

分担研究報告書

危険ドラッグと関連代謝物のインシリコによる活性予測法の開発

分担研究者：栗原正明 (湘南医療大学 薬学部)

協力研究者：市丸 嘉 (湘南医療大学 薬学部)

【研究要旨】

[緒言] 危険ドラッグ及び関連化合物の速やかな規制のために、それらの迅速な評価法開発が求められる。その目的においてインシリコ活性予測法は有効な評価法のひとつになり得ると考えられる。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] 活性既知のカンナビノイド (THC: tetrahydrocannabinol 類縁体) を用いて QSAR (定量的構造活性相関) 解析を行った。作成した QSAR 式を用いて活性が未知の THC 類縁体の活性予測を行った。

[考察] 良好な QSAR 式を得ることができた。(R²=0.978) 得られた QSAR 式を用いてΔ⁹-THC 類縁体、Δ⁸-THC 類縁体の活性予測を行った。

A. 研究目的

危険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、危険ドラッグの速やかな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。カンナビノイド (THC: tetrahydrocannabinol 類縁体) の包括規制を見据えた、カンナビノイド類縁体 (Fig. 1) の QSAR (定量的構造活性相関) 解析を行うことを目的とした。

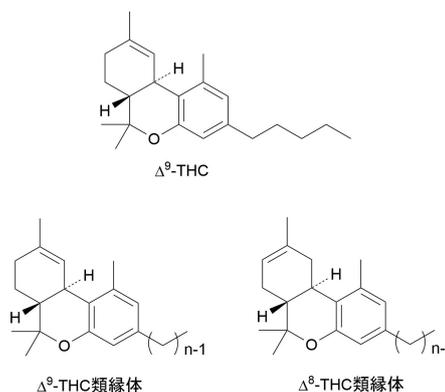


Fig. 1

B. 研究方法

文献既知のカンナビノイド類縁体¹⁾のうち側鎖の炭素鎖が異なる化合物7個 (Table 1) を母集団とし、統合計算化学システム MOE に搭載

された AutoQSAR を用いて QSAR 式を作成した。

C. 研究結果

MOE を用いて作成した良好な QSAR 式を下に示した。

$$\begin{aligned} \text{pKi} = & \\ & -3.593867 \\ & +0.009454 * \text{PEOE_VSA-0} \\ & +0.016227 * \text{PEOE_VSA-1} \end{aligned}$$

$$R^2 = 0.978$$

PEOE_VSA-0、PEOE_VSA-1 は MOE の記述子である。式のグラフを Fig. 2 に示した。この QSAR 式を用いて、活性未知のカンナビノイド類縁体 (Δ^9 -THCB, Δ^9 -THCH, Δ^9 -THCP, Δ^9 -THCjd, Δ^8 -THCV) の活性を予測した。(Table 2 に赤字で表記した)

D. 考察

記述子を 2 つ用いた良好な QSAR 式を得ることができた。(R² = 0.978)
得られた QSAR 式を用いて Δ^9 -THC 類縁体、 Δ^8 -THC 類縁体の活性予測を行った。これにより n = 3~8 の Δ^8 、 Δ^9 -THC の化合物 12 個のマトリックスを完成することができた。(Table 2)

E. 結論

活性が既知のカンナビノイド類縁体のうち側鎖の炭素鎖が異なる化合物 7 個を母集団とし、MOE に搭載された AutoQSAR を用いて QSAR 式を作成した。作成した QSAR 式を用いてカンナビノイド類縁体の 12 化合物のマトリックスを作った。これによりカンナビノイド類縁体の総括規制に供するデータとなると考えている。

F. 参考文献

- 1) Eric W. Bow, John M. Rimoldi; The Structure-Function Relationships of Classical Cannabinoids: CB1/CB2 Modulation; Perspectives in Medicinal Chemistry, 2016, 17-39.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Moriya S, Yoneta Y, Kuwata K, Imamura Y, Demizu Y, Kurihara M, Kittaka A, Sugiyama T:
2) PreQ1 Facilitates DNA Strand Invasion by PNA: *Peptide Science 2021*, 2022, 111-112
- 3) Yuyama M, Misawa T, Demizu Y, Kanaya T, Kurihara M.: Design and synthesis of novel estrogen receptor antagonists with acetal containing biphenylmethane skeleton: *Results in Chemistry*, 3, 2021, 100124
- 4) Moriya S, Shibasaki H, Kohara M, Kuwata K, Imamura, Y, Demizu Y, Kurihara M, Kittaka A, Sugiyama T: Synthesis and characterization of PNA oligomers containing preQ1 as a positively charged guanine analogue: *Bioorg Med Chem Lett.* 2021, 39, 127850

