

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 4 月 24 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26410153

研究課題名(和文)イオン溶媒和エネルギーの非ボルン型理論の新展開

研究課題名(英文)A New Development of the Non-Bornian Theory of Ion-Solvation Energy

研究代表者

大塚 利行(Osakai, Toshiyuki)

神戸大学・理学研究科・准教授

研究者番号：30183023

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：イオンの溶媒和エネルギーは、溶媒抽出、液体クロマトグラフィー、イオンセンサーなどの分離・検出系や、生体膜でのイオン透過を理解する上で重要である。本研究では、先に研究代表者が開発した新しいイオン溶媒和のモデル(非ボルン型理論)を、イオンの油水界面での移動エネルギー(G_{tr})や吸着エネルギー、酸の解離指数(pKa)などの理論的予測に応用する研究を行った。その結果、ニトロベンゼン/水界面および1,2-ジクロロエタン/水界面における各種イオンの G_{tr} が精度よく計算によって予測できることが分かった。さらに、イオン性薬剤の生体膜透過を計算により予測できる可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Solvation energy of ions is a key concept for understanding not only the separation-detection systems of ions, including solvent extraction, liquid chromatography, and ion sensors, but also the biomembrane transport of ions. In this study, the new ion-solvation model (non-Bornian theory), being previously developed by the representative researcher, has been applied to predict the transfer energy (G_{tr}) or adsorption energy of ions at oil/water interfaces, the dissociation exponent of acids (pKa), etc. The results showed that the G_{tr} values for various ions at the nitrobenzene/water and 1,2-dichloroethane/water interfaces could be accurately predicted by computation. In addition, a possibility was suggested for in silico prediction of biomembrane transport for ionic drugs.

研究分野：電気分析化学

キーワード：溶媒和エネルギー 非ボルン型理論 液液界面 移動ギブズエネルギー ボルタンメトリー 薬剤 生体膜透過

1. 研究開始当初の背景

イオンの溶媒和エネルギーは、溶媒抽出、液クロ、イオン選択性電極などの分離・検出系や、生体膜イオン透過の理解において基礎的に重要である。これまでイオン溶媒和エネルギーは、主としてボルン式に代表される静電理論に基づいて解釈されてきたが、実際の応用に耐えうる信頼できる理論は提案されていなかった。

2. 研究の目的

先に研究代表者は、イオン溶媒和エネルギーが主としてイオンと溶媒分子との間の近接相互作用に支配されるという考えに基づいて、ボルン型の静電理論に依らない“非ボルン型理論”を提案した。本研究では、この新しい理論を油水界面での各種イオンの溶媒間移行エネルギー (ΔG_{tr}°) や吸着エネルギー、さらには酸の解離指数 (pK_a) などの理論的予測に応用することを目指した。また、イオン性薬剤の生体膜透過の理論的予測への応用も試みた。

3. 研究の方法

(1) ニトロベンゼン (NB) / 水 (W) 界面での各種イオンの ΔG_{tr}° を決定するため、微小油水界面を用いるイオン移動ボルタンメトリー測定を行った。同様の測定を 1,2-ジクロロエタン (DCE) / W 界面でも実施した。

(2) (1) で測定対象としたイオンは、解離したスルホン基やカルボキシル基などを有する陰イオンとプロトン付加したアミノ基を有する陽イオンである。これらのイオンの荷電基は、油相へのイオン移動に伴って、いくつかの水分子を共輸送 (共抽出) する。このイオン 1 分子当たりの共抽出水分子数 (n) を、実際に NB-W 系において溶媒抽出実験を行い、カルフィッシャー法による NB 相中の水分量測定から評価した。

(3) 上記の (1) と (2) の実験から得られたデータと、文献調査により得られた ΔG_{tr}° の実験値を用いて、非ボルン型理論に基づく解析を行った。まず、解析に供した全ての有機イオンについて、Gaussian 09 プログラムを用いて DFT (密度汎関数法) 計算 (B3LYP/6-311++G(2d,p)) を行い、真空中の最適構造を求めた。また、先に開発したサブプログラムを用いて、イオンを構成する原子の部分電荷から、イオン表面 [ファンデルワールス表面または溶媒接触表面 (SAS)] のローカルな電場 (E_i) を求めた。この E_i と ΔG_{tr}° の値を用いて非ボルン型理論に基づく解析を行った。

(4) イオン性薬剤の生体膜透過の理論的予測への応用展開を図るため、まず、デシプラミン、イミプラミン、ラベタロールなどの各種薬剤の DCE / W 界面でのイオン移動のボル

タンメトリー測定を行った。得られた ΔG_{tr}° の値を、オクタノール-水系での分配係数や人工リン脂質膜での透過係数との相関を検討した。

4. 研究成果

「研究の方法」に記載した (1) ~ (4) について、それぞれ下に示す研究成果が得られた。

(1) 微小電極を用いることによって、通常、測定の障害となる油相側の大きな溶液抵抗による影響を抑えて、各種有機イオンの ΔG_{tr}° を正確に測定することができた。

