

令和 6 年度厚生労働科学研究費補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)  
精神活性物質の化学構造に基づく乱用危険性予測に関する研究(23KC1002)

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 QSAR 解析を行う。

[結果] 5-HT<sub>2A</sub> 受容体の親和性を有する化合物群を用いて QSAR 解析を行った。その QSAR 式を用いて LSD 誘導体の活性を予測した。

[考察] 5-HT<sub>2A</sub> 受容体の親和性を有する化合物群を用いて作成した QSAR 式を用いて LSD 誘導体の活性を予測した。実測値と予測値の比較を行った。

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、物質の中樞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。本年度はQSAR（定量的構造活性相関）を用いて、LSD誘導体の活性値を予測することを目的とした。

LSD および LSD 誘導体の構造を Fig 1, 2 に示した。

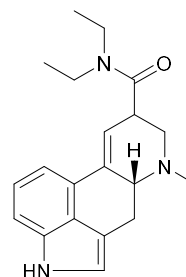


Fig 1 LSD

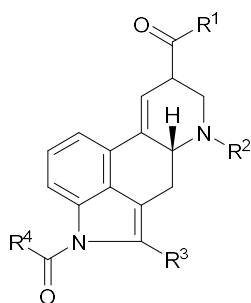


Fig 2 LSD 誘導体

### C. 研究結果

LSD 誘導体の既知の活性値 (5-HT<sub>2A</sub> 受容体の親和性) は少なく QSAR 解析をすることは難しい。(Fig 3) そこで、LSD 誘導体以外で 5-HT<sub>2A</sub> 受容体に強い親和性を持つ化合物群 (Fig 4) を母集団に加えて QSAR 解析を行った。

QSAR モデル構築には統合計算化学システム MOE を用いた<sup>10)</sup>。MOE に搭載されている AutoQSAR プログラムにより、QSAR 式を構築した。記述子は、AutoQSAR プログラム内に搭載されている記述子から自動的に選択されたものである。QSAR 式作成には部分最小二乗法 (PLS) による回帰分析を用いた。

### C. 研究結果

LSD 誘導体 (Fig 3) 10 化合物と 5-HT<sub>2A</sub> 受容体に強い親和性を持つ化合物群 (Fig 4) 24 化合物を母集団に加えて QSAR 解析を行った結果を Fig 5 に示した。得られた QSAR 式を下に示した。

$$\begin{aligned} \text{Calc.} = & +1.617801 \\ & + 0.006813 * \text{PEOE\_VSA}+0 \\ & + 0.023524 * \text{PEOE\_VSA}+1 \\ & + 0.096160 * \text{PEOE\_VSA}+3 \\ & + 0.014882 * \text{PEOE\_VSA}-0 \\ & + 0.009175 * \text{PEOE\_VSA}-1 \\ & - 0.430880 * \text{PEOE\_VSA}-6 \\ & - 0.049980 * \text{SlogP\_VSA}2 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & - 0.046509 * \text{SlogP\_VSA}7 \\ & - 0.009024 * \text{SlogP\_VSA}8 \end{aligned}$$

得られた QSAR 式を用いて LSD 化合物 (すでに規制されている) (Fig 6) の 5-HT<sub>2A</sub> 受容体に対する親和性を予測した。いずれの化合物も活性を高く見積もる傾向であった。しかし、値の大小関係は一致した。

### D. 考察

本年度は QSAR (定量的構造活性相関) を用いて、LSD 誘導体の活性値を予測することを目的とした。LSD 誘導体の既知の活性値 (5-HT<sub>2A</sub> 受容体の親和性) は少なく QSAR 解析をすることは困難であった (Fig 3)。

そこで、LSD 誘導体以外で 5-HT<sub>2A</sub> 受容体に強い親和性を持つ化合物群 (Fig 4) を母集団に加えて QSAR 解析を行った。その結果、比較的良い QSAR 式 ( $R^2=0.856937$ ) を得ることができた。また、活性値のある程度の傾向を予測することはできた。

