

28X-am01

アルブミン分子上のアリピプラゾール結合サイトのマイクロ環境解析

○櫻間 啓基¹, 田口 和明¹, 門脇 大介^{1,2}, 瀬尾 量^{1,2}, 小田切 優樹^{1,2}, 山崎 啓之^{1,2} (1崇城大薬, 2崇城大 DDS 研)

【目的】アリピプラゾール (APZ) はキノリノン骨格を有する新規抗精神病薬である。これまでに我々は、APZ がヒトアルブミン分子上のサイト II に結合することを明らかにした。本研究では、APZ のサイト II における結合様式の推定や結合に及ぼすアルブミンの構造変化の影響を検討し、APZ のサイト II 結合の詳細を解析した。

【方法】平衡透析法を用いて、ヒト、ウシ、ウサギ、ラットアルブミンへの APZ の結合性を評価し、サイト II に結合することが知られているイブプロフェンおよびジアゼパムの結果と比較した。また、円二色性 (CD) スペクトル法により、APZ 結合におよぼす脂肪酸添加の影響についても検討した。

【結果および考察】平衡透析法を用いた検討により、ウシ、ウサギ、ラットアルブミンへの APZ の結合はヒトアルブミンへの結合に比較して弱く、この結果はジアゼパムの結果と類似していた。さらに、CD スペクトル法による検討の結果、APZ-ヒトアルブミン混合系で誘起された 265nm 付近の正のコットン効果が、長鎖脂肪酸の添加とともに消失し、255nm 付近に新たに負のコットン効果が誘起されることが示された。これらの結果より、APZ はジアゼパムと類似の様式でサイト II に結合し、さらに、その結合の状態は、長鎖脂肪酸結合により惹起されるアルブミンのコンフォメーション変化の影響を受けるものと推察された。