

令和5～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)

総合研究報告書

分担研究報告書 [3年間のまとめ]

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）

【研究概要】

[研究テーマ：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]

[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 誘導体の定量的構造活性相関 (QSAR) 解析を行った。

[方法] 化学的見地から LSD 誘導体の包括指定を想定した検討対象の選定を行い、文献調査、オープンデータベースの利用などによって、QSAR 解析に必要な化合物群の構造と活性値のデータセットを作成した。統合計算化学ソフトウェア MOE を利用し、QSAR 式の構築とその評価を行った後、得られたモデルを利用して、包括指定の対象となることが想定される LSD 誘導体の活性値を予測した。

[結果] (1年目) LSD の合成経路や、原料となる天然由来化合物の構造などを総合的に判断し、包括指定が想定される LSD 誘導体の基本構造を決定した。(2年目) 1年目に想定した LSD 誘導体に関して、包括指定を想定し、科学的データの収集と QSAR 式の作成を試みた。良好な QSAR 式を得るために、LSD と同じく 5-HT_{2A} 受容体に強い親和性を持つフェネチルアミン系幻覚剤をトレーニングセットに加えたところ、 $R^2=0.857$ と良好な式が得られた。(3年目) 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 式作成を試みた。LSD 誘導体 25 種をトレーニングセットとする遺伝的アルゴリズムを利用した解析によって、 $R^2=0.804$ と良好な式が得られた。

[考察] (1年目) LSD は、麦角菌が産生するリゼルグ酸から合成された半合成アルカロイドである。LSD はリゼルグ酸の 8β-位カルボキシ基のジエチルアミド誘導体であり、その構造変換はバリエーションに富むことが容易に予想できる。また、1位のインドール窒素原子は化学修飾が容易で、生体内で代謝酵素による分解が見込まれるため、危険ドラッグ製造の標的部位となる可能性が高い。また、有機化学的に2位の修飾や、6位の異性体も危険ドラッグ候補であると考え、

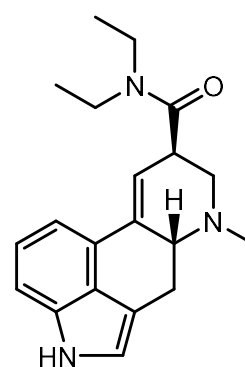
総合して包括指定の際に議論される LSD 誘導体を想定した。特に、活性の強弱に与える影響が大きい R¹ の範囲がより重要であると考えられる。(2 年目) LSD 誘導体の活性値は、既知の値が少なく QSAR 解析をすることは難しい。文献から得た LSD の R¹ 置換基誘導体 10 種を用いた予備検討では良好なモデルを得ることは難しかった。そこで、前述の LSD 誘導体 10 種に加えて、5-HT_{2A} 受容体に強い親和性を持つフェネチルアミン系幻覚剤の活性値を母集団に加えて QSAR 解析を行った。得られた QSAR 式を用いて、LSD 誘導体のうち、研究実施の時点で指定薬物に指定されていた 3 化合物 (LSZ、1cP-AI-LAD、MiPLA) の 5-HT_{2A} 受容体に対する親和性を予測した。結果、いずれの化合物について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。また、1cP-AI-LAD のように、活性代謝産物が薬理作用発現に寄与している可能性が高い化合物 (LSD の R⁴ 置換基誘導体) も含まれていたため、検討対象を限定する必要があると考えられた。(3 年目)。BindingDB を利用して作成した QSAR 式を用いて、LSD 誘導体 (R¹ の置換基 12 種、R² の置換基 16 種を組み合わせた計 192 種 ; LSD を含む) の活性値を予測したところ、6 位窒素に hexyl 基のような脂肪鎖が結合している群や、phenylethyl 基が結合している群は、特に活性が高い傾向が認められた。得られた予測値の半数以上は、麻薬に指定される LSD や LSZ と、同等かそれ以上の活性を示す可能性が示唆されたため、今後、実際に予測対象化合物を合成するなどして、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結果が得られた。今回想定した LSD 誘導体については、一部のみしか活性値の実験値が得られていないため、今後、作成した QSAR 式の予測精度の評価を進める必要がある。

