

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 11 日現在

機関番号：32404

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592898

研究課題名(和文)半経験的分子軌道法による歯科薬剤/材料の毒性評価と新規物質のデザイン

研究課題名(英文) Study of relationship between the structure of dental materials and their cytotoxicity by semiempirical molecular-orbital method and designing of new cytotoxic materials against OSCC

研究代表者

石原 真理子 (Ishihara, Mariko)

明海大学・歯学部・講師

研究者番号：50095329

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円、(間接経費) 690,000円

研究成果の概要(和文)：ヒト口腔癌細胞(OSCC)に傷害活性を有する新規テトラヒドロイソキノリン誘導体類(TQ)のデザインを行った。TQの構造とOSCCの細胞傷害活性に有意な相関関係があることから、OSCCにより高い活性を持つ新規TQの分子設計をおこなった。デザインソフトを用いてTQ骨格の2位に付いた置換基変換により想定された対象化合物は3984種類あったが、TQのLog Pは2.2付近に活性があったので、Log Pが2.0～2.3の化合物に絞り込み、合成のし易さを考慮して60種類の化合物を想定し分子記述子を得た。分子記述子から細胞傷害活性が期待される新規化合物の検索を行っている。

研究成果の概要(英文)：Designing of new isoquinoline derivatives bearing cytotoxicity for human oral squamous cell carcinoma(OSCC). We have previously reported the relationship between the structure of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines (TQ) and their cytotoxicity for OSCC. According to the results, we carried out the designing of new TQ derivatives with higher cytotoxicity for OSCC cell lines. Molecular designing of new compounds were performed by Design Suite software. The number of TQ derivatives substituted at 2-position, assumed by Design Suite, amounted to 3984. Three hundred three TQ derivatives with the assumed Log P ranging from 2.0 to 2.3 were selected because various OSCC cytotoxic compounds which we previously reported have Log P nearly 2.2. And the compounds were selected approximately 60 TQ derivatives which are considered to be able to synthesize. New promising compounds are searched using the present molecular orbital method followed by the confirmation of the cytotoxicity.

研究分野：歯科医用工学

科研費の分科・細目：歯科材料

キーワード：分子デザイン 構造活性相関 分子記述子 口腔扁平上皮癌 細胞傷害活性 テトラヒドロイソキノリン

1. 研究開始当初の背景

(1) 近年、歯科医学において bisufeno-eu-A, diglycidyl metha crylate (bis-GMA) から得られるレジンシーラントの添加物として環境ホルモンの bisphenol-A を使用している。そのため、生体に及ぼす影響が問題視されている。同様の添加物である Nonylphenol など環境ホルモンなので歯科薬剤/材料も ecotoxicity の観点から焦点を当てなければならない。これら歯科用添加物の構造-活性相関(QSAR)に関する研究は多数報告されているが古典的な活性子、疎水性(水-オクタノール分配係数、Log P)、Hammett 定数、 $\sigma$  値などを基に評価しており、データベース化されている。

(2) 近年コンピュータ化学の進歩により、化合物の構造から予測される物性と生物活性との関係を再評価できるようになった。本研究は半経験的分子軌道法(PM3)を用いた研究(研究代表者: 石原真理子: 半経験的分子軌道法を用いた分子構造とアポトーシス誘導活性の相関関係の体系化、萌芽研究、平成15-17年度)の研究成果を発展すべく、歯科治療薬/材料の分子構造と細胞傷害活性の構造活性相関(QSAR)を見、さらにより細胞傷害活性効果が期待される新規化合物のデザインをすることである。

2. 研究の目的

半経験的分子軌道法による歯科薬剤/材料の毒性評価と新規物質のデザインのタイトルで歯科薬剤/材料などの毒性や生物学的活性と化学構造との相関関係(定量的構造活性相関)を従来の方法、絶対ハードネス概念および三次元での分子の形を用いて検証し、さらに、より細胞傷害活性効果が期待される新規化合物のデザインをすることである。

3. 研究の方法

(1) 最近、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン類(TQ、図1)は口腔扁平上皮癌細胞に抗癌剤としての効果が期待されることが、細胞傷害活性の実験結果から推測でき、TQ化合物の細胞傷害活性はQSAR解析の結果から水-オクタノール分配係数(Log P)と分子の大きさの項と相関があった。この結果からさらに効果が予測される新規TQ化合物のデザインをACD/Structure Design Suiteソフトウェアを用いて行った。以下にTQ化合物(図1)、リード化合物、分子デザインのプロセスおよび実験手順を示した。

