

29amS-006

光解除性保護基を用いた光制御型硫化水素供与化合物の合成と機能評価

○福島 直樹¹, 家田 直弥¹, 鈴木 孝禎², 宮田 直樹¹, 中川 秀彦^{1,3} (¹名古屋市大学院薬, ²京府医大院医, ³科学技術振興機構さきがけ)

【目的】硫化水素 (H_2S) は腐卵臭を有する毒性ガスとして知られる化学物質であるが、近年生体内ガス状シグナル伝達分子として働くことが知られるようになり、多くの研究者の注目を集めている。 H_2S は体内で生成されることが報告されており、平滑筋弛緩、神経伝達調節、抗炎症、血管新生誘発作用など多様な生理作用を示す。 H_2S を薬剤として使い、様々な疾患の治療法研究に利用できれば有用である。しかし、 H_2S そのものはガス状物質のうえ不安定で毒性があり、取り扱いにくい化合物である。 H_2S の発生を制御できる化合物があれば、 H_2S を安全にかつ簡便に取り扱うことができ、有用であると考えられる。現在、生物試験では、主に $NaSH$, Na_2S といった、無機化合物が H_2S 供与のために用いられているが、これらの化合物は、水溶液中で瞬時に H_2S (HS^-) へ変換され、系全体に作用をおよぼすため、酵素等によって制御された生体内での H_2S 作用を模倣することは困難である。本研究では、光により放出制御可能な H_2S 供与化合物の創製をおこなうことにより、 H_2S 投与の自在な制御が行えると考えた。光は照射のオン・オフによって作用位置・作用時間の調節が容易であり、 H_2S の生体内における新たな生命機能を探るような複雑な実験にも適している。

【方法】我々は光解除性保護基を H_2S に導入した化合物が光制御型 H_2S 供与化合物として機能すると考えた。そこで、光解除性保護基として知られる *o*-ニトロベンジル型、ケトプロフェン型光解除性保護基を硫黄原子に二つ結合した化合物を合成した。光照射による化合物の H_2S 放出能は H_2S 検出法として広く利用されているメチレンブルー法および蛍光プローブ法を用いて評価した。

【結果と考察】ケトプロフェン型光解除性保護基を導入した化合物が紫外光照射依存的に H_2S を放出することを示した。また、合成したケトプロフェン誘導体は血清中においても光による H_2S 放出が制御できることが示された。これらの結果から、ケトプロフェン誘導体は生体試料への利用が可能であり、硫化水素の詳細な生理作用機構解明に貢献する新たな研究ツールとして有用であると考えられる。

