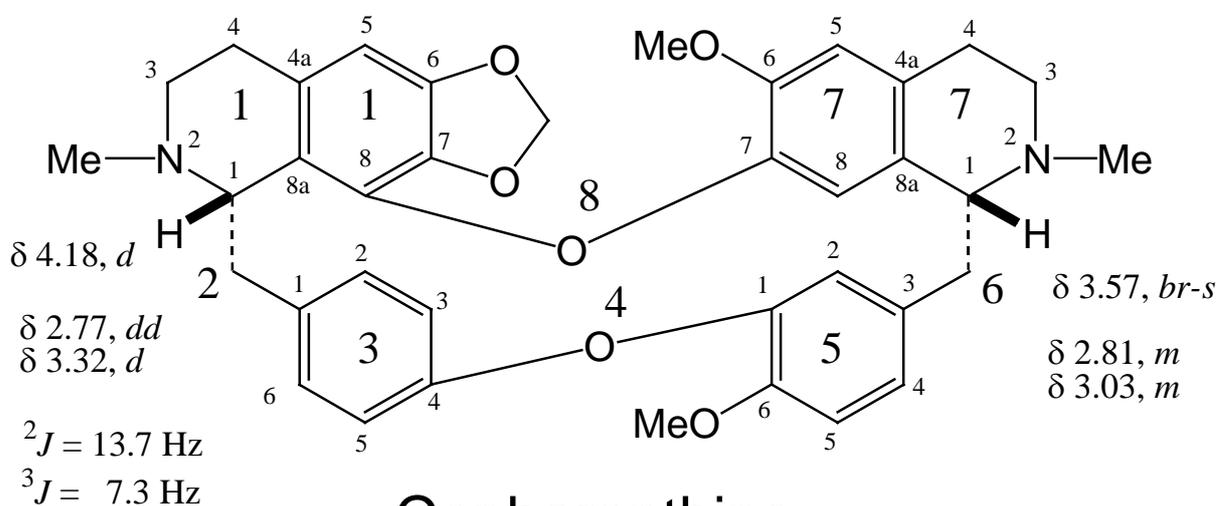


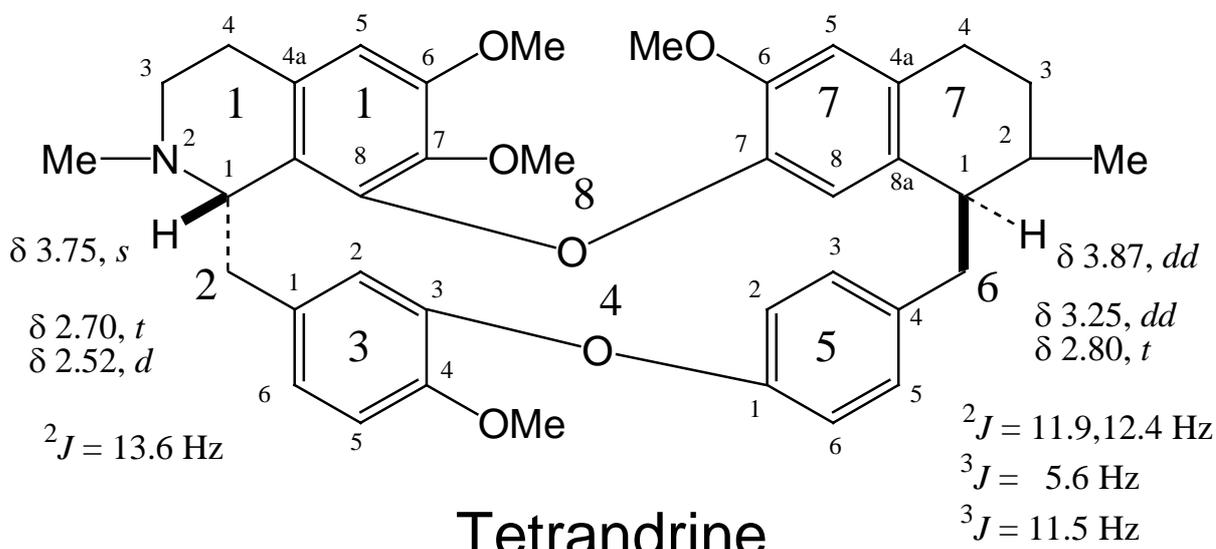
1P18 大環状アルカロイドの結晶構造と骨格構造のエネルギー計算

○後藤 了¹, 小松和志², 宗像達夫³, 宇都義浩⁴, 堀 均⁴, 赤須通範⁵, 寺田 弘⁶
 (¹徳島大薬, ²高知大理, ³東和大工, ⁴徳島大工, ⁵化研生薬, ⁶東京理科大薬)

