

白金製剤とアルブミンの結合に関する研究

○山崎 沢¹, 佐藤 卓史¹, 土谷 美紗¹, 岩本 明日香¹, 加藤 隆児¹, 井尻 好雄¹,
田中 一彦¹(¹大阪薬大)

【目的】白金製剤の DNA に対する作用形式の研究は進められているが、タンパク質との結合に関する研究はあまりない。一方、アルブミン (Alb) は血清中に 50-60% 存在する。Alb は薬物の分布、代謝などの体内動態は Alb と結合することで影響を及ぼされるが、白金製剤もタンパク結合の高い薬物の 1 つである。そこで今回、白金製剤 (CDDP、L-OHP、CBDCA) と Alb との結合について検討を行った。【方法】*In vitro* 試験 1. Alb 溶液に各白金製剤を加え反応させた液を限外ろ過後、ICP-MS で白金量を測定してタンパク結合率を測定した。*In vitro* 試験 2. 同様に限外ろ過後のタンパク質について、Native-PAGE を用いて電気泳動を行うことで、その電荷の変化を評価した。【結果・考察】*In vitro* 試験 1. タンパク結合率は CDDP、L-OHP では徐々に上昇し、CDDP で 8 時間後に 98%、L-OHP で 48 時間後に 90% に達した。一方、CBDCA は、反応後、1 時間で 10-20% の結合率を示し、その後も緩やかに上昇した。また、結合の大半は不可逆的であることが明らかとなった。*In vitro* 試験 2. 生理食塩水中においては、CDDP で 24 時間反応させた場合に、L-OHP で 48 時間反応させた場合に Alb の電気泳動移動度の変化が認められた。一方、同程度の時間では、CBDCA は Alb の電荷にほとんど影響を与えなかった。これらの差異は、各白金製剤が活性種を与えるのに要する時間差があることに起因するものと考えられた。また、CDDP や L-OHP が Alb の電荷を変化させたことより、白金製剤による腎障害の一部にこの白金製剤が結合した Alb が関与している可能性が考えられた。また、CDDP と L-OHP の活性化に要する時間が異なることが、これらの臓器選択性や副作用発現の差の原因となっている可能性が考えられた。さらに、CBDCA はタンパク結合が低く、TDM の対象となる可能性が考えられた。