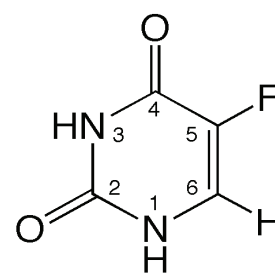


## 1P107

### 分子動力学および Monte Carlo 計算による薬剤分子の脂質膜への親和性および拡散についての研究

(姫路獨協大薬) ○吉井範行、岡村恵美子

【はじめに】 薬物の脂質膜中への拡散プロセスでは、膜中における薬物の親和性や運動性が重要となる。我々はこれまで  $^{19}\text{F}$  核の高分解能溶液 NMR とパルス磁場勾配 (PFG) 法を組み合わせた測定法を用いて、リン脂質ベシクルと抗がん剤 5-フルオロウラシル(5FU)との結合状態の熱力学的安定性や、5FU の膜中での運動性について研究を進めてきた。現在までに、ベシクルに結合する 5FU の結合量を *in situ* の条件下で定量することに成功するとともに、ベシクル中における 5FU の拡散運動の温度依存性を明らかにした<sup>1</sup>。また、同様の NMR 測定で得られたシグナル対して、Bloch 方程式の解を用いた解析を行い、バルクとベシクルとの間の 5FU の結合・解離運動の速度定数を得ることに成功し、結合および解離の半減期がそれぞれ 3.5、0.17 秒であることを示した<sup>2</sup>。



5-フルオロウラシル

ところで、5FU は右図の通り、たかだか原子数 12 個の小さな分子である。それにもかかわらず、サブ秒におよぶ長時間にわたってベシクル内に留まり続ける。では半減期をこのように長くしている要因は一体何なのであろうか。そもそも 5FU はどのようにベシクルと相互作用しているのだろうか。これらの問いに対して検討を進めるために、5FU と脂質膜からなる系についての分子動力学 (MD) シミュレーションを行い、5FU の脂質膜中での熱力学的安定性を評価した。

あわせて、バルクやベシクル中を拡散しつつベシクルと結合・解離を繰り返す 5FU の、系の中での空間分布について知見を得るために、5FU を質点、ベシクルを球とみなしたモンテカルロ (MC) 計算を行った。

【分子動力学計算】 5FU と脂質膜との親和性は、膜法線方向の位置の関数として評価した。MD シミュレーションでは、脂質膜のモデルとして 1-パルミトイル-2-オレオイル-フォスファチジルコリンを用いた。自由エネルギー計算には熱力学的積分法を用いた。

自由エネルギー解析から、膜中央の疎水部に、バルクと比べて約 30 kJ/mol 高い自由エネルギーの障壁があることが分かった。5FU はベンゼンと同様に 6 員環からなる芳香族化合物であるが、アミド構造を有するため、全体として親水的な性質を帯びている。その結果、膜疎水部で熱力学的に不安定となるため、5FU がそこを通過するのに長い時間を要するものと考えられる。

一方、脂質膜の外層および内層表面の親水部では、バルクおよびベシクル内水相と比較して、5FUは5kJ/mol程度安定化されていた。したがって、5FUはベシクルの外層および内層の親水部と弱く結合しつつ、それぞれバルクやベシクル内水相と比較的速やかに解離・結合を繰り返しているものと考えられる。

【モンテカルロ計算】本研究では、さらに5FUがバルクやベシクル中を拡散しつつ、ベシクルと結合・解離を繰り返す様子を再現するために、MC計算を行った。この計算では5FUおよびベシクルをそれぞれ質点および球として取り扱い、それらは与えられた拡散係数に従って水中をランダムウォークするものとした。5FUとベシクルの拡散係数にはPFG NMR測定で得られた実測値を用いた。シミュレーション中に5FUとベシクル表面が交差した場合、5FUが膜透過するか否かの判定を行うが、ここでは5FUとベシクルの結合・解離の速度定数を用いる判定法を導入した。シミュレーションでの膜透過の速度がPFG NMR測定で実測した結合・解離速度に一致するよう、結合・解離する分子数を毎MCステップ制御した。

計算結果の妥当性を見るために、MC計算のトラジェクトリから求めたPFG NMRのシグナルを、実測のものと比較した結果を図1に示す。実線がシミュレーションから得た結果、○がNMR測定の結果である。磁場勾配強度が0でのシグナル強度 $I(0)$ で換算した $I(m)/I(0)$ で比較しているものの、5FUの結合・解離によるbi-exponential型の関数挙動が定量的によく一致しており、計算が正しく行われていることが分かる。

なお、このシミュレーションからは、ここで示したような平衡状態での分子の拡散挙動のみならず、非平衡系から平衡系にいたる途中の分子の空間分布の時間変化も予測することができる。

また分子がベシクルと結合・解離するだけでなく、ベシクル上を拡散する場合への拡張、あるいは球状とは異なる構造、たとえばナノディスクのような構造への拡張も可能である。

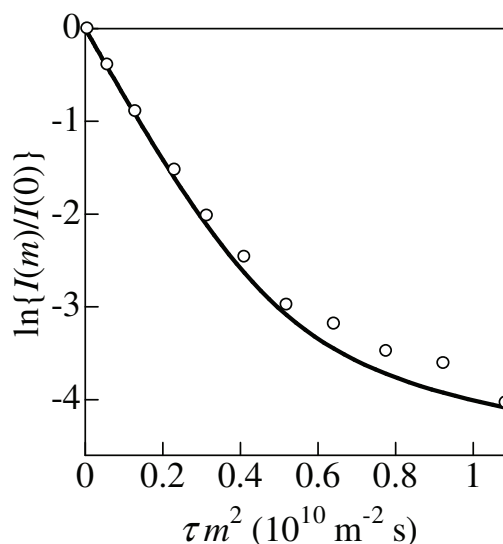


図1. モンテカルロ計算によって得られたPFG NMR測定のシグナル。実線が計算結果、○は実測値。

#### 【参考文献】

- 1) E. Okamura, N. Yoshii, *J. Chem. Phys.* **129** (2008) 215102.
- 2) N. Yoshii, E. Okamura, *Chem. Phys. Lett.* **474** (2009) 357-361.