

28PE-am004

¹⁹F-NMR法による降圧利尿剤ベンドロフルメチアジドとヒト血清アルブミンの結合に及ぼすオレイン酸の影響

○新居延 昌彦¹, 武上 茂彦¹, 北出 達也¹, 北村 桂介¹(¹京都薬大)

【目的】前年会において我々は分子内にフッ素を有する降圧利尿剤ベンドロフルメチアジド(BFZ)が、ヒト血清アルブミン(HSA)上の2つの主な薬物結合サイトであるサイトIとサイトIIに同時に結合することを報告した¹⁾。ところで、オレイン酸(OA)は生体内に最も多く存在する長鎖脂肪酸であり、OAがBFZ-HSA結合に及ぼす影響について検討することは、薬物動態学的に基礎的な知見を与える。そこで今回は、生理的条件に近い状態であるNaCl 0.1 Mの存在下で、BFZ-HSA結合に及ぼすOAの影響について¹⁹F-NMR法を用いて検討を行った。

【方法】BFZおよびHSA(fatty acid free)はSigma社製を用いた。bufferは10% D₂Oを含んだ0.05 M Phosphate buffer(pH 7.40, 24°C)を用いた。¹⁹F-NMRの測定は、Varian^{unity}INOVA400NBを使用し、BFZ 0.2 mM、HSA 0.6 mM一定で、HSA:OAの濃度比を1:0~1:6まで変化させたときの¹⁹F-NMRスペクトルの変化を観察した。

【結果】得られた¹⁹F-NMRスペクトルから、BFZのHSAに対するサイトII結合の割合はHSA:OA=1:0において約35%、HSA:OA=1:2において約27%、HSA:OA=1:4において約6%、HSA:OA=1:6においてはピークが完全に消失したことが示された。したがって、OAはBFZのHSAに対するサイトII結合を濃度依存的に阻害することがわかった。また、HSA:OA=1:2においてはサイトII結合を示すピークに肩が現れたため、サイトII特異的結合型薬物であるL-tryptophan, Diazepam, Ibuprofenを用いて競合実験を行った結果、両ピークとも減少、消失した。このことから二個のピークは共にサイトIIに結合したBFZであることが確認できた。一方、サイトII結合を示すピークが消失しても、遊離したBFZのピークの増大は見られず、ほとんどがサイトIへ再結合したと考えられた。1) 日本薬学会127年会(富山)。