

○小谷 明<sup>1</sup>

<sup>1</sup>金沢大院薬

アルブミンが運搬する薬物・金属の血中濃度はアルブミンとの結合により支配される。これまでのアルブミン-薬物研究法は、蛍光、透析法など、平衡を乱す欠点がある。我々は非破壊測定可能なpH電極法をヒト血清アルブミンHSAの薬物・金属結合に適用し、アルブミン結合した金属が薬物・金属結合に大きな影響を及ぼし、アルブミン上で金属-金属, 金属-薬物間相互作用をしていることを突き止めた。

pH滴定は25°C, I = 0.1(KCl)下, 50  $\mu$  Mヒト血清アルブミン(HSA)+薬物・金属A,B+HCl溶液10mLについてすべての組合せについて行い, 三元(A)p(HSA)q(B)rHs種のH<sup>+</sup>を考慮した総安定度定数  $\beta$  p<sub>qrs</sub>を得た。  $\beta$  p<sub>qrs</sub>を用いてpH, 濃度を変化させて計算し, pH変化と血清pH下での濃度依存性を得た。

pH 7.4, 0.6mM HSA に対してCu(II)が存在するとZn(II)やCa(II)のHSA結合が増加するため, Zn, CaはまずCu-HSAに結合した後にHSAへ結合する。同様な結合の相乗効果は, サリチル酸にも見られ, 炎症薬サリチル酸銅錯体ではサリチル酸単独よりもアルブミン結合が多く, 銅はサリチル酸の薬効の持続性を高めている。以上, アルブミンの多元錯体形成能からアルブミン上での金属-金属間, 金属-薬物間相互作用が初めて示された。アルブミンの持つ物質結合における相乗作用は, 逆に一旦物質が遊離すると次々と遊離する理想的な運搬体の性質を持つことを意味する。このような相乗効果機構の源としてはアルブミン側の構造的な因子が強く示唆され, 薬物のアルブミン結合を金属によって制御できる可能性が示された。