



新しい疎水性パラメーター

藤原 英明*

The Novel Hydrophobic Parameters

Key Words : Hydrophobicity, Partition coefficient, Enthalpy, Entropy, Biological activity

医薬品の活性を支配する基本的な性質として疎水性が知られている。疎水性は、炭化水素基のような無極性部分が水との接触を避け、無極性部分同士が、自己会合のように、近接して集合する性質を表す。疎水性は生体膜を構成する基本要因であり、同時に、薬物の生体膜への透過性にも関係する。その他、酵素やレセプターとの相互作用にも深く関係し、薬物の生物活性を支配する基本要因となっている。

疎水性を反映したパラメーターとして、分配係数 (P) の対数 ($\log P$) が古くから知られ、生物活性データの解析に用いられた。この $\log P$ の有用性は、多段階の膜透過モデル (動力学モデル) において、最終段階への薬物の到達濃度の計算によっても裏付けられている。このような背景から、 $\log P$ のデータが膨大な数の有機化合物について集積されている。また、フラグメント定数 (f)、あるいは、置換基定数 (π) による予測も種々の化合物について出来るようになった。

ここで、分配係数の対数をとることの意味を考えてみたい。熱力学の教えるところによれば、分配係数 P と移行自由エネルギー ΔG° の間には、

$$\Delta G^\circ = -RT \ln P = -2.303RT \log P \quad (1)$$

の関係がある。即ち、対数をとることにより、分配係数から自由エネルギー相当項に変化するわけである。筆者らは、この自由エネルギー相当項を、エンタルピーとエントロピーの相当項に分割することを試みた¹⁾。自由エネルギー項をエンタルピーとエントロピーの相当項に分けるには、一般に van't Hoff プロットが良く用いられる。これによれば、 $\log P$ を $1/T$ (T は絶対温度) に対してプロットし、その傾斜と切片から分配のエンタルピー ΔH° と分配のエントロピー ΔS° が得られる。当初、筆者らは、 ΔH° を分配熱としてカロリメトリーにより直接測定することを行なった。これによれば、一回の滴定実験により $\log P$ 、 ΔH° 、 ΔS° の全てが決定できるので、van't Hoff プロットの実験のように、温度を数回に変えて測定する必要はない。また、単一温度のみで測定できるので、温度変化による分配系構成成分同士の相互溶解度の変化も問題とされない利点がある。しかし、実際に測定してみると、分配熱は他の溶液反応の熱と比べて小さく、汎用性に問題があった。このため、van't Hoff プロットを利用することとしたが、幸いこのプロットは直線性が良く、種々の化合物について、良好なデータが得られた。

(1) 式の下に、 P_H と P_S を以下のように定義すると、

$$P_H = - \frac{\Delta H^\circ}{2.303RT} \quad (2)$$

$$P_S = \frac{\Delta S^\circ}{2.303R} \quad (3)$$

*Hideaki FUJIWARA

1946年生

昭和49年東北大学大学院理学研究
科化学専攻博士課程修了

現在、大阪大学薬学部製薬化学科
薬品物理化学講座、教授・理学博
士、物理化学、磁気共鳴

TEL 06-877-5111(内線 6211)



(4) 式のように, $\log P$ はエンタルピー相当

$$\log P = P_H + P_S \quad (4)$$

項 (P_H) とエントロピー相当項 (P_S) に分けられる. P_H と P_S はどんな化合物にも適用できるパラメーターである. もし, 同一系列の化合物, 例えば安息香酸誘導体など, を対象とする時は, 置換基定数として π_H , π_S を用い得る. 置換基が X の時と H の時の差を考えて,

$$\pi_H = P_H(X) - P_H(H) = -\frac{\Delta H^0(X) - \Delta H^0(H)}{2.303RT} \quad (5)$$

$$\pi_S = P_S(X) - P_S(H) = \frac{\Delta S^0(X) - \Delta S^0(H)}{2.303R} \quad (6)$$

と定義すると

$$\pi = \pi_H + \pi_S \quad (7)$$

であり, 従来より用いられている疎水性置換基定数 π と関連付けられる. P_H と P_S は疎水性エンタルピー定数および疎水性エントロピー定数と呼ばれ, π_H と π_S は疎水性置換基エンタルピー定数および疎水性置換基エントロピー定数と呼ぶことが出来よう.

50 種以上の安息香酸誘導体について, 1-オクタノール/水系での実験結果では, π_H と π_S の相関係数は -0.57 であり, 両者の相関性は低かった. これは, 分配のエンタルピーとエントロピーのデータから見ると, 約半数の誘導体では ΔH^0 の方が $T\Delta S^0$ よりも, 絶対値で比較して, 大きく, 残りについては逆であることと対応している. 従来のパラメーター π との相関性も相関係数で 0.69 と低く, 新しい疎水性パラメーター π_H と π_S の独立性が確かめられた.

ごく最近のフェノール誘導体についての結果では, π_H や π_S は, 電子の効果 (σ^-) と立体効果 (VW) の他に, 水素結合効果 (α_m, β_m) を含めることにより説明できる (下式参照).

$$\pi_H = 1.44 \sigma^- + 1.0VW + 0.51 \alpha_m - 0.88 \beta_m - 0.53 \quad (8)$$

$$\pi_S = 0.85 \sigma^- + 1.84VW - 0.78 \alpha_m - 1.73 \quad (9)$$

脂肪族アルコールの結果では, $\log P$ は分子のファンデルワールズ容積 VW との間に高い相関

性が見られたが, P_H と P_S に分けると, この相関性は著るしく低下した. しかし, ハロゲン含有誘導体と非含有誘導体に分ければ, P_H と P_S は VW と良く相関していた. 従って, ハロゲン置換による極性効果が, 溶質-溶媒間の分子間力 (エンタルピー側面) および溶媒和の様子 (エントロピー側面) に影響していることが分かる. この効果は $\log P$ には見られないことから, ハロゲン置換の効果はエンタルピーとエントロピーに相殺的に働くことが分かる. これは一般に知られる ΔH と ΔS の補償関係に相当する.