(2) 正または負の荷電基を有する有機イオンは、荷電基上の強い電場の影響で、 $n = 0.51 \sim 3.4$ 個の水分子を NB 相へ共抽出することが明らかになった。また、 n の値は、陰イオンであれば荷電基の酸素原子上の平均表面電場、陽イオンであれば荷電基の水素原子上の平均表面電場に依存して増大することが分かった。この際、表面電場には水分子を共抽出できる閾値が存在することも示唆された。

(3) 図 1 [雑誌論文(3)より転載] に示すように、荷電基を有する有機イオンが水相から油相へ移動する際、強い電場を有する荷電基はいくつかの水分子を油相へ共抽出するという溶媒モデルを仮定した。そして各イオンの表面を、水分子を共抽出できる正・負の強電場を持つ表面 (水和表面) と、共抽出できない正・負の弱電場を持つ表面 (非水和表面) に分けて、非ボルン型の理論式を適用し、 ΔG_{tr}° を理論的に予測するための半経験式を得ることができた。この半経験式を用いることによって、有機イオンの ΔG_{tr}° を 2 kJ/mol 程度の誤差 (電位に換算して約 20 mV; 実験誤差に匹敵) の精度で予測できることが分かった。この結果は NB / W 界面について得られたものだが、最終年度に DCE / W 界面についても同様の結果を得ることができた。

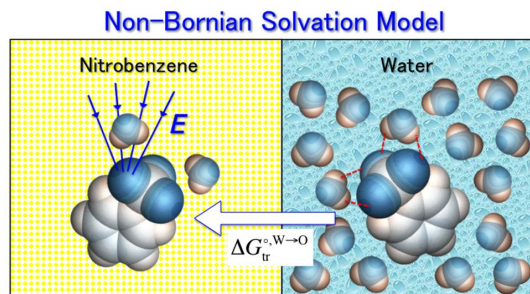


図 1 非ボルン型溶媒和モデル

(4) 測定した薬剤イオンの DCE / W 界面での見かけのイオン移動電位は水相の pH に依存して変化した。この pH 依存性は、薬剤分子の両相中でのプロトン化 ($D + H^+ \rightleftharpoons DH^+$) を考慮したモデルを用いて明確に説明することができた。そして、 DH^+ の標準イオン移動電位

($\Delta_0^W \phi^0$) と D の界面での分配係数 (K_D) を評価できた。これらの値と人工リン脂質膜を用いる薬剤の膜透過の評価法 (Parallel Artificial Permeation Assay; PAMPA) における透過係数 ($\log P_{\text{PAMPA}}$) との相関について詳細に検討したところ、図 2〔雑誌論文(1)の Graphical abstract より転載〕に示すように、 $\Delta_0^W \phi^0$ (または $\log K_D$) の値は $\log P_{\text{PAMPA}}$ と明瞭な依存性を示すことが分かった。しかし、これまで薬剤分子の疎水性の尺度として良く用いられてきたオクタノール-水系の分配係数 ($\log P_{\text{oct}}$) は、 $\log P_{\text{PAMPA}}$ と余り良い相関は得られなかった。これは、用いた薬剤に含まれる水酸基 (薬剤により個数が違う) が、オクタノール中で水素結合を形成するためだと推察された。

図 2 に示す薬剤の $\Delta_0^W \phi^0$ (または $\log K_D$) と $\log P_{\text{PAMPA}}$ との間の特徴ある依存性を明らかにするため、PAMPA における薬剤の膜透過のダイナミクスをデジタルシミュレーションによって解析することができた。図 3〔雑誌論文(2)より転載〕に示すモデル (詳細は原著を参照されたい) を用いて、図 2 の依存性をうまく再現することができた。また、シミュレーションの結果を解析したところ、 $\Delta_0^W \phi^0$ が負に大 (または $\log K_D$ が正に大) となる疎水性が大きな薬剤は、膜に蓄積される影響で、図 2 のように $\log P_{\text{PAMPA}}$ が頭打ちになることも分かった。

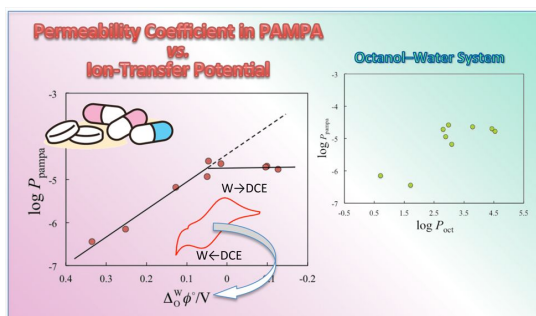


図 2 イオン性薬剤の標準イオン移動電位に対する PAMPA の透過係数の依存性 (右上は、 $\log P_{\text{oct}}$ に対する依存性)

