

ヒト血清アルブミンとアリピプラゾール複合体の X 線結晶構造解析 Structure study of human serum albumin complexed with aripiprazole

河合聡人^{1,*a}, 山崎啓之^{2,3,*b}, 小田切優樹^{2,3,*c}

¹藤田医科大学医学部, 〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪 1-98

²崇城大学薬学部, 〒860-0082 熊本県熊本市西区池田 4-22-1

³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^{2,3,*b} and Masaki OTAGIRI^{2,3,*c}

¹Fujita Health University School of Medicine, 1-98 Dengakugakubo, Kutsukake-cho, Toyoake, Aichi 470-1192, Japan

²Faculty of Pharmaceutical Sciences, Sojo University, 4-22-1 Ikeda Nishi-ku, Kumamoto, 860-0082, Japan

³DDS Research Institute, Sojo University, 4-22-1 Ikeda Nishi-ku, Kumamoto, 860-0082, Japan

1 はじめに

アリピプラゾールは統合失調症などの治療に用いられる抗精神病薬で、ドパミン D2 受容体、ドパミン D3 受容体およびセロトニン 5-HT1A 受容体に部分アゴニスト作用を示し、また、セロトニン 5HT2A 受容体に対しては部分アンタゴニスト作用を示す薬剤である。血液中に存在するアリピプラゾールは血漿タンパク質に強く結合していることが知られていて、中でもヒト血清アルブミン (HSA) に強く結合することが分光学的な研究で明らかにされている [1]。しかし、アリピプラゾールの HSA への結合の詳細については未だ不明であった。そこで、我々の研究グループでは、平衡透析法、蛍光プローブ置換法、円二色性分光法を用いた相互作用解析を実施し、アリピプラゾールが HSA 分子のサブドメイン IIIA に存在する薬物結合サイト II に結合することを明らかにした [2]。さらに、X 線結晶構造解析法を用いて HSA とアリピプラゾール複合体の立体構造決定を行い、その詳細な結合様式を解明することに成功した [2]。

2 実験

HSA-アリピプラゾール複合体の共結晶は、ハンギングドロップ蒸気拡散法を用いて、ストリークシーディング法により単結晶として析出させた。得られた単結晶は直接液体窒素に浸すことで急速に凍結し、波長 0.98 Å の X 線を用いて回折データを収集し、XDS プログラムを用いて処理した。構造解析は Molrep プログラムを用いた分子置換法を行い、Coot プログラムを用いたモデル構築、phenix.refine プログラムを用いて twin refinement、TLS refinement を含む構造精密化を行い、最終構造を決定した。

3 結果および考察

HSA-アリピプラゾール複合体の立体構造を 2.28 Å 分解能で決定した。アリピプラゾールの結合部位はサブドメイン IIIA に 1ヶ所観察された。これまでの

研究で、HSA のサブドメイン IIIA には薬物結合部位 II の他、脂肪酸結合部位 3 と 4 が同定されていた。これに照らし合わせると、アリピプラゾールの結合部位は薬物結合部位 II から脂肪酸結合部位 4 の広範囲にわたることが明らかになった。相互作用の詳細は、主に HSA 分子内部に存在するアミノ酸残基との疎水性相互作用であった (図 1)。加えて、アリピプラゾール分子のジクロロフェニルピペラジン基 3 位の塩素原子と Cys392 側鎖の硫黄原子との原子間距離は 3.4-3.6 Å であり、ハロゲン結合による相互作用が示唆された。このハロゲン結合が形成されないアリピプラゾールの塩素原子を水素に置換した化合物を用いて円二色性分光スペクトルを測定すると、スペクトルの形状が大きく変化することから [2]、このハロゲン結合がアリピプラゾールと HSA サブドメイン IIIA 間の相互作用の中で重要な要素の 1 つであることが示唆された。

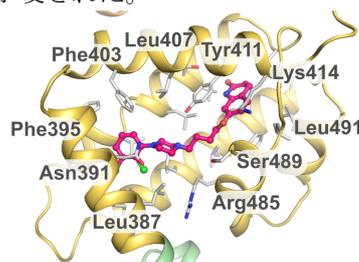


図 1 : HSA とアリピプラゾールの相互作用
謝辞

放射光実験でお世話になりました PF スタッフの皆様へ深く感謝申し上げます。

参考文献

- [1] Yan J., *et al.*, *Carbohydr. Polym.*, **131**, 65-74 (2015)
[2] Sakurama K., *et al.*, *ACS Omega*, **3**, 13790-13797 (2018)

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

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

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