

分担研究報告書

コンピュータシミュレーションを利用した薬物受容体活性予測

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）
協力研究者：荒井裕美子（国際医療福祉大学薬学部）

【研究要旨】

[緒言] 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。

LSD 誘導体の包括指定を行うことを想定し、LSD 誘導体の包括範囲を考察する。現在までにすでに指定薬物あるいは麻薬原料になっている LSD 誘導体から包括指定の範囲をまとめる。

[結果] 現在までにすでに麻薬、指定薬物あるいは麻薬原料に指定されている LSD 誘導体から包括指定の範囲をまとめた。LSD 誘導体の R^1 、 R^4 のバリエーションによって範囲のマトリックスを作成した。(Table 1)

[考察] 活性未知の誘導体のマトリックスを作成するために、QSAR によって活性予測を行うにあたり、活性が既知の類縁体のデータが必要である。文献、実験等より活性既知のデータの収集が重要である。

A. 研究目的

本研究では、危険ドラッグの化学構造に着目して、物質の中枢作用および細胞毒性の発現を予測するための評価システムを構築する。コンピュータシミュレーションを利用して、マウスによる行動薬理学的実験および培養細胞実験から得られる有害作用データと化学構造との相関性を検証する。ターゲットとする危険ドラッグは、世界的に流通量が多い LSD 誘導体およびフェンタニル誘導体とする。本研究成果を通じて、LSD 誘導体およびフェンタニル誘導体に関して、包括指定に資する科学的データを収集するとともに、危険ドラッグ包括指定の妥当

性について検証する。

B. 研究方法

LSD 誘導体の包括指定を行うことを想定し、LSD 誘導体の包括範囲を考察する。現在までにすでに指定薬物あるいは麻薬原料になっている LSD 誘導体から包括指定の範囲をまとめる。

LSD および LSD 誘導体の構造を Fig 1, 2 に示した。

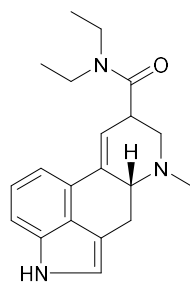


Fig 1 LSD

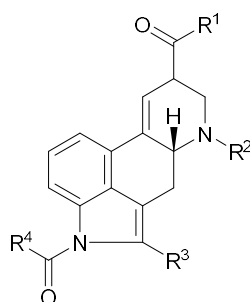


Fig 2 LSD 誘導体

C. 研究結果

現在までにすでに麻薬、指定薬物あるいは麻薬原料になっている LSD 誘導体から包括指定の範囲をまとめた。LSD 誘導体の R¹、R⁴ のバリエーションによって範囲のマトリックスを作成した。その構造を Table 1 に示した。

D. 考察

誘導体の R²、R³ はバリエーションが少なく、R¹、R⁴ のバリエーションによって範囲を指定することが重要であると考えられる。ただ、QSAR によって活性予測を行うにあたり、活性が既知の類縁体のデータが必要である。文献等より活性既知のデータの収集が重要である。

E. 結論

包括指定を視野に入れて、LSD 誘導体の R¹、R⁴ のバリエーションによって規制誘導体の見込み範囲のマトリックスを作成した。(Table

1)
活性未知の誘導体のマトリックスを作成するために、QSAR によって活性予測を行うにあたり、活性が既知の類縁体のデータが必要である。文献、実験等より活性既知のデータの収集が重要である。次年度の課題としたい。

G. 研究発表

1. 論文発表

14) 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.

15) Ichimaru Y, Kato K, Kurihara M, Jin W, Koike T, Kurosaki H.: Bis(nitrato-κO)(1,4,8,11-tetra-aza-cyclo-tetra-decane-κ4 N)zinc(II) methanol monosolvate.: *IUCrdata.* 2022 Aug 31;7(Pt 8):x220854.

16) Moriya S, Yoneta Y, Kuwata K, Imamura Y, Demizu Y, Kurihara M, Kittaka A, Sugiyama T: Peq1 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 絢一、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、加藤絢一、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）

3) Shun-suke Moriya, Yosuke Demizu, Masaaki Kurihara, Atsushi Kittaka,

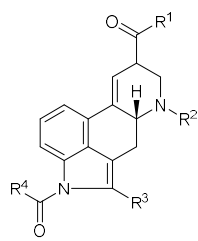
Toru Sugiyama: Strand invasion by
PNA containing preQ1: 第 50 回国際核
酸化学シンポジウム (2023/11/1-3) 宮崎

- 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

J. 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



$R^2=CH_3$, $R^3=H$

| R^4 | R^1 |
|-------|-------|
| H | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |