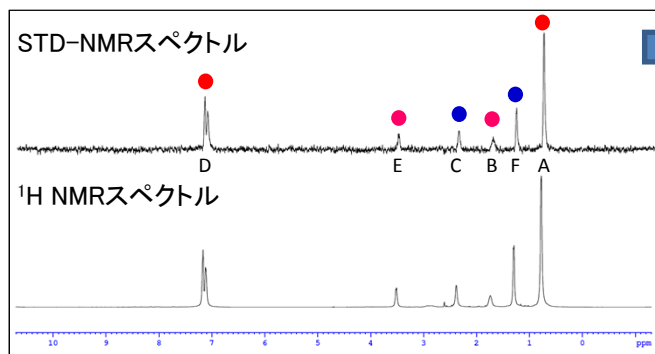


医薬品・診断薬研究における 分子間相互作用の物理化学的解析

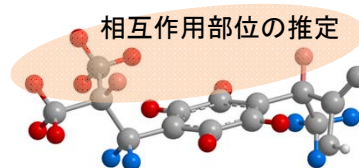
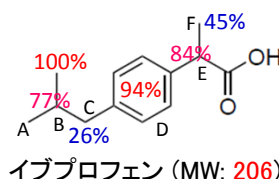
医薬品の薬理作用や診断薬による検出は、抗体・抗原反応といった物質間の分子間相互作用によるものである。分子間相互作用を物理化学的に解析することで、相互作用に関して分子レベルの評価ができ、医薬品・診断薬の構造や機能の最適化、また品質管理にも応用可能である。

STD-NMR リガンド-タンパク質間の**相互作用の有無を判別**及びリガンド側の**相互作用部位の情報**も得られる

イブuproフェンとヒト血清アルブミン(HSA)の測定例



リガンドのシグナルが観測 → 相互作用 有
シグナルの強度の差 → 相互作用部位情報

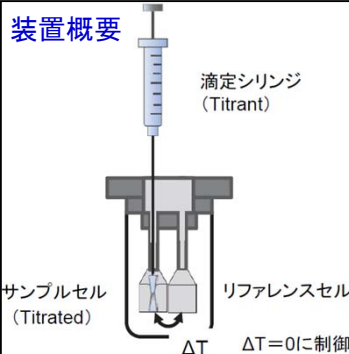
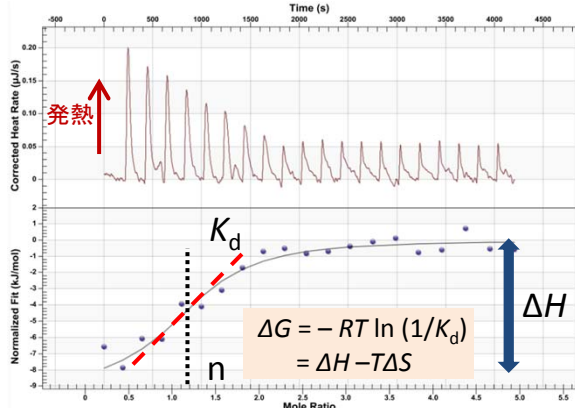


・イブuproフェンは構造全体でタンパク質と相互作用している可能性を示唆

ITC (等温滴定カロリーメトリー)

溶液中の2成分間の相互作用で生じる微小な熱変化を測定し、相互作用の熱力学的パラメータを解析することで、**相互作用様式の情報**が得られる

イブuproフェンとヒト血清アルブミン(HSA)の測定例



サンプル例:
低分子、ペプチド、核酸、タンパク質など

評価項目例:
2分子間相互作用
競合反応
酵素反応速度論解析
タンパク質(抗体)の品質管理
臨界ミセル濃度測定など

各分析手法の比較

熱力学的パラメータ

K_d (mol/L)	3.19×10^{-6}
n	1.19
ΔG (kJ/mol)	-31.4
ΔH (kJ/mol)	-9.2
$-T\Delta S$ (kJ/mol)	-22.2

ΔH : 特異的相互作用 (水素結合、静電結合)
 $-T\Delta S$: 非特異的相互作用 (疎水性相互作用)

イブuproフェンとHSAの相互作用解析結果

- ・ ΔH 、 $-T\Delta S$ 両方の寄与がある
- ・ $-T\Delta S$ の寄与の方が大きい
- ・アルキルやベンゼン環の疎水性相互作用と推定

手法	SPR	ITC	STD-NMR	^{15}N -HSQC perturbation
原理	表面プラズモン共鳴	熱量変化	飽和移動差	シグナルの移動度
固定化・ラベル化	要固定化	不要	不要	要ラベル化
分子量制限	>100 Da	なし	低分子量	低分子量
Affinity	mM~nM	μM ~nM	mM~ μM	mM~ μM
得られる情報	K_d, K_{on}, K_{off}	$K_d, \Delta H, \Delta S, n$	K_d , リガンド側の結合部位	K_d , タンパク質側の結合部位
必要試料量	10 μg 程度	1 mg以上	1 mg程度	1 mg程度