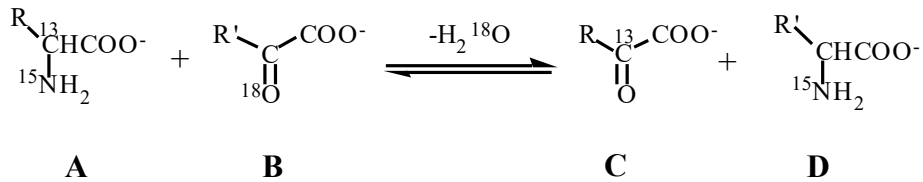


前回フォロー アミノトランスフェラーゼ



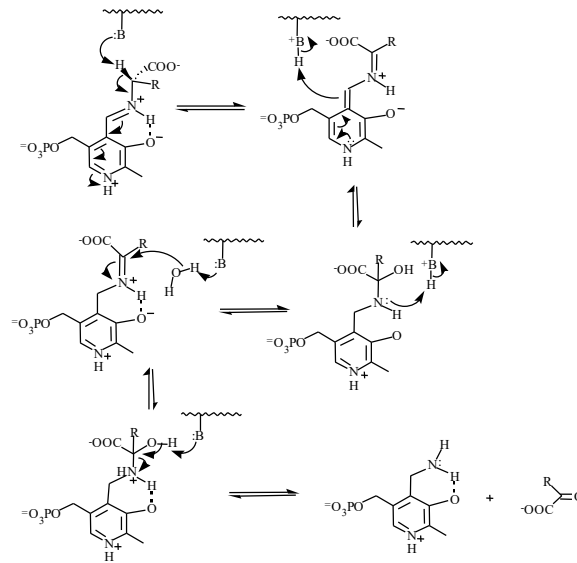
PLP依存的にアミノ酸とケト酸のアミノとケトを取り換える酵素

実際は2段階で、最初A→Cが、その後B→Dが起こる。

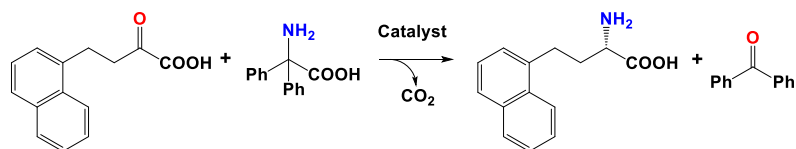
前半部分(A→C)が前回のクイズ

難しい理由のひとつは、反応後にPLPがPLPでなくなる(アルデヒドがアミンPMPになる)という点。

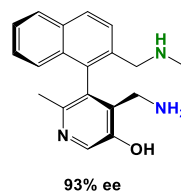
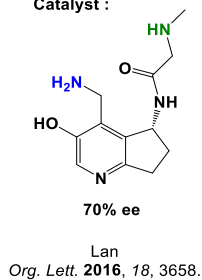
実際はこの後、別のケト酸がやってきて完全に逆向きの反応が起こり(B→D)、その結果、PLPが再生する。



PLP類似有機分子触媒による不斉トランスアミノ化事例



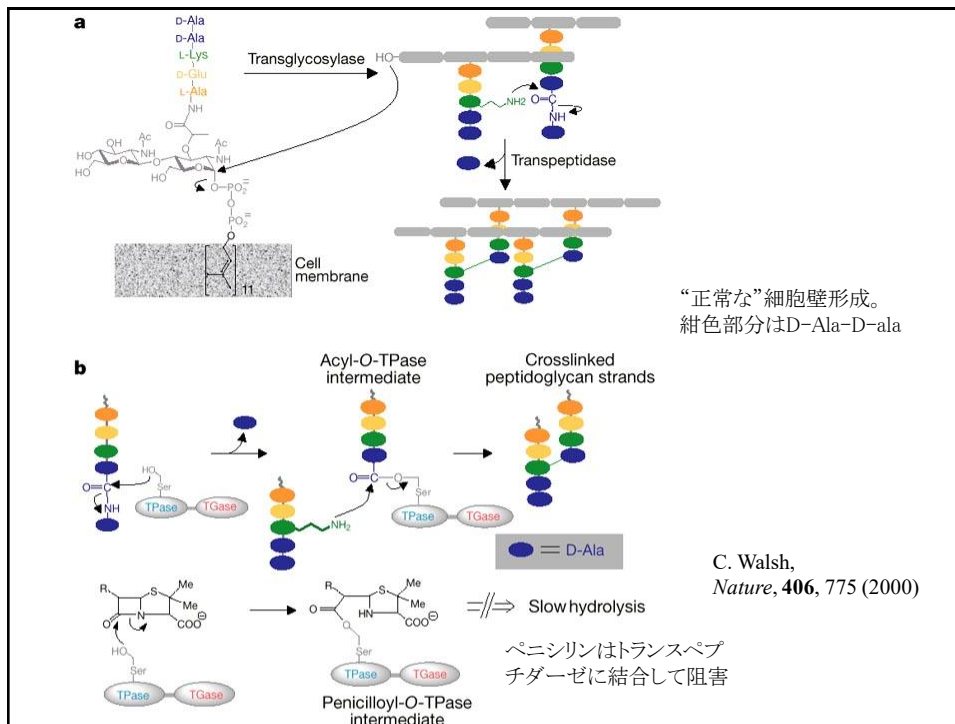
Catalyst :



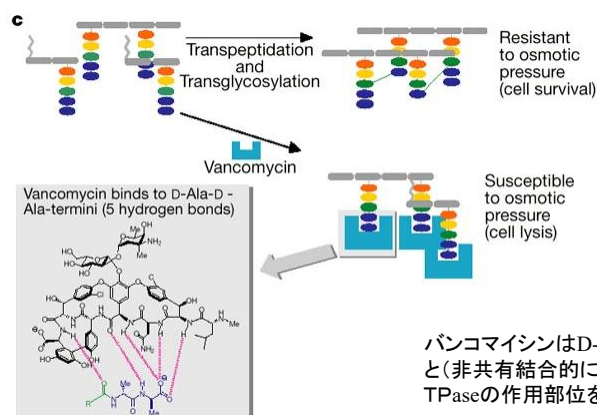
Liu
J. Am. Chem. Soc.,
2016, 138, 10730.

薬物耐性

1. 薬物の取り込みの減少
2. 酵素の過剰発現
3. 酵素の変異
4. 薬物分解酵素の生産
5. プロドラッグ(後述)活性化酵素の消失
6. 標的酵素の基質の過剰生産
7. 別な酵素の反応による物質生産
8. 薬物を細胞から排出するポンプの作動

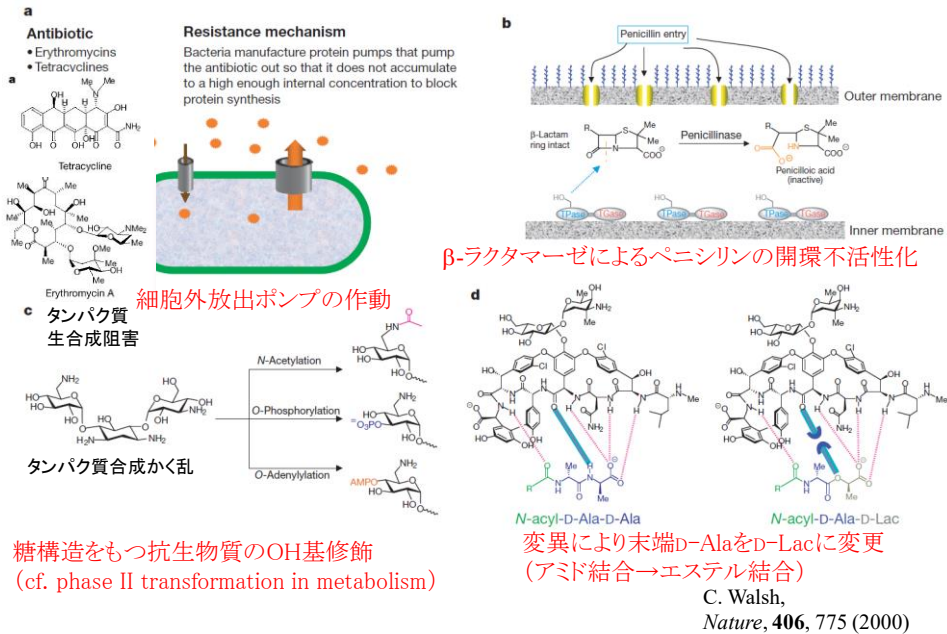


バンコマイシン - もうひとつの細胞壁合成阻害剤



C. Walsh, *Nature*, **406**, 775 (2000)

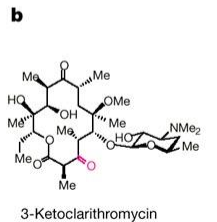
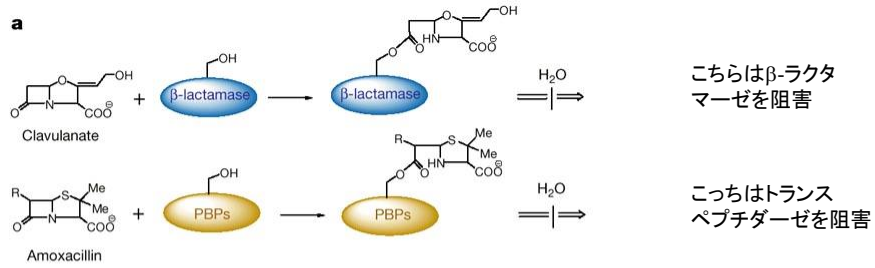
抗生物質への薬物耐性の例



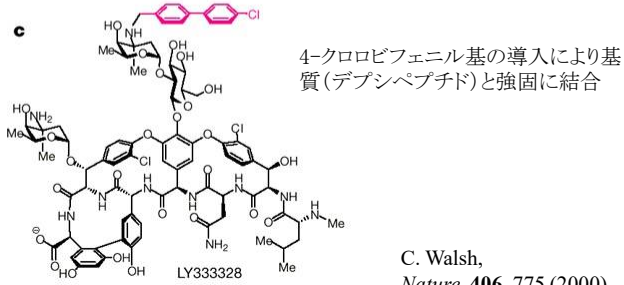
薬物耐性への対抗策

1. 薬物分解酵素の阻害 (cf. β -lactamase inhibitor)
2. 連続する酵素反応の阻害
3. 他の代謝ルートを担当する酵素の阻害
4. 薬物排出ポンプタンパク質の阻害
5. 一つの標的酵素に2種類の阻害剤

耐性菌への対抗策の例:

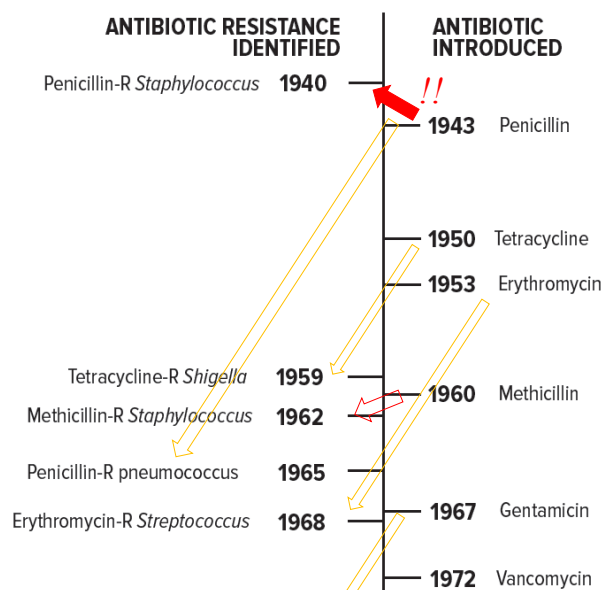


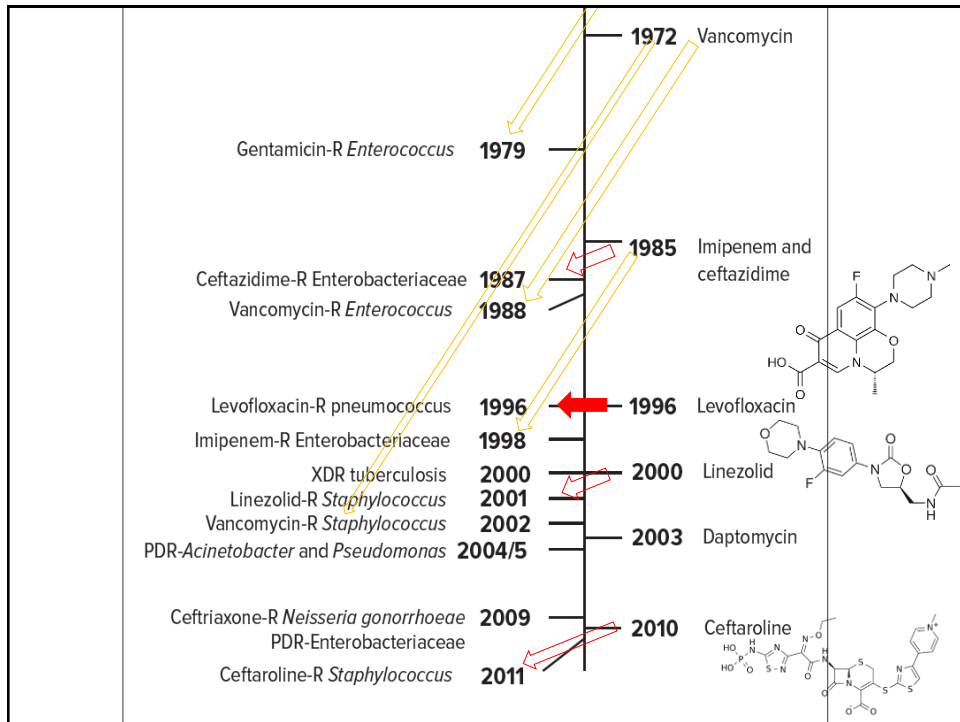
ケト基を導入することでコンホメーションが変化し、排出ポンプに“捕まりにくく”なる



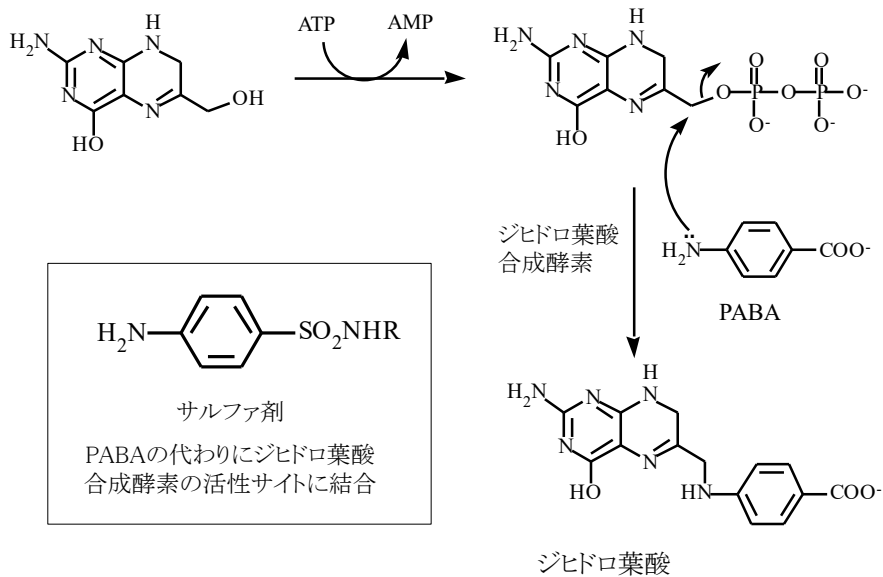
C. Walsh,
Nature, **406**, 775 (2000)

耐性菌出現までの年数





サルファ剤への耐性

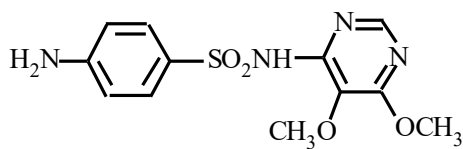


サルファ剤への薬剤耐性

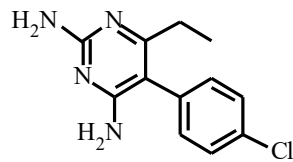
- ・ PABAの過剰生産
- ・ PABAには結合するがサルファ剤には結合しない
酵素への変異
- ・ サルファ剤の膜透過性の変化

