

ヒト血清アルブミンとセフェム系抗菌薬複合体のX線結晶構造解析

Structural study of human serum albumin complex with cephalosporin antibiotics

河合聰人

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

Akito KAWAI

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

1 はじめに

セフェム系抗菌薬は、“セフェムコア”と呼ばれる共通構造を有し、その構造の3位と7位に結合する側鎖構造（3位：R2側鎖、7位：R1側鎖）を変えることで、効果のある細菌種のスペクトラムを拡大させ、且つ、抗菌薬へ耐性を示す細菌にもより効果が得られるように開発されてきた（図1）。これに付随して、セフェム系抗菌薬は薬によって血漿タンパク質への結合割合（血漿蛋白結合率）が大きく異なる薬剤学的な特徴が生じた。この特徴に関して、血漿蛋白結合率が高い薬は共通して主にヒト血清アルブミン（HSA）に結合することまで突き止められていたが、コア構造が似た薬なのになぜ血漿蛋白結合率が異なるのか？という化学的な謎については未解明なままであった。そこで、血漿蛋白結合率が高いセフトリアキソン（結合率95%）とセファゾリン（結合率80%）とHSAの複合体構造を明らかにすることで、この血漿蛋白結合率が異なる構造化学的要因の解明を試みた[1]。

2 実験

HSA-セフトリアキソン複合体及びHSA-セファゾリン複合体の共結晶を、ハンギングドロップ蒸気拡散法、ストリーカシーディング法を用いて調製した。得られた単結晶を用いて、波長0.97 ÅでX線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-セフトリアキソン複合体の立体構造を2.20 Å、HSA-セファゾリン複合体の立体構造を2.50 Å分解能で決定した（図2）。セフトリアキソンおよびセファゾリンはHSAのドメインIBに1分子が結合していて、両者ともセフェムコア構造に存在するC8カルボニル基とC4カルボキシ基がHSAのArg117側鎖と水素結合を形成していた（図3）。加えてセフトリアキソン複合体では、R2側鎖のトリアジン環とHSAのHis146側鎖が水素結合を形成していた。この2つの複合体間でセフェム系抗菌薬とHSAの相

互作用の違いを調べると、セフトリアキソン複合体のTyr161残基の側鎖がセファゾリン複合体や基質フリー構造と比べて約80°回転していることがわかった。このTyr161残基の回転はセフトリアキソンのR1側鎖の構造が分岐した嵩高い構造になっていることに起因していて、従来のTyr161位置ではR1側鎖と立体障害が生じるため、回転により回避したものと考えられた。さらにTyr161残基の回転はセフェム系抗菌薬のR2側鎖を収納しているポケット形状を変化させ、セフェムコアからR2側鎖がつながるリンカ一部分の収納部位が狭窄することが明らかになった。

4 まとめ

HSAとセフェム系抗菌薬の相互作用は主にセフェムコアに起因し、共通していることが示唆された。そして、血漿蛋白結合率の差は、セフェム系抗菌薬のR2側鎖の構造に由来していて、Tyr161残基の回転によって生じる狭窄部分を回避することのできる薬であることが示唆された。

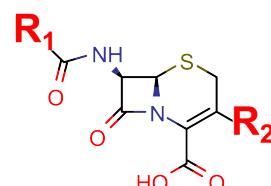


図1：セフェムコアの構造

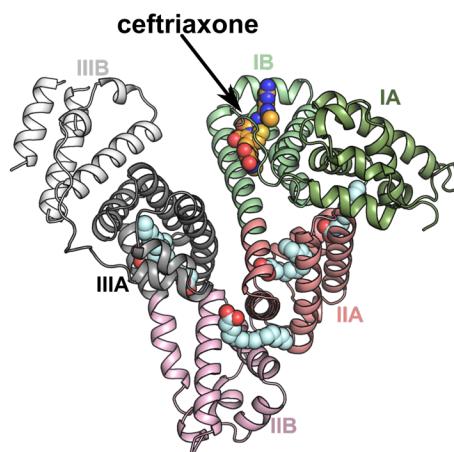


図2：HSA-セフトリアキソン複合体の構造

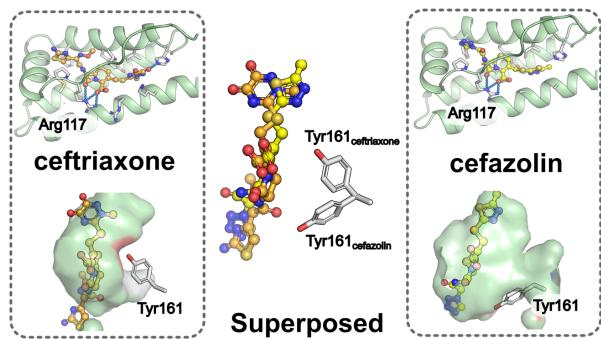


図3：薬物結合部位

(左) セフトリアキソン複合体

(右) セファゾリン複合体

謝辞

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

参考文献

- [1] A. Kawai *et al.*, *J. Med. Chem.* **67**, 14175–14183 (2024).

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