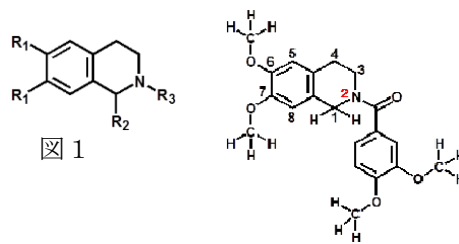
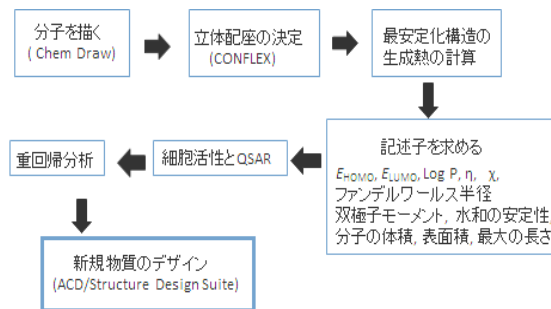


図1

リード化合物



分子デザインのプロセス

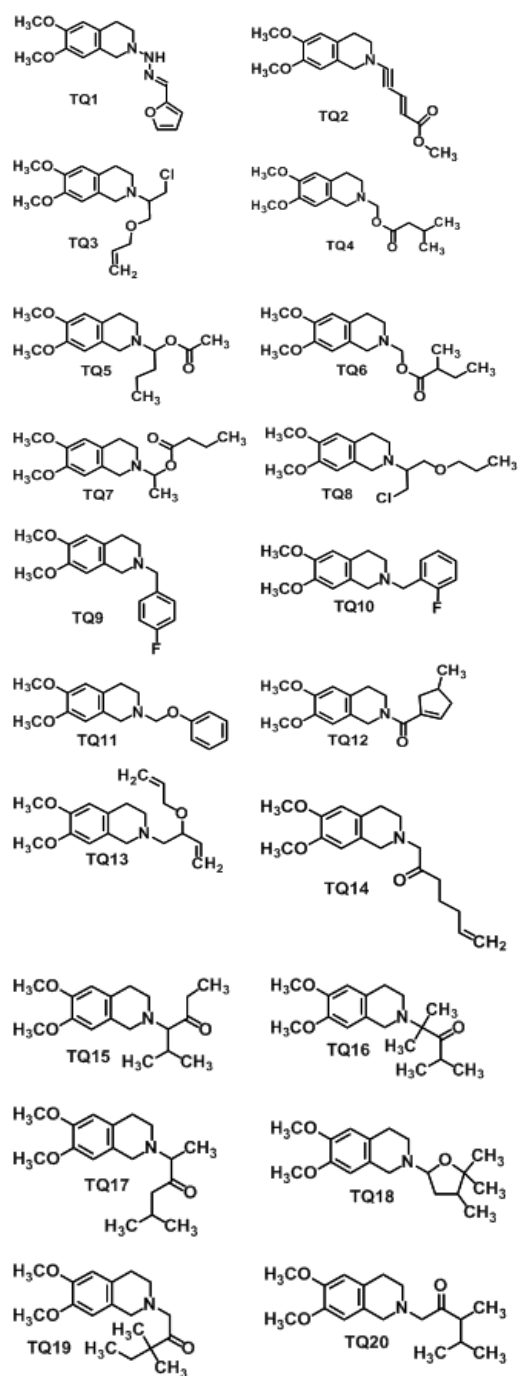
②新規化合物のデザインの操作手順

化合物の構造を描き、構造最適化を行った。最適化の条件は官能基の式量を100~170に設定し、官能基リストを作成した。次に最適化する物性としてLog Pの項、変化させる構造の部位をイソキノリン環の2位に指定、官能基のタイプを中性分子に設定し検索すると3984種類の化合物が検出された。次に検出された構造リストからLogPを2.0~2.3に設定(細胞傷害活性が最大の値)し再検索すると、313種類の構造が得られた。この中から合成の難しい化合物を削除し、デザイン候補60種類を抽出した。

