

薬物と嗜好品の相互作用 I

統合失調症治療薬リスペリドンと緑茶との相互作用解析

(福岡大薬¹, 第一薬大²) ○池田浩人¹, 長尾優香¹, 松原友規¹, 森脇英恵¹,
湯川美穂¹, 湯川栄二², 安藝初美¹

【序】緑茶は日本人の嗜好品として古くから親しまれている。カテキンなどの緑茶含有成分には多くの生理活性が見いだされているが、一方では同時に服用した薬物と相互作用を引き起こす可能性もある。統合失調症治療薬リスペリドン (RISP ; Fig.1) 内用液を緑茶等の茶葉抽出飲料で希釈して服用すると、RISP の薬効が減弱する。この原因として、カテキンと RISP との複合体形成が考えられるが、その機構は明らかではない。緑茶中にカテキンとして多く含まれる(-)-epigallocatechin gallate (EGCg ; Fig.1) および(-)-epigallocatechin (EGC ; Fig.1)について、水溶液中における RISP との複合体の形成機構および溶解度を推定するため、密度汎関数法および COSMO-RS 法による検討を行った。

【計算】RISP、EGCg、EGC およびそれらの複合体 (EGCg-R、EGC-R とする) について、CONFLEX による配座解析の結果より、それぞれエネルギー的に最安定の配座から +12 kJ/mol だけ高いエネルギーを有する配座を抽出した。Onsager モデルを使用し、各配座の水中での構造最適化 (B3PW91/cc-pVDZ レベル) を密度汎関数法 (プログラム : Gaussian03) で行った。RISP、EGCg、EGC、EGCg-R および EGC-R の安定配座の水に対する溶解度を COSMO-RS 法 (プログラム : COSMOTHERM) で計算した。

