

26G-pm03

フェニル酪酸ナトリウムの血清アルブミン結合に関する構造化学的考察

○榎田 泰介¹, 山崎 啓之^{1,2}, 岡本 侑子¹, 田口 和明¹, 宮本 秀一¹, 丸山 徹^{3,4}, 瀬尾 量^{1,2}, 小田切 優樹^{1,2} (¹崇城大薬, ²崇城大 DDS 研, ³熊本大院薬, ⁴熊本大薬育薬フロンティアセンター)

【目的】フェニル酪酸ナトリウム (PB) は尿素サイクル異常症治療薬として用いられているが、その血漿タンパク結合に関する検討は少なく、また薬物動態との関連性も明らかにされていない。そこで本研究では、PB のタンパク結合特性を詳細に解析することを目的とした。

【方法】限外ろ過法ならびに平衡透析法を用いて、ヒト血漿中における PB の結合タンパク質の同定と結合パラメータの算出を行うとともに、熱力学的パラメータを算出し結合様式を推定した。また、蛍光プローブ置換実験、アルブミンの部位特異的変異体を用いた結合実験、MOE-ASEDock によるドッキングシミュレーションにより、アルブミン分子上における PB の結合サイトの同定を行った。さらに、PB の代謝物および関連構造の化合物についても検討を加えた。

【結果と考察】PB はヒト血漿中においてアルブミンに強く結合することが明らかになった。熱力学的解析の結果、PB の結合は発熱的でエンタルピーに支配されており、水素結合や van der Waals 力等が結合に関与していると推察された。また、代謝物及び関連化合物の結合を評価した結果、結合には一定の炭素鎖長と末端のカルボキシル基の存在が重要であり疎水性相互作用と静電的相互作用の関与が示唆された。蛍光プローブ置換実験の結果、PB はアルブミン分子上のサイト II に結合していると考えられた。さらに、部位特異的変異体を用いた結合実験とドッキングシミュレーションの結果から、PB はサイト II 領域の Tyr411 および Arg410 と相互作用している可能性が強く示唆された。以上、本結果は、PB のタンパク結合とその薬物動態ならびに薬効・副作用との関連性を明確にする上で有用な基礎資料になるものと考えられる。