③抽出した60種類の化合物の分子記述子はCONFLEX5、CACH4.9(Fujitsu)で求めた。

4. 研究成果

(1) 新規合成したTQ類と口腔扁平上皮癌細胞の細胞傷害活性のQSAR解析を行った結果をもとに、口腔扁平上皮癌細胞に傷害活性が見られた化合物をリード化合物として60種類の新規化合物のデザインを行った。これらの化合物の物理化学的分子記述子からより細胞傷害活性が期待される化合物を選定した。以下に例として20種類の化合物(TQ1~20)の構造式とその化合物の各分子記述子を示した。ここに示した化合物では、その立体構造とLogPからTQ2、TQ8、TQ14の細胞傷害活性が強いと思われる。今後これらの化合物を合成し、細胞傷害活性実験を行い、その結果をもとにさらに分子デザインを行う。



Compd.	Heat of formation (Kcal/mol)	Electrpn affinity (eV)	Ionization potential (eV)
TQ1	-23.093	0.952	9.060
TQ2	-95.540	1.207	8.720
TQ3	-108.597	0.231	9.301
TQ4	-189.113	0.478	9.065
TQ5	-190.743	0.335	9.027
TQ6	-187.716	0.487	9.064
TQ7	-189.847	0.401	9.025
TQ8	-136.181	0.358	9.114
TQ9	-100.291	0.364	9.145
TQ10	-96.952	0.398	9.289
TQ11	-89.074	0.225	9.035
TQ12	-127.545	0.422	9.138
TQ13	-88.541	0.188	9.017
TQ14	-120.842	0.459	9.034
TQ15	-136.782	0.522	9.219
TQ16	-135.897	0.612	9.165
TQ17	-140.387	0.392	9.108
TQ18	-141.894	0.183	9.006
TQ19	-142.778	0.470	9.172
TQ20	-144.777	0.492	9.184

Compd.	Log P	$E_{\text{HOMO}}$	$E_{\text{LUMO}}$	$\eta$
TQ1	2.01	-9.060	-0.952	4.054
TQ2	2.25	-8.720	-1.207	3.757
TQ3	2.04	-9.301	-0.231	4.400
TQ4	2.27	-9.065	-0.478	4.294
TQ5	2.07	-9.027	-0.335	4.346
TQ6	2.27	-9.064	-0.487	4.288
TQ7	2.27	-9.025	-0.401	4.312
TQ8	2.07	-9.114	-0.358	4.378
TQ9	2.19	-9.145	-0.364	4.390
TQ10	2.13	-9.289	-0.398	4.445
TQ11	2.04	-9.035	-0.225	4.405
TQ12	2.15	-9.138	-0.422	4.358
TQ13	2.19	-9.017	-0.188	4.415
TQ14	2.17	-9.034	-0.459	4.288
TQ15	2.21	-9.219	-0.522	4.348
TQ16	2.11	-9.165	-0.612	4.276
TQ17	2.21	-9.108	-0.392	4.358
TQ18	2.07	-9.006	-0.183	4.412
TQ19	2.27	-9.172	-0.470	4.351
TQ20	2.21	-9.184	-0.492	4.346

$$\eta = 1/2 (E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}})$$

Compd.	$\chi$	M.W.	Max. length (Å)	N-R <sub>3</sub> (Å)
TQ1	5.006	301.340	15.007	7.798
TQ2	4.963	301.337	16.946	8.948
TQ3	4.631	297.777	11.332	4.756
TQ4	4.772	307.385	15.207	7.814
TQ5	4.681	307.385	12.494	5.992
TQ6	4.775	307.385	15.240	7.837
TQ7	4.713	307.385	15.535	7.935
TQ8	4.736	327.846	15.959	8.263
TQ9	4.754	301.355	13.407	6.282
TQ10	4.843	355.303	13.590	6.055
TQ11	4.630	299.364	14.403	7.177
TQ12	4.780	301.380	13.262	6.490
TQ13	4.603	303.396	14.675	6.933
TQ14	4.747	303.396	15.768	9.392
TQ15	4.870	305.412	12.337	5.671
TQ16	4.889	305.412	12.702	5.350
TQ17	4.750	305.412	12.063	6.274
TQ18	4.594	305.412	12.772	5.479
TQ19	4.821	305.412	13.287	6.494
TQ20	4.838	305.412	12.979	6.623

