

ヒト α_1 -酸性糖蛋白質 A 体と薬物の複合体結晶構造Crystal structures of the A variant of human α_1 -acid glycoprotein and drug complexes

中村照也*, 丸山徹, 山縣ゆり子
熊本大学大学院生命科学研究部

〒862-0973 熊本市中央区大江本町 5-1

1 研究背景

α_1 -酸性糖蛋白質 (AGP) は、疎水性化合物の輸送蛋白質群であるリポカリンファミリーに属し、183のアミノ酸残基から構成され5本のN結合型糖鎖を有する血清蛋白質である。AGPは、臨床で用いられている実に多くの薬物と結合し、さらに、生体反応の急性期(ストレス、炎症、腫瘍等)に血中および組織中で著しく増加するという特徴を持つ。よって、AGPは炎症・疾患時の薬物結合の主要因子の1つといえ、薬物の体内動態、薬理発現を考える上で、AGPの薬物結合機構の解明は重要である。

AGPには、2つのバリエーション(F1*S体とA体)が存在し、これらのアミノ酸配列は88%という高い相同性を示すが、F1*S体とA体の薬物に対する結合特異性は大きく異なり、薬物結合の選択性がみられる。その一例として、A体は、主に三環系抗うつ薬としての共通骨格を持つアミトリプチリンなどに対して高い親和性を有する。一方、F1*S体は、A体とは異なり、実に様々な骨格の化合物に対して高い親和性を示すという幅広い薬物結合性を有する。この様に、炎症・疾患時の発現量の変動に加え、バリエーション間での結合選択性がみられるAGPの薬物結合を理解するには、バリエーションそれぞれの薬物結合機構を解明することが必要不可欠である。

今回は、AGP A体と3種の薬物(アミトリプチリン、クロルプロマジン、ジソピラミド)との複合体の結晶構造を決定し、AGPの薬物結合選択性の構造学的知見を得たので報告する[1]。

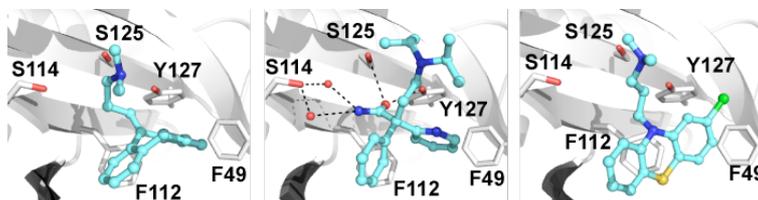
2 実験

A体とアミトリプチリン複合体結晶、クロルプロマジン複合体結晶はBL5Aにおいて、ジソピラミド複合体結晶はBL17AにおいてX線回折実験を行った。アミトリプチリンおよびジソピラミド複合体結晶は空間群C2に属し、クロルプロマジン複合体結晶は空間群P2₁2₁2₁に属していた。これら複合体の構造解析は、既に精密化を完了していたアポA体の構造をサーチモデルとした分子置換法により行い、最終的に2.15~2.20 Å分解能の結晶構造を得た。なおF1*S体のアポ体の結晶構造は、Skerraのグループにより決定されている[2]。

3 結果および考察

アミトリプチリンとジソピラミドは、A体に特異的に結合する薬物であり、アミトリプチリンとジソ

ピラミドの芳香環部位は、A体の薬物結合部位の底に結合し、Phe49やPhe112をはじめとする数多くの残基との相互作用により認識されていた(図)。また、薬物結合部位に位置するSer114はF1*S体ではPheに置換されており、これら2つの薬物がA体で見られた結合様式でF1*S体に結合すると、F1*S体のPhe114と立体障害を引き起こすことから、アミトリプチリンとジソピラミドは、A体に特異的に結合することが構造からも示された。一方、クロルプロマジンは、上述した薬物結合部位に結合していたものの、その芳香環部位は、アミトリプチリンとジソピラミドの芳香環に対して垂直に入り込んでおり、異なった結合様式で結合していた(図)。この構造からクロルプロマジンのF1*S体での結合様式を予測すると、アミトリプチリンやジソピラミドで見られたような立体障害は見られず、クロルプロマジンがA体と同様にF1*S体にも結合することが説明できる。このように、A体の薬物複合体構造から、AGPバリエーション間の薬物選択性の構造学的知見を得た。



図：A体における薬物結合様式(左から、アミトリプチリン、ジソピラミド、クロルプロマジン)

謝辞

本課題は、崇城大学薬学部 小田切優樹教授、熊本大学大学院生命科学研究部 薬物動態制御学・医療薬剤学分野との共同研究で行いました。X線回折実験を行うにあたり、ご協力頂きましたPFスタッフの方々に感謝申し上げます。

参考文献

- [1] K. Nishi, T. Ono, T. Nakamura, N. Fukunaga, M. Izumi, H. Watanabe, A. Suenaga, T. Maruyama, Y. Yamagata, S. Curry, M. Otagiri, *J. Biol. Chem.* **286** (2011) 14427-14434.
[2] D. L. Schonfeld, R. B. Ravelli, U. Mueller, A. Skerra, *J. Mol. Biol.* **384** (2008) 393-405.

* tnaka@gpo.kumamoto-u.ac.jp