

氏 名	品 川 泰 子
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	論 薬 博 第 153 号
学位授与の日付	昭 和 51 年 1 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	薬物の作用とその π 電子状態との相関性に関する量子化学的研究

論文調査委員 (主 査) 教授 中垣正幸 教授 大崎健次 教授 宇野豊三

論 文 内 容 の 要 旨

生体物質に対する薬物の作用は、多くの場合、複雑な現象として観察されるが、作用に関する有用な情報が薬物分子の電子状態に含まれていることが期待される。しかし薬物分子の電子状態から得られる情報は多過ぎるのがふつうであるから、それらの情報の中から、着目している生体物質との作用機構に最も重要で直接的な関係を有する情報のみを選び出す必要がある。このためには、類似した化学構造をもち、同じ受容体に作用すると考えられる一連の化合物について、電子状態からの情報と薬理作用効力との相関関係を調べることが必要である。

本論文においては上記の条件に合致する薬理作用の効力に関したデータのうちに、化学構造のみからは生体との作用の違いを説明するのが困難であり、かつ電子状態からの情報にその説明が期待される薬物をとりあげて研究した。そのためにはまず酵素反応を理論モデルとして薬物と受容体の結合速度を律する電子反応指標を理論的に導き、Hückel MO 法によって薬物の電子状態を計算して電子反応指標の値を求め、これと酵素作用および利尿作用との相関性を調べることによって薬物と受容体活性中心の結合を量子化学的に考察した。このために、酵素と基質が酵素の2つの活性中心との擬 π 軌道型の超共役結合によって複合体を作るとする二活性中心モデルを用い、 π 安定化エネルギーを摂動論によって計算した。 π 安定化エネルギーは複合体形成による活性化エネルギーの下がりに対する π 電子の寄与を表わすと考えられる。さらに π 安定化エネルギーから複合体形成にあずかる分子の電子状態に応じて、最高被占準位または最低空準位電子密度、superdelocalizability、全 π 電子密度などの π 電子反応指標を導いた。これらの反応指標のいずれが実験値と平行するかをみることによって、電子転移、電子移動、クーロン力などのうちのどれが主として酵素と基質または阻害剤との結合に寄与しているかを考察することができる。また σ 電子近似の場合についても同様の考察が可能であることを示した。このような方法はさらに薬物と受容体の間の結合にも適用できる。

まず酵素作用を理論的に研究するために、基質および阻害剤の電子状態を計算し、これにもとづいてそ

れらと酵素との結合の機構を考察した。まず22種のスルホンアミド系化合物および6種のチアザイド系化合物の炭酸脱水酵素阻害作用について、これらの阻害剤がスルホンアミドの酸素原子と酵素のZn原子の間のキレート結合および、アミド基と酵素のイミダゾール窒素原子との間の水素結合を介しての電子転移の力によって酵素と結合し、かつアミド基の正電荷をイミダゾールも分担するかたちで酵素阻害が行なわれることを結論するとともに、基質である炭酸について同種の作用機構の可能性を指摘した。またハイドロキシベンゼン類のCOMT阻害作用について、COMT活性中心への電子移動の力によってハイドロキシベンゼン類がCOMTと結合し、競合的に阻害することを結論した。次いでメタピロカテケースによるカテコール誘導体の開環反応に関して、基質から活性中心への電子転移の力によって基質と酵素が結合することを結論した。

次いで利尿作用の機構について考察した。キサンチン系利尿剤は、その2-および3-位置を介して、それぞれ異なる活性中心へ電子移動の力によって受容体と結合し、利尿作用に寄与することを結論した。チアザイド系利尿剤においては環上の2つの窒素原子位置および7位置において、クーロン力によって受容体と結合することを結論した。トリアジン系利尿剤についてはトリアジン環上で互いにパラ位置にある炭素原子と窒素原子がそれぞれ異なる活性中心と電子転移および電子移動による力によって受容体と結合し、これが利尿作用に寄与していることを結論した。

以上のように本研究においては、酵素反応を理論モデルとして基質と受容体の結合の強さを基質の電子状態に関係づけることを試み、さらにこの理論によって導き出した薬物の π 電子反応指標と薬物の生体物質に対する作用の強さとの相関性を調べることににより、生体物質に対する薬物の作用機構を量子化学的に研究した。また電子反応指標と作用効力既知の薬物の作用効力との相関を研究することによって、未合成の薬物の効力を推定し得ることを示唆した。擬 π 軌道型の超共役結合による複合体形成を理論モデルとして薬物の作用機構を量子化学的に考察したのは本研究がはじめてである。

論文審査の結果の要旨

本論文は薬物の π 電子状態と薬理作用との相関性を量子化学的に論じたものである。

著者は薬理作用の前提として薬物の受容体への結合が重要であると考え、また酵素作用または酵素阻害作用においては基質または阻害剤の酵素への結合が重要であると考え、薬物、基質または阻害剤の π 電子状態にもとづいて各種の π 電子反応指標を量子化学的に算出し、これらのうちのどの指標が薬理作用、酵素作用、または酵素阻害作用と最も密接な相関性を有するかを検討することによって、結合の機構を推論している。その結果本論文にとりあげた酵素作用については、基質又は阻害剤から酵素の活性中心への電子転移の力によって結合がおこることを結論した。また各種の利尿剤について同様の研究を行ない、受容体との結合について論じた。

以上の研究は薬品物理化学上重要であり、薬物の化学構造と薬理作用との関連性についての量子化学的研究に重要な寄与をしたものといえることができる。

よって、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。