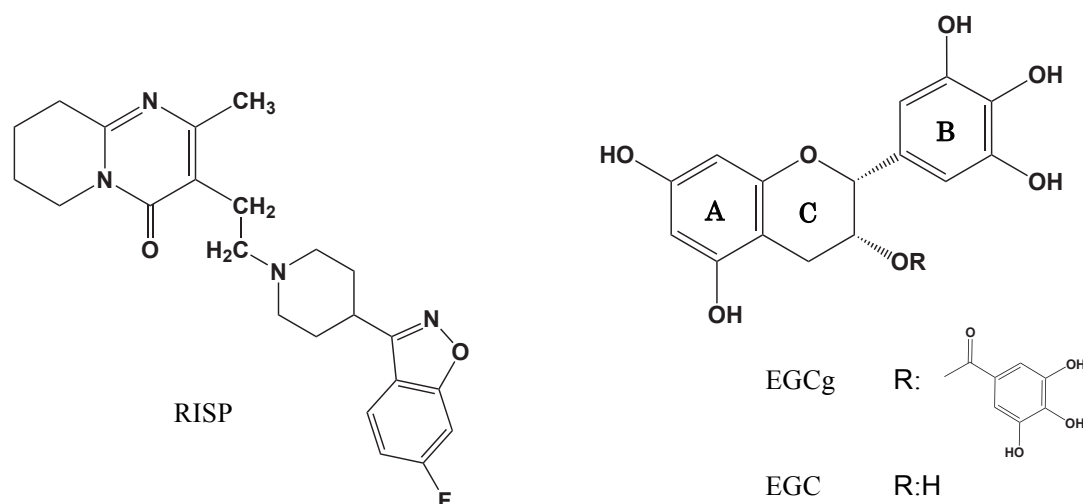


Fig.1 Chemical Structures of RISP, EGCg and EGC

【結果と考察】 EGCg-R および EGC-R の水中における最安定構造を Fig.2 に示す。EGCg と EGC は共に RISP と 3 カ所で水素結合して複合体を形成するが、相互作用安定化エネルギーは EGCg-R で -108.6 kJ/mol 、 EGC-R で -49.6 kJ/mol となり、EGCg は EGC に比べ 2 倍以上エネルギー的に有利に RISP と複合体を形成することが判明した。Figure 2 に示すように EGCg あるいは EGC と RISP 間に働く相互作用の主な差異は、EGCg-R では EGCg の galloyl 環の水酸基が RISP の piperidine 環窒素との水素結合を形成しているのに対し、EGC-R では EGC の A 環の水酸基が RISP のフッ素と水素結合を形成していることである。また、EGCg-R において RISP 部分は piperidine 環を中心として環に結合する両端の置換基が trans 的な配置をとっているが、EGC-R では cis 的な配置となっており、この配置の違いも上記水素結合の結合部位の差異に影響していると考えられる。

RISP、EGCg、EGC、EGCg-R および EGC-R の水中での最安定構造について、COSMOtherm によって算出した水に対する溶解度 (S) の対数値を Table に示す。算出された RISP の S は 2.6×10^{-5} (M) であり、文献値 (2.4×10^{-4} (M) 未満) に比較的近い値であった。計算された EGCg-R や EGC-R の S は RISP よりも水溶性が低いことを示し、さらに EGCg-R の S は EGC-R のおよそ 1/26 であった。つまり、緑茶中に最も多く含まれる EGCg は、RISP と容易に不溶性複合体を形成して RISP の消化管吸収を阻害するため、RISP の薬効低下を引き起こすことが判明した。

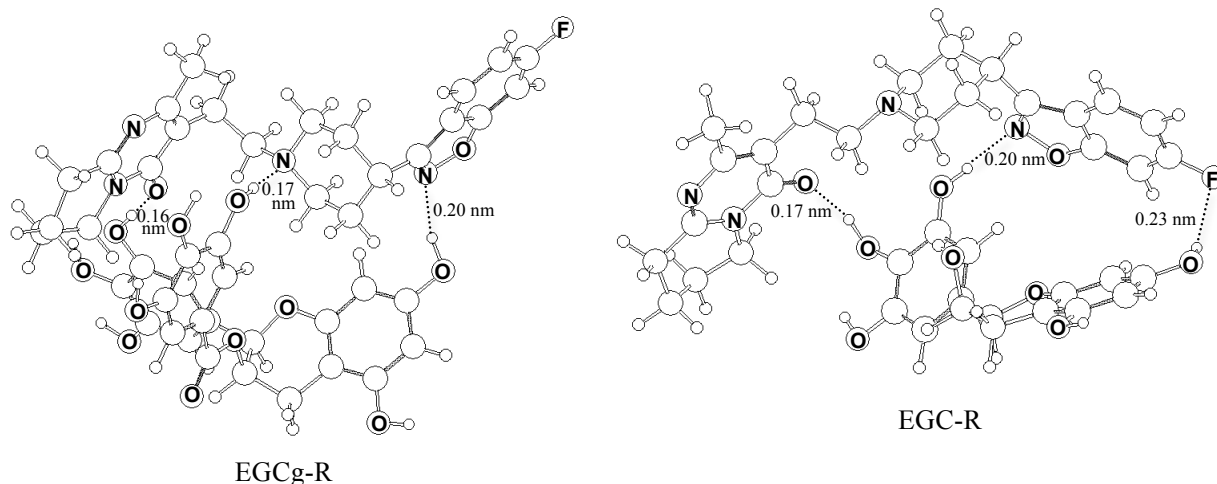


Fig.2 Optimized Conformations of EGCg-R and EGC-R in H₂O

Table Estimated Logarithm of Water-Solubility S (mol/l) of Optimized Conformations of RISP, EGCg, EGC, EGCg-R and EGC-R

	RISP	EGCg	EGC	EGCg-R	EGC-R
log S	- 4.58	—*	1.35	- 6.68	- 5.26

*calculated water-solubility of EGCg is ∞ .