

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】

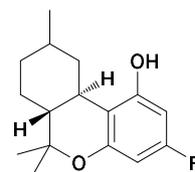
[緒言] 危険ドラッグ及び関連化合物の速やかな規制のために、それらの迅速な評価法開発が求められる。その目的においてインシリコ活性予測法は有効な評価法のひとつになり得ると考えられる。本研究では、コンピュータを用いた化学計算によるインシリコ評価法を用いて危険ドラッグの活性予測を行い、危険ドラッグの規制、特に包括指定の範囲を決める等のデータを供するための新規評価法の開発を行うことを目的とする。

[結果] HHC 類縁体の活性予測を行った。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 HHC 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。($R^2=0.979$) 得られた QSAR 式を用いて HHC 類縁体 6 種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。HHC 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。



HHC 類縁体 ($R=C_3\sim C_8$)

Fig. 1

B. 研究方法

文献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 14 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。

$$\begin{aligned} \text{pKi} = & \\ & -2.249525 \\ & +0.0092104 * \text{PEOE_VSA}+2 \\ & +0.059427 * \text{SMR_VSA}5 \\ & +0.074415 * \text{SlogP_VSA}7 \\ & +0.069448 * \text{SlogP_VSA}8 \end{aligned}$$

$$R^2 = 0.979$$

PEOE_VSA+2、SMR_VSA5、SlogP_VSA7、SlogP_VSA8 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 HHC 類縁体 (HHCV, HHCB, HHC, HHCH, HHCP, HHCjd) の活性を予測した。(Table 2)

D. 考察

記述子を 4 つ用いた良好な QSAR 式を得ることができた。(R² = 0.979)

得られた QSAR 式を用いて HHC 類縁体 (HHCV, HHCB, HHC, HHCH, HHCP, HHCjd) の活性予測を行った。(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 14 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 HHC 類縁体の 6 化合物のマトリックスを作った。これにより HHC 類縁体の総括規制に供するデータとなると考えている。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Moriya S, Funaki K, Demizu Y, Kurihara M, Kittaka A, Sugiyama T.: Synthesis and properties of PNA containing a dicationic nucleobase based on N4-benzoylated cytosine.: *Bioorg Med Chem Lett.* 2023 May 15;88:129287.
- 2) Ichimaru Y, Kato K, Kurihara M, Jin W, Koike T, Kurosaki H.: Bis(nitrato-κO)(1,4,8,11-tetraaza-cyclo-tetra-decane-κ4 N)zinc(II) methanol monosolvate.: *IUCrdata.* 2022 Aug 31;7(Pt 8):x220854.
- 3) Moriya S, Yoneta Y, Kuwata K, Imamura Y, Demizu Y, Kurihara M, Kittaka A, Sugiyama T: PreQ1 Facilitates DNA Strand Invasion by PNA: *Peptide Science* 2021, 2022, 111-112

2. 学会発表

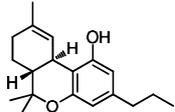
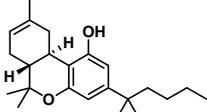
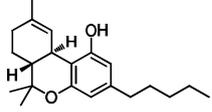
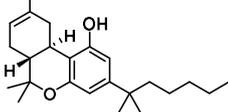
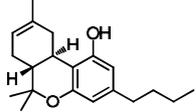
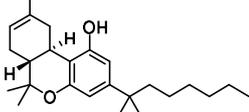
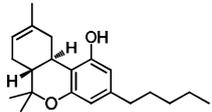
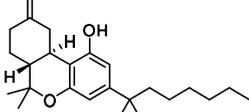
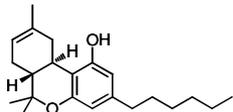
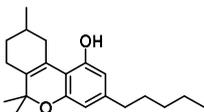
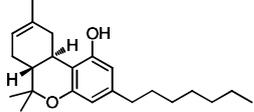
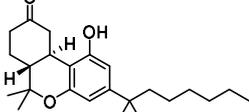
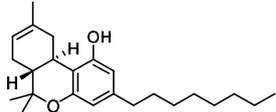
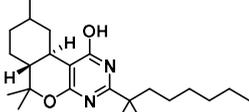
- 1) 大環状ポリアミン-亜鉛錯体の単結晶 X 線結晶構造解析：市丸 嘉、加藤 紘一、小池 透、黒崎 博雅、栗原 正明：日本薬学会第 143 年会 (2023/03)
- 2) 市丸嘉、加藤紘一、栗原正明、黒崎博雅：アントラセンを導入した Bis(2-picoly)amine 誘導体-亜鉛錯体の DNA 光切断活性：第 67 回日本薬学会関東支部大会 (2023/9/16, 東京)
- 3) Shun-suke Moriya, Yosuke Demizu, Masaaki Kurihara, Atsushi Kittaka, Toru Sugiyama: Strand invasion by PNA containing preQ1: 第 50 回国際核酸化学シンポジウム (2023/11/1-3) 宮崎
- 4) Shun-suke Moriya, Mai Kiyosue, Yosuke Demizu, Masaaki Kurihara, Atsushi Kittaka, Toru Sugiyama: Properties of peptide nucleic acid containing n4 -bis(aminomethyl)-benzoylated cytosine for enhanced DNA binding: 第 60 回ペプチド討論会

