

## 論文要旨

| 区分   | 甲 | 氏名 櫻 間 啓 基 |
|--|---|------------|
| <p data-bbox="209 450 338 483">論文題名</p> <p data-bbox="260 499 1254 533">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</p> <p data-bbox="260 551 823 584">(論文題名が外国語の場合は和訳を付けること)</p> <p data-bbox="209 642 368 676">論文の要旨</p> <p data-bbox="158 685 1449 1151">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予想することは困難である。また、実際にこれらの変動が起きた場合についても同様にその原因を考察することは現段階では不可能である。このような背景のもと、本研究では、ARP の HSA における結合特性の解明を行うことを目的とした。さらに、結合特性の詳細を明らかにするために、結合サイトの同定ならびに結合サイトのマイクロ環境を推定した。また、病態時における HSA の翻訳後修飾や内因性物質濃度の変動が ARP の結合性に及ぼす影響について評価した。以下に得られた知見を要約する。</p> <p data-bbox="164 1227 692 1261">1) HSA における ARP の結合特性解析</p> <p data-bbox="158 1281 1449 1641">HSA への ARP の結合特性を検討した結果、結合パラメータは、平衡透析法を用いた検討より結合定数 <math>7.51 \times 10^6 \text{ M}^{-1}</math> という高い結合親和性を示し、結合サイト数は 1 であることから 1 : 1 の複合体を形成することが示された。ARP の主代謝物や誘導体を用いた検討により、ARP 分子上のジクロロフェニル基の塩素原子が HSA の結合に重要な役割を果たしていると考えられた。CD スペクトル法を用いた検討により、3 位の塩素原子は結合部位での ARP の配向を決定づける因子となっていることも明らかとなった。ITC を用いた検討から、HSA への ARP の結合においては、疎水性相互作用が重要な役割を果たしている可能性が示された。</p> <p data-bbox="164 1718 860 1751">2) HSA 分子上の ARP 結合サイトのマイクロ環境解析</p> <p data-bbox="158 1771 1449 2022">HSA 分子上における ARP の結合サイトの同定を目的として、蛍光プローブ置換実験ならびに平衡透析法を用いた阻害実験を行った結果、ARP はサイト II に結合することが明らかとなった。さらに、部位特異的変異体を用いた検討により、ARP がサイト II の <sup>411</sup>Tyr 残基近傍に結合している可能性が推察された。ARP のアルブミンへの結合における種差は同じく塩素原子を有するジアゼパムの場合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。</p> |   |            |

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において疎水性のアミノ酸残基に囲まれており、ARPのジヒドロキノリン部位のフェニル基は、HSA分子の<sup>411</sup>Tyr残基のフェニル基と $\pi$ - $\pi$ 相互作用することが示唆された。また、ARPのジクロロフェニルピペラジン基の3位の塩素原子とHSA分子上の<sup>392</sup>Cysの硫黄原子とハロゲン結合の形成が示唆された。

### 3) ARPのHSAへの結合に及ぼす病態時各種変動因子の影響

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)ならびに内因性物質(インドキシル硫酸、ビリルビン、オクタン酸、ミリスチン酸)の変化が、ARPのHSAへの結合性に及ぼす影響を検討した。いずれの場合もARPの結合性は低下することが明らかとなったが、特にARPと同様の結合サイトを有するインドキシル硫酸および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。一方、ビリルビンやミリスチン酸ではARPとは異なるサイトに結合することにより、アロステリックにARPの結合を阻害しているものと考えられた。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、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について詳細に解明し、さらに疾患時におけるARPのタンパク結合性も解明された。ARPは、長期に服用され、幅広い年齢層で服用されることから疾患の合併もあり得るが、現在、併用薬や病態時服用の注意事項は少ない。このため、本研究で得られた知見は、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。さらに、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、開発段階におけ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になるであろう。