

量子科学的手法を用いた非イオン性ヨード造影剤のタンパク結合特性に関する検討
 Analysis of protein binding property of non-ionic iodinated contrast media
 on the basis of quantum chemistry

長谷川 智也[†] 今井 國治[†] 佐藤 佳希[†] 藤井 啓輔[†] 川浦 稚代[†] 西本 卓也[‡] 森 政樹[‡] 池田 充[†]
 Tomoya Hasegawa, Kuniharu Imai, Yoshiki Satoh, Keisuke Fujii, Chiyo Kawaura, Takuya Nishimoto,
 Masaki Mori, Mitsuru Ikeda

1. はじめに

近年、血管内治療の普及に伴い、造影剤の使用量は以前よりも増加傾向にある。そのため、造影剤による副作用の発症リスクが高くなり、その症状も重篤化する可能性を秘めている[1,2]。一般に、造影剤分子が血漿タンパク質と何らかの相互作用を引き起こすと、副作用が発症すると考えられており、その中でも、疎水性相互作用が副作用発症に深く関与していると言われている[3,4]。しかし、造影剤の分子物性が血漿タンパク質との相互作用においてどのような影響を及ぼすかについてはほとんど検討されておらず、この詳細を明らかにすることは、臨床上、極めて有益である。

これまでの研究で、造影剤分子内の親水性側鎖は、水溶性を高めるだけでなく、疎水基であるヨード原子を直接シールドする効果があると言われており、この現象によって、血漿タンパク質との結合が阻止されると考えられている[5]。また、タンパク質との相互作用と言った観点に立った際、造影剤分子間に働く疎水結合は、効果的にヨード原子をシールドする役目を果たすと考えられるため、血漿タンパク質との結合を阻害するように働くと推測できる。しかし、これらについては、あくまでも推測の域を脱しておらず、その詳細は明らかにされていない。

そこで本研究では、これら二つの現象を量子化学的に解析し、造影剤分子と血漿タンパク質との相互作用について検討を行ったので報告する。

2. 解析方法

本研究では、市販の非イオン性ヨード製剤である iopamidol, iomeprol, ioversol, iohexol, iopromide, iodixanol を解析対象とし、まず、Born-Oppenheimer 近似の下、Hartree-Fock 法を用いて Schrödinger の波動方程式を解き (近似解レベル: STO-3G)、15 パターンの構造適正化された造影剤分子を取得した。その後、これらの造影剤分子をもとに以下に示す解析系で、親水性側鎖によるシールド効果及び造影剤分子間の疎水結合について検討した。

(1) 親水性側鎖のシールド効果

親水性側鎖によるシールド効果については、造影剤分子のヨード原子前方、5Åの位置に5個の水分子を直線状に配置した。この解析系の下、LanL2MB のレベルで波動関数の近似解を求め、そこから求められるポテンシャルエネルギーをもとに、造影剤分子と水分子との適正配置を推定した。

(2) 水溶液中における造影剤分子間の疎水結合

造影剤分子間の疎水結合を検討するため、構造適正化された造影剤分子を2個準備した。これらの造影剤分子

におけるヨード原子間距離が15Åとなるように配置し、一方の造影剤分子を30個の水分子で半球状に取り囲んだ。この解析系に対し、親水性側鎖のシールド効果と同様の計算精度で近似解を求め、水分子存在下における造影剤分子の適正分子配置を推定した。

