

## 29pmL-009

NMR 測定時に観測される低分子化合物会合体によるアーティファクトのベタイン化合物による軽減

○水越 弓子<sup>1</sup>, 竹内 恒<sup>2</sup>, 阿留多伎 美沙<sup>1</sup>, 刑部 伸彦<sup>1</sup>, 嶋田 一夫<sup>3</sup>,  
高橋 栄夫<sup>4</sup>(<sup>1</sup>バイオ産業情報化コンソーシアム, <sup>2</sup>産総研, <sup>3</sup>東大院薬, <sup>4</sup>横浜市大・生命医)

【目的】創薬研究において NMR は非常に有用なツールである。低分子化合物と生体分子の相互作用を解析する際、測定溶媒には水系のバッファーが一般に用いられるが、化合物の会合体によると考えられるアーティファクトが NMR スペクトル上に検出されることがある。疎水的な化合物は目に見えない微細な会合体を経て凝集、沈殿することが知られている。本研究では会合体の存在を NMR 手法により明らかにすること及びその会合体の生成を阻害する添加剤の可能性を検討することを目的とする。

【方法】キナーゼ阻害剤 SK86002 を例として以下のような実験を行った。凝集体（沈殿）の形成は NMR の測定条件と同じ水系溶媒にとかした際の吸光度の変化により評価した。また 0.1 mM から 1 mM まで濃度を変えた溶液を作製し、NMR により各濃度でのプロトンの選択的または非選択的縦緩和時間測定 ( $T_{1\text{sel}}$ ,  $T_{1\text{nonsel}}$ ) を行った。この比 ( $T_{1\text{sel}}/T_{1\text{nonsel}}$ ) の値は回転相関時間を反映することから、溶液中に存在する分子のみかけの分子量の増減、すなわち会合体の生成がモニターできる。

【結果】水系溶媒に溶かした 1 mM のキナーゼ阻害剤 SK86002 は吸光度の変化から 3 日後には約 50%凝集、沈殿することが分かった。NMR の  $T_{1\text{sel}}$ ,  $T_{1\text{nonsel}}$  の比から濃度依存的に見かけの分子量は増大することが示唆された。またタンパク質可溶性の向上において実績のある添加剤のうち、ベタイン化合物を添加したとき SK86002 凝集体の形成が抑制された。ベタイン化合物を加えた SK86002 溶液の  $T_{1\text{sel}}/T_{1\text{nonsel}}$  の値は加えないときと比べて小さい値を示した。さらにベタイン化合物を加えて NMR による低分子化合物と生体分子との相互作用解析の測定を行ったところ会合体によると考えられていたアーティファクトの低減が認められた。