### E. 結論

本年度は QSAR (定量的構造活性相関) を用いて、LSD 誘導体の活性値を予測することを目的とした。LSD 誘導体 (Fig 3) 10 化合物と 5-HT<sub>2A</sub> 受容体に強い親和性を持つ化合物群 (Fig 4) 24 化合物を母集団に加えて QSAR 解析を行った。

比較的良い QSAR 式 ( $R^2=0.856937$ ) を得ることができた。また、活性値のある程度の傾向を予測することはできた。さらに正確な予測値を得るためには LSD 誘導体のバリエーションの活性値が必要である。

### F. 参考文献

- 1) D. E. Nicols, WIREs Membrane Transport Signaling 2012, 1, 559-579
- 2) A. Rickli, et al, Neuropharmacology 99,

## G. 研究発表

## 1. 論文発表

- 1) Ichimaru Y., Sugiura K., Kato K., Kondo Y., Kurihara M., Jin W., Imai M., Kurosaki H., [1-(Anthracen-9-ylmeth-yl)-1,4,7,10-tetra-az a-cyclododeca-ne]chlorido-zinc(II) nitrate, IUCrData, 2024, 9, x240665.
- 2) 荒井裕美子, 湯山円晴, 佐藤忠章, 栗原正明, QSAR によるフェンタニル系化合物のインシリコ活性予測: 国際医療福祉大学学会誌, 29, 2024, 102-109
- 3) 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.
- 4) Y. Ichimaru, K. Kato, R. Nakatani, R. Isomura, K. Sugiura, Y. Yamaguchi, W. Jin, H. Mizutani, M. Imai, M. Kurihara, M. Fujita, M. Otsuka, H. Kurosaki: Structural Characterization of Zinc(II)/Cobalt(II) Complexes of Chiral N-(Anthracen-9-yl)methyl-N,N-bis(2-picoly l)amine and Evaluation of DNA Photocleavage Activity: Chem Pharm Bull., 2023, 71(7), 545-551.
- 5) Y. Ichimaru, K. Kato, K. Sugiura, R. Isomura, H. Fujioka, T. Koike, S. Fujii, Kishida, M. Kurihara, Y. Yamaguchi, W. Jin, M. Imai, H. Kurosaki: Artificial helix supramolecule by doubly p-xylyl bridged bis(ZnII-cyclen) (cyclen = 1,4,7,10-tetraazacyclododecane): Inorg Chem Commun., 153, 2023, 110782
- 6) Y. Ichimaru, K. Kato, K. Sugiura, R. Isomura, H. Fujioka, T. Koike, S. Fujii, Kishida, M. Kurihara, Yamaguchi, Jin, M. Imai, H. Kurosaki: Artificial helix

supramolecule by doubly p-xylyl bridged bis(ZnII-cyclen) (cyclen = 1,4,7,10-tetraazacyclododecane): Inorg Chem Commun., 153, 2023, 110782

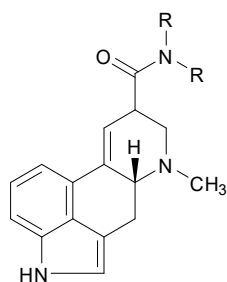
- 7) Ichimaru Y., Kato K., Sugiura K., Ogawa S., Jin W., Kurihara M., Yamaguchi Y., Imai M., Kurosaki H., Aqua { $\mu$ -1,4-bis[(1,4,7,10-tetraazacyclodode can-1-yl)methyl]benzene}(nitrate- $\kappa$ O)dicop per(II) tris(nitrate) trihydrate, IUCrData, 2023, 8, x230462.
- 8) Ichimaru Y., Kato K., Jin W., Kurihara M., Kurosaki H.: (5-Fluoro-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetra-hydro-pyri midin-1-ido- $\kappa$ N1) (1,4,8,11-tetra-aza-cyclo-tetra-decane- $\kappa$ 4N)z inc(II) perchlorate, IUCrData, 2023, 9, x240431.

