using Auto-quantitative Structure-Activity Relationship and Docking Study with Molecular Operating Environment
Chem Pharm Bull, 2020, 68(8), 773-778
 - 高橋祐次, 小島肇夫, 栗原正明, 笠原利彦, 若栗 忍, 萩野滋延, 本山径子
急性経口毒性を予測するための in vitro 細胞毒性試験
AATEX-JaCVAM, 9(1), 1-34, 2020
 - Shoda T, Ohoka N, Tsuji G, Fujisato T, Inoue H, Demizu Y, Naito M, Kurihara M.
Targeted Protein Degradation by Chimeric Compounds using Hydrophobic E3 Ligands

and Adamantane Moiety.
Pharmaceuticals (Basel). 2020, 13(3). pii: E34.
doi: 10.3390/ph13030034.

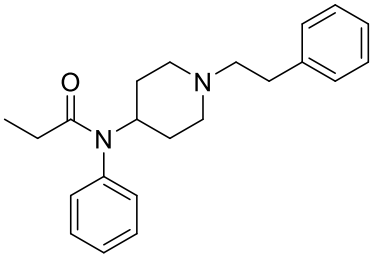
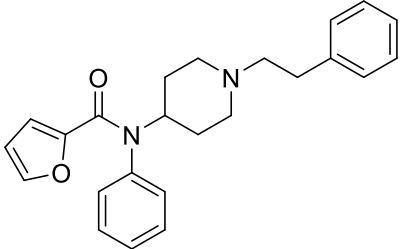
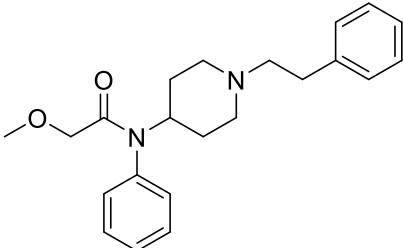
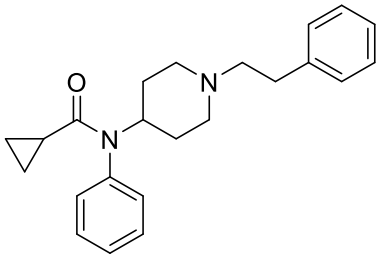
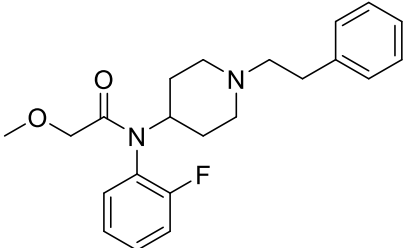
2. 学会発表

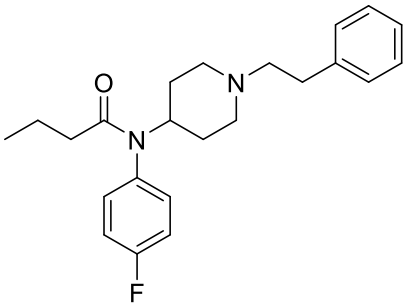
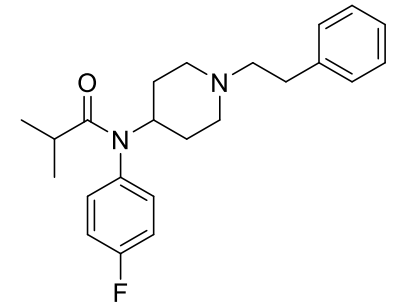
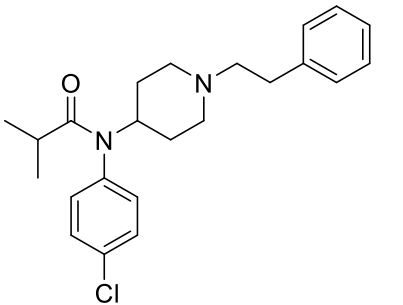
- 1) 湯山円晴, 門脇有希, 荒井裕美子, 阿久津友規, 玉澤宏仁, 金谷貴行, 船田正彦, 栗原正明
QSAR 及びドッキングスタディによるオピオイド μ 受容体リガンドの活性評価
日本薬学会第140年会 (2020/03/26-28, 京都)
- 2) 門脇有希, 湯山円晴, 荒井裕美子, 阿久津友規, 玉澤宏仁, 飯山夏海, 慶野綾子, 平岡優里奈, 伊藤 岳, 金谷貴行, 百瀬泰行, 栗原正明
定量的構造活性相関 (QSAR) を用いた抗コリン作用のリスク予測法の構築
日本薬学会第140年会 (2020/03/26-28, 京都)
- 3) 湯山円晴, 伊東岳, 門脇有希, 荒井裕美子, 飯山夏海, 慶野綾子, 平岡優里奈, 金谷貴行, 百瀬泰行, 栗原正明
QSAR 及びドッキングスタディによる抗コリン作用のリスク予測法構築
第 64 回日本薬学会関東支部大会 (2020/09/19, 東京)
- 4) 湯山円晴, 伊東岳, 荒井裕美子, 金谷貴行, 百瀬泰行, 栗原正明
QSAR 及びドッキングスタディを用いた抗コリン作用による LUTS のリスク予測
第 48 回構造活性相関シンポジウム (2020/12/10, オンライン)