2. 学会発表

- 1) 湯山円晴, 市丸 嘉, 荒井裕美子, 金谷貴行, 佐藤忠章, 船田正彦, 栗原正明: ドッキングスタディによる CB1 受容体リガンドの活性予測: 日本薬学会第 142 年会 (2022/03/28) オンライン開催
- 2) 湯山円晴, 三澤隆史, 出水庸介, 金谷貴行, 佐藤忠章, 栗原正明: ジフェニルメタン骨格を持つ新規 ER α アンタゴニストの創製: 日本薬学会第 142 年会 (2022/03/28)
- 3) 栗原正明 (招待講演): 核内受容体に作用する薬物分子の創製: 第 50 回構造活性相

関シンポジウム（2022/11/10-11, 名古屋）

- 4) 荒井裕美子, 湯山円晴, 市丸嘉, 佐藤忠章, 栗原正明: QSARによる危険ドラッグのインシリコ活性予測: 第50回構造活性相関シンポジウム（2022/11/10-11, 名古屋）

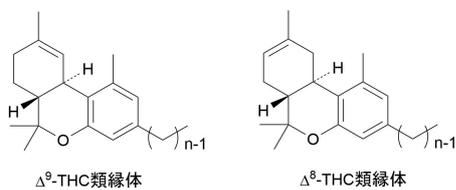
I. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得、実用新案登録、その他
特になし

Table 1

THC 類縁体	Ki (nM)	pKi
	75.4	-1.8774
	40	-1.6021
	65	-1.8129
	45	-1.6532
	41	-1.6128
	22	-1.3424
	8.5	-0.9294

Table 2



Ki (nM)	n = 3 C3 (THCV)	n = 4 C4 (THCB)	n = 5 C5 (THC)	n = 6 C6 (THCH)	n = 7 C7 (THCP)	n = 8 C8 (THCjd)
Δ ⁹ -THC	75.4	63.2	40	33.0	23.8	17.2
Δ ⁸ -THC	76.3	65	45	41	22	8.5

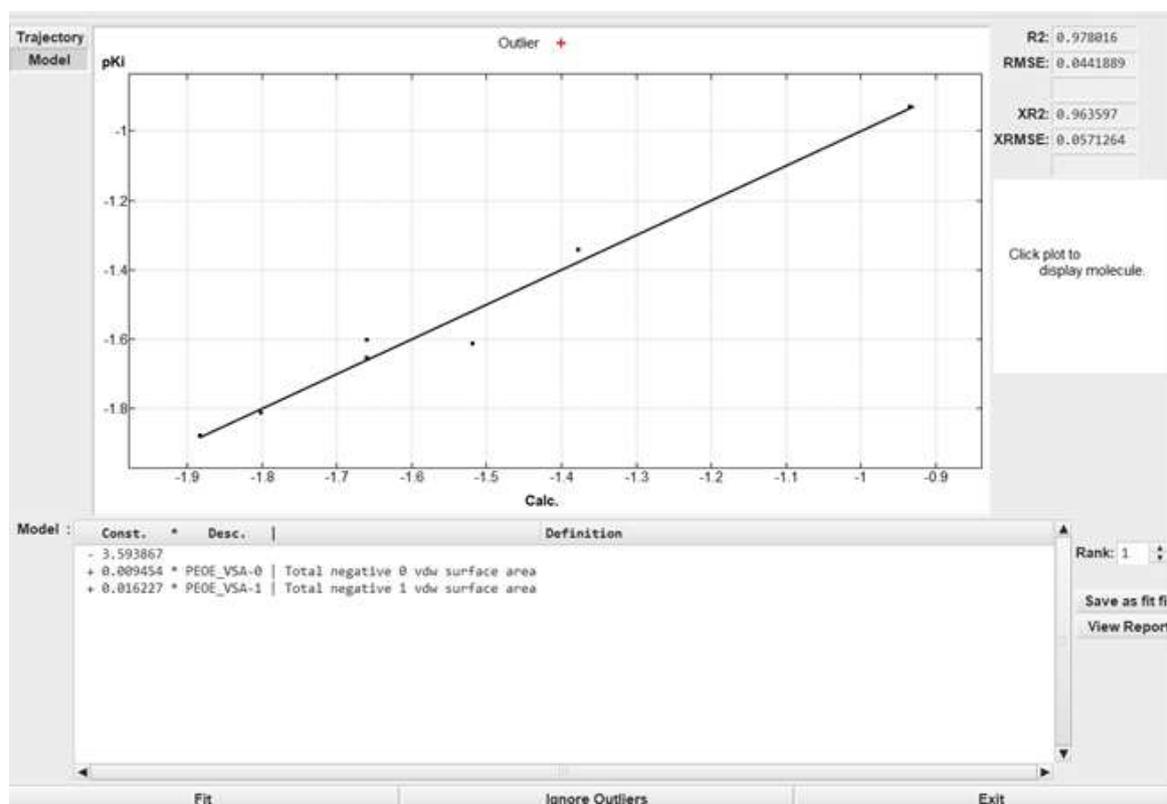


Fig. 2