薬物・生体高分子相互作用による 薬効の変化

永 井 恒 司*

1. 薬物・生体高分子相互作用がなぜ薬効に影響するか

薬物の作用発現の過程を、不均一系化学反応に関する速度論的な取り扱いに準じてながめてみた場合、次のような素過程が考えられる。

- 1) 薬物の作用点への移行
- 2) 作用点における生体成分との相互作用
- 3) その相互作用につづいて起こる生体系の機構の変化とそれに伴う生体の反応
- 4) 薬物または相互作用による生成物の作用点からの脱離
- 5) その作用点からの移行退去

ここで3)に示した生体系の機構の変化の割合によって薬効の大きさが決まると考えられる。その変化の割合は作用点における相互作用の大きさと薬物の性質（とくにそれを受け入れる生体側の性質にとって重要な性質）と作用点における濃度に依存するから、2)及び4)の過程が直接的に関与する。さらに作用点における薬物の濃度は、生体内に存在する薬物量に依存するが、それは吸収されて体内の器官や組織に分布され、代謝を受けたり、最終的に体外に排泄されるまで無数の生体成分と相互作用を営みながら移行する動態によって決まってくる。したがって、1)及び5)の移行過程が3)で示される生体系の機構の変化ひいては薬効の大きさに間接的に関与する。

結局、薬物の作用の大きさや時間的推移は上記1)から5)までの全過程における薬物と生体（生体成分

と生体系）との相互作用の総合効果から成り立つものであり、その中で薬物分子と生体高分子との相互作用は不可欠の要素となっているといえる。

2. 薬物の作用点及びそこへ到達するまでの過程における生体高分子との相互作用

ここで言う相互作用には、結合と呼んで差しつかえないほど強いものから、単なる接触に過ぎないような弱いものまで含まれる。強い場合でもあえて結合と呼ばないことがあるのは、一つには、後述するように結合様式が複雑過ぎてまだ十分解明されていない面があるからだと思われる。

2-1. 作用点における薬物・生体高分子相互作用

薬物が作用点において相互作用を営む相手となる生体高分子は分子レベルでは種々のタンパク質や核酸あるいは糖・タンパク質・脂質などからなる複合体、さらにこれらをもとに構成されている細胞膜や細胞内の核・小胞体・ミトコンドリアが考えられる。細胞の機能をつかさどっているこれらの成分に薬物が作用することによって、細胞はもはや作用を受けないときと同じ状態を保つことはできない。

ここで起こる生体高分子の変化には種々の形式があると思われるが、変性と呼ばれる現象についてよく調べられている。つまり、生体高分子が共有結合の切断を起こさないで、秩序状態から無秩序状態に変態する過程である。もちろん、この場合、変性を起こす物質として尿素類などいわゆる変性剤と呼ばれるものを用いた研究が従来多くなされていて、まだ薬物を用いた例は少ないが、多くの薬物とくに酵素タンパク質や核酸などに作用する薬物についても共通の現象が存在し、それが基盤になって薬効が現われると考えてとくにおかしくはない。現に抗癌薬とDNAとの相互作用な

* Tsuneji NAGAI 星薬科大学 (142 東京都品川区 荏原 2-4-41) 教授・薬博
Alteration of Drug Effect due to Drug-Bio-polymer Interaction

第1図 生体高分子の変性現象^{2b)}

ど検討されつつあり、タンパク質や核酸は疎水部分と親水部分からなり、水溶液中では疎水部分を内側に囲み、親水部分が外側に露出して安定に保たれているが、Tanfordによれば²³⁾、変性が起こる場合、内側にある疎水部分が媒液と接触するようになり、第1図のBまたはB'のようにペプチド鎖が延びた形態に移行すると述べられている。従って、生体高分子の変性現象はその疎水部分と親水部分の両方と変性を起こす物質との相互作用の大きさのバランスが問題になると考えられるから、同一物質でも濃度が高くなると、親水部分の媒液への親和性を低下させる効果が現われ、再びペプチド鎖が縮んで、第1図に示したBからCへの移行つまりヘリックス構造をとらせるようになる。このような生体高分子の疎水部分・親水部分と他物質との相互作用に基づくと考えられる変性現象は、生体高分子の代りにトリプトファンのように分子内に疎水部分と親水部分をもつ低分子化合物をモデルに用いた実験の結果とも関連づけられる場合がある²⁴⁾。