[結論] 本研究では LSD 誘導体の包括指定を行うことを想定し、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した。1 年目は LSD の合成経路や、原料となる天然由来化合物の構造などを総合的に判断し、包括指定が想定される LSD 誘導体の基本構造を決定した。2 年目は LSD 誘導体とフェネチルアミン系幻覚剤を使用して、QSAR 式を作成したが、予測精度の向上が必要であった。3 年目はパブリック web-accessible database から得た LSD 誘導体の活性値をもとに QSAR 式を作成し、1 年目に想定した LSD 誘導体含む 192 化合物の活性値を予測した。総合して、今後、実際に予測対象化合物を合成するなどして、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結果が得られた。

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。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ものの、日本では包括指

定が実施されていない LSD 誘導体とした。

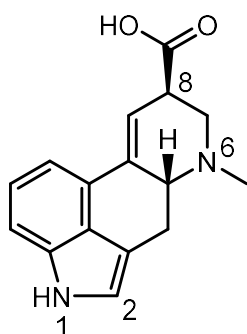


LSD の構造式

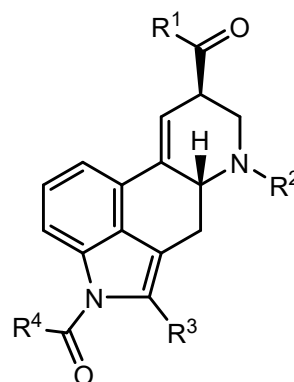
1) 包括指定が想定される LSD 誘導体の選定 (1年目)

本研究では、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ことを目的とした。

LSD は、麦角菌が産生するリゼルグ酸から合成された半合成アルカロイドである。LSD はリゼルグ酸の 8 β -位カルボキシ基のジエチルアミド誘導体であり、その構造変換はバリエーションに富むことが容易に予想できる。また、1位のインドール窒素原子は化学修飾が容易で、生体内で代謝酵素による分解と活性化(プロドラッグ化)が見込まれるため、危険ドラッグ製造の標的部位となる可能性が高い。また、有機化学的に2位の修飾や、6位の異性体も危険ドラッグ候補であると考え、総合して包括指定の際に議論される LSD 誘導体を想定した。特に、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が、活性の強弱に与える影響が大きい R¹ の範囲がより重要であると考えられる。R²および R³ はバリエーションが少ないが、R²は活性に与える影響を慎重に検討する必要があると考えられた。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ため、文献等より活性既知のデータの収集が重要である。



リゼルグ酸の構造式



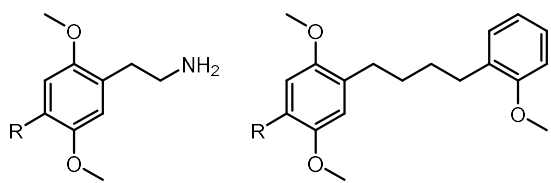
LSD 誘導体の構造式

2) LSD 誘導体の活性値を予測する QSAR 式の作成 (1年目)

本研究では、LSD 誘導体に関して、包括指定を想定し、科学的データの収集とともに、危険ドラッグ包括指定の妥当性について検証することを目的とした。LSD 誘導体の活性は、セロトニン受容体 (5-HT_{2A}) への親和性で評価することにした。

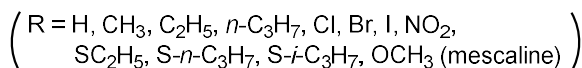
QSAR モデル構築には統合計算化学システム MOE を用いた。MOE に搭載されている AutoQSAR プログラムを利用し、QSAR 式を構築した。使用した記述子は、MOE に搭載されている VSA 記述子から自動的に選択されたものである。QSAR 式作成には部分最小二乗法 (PLS) による回帰分析を用いた。

LSD 誘導体の活性値は、既知の値が少なく QSAR 解析をすることは難しい。文献から得た LSD の R¹ 置換基誘導体 10 種を用いた予備検討の結果、決定係数 (R²) の値などから判断して、良好なモデルを得ることは難しかった。そこで、前述の LSD 誘導体 10 種に加えて、5-HT_{2A} 受容体に強い親和性を持つフェネチルアミン系幻覚剤の活性値を母集団に加えて QSAR 解析を行った。



