

<p style="text-align: center;">解 説</p>
--

## 薬物と血清アルブミンの相互作用

甲佐貴光, 渡邊博志, 小田切優樹\*

(受取日: 1998年9月18日, 受理日: 1998年9月28日)

### Interaction of Drug with Serum Albumin

Takamitsu Kosa, Hiroshi Watanabe and Masaki Otagiri

(Received September 18, 1998, Accepted September 28, 1998)

This review is written to evaluate the possible utility of thermal measurement in the interaction study of drug with serum albumin. DSC measurement showed that species difference exist with respect to the conformational stability and the mechanism of unfolding pathway for mammalian albumin. In addition, the existence of three binding sites on human serum albumin molecule was confirmed from flow microcalorimetry. Moreover, the chemical and biological stability of oxidized albumin was mentioned. This discussion will be useful in the development of knowledge about structure and function of biopolymers including serum albumin.

#### はじめに

熱量測定は、蛋白質の構造や機能に関し、他の手法では得られない重要な情報を与える。例えば、蛋白質がより不安定な状態、すなわち“揺らぎ”が増したとき、その蛋白質の熱量吸収は著しく減少する。また、高分子もしくは医薬品などの低分子との相互作用の際、相互作用の部位や推進力に何らかの変化が起こった場合、熱量吸収はその変動を最も鋭敏に反映する手法の1つである。ここでは、医薬品の体内動態過程のうち、分布に深く関与する血清アルブミンの構造と機能（薬物結合能）について取り上げ、その概要を述べるとともに、示差走査熱量測定法（DSC法）による構造解析およびフロー型熱量計を用いた微小熱量測定法などの熱力学的検討より得られる医薬品との相互作用の情報について記述する。

#### 1. 血清アルブミンの構造

ヒト血清アルブミン（HSA）は585個のアミノ酸からなる、分子量約66.5 KDaの1本鎖球状蛋白質で、分子内に3つのドメイン、9つのループならびに17本のジスルフィド結合をもつ。<sup>1)</sup> X線結晶構造解析より観察されるHSAの構造はheart型をしており、ドメインIIを中心に折りたたまれた構造形態をとっている。<sup>2)</sup> このようなHSAの構造解析は数々の手法により試みられており、DSCによる熱量測定も複数の研究グループによって行われている。蛋白質が惹起する数々の構造変化を考えた場合、立体構造が強度にほぐれた状態（unfolding state）とnative stateの構造情報を評価することは必須であると考えられるが、DSCはこのような構造情報を与える有力な手段となる。HSAの場合、DSCより算出した熱変性時における熱力学的パラメータは、熱転移温度 $T_m$ が約60℃、転移エンタルピー変化 $\Delta H_{cal}$ が約

熊本大学薬学部薬剤学研究室：〒869-0973 熊本市大江本町5-1

Department of Pharmaceuticals, Faculty of Pharmaceutical Science, Kumamoto University, Oe-honmachi 5-1, Kumamoto 869-0973, Japan

© 1998 The Japan Society of Calorimetry and Thermal Analysis.

165 kcal mol<sup>-1</sup>, 熱容量 $\Delta C_p$ が約0.356 kcal mol<sup>-1</sup> K<sup>-1</sup>であった。これと同時に算出される van't Hoff のエンタルピー変化 $\Delta H_v$ により, HSA は, pH 7.4 の条件下, 未変性状態から変性状態へと一気に転移する二状態転移を惹起しているものと思われる。

