

分光学・理論計算を用いたキラルなサリドマイド代謝 における分子構造と挙動の解析

(早大先進理工¹, 産総研², 名工大院工³) 荻野禎之¹, 田中真人², 乙川光平¹,
柴田哲男³, 逢坂哲彌¹, 朝日透¹

Spectroscopic and theoretical analysis of chiral molecular structure and behavior in thalidomide metabolism

(Waseda University¹, AIST², Nagoya Institute of Technology³) Yoshiyuki Ogino¹,
Masahito Tanaka², Kohei Otagawa¹, Norio Shibata³, Tetsuya Osaka¹, Toru Asahi¹

【序】

分子の三次元構造において、その鏡像が元の構造と互いに重なり合わさらない性質をキラリティと呼ぶ。キラリティを持つ分子は、その立体異性によって高い選択性を持つ機能を発現する 경우가多く、食品や医薬品など多くの分野で使用されている[1]。

近年、多発性骨髄腫の治療薬として再承認を受けたサリドマイドは、20世紀中頃に鎮静剤・睡眠剤として開発された。しかし、サリドマイドを服用した妊婦から生まれた幼児に重篤な催奇形性が見られ、販売が中止された。Blaschkeらの報告によれば、催奇形性を生み出すのは(S)体のサリドマイドのみである[2]。しかし、サリドマイドはヒトの体内において約9時間でラセミ化するため、片方のエナンチオマーのみが催奇形性に寄与するという当初の報告は疑問視されている[3]。さらにサリドマイドは2つの環構造を持つことから加水分解に対して不安定であり、水の存在下で容易に複数の加水分解産物へと変化する[4]。キララル反転と加水分解が同時に起こる複雑な代謝経路の存在が、サリドマイドの詳細な薬理メカニズムの解明を困難にしている(図1)。

本研究において我々は、様々なサリドマイドの薬理活性を可能にしていると考えられる代謝産物の中でも、ヒト体内に多く存在するキラルな加水分解産物に着目した。加水分解産物の安定性及びそのキラリティの動態の解明は、サリドマイドのより効果的で安全な使用法の開発につながる。我々は、分光学的実験と量子化学計算、および代謝モデルの数値シミュレーションを用いて、サリドマイドのキララル反転及び加水分解反応における関連分子の挙動を解析した。

【実験及び計算方法】

pHを調整した水溶液中でサリドマイドと数種の加水分解産物をキララル反転及び加水分解させ、円二色性分散計を用いて吸収スペクトルと円二色性スペクトルを計測した。サリドマイドの環構造及びキラリティに起因するピーク強度の経時変化から反応速度定数を求めた。

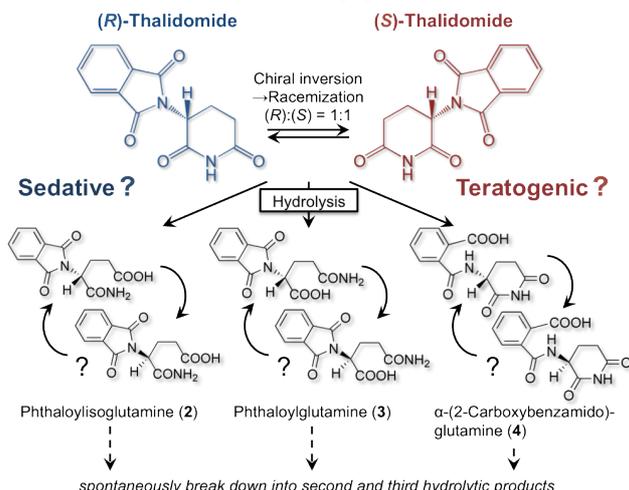


図1. キラルなサリドマイドの代謝経路

温度を 7°C から 47°C まで変化させて反応を行い、Eyring プロットを作成して熱力学量を算出した。加水分解産物とそのエノール体の分子構造を密度汎関数法(B3LYP/6-31G(d,p))により最適化し、キラル反転反応におけるエノール体の生成熱を計算した。キラル反転と加水分解を含むサリドマイドの代謝経路モデルを構築し、各物質の収支とキラリティの反転から連立微分方程式を立て Euler 法による数値解析を行った。

