

# 医薬品の物性予測に役立つウェブサイト

## Useful Websites for Calculating Physicochemical Properties of Medicines

植沢芳広

Yoshihiro Uesawa

明治薬科大学 臨床薬剤学教室

E-Mail: uesawa@my-pharm.ac.jp

### 1. はじめに

医薬品などの生理活性化合物を取り扱う薬学を始めとする生命科学分野においては、化合物の物理化学的性質の把握が生命に対するより深い理解に不可欠である。低分子化合物である多くの医薬品の物理化学的特徴は、官能基の種類や数、分子の大きさや部分構造の高さ、他の薬物との構造的類似性、構造全体の雰囲気などから概略を推測できる場合も多い。このようなセンスの育成は、将来物質を扱う立場となる学生の教育にとって大きな意義を持つものと考えられる。一方、物理化学的な諸性質を化学構造から定量的、数値的に予測する試みが古くから行われている。現在我々は、ネットに接続可能なパーソナルコンピューターを使用することによって、複雑な医薬品の骨格をほとんど瞬時に、そして簡単に解析できる環境を手にすることができる。その結果得られる物性パラメーターを使用することによって、大学学部の初等教育から大学院における研究にまで幅広い分野での応用が期待できる。本稿では、オンラインプログラムによる医薬品構造解析法を概説するとともに、物性情報と薬物相互作用との関連に関する研究例を紹介する。

### 2. SPARC on line calculator<sup>1,2)</sup>

SPARC (SPARC Performs Automated Reasoning in Chemistry)は、ジョージア大学の L.A. Carreira 教授等がインターネット上に構築している化学構造-物性計算サイトである(図1)。ホームページに表示される15種類のアイコン



図1. SPARC のホームページ

をクリックすることによって、実行したい計算を選択する。例えば、「pKa」アイコンは化合物中の各解離性官能基に対する水中での酸解離定数を計算する際に用いる。さらに、種々pH 環境下におけるイオン型分子種の割合を表示する機能などがオプションによって選択できる(後述)。「Properties」アイコンは、分子体積、極性、沸点、水溶性などの種々物性値を推算する場合に用いる。また、「LogD」アイコンによって計算される logD 値とは、異なった pH 環境における分子の解離による脂溶性の変化を考慮に入れたオクタノール/水分配係数の対数値である。すなわち、種々の pH における化合物の脂溶性を意味する。

#### 2-1. SPARC の実行

この様に SPARC は極めて多様な物性値を推算する機能を備えている。本稿では、このサイトの使用例として、以下にアスパラギン酸の種々pH 環境における解離状態を表示する方法を概説す

る。

### 1) pKa 計算の選択

ホームページの「pKa」アイコンをクリックする。「pKa」が選択され、アイコンの周囲に赤枠が表示される。

### 2) 構造情報の入力

アスパラギン酸の化学構造を入力する。SPARCでは構造情報をSMILES記法に従って入力する必要がある。SMILES記法に関しては、第9回MBIの「生物系・臨床系教育研究における ChemDraw の活用」<sup>3)</sup>において概説したので参照されたい。一般的な化学構造式をSMILES記法に変換するには、ChemDrawを使用する方法<sup>3)</sup>以外にも、PubChem<sup>4)</sup>のような化学構造データベースから直接引用する方法や、SPARC中の構造式 SMILES変換プログラムを使用する方法がある。ページの左側に表示されている「SMILES」ボタン(図1)をクリックすることにより「SET WORRING SMILES」ダイアログが表示される(図2)。予めSMILESを用意できている場合は、SMILES入力窓に記入してから「Set SMILES」ボタンをクリックする。SPARCを用いて構造式からSMILESを構築したい場合は、「Use the Java Molecular Editor to generate the SMILES」にチェックを入れてからSET SMILESボタンをクリックする。構造式入力画面が現れるので、目的の構造を描画した後に「Create SMILES String」ボタンをクリックする。これで、構造情報の入力は完了である。なお、今回使用するアスパラギン酸のSMILES stringは、

C(C(=O)O)N(C(=O)O)  
と表記される。

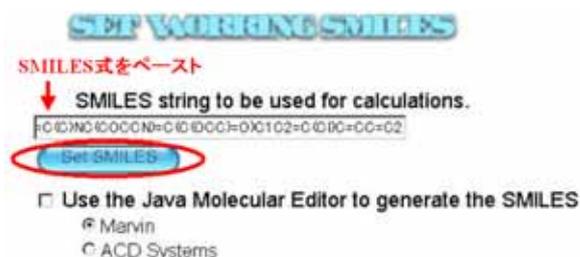


図2. SMILES 入力用画面

### 3) pKa 計算の設定

ページ左側下方の「Options」ボタンをクリックすることによって「PKA OPTIONS」画面を表示する(図3)。今回は広いpH範囲における分子型の割合を表示するために、Full Speciationを選択する。「-0.2 to 14 pH range」が選択されていることを確認後、「Set Options」ボタンをクリックして確定する。