対抗策: 薬物相乗作用

－ マラリア治療へ



sulfadoxine
(サルファ剤)
ジヒドロ葉酸合成阻害

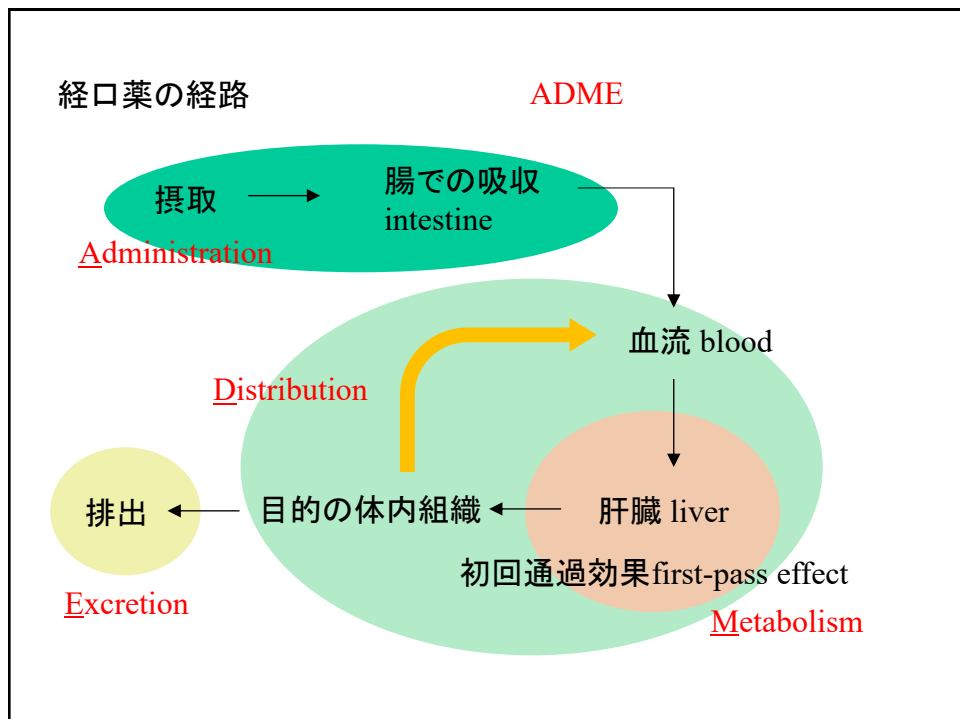


pyrimethamine
ジヒドロ葉酸還元酵素の阻害

薬物代謝 Drug metabolism

外来生体高分子 - 抗原抗体反応

外来低分子化合物 xenobiotics - 非特異的に極性分子に変換する酵素がはたらいて尿としての体外への排出を促す

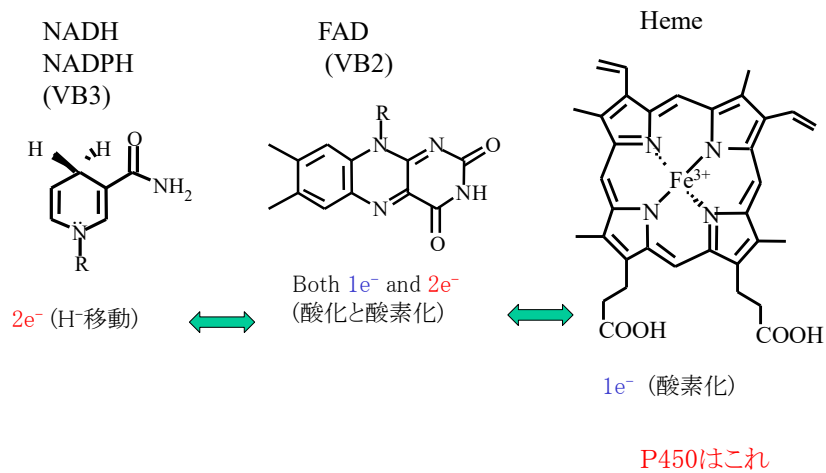


初回通過効果 first-pass effect

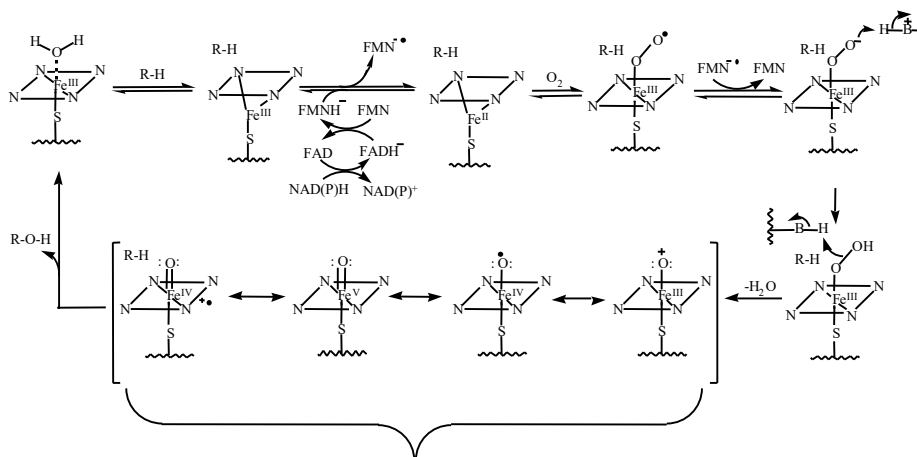
経口薬は吸収後まず肝臓で”洗礼”を受ける

⇒ Cytochrome P450 (複数種の酸化酵素群) による酸化

生体内の酸化・還元にかかわる補酵素(補因子)



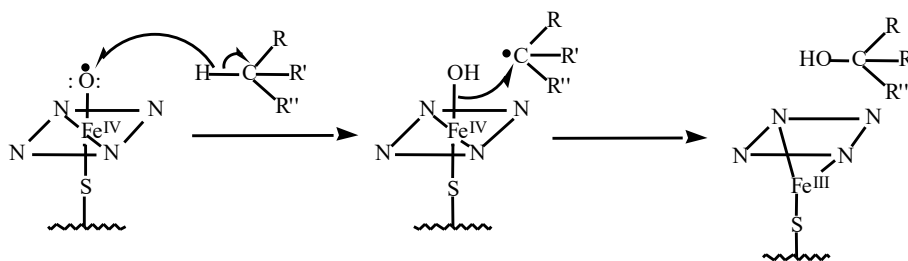
P450による酸化の反応活性種



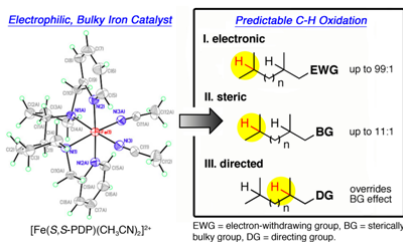
Compound1: 高エネルギー鉄-オキシ錯体

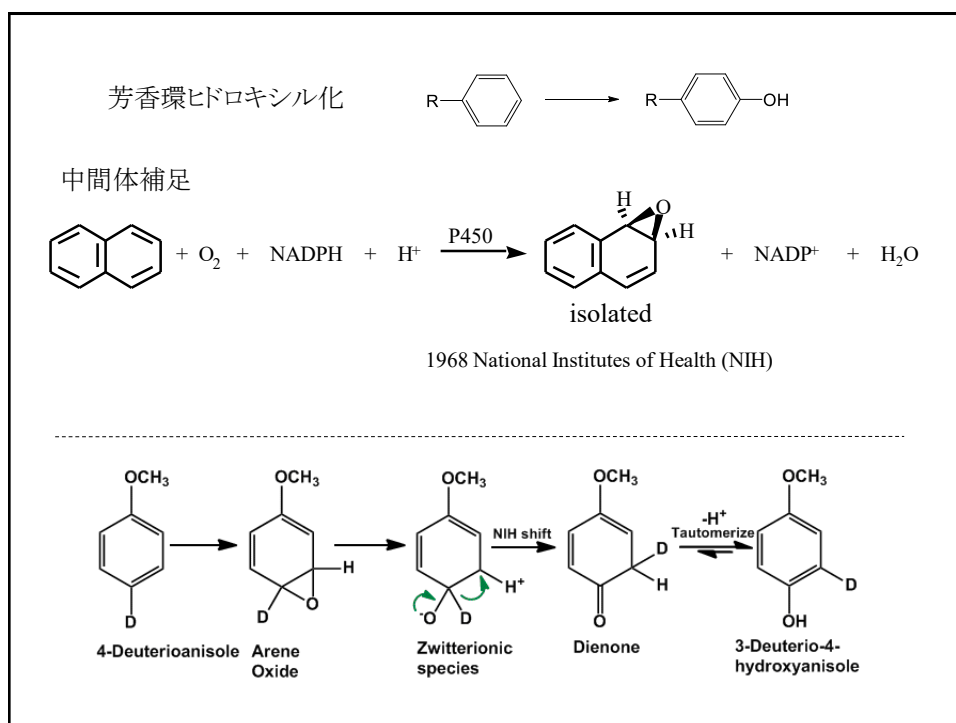
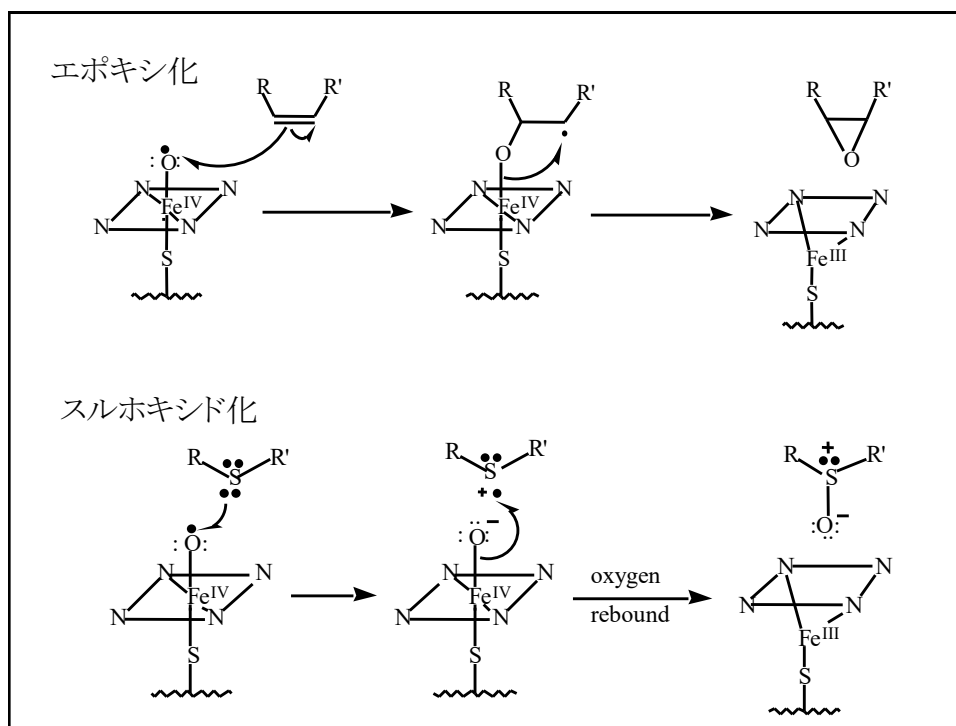
P450によるアルカンの酸化

ヒドロキシル化: 特定のC-HをC-OHに変える

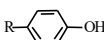


White
Science, 2007, 318, 783.





酸化を受けると水溶性が増す

Functional Group	Product	$\Delta\pi$
✓ 		-0.67
		-0.48
ArCH_2R		-0.67
		-0.67
		-0.67
$\text{RCH}_2\text{R}'$		-0.67
✓ $\text{RCH}_2\text{-X-R'}$ (X = N, O, S, halogen)	$\left(\begin{array}{c} \text{RCH-XR'} \\ \\ \text{OH} \end{array} \right) \quad \text{RCHO} + \text{R'XH}$	-1.21, -0.29 (for Me_2NH)
R-X-R' (X = NR, S)	$\text{R}-\overset{+}{\text{X}}-\text{R}'$ $\quad \quad \quad \text{O}^-$	-2.19 (for S)

経口薬が“生きて”患部に到達するには、初回通過効果がある程度はくぐりぬけなければならない

実際の薬物代謝は2段階からなる:

Phase I transformations -

官能基化(官能基の導入もしくは“unmask”)

Phase II transformations -

水溶性の内在分子との抱合体を形成して体外への排出を促進

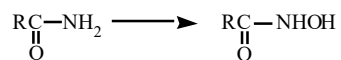
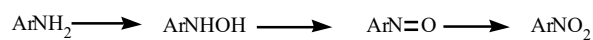
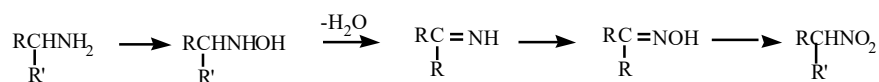
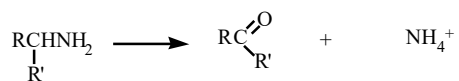
Phase I transformations

- 1) 酸化 (初回通過効果を含む)
- 2) 還元
- 3) 加水分解 (エステル)

アミン・アミドの酸化

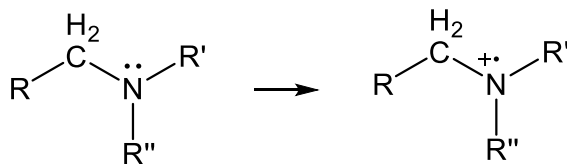
薬物には窒素を含んでいるものがとても多い。
これらはどう代謝される？

第一級アミン・アミドの酸化

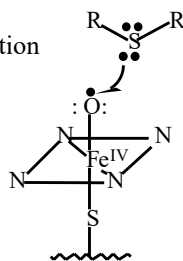
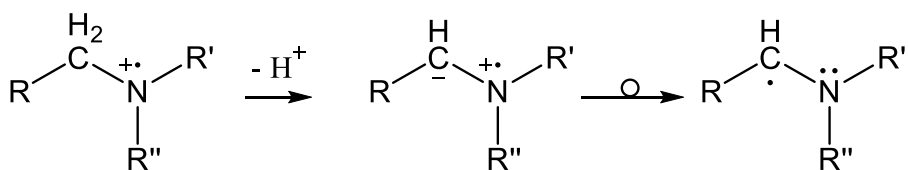


1) P450による酸化

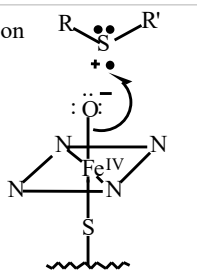
窒素からオキシヘムへの一電子移動



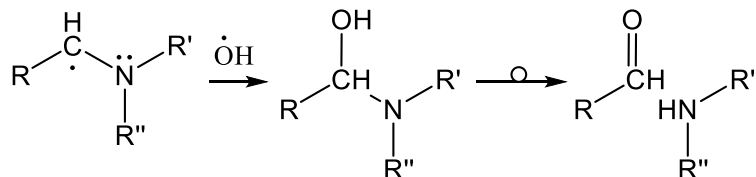
cf. sulfoxidation

次に、Fe(IV)上のO⁻がNの隣の炭素上のプロトンを引き抜く

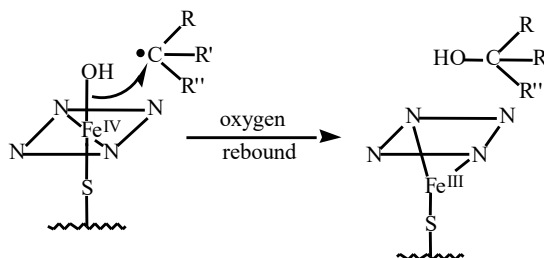
cf. sulfoxidation



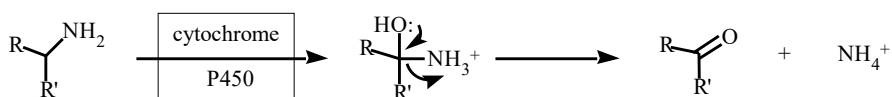
Fe(IV)に結合したOHが炭素ラジカルと結合して、ヘミアミナルが生成、これが分解してアミンとアルデヒドに。



