





崇城大学大学院
薬学研究科委員会

研究科長 原武 衛 殿

論文審査委員
主査 山崎 啓之



論文審査結果の報告（甲）

論文提出者	櫻間 啓基 （ 1631D02 ）
論文題名	アリピプラゾールのヒト血清アルブミン結合に関する 構造化学的研究
審査委員	主査 教授 山崎 啓之 
	副査 教授 門脇 大介 
	副査 教授 下野 和実 
	副査 准教授 大栗 誉敏 

論文審査結果の要旨

アリピプラゾール（ARP）は新規の抗精神病薬として上市後約20年経過するが、依然、世界中で広く使用されている。また、ARPは、長期に、かつ、幅広い年齢層で服用されており、今後も使用量の増加が予測されている。一方、ARPの血漿タンパク結合に関する情報は限られており、疾患時あるいは他薬の併用時の薬物動態、薬効の変動や副作用の発現をタンパク結合に関する知見に基づいて理解することは困難な状況にある。そこで、本研究では、血漿中でのARPの主要結合タンパク質とされるヒト血清アルブミン（HSA）への結合特性について詳細に検討した。以下に得られた知見を要約する。

- 1) ARPのHSAへの結合パラメータを算出した結果、ARPはHSAに極めて強く結合し、1:1の複合体を形成することが明らかとなった。また、構造活性相関、分光学的解析、熱力学的解析等の結果から、ARPのHSAへの結合に、疎水性相互作用が関与している可能性や、ARP構造中のジクロロフェニルピペラジン基3位の塩素原子が重要な役割を果たしている可能性が示された。
- 2) ARPのHSA分子上における特異的な結合サイトとしてサイトIIが同定され、ARPがTyr411近傍に結合している可能性が示された。さらに、アルブミン結合における種差が、同じく塩素原子を構造中に有するジアゼパムと類似していたことから、ARPのHSAへの強い結合性や種差の要因に塩素原子が関与している可能性が示された。以上

の結果の妥当性を検討する目的で、X線構造解析を行った結果、ARPは、サイトIIの疎水ポケットに位置しており、ARPのジヒドロキノリン部位のフェニル基は、Tyr411のフェニル基と π - π 相互作用する可能性が示された。また、ARPのジクロロフェニルピペラジン基3位の塩素原子とHSA分子上のCys392の硫黄原子がハロゲン結合を形成している可能性も示された。

- 3) 腎疾患、肝疾患や糖尿病等の病態下におけるHSAの構造変化(HSAの酸化、糖化)や内因性物質(尿毒症物質、脂肪酸、ビリルビン)の増大が、ARPのHSAへの結合性に及ぼす影響を検討し、いずれの場合も、ARPの結合性が低下することが明らかとなった。特に、ARPと同様、サイトIIに結合するインドキシル硫酸(尿毒症物質)および中鎖脂肪酸(オクタン酸)は競合阻害により、顕著にARPの結合を低下させた。以上の結果より、病態時においてARPの血漿タンパク結合が変化する可能性を明らかにした。特に腎疾患時においてはHSAの構造変化に加え、尿毒症物質や脂肪酸の蓄積がARPの血漿タンパク結合を顕著に低下させ、ARPの体内動態や薬効の変化、副作用の発現につながる可能性が示された。

以上のように、本研究では、ARPのタンパク結合、特にHSAへの結合特性や結合サイトのマイクロ環境が明らかになった。さらに、疾患時におけるARPのタンパク結合性変化についての知見も得られた。本知見は、実臨床においてARPの薬物動態や薬効の変動および副作用を予測する上で有用な基礎資料になると考えられる。また、本研究によりサイトIIに結合する薬物の構造上の特徴や種差の要因が解明されたことから、本知見は、市販薬に限らず、開発段階にある薬物のタンパク結合特性の予測にもつながる貴重な情報であると考えられる。

最終試験結果の要旨

本論文は、研究の目的・背景が明確で、得られた結果も有益なものであり、博士の学位論文としての内容を満たし、加えて審査委員会及び公聴会においても実りある議論がなされた。以上の結果に基づき、本論文提出者は、博士(薬学)の学位を得る資格があると判定した。