作用点において薬物が生体高分子と相互作用を営むことにより、生体高分子に何らかの変化が起これば、それが原因となって、一連の生理学的あるいは生化学的機構の変化あるいはかく乱が起こり、結果として薬効が現われる。通常、薬物分子の役割は相互作用によってこのような生体の機構の変化やかく乱の原因となるまでであり、その結果として起こる過程まで薬物分子がそのままの形で関与することはない。従って、質的あるいは量的に似かよった薬効が現われるのは、相互作用が近似している場合と、相互作用そのものは異質であっても、似かよった生体機構変化を起こす引き金となる場合とが考えられる。また作用点における生体高分子との相互作用が似ているからとて似たような薬効が現われるとは限らないことにもなる。例えば、ステルベストロールとステロイドホルモンが、それぞれ化学構造が異なりながら同様に女性ホルモン作用をもつことに関してもこのような考え方があてはめられる。しかし、まだ概念的にあてはめられるだけであ

第2図 タンパク結合していない薬物のみが膜を透過する

り、生体内の機構について未知の部分が多い上に、薬物が相互作用を営む生体高分子の諸性質についてとくに相互作用が営まれる時点でのそれがよくわかっていない現状では、作用点における薬物・生体高分子相互作用と薬効を直接結びつけるには多くの困難が伴う。

2-2. 薬物の拡散移行に影響を及ぼす薬物・生体高分子相互作用

薬物の作用部位は一般に投与された部位から離れており、その経路は数多くの不均一相より成り立つ複雑な系であって、薬物はこのような系を経ながら作用点に到達するまでに、種々の生体高分子と相互作用を営む。とくに薬物が生体膜を透過する場合、第2図に示すように、タンパク質と結合しない薬物分子のみが移行できる。従って、薬物のタンパク質への結合性はそれが作用点に到達できる量に関係することになるから薬効に影響を与える。この場合、単純な膜を考えるのではなく、薬物分子の拡散流動に対して阻害的に働く不均一層全体を Barrier と称し、そこでの薬物透過をより動的に取り扱う研究が盛んに行なわれるようになってきた。

現実、ある薬物分子の拡散移行現象に着目する場合、拡散の場とその分子種のもつ特性とが相まって拡

永井恒司氏 昭和31年東京大学医学部薬学科卒業。36年同大学院博士課程修了。同年同薬学部助手。46年星薬科大学教授、現在に至る。40年より1年間コロンビア大学に、つづいて1年間ミシガン大学に留学。専門は製剤学。著書「新しい薬剤学」(共著)。現在の研究は主に薬物とそれとをとりまく成分との相互作用。趣味は芝居・バレエなどの舞台演技のほか映画・音楽の観賞、スポーツは下手の横好き。

散挙動が決定される。従って、ある特定の分子の拡散を解析する場合、拡散現象の起きている場の影響と拡散分子の持つ物性に分けて検討することから出発し、さらにそれぞれに及ぼす生体高分子との相互作用を考え、最終的にはこれらすべてを総合して評価しなければならない。結論として、薬物の Barrier の透過は多関数的 (multifunctional) な現象であって、薬物とタンパク質など生体高分子との相互作用について *in vitro* の実験で静的に調べられる性質に無関係とは言えないとしても、かなりのへだたりがある。例えば、サルファ剤の中で、スルファグアニジンは腸管からの吸収が悪いために、むしろそのことを利用して腸内殺菌薬として利用されているが、腸管からの吸収速度がおそい理由を説明する *in vitro* の実験データはまだ十分に得られていない。

このような複雑さに立ち向いながら、近年、薬物移行の Barrier のモデルになるような種々の系が考案され、生体高分子との相互作用に関する動的パラメータを求める試みがなされているが⁴⁾、この種の研究が積み重ねられれば、薬物・生体高分子の動的相互作用と薬効との関係が明らかにされていくであろう。

