

総合研究報告書

分担研究報告書 [3年間のまとめ]

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)
研究協力者：湯山円晴 (国際医療福祉大学 薬学部)

【研究概要】

[研究テーマ：危険ドラッグの有害作用予測：構造活性相関に関する解析]

[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実現を行うことを目的とする。

[結果] (1年目) 活性既知の合成カンナビノイド 11 種類を用いてドッキングスタディを行った。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。

(2年目) 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。

(3年目) 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] (1年目) 評価関数の条件を見直すことで相関が向上する傾向が確認された。今後、評価関数以外の条件検討も併せて行い、相関の向上を目指すことにより合成カンナビノイド包括規制への布石とすることができると考えられる。

(2年目) 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。

(3年目) 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 6 種の活性予測を行った。

[結論] 1年目は、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。合成カンナビノイドの包括規制への展開が期待できる。2年目は、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。

3年目は、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。

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。

1) 合成カンナビノイド 11 種類を用いたドッキングスタディ (1年目)

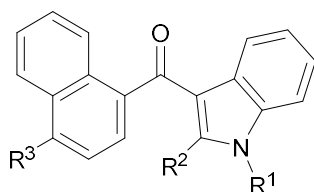
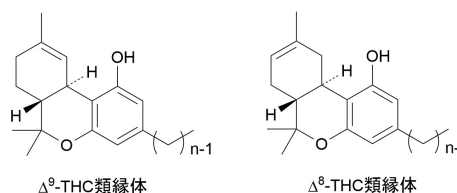
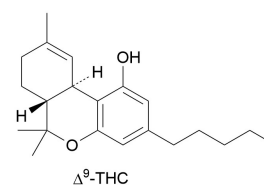


Fig.1.cannabinoid CB1 receptor ligand

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、活性既知の合成カンナビノイド 11 種類を用いた。標的タンパク質カンナビノイド CB₁ 受容体として、PDB の 5XRA を使用した。今回、スコアリング関数は ASE Dock, affinity、London dG、GBVI/WSA、Alpha HB 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。その結果、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。評価関数として Affinity を使用した場合、最も実測活性値との相関が高くなった。本研究では、活性既知の合成カンナビノイド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

数を変更して結果を比較した結果、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、合成カンナビノイド包括規制への展開が期待される。

2) カンナビノイド (THC 類縁体) を用いた QSAR (定量的構造活性相関) 解析 (2年目)



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 7 個を母集団とし、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。MOE を用いて作成した良好な QSAR 式を下に示した。

$$\begin{aligned} \text{pKi} = & -3.593867 \\ & +0.009454 * \text{PEOE_VSA-0} \\ & +0.016227 * \text{PEOE_VSA-1} \\ \text{R}^2 = & 0.978 \end{aligned}$$

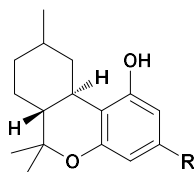
PEOE_VSA-0、PEOE_VSA-1 は MOE の記述子である。式のグラフを Fig. 2 に示した。この QSAR 式を用いて、活性未知のカンナビノイド類縁体 (Δ^9 -THCB, Δ^9 -THCH, Δ^9 -THCP, Δ^9 -THCjd, Δ^9 -THCV) の活性を予測した。

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Δ9-THC 類縁体、Δ8-THC 類縁体の活性予測を行った。これにより n = 3~8 のΔ8、Δ9-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。

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。

3) HHC 類縁体の活性予測 (3年目)



HHC 類縁体 (R=C₃~C₈)

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。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。

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。

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。

【総括】

1年目は、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。合成カンナビノイドの包括規制への展開が期待できる。2年目は、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。

3年目は、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。

【研究業績】

1. 論文発表

- 1) 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
- 2) 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
 - 3) 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, 773-778
 - 4) 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*, 2020, 9, 1-34
 - 5) 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
 - 6) 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.
 - 7) Ichimaru Y, Kato K, Kurihara M, Jin W, Koike T, Kurosaki H.: Bis(nitrato- κ O)(1,4,8,11-tetra-azacyclo-tetra-decane- κ 4 N)zinc(II) methanol monosolvate.: *IUCrdata*. 2022 Aug 31;7(Pt 8):x220854.
2. 学会発表
- 1) 湯山円晴、磯島結優、荒井裕美子、間山貴紘、金谷貴行、船田正彦、栗原正明
化学計算(QSAR・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予測
日本薬学会第141年会 (2021/03/26-29)
 - 2) 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)
 - 3) 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)
 - 4) 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
 - 5) 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)
 - 6) 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)
 - 7) 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)
 - 8) 市丸 嘉, 加藤 紘一, 小池 透, 黒崎 博雅, 栗原 正明: 大環状ポリアミン-亜鉛錯体の単結晶X線結晶構造解析: 日本薬学会第143年会 (2023/03)
 - 9) 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-picolyl)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)
 - 10) 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
 - 11) 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

3. 知的財産権の出願・登録状況

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