ベンジル基を有するテトラアルキルアンモニウム塩についての結果では, $\log P$, P_H , P_S は次式のように

$$\log P = 0.36 \Delta VW_{CH_2} - 0.04 \Delta VW_X + 1.49R_m - 1.27R_p + 1.48 \quad (10)$$

$$P_H = -0.07 \Delta VW_{CH_2} - 1.00 \Delta VW_X - 6.48R_m - 1.54R_p + 3.47 \quad (11)$$

$$P_S = 0.43 \Delta VW_{CH_2} + 0.95 \Delta VW_X + 7.91R_m + 1.81R_p - 1.98 \quad (12)$$

長鎖アルキル基内の CH_2 基の数 (これは全 CH_2 基のファンデルワールズ容積 ΔVW_{CH_2} に反映される), ベンゼン環上の置換基の大きさ (ΔVW_X), 置換基の共鳴効果 (R_m はメタ位, R_p はパラ位の Swain-Lupton の定数) に依存する. ただし, ベンゼン環上の置換基の効果は, P_H と P_S には逆方向に働き相殺されて, $\log P$ には殆んど寄与しなくなっている.

以上のように, P_H と P_S (あるいは置換基定数として扱える場合は π_H と π_S) は, $\log P$ から派生した疎水性パラメーターであるが, 互いに特徴を異にし, また $\log P$ とも異なっている. P_H (π_H) は溶質-溶媒間相互作用のエンタルピー側面を, P_S (π_S) はこの相互作用のエントロピー側面を反映している. 化学物質が水から有機相中へ移る分配の過程を考えると, P_H (π_H) はこの時の熱の出入りを伴う分配のし易さを表し, P_S (π_S) は熱の出入りを伴わない分配のし易さを表すこととなる. このような性質から, これら疎水性パラメーターは, 医薬品の生物活性,

農薬の毒性，化学物質の生体内蓄積や土壌汚染などの解釈に有効であり， $\log P(\pi)$ については，従来より，この目的に利用されて来た．ここで新たに導入した疎水性パラメーター P_H ， P_S （あるいは， π_H ， π_S ）は，従來說明出来なかったデータの解釈に威力を発揮すると考えられる．その例を以下に紹介しよう．

脂肪族アルコールの毒性を $\log P$ のみで相関解析すると，活性データの種類にもよるが，相関係数は0.4~0.6と低い．これらを， P_H と P_S を用いて解析すると相関係数は0.95まで飛躍的に上昇する．安息香酸誘導体の殺虫効果や酵素阻害活性は， π の代わりに π_H と π_S を用いると，相関係数は0.93以上に向上した．この誘導体の青浮草の開花促進効果やグリシン抱合データの解析では，電子的パラメーター（ σ ）や立体パラメーター（ V_w ）が必要であったが， π を π_H と π_S に置き換えることにより顕著な効果が見られた．

以上のように，(4)式にしたがい， $\log P$ を P_H と P_S に分けた場合，生物活性データの解析では， P_H と P_S が独立変数となるので，結局は， $\log P$ を下式のように $P_H + \alpha P_S$ で置き換えたこととなる．

$$\log P \rightarrow P_H + \alpha P_S \quad (13)$$

この時， α は活性データに特徴的な係数である．上述の種々の活性データでは，その種類により， α は0~2の範囲で変わっていた．この α の解釈を以下に試みよう．

$\log P$ ， P_H ， P_S のような分配特性が生物活性に支配的である理由としては，冒頭でも述べたが，生体内輸送過程において分配現象が重要であることが考えられる．ところが，この生体内での分配系は， $\log P$ ， P_H ， P_S を測定するために用いたモデル分配系とは性質が多少とも異なるはずである．

上述の α 値は，これら両者の分配系での，エンタルピー項とエントロピー項の比率が，どの程度異なるかを示すと解釈できる．従って， α の値を系統的に調べれば，活性に主要な生体内輸送過程が推察できるのではないかと期待できる．

生物活性が $\log P$ の2次関数で良く近似できる場合も比較的多く知られている．この場合， P_H と P_S を用いればどうなるであろうか？この場合は， P_H と P_S それぞれについての2次関数とするのではなく，(13)式を利用した上で， $P_H + \alpha P_S$ に関する2次型を考えるのが妥当であろう．上で述べたテトラアルキルアンモニウム塩の抗菌活性はこのようにして解釈できた(次式)．

$$-\log C_1 = -0.24(P_H + 1.05P_S)^2 + 1.96(P_H + 1.05P_S) + 0.24 \quad (14)$$

分配特性は単に薬物の生体内輸送特性のみを反映するだけとは限らない．例えば，生体内輸送を促進するような生体高分子（一例としてアルブミンなど）との相互作用，あるいは，酵素やレセプターとの相互作用において，相手分子の疎水性部位に取り込まれることが相互作用の中心である場合も，分配特性が生物活性の重要因子と見なされよう．そのため，疎水性パラメーターは*in vivo*はもちろん，*in vitro*のデータ解析にも有効と考えられる．

今後さらに多くの疎水性パラメーターが求められ，熱力学的側面が明らかとなり系統的解釈が進むと共に，生物活性における疎水性の意義と重要性が明確となることを期待したい．

文 献

- 1) Y. Z. Da, K. Ito, and H. Fujiwara, *J. Med. Chem.*, **35**, 3382 (1992).