OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	油水分配モデルに基づく新しい疎水性定数の導入とその構造活性相関への応用研究
Author(s)	笹永, 忠
Citation	大阪大学, 1993, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38181
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

氏名	笹（たつ）　永忠（えいちゅう）
博士の専攻分野の名称	博士（薬学）
学位記番号	第　10712　号
学位授与年月日	平成5年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科薬品化学専攻
学位論文名	**油水分配モデルに基づく新しい疎水性定数の導入とその構造活性相関への応用研究**
論文審査委員	（主査） 教授　大森　秀信 （副査） 教授　今西　武　教授　岩田　宙造　教授　西原　力

論文内容の要旨

油水分配系における薬物の分配係数logPは定量的構造活性相関（QSAR）において薬物の疎水性を表すパラメータとして広く用いられる。薬物の生理活性データは様々な生体系で求められていることに対して，logPの値は分配系により異なるが，通常は1－オクタノール／水系で得られる値が用いられるが，このモデル分配系が生体系の特質をどれだけ正しく反映しているかの問題点が含まれる。最近では，生体膜リン脂質層のモデルとして，二分子膜リポソームやミセルを用いることが考えられているが，分配系モデルが複雑になるだけ，その系における分配係数の測定法の確立も課題となってくる。著者は上述の問題点において，熱化学側面から考察を進めた。また同時に，ミセルあるいはリポソームのような分配系モデルを用いて，これらの系における分配係数の測定及び定量的構造活性相関（QSAR）への応用を試みた。

まず，熱化学側面から分配について考えてみた。最初に，本研究の端緒となった脂肪族アルコール類の1－オクタノール／水系における分配現象を考察した。カロリメトリー法を応用し，分配における溶解熱の濃度依存性より，分配係数logPと同時に，分配のエンタルピー変化$\triangle H^{\circ}_{p}$が求められた。求められた脂肪族アルコール類の分配特性logP，$\triangle H^{\circ}_{p}$および$\triangle S^{\circ}_{p}$を用いて，それぞれアルコールの毒性データとの相関を調べたところ，logPを用いた回帰解析では相関性が低いことに対して，エンタルピー$\triangle H^{\circ}_{p}$の場合では相関性が大きく改良されたことがわかった。即ち，$\triangle H^{\circ}_{p}$あるいは$\triangle S^{\circ}_{p}$は，logPには現れない分配系における薬物透過の真の情報を含有し，これらを用いて考察を行えば，従来のlogPでは理解困難な問題，例えばモデル系と生体系との間の分配系の違いなどを，解決することも可能になると考えられる。この発想に基づいて分配特性の考察を進めるに際して，$\triangle H^{\circ}_{p}$と$\triangle S^{\circ}_{p}$自身をQSARパラメータとするよりも，従来のlogPと直接比較が可能であり，logPに対する寄与がより簡単に分かるような表示方法を採用した方が良いと考えられるため，新しい疎水性定数としてP_H，P_S，π_H，π_Sを次式のように導入した。

$$\log P = P_H + P_S \qquad (1)$$

$$P_H = -\triangle H_P^{o} / (2.303\,RT)\ ;\ P_S = \triangle S_P^{o} / (2.303R) \qquad (2)$$

置換基Xを基準物質（X：H）に導入した化合物（X：R）において，疎水性置換基定数πは次の式で表される。

$$\pi = \pi_H + \pi_S \qquad (3)$$

$$\pi_H = P_H\,(X:R) - P_H\,(X:H)\ ;\ \pi_S = P_S\,(X:R) - P_S\,(X:H) \qquad (4)$$