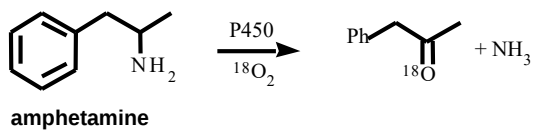
cf. alkane hydroxylation



酸化的脱アミノ化

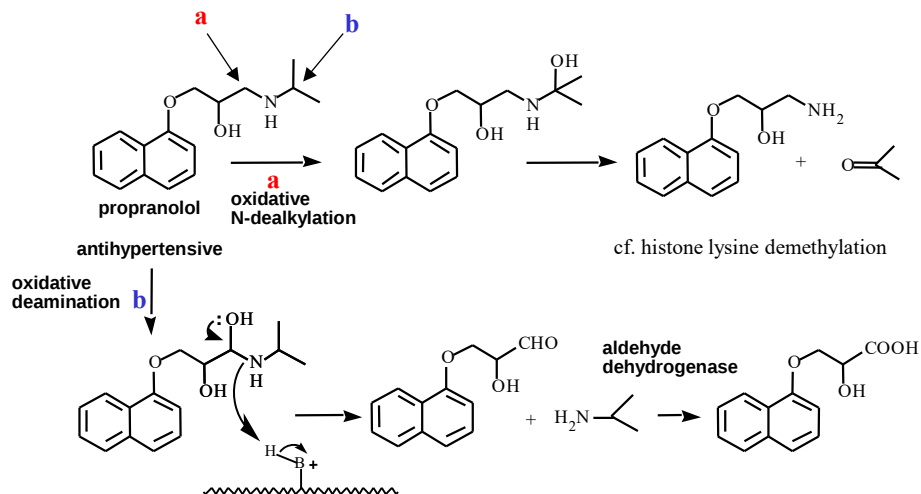


第一級アミンからアンモニアが取れる



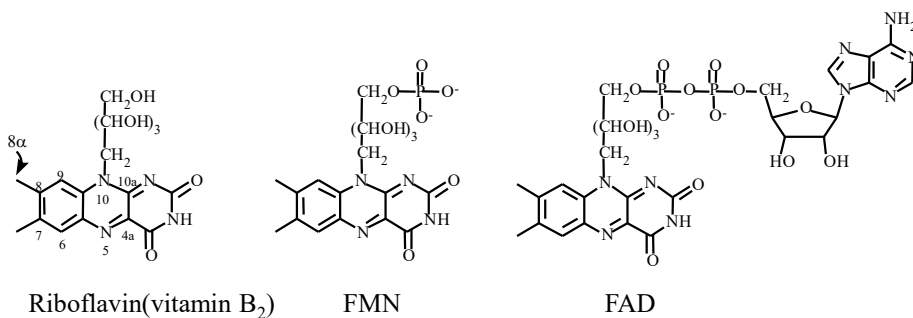
フラビンモノオキシゲナーゼだとラベル化酸素なしの ができる。

第二級アミンの場合



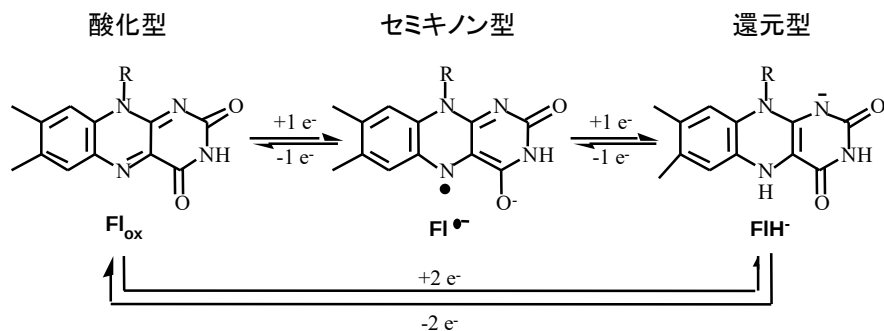
1) 酸化

フラビン型補酵素 — もう一つの強力な酸化触媒 —



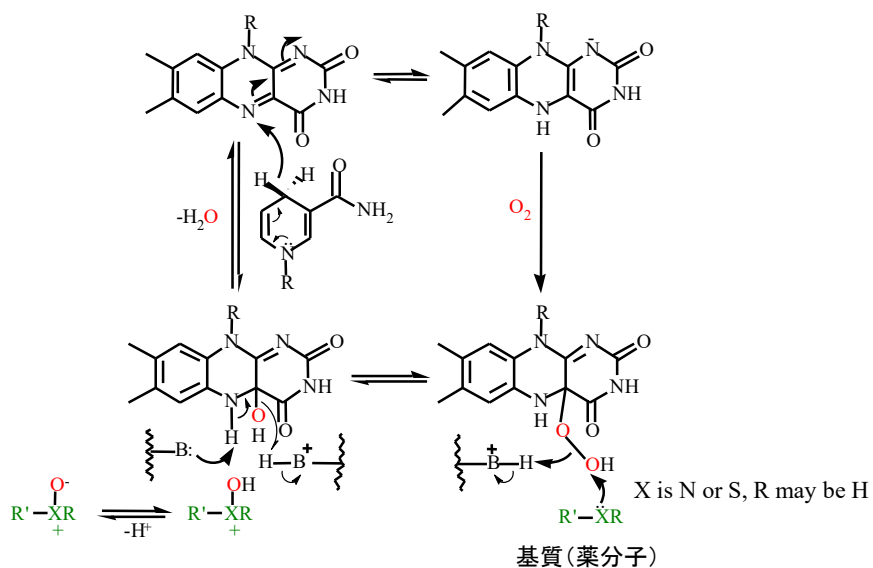
※金属元素を含まない
cf. organocatalyst

フラビンは一電子酸化還元も二電子酸化還元も受け入れる



cf. ヒドロキノンーキノンの酸化還元

フラビン含有モノオキシゲナーゼ FMO

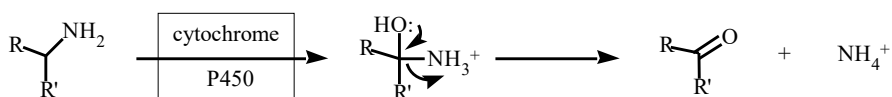


FMOによる酸化反応

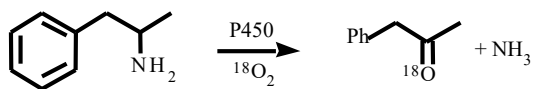
Functional Group	Product	$\Delta\pi$
$R-NR'_2$	$\begin{array}{c} O^- \\ \\ R-\text{N}^+R'_2 \end{array}$	N.A.
$R-NHR'$	$\begin{array}{c} OH \\ \\ R-\text{N}^+R' \end{array}$	-0.67
$\begin{array}{c} OH \\ \\ R-NR' \end{array}$	$\begin{array}{c} O^- \\ \\ R=\text{N}^+R' \end{array}$	N.A.
>C=NH	>C=NHOH	-0.67
$2RSH$	$RSSR$	N.A. (maybe +)

→ヘテロ原子が O^+ を攻撃

酸化的脱アミノ化



第一級アミンからアンモニアが取れる

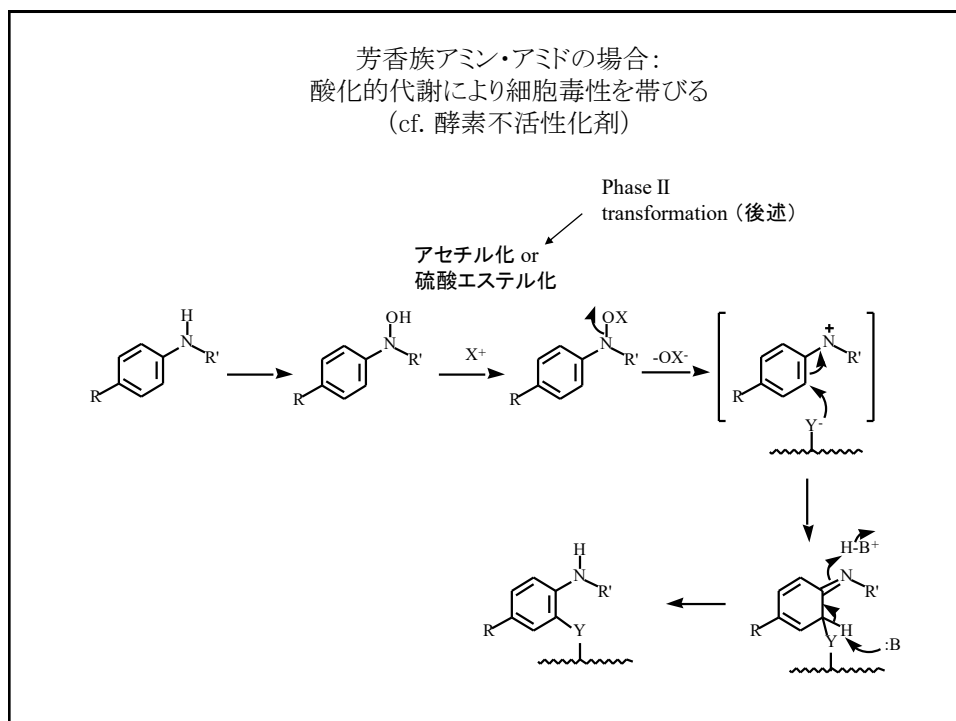


amphetamine

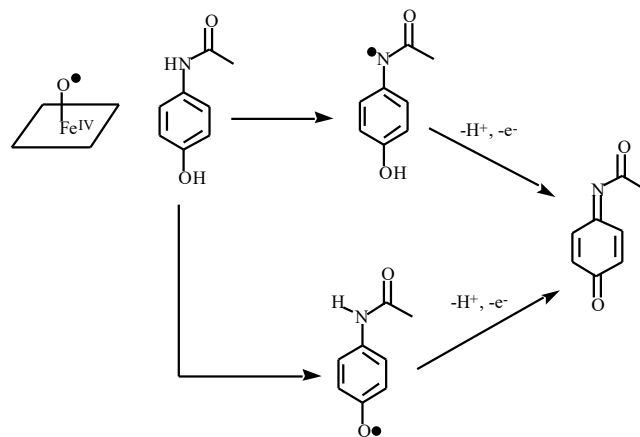
FMOだとラベル化酸素なしの $\text{Ph}-CH_2-C(=O)-CH_3$ ができる。

		Substrate	Product
フラビンはさらに・・・	Dehydrogenation 脱水素	$\text{R}-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}'$	$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}'$
		$\text{R}-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{R}'$ (amines and amino acids)	$\left[\text{R}-\text{C}(\text{NH}_2)-\text{R}' \right] \xrightarrow{\text{H}_2\text{O}} \text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}' + \text{NH}_4^+$
		$\text{RR}'\text{CH}-\text{CH}(\text{R}'')-\text{C}(=\text{O})-\text{R}''$	$\text{RR}'\text{C}=\text{C}(\text{R}'')-\text{C}(=\text{O})-\text{R}''$
Oxygenation 酸素化		$\text{R}-\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{R}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$
		$\text{R}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$	$\text{R}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2$
		$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}'$	$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}'$
		$\text{R}-\text{CHO}$	$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$
		$\text{R}-\text{CH}(\text{OH})-\text{COOH}$	$\text{RCOOH} + \text{CO}_2$

アルカンは酸化できない
(P450との大きな違い)



アセトアミノフェン(風邪薬成分)の肝毒性(P450)



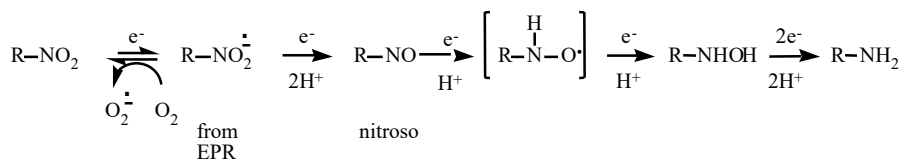
エタノールはP450を誘導するので、
酒と風邪薬は肝機能障害のもと

Phase I transformation

2) 還元

Functional group	Product	$\Delta\pi$
$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}'$	$\text{R}-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}'$	-0.38
RNO_2	RNHOH	-1.62
$\text{RN}=\text{NR}'$	$\text{RNH}_2 + \text{R}'\text{NH}_2$	N.A. maybe -

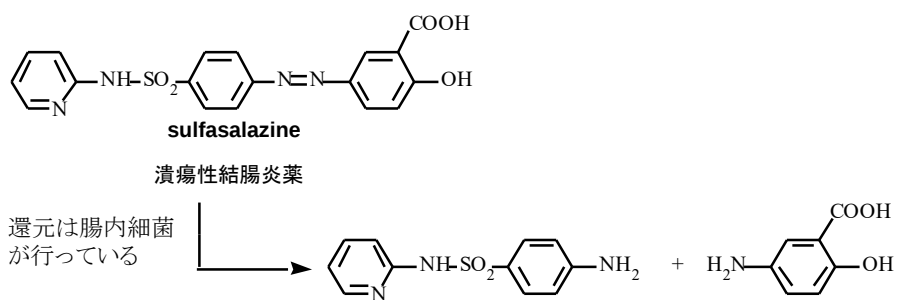
ニトロ基の還元



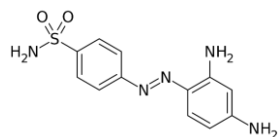
1電子還元×4
FMN・NADPHが関与

cf. Fe/HCl, Sn/HCl

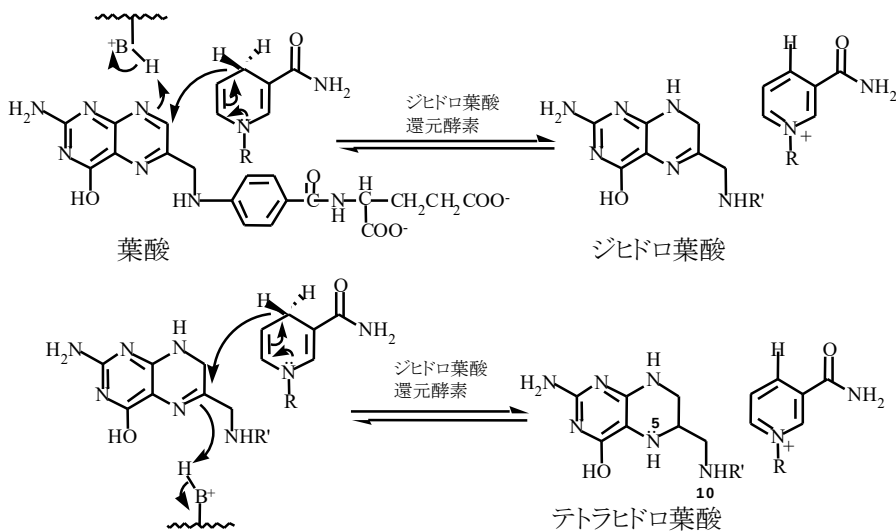
アゾ基の還元



cf. Prontosil (1932, Germany)

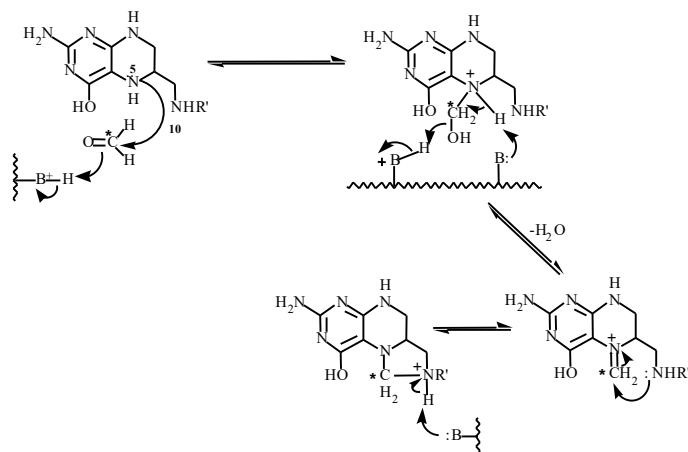


NAD(P)H が還元剤となる反応例



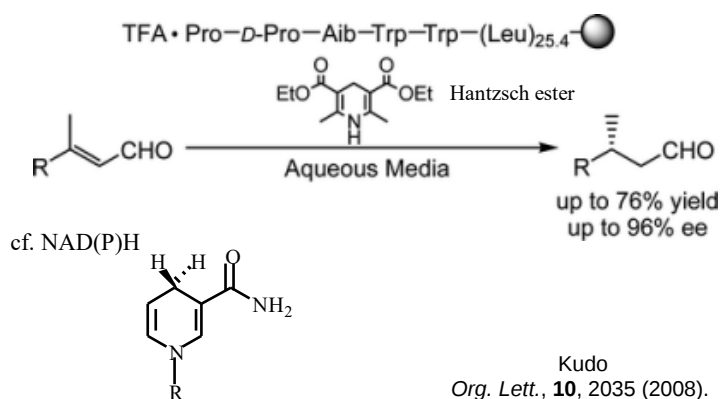
テトラヒドロ葉酸・・・生体内でC1ユニットの移動をコントロール

(前回のおさらい: テトラヒドロ葉酸はセリン由来の1炭素をもらう)