血清アルブミンは種間で約80%のアミノ酸一次配列の相同性を示すが, 上述の熱力学的パラメータは種間でかなり異なる (Table 1)。<sup>3)</sup> ウシおよびラットの $\Delta H_{cal}$ は, 他種と比較すると若干値が低く, 熱安定性がやや低いものと思われる。興味深いことに, 変性過程の指標となる $\Delta H_v/\Delta H_{cal}$ の値は, ヒト, ウシ, ラットとは異なり, イヌやウサギでは約0.3と, 顕著に低い値を示した。一般に,  $\Delta H_v/\Delta H_{cal}$ の値が1より低い場合は, 分子内のドメイン構造などが個別に転移する多状態転移を, 1に近い場合は, 蛋白質分子全体が一挙に変性状態へと転移する二状態転移, 1より大きい場合は, 変性挙動が他分子にもおよび, 複数の分子間で凝集体などを形成する転移を示すと考えられている。したがって, 二状態転移を示すヒト, ウシ, ラットとは対照的に, イヌ, ウサギでは, 分子内の3つのドメインが個別に転移する多状態転移を示しているものと考えられる。HSA の X線結晶構造と, Hoらにより報告されたウマ血清アルブミンの X線結晶構造<sup>4)</sup>を比較しても明らかなように, アルブミ

ンの基本的な構造は, 種間でほぼ同一であると考えられる。それにもかかわらず, このように変性機序や構造安定性が変化するの, わずかな分子内相互作用の差異のためであ

**Table 1** Thermodynamic parameters obtained from DSC for different albumins at pH 7.4.<sup>3)</sup>

species	$T_m / ^\circ\text{C}$	$\Delta H_{cal} / \text{kcal mol}^{-1}$	$\Delta H_v/\Delta H_{cal}$
human	59.65 ± 0.05	166.3 ± 3.2	0.69 ± 0.01
bovine	56.80 ± 0.27	152.3 ± 9.9	0.70 ± 0.02
dog	59.50 ± 0.10	168.7 ± 8.1	0.40 ± 0.03
	57.89 ± 0.05 <sup>a)</sup>		
	60.79 ± 0.06 <sup>b)</sup>		
rabbit	57.78 ± 0.36	164.5 ± 14.2	0.34 ± 0.03
	56.45 ± 0.10 <sup>a)</sup>		
	64.56 ± 0.11 <sup>b)</sup>		
rat	57.63 ± 0.37	132.0 ± 4.4	0.70 ± 0.06

The values represent the mean ± S.D. (n = 4).

a) represent the value of  $T_{m1}$  obtained from deconvolution analysis.

b) represent the value of  $T_{m2}$  obtained from deconvolution analysis.

**Table 2** Thermodynamic parameters of different albumins depending on pH obtained from differential scanning calorimetry.<sup>6)</sup>

species	6.0	7.0	7.4	8.0	8.8
$T_m / ^\circ\text{C}$					
human	60.77 ± 0.52	61.13 ± 0.08	59.65 ± 0.05	58.49 ± 0.01	59.13 ± 0.01
bovine	61.51 ± 0.02	59.56 ± 0.25	56.80 ± 0.27	53.40 ± 0.44 <sup>a)</sup>	50.68 ± 0.16
				61.04 ± 0.40 <sup>b)</sup>	59.89 ± 0.14
dog	58.58 ± 0.12	60.68 ± 0.27	59.50 ± 0.10 <sup>c)</sup>	58.15 ± 0.13	57.66 ± 0.03
rabbit	57.55 ± 0.05	59.75 ± 0.08	57.78 ± 0.36 <sup>c)</sup>	57.21 ± 0.37	59.04 ± 0.62
rat	57.14 ± 0.08 <sup>a)</sup>	58.87 ± 0.73 <sup>a)</sup>	57.63 ± 0.37	57.00 ± 0.06 <sup>a)</sup>	— <sup>d)</sup>
	69.59 ± 0.07 <sup>b)</sup>	69.34 ± 0.43 <sup>b)</sup>		68.85 ± 0.05 <sup>b)</sup>	
$\Delta H_{cal} / \text{kcal mol}^{-1}$					
human	133.5 ± 12.0	176.0 ± 14.1	166.3 ± 3.2	127.0 ± 5.7	130.5 ± 4.9
bovine	135.5 ± 3.5	157.0 ± 9.9	152.3 ± 9.9	75.5 ± 5.4	50.4 ± 5.4
dog	111.5 ± 4.9	171.0 ± 5.3	168.7 ± 8.1	113.0 ± 4.2	84.9 ± 3.5
rabbit	144.5 ± 0.7	182.0 ± 1.0	164.5 ± 14.2	123.5 ± 29.0	60.2 ± 5.2
rat	95.0 ± 9.4	119.0 ± 17.8	132.0 ± 4.4	129.0 ± 4.2	— <sup>d)</sup>

a) lower  $T_m$  value of two peaks.

b) higher  $T_m$  Value of second peak to appear.

c) the apparent value of one broad peak: see text.

d) not determined: accurate baselines were not obtained.