(2023/11/8-10) 滋賀

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

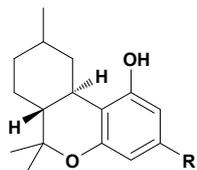
Table 1 文献既知のカンナビノイド類縁体

	類縁体	Ki (nM)	pKi		類縁体	Ki (nM)	pKi
1		75.4	-1.8774	8		3.9	-0.9911
2		40	-1.6021	9		2.7	-0.4314
3		65	-1.8129	10		0.83	0.0809
4		45	-1.6532	11		1.83	-0.2601
5		41	-1.6128	12		29	-1.4624
6		22	-1.3424	13		333	-2.5224
7		8.5	-0.9294	14		55	-1.7404

1) *Perspect Medicin Chem*, 2016, 8, 17-39

2) *J Med Chem*, 2010, 53, 6996-7010

Table 2 QSAR を用いた活性未知の HHC 類縁体の予測活性値



R	C ₃ H ₇	C ₄ H ₉	C ₅ H ₁₁	C ₆ H ₁₃	C ₇ H ₁₅	C ₈ H ₁₇
	HHCV	HHCB	HHC	HHCH	HHCP	HHCjd
予測 Ki 値	122	79	51	33	21	14

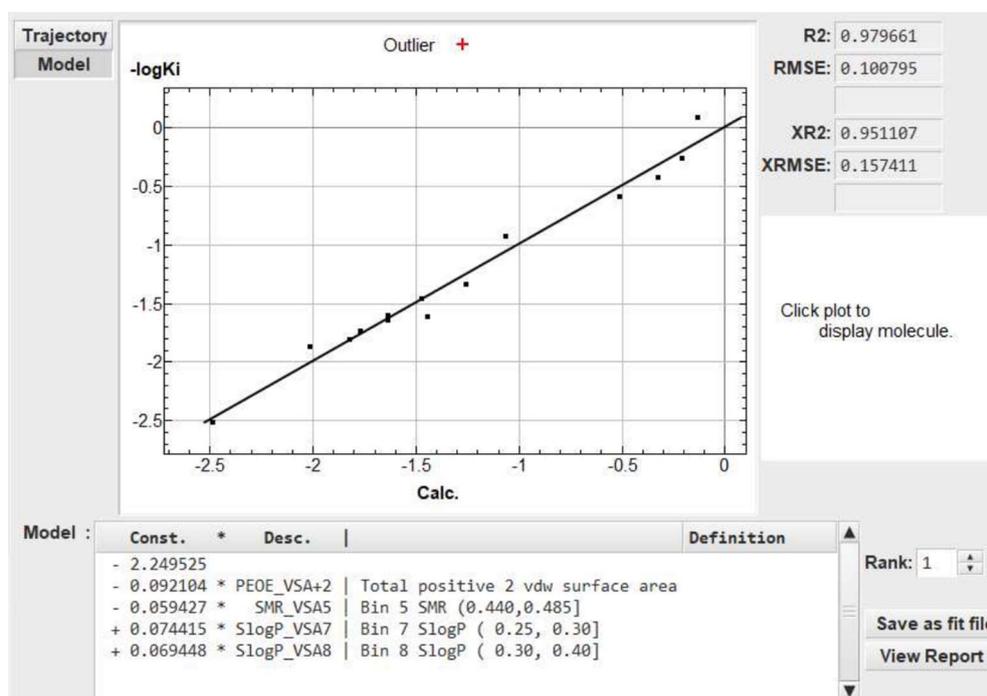


Fig 2 QSAR 解析