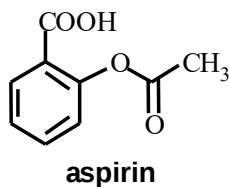


この1炭素の使い道についてはまた後で・・・

合成化学で利用されるNAD(P)H類似化合物



Phase I transformation 3) 加水分解

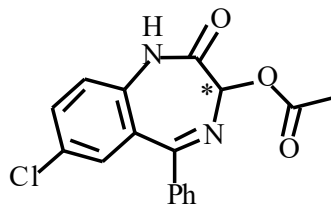


ありとあらゆる臓器で加水分解を受ける

エナンチオマーによる違い

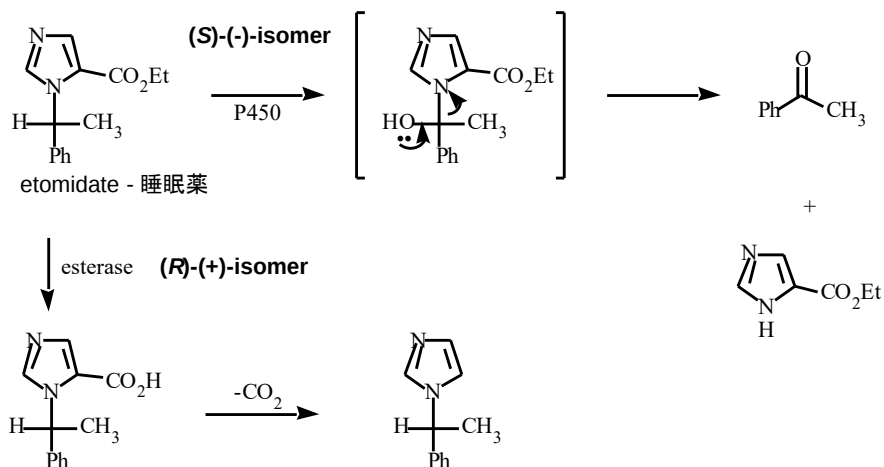
(*R*)-(-)-ester: 肝臓で加水分解

(*S*)-(+)-ester: 脳で加水分解



oxazepam acetate

エナンチオマー間で代謝経路が異なる例

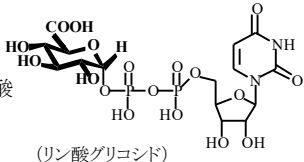
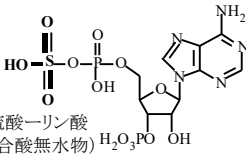
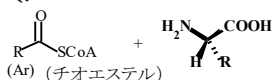


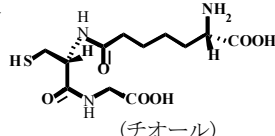
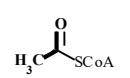
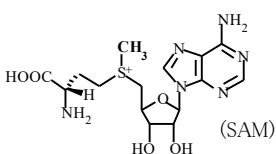
Phase II Transformations

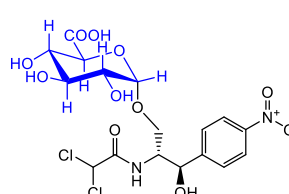
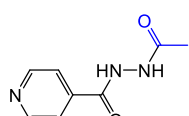
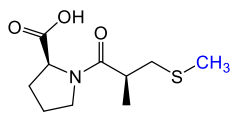
抱合体形成 Conjugation Reactions

- ・内在性水溶性低分子と結合
- ・薬を不活性化し、かつ水溶性に
- ・OH, COOH, NH₂, 複素環のN, SHなどに対して起こる

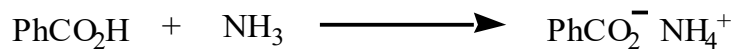
Phase IIの代謝

抱合体	反応活性種	反応する官能基	$\Delta\pi$
グルクロン酸 グリコシド  (リン酸グリコシド)	$-\text{OH}, -\text{COOH}, -\text{NH}_2,$ $-\text{NR}_2, -\text{SH}, \text{C}-\text{H}$	$ca. -4$ (maybe negatively charged)	
硫酸エステル  (硫酸-リン酸 混合酸無水物)	$-\text{OH}, -\text{NH}_2$	$ca. -2$ (maybe negatively charged)	
グリシン/グルタミン アミド 	$-\text{COOH}$	-0.5	

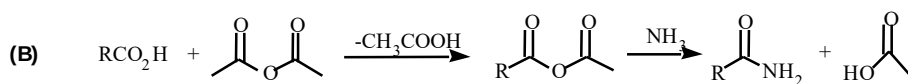
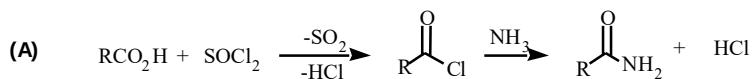
グルタチオン 付加体	グルタチオン (GSH)  (チオール)	Ar-X, 芳香族酸化物, エポキシドなど	$\Delta\pi$ ca. -6 (maybe negatively charged)
アセチル化物	 (チオエステル)	-OH, -NH ₂	+0.03
メチル化物	 (SAM)	-OH, -NH ₂ , -SH, 複素環のN	N.A. (maybe <0)

Phase II Transformation 生成物の例	
 クロラムフェニコール (抗生物質) グルクロン酸抱合体	 イソニアジド (抗結核薬) アセチル抱合体
 カプトプリル (十二指腸潰瘍薬) メチル抱合体	

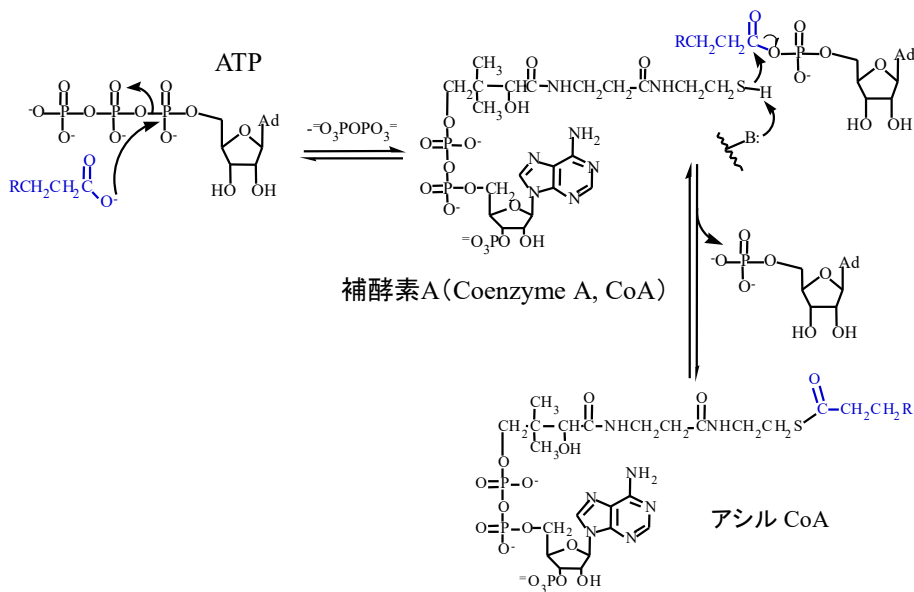
カルボン酸とアンモニアをただ混ぜてもアミドはできない



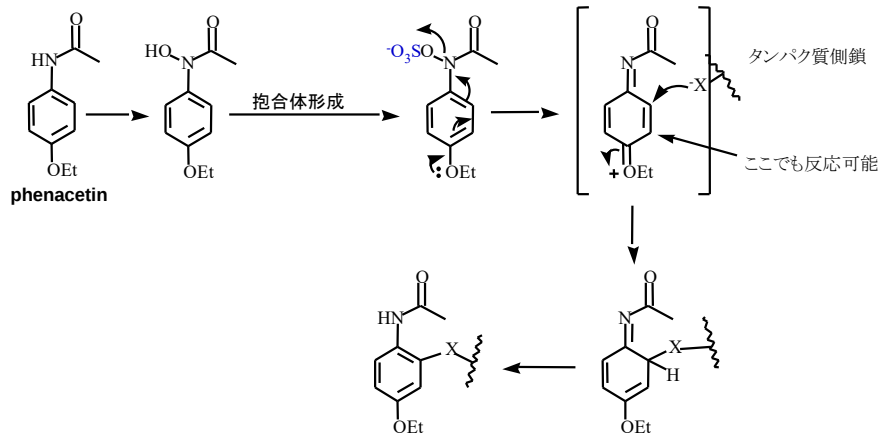
アミドを作るには活性化が必要



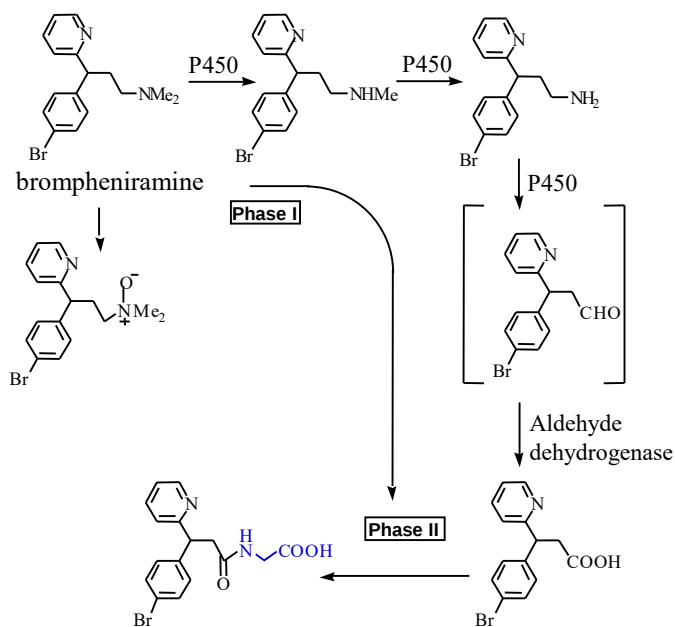
ATPは無水酢酸や塩化チオニルと同様、カルボン酸を活性化



硫酸抱合体形成による肝毒性発現

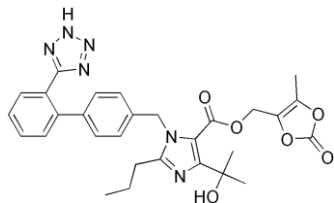


Brompheniramine (抗炎症剤)の代謝の全体像

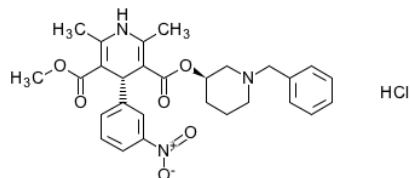


Quiz:

これらが代謝されて何ができる(可能性がある)か考えよ。
Phase I および Phase II transformation の両方が起こるものとする。



angiotensin II receptor antagonist
アンジオテンシンII受容体拮抗



calcium channel blocker
カルシウム拮抗

プロドラッグ Prodrugs

代謝反応を受けることで薬理活性を帯びる物質

メリット

1. 水溶性調節
2. 吸収・分布の調節
3. 部位特異性の付与
4. 化学的不安定性の解消
5. 徐放性
6. 毒性の回避
7. 投薬忌避の解消
8. 製剤上の問題の回避

プロドラッグの2タイプ

I. キャリア結合型

酵素反応ではずれるキャリアと結合したもの

A. **bipartate** - 薬分子にキャリアが直接結合

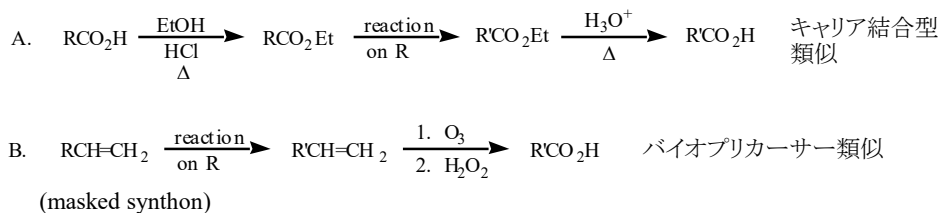
B. **tripartate** - 薬分子がリンカーを介してキャリアと結合

C. **mutual** - 2つの(協同作用を示す)薬分子がつながったもの

II. バイオプリカーサー

単純な結合切断以外の化学反応で活性化されるもの

有機合成における保護基とプロドラッグの相似性



プロドラッグ活性化反応

—I. キャリア結合型—

加水分解 — もっとも多いタイプ

キャリアの要件

1. 作用部位到達までの“保護”
2. 作用部位への局在化
3. 薬物の放出
4. 毒性の低減(cf. 毒性はなぜ出るか?)
5. 生分解性かつ非抗原性
6. 調製容易かつ廉価
7. 化学的安定性

エステル：もっとも一般的

- ・エステラーゼは体内どこにでもある
- ・水溶性・脂溶性部分を持たせることが可能
- ・エステル結合の安定性を置換基で制御可能

例：アルコールの
プロドラッグ

Drug—OH	→	Drug—OX
X		水溶性への影響
$\text{C}(=\text{O})\text{—R}$		(R = aliphatic or aromatic) 減少 (脂溶性増大)
$\text{C}(=\text{O})\text{—CH}_2\text{NHMe}_2^+$		増大 ($\text{pK}_a \sim 8$)
$\text{C}(=\text{O})\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{COO}^-$		増大 ($\text{pK}_a \sim 5$)
$\text{C}(=\text{O})\text{—C}_6\text{H}_4\text{NH}^+$		増大 ($\text{pK}_a \sim 4$)
PO_3^- (リン酸エステル)		増大 ($\text{pK}_a \sim 2 \text{ and } \sim 6$)
$\text{C}(=\text{O})\text{—CH}_2\text{SO}_3^-$		増大 ($\text{pK}_a \sim 1$)

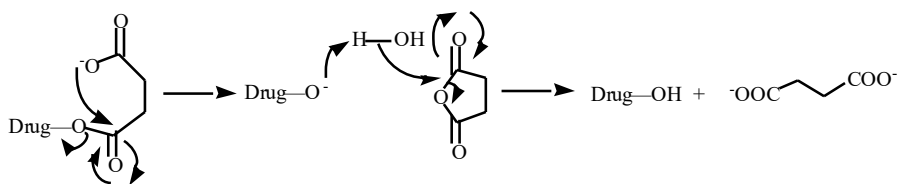
加水分解を加速するには:

- 塩基性加水分解なら電子求引基を付ける
- 酸性加水分解なら電子供与基付ける

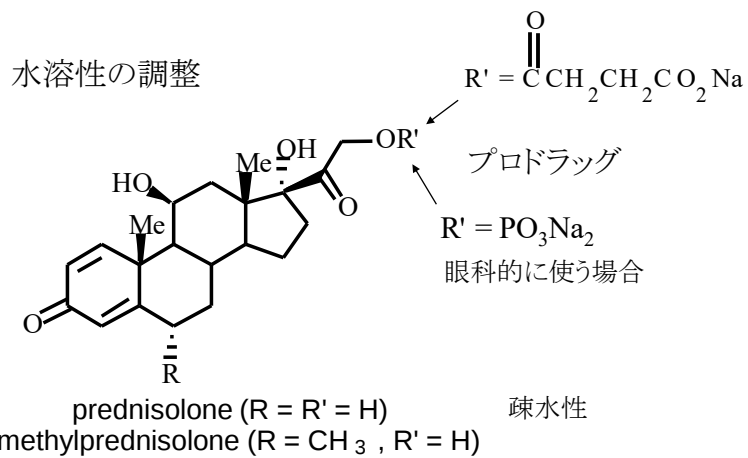
減速するには:

- 立体障害のあるエステルにする
- 長鎖脂肪酸のエステルにする

加水分解加速の別な仕掛け
コハク酸エステル



Bipartate プロドラッグの実例

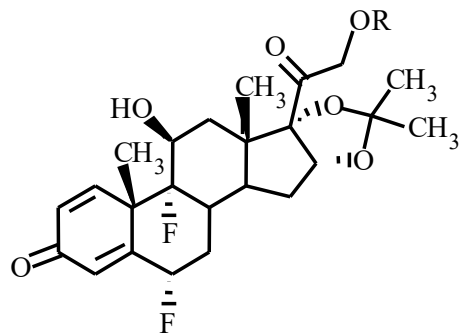


副腎皮質ステロイド

疎水性

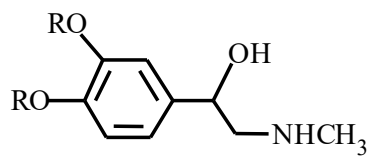
エステルの中での半減期は13年だが、体内では10分程度

経皮吸収性を高めたプロドラッグ



fluocinolone acetonide (R = H)
fluocinonide (R = COCH₃)

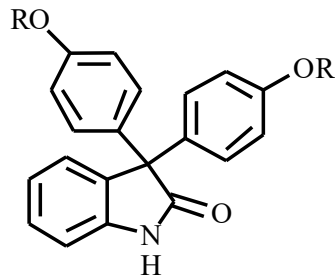
緑内障治療のために角膜での吸収性を高めた例



dipivefrin (R = Me₃CCO)
epinephrine (R = H)

(角膜はエステラーゼ濃度が高い)