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

Table 1

	化合物名	構造	pEC ₅₀
1	Fentanyl		7.5406
2	N-phenyl-N-(1-(2-phenylethyl)piperidin-4-yl)furan-2-carboxamide		9.1904
3	2-methoxy-N-(1-(2-phenylethyl)piperidin-4-yl)-N-phenylacetamide		7.7423
4	N-(1-phenethylpiperizin-4-yl)-N-phenylcyclopropanecarboxamide		8.9101
5	N-(2-Fluorophenyl)2-methoxy-N-(1-(2-phenylethyl)piperidin-4-yl)acetamide		8.752

6	N-(4-fluorophenyl)-N-(1-phenethylpiperidin-4-yl)butyramide		8.2426
7	N-(4-fluorophenyl)-N-(1-phenethylpiperidin-4-yl)isobutyramide		8.1918
8	N-(4-chlorophenyl)-N-(1-phenethylpiperidin-4-yl)isobutyramide		7.3344

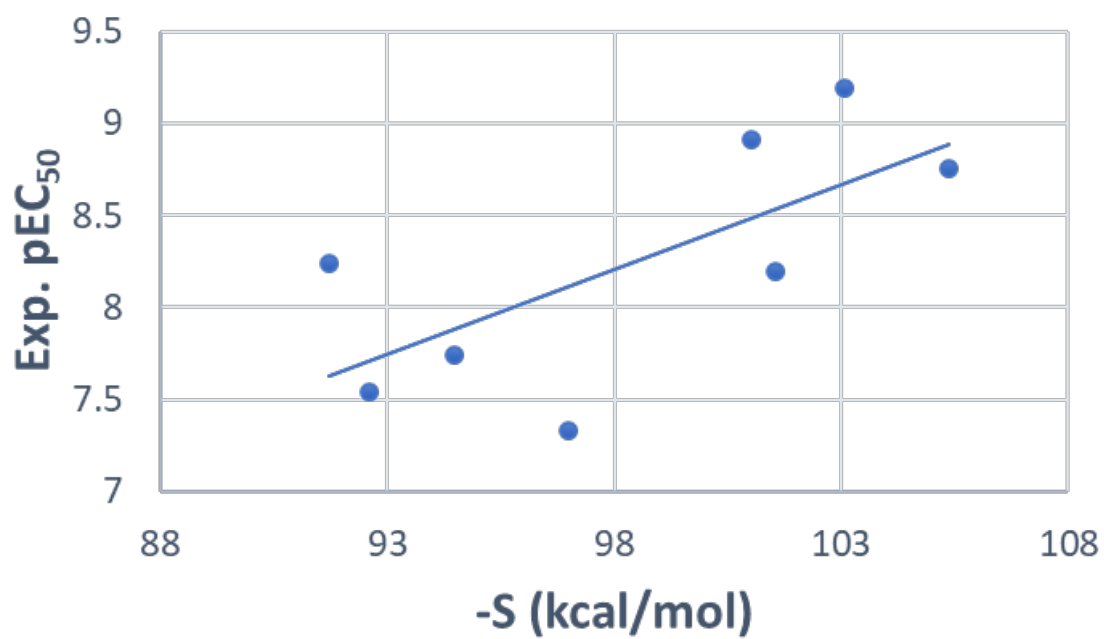


Fig. 3. フェンタニル類縁化合物ドッキング結果： 縦軸：実測値, 横軸：-S