

P-12 銅および亜鉛キレート形成による ACE 阻害剤エナラプリラトの脂溶性増加

◎小西華那世、木下恵美子、木下英司、小池 透
広島大学 薬学部薬学科 医薬分子機能科学研究室

目的：レニン-アンジオテンシン系は、血圧制御システムの一つである。レニンの働きにより生成したアンジオテンシン I は、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) の働きによって C 末端の 2 残基が切取られ、強力な血圧上昇作用を示すアンジオテンシン II に変換される。エナラプリルは、C 末端 Phe-Ala-Pro アナログであり、生体内で加水分解され活性型のエナラプリラトになり血圧を低下させる ACE 阻害剤である。この薬の副作用として、白血球減少、皮疹、味覚障害などが知られている。その原因の一つとしてエナラプリラトと生体内微量金属イオン (銅や亜鉛など) の相互作用による金属代謝異常が示唆されている。しかし、その作用機構の詳細は明らかになっていない。エナラプリラトが水溶性の高い金属イオンに配位して脂溶性の高い化学種を形成すれば、金属イオンの体内動態が変化する可能性がある。本研究では、銅または亜鉛イオン存在下でのエナラプリラトの溶液内化学種を解析した。さらに、エナラプリラトの金属錯体形成にともなう脂溶性の変化について検討した。

方法：溶液内化学種の解析を目的とした pH 滴定は、2.0 mM エナラプリラト、亜鉛 (II) イオンまたは銅 (II) イオンの共存下、 $I=0.10\text{ M}$ (NaCl)、 25°C で行った。油水分配実験は、ブタノール/水系で 2.0 mM エナラプリラト、2.0mM 亜鉛イオンまたは 1.0mM 銅イオンを用いた。

成績：水溶液中におけるエナラプリラトの酸解離定数は $pK_1=3.21$, $pK_2=7.81$ であった。エナラプリラトは pH 7 の水溶液中では主にモノアニオン型で存在している。金属錯体形成により酸性側にシフトした滴定データから金属錯体の組成と安定度定数が得られた。その結果、mM 濃度の中性 pH 条件下では金属イオンとエナラプリラトの組成が 1:1 で電荷が 0 の錯体が存在することが明らかとなった。ブタノール層への移行率は、エナラプリラトが 0%、亜鉛錯体が 30%、銅錯体が 44% であった。
考察：エナラプリラトの亜鉛や銅錯体は、金属フリーのエナラプリラトより脂溶性が劇的に高くなっているという事実は、エナラプリルの長期投与がそれら生体内金属イオンの生体内分布に異常をもたらす可能性を化学的に示すものである。