ろうと思われる。

ところで、HSA およびウシ血清アルブミン (BSA) は pH 依存的な構造変化、いわゆる N-B 転移を惹起することが知られている。<sup>5)</sup> この構造変化は、この pH 域に解離基を有する His 残基によるものと考えられており、各種アルブミンにおいても、これと類似の構造変化が起こっているものと思われる。このとき生じる構造変化は、さほど大きくないものと考えられるが、DSC により算出した熱力学的パラメータは、pH 依存的に著しく変化した (Table 2)。<sup>6)</sup> この表から、中性領域ではパラメータに大きな変化は観察されなかったが、弱アルカリ性領域においては、ヒトを除くすべての種で顕著な  $\Delta H_{cal}$  の低下が認められた。このことは、各種アルブミンが、この pH 域で、分子内部に埋もれた疎水性部分を大きくロスしていることを示すものであり、His 残基の解離状態の変化により、水素結合などの分子内相互作用が一部失われ、蛋白質構造全体が大きく揺らぎを増したことを示唆しているものと思われる。このことは、表中には示していないが、中性付近では 1 に近かったヒト、ウシ、ラットにおける  $\Delta H_d/\Delta H_{cal}$  の値が、弱アルカリ性 pH において 0.3 程度にまで減少し、分子内ドメインが個別の変性挙動をとるようになったことにも現されていると考えられる。このように、DSC による熱量測定は、蛋白質の構造に関し、高感度にさまざまな情報を与える。得られる情報は蛋白質化学の視点から興味深いものであるが、構造変化を介するアルブミンの機能を評価する際にも重要であるものと思われる。アルブミンの介在する薬物の生体膜透過機構などもその 1 例であるが、詳細は割愛する。

## 2. 血清アルブミンの薬物結合能

血清アルブミンにはさまざまな機能がある。例えば、浸透圧保持や異物の運搬のような生理学的機能がその代表例である。一方、薬物動態学的見地から考えると、アルブミンの薬物結合能は 1 つの重要な機能と言えるだろう。<sup>7)</sup> HSA には大別して 2 つの薬物結合サイトがあり、それぞれサイト I およびサイト II と呼んでいる。HSA に強く結合する大部分の薬物がこれらの結合サイトに結合することから、HSA 分子上における薬物の競合置換現象をはじめ、HSA に対する薬物結合性が数多くの研究者によって報告されてきた。一方、他の動物種アルブミンにおける薬物結合サイトは近年になって初めて同定と分類が行われ、各動物種アルブミン分子上にも HSA と類似の特異的薬物結合サイトが存在することが明らかとなった。<sup>8)</sup> しかしながら、イヌにおいてはサイト I に相当する結合サイトが、また、ウシ、ウサギ、ラットにおいてはサイト II の中のジアゼパム結合サイトが欠落していることも同時に明らかとなり、立体構造のわずかな違いが、このような差異を生み出す原因となっている

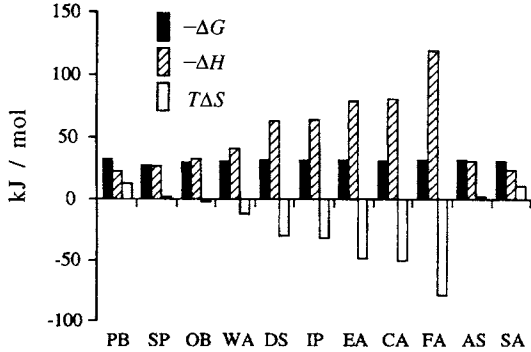
ことをうかがわせる。もちろん、薬物の結合親和性においては、さらに大きな種差が観察される。