【結果と考察】

サリドマイドの第一世代加水分解産物をさらに加水分解させて吸収スペクトルの経時変化を計測したところ、

phthaloylisoglutamine (2) ではサリドマイド(1) の場合と似た吸収スペクトルの大きな変化が見られたが、phthaloylglutamine (3) と

α -(2-carboxybenzamido)glutamine (4) では変化がほとんど見られなかった (図 1,2)。特に加水分解産物 2 と 3 は構造が類似しているが、反応における活性化エンタルピー ΔH^\ddagger と活性化エントロピー ΔS^\ddagger を算出したところ、2,3,4 の加水分解に対する安定性は主に活性化エントロピーに支配されて決まることが示唆された。

サリドマイドでは keto-enol 互変異性が生じ、keto 体と enol 体の変換の過程でキラル反転が進行すると考えられている。そこでサリドマイドと加水分解産物において keto 体と enol 体の構造から振動数解析を行い、enol 体の生成熱を求めたところ、加水分解産物ではサリドマイドに比べておよそ 35 kJmol⁻¹ 大きな値が得られた (図 3)。この結果から加水分解産物におけるキラル反転速度定数を概算すると、サリドマイドと比べて 6 桁以上小さな値となった。したがって、サリドマイドは一旦加水分解を受け始めると、その途中でキラリティの反転はほとんど起こらず、元来のキラリティの情報が保存されたまま分布すると考えられる。

実験及び理論計算より求められた加水分解産物のキラル反転と加水分解に対する安定性から適切にパラメータを設定し、サリドマイド及び全ての加水分解産物とそのキラリティの存在量の経時変化をシミュレーションしたところ、加水分解に対して安定な加水分解産物ではエナンチオ過剰率の低下が早い段階で平衡に達し、高いエナンチオ過剰率が長時間保持されることが定性的に示された。本講演では、これらの詳細について議論する。

【参考文献】

[1] V. Farina et al., *Chem. Rev.* **106**, 2734-2793 (2006), [2] G. Blaschke et al., *Arzneim. Forsch.* **29**, 1640-1642 (1979), [3] K. Nishimura et al., *Chem. Pharmaceut. Bullet.* **42**, 1157-1159 (1994), [4] H. Schumacher et al., *Bril. J. Pharmacol.* **25**, 324-337 (1965).

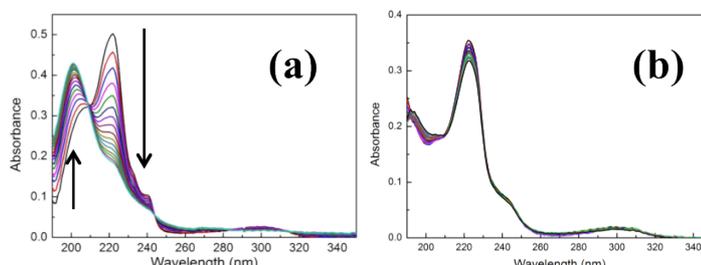


図 2. 加水分解時における 1 (a) と 3 (b) の吸収スペクトルの経時変化

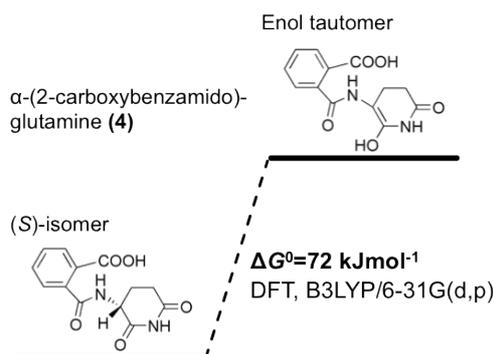


図 3. 加水分解産物のエノール化におけるエネルギーダイアグラムの一例