【はじめに】 台湾原産ツツラフジ科植物が産生するcepharanthine, tetrandrineなどの大環状ビスベンジルイソキノリン類アルカロイドは、蛇毒害・脱毛症・白血球減少症などの治療に用いられ、また抗がん活性や原虫非殺傷性生育抑制を期待した研究がなされている。これらは、抗酸化活性やラジカル消去活性、膜安定化作用、赤血球膜陥没化現象誘発、phospholipase A₂阻害活性、Ca²⁺チャンネル阻害活性などが報告されており、これらの分子機構によって細胞機能に影響を及ぼすことで多彩な薬理活性を導いているものと推測される。



Cepharanthine



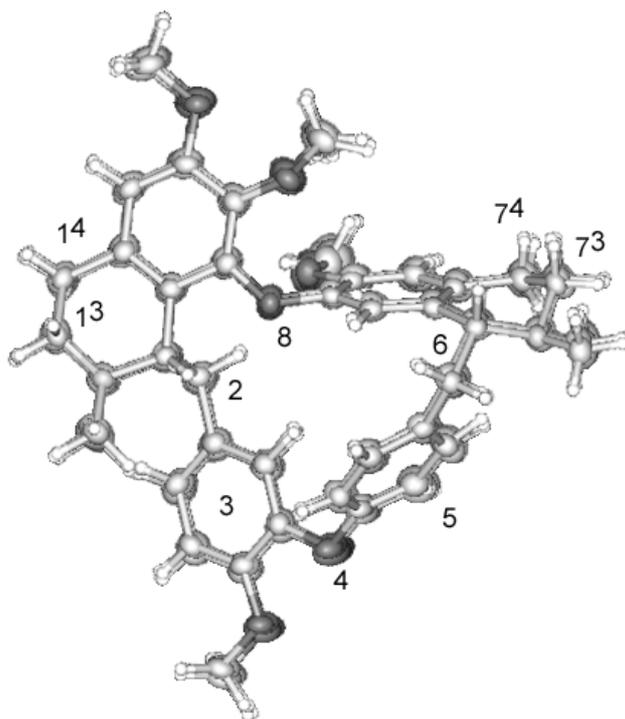
Tetrandrine

Tetrandrineは食細胞による酸化作用を抑制するが、ラジカル消去の有無ははっきりしなかった。これらの報告を詳しく見ると、ラジカル消去活性が確認されたとする論文では生体条件に適合した 37°Cで実験しており、不活性とするものは 25°Cで実験していた。また、Ca²⁺チャンネル阻害活性でも、代表的阻害剤diltiazemには温度依存性は見られないが、tetrandrineの阻害作用は 25°Cよりも 37°Cのほうが強力な活性を示す。このようにtetrandrineの機能が温度依存性を示すにはその複雑な分子構造が深く関係しており、コンフォメーションの多様性に起因するような温度依存性に関する構造的特性が存在している可能性が示唆された。

以上のことから大環状化合物の構造変化・多様性は生理活性と密接な関係性を有すると考えられ、本研究では X 線結晶構造解析を用いて分子構造とその運動性の関係性について解析した。

【方法】 Cepharanthine, Oxyacanthine, Hypoepistephanine, Isotetrandrine の結晶は化研生薬(株)より恵与された。Berbamine, Fangchinoline は(株)ツムラより恵与された。Tetrandrine はシグマより購入した。X 線結晶解析は Rigaku Rapid を用い、構造解析は CrystalStructure 3.6.0 にて SIR97 モジュールを用いた。コンフォメーション探索プログラムは Microsoft Visual Studio/Intel Visual Fortran 95 にて開発した。分子力場計算は AMBER99 パラメータを利用した。分子グラフィック・クラスター分析・主成分分析プログラムは Borland Delphi にて作製した。

【結果および考察】 図にtetrandrineのエピマーであるisotetrandrineの-160 , -120 , -80 , -40 , 0 にて測定した結晶構造を重ね合わせたものを示した。測定最大温度における、methoxy基以外の骨格構造部分での異方性温度因子テンソルの長径 $|U_{max}|$ は 4 位oxa酸素原子が最も大きかった。2 個のisoquinolinaノードを比較すると、C-1³, C-1⁴ が 0.05 Å程度であったのに対してC-7³, C-7⁴ は 0.06 Å程度であり、ここでは、とくにどちらのisoquinolinaノードの運動性が高いとは言えなかった。他方、cepharanthine誘導体oxyacanthineの結晶構造では、C-7³, C-7⁴ の $|U_{max}|$ が 0.08 Å程度となり 7 位isoquinolinaノードの運動性が高く、N-Me基ではおよそ 0.23 Åになることが観測された。一方、oxyacanthineのC-1¹, N-1² を二重結合にしたhypoepistephanineでは隣接分子の 5 位benzenaノードとの分子間水素結合が見られるにも関わらず 1 位isoquinolinaノードの運動性が高いという結果が得られた。



このような解析を用いることで、分子構造のひずみにもともなう運動性の違いを実測している可能性があり、これに対してコンフォメーション探索計算の結果をクラスター分析したものと比較することで、大環状化合物の構造と運動性との関係性について討論する。