薬物の蛋白結合には、疎水の相互作用、静電的相互作用、水素結合、ファン・デル・ワールス力などが関与し、中でも疎水の相互作用の重要性が認められている。これらの相互作用を解明する手段の 1 つに熱力学的検討が行われており、一般にこの手法は、薬物の蛋白結合時の結合様式や結合サイトの性質などの解明に用いられている。<sup>9)</sup>

一般に、リガンドとアルブミンの結合定数は、Scatchard の式から求められる。この結合定数から結合自由エネルギー変化  $\Delta G$  を算出し、種々の温度における  $\Delta G$  値を求めることにより、薬物の蛋白結合に伴うエンタルピー変化  $\Delta H$  およびエントロピー変化  $\Delta S$  をフィッティングにより求めることができる。このようにして求められた数種のリガンドと BSA の相互作用系の熱力学的パラメータを Table 3 に示す。<sup>10)</sup> これらのエンタルピーまたはエントロピー項には、結合に関与するあらゆる熱的エネルギー変化が含まれていることに留意する必要がある。すなわち、Table 3 のデータは (1) BSA と水およびリガンドと水との水素結合の破壊、(2) BSA とリガンドの水素結合の形成、(3) 複合体の周りにおける水構造の再形成などの変化を反映したものである。Table 3 に示すように、一般に、薬物の蛋白結合においては  $\Delta S > 0$  であり、 $\Delta H$  は 0 に近いもしくは負の値をとるとともに、 $\Delta G$  に対する寄与が小さいことが特徴である。このようなデータが得られたときには、結合は疎水性相互作用が主たるものであると見なせる。しかし、メチルオレンジの BSA に対する結合における熱力学的パラメータは、メチルオレンジのベンチルアミンとのイオン対のそれと類似している例もあり、 $\Delta S > 0$  であることから、直感的に疎水性相互作用と速断することは危険である。特に Table 3 のリガンドと異なり、複雑な構造を有する薬物の場合は、疎水性あるいは静電的相互作用の関与の可能性が高いので、熱力学的パラメータとともに他のデータと考えあわせて注

Table 3 Thermodynamic parameters for the interaction between various anionic substances and bovine serum albumin.<sup>10)</sup>

	$\Delta G$ /cal mol <sup>-1</sup>	$\Delta H$ /cal mol <sup>-1</sup>	$\Delta S$ /cal mol <sup>-1</sup> deg <sup>-1</sup>
Cl <sup>-</sup>	-2220	400	8.7
SCN <sup>-</sup>	-4100	0	13.8
Octylsulfonic acid	-5010	0	16.7
Decylsulfonic acid	-6030	-2000	13.3
Methyl orange	-6410	-2100	14.5
Azosulfathiazole	-7150	-2000	17.1



**Fig.1** Molar free energy ( $-\Delta G$ ), molar enthalpy ( $-\Delta H$ ), and molar entropy ( $T\Delta S$ ) changes for the first class of binding sites of anionic drug binding to HSA in 1/30 M phosphate buffer (pH 7.4) at 37 °C.<sup>8)</sup>

Abbreviations are follows: PB; phenylbutazone, SP; sulfinpyrazone, OB; oxyphenbutazone, WA; warfarin, DS; dansylsarcosine, IP; ibuprofen, EA; ethacrynic acid, CA; clofibrac acid, FA; flufenamic acid, AS; acetylsalicylic acid, SA; salicylic acid.