## 2. 学会発表

- 1) 市丸 嘉, 加藤 紘一, 黒崎 博雅, 栗原正明: アントラセンを導入した[12]aneN3 誘導体-亜鉛錯体の DNA 切断活性: 日本薬学会第 144 年会 (2024/03)
- 2) 森谷俊介, 大石真菜, 出水庸介, 栗原正明, 橘高敦史, 杉山 亨: DNA への結合を強めるカチオン性シトシン誘導体のペプチド核酸: 日本薬学会第 144 年会 (2024/03)
- 3) Design and synthesis of a new cytosine derivative for PNA monomer with improved stability and affinity: S. Moriya, S. Matsumoto, Y. Demizu, M. Kurihara, A. Kittaka, T. Sugiyama : 第 61 回ペプチド討論会 (2024/10/29-31)

## J. 知的財産権の出願・登録状況

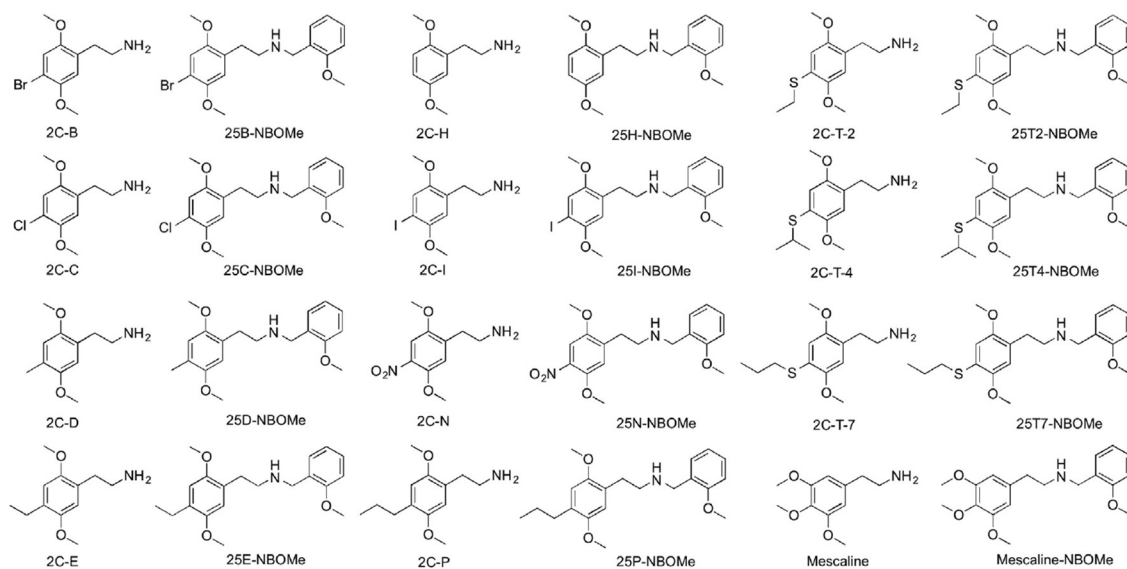
特許取得、実用新案登録、その他  
特になし



|    | <i>R,R</i>                                                            |
|----|-----------------------------------------------------------------------|
| 1  | <i>N,N</i> -diethyl (LSD)                                             |
| 2  | H, <i>R</i> - <i>sec</i> -pentyl                                      |
| 3  | <i>R,R</i> - <i>trans</i> -2,3-dimethylazetidine                      |
| 4  | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -                                    |
| 5  | 2,5-Dimethylpyrrolidyl                                                |
| 6  | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -                                    |
| 7  | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - |
| 8  | <i>N</i> -methyl- <i>N</i> -isopropyl                                 |
| 9  | <i>N</i> -ethyl- <i>N</i> -2,2,2-trifluoroethyl                       |
| 10 | <i>N</i> -ethyl- <i>N</i> -2-methoxyethyl                             |

(D. E. Nicols, WIREs Membrane Transport Signaling 2012, 1, 559-579)

Fig 3



(A.Rickli, et al, Neuropharmacology 99, 2015, 546-553)