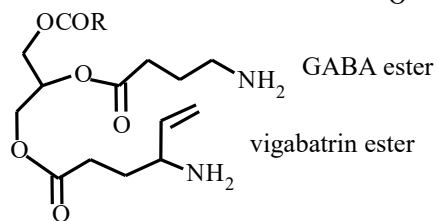
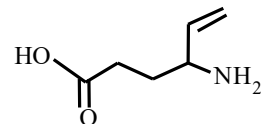
腸管での部位特異性の導入例



oxyphenisatin (R = H)は座薬, R = Acは経口薬

中枢神経系で作用するプロドラッグ

震センの薬vigabatrín (右)は血液脳関門(BBB)をほとんど通過できない



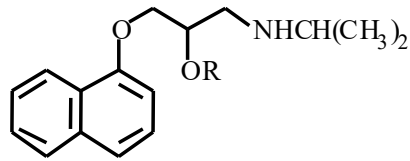
vigabatrínの300倍の薬効

(R = linolenoyl)

- Vigabatrínは PLP依存アミノトランスフェラーゼの酵素不活性化剤。
メカニズムは？

初回通過効果からの保護

経口投与は効き目が低いので静脈注射で投与



propanolol (R = H)

降圧剤

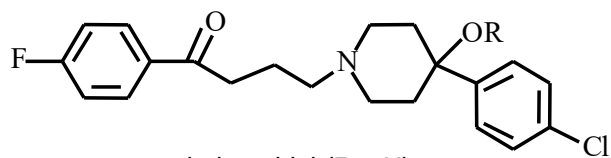
プロドラッグ: $R = \text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$

血漿中濃度はpropanololの8倍

徐放性プロドラッグ

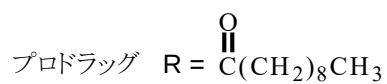
1. 投薬頻度の減少
2. 夜間投薬の回避
3. 患者の投薬不履行リスクの低減
4. 早すぎる薬物濃度変化の緩和(細胞への負担の減少)
5. 毒性の軽減
6. 消化器系への負担の軽減

- ・長鎖脂肪酸エステルはゆっくり加水分解される
- ・筋肉注射も一つの方法



haloperidol (R = H)

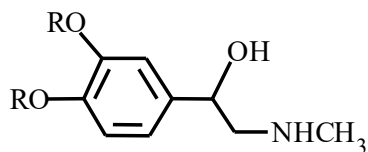
鎮静剤



筋肉注射で薬効が1か月継続

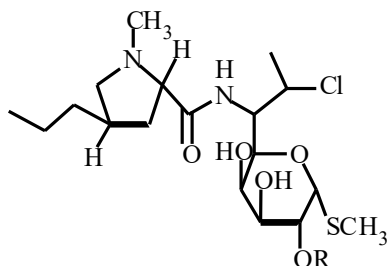
毒性の低減

これまでに見たプロドラッグのほとんどは、毒性低下の役目もある。
例えば、緑内障薬のepinephrineには眼球および全身性副作用があるが、プロドラッグのdipivefrinにはない。



dipivefrin (R = Me₃CCO)
epinephrine (R = H)

飲みやすくするためのプロドラッグ



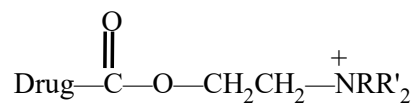
抗菌剤clindomycin (R = H)は苦くて、子供は飲めない。しかし
clindomycin palmitate (R = CO(CH₂)₁₄CH₃)は苦くない

唾液に不溶 and/or 苦味レセプターへの非結合

カルボン酸型の薬物の場合

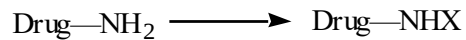
⇒ アルコールでエステルに

ex. プロドラッグにしたいが水溶性を損ないたくない

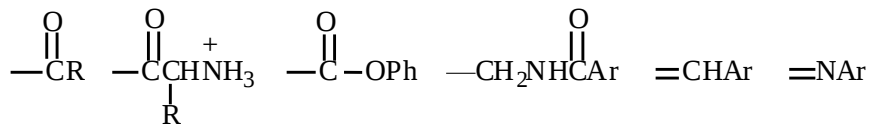


p*K*_a はRとR'の選択により調節可能

アミンのプロドラッグ



X

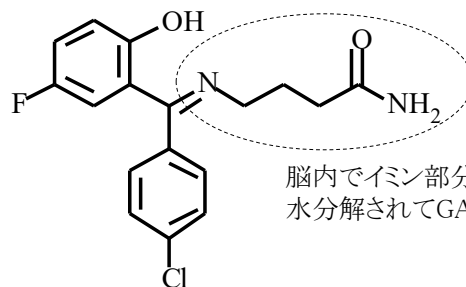


アミドは安定すぎるため普通用いられない。

活性化アミド(低塩基性アミンのアミドあるいはアミノ酸)には一定の効果

アミン(の共役酸)の pK_a を下げて脂溶性を高める別の方法

— イミンにする

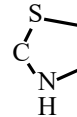
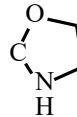
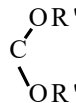
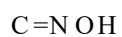
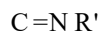
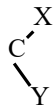
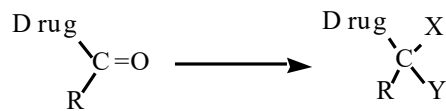


脳内でイミン部分とアミドが両方加水分解されてGABAになる

progabide

抗痙攣薬 Anticonvulsant

カルボニルのプロドラッグ



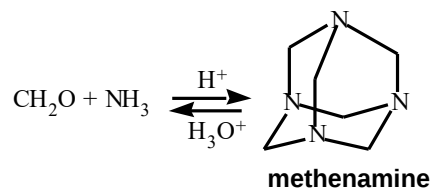
imines

oximes

ketals

製剤上の問題の回避

ホルムアルデヒド(抗菌活性)は常温で不快なにおいをもつ気体



安定な固体だが、酸で加水分解される

膀胱のpH は4.8とかなり酸性寄り。なので上記は尿道の抗菌剤となる。
ただし、腸溶コーティングが必要。

Prodrugに要求される性質

- ・部位特異性
- ・代謝からの保護
- ・副作用の軽減

高分子ドラッグデリバリー

bipartateプロドラッグでキャリアが高分子のもの。合成高分子, タンパク, 抗体など, いろいろ。

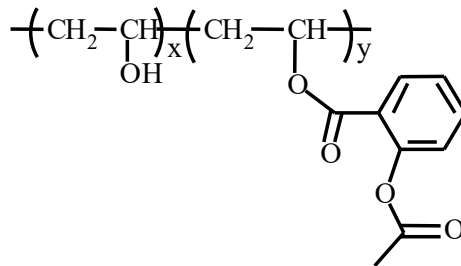
特長

- ・吸収や分布は, 薬物よりも高分子キャリアの性質が決める
- ・他の酵素と余計な相互作用をする恐れが少なく, 安全。代謝物の生理活性などを気にしなくてよい。

欠点

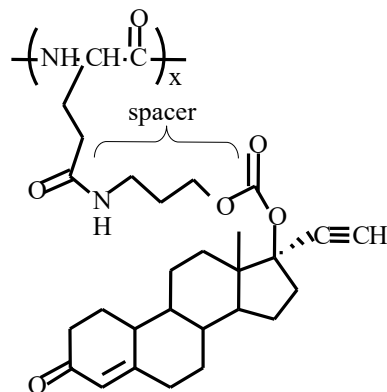
- ・低吸収性
- ・静脈注射などの必要性
- ・抗原性

合成高分子の事例



ポリ(ビニルアルコール)結合アスピリン。薬効はアスピリンと同程度で毒性は低い。

アミノ酸ポリマーの例

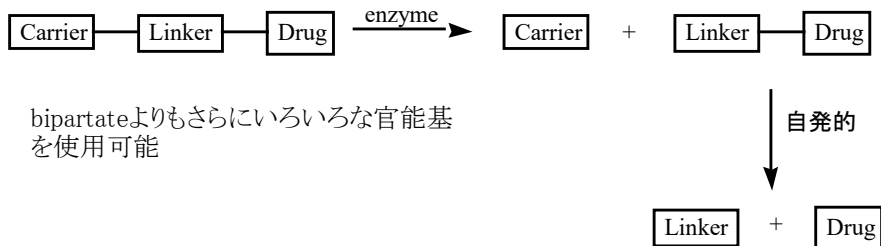


norethindrone (避妊薬)

ラットで9カ月にわたって効果を示した。

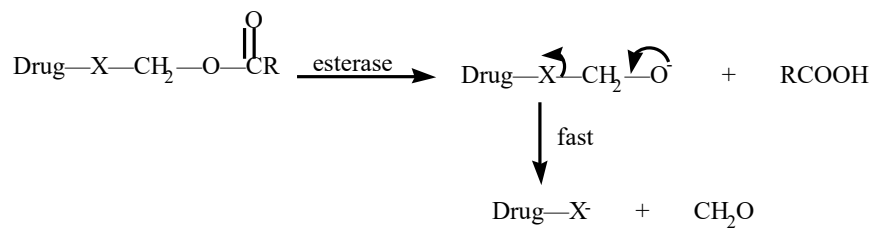
Tripartate プロドラッグ

bipartateプロドラッグが不安定すぎたり安定すぎたりする場合に有効



bipartateよりもさらにいろいろな官能基を使用可能

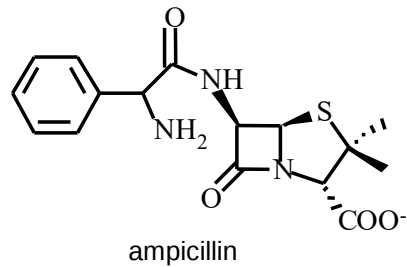
具体例



抗生物質 Ampicillin

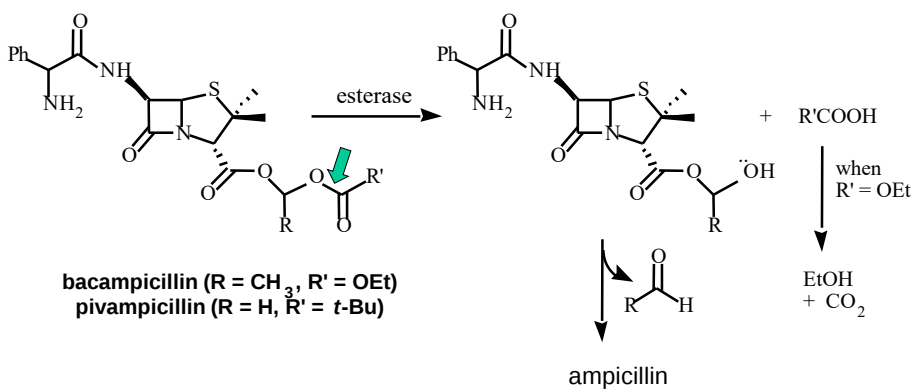
経口投与の吸収率40%(低い)

過剰使用により, 補酵素の生産者である腸内細菌(腸内フローラ)が死滅するリスク, 耐性菌出現のリスクが高まる。



エステルプロドラッグは安定過ぎて, だめ。(チアゾリジン環の立体障害)

Tripartateプロドラッグへ

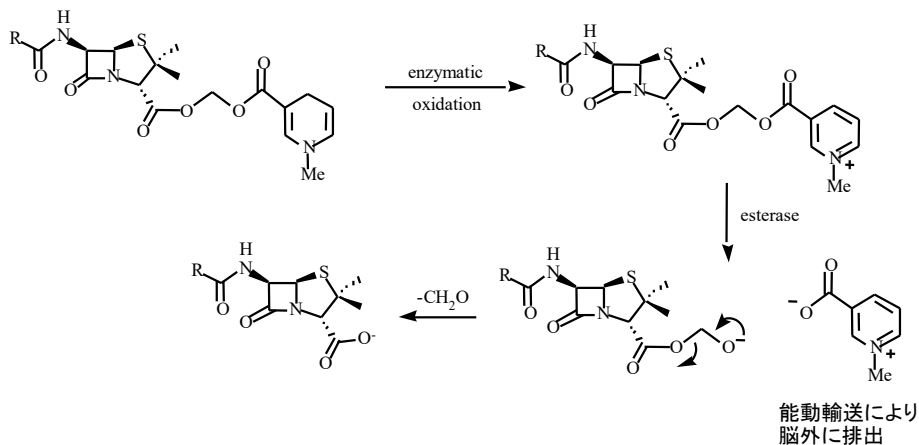


経口吸収98-99%

15分でAmpicillinを放出

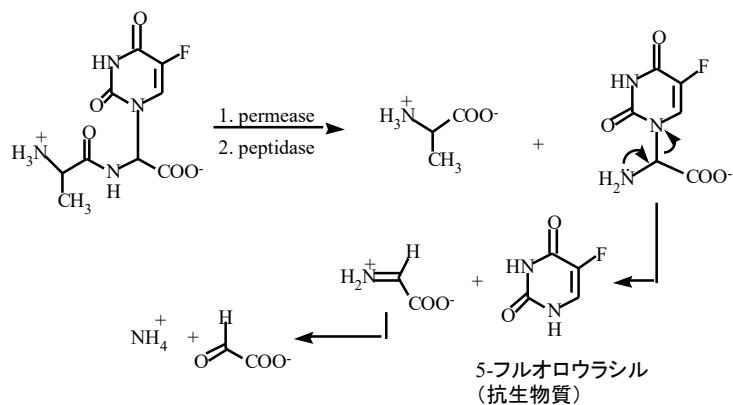
中枢神経系への送達を目的としたプロドラッグ

β -ラクタム系抗生物質はそのままではBBB通過できない。脳内で酸化されて加水分解活性を帯びる部位を連結。



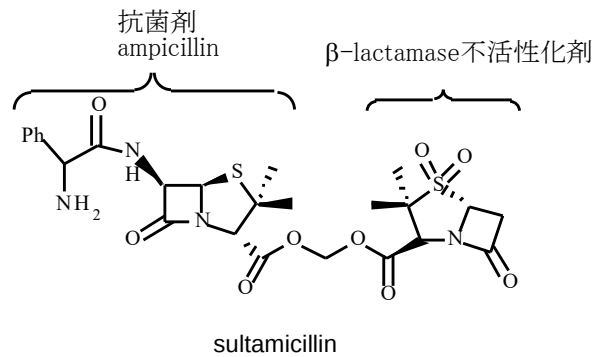
微生物の取り込みを狙ったプロドラッグ

ペプチド取り込みを司る
permeaseによって吸収される



Mutual プロドラッグ (codrugともいう)

bipartite/tripartateプロドラッグのうち, 2種の薬分子を結合させたもの

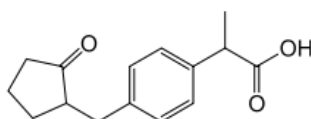


理想的なMutualプロドラッグ

- ・良吸収性
- ・吸収後の薬物放出が高効率
- ・2つの薬物の存在比が1:1のときに最大効率
- ・2つの薬物の分布・排出が同じ速度で起こる

Today's Quiz (2):

下記の薬が、もしもそのまま投与すると何らかの問題があったと仮定する。どんな問題が考えられるか。その問題を解決するプロドラッグを提案せよ。

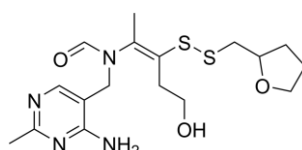


Loxoprofen (Loxonin)
頭痛薬

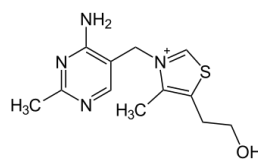
バイオプリカーサープロドラッグ

バイオプリカーサープロドラッグは、一見しただけでは体内で実際に薬効を示す分子の構造が想像できないものが多い。多くは酸化もしくは還元によって活性化される。

例: アリナミン



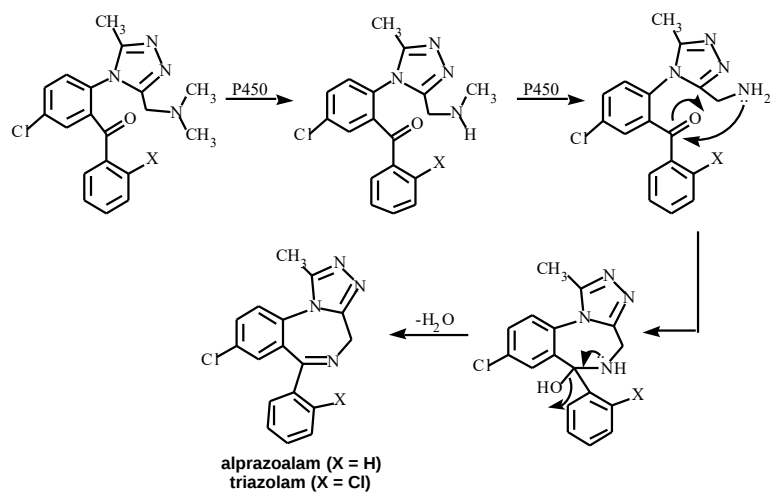
アリナミン



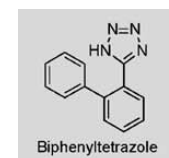
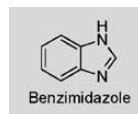
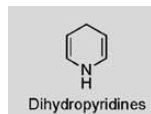
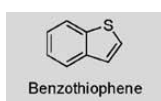
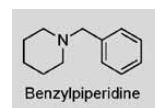
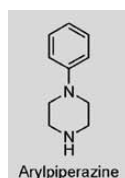
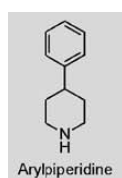
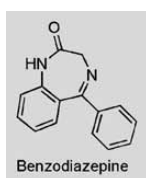
ビタミン B1