3. 結果及び検討

図1は、iopamidol と水分子との適正配置を示した一例である。まず、この図でわかる最も重要な点は、親水性側鎖が疎水基であるヨード原子をシールドしていないことである。この現象は、どの適正パターンでも、どの非イオン性ヨード造影剤においても、同様の計算結果となった。これまで、造影剤分子の疎水部分は、親水性側鎖によってシールドされると言われてきたが、これは理論的に起こり難い親水性側鎖の立体配座であることが判明した。しかし、今回行った計算は、15パターンだけでなく、親水性側鎖がとり得る全ての安定立体配座ではない。そこで、親水性側鎖がヨード原子を本当にシールドしないかを検証するため、あらかじめ、側鎖でヨード原子をシールドする初期状態を水分子が存在しない状況下で設定し、この条件の下で検討した。その結果、やはり親水性側鎖がヨード原子をシールドすると言った立体配座をとらなかつた。このことから、これまで定説と考えられてきた親水性側鎖によるシールド効果は、存在しないことが明らかとなった。このような結果が得られた理由として、ヨード原子に対し、側鎖が短いことやヨード原子自体が側鎖の立体障害になるためではないかと考えられる。

しかし、このような従来見解に至った研究背景を考慮に入れると、何かがヨード原子をシールドしていることには間違いない。そこで、図1を詳細に検討してみると、親水性側鎖を起点として水分子がクラスタを形成し、これがヨード原子を覆う配置となっている。一般に、水分子はほとんど単独では存在しておらず、クラスタを形成していると言われている。その形成の仕方も、状況によって様々な形態をとり、水分子と疎水性化合物が混在している場合、疎水性化合物を取り囲むようにクラスタを形成すると言われている。そこで、ヨード原子付近の状況を確認したところ、側鎖は親水性であるため、水分子と水素結合している。これに対し、ヨード原子は疎水基であるため、水分子とは水素結合しないが、ヨード原子付近に存在する水分子がクラスタを形成し、それを取り囲むようになっている。その際、側鎖に含まれる水酸基やカルボニル基が、水クラスタ形成の起点となり、水クラスタの一部として、取り込まれており、たとえ、側鎖が統計力学に従った熱運動をしたとしても、水クラスタが恒常的にヨード原子を物理的にシールドできると考えられる。これに加えて、水クラスタの形成は、実効的に側鎖を伸展させることになり、ヨード原子による障害効果も回避できる。さらに、水クラスタの形成で重要となる水素結合は、van der Waals 力や London 分散力よりも10倍

[†]名古屋大学 Nagoya University

[‡]名古屋大学医学部附属病院 Nagoya University Hospital

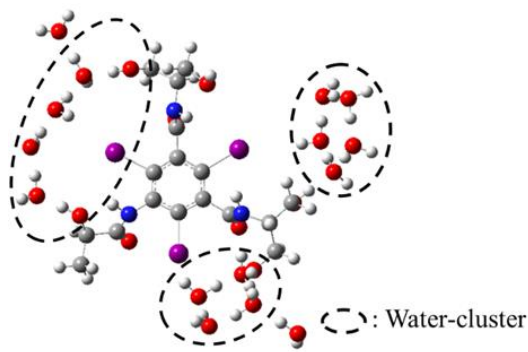


図1 適正配置の一例(iopamidol)

以上高く、水分子がリング状にネットワークを形成した時、最も安定したエネルギー状態であると言われている。つまり、水クラスタと親水性側鎖との結合は、非常に安定かつ強固であると考えられ、水素結合によるリング状クラスタが、ヨード原子前方に形成されれば、血漿タンパク質との疎水結合を阻害出来るのではないかと考えられる。以上のことから、ヨード原子と血漿タンパク質との疎水結合は、造影剤の親水性側鎖が起点となる水クラスタによって阻害されることが示唆された。

図2は iopamidol 間の相互作用を示した一例である。この図からわかるように、造影剤分子間には水分子は存在しておらず、互いの親水性側鎖を起点に水分子が、ネットワークを形成し、疎水基であるヨード原子を取り囲んでいる。一般に、疎水粒子が水溶液中に存在すると、疎水結合しやすいことが知られており、その状況は、複数の疎水粒子を取り囲むように水分子が配列すると言われている。このことから、水溶液中の造影剤分子は、ヨード原子間で疎水結合することが明らかとなり、この分子間の疎水結合によって血漿タンパク質との結合を妨げる効果があると示唆された。