Fig 4

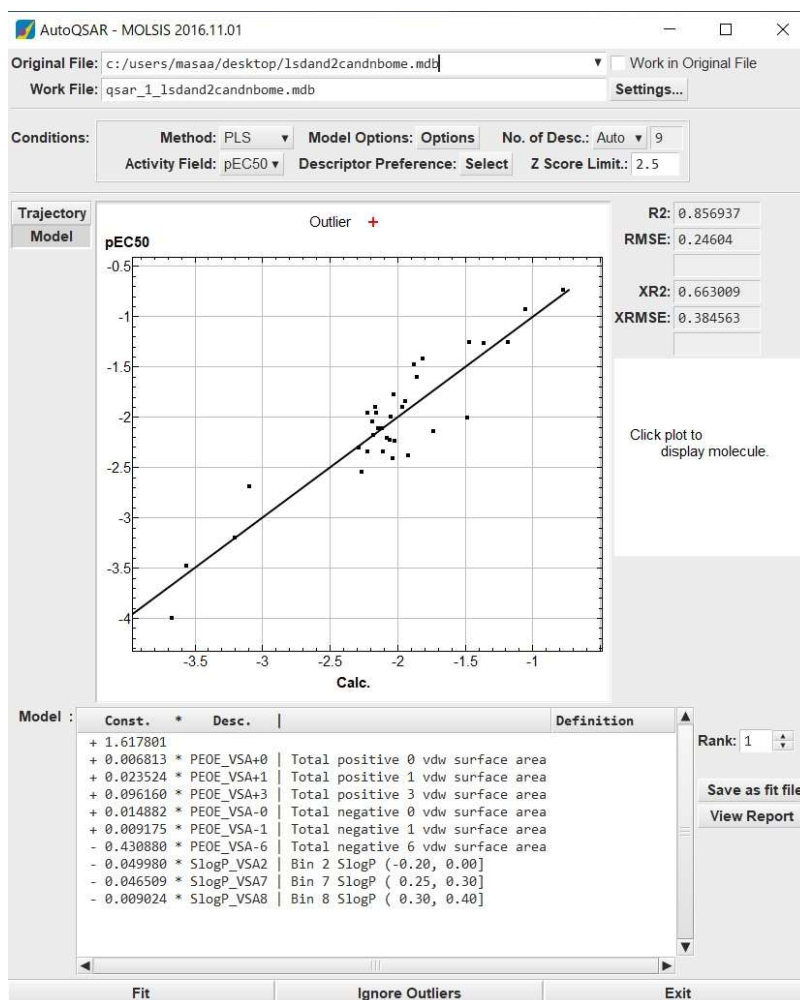


Fig 5

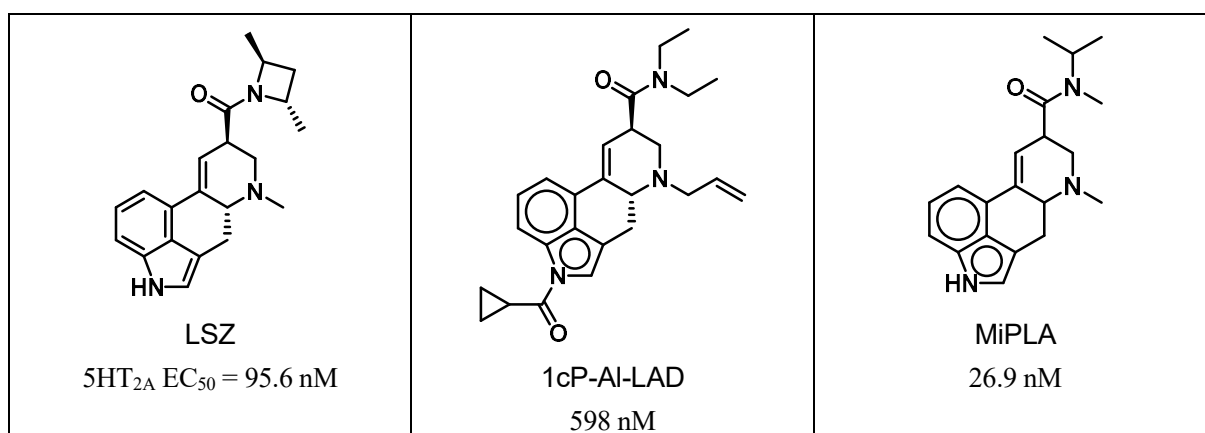


Fig 6