意深く解析することが、正しい結論を導くものと考えられる。

薬物の蛋白結合を測定する方法の中でも、結合による薬物量の変化を間接的に測定する方法として、微小熱量測定法がある。本法ではフロー型熱量計を用いて、一定温度での反応熱を測定する。ポンプを利用して、薬物と蛋白質溶液を別々に一定の流速で試料セル中に送り混合した後、薬物と蛋白質の結合時に発生する反応熱を熱量計で測定する。Akiらは、<sup>11)</sup> サイトIおよびサイトII結合薬物と各種脂肪酸のHSA分子上における結合サイトの特徴づけを、微小熱量計を用いて熱力学的に評価した。ここでは、全薬物濃度に対して結合の反応熱をプロットした滴定曲線より、見かけのエンタルピー変化 ( $\Delta H_{app}$ ) と結合パラメータが得られ、これらの結合パラメータから、高親和性結合サイトのみを考慮して算出した各熱力学的パラメータをFig.1に示す。ここで $\Delta H$ に対して、 $\Delta G$ および $\Delta S$ をプロットすることにより、HSAの薬物結合サイトが3つのグループ (S1, S2, S3) に分類された。すなわち、イブuprofen、フルフェナム酸、エタクリン酸等のサイトII結合薬物の高親和性結合サイトのグループS1、また、サイトII結合薬物の低親和性薬物結合サイトのグループS2、さらにフェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、ワルファリンなどのサイトI結合薬物の高親和性サイトであるグループS3である。グループS1

**Table 4** Thermodynamic parameters of formation of cephalosporin-HSA complex.<sup>12)</sup>

	$K_a$	$\Delta H$	$\Delta G$	$\Delta S$
	/mol <sup>-1</sup>	/kcal mol <sup>-1</sup>	/kcal mol <sup>-1</sup>	/kcal mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>
Cephapirin	1400 ± 80	-7.4 ± 0.2	-4.5 ± 0.1	-9.3 ± 0.5
Cephradine	300 ± 30	-6.6 ± 0.6	-3.5 ± 0.1	-9.8 ± 1.6
Cefamandole	8800 ± 600	-5.8 ± 0.8	-5.6 ± 0.2	-0.4 ± 2.0
Cefazolin				
$K_{a1}$	20,000	-12.25	-6.1	-19.9
$K_{a2}$	300	-7.6	-3.5	-13.2

とS2は、低誘電性溶媒中において、ファン・デル・ワールス相互作用および水素結合の形成に反映される大きな負の $\Delta H$ と $\Delta S$ が認められ、またグループS3においては、疎水性相互作用を反映させる小さい負の $\Delta H$ あるいはわずかな正の $\Delta S$ が認められる。このように、結合サイトにより、相互作用様式に差異があることが明確に示されている。

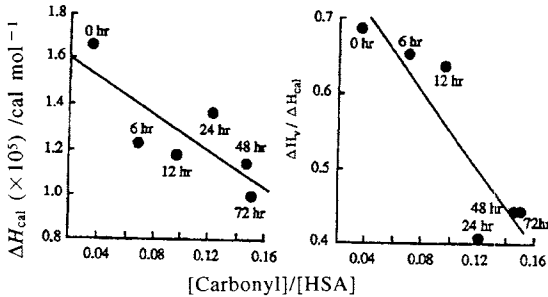
一方、Briandらは、<sup>12)</sup> 数種のセフェム系抗生物質とHSAとの複合体に関し、熱力学的検討を行った。Table 4に示すように、これらすべての相互作用は負の $\Delta H$ と $\Delta S$ 値で示された。ここで観察される負の $\Delta H$ および $\Delta S$ から、この複合体の相互作用は、疎水的相互作用というよりもむしろ静電的相互作用に支配されているものと考えられる。さらに、光学異性体をもつ薬物の結合性について検討した報告もある。Cheruvallathらは<sup>13)</sup> イブuprofenとナプロキセンの各光学異性体とHSAの相互作用に対するオクタン酸の影響を微小熱量測定により検討し、いずれの薬物においても、R体が顕著な影響を受けることを示した。