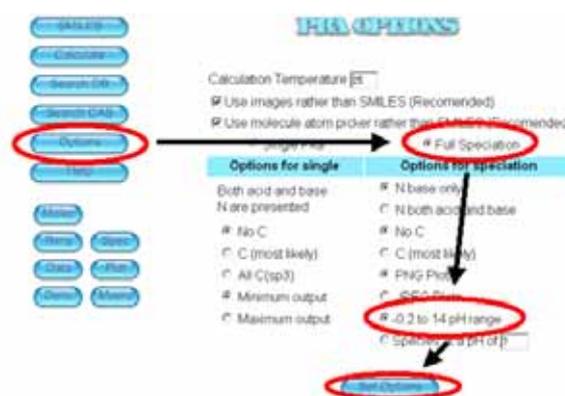


図3. PKa 計算の設定

### 4) 計算の実行

「Calculate」ボタンをクリックすることによって、上記作業によって設定した構造のpKa計算を実行することができる。

### 5) 計算結果の表示

計算を実行すると、「FULL SPECIATION」画面が表示される。この画面の最下にある「Full Speciation」ボタンをクリック後、表示される「Plot」ボタンをクリックすることによって計算結果を表示する(図4)。横軸にpH環境、縦軸に種々イオン型の存在率がプロットされる。今回例として用いたアスパラギン酸は、pH-0.2 からpH14までの環境中において5種類のイオン型分子種を形成し、生理的pH付近においては全ての解離性官能基が解離状態で存在することを示す計算結果となる。

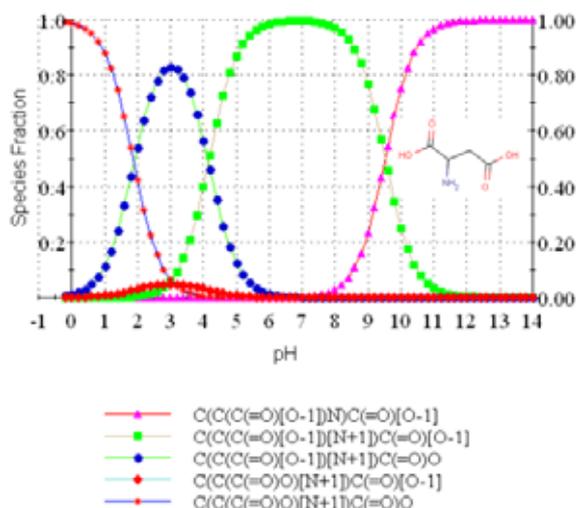


図4. 各イオン型の割合

### 3. ALOGPs 2.1 program <sup>5)</sup>

Igor V. Tetko博士 (ドイツNational Research Centre for Environment and Health) らはインターネット上の計算サイト、Virtual Computational Chemistry Laboratory (VCCLAB)<sup>6)</sup> に定量的構造活性相関解析 (QSAR) を支援するオンラインソフトウェア群を無料公開している。ALOGPsはそのなかに含まれるプログラムのひとつであり、化合物の脂溶性、水溶性などを2次元化学構造から詳細に推算する機能を有している。

#### 3-1. ALOGPs program の実行

##### 1) ALOGPs 2.1 program の選択

VCCLAB のホームページを開くと、右側に9種類の「ON-LINE SOFTWARE」ボタンが並んでいる。この中からALOGPs 2.1をクリックする。さらに、表示される「ALOGPs home page」から「start the program」をクリックすることによって、SMILES 式の入力画面を立ち上げることができる(図5)。

##### 2) 計算の実行と結果の表示

SPARC と同様に、ALOGPs program は SMILES 記法によって記述された化学構造情報を入力することによって実行する。このプログラムもまた SMILES の入力を支援する分子描画エディタを備えている。SMILES 入力窓に目的の構造を直接記入するか、「molecule editor」を用いて化学構造を描画後、「Submit SMILES」によって SMILES 式

に変換する。入力後「submit」ボタンをクリックすることによって計算を実行する(図5)。



図5. ALOGPs program の計算結果

計算実行後数十秒程度で全ての計算結果が表示される。左側にはオクタノール/水分配係数の常用対数値(logP)、右側中段には水溶性、右側下段にはpKaが、種々の予測アルゴリズムによる推算値として表示される。

### 4. オンラインプログラムを用いた研究事例

グレープフルーツジュース (GFJ) は種々の薬物の血中濃度を上昇させるため、薬物治療上制限されることの多い飲料として知られている。ジヒドロピリジン系降圧薬 (DHP) は、この薬物相互作用に関する臨床報告例が最も多い医薬品群である。

