

# 31E14-am01

血清アルブミン上での Ca - 薬物間相互作用

勝野 次乃<sup>1</sup>, 亀井 美緒<sup>1</sup>, 黄檗 達人<sup>1</sup>, 小川 数馬<sup>1</sup>, ○小谷 明<sup>1</sup>(<sup>1</sup>金沢大院薬)

【序】薬物のアルブミン結合は、血中薬物濃度を支配する第一因子である。これまでのアルブミン-薬物平衡研究法は、蛍光、透析法など、平衡を乱す欠点がある。pH電極法は非破壊測定で、正確な測定が期待でき、金属イオンも測定できる。我々はpH滴定をヒト血清アルブミンHSAの薬物サリチル酸SALおよび銅(II)結合に適用し、血中に2mMで存在するCaが重要な働きをしていることを突き止めた。



ヒト血清アルブミン(HSA)の結晶構造

【実験】pH滴定は25°C, I = 0.1(KCl)下, 50 μMヒト血清アルブミン(HSA) + 薬物A, B + HCl溶液10mLについて0.1M KOHを用いてすべての組合せについて行い, Mp(HSA)q(drug)rHs種の総安定度定数βpqrsを得た。βpqrsを用いてシミュレーションし, pH変化と血清下での濃度依存性を得た。

【結果・考察】0.6mM HSA, 2.5mM Caの血清条件ではHSAのほとんどはCaと結合して1Caと少量の2Ca錯体を形成し, 事実上Ca-HSAと見なうることが判明した。サリチル酸SALは, HSAに1SALと2SALがほぼ同時に形成されるのに対し, Caが存在する場合は1SAL-Ca, ついで2SALがCaを追い出して形成され, 低濃度ではCaとの相乗作用, 高濃度では競合作用が見られた。濃度により正反対の薬物間相互作用を認めたのは初めてと思われる。同様のことは薬物Cu(II), Zn(II)についても見られ, 血清中の薬物のアルブミン結合を検討する上で, HSAではなく, HSA-Caを使用することが必須と考えられた。