

『創薬科学・医薬化学』章末問題解答 7 章

1. 薬物と薬物が標的とする受容体などの生体分子と相互作用の強さは、平衡定数 (K_d) を用いて次式で表される.

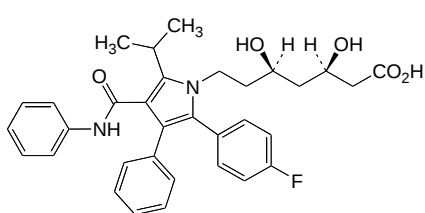
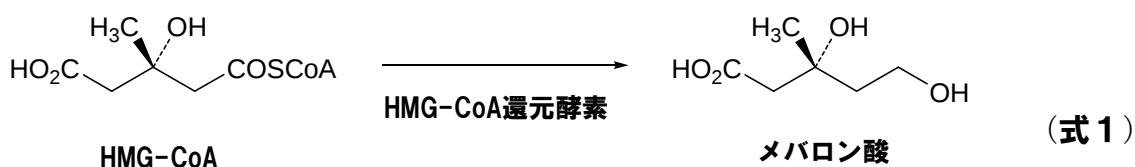
$$K_d = \frac{[\text{薬物}][\text{受容体}]}{[\text{薬物と受容体との複合体}]}$$

相互作用の強さ、すなわち平衡定数 (K_d) を決めるのは、薬物分子中の原子と受容体の原子との原子間結合力 (イオン結合, 水素結合, ファンデルワールス力など) の総和 (分子間力) である. これらの原子間結合の結合エネルギーは, イオン結合, 水素結合, ファンデルワールス力の順に小さくなる. しかし, 実際に薬物と受容体の相互作用の強さを決める際には, 強い原子間結合力であるイオン結合よりも, 弱い原子間結合力であるファンデルワールス力が重要となることが多い. この理由を答えよ.

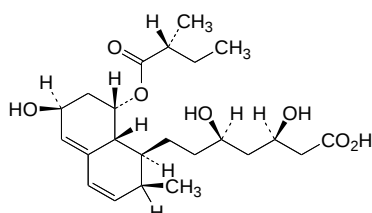
【解答】薬物と薬物が標的とする分子とは, 両者間に生じるいろいろな原子間結合力によって結合する. 原子間結合力には, イオン結合, 水素結合, 疎水性相互作用, ファンデルワールス力などがあり, 相互作用の大きさはそれらの結合力の総和で表される. これらのうち結合エネルギーが大きいのは, イオン結合あるいはイオン-双極子間結合などのイオン性の結合である. しかし, 分子間に形成される結合の数は数個であり, それほど多くない. これに対して, 疎水性相互作用やファンデルワールス力などは一つ一つの結合エネルギーはイオン性結合の 1/10 程度と小さいが, 分子間で数多くの結合が形成される. 結果として, ファンデルワールス力のような弱い原子間結合力の総和が薬物と薬物が標的とする分子との相互作用の大きさを決めるのに重要となる.

2. HMG-CoA (3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA) 還元酵素は,

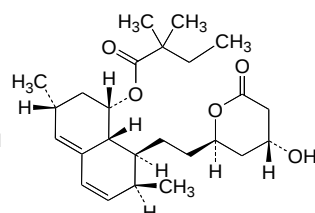
HMG-CoA をメバロン酸に還元し (式1), コレステロール生合成系の律速酵素である. 高コレステロール血症治療薬として使用されているアトルバスタチン (atorvastatin, **1**), プラバスタチン (pravastatin, **2**), シンバスタチン (simvastatin, **3**) などは, この酵素を阻害して血中コレステロール値を低下させる (9 章 p. 201 参照). アトルバスタチン, プラバスタチン, シンバスタチンの構造から, HMG-CoA 還元酵素阻害薬のファーマコフォアに該当する部分を答えよ. なお, -バスタチン (-vastatin) は, HMG-CoA 還元酵素阻害薬を示すステムである.



