

令和7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] パブリック web-accessible database である”BindingDB”を探索し、5-HT_{2A} 受容体の親和性を有する化合物群の中から LSD と構造類似性の高い化合物群を用いて QSAR 解析を行った。作成した QSAR 式を用いて、LSD 誘導体の活性を予測した。

[考察] 5-HT_{2A} 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ところ、LSD と同等以上の 5-HT_{2A} 受容体親和性を有していることが示唆された化合物群を見出した。BindingDB を利用した QSAR 解析と、包括指定への応用について、その可能性を期待させる結果が得られた。

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 (図1) とその 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。

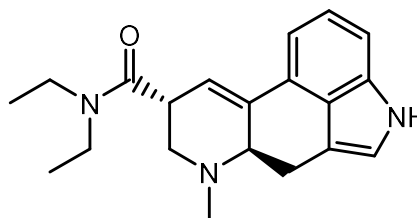


図1. LSD の構造式

B. 研究方法

QSAR 解析に使用するデータベースの作成、QSAR モデル構築には統合計算化学システム MOE¹⁾を用いた。

BindingDB²⁾から、5-HT_{2A} 受容体の活性値に関するデータを抽出し (n=14,641)、モデル構築に利用可能な、ヒトの 5-HT_{2A} に対する活性値 (K_i [nM] 値) が登録されているリガンド情報を抽出し、MOE を使用してデータベースを作成した (n=6,100)。次いで、フィンガープリント類似検索によって、LSD との類似度が 0.7 以上の化合物セットを抽出し、そのうち LSD と同じ立体配置のエルゴリン骨格をもつ 25 化合物 (LSD を含む) をトレーニングセットとして、 K_i 値の負の常用対数值 (pK_i 値) を導出するための QSAR 解析を行った。

得られた QSAR 式を用いて、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した。想定した LSD 誘導体の構造は表 1 にまとめた。

C. 研究結果

1. QSAR 解析

LSD とその誘導体、計 25 化合物の 5-HT_{2A} 受容体親和性を予測する以下の式 (Eq. 1) が得られた。

$$\begin{aligned} \text{Calc. } pK_i = & +9.26566 \\ & +9.21285 * Q_VSA_FNEG \\ & -0.01796 * Q_VSA_POL \\ & +0.43839 * b_max1len \\ & -0.23179 * vsa_acc \end{aligned} \quad (\text{Eq. 1})$$

得られた QSAR 式のトレーニングセットへの当てはまりを表す決定係数は $R^2 = 0.8042$ であった。データベースから算出される pK_i の実験値に対して、QSAR 式により導出され

る pK_i の予測値をプロットしたものが図 2 である。

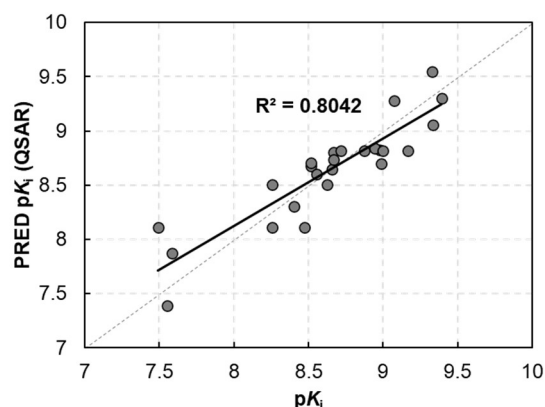


図 2. QSAR プロット.

2. LSD 誘導体の活性予測

前項の QSAR 式を用いて、表 1 の LSD 誘導体の pK_i 値を予測した。

D. 考察

本研究では、MOE を用いて遺伝的アルゴリズムを利用した解析によって、Eq. 1 を得た。なお、トレーニングセットの化合物数に対して、記述子の数が多くなりすぎると、過学習の恐れがあるため³⁾、記述子の数は 4 つに固定した。得られた式には、van der Waals 表面積に関連する記述子が 3 つ (Q_VSA_FNEG, Q_VSA_POL, vsa_acc) と、結合長に関する記述子が 1 つ (b_max1len) 含まれており、これらの記述子が選択された理由は、今後、検討を重ねて解明していく必要がある。