そこで、これら二つの物理現象が血漿タンパク質との相互作用に影響を及ぼすかを確認するため、水クラスタや造影剤分子間の疎水結合が、ヨード原子を何個シールドするのかと言った合算数をシールド効果と定義し、これと血漿タンパク結合率(公表値)との関係を求めた。その結果が図3であり、どちらのシールド効果が支配的であるかを明確にするため、各造影剤に対する個別のシールド数もこの図に含めた。この図より、血漿タンパク結合率は、シールド効果の増加に従って減少する傾向を示し、比較的疎水性の高い iopromide では疎水結合が、親水性の高い ioversol では水クラスタのシールド効果が支配的であることが明らかとなった。以上のことから、ヨード原子付近に形成される水クラスタや造影剤分子間の疎水結合は、血漿タンパク質との疎水結合を妨げ、これらのシールド効果が血漿タンパク結合率に大きく影響を与えることが示された。

4. まとめ

本研究では、水溶液中における造影剤分子の挙動を量子化学的に解析し、血漿タンパク結合率との関係について検討した。その結果、ヨード原子付近に形成される水クラスタや造影剤分子間の疎水結合が血漿タンパク結合率に深く関与することが示唆された。最後に、本研究は日本学術振興会科学研究費助成を受けて行われた。

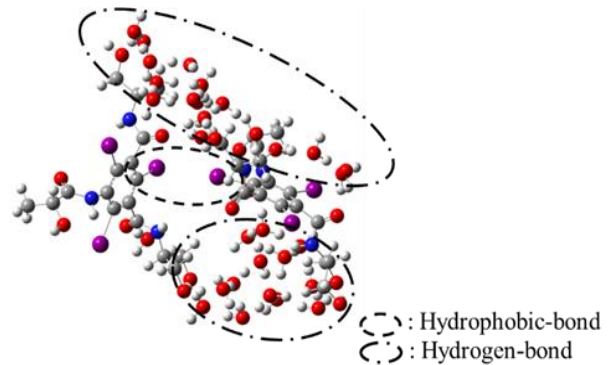


図2 造影剤分子間の疎水結合の一例(iopamidol)

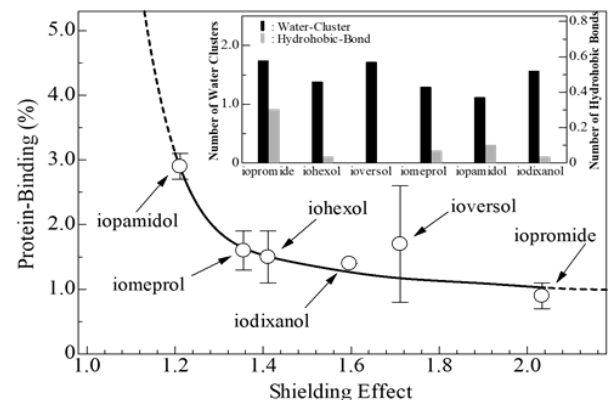


図3 シールド効果と血漿タンパク結合率の関係

参考文献

- [1] G. Kenneth Johnson et al., "Comparison of nonionic versus ionic contrast media", GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY VOLUME 42, NO. 4, (1995)
- [2] H.S.Thomsen et al., "High-osmolar and low-osmolar contrast media", Acta Radiologica 34 (1993) Fasc.3
- [3] 小田切優樹:「薬物の血清タンパク結合に関する研究」, YAKUGAKU ZASSHI 129(4) 413-425 (2009)
- [4] 榎園 淳一:「タンパク結合評価」, 日薬理誌 (Folia Pharmacol. Jpn.) 134, 78~81 (2009)
- [5] Jean-Marie Caille et al., "Neurotoxicity of Nonionic Iodinated Water-Soluble Contrast Media in Myelography", AJNR 4:1185-1189, Nov/Dec 1983