

ヒト血清アルブミンとナテグリニド複合体の X 線結晶構造解析 Structure study of human serum albumin complex with nateglinide

河合聡人^{1,*}, 山崎啓之^{2,3}

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,*}, and Keishi YAMASAKI^{2,3}

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

即効型インスリン分泌促進薬ナテグリニドは、2 型糖尿病の治療薬として用いられる薬物であり、血液中ではその約 98% がヒト血清アルブミン (HSA) を主とする血漿タンパク質に結合している。これまでに我々の研究グループでは、ナテグリニドが HSA のサブドメイン IIIA に、結合定数 $(7.99 \pm 1.57) \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ ($n = 0.89 \pm 0.03$) で結合することを報告している [1]。しかし、その詳細な相互作用様式については不明なままであった。そこで、ナテグリニドと HSA との詳細な結合様式を明らかにするため、X 線結晶構造解析を用いて HSA-ナテグリニド複合体の立体構造決定を試みた [2]。

2 実験

HSA-ナテグリニド複合体の共結晶を、ハンギングドロップ蒸気拡散法により作製し、ストリークシーディング法を用いて単結晶を得た。X 線回折データは、波長 0.98 Å の X 線を用いて収集し、XDS プログラムにより処理した。構造解析は Molrep プログラムを用いた分子置換法により行った。その後、Coot プログラムを用いてモデル構築を行い、phenix.refine プログラムにより構造を精密化した。

3 結果および考察

HSA-ナテグリニド複合体の結晶構造を 2.80 Å 分解能で決定した。HSA-ナテグリニド複合体の共結晶は空間群 $P2_1$ に属し、単位格子数は $a = 59.2 \text{ Å}$, $b = 180.4 \text{ Å}$, $c = 60.1 \text{ Å}$, $\beta = 105.6^\circ$ であった。非対称単位中には、2 分子の HSA が含まれていた。構造解析の結果、ナテグリニドは HSA のサブドメイン IIIA に 1 分子が結合していて、結合実験の結果と一致していた。一方で、chain A と chain B では、ナテグリニドのカルボキシ基を中心として、シクロヘキサン環とフェニル環が反転したような異なる配向で、それぞれの結合ポケットに収まっていた (図 1)。そこで、これら 2 つの配向が溶液中でも形成され得るかを検

討するため、それぞれの配向を初期構造として分子動力学計算を実施し、molecular mechanics Poisson-Boltzmann surface area 法により結合自由エネルギー (ΔG) を算出した。その結果、chain A の配向は $\Delta G_{\text{chain A}} = -8.94 \pm 0.03 \text{ kcal/mol}$ 、 $\Delta G_{\text{chain B}} = -10.00 \pm 0.04 \text{ kcal/mol}$ だった。実験的に求めた結合親和性から算出される結合自由エネルギーは $\Delta G = -9.42 \pm 1.85 \text{ kcal/mol}$ と見積もられ、両配向はいずれもエネルギー的に許容されると考えられた。

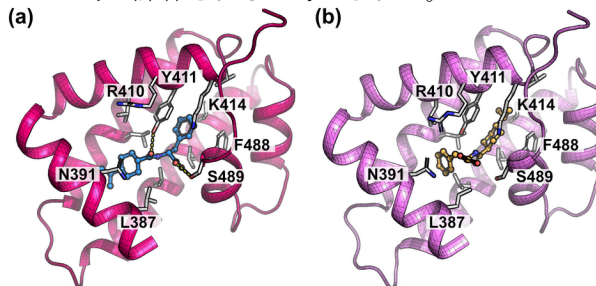


図 1 HSA とナテグリニドの相互作用

(a) chain A (b) chain B

4 まとめ

ナテグリニドは HSA のサブドメイン IIIA において 2 種類の結合様式を示し、これらの配向はいずれも溶液中で形成され得ることが示唆された。

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] Nishi K., *et al.*, *Biol. Pharm. Bull.*, 45, 803–805 (2022)
[2] Kawai A., *et al.*, *ACS Med. Chem. Lett.*, 16, 1619–1625 (2025) selected as the Cover Art.

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