そして，安息香酸誘導体，脂肪族アルコール類および四級アンモニウム塩を用いて，1－オクタノール／水系におけ

る分配係数logP（またはπ）と，新しく導入した疎水性定数P_H，P_S（またはπ_H，π_S）を測定し，それぞれの分配特性と誘導体の生物活性との相関性を調べ，QSARへの応用を行った。その結果，従来のlogPまたはπを用いるよりもP_H，P_Sまたはπ_H，π_Sを用いた方が，よりよいQSAR解析が得られることを確認し，また，誘導体の異なる生物活性に対するQSAR解析のエンタルピー項（P_Hまたはπ_H）とエントロピー項（P_Sまたはπ_S）の係数の比α値が不一定であることがわかった。この結果は，有機溶媒／水系と生体系そのものとの間に相違点が存在し，その相違点は導入した疎水性パラメータP_H，P_Sあるいはπ_H，π_Sを用いて初めて明かにすることができ，相違の大きさは上述のα値を用いて評価できることを示した。

一方，著者はまた分配系モデルの確立とそれにおける分配特性の測定法の開発を行ってきた。今まで，QSAR解析において良い相関性が見られないケースがよくある。その原因の一つとしては，分配系モデルと薬物の生理活性が求められる生体系との間に差のあることが考えられる。このため，より生体系の性質に近い分配系モデルが求められている。そこで最近考え出されたのはミセル／水系や二分子膜リポソーム／水系などである。今まで，ミセル／水系やリポソーム／水系などを用いた溶質の分配特性の研究がなされたが，QSARへ応用された例は比較的少ない。著者はミセル←→水間あるいはリポソーム←→水間における薬物の分配状態をNMRその他の手法で求め，1－オクタノール／水系の分配特性との違いなどを考察した。

結論を以下の数点にまとめた。

1．油水分配における薬物の分配特性およびQSAR解析を調べたところ，生物活性データに関して従来の疎水性パラメータlogPを用いるよりも，分配のエンタルピーあるいは分配のエントロピーを用いた方が良い相関性が得られることを見いだした。これに基づき，QSAR解析における新しい疎水性パラメータP_H，P_Sおよびπ_H，π_Sを提出した。

2．アルコール誘導体，安息香酸誘導体について，定義した新しい疎水性パラメータP_H，P_Sまたはπ_H，π_Sを求め，パラメータとしての可能性及び必要性をQSAR解析などを進めることにより考察した。結論として，P_H，P_S，あるいはπ_H，π_Sは有効なパラメータであることが実証された。さらに，これらQSARのエンタルピー項（P_Hまたはπ_H）とエントロピー項（P_Sまたはπ_S）に対する係数の比αは各生物活性データに最も有効な分配過程の特徴を表すパラメータであることが分かった。

3．新たに導入した疎水性パラメータの応用として，四級アンモニウム塩を対象として，二次関数型のQSAR解析を行った。この場合も，直線型のQSAR解析と同様に，生物活性データに対してα値を評価できることが示された。

4．1－オクタノール／水系の他に，ミセル／水系や，リポソーム／水系を用いて分配特性を求めQSAR解析を行うことにより，分配系の違いを考察した。

論文審査の結果の要旨

医薬品の構造活性相関の研究には，薬物の1－オクタノール／水系での分配係数の対数logPが有効なパラメーターとして多様されている。しかし，このような単純なモデルによっては適切な構造活性相関が得られない場合も多い。

本研究は，標準自由エネルギーを反映するlogPを，エンタルピー変化とエントロピー変化に分割することによって得られる，新しい疎水性定数P_H，P_Sおよびπ_H，π_Sを定義し，これらをパラメーターとして用いることによって，より有効な構造活性相関の解析が可能であることを明らかにしている。また，薬物の活性に対するエンタルピー項（P_Hまたはπ_H）とエントロピー項（P_Sまたはπ_S）の寄与の相違を議論することにより，薬物の分配における特徴が明確にされる可能性のあることを示した。さらに，分配系をミセル／水系，リポソーム／水系へと発展させて，これらの系における分配係数の測定およびその利用を検討している。

以上の成果は，博士（薬学）の学位請求論文として，充分価値あるものと認められる。