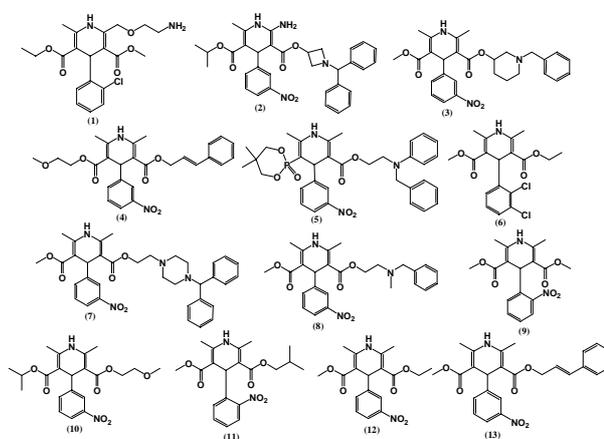


図6. ジヒドロピリジン系降圧薬の構造

現在13種類のDHP(図6)にGFJ相互作用が報告

されているが、薬物血中濃度のGFJによる上昇率はDHPの種類によって大きく異なる。そこで、この相互作用強度の相違に寄与している各DHPの性質を解明するために、以上に紹介したオンラインプログラム(SPARC on line calculator、ALOGPs 2.1 program)およびChemDraw ultra ver 10.0を用いた物性計算を遂行した。相互作用強度の対数値と各種物性値との相関を検討した結果、ALOGPs値との間に最も高い相関を認めたと(図7)。ALOGPs値は脂溶性を示すオクタノール/水分分配係数(logP)の推算値であることから、この結果は、医薬品の脂溶性がGFJ相互作用に対する重要な要素のひとつであることを示している。<sup>7)</sup>

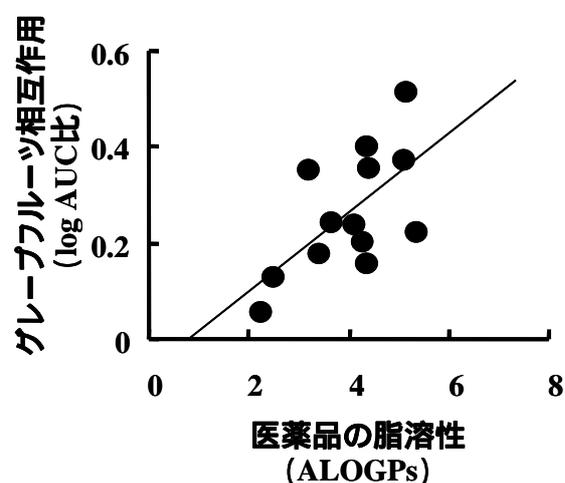


図7. DHPのALOGPs値とGFJ相互作用強度の関係

## 5. おわりに

オンライン環境において比較的多様な物性値を簡便に予測し得る2カ所のウェブサイトを紹介した。紙面の関係上、豊富な機能のごく一部を概説するに留まるが、興味があれば是非より多くの機能を体験していただきたい。さらに、これらのサイトを用い、臨床上問題となっている薬物相互作用と物性の相関を検討した研究事例を紹介した。他にも様々な応用が可能であろう。

インターネット上には他にも多くの物性予測サイトが存在する。パーソナルコンピューターにソフトウェアをインストールする労を惜しまな

ければ、量子化学計算、配座解析、タンパク質等高分子とのドッキングシミュレーションといった高度な計算環境も構築可能である。Linux等Windows以外のOSを必要とする場合も多いが、多数のアプリケーションが無料で公開されている。

このようなインターネットを利用した化学計算環境には、学部における基礎教育から大学院での研究まで、また、基礎化学から臨床的分野まで、様々な応用が期待できると考える。

## 6. 参照

- 1) SPARC On Line Calculator:  
<http://sparc.chem.uga.edu/sparc/>
- 2) Hilal S.H., Karickhoff S.W. and Carreira L.A., A rigorous test for SPARC's chemical reactivity models: estimation of more than 4300 ionization pKa's, *Quantitative Structure-Activity Relationships*, **14**, 348-355(1995).
- 3) 植沢芳広、生物系・臨床系教育研究におけるChemDrawの活用、*明治薬科大学研究紀要*、第**36**号、67-69(2007).
- 4) PubChem Compound:  
<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- 5) Tetko I.V., Computing chemistry on the web, *Drug Discovery Today*, **10**, 1497-1500(2005).
- 6) Virtual Computational Chemistry Laboratory (VCCLAB):  
<http://www.vcclab.org/>
- 7) Uesawa Y. and Mohri K., Relationship between lipophilicities of 1,4 - dihydropyridine derivatives and pharmacokinetic interaction strengths with grapefruit juice, *Yakugaku Zasshi*, **128**, 117 - 122 (2008).