2-3. 薬物の移行過程における代謝酵素との相互作用

作用点に到達するまでに、薬物は酵素タンパク質によって代謝 (生体内変換) を受け、無効なものに変化する場合が多い。もちろん、代謝物の方が有効である場合もある。いずれにしても、薬物と代謝酵素との相互作用は薬効に密接に関係するが、このとき関与する酵素は一種ではなく、多種のものが合理的に一つの系をなして関与する。ある薬物に対するこの酵素系の活性は他の薬物を併用すると変動し、それによって有効性が増大したり、逆に意外な副作用があらわれたりすることもある。

このような薬物代謝酵素系による薬物の生体内変換に関する反応機構は急速に明らかにされつつあるが、もっと微視的にながめた場合、薬物と酵素がどのような相互作用を営むことによって反応が進行するのか未知の部分が多い。薬物代謝酵素の構成成分として重要な地位を占める P-450 と呼ばれるタンパク質⁵⁾ はあらゆる種類の薬物と結合すると考えられている。通常の酵素の概念に従うならば、酵素は基質と特異的に結合するのであるが、人為的につくられた無数の薬物に対して、それぞれ選択的に結合する無数の薬物代謝酵素が生体内に準備されていると考えるのは無理があるから、P-450 があらゆる種々の薬物と結合すると考える方が自然だと言える。そこで、P-450 は分子種としては一つであるが、相手の薬物によって形態を変えて

結合するのではないかと考えられたり、付随して協力する別のタンパク質があるのではないかと考えられたりしている。

薬物の代謝されやすさは代謝酵素との相互作用ばかりでなく、薬物分子の化学的性質にも依存するが、一群の同族誘導体の中でもかなりの差があると考えられる。例えば、バルビツール酸誘導体は数えきれないほど多くの誘導体が合成されているが、医薬として実用化されているのは 10 種前後であるのは、いずれも作用点まで運ばれれば、その誘導体に共通の相互作用によって類似の薬効を発現するであろうが、代謝によって作用点に到達できないために無効と判定される結果になるのが多いのだと考えられる。

3. それぞれ独立に観測される薬物のタンパク質への結合性と薬効との関連

3-1. 薬物のタンパク結合の研究

薬物と生体高分子との相互作用を考えると、とくにタンパク質が主要な成分であることから、タンパク質との相互作用に関する研究は薬効を明らかにする上に極めて重要である。薬物の移行過程で、多くの薬物は血清アルブミンと可逆的に結合して作用点まで輸送される。血液中に種々のタンパク質が存在し、それぞれが生体の機能に関する役割を分担しているが、アルブミンが、薬物のように生体にとって異物 (foreign compound) である物質に非特異的に結合して運搬する役割を演じていることは興味ある自然の仕組みと言えよう。

既に述べたように、作用点に到達した薬物は細胞表面の受容体タンパク質あるいは細胞内の酵素タンパク質と結合して薬効を表わす。またある種の薬物は、ある種の生体のタンパク質と結合して抗原性を獲得し、抗体を産生してアレルギー反応を起こすこともある。作用点におけるこの種のタンパク質との結合や 2-3 で述べた移行過程における薬物代謝酵素との結合のように一般に特異的と考えられる結合に関する物理化学的研究は未開発の段階にあるが、前述のアルブミンへの薬物の結合によって代表される非特異的な結合については、平衡透析法をはじめ多種にのぼる測定法によって広く研究されている。

結合機構については、タンパク質が高分子であって、形態も大きく、構造が柔軟であるがゆえに単純なものではないが、結合成分の化学構造を変えたり、実験条件を変えたりしてある程度推測できるようになってきた。しかし、実際の結合にはいくつかの結合様式が同時に関与していると考えられている。そこで、いきなり複雑な構造をもつタンパク質を用いず、タンパ

第3図 サルファ剤のアルブミンとの固有結合定数 $\log K$ と黄色ブドウ球菌に対する抗菌力 $\log(1/C)$ との関係⁹⁾
(ここで C は最低発育阻止濃度 (モル単位))

