

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

藤岡晴人、稗田雄三、倉本康弘*、小西華那世*、
木下（菊田）恵美子*、木下英司*、小池 透*

薬学雑誌, 33 (10), 1135-1141 (2013)

Increase in Lipophilicity of Enalaprilat by Complexation with Copper(II) or Zinc(II) Ions

Haruto Fujioka, Yuhzo Hieda, Yasuhiro Kuramoto*, Kanayo Konkshi*,
Emiko Kinoshita-Kikuta*, Eiji Kinoshita*, and Tohru Koike*

ABSTRACT: Enalaprilat (H_2L), which is the active metabolite of the pro-drug enalapril, is an angiotensin-converting enzyme inhibitor. Some side effects such as neurodegeneration and taste disorder can be related to copper or zinc deficiency, which would be caused by the metal complex formation of dianionic elalaprilat (L^{2-}). For a better understanding of this phenomenon, we investigated the solution species of enalaprilat in the presence of copper(II) or zinc(II) ions by pH titration analysis with $I = 0.10$ M (NaCl) at 25°C . The 1:1 complex formation constants ($K_{ML} = [ML]/[M^{2+}][L^{2-}] \text{ M}^{-1}$) of $10^{7.4}$ for CuL and $10^{4.4}$ for ZnL complexes were evaluated, indicating the presence of those complexes at a physiological pH. Furthermore, partition experiments with a two-phase system of 1-butanol/water at 25°C disclosed that copper(II) and zinc(II) complexes of enalaprilat were partially extracted into the organic layer. In the absence of those metal ions, enalaprilat was not soluble in the 1-butanol phase. The increase in lipophilicity of enalaprilat by metal complexation suggests that the long-term administration of enalapril could be a possible risk factor for the disrupted distribution of those metal ions in biological systems.

抄録 エナラプリルは、アンジオテンシン I の 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ので、エナラプリラト銅・亜鉛錯体形成にともなう脂溶性の変化に着目し油水分配実験を行った。その結果エナラプリラトは銅や亜鉛と錯体を形成することによって脂溶性が増加しフリーの銅イオンや亜鉛イオンを疎水性の高い生体分画に移行し易くする機能を示唆する結果を得た。本研究の結果は、金属イオンと配位結合を形成する可能性のある医薬品の適正使用の観点からもキレート性医薬品の金属錯体に関する基礎研究に貢献すると期待される。

* 広島大学大学院医歯薬保健学研究院医薬分子機能解析科学研究室