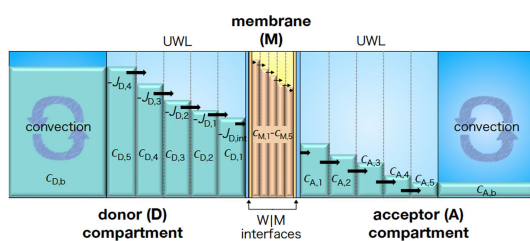


図 3 PAMPA における薬剤の膜透過のデジタルシミュレーションのモデル

以上述べたように、非ボルン型の溶媒モデルは、有機イオンの油水界面での $\Delta G_{\text{tr}}^{\circ}$ を、比較的簡単な量子化学計算を用いて、非常に正確に予測することを可能にした。この結果

は油水界面でのイオンの移動過程だけでなく、吸着過程にも応用することができる (これに関する研究課題は平成 29~31 年度の科学研究費補助金 (基盤研究(C)、17K05902) として採択された)。また本研究では、油水界面での薬剤イオンの $\Delta_0^W \phi^0$ がその人工リン脂質膜の $\log P_{\text{PAMPA}}$ と良い相関があることが明らかになった。このことは $\Delta_0^W \phi^0$ が、従来のオクタノール-水系の $\log P_{\text{oct}}$ よりも良い薬剤の疎水性尺度となりうることを示唆する重要な結果だと思われる。今後、実験をしなくても $\Delta_0^W \phi^0$ がコンピュータ計算によって正確に求められ、さらに $\log P_{\text{PAMPA}}$ も高い精度で予測できることになれば、創薬の分野において大きな貢献を成すことが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 10 件)

- (1) M. Nakamura, T. Osakai, Evaluation of the Membrane Permeability of Drugs by Ion-Transfer Voltammetry with the Oil|Water Interface, *J. Electroanal. Chem.*, Vol. 779, 2016, pp. 55–60, <http://doi.org/10.1016/j.jelechem.2016.05.005>
- (2) M. Nakamura, T. Osakai, Evaluation of the Artificial Membrane Permeability of Drugs by Digital Simulation, *Eur. J. Pharm. Sci.*, Vol. 91, 2016, pp. 154–161, <http://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.06.013>
- (3) T. Osakai, Y. Naito, K. Eda, M. Yamamoto, Prediction of the Standard Gibbs Energy of Transfer of Organic Ions across the Interface between Two Immiscible Liquids, *J. Phys. Chem. B*, Vol. 119, 2015, pp. 13167–13176, <http://doi.org/10.1021/acs.jpcc.5b06544>
- (4) Y. Naito, W. Murakami, K. Eda, M. Yamamoto, T. Osakai, Coextraction of Water into Nitrobenzene with Organic Ions, *J. Phys. Chem. B*, Vol. 119, 2015, pp. 6010–6017, <http://doi.org/10.1021/acs.jpcc.5b01316>

〔学会発表〕 (計 20 件)

- (1) 山田 晃嘉, 大塚 利行, 1,2-ジクロロエタン/水界面における有機イオンの標準イオン移動電位の決定および非ボルン型理論による解析, 第 62 回ポーラログラフィーおよび電気分析化学討論会, 2016.11.19–21, 宮古島市中央公民館 (沖縄県)
- (2) 藤井 湧, 大塚 利行, リン脂質膜透過

性試験 (PAMPA) に基づく薬剤の膜への分配係数の評価、第 62 回ポーラログラフイーおよび電気分析化学討論会、2016.11.19-21、宮古島市中央公民館(沖縄県)

- (3) Toshiyuki Osakai, Ion-Transfer Voltammetry of Drugs at the Oil|Water Interface and Evaluation of their Artificial Membrane Permeability by Digital Simulation, Pacific Rim Meeting on Electrochemical and Solid-State Science (PRiME) 2016, 2016. 10.2-7, Honolulu (USA)
- (4) 大塚 利行、中村 まゆみ、薬剤の人工膜透過のデジタルシミュレーションイオン移動ポルタンメトリーからのアプローチ、第 76 回分析化学討論会、2016.5.28-29、岐阜薬科大学・岐阜大学 (岐阜県)
- (5) Toshiyuki Osakai, Theoretical Prediction of the Gibbs Energy of Transfer of Organic Ions across the Oil/Water Interface, 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2015), 2015.12.15-20, Honolulu (USA)
- (6) 内藤 恭裕、村上 涉、枝 和男、山本 雅博、大塚 利行、有機イオンのニトロベンゼンへの共抽出水分子数、日本分析化学会第 63 年会、2014.9.17-19、広島大学東広島キャンパス (広島県)

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www2.kobe-u.ac.jp/~osakai/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大塚 利行 (OSAKAI, Toshiyuki)
神戸大学・大学院理学研究科・准教授
研究者番号：3 0 1 8 3 0 2 3

(2) 連携研究者

山本 雅博 (YAMAMOTO, Masahiro)
甲南大学・理工学部・教授
研究者番号：6 0 1 8 2 6 4 8

枝 和男 (EDA, Kazuo)
神戸大学・大学院理学研究科・准教授
研究者番号：0 0 1 9 3 9 9 6

片野 肇 (KATANO, Hajime)
福井県立大学・生物資源学部・教授
研究者番号：5 0 2 6 4 6 8 5