このように微小熱量測定は、リガンドとの複合体形成時の反応熱を測定することにより、その相互作用の結合定数だけでなく、相互作用様式についての情報も得られる。

### 3. 酸化アルブミンの構造と機能

疾病時において、翻訳後修飾HSAの存在の可能性が示唆されている。例えば、糖尿病下において糖含量が増加し、<sup>14)</sup> また老化や癌等各種疾患時において酸素ラジカル濃度が増加して、<sup>15)</sup> HSAの糖化あるいは酸化が起こることが考えられる。このようなHSAの修飾化は、生体内に存在する過剰の糖やラジカル酸素等の“異物”の攻撃から免疫蛋白質を保護するためのスカベンジャー様役割を果たしていることを示すものかもしれない。

HSAの糖化に関しては、種々の検討がなされてきたが、酸化に関しては、臨床上の重要性にもかかわらず、構造と蛋白結合性の変化について検討された例は極めて少ない。これは従来の*in vitro*における酸化体の調製法が、*in vivo*



**Fig.2** Effect of carbonyl contents of HSA on calorimetric enthalpy ( $\Delta H_{cal}$ ) and ratio of van't Hoff enthalpy to calorimetric enthalpy ( $\Delta H_v/\Delta H_{cal}$ ) of thermal denaturation of HSA.<sup>18)</sup>

状態をほとんど反映していないことによるかもしれない。例えば、放射線照射で蛋白質を酸化する方法<sup>16)</sup>や、アスコルビン酸、酸素存在下、過量の銅や遷移金属の触媒で発生したラジカル酸素で蛋白質を酸化させる金属触媒酸化法<sup>17)</sup>により調製されたHSAでは、過度の酸化反応による蛋白質の断片化や多量体化を引き起こすことが知られている。このような状況では、HSAの薬物結合機能は失われ、HSAはもはや異物と認識され、代謝されていくかもしれない。したがって、HSAの物質運搬体としての機能変化を段階的に検討する必要がある。最近、我々は金属含量を少なくし、過度な酸化が行われないような状態でHSAを金属触媒酸化(MCO化)し、このMCO化HSA(MCO-HSA)の構造およびリガンド結合性に関して検討を行った。<sup>18)</sup>その結果、熱転移温度 $T_m$ は、MCO化に伴って若干の減少を示した。また、変性に伴う吸熱ピークのブロード化およびピーク面積から算出される転移エンタルピー変化 $\Delta H_{cal}$ の減少は、HSAの酸化による秩序だった立体構造の破壊を意味し、熱変性にエネルギーを必要としない不安定な状態になっていることが明らかとなった。事実、Fig.2に示すように、カルボニル含量と $\Delta H_{cal}$ が良好な負の相関を示していることは、MCO化HSAを不安定にしていることを示すものと考えられる。

さらに、転移状態を評価する指標となるvan't Hoffのエンタルピー変化 $\Delta H_v$ と $\Delta H_{cal}$ の比( $\Delta H_v/\Delta H_{cal}$ )を検討したところ、酸化に伴って $\Delta H_v/\Delta H_{cal}$ が減少していくことが明らかになった。すなわち、熱転移がMCO化に伴って多状態転移へと変化していくものと考えられた。これは、酸化に伴い秩序だったHSAの立体構造の破壊が起こり、HSAがドメインごとに熱転移を起こすようになったものと推察された。しかしながら、本実験で用いたMCO-HSAは酸化および熱安定性の程度の違う複数の分子種の集合体である

ため、この影響が $\Delta H_v/\Delta H_{cal}$ 比の減少につながった可能性も否定できないものと考えられる。いずれにしても、 $\Delta H_v/\Delta H_{cal}$ とカルボニル含量の良好な負の相関性は、MCO化が熱転移状態変化に現れるようなHSAの構造変化を惹起したことを良く示しているものと考えられる。事実、マイルドなMCO化では薬物結合性に顕著な変化は認められなかった。