ク質の性質の一部を代表するようなモデルになると思われる水溶性合成高分子を用い、すでにタンパク質と結合することが知られている試薬などとそれとの結合を調べていくこともタンパク結合に関する理解を深めるために有意義であろうと考えられる⁹⁾。

3-2. 薬物のタンパク結合の測定値と薬効との関連

薬物のタンパク結合の機構の複雑さはすでに述べたが、さらに、同一薬物が同種類のタンパク質に結合する場合でも、タンパク質の起源動物の種類・性・年齢などによっても影響されるというむずかしい問題がある。このような複雑な機構の直接的な解明はさておき、一連の化合物からなる薬物群について、実測されるタンパク質への結合性がある方向に変化したら、薬効がどのように変化するか解析する研究はしばしば行なわれている。しかし、そのようにしてあるタンパク結合と薬効との対応性が見いだされたとしても、それが薬効発現にどれだけ必然性があるか決定しがたいことは言うまでもない。

一般に血清アルブミンに対する結合性を指標に用いるが、バルビツール酸誘導体の種々の薬効の大きさはいずれもこのような結合性に直線的に対応する⁷⁾。この場合、バルビツール酸誘導体が作用点において相互作用を営む相手のタンパク質は血清アルブミンではないが、薬効はこのタンパク質との結合性と相関関係があることになる。サルファ剤では、抗菌力と血清アルブミンへの結合性との関係が第3図に示すように放物線形となり、抗菌力が最大になる結合性が存在する⁹⁾。このことは、サルファ剤のタンパク結合が強すぎれば作用点に到達する前に他の組織に結合してし

まい。また結合性が弱すぎれば作用点に到達できても抗菌力を発現できるほど強固に作用部位に結合できないためと考えられる。実際問題として、サルファ剤の開発は、歴史的には、適当なタンパク結合性をもつものを探索しながら進められてきた面があり、現在臨床上実用化されているものの多くが、第3図に示した放物線形の曲線で抗菌力が最大値になるようなタンパク結合性をもつ領域に集中している。

3-3. タンパク結合性・薬効の関係の数式化

第3図のような放物線形の曲線関係を説明するために Hansch は、一般に薬効に関与する薬物分子の体内挙動を支配する要因を大きく疎水的因子 (π)・電子的因子 (σ)・立体的因子 (E_s) の三つに分離し、それらの因子と薬効との関係を示す次式を提唱した⁹⁾。

$$\log(1/c) = a\pi^2 + b\pi + c\sigma + dE_s + e$$

ここで、 $\log(1/c)$ は薬効の大きさを比較する尺度として用いられるものであって、ある標準の薬効を与えるに必要な薬物の投与濃度 c から求める。また $a(\geq 0)$ 、 b 、 c 、 d 、 e は定数である。この式は状況に応じて簡略化されたり、他の適当なパラメータが追加されたり柔軟に改変されるが、すでに数多くの例について適用されている¹⁰⁾。

ここでは、一群の同族化合物のアルブミンへの結合性と薬効との関係を考えるのであるから、タンパク結合の強さが π であらわされ (π は正か負の値になり、標準物質で $\pi=0$)、 σ 及び E_s は着目する化合物全部についてほとんど同じになるとして考えてみよう。そうすると、 π が極端に小さい化合物 ($\pi=-\infty$)、または極端に大きい化合物 ($\pi=\infty$) では、アルブミンに全然結合しないか、あるいは離れない位強い結合であるかのどちらかであるから作用点に到達するのは極めて困難になる。従って、ある標準の大きさの薬効を示すためには投与濃度 c を大きくすることが必要になり、 $\log(1/c)$ は小さくなる。もし、一群の同族化合物において π の値の変化の幅が放物線 (2次曲線) の両側の脚にあたる直線の部分の範囲内におさまるならば、みかけ上 $a=0$ となって、 π について1次の関係式になる。そして、薬効がその最大値を与える π より十分小さい範囲で観察されるならば、薬効は π の増大に伴って1次の関係で増大し、逆に十分小さい範囲ならば π の増大に伴って減少する。前述したバルビツール酸誘導体の場合は前者に属する。眼科領域で用いられる薬物でタンパク結合によって薬効が減少することが調べられているが¹¹⁾、詳しい実験データが得られるようになれば、後者に属する結果が得られる可能性がある。バルビツール酸誘導体で π の値がいくらでも大きいものが得られるならば、第3図に示したよ

