



# 生体関連化合物における分子間相互作用の精密解析

Keywords: 分子間相互作用、コンフォメーション、エネルギー分割、分子設計、薬剤複合体

## ● 研究概要

生体関連化合物における分子間相互作用と分子構造変化との相関を研究しています。医薬品包接複合体、活性炭吸着、溶解度推算を題材として、分子間相互作用エネルギーを精密に解析し、定量的分子認識に基づく分子設計の研究を行っています。



所属 生物工学科  
分子生物学研究室  
教授

氏名 藤澤 雅夫

Fujisawa Masao

fujisawa@waka.kindai.ac.jp

URL: <http://www.waka.kindai.ac.jp/tea/biotech/labs/mol/hpfujisawa/index.html>

## ● 研究テーマ

### ・包接複合体における相互作用と構造変化の相関

医薬品は効用が大きくても、水に対する溶解度が低ければ、吸収率が低下する。シクロデキストリン(CyD)は疎水性空洞をもち、多くの機能を有する誘導体もあり、難溶性医薬品をその分子内空洞に包接し、複合体を形成することが可能であり、溶解度と吸収率の向上が期待できる。抗潰瘍剤クロラムブシルの包接に関してエネルギー変化量と分子構造変化の相関を明らかにした(論文1)。分子内にベンゼン環とペナム環を有するアンピシリンは分光学的方法によってもその包接機構を特定できないが、何れの官能基から、CyD空洞内に侵入するかを、エネルギー分割法や分子動力学法などの方法を用いて決定した(論文2)。ループ利尿剤であるフロセミドは、難溶性で分子構造が嵩高いため、2分子のβ-CyDによる包接が考えられる(投稿中)。また、最近、第三化合物による経口剤の薬効阻害が問題となっている。そこで薬剤と茶(カテキン)の相互作用、活性変化を明らかにした(論文3,4)。さらにCyD分子と単純な分子構造のゲスト分子との相互作用も明らかにした。(論文5)。これらのデータを蓄積し、精査することによって、新規化合物の分子設計の指針を確立する。

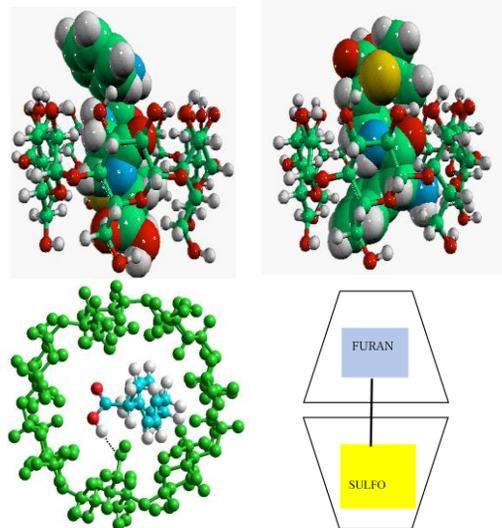


図 1. 薬剤複合体における包接機構

### ・溶解度・吸着に関わる物性推算

製剤研究の第一段階の研究においても、安定性評価は非常に重要であり、溶解度や分配係数らの物性は指標になる。これらすべての化合物の物性値を測定することは時間面とコスト面から困難であり、コンピュータによる予測・推算が必要になっている。量子化学的手法による振動数計算から得られる熱力学量を評価し、医薬品の溶解度を非常に精度良く再現できた。また、医薬品の効力を低下させる他の医薬品や飲料などとの相互作用も詳細に分析している。

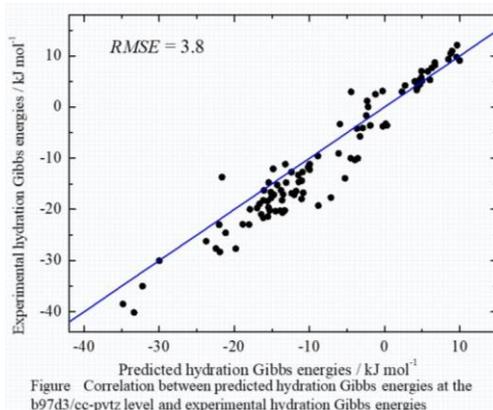


図 2. 環境汚染物質の溶解度推算

溶媒和ギブスエネルギー

- 1) 配座探索
- 2) 気相中における構造最適化
- 3) 気相中における振動数計算
- 4) 水中における構造最適化
- 5) 水中における振動数計算

$$\log P = \frac{\Delta_{\text{Solv}}G(\text{water}) - \Delta_{\text{Solv}}G(\text{octanol})}{2.303RT}$$

## ● 論文・特許等

### 【論文】

1. Studies on molecular interactions of β-cyclodextrin and Antiulcer Agent, *Journal of Thermal Analysis Calorimetry*, Vol. 85(3), pp. 589-591 (2006).
2. Interaction energy analysis for drug-cyclodextrin inclusion complexes in aqueous solutions, *Journal of Applied Solution Chemistry and Modeling*, Vol.1(2), pp. 132-138 (2012).
3. Drug-tea polyphenol interaction (II) complexation of piperazine derivatives with green tea polyphenol, *Thermochimica Acta*, Vol.653(10), pp. 1-7 (2017).
4. Drug-Tea Polyphenol Interaction (III) Incompatibility between Aripiprazole Oral Solution and Green Tea, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, Vol. Vol.70(3), p. 230-234 (2022).
5. Enthalpy and entropy changes on molecular inclusion of pentane derivatives into α-cyclodextrin cavities in aqueous solutions, *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, Vol.70(3-4), pp. 269-278 (2011).