

血清タンパク質の分子薬剤学的解明と医薬への応用 Study on Molecular Pharmaceutics of Serum Protein and Its Pharmaceutical Application

小田切 優樹

熊本大学大学院医学薬学研究部

Masaki OTAGIRI

Faculty of Medical and Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University

薬物の血清タンパク結合に重要な役割を果たし、血液製剤やDDSキャリアーとして広く利用されているアルブミンや α 1-酸性糖タンパク質(AGP)の構造・機能や製剤学的特性の探究は、医療薬学上極めて意義深い。演者は研究室を主宰した当初から一貫して、基礎から臨床への応用を念頭におき、薬物とアルブミンやAGPとの相互作用に関する分子薬剤学的研究を行い、これら血清タンパク質の構造と機能に関する基盤情報を構築するとともに、それを活用して治療や診断あるいは創薬・創剤といった医薬への応用を試みてきた。以下に、主な研究成果について述べる。

1. 薬物の血清タンパク結合

薬剤学領域では他に先がけて、分光学的手法、構造活性相関、光アフィニティラベル法、部位特異的変異法、X線結晶解析、分子モデリングなどを駆使して、アルブミン分子上の薬物や脂肪酸などのリガンド結合部位のマッピングを作成するとともに、X線結晶構造解析を基に“静的プラス動的トポロジー”を構築した。

一方、AGP分子上の薬物結合サイトの場合は、塩基性薬物、酸性薬物及びステロイドホルモンの結合する三つのサブサイトが存在し、これらが一部オーバーラップした位置関係にあることを初めて見出した。また、AGPが生体膜と相互作用した際、本来の β -シート構造から α -ヘリックス構造へシフトするユニークな構造転移の存在を初めて見出し、この $\beta \rightarrow \alpha$ 転移による結合リガンドの放出がタンパク介在性のリガンド組織移行に関与している可能性を明らかにした。

現在、社会問題化している自殺企図者の内、薬物中毒に対しては活性炭を用いた血液吸着法が数少ない有効な治療法の一つであるものの、血清タンパク結合率の高い薬物の場合、科学的根拠のないままに有益性が乏しいと信じられてきた。しかしながら、救急に搬送された薬物中毒患者の血清タンパク結合率と救命率との関係を精査し、その機序を*in vitro*実験で明らかにした結果、結合率が90%以下の薬物であれば血液吸着法による効果が期待できることを実証した。現在、本知見は全国の救急部門で活用されている。

2. アルブミンの医薬への応用

近年、疾患と酸化ストレスの関係が耳目を集め、臨床現場や医薬品開発において簡便かつ高感度で特異性の高い酸化ストレスのバイオマーカーが切望されている。そこで、アルブミンのCys-34の酸化還元状態をモニタリングすることにより、個々の患者での酸化ストレスや抗酸化剤の効果を定量的に評価する系を確立し、透析患者への静注鉄の過剰投与が血中酸化ストレスを増大させる、つまり貧血状態と鉄の蓄積量を考慮した投与設計の重要性を提唱した。

世界中には100以上のヒトアルブミンバリエーションが存在しているが、それらの大部分は有害性を示さない。そこで、Liprizziバリエーション(R410C)の410位のSH基を一酸化窒素の新規キャリアーとして利用し、そのリコンビナントの生物活性を検討した結果、従来のS-ニトロソ化タンパクよりも著しく高い抗菌活性や細胞保護効果のあることを細胞系のみならず虚血再環流モデルラットを用いた実験系で明らかにした。さらに、遺伝子組換え技術を駆使して作製したアルブミンの二量体分子が単量体よりも血中滞留性や血管透過性の点で優れていることを、人工酸素運搬体として期待されている合成ヘムで実証した。

謝辞 本研究に協力していただいた諸先生方ならびに学生諸氏に深く感謝申し上げます。