2C type

NBOMe type



フェネチルアミン系幻覚剤の構造式

得られた QSAR 式を下に示した。

$$\text{Calc. } = +1.617801$$

$$+ 0.006813 * \text{PEOE_VSA}+0$$

$$+ 0.023524 * \text{PEOE_VSA}+1$$

$$+ 0.096160 * \text{PEOE_VSA}+3$$

$$+ 0.014882 * \text{PEOE_VSA}-0$$

$$+ 0.009175 * \text{PEOE_VSA}-1$$

$$- 0.430880 * \text{PEOE_VSA}-6$$

$$- 0.049980 * \text{SlogP_VSA}2$$

$$- 0.046509 * \text{SlogP_VSA}7$$

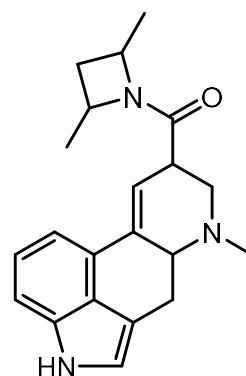
$$- 0.009024 * \text{SlogP_VSA}8$$

(Eq. 1)

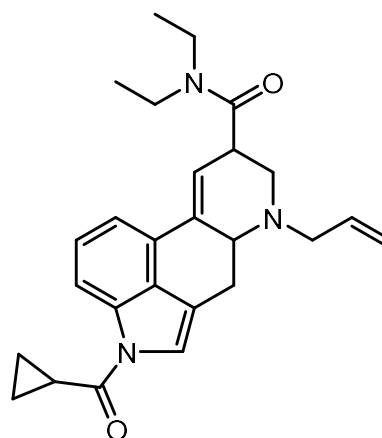
$$R^2 = 0.857$$

$n = 34$; LSD 誘導体は 10 種

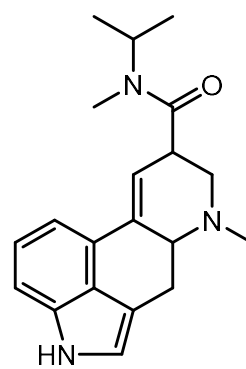
得られた Eq. 1 を用いて、LSD 誘導体のうち、研究実施の時点で指定薬物に指定されていた 3 化合物 (LSZ、1cP-AI-LAD、MiPLA) の 5-HT_{2A} 受容体に対する親和性を予測した。結果、いずれの化合物についても活性を高く見積もる傾向であった。しかし、値の大小関係は一致した。また、1cP-AI-LAD のように、活性代謝産物が薬理作用発現に寄与している可能性が高い化合物 (LSD の R⁴ 置換基誘導体) も含まれていたため、検討対象を限定する必要があると考えられた。



LSZ



1cP-AI-LAD



MiPLA

フェネチルアミン系幻覚剤の構造式

3) LSD 誘導体の活性値を予測する QSAR 式の作成 (3 年目)

本研究では、前年に引き続き、LSD 誘導体に関して、包括指定を想定し、科学的データの収

集とともに、危険ドラッグ包括指定の妥当性について検証することを目的とした。

前年度の成果から、文献から得た LSD の R¹ 置換基誘導体 10 種のみでは良好な QSAR 式を得ることができない感触が得られていた。そこで、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。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た。QSAR モデル構築には MOE を用いた。MOE に搭載されている QSAR_Evolution プログラムを利用し、遺伝的アルゴリズムを利用して QSAR 式を構築した。使用した記述子は、MOE に標準搭載されている 2 次元記述子から自動的に選択されたものである。

得られた QSAR 式を下に示した。

$$\begin{aligned} \text{Calc.} &= +9.26566 \\ &+ 9.21285 * Q_VSA_FNEG \\ &- 0.01796 * Q_VSA_POL \\ &+ 0.43839 * b_maxllen \\ &- 0.23179 * vsa_acc \quad (\text{Eq. 2}) \\ R^2 &= 0.804 \\ n &= 25 \end{aligned}$$

得られた Eq. 2 を用いて、LSD 誘導体 (R¹ の置換基 12 種、R² の置換基 16 種を組み合わせた計 192 種 ; LSD を含む) の活性値を予測した。結果、6 位窒素に hexyl 基のような脂肪鎖が結合している群や、phenylethyl 基が結合している群は、特に活性が高い傾向が認められた。得られた予測値の半数以上は、麻薬に指定される LSD や LSZ と、同等かそれ以上の活性を示す可能性が示唆されたため、今後、実際に予測対象化合物を合成するなどして、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結果が得られた。

Eq. 2 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_maxllen) 含まれており、これらの記述子が選択された理由とその妥当性の検証が必要である。今回想定した LSD 誘導体については、一部のみしか活性値の実験値が得られていないため、今後、作成した QSAR 式の予測精度の評価を進める必要がある。

