

## 高次元アルゴリズムによる向精神薬の理論的研究

(城西大理・ATR適応研・産総研) ○寺前裕之、大田原一成、石元孝佳、長嶋雲兵

## 【はじめに】

抗不安薬や睡眠薬として良く知られたベンゾジアゼピン系誘導体は、ベンゼン環並びに窒素を含む7員環のジシクロ環骨格を持ち、チエノジアゼピン系誘導体は、ベンゼン環がチオフェン環に置き換わった骨格を持つ。この骨格に多様な置換基が付くことにより、多種の薬剤が合成されており、また置換基の違いにより薬効の違いがある。本研究では、非経験的な計算手法を用いたドラッグデザインを目指して、ベンゾジアゼピン(BZP)系およびチエノジアゼピン(TZP)系の抗不安薬について、分子動力学法として高次元アルゴリズムを用いた計算を行った。Ab initio分子軌道法の構造最適化手法に、高次元アルゴリズムを用いることで、コンフォーマーを探索できることは以前に報告した。本報告では、国内で市販されているベンゾジアゼピン系およびチエノジアゼピン系の抗不安薬のほぼ全てにあたる17種類を計算対象とし、薬効の目安である力価と電子状態との関係について考察した。

## 【計算方法】

高次元アルゴリズムによるダイナミクスは、次の手続きで行った。系のエネルギーは式(1)のハミルトニアンで与えた。ここで  $p_i, p_j$  は運動量、 $a_{ij}$  は運動に混合性を導入する行列、 $r_i$  は分子内の  $i$  番目の原子の位置座標、 $V(r_i)$  は力学系のポテンシャルエネルギーで、ab initio 分子軌道計算で求めた分子のエネルギーを与える。ここで系の全エネルギーを保存しながら、式(2),(3)で与えられる運動方程式に従い、ヴェルレ法を用いて各原子の次ステップの位置座標を求めた。

$$H = \frac{1}{2} \sum a_{ij} p_i p_j + V(r_i), \quad (1)$$

$$\dot{r}_i = \frac{\partial H}{\partial p_i} \sum_j a_{ij} p_j, \quad (2)$$

$$\dot{p}_i = -\frac{\partial H}{\partial r_i}. \quad (3)$$

## 【結果と考察】

初期座標を与えた後、ab initio分子軌道法(3-21G基底)を用いて、分子ダイナミクス計算を1000回~3000回行った。最安定構造を探索するため、ダイナミクス100回毎に構造を取り出し、その構造について準Newton法を用いて局所安定構造を得た。

計算対象としたのは、実際に市販されているBZP系およびTZP系の抗不安薬のほぼ全てにあたる17種類で、アルプラゾラム、プロマゼパム、クロラゼプ酸2カリウム、クロチアゼパム、クロロジアゼポキジド、クロキサゾラム、ジアゼパム、エチルロフラゼペート、エチゾラム、フルジアゼパム、フルタゾラム、フルトプラゼパム、ロラゼパム、メダゼパム、メキサゾラム、オキサゾラム、プラゼパムの各分子である。

表1に得られた最適化構造の数について示した。複数個の最適化構造が得られたものだけを示した。表中で\*が付いたものは1000回のダイナミクス計算では最安定構造が得られなかったものを示している。フルジアゼパムとフルトプラゼパムにおいて最も多い4種類の安定構造が得られた。ただし高次元アルゴリズムではエネルギーの低

い構造ほど滞留時間が長くなるため、より不安定な異性体が限られた繰り返し計算回数では得られていない可能性が高い。

表1. 得られた最適化構造の数

Compounds	構造数
clotiazepam	3
dipotassium clorazepate	2*
ethylloflazapate	3
etizolam	2*
fludiazepam	4
flutoprazepam	4*
medazepam	2
mexazolam	3
oxazolam	4
prazepam	2

計算したBZP系, TZP系抗不安薬分子の電子状態としてHOMO, LUMO付近のエネルギーレベルと、薬効の指標[1]である抗不安薬による薬効の力価、抗痙攣性、筋弛緩性、との関係を調べた結果、HOMO-1およびHOMO-2のエネルギーレベルとこれらの値との相関が見られた。これらの値のうちでは抗痙攣性が一番相関が見られた。図1に各抗不安薬分子のHOMO-1エネルギーと抗痙攣性の関係をプロットした。HOMO-1 エネルギーが低くなるにつれて抗痙攣性が強くなる傾向がわかる。HOMO-1およびHOMO-2 はベンゼン環上の $\pi$ 軌道でありベンゼンの縮退したHOMOに相当する。

このような傾向が見出されたことで、非経験的計算手法によって求める電子状態からの抗不安薬デザインの可能性がでてきたと思われる。

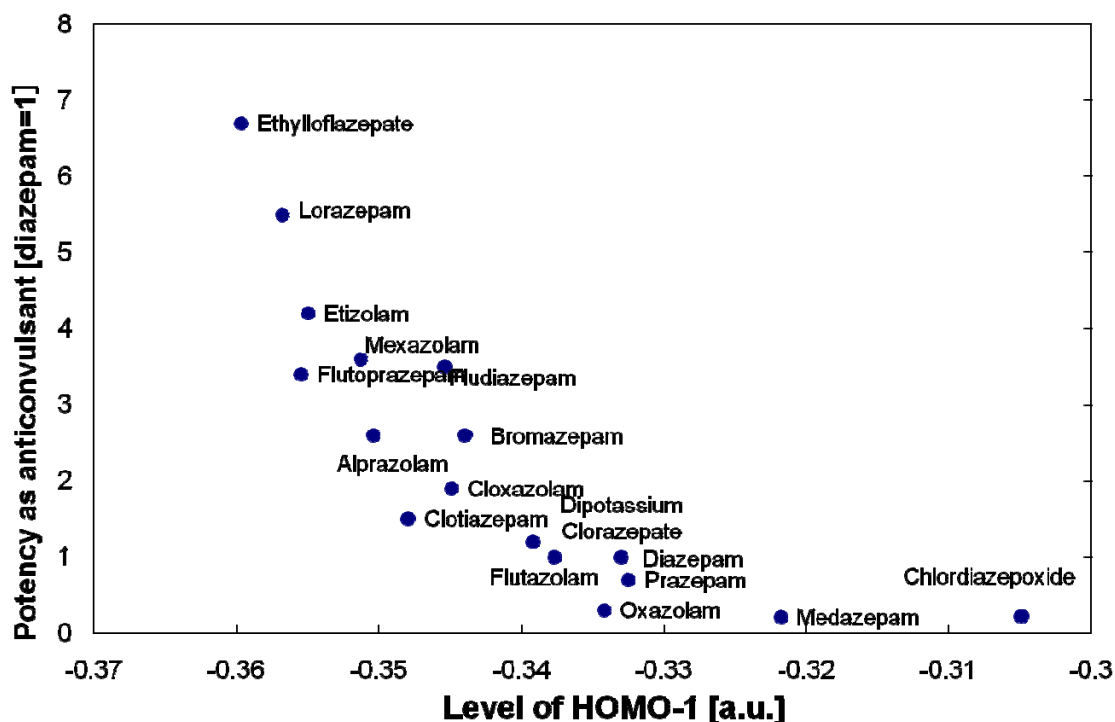


図1. 分子軌道エネルギーと抗痙攣性の相関関係

### 参考文献

- 1) 融道男, “向精神薬マニュアル第2版”, pp. 188-198, 医学書院(東京), 2001.