1 アトルバスタチン

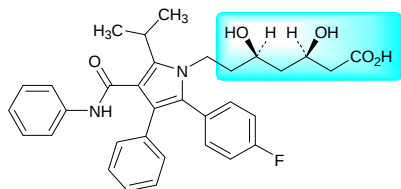


2 プラバスタチン

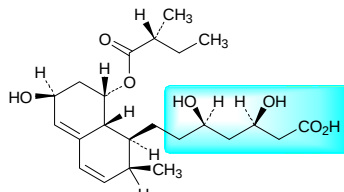


3 シンバスタチン

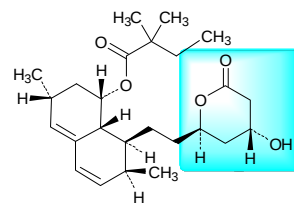
【解答】 下図の青色の部分 HMG-CoA 還元酵素阻害剤に共通する部分構造であることから, これがファーマコフォアと考えられる.



アトルバスタチン



プラバスタチン



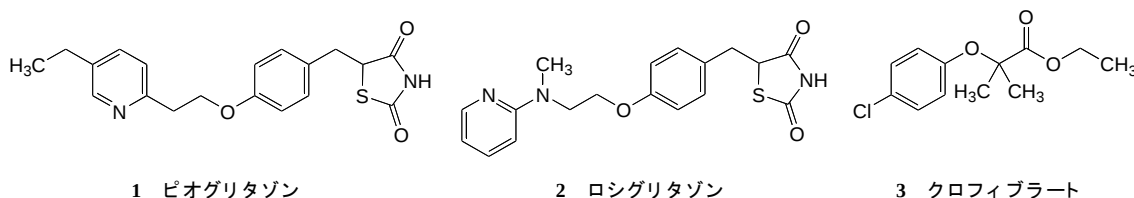
シンバスタチン

3. ラセミ体をラセミックスイッチによりユートマーとして開発することの薬

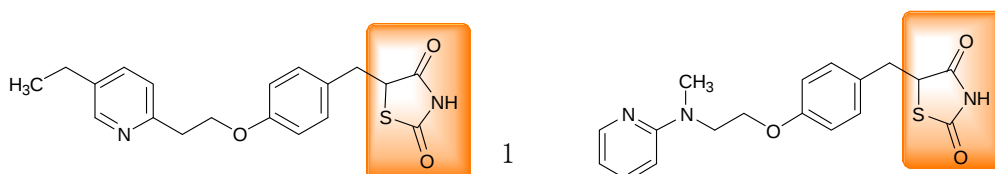
理学的な意味を答えよ。

【解答】生体分子は光学活性のアミノ酸や核酸などで構成されており，医薬品がラセミ体である場合，それぞれのエナンチオマーは生体側から見れば異なる化合物である．エナンチオマー間で薬理作用の強さに差があるとき，活性の強いほうをユートマー，弱いほうをディストマーという．同様に，両エナンチオマーは代謝や副作用も異なる可能性がある．ラセミックスイッチにより，活性が強く副作用の少ないユートマーのみを医薬品として開発する研究がなされている．

4. 2 型糖尿病治療薬であるピオグリタゾン (pioglitazone, **1**) やロシグリタゾン (**2**, 日本未承認) は，核内受容体の一つで，脂質代謝にかかわるペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 (PPAR) に，作動薬として作用し，インスリン抵抗性を改善する．PPAR の名前は，ペルオキシソーム増殖剤（たとえば，フィブラート系薬剤であるクロフィブラート (clofibrate, **3**) により活性化されることから名づけられた．また，PPAR の内因性のリガンドとしては，長鎖脂肪酸が知られている．このピオグリタゾン，ロシグリタゾン，クロフィブラート，および長鎖脂肪酸の構造から，生物学的等価体に該当する部分を答えよ。



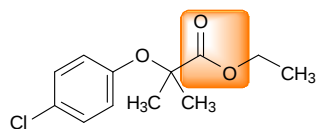
【解答】次図の橙色部分が生物学的等価体と考えられる。



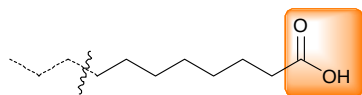
7 章

ピオグリタゾンのチアゾリジンジオン部分

ロシグリタゾンのチアゾリジンジオン部分



クロフィブラートのエステル部分が加水分解して精製するカルボン酸部分.



長鎖脂肪酸のカルボン酸部分