LSD よりも特に強い活性が想定される化合物は R¹ に hexyl 基のような炭素数の多い脂肪鎖が結合している群や、phenylethyl 基が結合している群であることが示唆された。また、R² についても、dipropylamino 基のような直鎖の脂肪鎖が結合する置換基をもつ群で、強い活性が想定された。いずれも、麻薬に指定される LSD や LSZ、AL-LAD (表 1) と、同等かそれ以上の活性を示す可能性が示唆された。

今回想定した LSD 誘導体については、一部のみしか K_i の実験値が得られていないため、今後、実験値の収集を進め、本研究による予測値の検証を進めていく必要がある。

E. 結論

LSD 誘導体の包括指定を視野に入れて、想定される LSD 誘導体の活性を予測した (表 2)。遺伝的アルゴリズムを利用した QSAR 解析によって、活性値を見積もることに成功したため、今後、活性予測値が高いもの／低いものをいくつか合成し、 K_i 値の実験値を得て、検証、QSAR 式の最適化を行うことで、包括指定への活用を検討できる。

F. 参考文献

- 1) “MOLECULAR OPERATING ENVIRONMENT”.
<https://www.chemcomp.com/en/Products.hth>, Access: 2026-01-29.
- 2) “BindingDB”.
<https://www.bindingdb.org/rwd/bind/index.jsp>, Access: 2026-01-29.
- 3) Topliss JG, Robert JC; Chance correlations in structure-activity studies using multiple regression analysis. *J Med Chem.* 1972; 15(10): 1066-1068.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ichimaru Y, Kato K, Sogawa K, Egawa D, Kato H, Katakawa K, Jin W, Kurihara M, Kurosaki H: Synthesis and anticancer activity of bis(2-picoly)amine derivatives with a biaryl moiety as a photosensitizer. *Chemistry.* 2025; 7(2): 41.
- 2) Ichimaru Y, Kato K, Jin W, Kurihara M, Kurosaki H:

Bis[5-(anthracen-9-ylmeth-yl)-1,5,9-tri-aza-cyclododecan-1-ium] tetra-chlorido-zincate. *IUCrData.* 2025; 10(5): x250356.

- 3) Sogawa K, Kato K, Sano M, Nakayoshi T, Yoshioka H, Kato H, Oda A, Funada M, Ssuzuki T, Kurihara M, Ichimaru Y: Indirubin derivatives bearing an oxirane moiety are promising chemosensitizers for combination treatment in pancreatic cancer. *Med Chem Res.* 2025; 35: 105-117.
- 4) Kato H, Ichimaru Y, Kurihara M, Sogawa K, Funada M, Suzuki T: Possible involvement of hallucinogenic effects in the aversive effects induced by kappa-opioid and 5-HT_{2A/2C} receptor agonists in mice. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2025; 45(4): e70075.
- 5) 荒井裕美子, 湯山円晴, 市丸嘉, 船田正彦, 佐藤忠章, 栗原正明. 定量的構造活性相関(QSAR)による THC 類縁体および HHC 類縁体のカンナビノイド受容体 1(CB1)親和性インシリコ予測. *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス.* 2025; 56(5): 408.

2. 学会発表

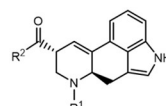
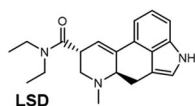
特になし

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

表 1. 包括指定を想定した LSD 誘導体.

BD id
pKi
PRED id



R ¹																
R ²	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	LSD (8.51) 1	2	703855 (8.98) 3	AL-LAD 4	5	6	7	703877 (8.65) 8	9	703867 (7.49) 10	703879 (8.47) 11	703880 (8.25) 12	13	703868 (9.16) 14	703881 (8.99) 15	703882 (8.71) 16
2	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
3	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48
4	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64
5	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
6	50008224 (8.97) 81	703864 (8.66) 82	703859 (8.87) 83	703866 (8.62) 84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96
7	703875 (9.39) 97	98	703861 (9.07) 99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112
8	LSZ 113	114	703862 (8.51) 115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126	127	128
9	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144
10	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	155	156	157	158	159	160
11	161	162	163	164	165	166	167	168	169	170	171	172	173	174	175	176
12	177	178	179	180	181	182	183	184	185	186	187	188	189	190	191	192