酸化的活性化

鎮静剂

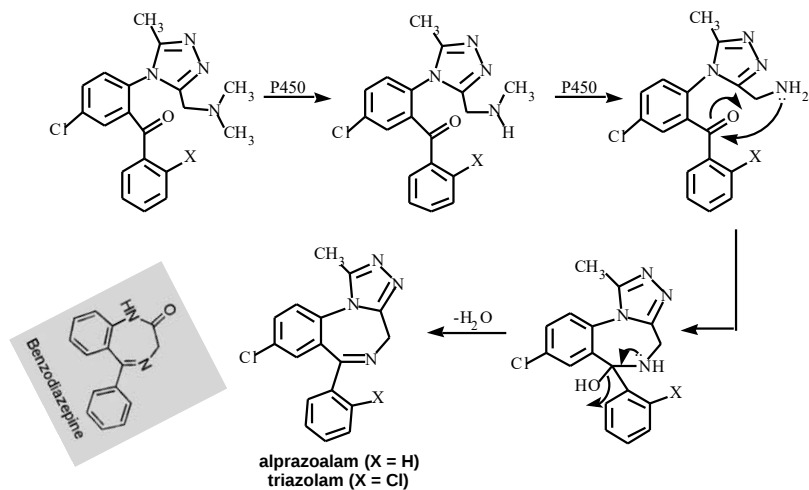


Privileged scaffold (2) (前回掲出)



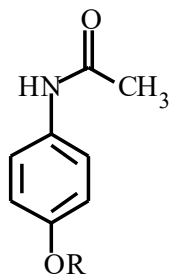
酸化の活性化

鎮静剤



O-脱アルキル化

鎮痛剤 phenacetinは O-脱アルキル化によりacetaminophenに。

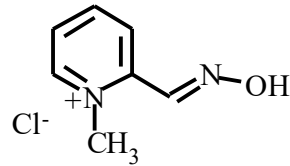


phenacetin (R = CH₂CH₃)
acetaminophen (R = H)

酸化による芳香族性の獲得

神経毒の解毒剤Pralidoxime。

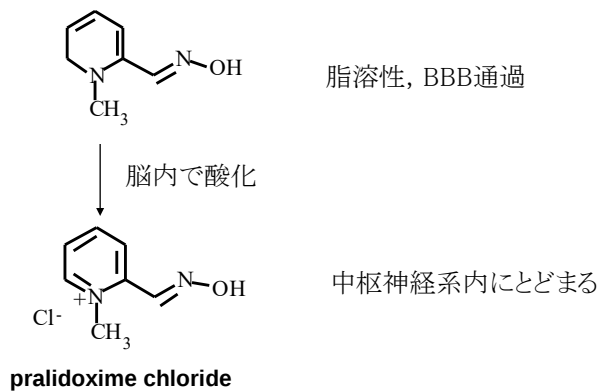
有機リン系毒薬によるアセチルコリンエステラーゼ阻害からの酵素再生



pralidoxime chloride

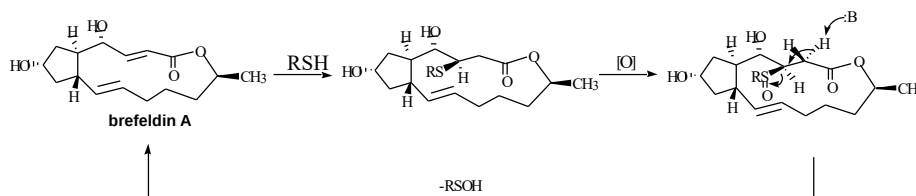
Log P小さすぎてBBB透過できず。

中枢神経系に入るためには脂溶性が必要

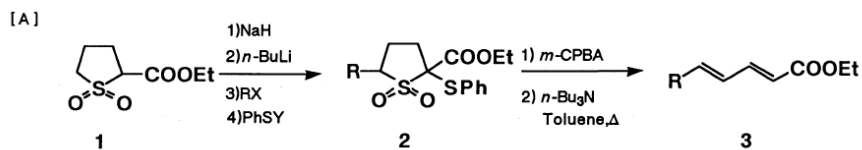


S-酸化

抗腫瘍剤brefeldin Aは低経口吸収性。チオールをマイケル付加させたプロドラッグで問題回避。体内で酸化されて脱離し, brefeldin Aを再生。

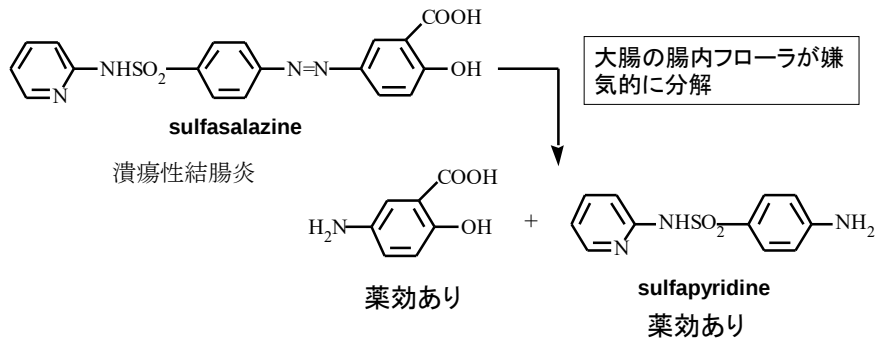


cf. スルホキシドの脱離反応を利用した有機合成事例



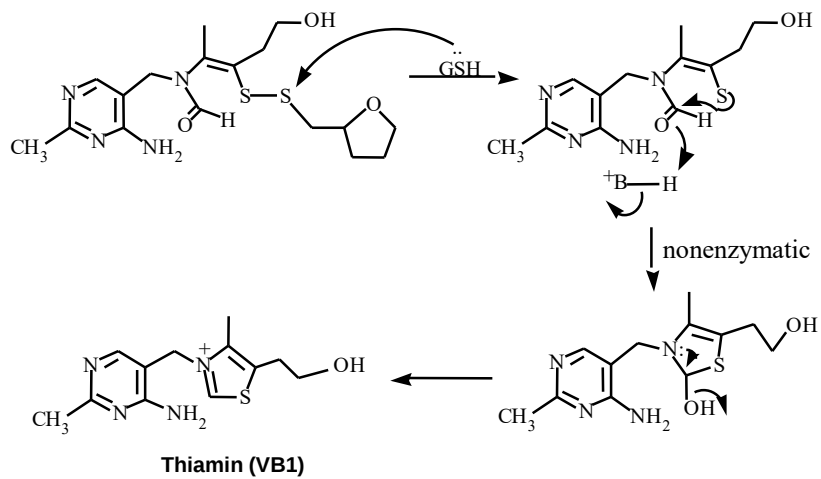
Kudo
Chem. Lett. **1989**, 1203.

還元的活性化
アゾ基の還元

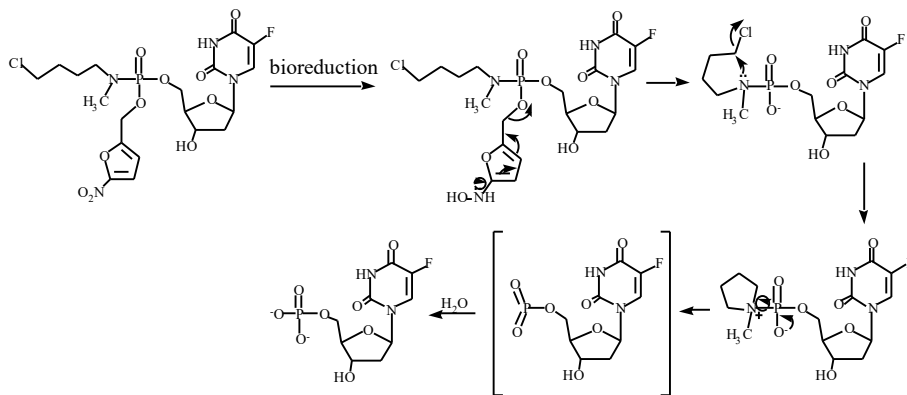


ジスルフィド還元

thiamin (VB1) の脂溶性を上げて中枢神経系に到達 (アリナミンの解答)



ニトロ基の還元から



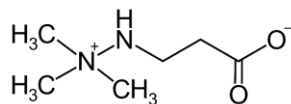
チミジル酸合成酵素の不
活性化剤(後述)

酸化還元以外の生体反応の利用例:

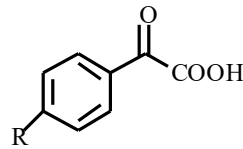
トランスアミノ化を想定したプロドラッグ

- pyruvate dehydrogenaseが活性化されると, 心筋代謝が脂肪酸利用からグルコース利用へと変化
- グルコース代謝では酸素の消費は少なくて済む
- グルコース代謝への転換は虚血性心疾患(動脈血流がブロックされて O₂ 供給量が少ない)の患者に有効

cf. pyruvate dehydrogenase活性化剤の例: メルドニウム

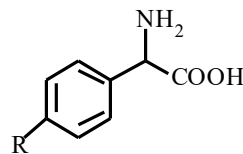


下記の**X**には *pyruvate dehydrogenase* 活性化作用があるが、有効時間が短い(化学的に不安定)



X

下記の化合物 **Y**は心臓へと能動輸送され、トランスアミノ化を受けて **X**に変化する。



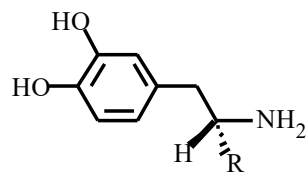
oxfenicine

Y

脱炭酸活性化

パーキンソン病は神経系でのドーパミン不足が原因

ドーパミンそのものはBBBを通過できず、薬にならない。しかし、アミノ酸の levodopa には能動輸送システムがあるので通過可能。



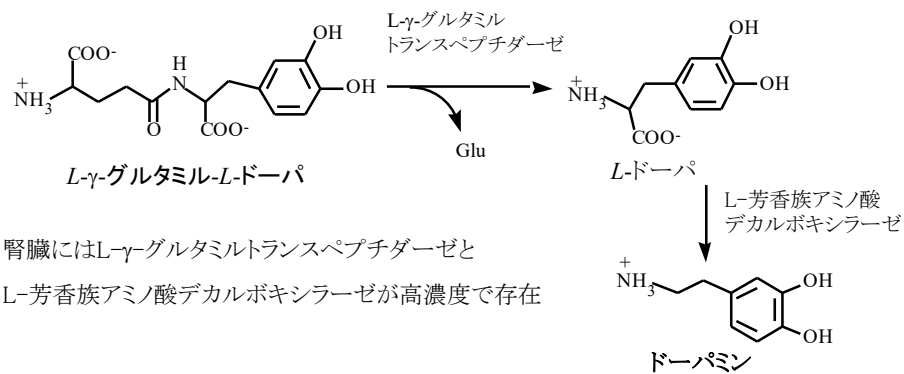
levodopa (R = COOH)

ドーパミン (R = H)

levodopa は、BBB通過後にL-アミノ酸デカルボキシラーゼ (PLP依存)により脱炭酸してドーパミンに。

腎臓へのドーパミン送達

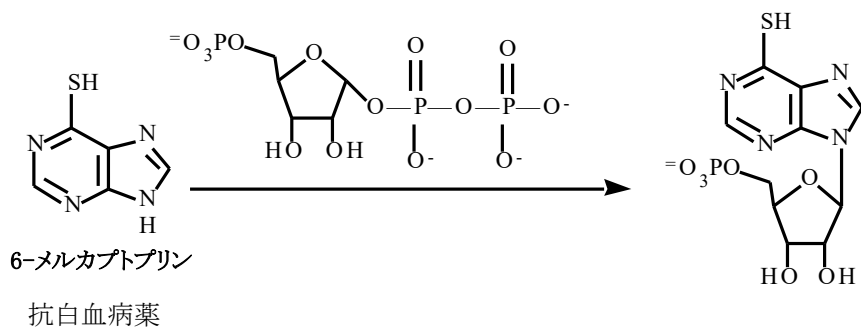
ドーパミンは腎臓においては血管拡張作用。



腎臓にはL-γ-グルタミルトランスペプチダーゼと
L-芳香族アミノ酸デカルボキシラーゼが高濃度で存在

バイオプリカーサがキャリアに結合したタイプのプロドラッグ

ヌクレオチド活性化



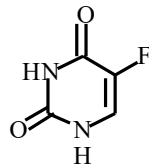
抗白血病薬

プリンヌクレオチドの
生合成阻害

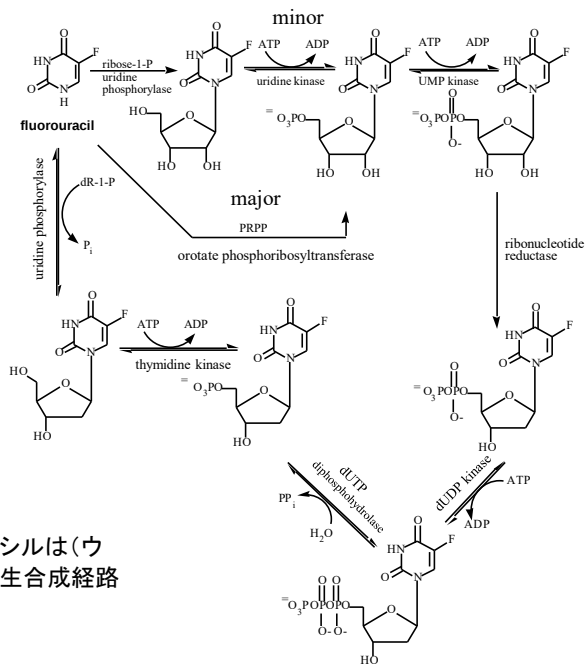
核酸塩基に似た物質は生体内で
“間違っ”ヌクレオチドに誘導される

5-フルオロウラシル

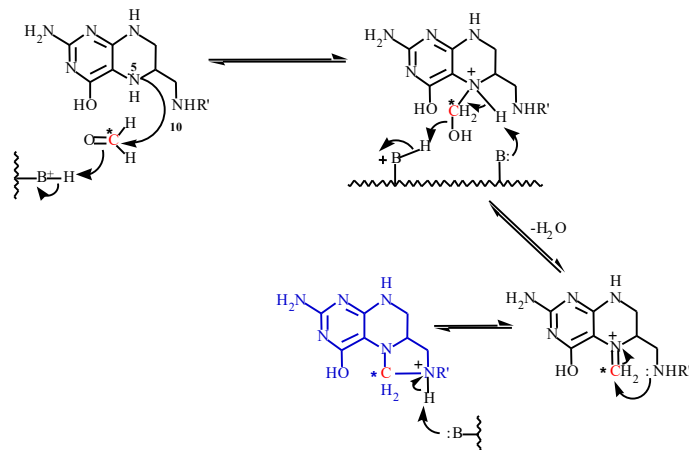
- 抗がん剤 -



投与された5-フルオロウラシルは(ウ
ラシルと間違われて)核酸生合成経路
に取り込まれる

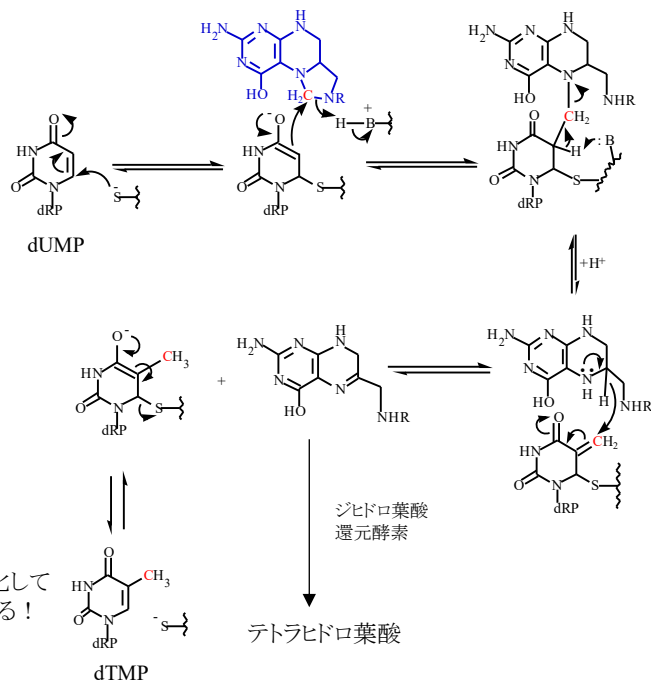
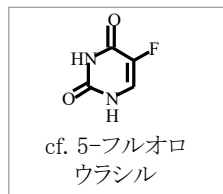