【総括】

本研究では LSD 誘導体の包括指定を行うことを想定し、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した。1 年目は LSD の合成経路や、原料となる天然由来化合物の構造などを総合的に判断し、包括指定が想定される LSD 誘導体の基本構造を決定した。2 年目は LSD 誘導体とフェネチルアミン系幻覚剤を使用して、QSAR 式を作成したが、予測精度の向上が必要であった。3 年目はパブリック web-accessible database から得た LSD 誘導体の活性値をもとに QSAR 式を作成し、1 年目に想定した LSD 誘導体含む 192 化合物の活性値を予測した。総合して、今後、実際に予測対象化合物を合成するなどして、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結果が得られた。

【研究業績】

1. 論文発表
- 2) 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; 88: 129287.
- 3) Ichimaru Y, Kato K, Kurihara M, Jin W, Koike T, Kurosaki H.: Bis(nitrato-κO)(1,4,8,11-tetra-

- aza-cyclo-tetra-decane- κ^4 N)zinc(II) methanol monosolvate.: IUCrdata. 2022 ;7(8): x220854.
- 4) 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.
 - 5) 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-aza-cyclododeca-ne]chlorido-zinc(II) nitrate, IUCrData, 2024; 9: x240665.
 - 6) 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, 2024; 29: 102-109.
 - 7) 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; 88: 129287.
 - 8) Ichimaru Y, Kato K, Nakatani R, Isomura R, Sugiura K, Yamaguchi Y, Jin W, Mizutani H, Imai M, Kurihara M, Fujita M, Otsuka M, Kurosaki H.: Structural characterization of Zinc(II)/Cobalt(II) complexes of chiral N-(anthracen-9-yl)methyl-N,N-bis(2-picolyl)amine and evaluation of DNA photocleavage activity: Chem Pharm Bull., 2023; 71(7): 545-551.
 - 9) Ichimaru Y, Kato K, Sugiura K, Isomura R, Fujioka H, Koike T, Fujii S, Kishida M, Kurihara M, Yamaguchi Y, Jin Q, Imai M, Kurosaki H.: Artificial helix supramolecule by doubly p-xylyl bridged bis(Zn^{II}-cyclen) (cyclen = 1,4,7,10-tetraazacyclododecane): Inorg Chem Commun., 2023; 153: 110782.
 - 10) Ichimaru Y, Kato K, Sugiura K, Ogawa S, Jin W, Kurihara M, Yamaguchi Y, Imai M, Kurosaki H: Aqua{ μ -1,4-bis[(1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-yl)methyl]benzene}(nitrate- κO)dicopper(II) tris(nitrate) trihydrate, IUCrData, 2023; 8: x230462.
 - 11) Ichimaru Y, Kato K, Jin W, Kurihara M, Kurosaki H: (5-Fluoro-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyri
 - 12) midin-1-ido- $\kappa N1$)(1,4,8,11-tetra-aza-cyclo-tetra-decane- $\kappa 4N$)zinc(II) perchlorate, IUCrData. 2023; 9: x240431.
 - 13) 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-picolyl)amine derivatives with a biaryl moiety as a photosensitizer. Chemistry. 2025; 7(2): 41.
 - 14) 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.
 - 15) Sogawa K, Kato K, Sano M, Nakayoshi T, Yoshioka H, Kato H, Oda A, Funada M, Suzuki 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.
 - 16) 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-HT2A/2C receptor agonists in mice. Neuropsychopharmacol Rep. 2025; 45(4): e70075.
 - 17) 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
- 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, 加藤絃一, 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-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 (2023/09) .
 - 3) Shun-suke M, Yosuke D, Masaaki K, Atsushi
K, Toru S.: Strand invasion by PNA containing
preQ1: 第 50 回国際核酸化学シンポジウ
ム (2023/11) .
 - 4) Shun-suke M, Mai K, Yosuke D, Masaaki K,
Atsushi K, Toru S: 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) .
 - 5) 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) .
 - 6) 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) .
 - 7) Design and synthesis of a new cytosine
derivative for PNA monomer with improved
stability and affinity: Moriya S, Matsumoto S,
Demizu Y, Kurihara M, Kittaka A, Sugiyama
T:第 61 回ペプチド討論会 (2024/10) .

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