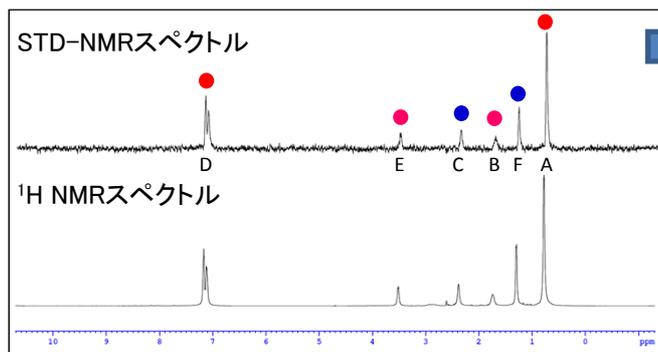


医薬品・診断薬研究における 分子間相互作用の物理化学的解析

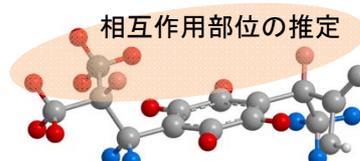
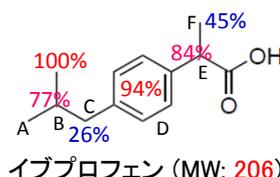
医薬品の薬理作用や診断薬による検出は、抗体・抗原反応といった物質間の分子間相互作用によるものである。分子間相互作用を物理化学的に解析することで、相互作用に関して分子レベルの評価ができ、医薬品・診断薬の構造や機能の最適化、また品質管理にも応用可能である。

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

イブプロ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

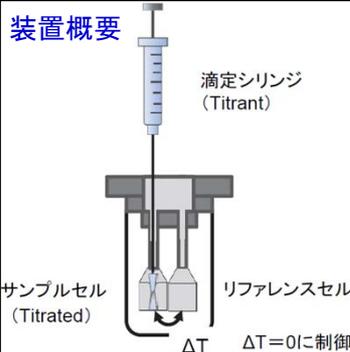
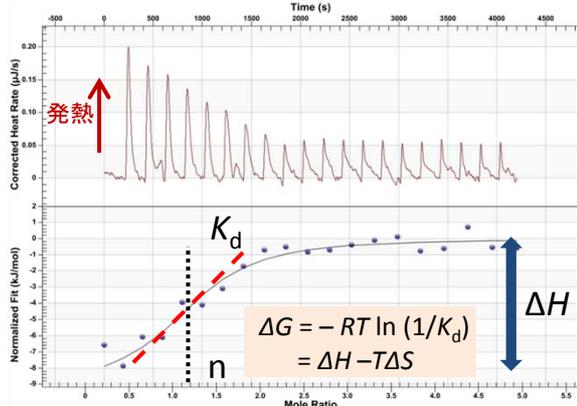


・イブプロフェンは構造全体でタンパク質と相互作用している可能性を示唆

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

イブプロ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)

イブプロフェンと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 |