

30O-am06

ベンズプロマロンの新規代謝物の探索とその肝毒性との関連

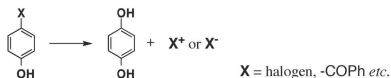
○北川原 弓奈¹, 橋 久美子¹, 高橋 恭子¹, 中村 成夫², 大江 知之¹, 増野 匡彦¹
(¹慶應大薬, ²日本医大)

【目的】当研究室ではこれまでにシトクロム P450 (CYP) により置換フェノール類の様々な置換基が *ipso* 置換される代謝様式を明らかにしてきた (Scheme 1)。尿酸再吸収阻害薬ベンズプロマロン (BBR) はその構造的な特徴から、*ipso* 置換代謝を受け、**1** 及び **2** が生成すると考えられる (Scheme 2)。本研究では肝ミクロソームにより BBR から **1** 及び **2** が生成するかどうかを明らかにすると共に、肝毒性との関連性を検討する。

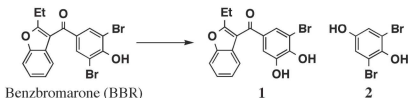
【方法】ベンゾフラン環とフェノール環を Friedel-Crafts 反応で結合後、プロモ化して **1** 及び 6-hydroxybenzbromarone を合成し代謝物標品として用いた。BBR を基質として肝ミクロソーム中で反応を行い、生成物を LC-MS にて測定した。

【結果と考察】LC-MS により代謝物の同定を行ったところ、既知代謝物の 6-hydroxybenzbromarone に加え、新規代謝物として **1** 及び **2** の生成を確認できた。

BBR は副作用として肝毒性を持つことが知られているが、そのメカニズムは明らかになっていない。代謝物 **1** や **2** は構造的に細胞毒性を示す可能性があり、その関連についても検討中である。



Scheme 1



Scheme 2