

ヒト血清アルブミンと 4-フェニル酪酸ナトリウム複合体の X 線結晶構造解析 Structure study of human serum albumin complexed with sodium 4-phenylbutyrate

河合聡人^{1,*a}, 山崎啓之^{1,2,*b}, 小田切優樹^{1,2,*c}

¹ 崇城大学薬学部, 〒860-0082 熊本県熊本市西区池田 4-22-1

² 崇城大学 DDS 研究所, 〒860-0082 熊本県熊本市西区池田 4-22-1

Akito KAWAI^{1,*a}, Keishi YAMASAKI^{1,2,*b} and Masaki OTAGIRI^{1,2,*c}

¹ Faculty of Pharmaceutical Sciences, Sojo University, 4-22-1 Ikeda Nishi-ku, Kumamoto, 860-0082, Japan

² DDS Research Institute, Sojo University, 4-22-1 Ikeda Nishi-ku, Kumamoto, 860-0082, Japan

1 はじめに

4-フェニル酪酸ナトリウム (PB) は尿素サイクル異常症の治療に用いられている医薬品である。さらに最近、この PB が小胞体ストレスによるミスフォールディングの抑制やヒストン脱アセチル化酵素の阻害、肝毛細胆管側膜トランスポータの調節に働くことが示され、尿素サイクル異常症に加えてがんなど他の疾患の治療薬への応用が期待されている。我々の研究グループは、これまでに PB のヒト血漿タンパク質への結合性を調べ、その大半がヒト血清アルブミン (HSA) へ結合していることを明らかにした[1]。さらに、PB は、サイト 2 と呼ばれる HSA の構造中で代表的な薬物結合部位に結合していることを解明した[1]。そこで、PB の結合様式の詳細を明らかにするため、HSA と PB の複合体構造の決定を試みた。

2 実験

HSA-PB 複合体の共結晶は、ハンギングドロップ蒸気拡散法でクラスター結晶を析出させた後、ストリークシーディング法を用いることで単結晶を得ることに成功した。得られた結晶は直接液体窒素に浸すことで急速に凍結した。そして凍結した結晶をビームラインへ持ち込み、波長 0.98 Å の X 線を用いて回折データを収集した。回折データはプログラム HKL2000 [2]を用いて処理した後、分子置換法を用いて HSA-PB 複合体の構造を 2.65 Å で決定した。

3 結果および考察

構造解析の結果、PB の結合部位は HSA のサブドメイン IIIA の 1 ヶ所を同定することができた [3]。そして、この結合部位は、サイト 2 と同位置であり、これまでの実験結果と一致していた。さらに、PB カルボキシ基は、サイト 2 のエントランス部分に存在する Arg410、Tyr411、Ser489 と水素結合する距離に存在していて、アルキル基部分は分子内部の疎水性ポケットに収まっていた (図 1)。この PB の結合部位は他のサイト 2 に結合するイブプロフェンやジアゼパムといった薬物と一致していた。さらに腎および肝障害時に濃度が変動する中鎖脂肪酸やインド

キシル硫酸といった内因性物質とも結合位置が重なっていた。したがって、PB は、腎および肝疾患時に血中の遊離形分率が上昇し、薬物動態が変化することで副作用などが発現する可能性が示唆された。

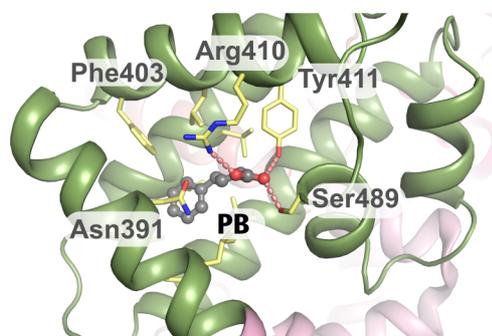


図 1 : PB の結合様式

4 まとめ

PB の HSA への相互作用様式の詳細が明らかになった。この結果は PB の適正使用や適応拡大、さらには新規医薬品の開発において有益な情報となる。

謝辞

本研究成果は、国立研究開発法人医療研究開発機構 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 (創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業) の支援により得られました。本研究課題をご担当いただいた松垣直宏先生をはじめ、放射光実験でお世話になりましたスタッフの皆様に深く感謝申し上げます。

参考文献

- [1] T. Enokida *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, **105**, 1987-1994 (2016)
- [2] Z. Otwinowski and W. Minor, *Methods Enzymol.*, **276**, 307-326 (1997)
- [3] A. Kawai *et al.*, *Biochem. Biophys. Rep.*, **13**, 78-82 (2018)

*a kawai-a@fujita-hu.ac.jp

*b kcyama@ph.sojo-u.ac.jp

*c otagirim@ph.sojo-u.ac.jp