うな放物線の関係が得られるかも知れないが、現実にはそれほどタンパク結合性の大きいものは存在しないのである。

タンパク結合と薬効との関係が明らかになれば、*in vitro* でタンパク結合を測定して薬物のスクリーニングに役立てることができ、まるごとの動物を用いる通常のスクリーニング法で不十分な面をカバーすることにもなると考えられるから、今後大いに研究されてよいことだと思う^{7b)}。

文 献

- 1) L. M. Allen, P. J. Creaven : *J. Pharm. Sci.*, **63**, 474 (1974)
- 2) a) C. Tanford : *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 4240 (1962); b) R. E. Weber, C. Tanford : *ibid.*, **81**, 3255 (1955)
- 3) H. Nogami, T. Nagai, H. Umeyama : *Chem. Pharm. Bull.*, (Tokyo), **18**, 335 (1970)
- 4) H. Nogami, T. Nagai, T. Sonobe : *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **18**, 2101 (1970)
- 5) a) T. Omura, R. Sato : *J. Biol. Chem.*, **237**, 1375 (1962); b) *Idem.* : *ibid.*, **239**, 2370 (1964); c) *Idem.* : *ibid.*, **239**, 2379 (1964)
- 6) K. Kono, T. Nagai, H. Nogami : *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **21**, 366 (1973)
- 7) a) H. Nogami, T. Nagai, H. Uchida : *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo) **17**, 176 (1969); b) H. Umeyama, T. Nagai, S. Wada, H. Uchida : *Yakuzaigaku* **31**, 194 (1971)
- 8) I. Moriguchi, S. Wada, T. Nishizawa : *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **16**, 601 (1968)
- 9) C. Hansch, P. P. Maloney, T. Fujita, R. M. Muir : *Nature*, **194**, 178 (1962)
- 10) C. Hansch : *Drug Design*, Vol. 1, ed. by E. J. Ariens, Academic Press, New York & London, p. 271 (1971)
- 11) T. J. Mikkelsen, S. S. Chrai, J. R. Robinson : *J. Pharm. Sci.*, **62**, 1648 (1973)

重合反応工学演習

高分子学会編 A5・216頁/近刊

重合反応工学の基礎を親切丁寧に解説するとともに、ポリマーを工業的に生産するにはどのような手段を経て反応装置を選択し、設計し、プロセスを組み立て、運転すればよいのかについて、具体的な例題と問題をおりこんで解説。

高分子の熱分解と耐熱性

神戸博太郎編 A5・416頁 ¥3700

新しい耐熱性高分子の合成・物性・応用および高分子の熱分解と難燃性・高分子の崩壊についてわが国の第一線研究者によりup to dateなデータを入れ解説。
I編 耐熱性高分子 II編 高分子の熱分解と難燃性 III編 高分子の崩壊

高分子測定法 —構造と物性 全2巻

高分子学会編 A5 上560頁・下542頁・各¥5000

高分子の構造と物性の研究のために重要な測定法と測定技術について、高分子学会の実習を伴った「高分子測定法講座」のテキストを基に編集したもので、各種測定法について懇切にいいに解説されている。

フローリー 鎖状分子の統計力学

P.J.フローリー著/安部明廣訳 A5・464頁 ¥3800

本書は著者Floryの研究室で行なわれた膨大な研究成果を中心にして、鎖状分子の統計力学的手法の基礎から最終的な応用まで広い領域にわたって、親切丁寧に解説され、扱われている例も、天然、合成、生体高分子の各分野にわたる。

千代田区九段南4-3-12
TEL (03) 262-5256

培風館