ところで、アルブミンは血中において翻訳後修飾を容易に受け、マクロファージや組織表面に存在するスカベンジャーレセプターによって強く認識され、組織中に速やかに取り込まれ、分解される。このような体内寿命を短縮するアミノ酸残基の修飾は非特異的なものではなく、むしろ特異的なアミノ酸残基の修飾に起因する構造的変化によるものと考えられる。したがって、糖化あるいは酸化を受けるようなアミノ酸残基を部位特異的変異法により他のアミノ酸に置換した、いわゆる安定なミュータントアルブミンの設計は、医学的有効性の向上につながるであろう。当然、このような構造安定性を議論する上で、熱測定が有力な武器になることは言うまでもない。

## おわりに

以上、薬物の体内動態と深く係わり合っている血清アルブミンに関し、その構造と機能について述べた。DSCは、変性に伴う熱の吸収を直接測定することで、蛋白質、核酸、炭水化物および脂質のように複雑な構造を持つ物質の安定性、相互作用およびコンフォメーションについて多くの情報が得られるため、生体高分子の構造と機能の解析に重要な情報を提供する。分子生物学の急速な発展に伴い、種々の生理活性物質の設計が可能となった現在、地道ながら、熱量測定の実務的役割は重要である。すなわち、X線構造解析で得られた“静的”情報をもとに、各種方法を加味した“静的プラス動的”な情報の構築が、薬物-生体高分子相互作用の解析につながり、その際、熱量測定が不可欠であることは明白である。

## 文 献

- 1) V. M. Rosenoren and M. A. Rothschild, *Albumin Structure, Function and Uses*: Pergamon Press (1977).
- 2) X. M. He and D. C. Carter, *Nature* **358**, 209-215 (1992).
- 3) T. Kosa, T. Maruyama and M. Otagiri, *Pharm. Res.* **15**, 449-454 (1998).
- 4) J. X. Ho, E. W. Holowachuk, E. J. Norton, P. D. Twigg and D. C. Carter, *Eur. J. Biochem.* **215**, 205-212 (1993).

- 5) W. J. Leonard Jr., K. K. Vijai and J. F. Foster, *J. Biol. Chem.* **238**, 1984-1988 (1998).
- 6) T. Kosa, T. Maruyama and M. Otagiri, *Pharm. Res.* **15**, 592-598 (1998).
- 7) G. Sudlow, D. J. Birkett and D. N. Wade, *Mol. Pharmacol.* **11**, 824-832 (1975).
- 8) T. Kosa and T. Maruyama, M. Otagiri, *Pharm. Res.* **14**, 1607-1612 (1997).
- 9) 薬物のタンパク結合実験法, 小田切優樹, 杉山雄一編, 廣川書店 (1991).
- 10) I. M. Klotzl, *Ann. New York Acad. Sci.* **226**, 18 (1973).
- 11) H. Aki and M. Yamamoto, *J. Pharm. Sci.* **83**, 1712-1716 (1994).
- 12) C. Briand, M. Sarrazin, V. Peyrot, R. Gilli, M. Bourdeaux and J. C. Sari, *Mol. Pharmacol.* **21**, 92-99 (1982).
- 13) V. K. Cheruvallath, C. M. Riley, S. R. Narayanan, S. Lindenbaum and J. H. Perrin, *Pharm. Res.* **13**, 173-178 (1996).
- 14) N. Iberg and R. Fluckiger, *J. Biol. Chem.* **261**, 13542-13545 (1986).
- 15) B. Halliwell and J. M. Gutteridge, *Arch. Biochem. Biophys.* **246**, 501-514 (1986).
- 16) K. J. A. Davis, *J. Biol. Chem.* **262**, 9895-9902 (1987).
- 17) G. Mary and M. Chevion, *Biochem. J.* **236**, 397-402 (1987).
- 18) 安楽 誠, 山崎啓之, 丸山 徹, 小田切優樹, 第20回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム (1998).

## 要 旨

医薬品の体内動態過程のうち, 分布に深く関与する血清アルブミンの構造と機能 (薬物結合能) について取り上げ, その概要を述べる。さらに, 示差走査熱量測定法 (DSC法) による構造解析およびフロー型熱量計を用いた微小熱量測定法などの熱力学的検討より得られる医薬品との相互作用の情報について記述する。