$$\chi = -1/2(E_{\text{LUMO}} + E_{\text{HOMO}})$$

Compd.	R <sub>2</sub> -R <sub>3</sub> (Å)	Surface Area (Å <sup>2</sup> )	Volume (Å <sup>3</sup> )
TQ1	8.288	264.781	174.445
TQ2	10.107	271.122	175.660
TQ3	6.635	264.690	173.500
TQ4	8.815	291.559	190.085
TQ5	5.872	292.047	190.245
TQ6	7.931	291.886	189.897
TQ7	8.995	295.971	200.805
TQ8	9.049	306.715	210.325
TQ9	8.242	266.735	178.860
TQ10	7.918	267.456	179.025
TQ11	7.266	271.190	184.650
TQ12	8.405	278.359	186.465
TQ13	7.824	294.997	192.595
TQ14	10.509	292.915	191.850
TQ15	5.943	301.199	197.265
TQ16	6.437	298.602	197.770
TQ17	8.340	301.129	197.095
TQ18	6.746	294.369	196.800
TQ19	8.350	299.770	197.245
TQ20	8.637	300.363	196.725

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 4 件)

- ① Sekine s., Shimodaira C., Uesawa Y., Kagaya N., Kanda Y., Ishihara M. 他, Quantitative Structure-Activity Relationship Analysis of Cytotoxicity and Anti-UV Activity of 2-Aminotropones, Anticancer Res. 査読有, 34 巻、2014、1743-1750
- ② Ohno H., Uesawa Y., Kagaya H., Ishihara M., Sakagami H., Yamamoto M. : QSAR Analyses of Cytotoxicity and Tumor-specificity of Licorice Flavonoids by Semi-empirical Methods. Anticancer Res. 査読有 33 巻、2013、3061-3068
- ③ Uesawa, Y., Mohri, K., Kawase, M., Ishihara, M., Sakagami H., Quantitative structure-activity relationship analysis fortumor-specificity of tetrahydroisoquinoline derivatives. International Journal of Molecular Medicine, 査読有, 30(Supplement1), S51 2012 年 10 月
- ④ Uesawa, Y., Mohri, K., Kawase, M., Ishihara, M., Sakagami H., Quantitative Structure Activity Relationship (QSAR) Analysis of Tumor-specificity of 1, 2, 3, 4-Tetrahydroisoquinoline Derivatives, Anticancer Res. 査読有, 31 巻、2012、4231-4238

[学会発表] (計 12 件)

- ① 石原真理子 : Designing of new cytotoxic isoquinolines against human oral squamous cell carcinoma cell lines (Part 3), 第 87 回日本薬理学会年会, 仙台国際センター, 2014 年 3 月 19-21 日
- ② Ishihara M., Sakagami H. : Designing of new cytotoxic isoquinolines against human OSCC cell lines, 2nd Meeting of the International Association for Dental Research- Asia Pacific Region, Bangkok, 2013 年 8 月 21-23 日
- ③ Mariko Ishihara, Designing of new cytotoxic tetrahydroisoquinolines against oral squamous cell carcinoma, 90th General Session & Exhibition of the International Association for Dental Research (IADR) ブラジル, イグアス 2012 年 6 月 20-23 日
- ④ Uesawa, Y., Kawase, M., Ishihara, M., Sakagami H. Quantitative structure-activity relationship analysis for tumor-specificity of tetrahydroisoquinoline derivatives. 17th World Congress on Advances in Oncology and 15th International

Symposium on Molecular Medicine  
11-13 October, 2012, Creta Maris,  
Hersonissos, Crete, Greece

- ⑤ 石原 真理子、分子軌道法を用いた  
1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン誘  
導体の構造-腫瘍選択性相関解析、第85  
回日本薬理学会年会、京都、国立京都国  
際会館、2012年3月14-16日

[図書] (計 1件)

- ① 石原 真理子 他、シーエムシー出版、  
ポリフェノール：薬用植物および食品の  
機能性成分第8章、ポリフェノール類の  
抗酸化活性の予測、2012、128-132

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

石原 真理子 (Ishihara Mariko)

明海大学・歯学部・口腔生物再生医工学講  
座基礎化学分野・講師

研究者番号：50095329