(前出:テトラヒドロ葉酸はセリン由来の1炭素をもらう)

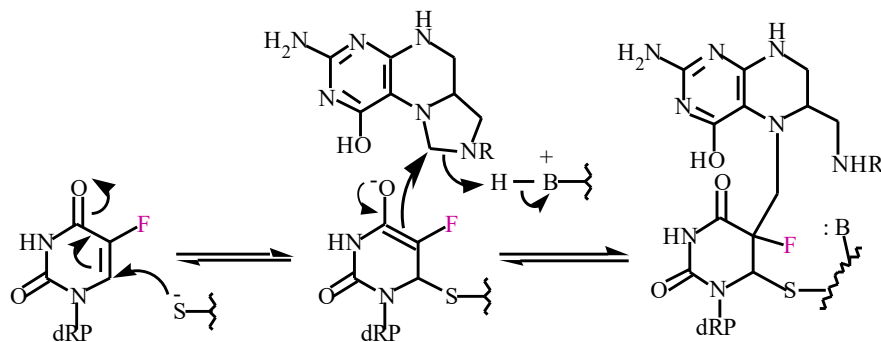


1炭素の使い道は？

チミジル酸合成酵素
のはたらき



“間違えて”5-フルオロウラシル誘導体を基質にすると・・・



DNAドラッグ

DNA - もう1つのレセプター

正常細胞のDNAと他のDNAで、化学的な違いはわずか

→ DNAをターゲットとする薬は一般に毒性が高く、ガンなど生命を脅かすような病気にのみ用いられる。

がん細胞

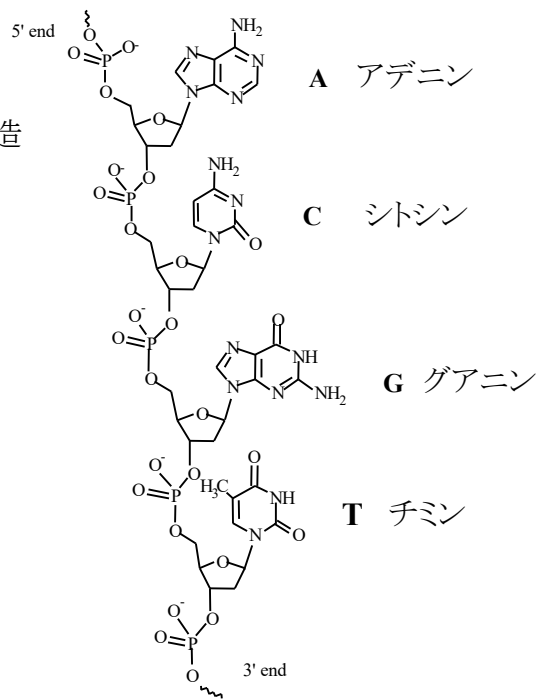
異常かつ迅速な細胞の増殖

常に DNAやその前駆体を要求

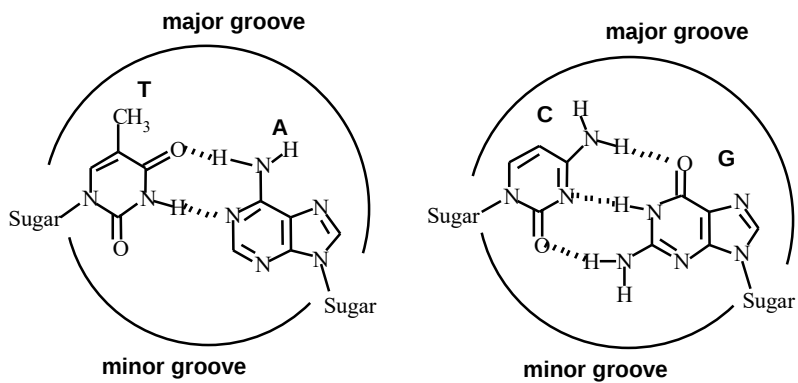
選択毒性

- ・ がん細胞による外来分子の積極的取り込みを利用
- ・ 修復機構の遅さをねらう
- ・ p53など正常細胞で DNA修復に関わるタンパクを活性化することで、正常細胞でのDNA修復を促進, 細胞周期の制御, アポトーシス誘導

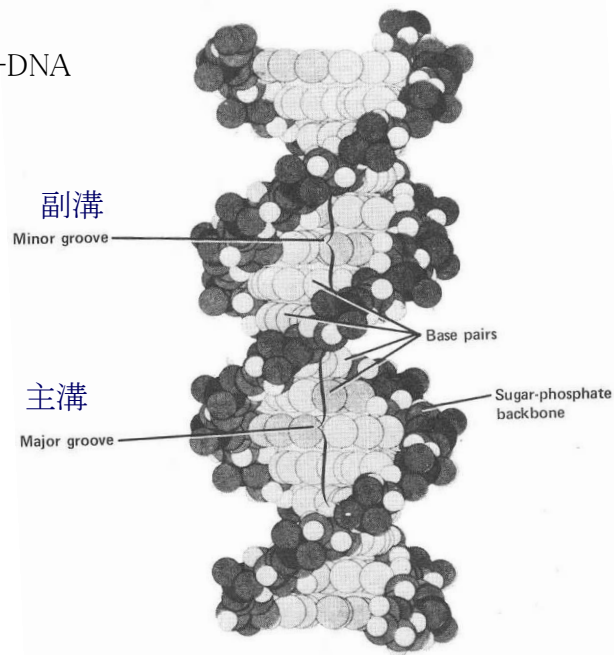
DNA の分子構造



- 塩基対の形成
- 糖部分の位置はちょうど反対側というわけではない。



二本鎖 B-DNA

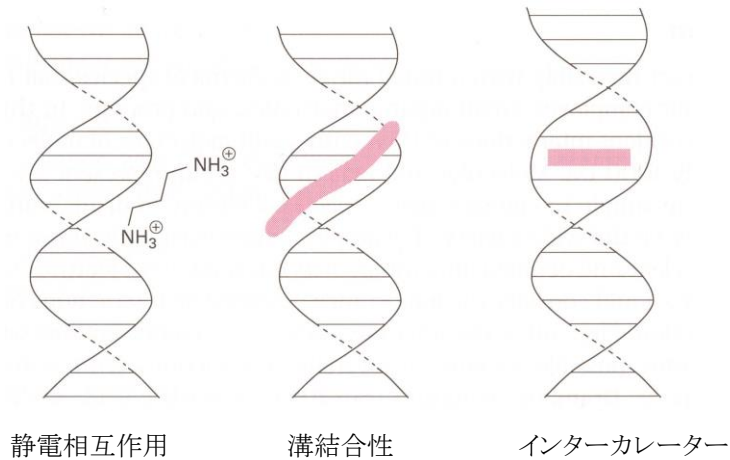


DNAドラッグには3種類

- | | |
|--------------|---------------------------|
| (1) 可逆的結合性分子 | 相互作用も可逆的 |
| (2) アルキル化剤 | DNA塩基と共有結合形成 |
| (3) 鎖切断剤 | 反応性のラジカルを発生し、ポリヌクレオチド鎖を切断 |

(1) 可逆的結合性分子

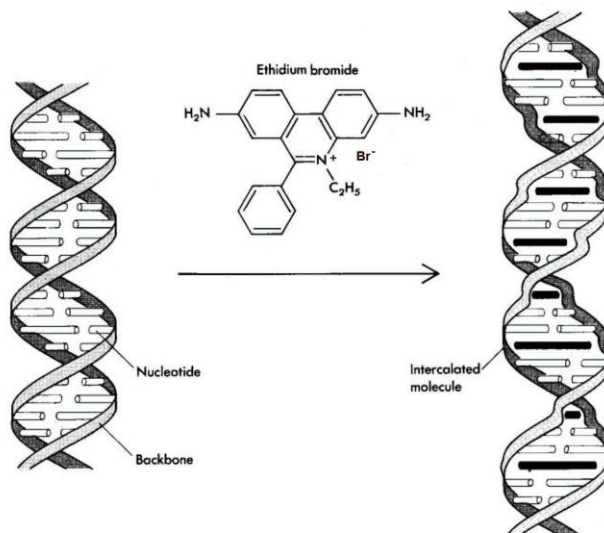
DNAと可逆的結合分子との相互作用



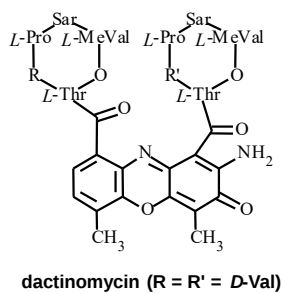
DNAインターカレーター

- 平板分子で、通常は芳香族化合物
- 塩基対と塩基対の間のスペースに挿入
- 非共有結合性
- DNAのらせん軸とインターカレーター分子は直交
- 糖-リン酸鎖はひずむ
- 水素結合は壊さない
- 通常のらせんを壊し、DNAの“巻き戻し”を起こす
- 結果として、DNA topoisomeraseや DNA polymeraseを阻害して、合成や修復をできなくする

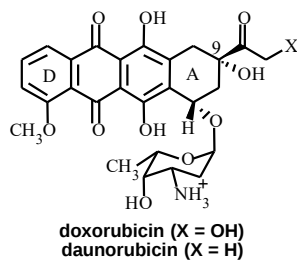
インターカレーションの例



DNA インターカレーター

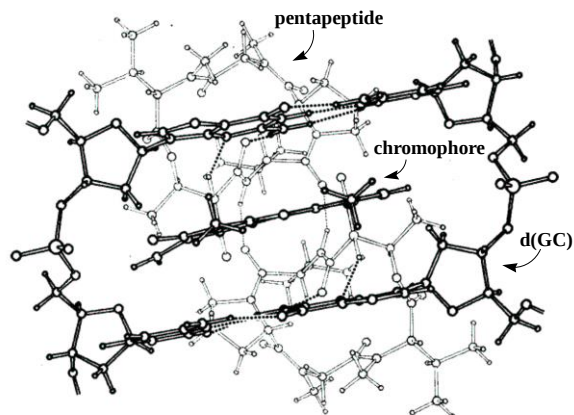


Actinomycins



Anthracyclines

結晶構造



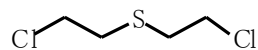
dactinomycin – antitumor 抗腫瘍薬
from *Streptomyces*

(2) DNAアルキル化剤

(2-1) ナイトロジェンマスタード

Lead discovery

第一次大戦時におけるマスタードガス(下記)による死者の解剖で、白血球減少、骨髓異常、リンパ細胞の異常、腸内の潰瘍の所見 → 全て分裂の速い細胞

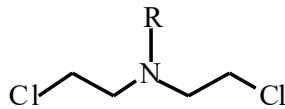


腫瘍細胞に対しても同様の作用があるものと推察。
試されたが毒性強すぎ。

リード最適化

sulfur mustard -> nitrogen mustard

現代的化学療法薬の始まり

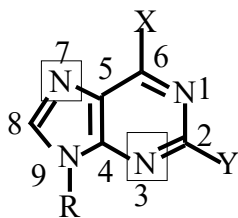


mechlorethamine (R = CH₃)

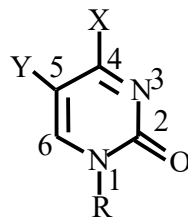
(進行性ホジキンリンパ腫へ)

DNAの求核性:

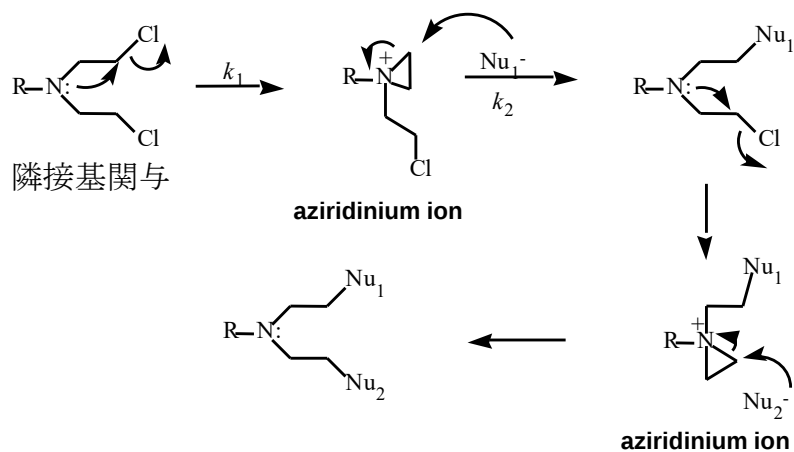
グアニンN-7 > アデニンN-3 > アデニンN-7 > その他



Purines
A/G

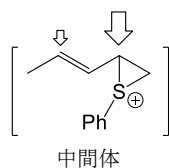
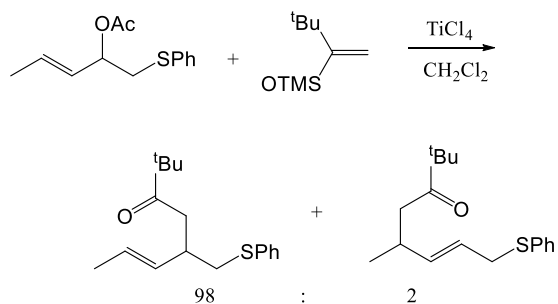


Pyrimidines
T/C



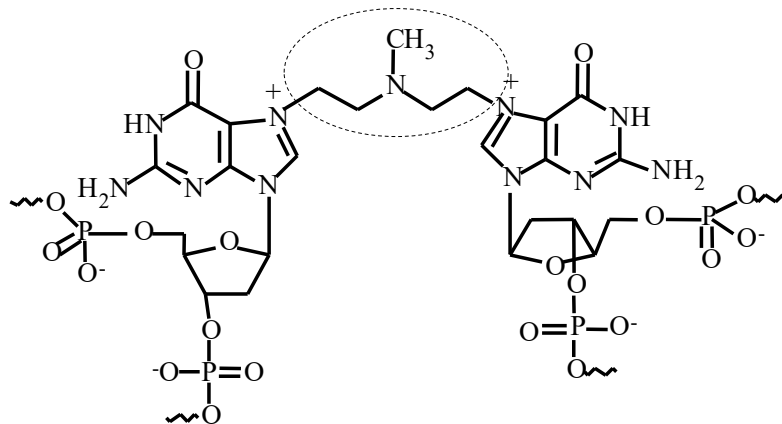
二官能性アルキル化剤→DNAの架橋(分子内・分子間)

隣接基関与を利用した有機合成の事例

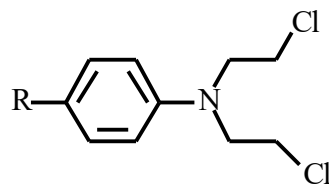


Kudo
Bull. Chem. Soc. Jpn., **66**, 848 (1993).

分子間(鎖間)架橋の状態



体内での分解速度の抑制

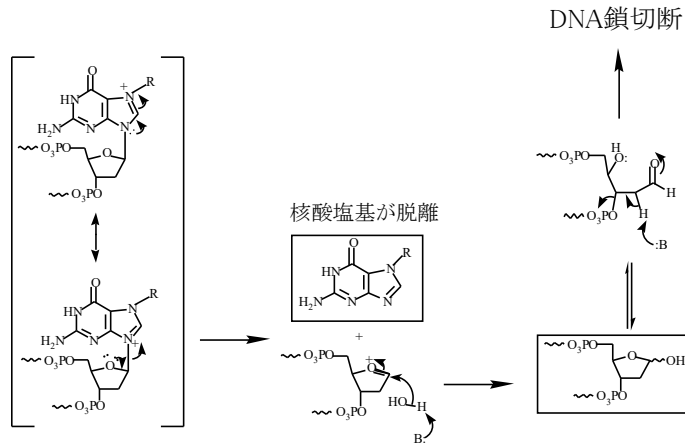


aziridiniumイオンの生成ゆっくり

R = COOH 安定すぎる。しかし吸収性はよい。

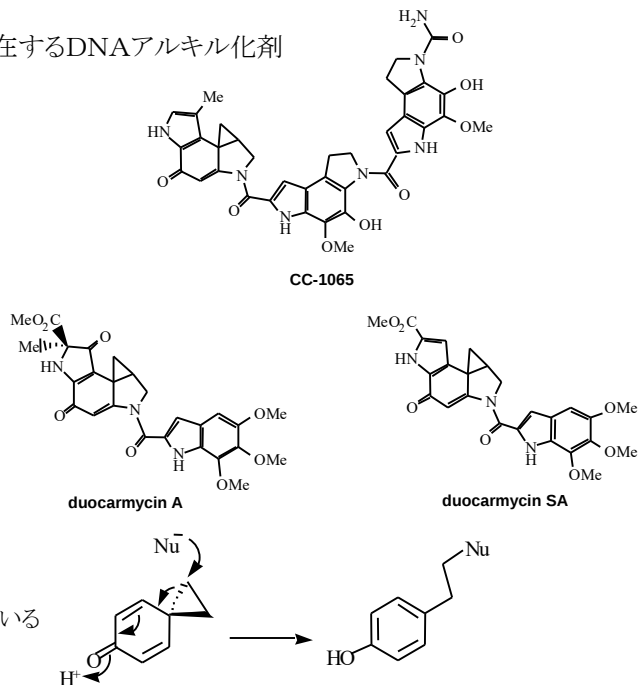
R = (CH₂)₃COOH chlorambucil

核酸塩基のアルキル化はDNA鎖切断にもつながる

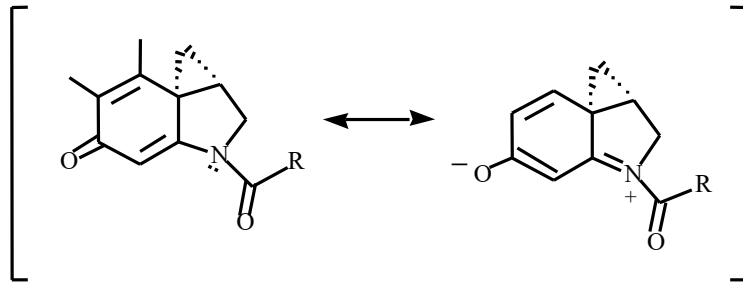


(2-2) 天然に存在するDNAアルキル化剤

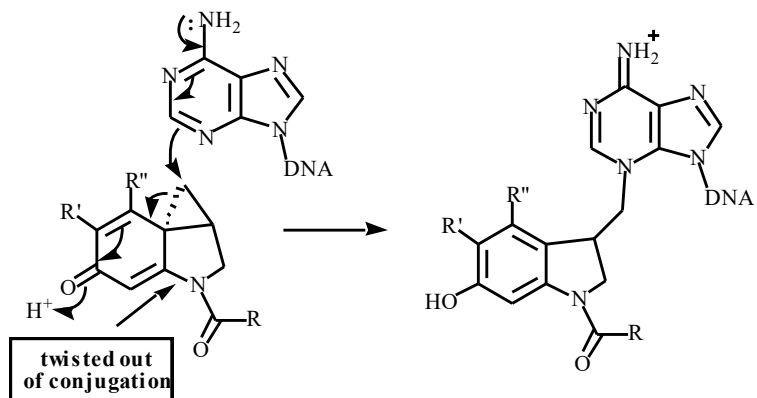
微生物由来



窒素原子は共役系に含まれていてシクロプロパン部の
求電子反応性を低下させている



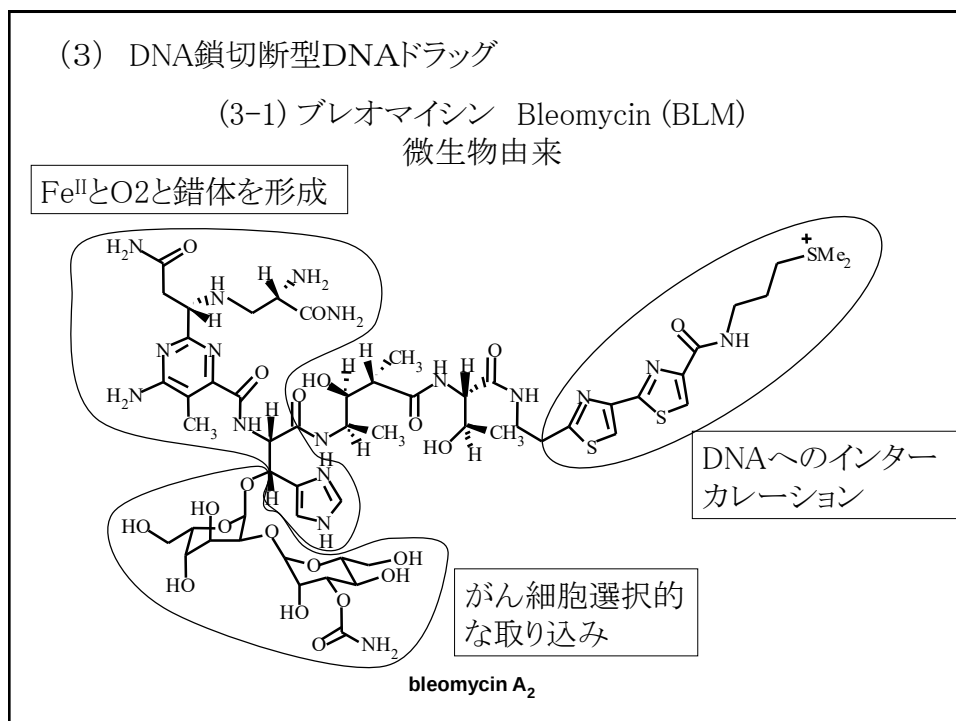
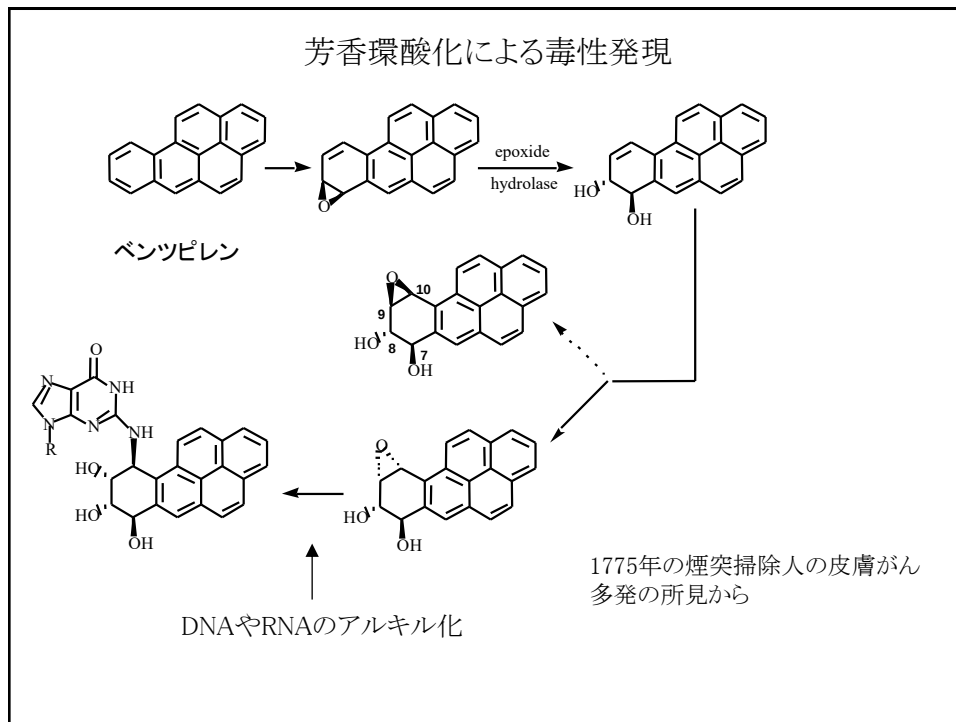
A-T領域に結合→Nが共役系から外れる→シクロプロパンの反応性が上昇
→adenine N-3が反応

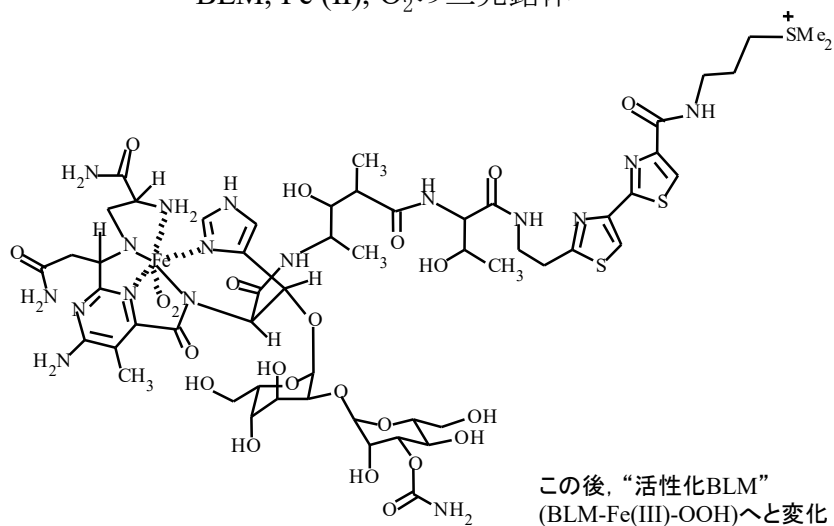


Mitomycin C 抗がん剤

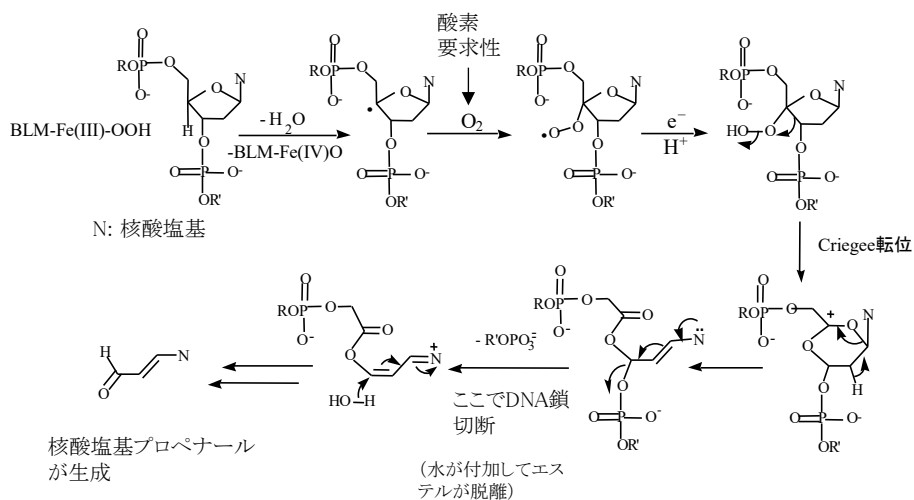
微生物由来。還元的代謝でアルキル化剤へと変化

mitomycin C

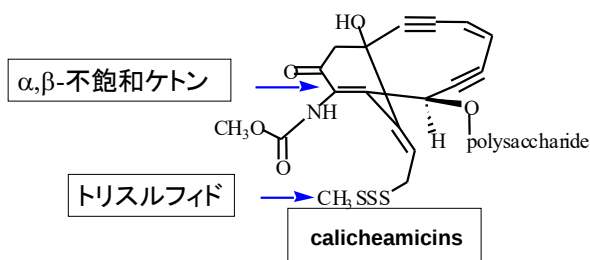
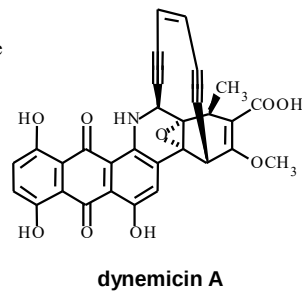
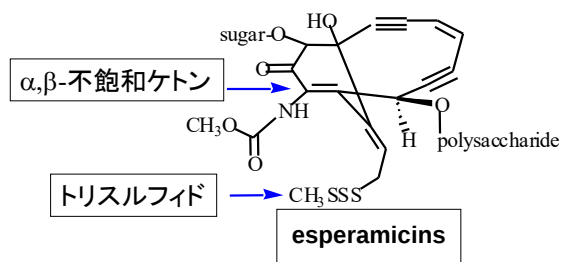


BLM, Fe (II), O₂の三元錯体

活性化BLMによるDNA鎖切断の推定機構



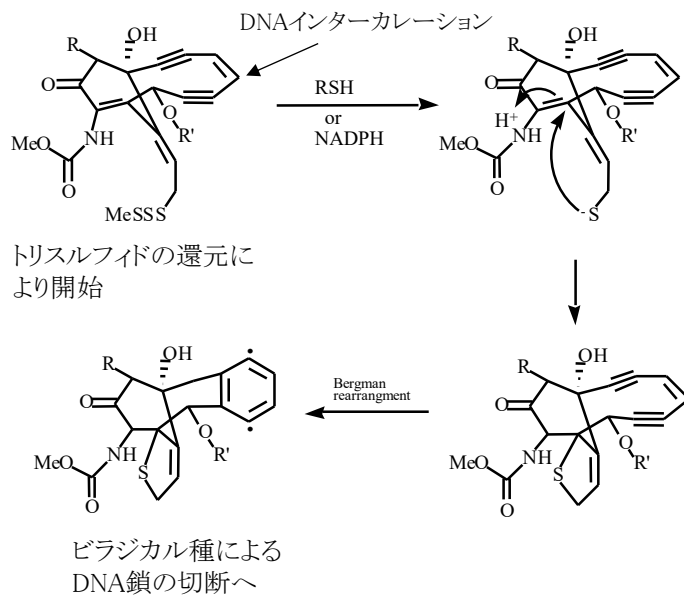
(3-2) エンジン抗腫瘍性抗生物質



共通の作用機序

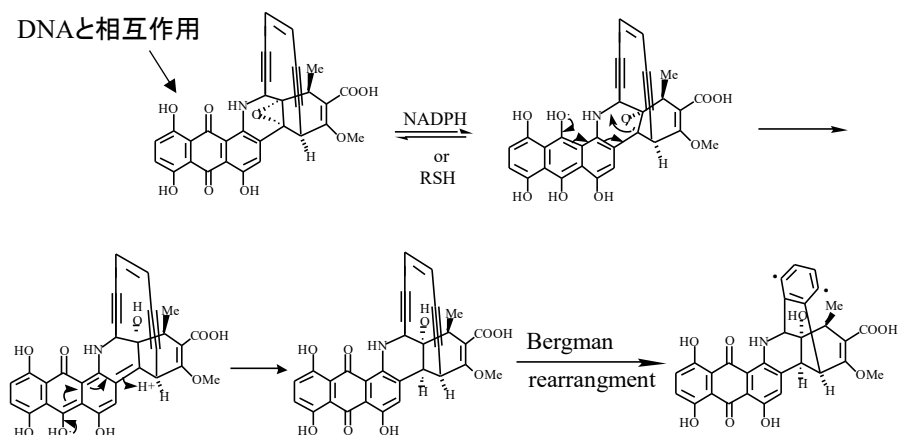
- ・副溝と相互作用
- ・チオールもしくはNADPHとの反応を経てラジカルを生成
- ・ラジカルがDNAを切断

Esperamicins/Calicheamicinsの作用機序

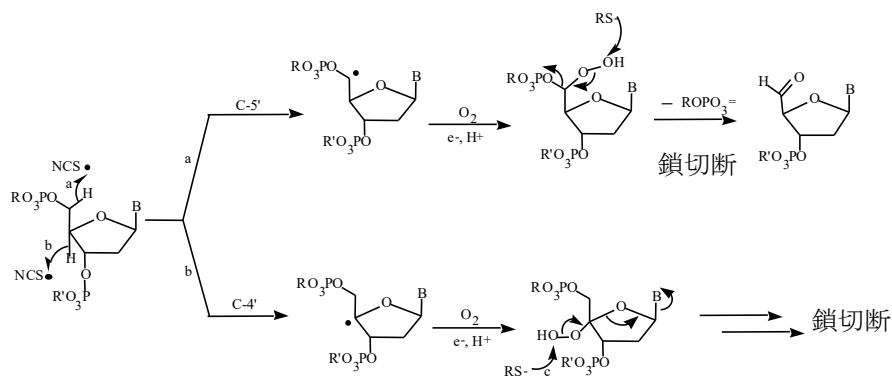


Dynemicin A の作用機序

DNAと相互作用



酸素と還元剤 (GSH) 存在下でのビラジカルによるDNA切断



本講義で得られた知見

1. 創薬の全体像および創薬特有の考え方
2. 薬の開発史の調査は検索のスキルアップにつながる
3. 分子の三次元構造は周辺情報から間接的に類推可能
4. 生体分子の構造データはだれでも入手できる
5. 生体内反応には見習うべきことがたくさんある
6. 自分の専門分野の少し外を勉強すると視界が広がる
7. 分子レベルで考察すれば、大概の問題は解決可能