

# 28K-am13S

新規抗高尿酸血症化合物の探索ならびに生物薬剤学的解析

○仁平 拓也<sup>1</sup>, 後 英理<sup>1</sup>, 松田 周作<sup>2</sup>, 岡 周作<sup>2</sup>, 水元 隆博<sup>2</sup>, 佐藤 秀行<sup>1</sup>, 世戸 孝樹<sup>1</sup>, 尾上 誠良<sup>1</sup> (<sup>1</sup>静岡県大薬, <sup>2</sup>ILS)

【目的】新規生理活性物質の探索源としてバイオマス資源が注目を浴びている。今回、過酸化水素処理した豚の赤血球がキサンチンオキシダーゼ (XO) 阻害作用を示し、その処理物の中に XO 阻害能を持つ活性物質の存在を示唆した。そこで、本研究ではその活性物質の同定ならびにその生物薬剤学的特性の解析を試みた。

【方法】化合物 A を逆相クロマトグラフィーにより単離し、機器分析により同定した。化合物 A (10 mg/kg) をラットに経口投与し、血漿中化合物 A 濃度を UPLC/ESI-MS により体内動態を評価した。オキソソ酸カリウム誘発高尿酸血症モデルラット (250 mg/kg, *i.p.*) において尿酸値低下作用を評価した。

【結果・考察】化合物 A を過酸化水素処理した豚の赤血球中から単離し、核磁気共鳴分析及び質量分析により構造決定した。化合物 A はアロプリノールと比較して 25 倍高い XO 阻害活性を示した。化合物 A を高尿酸血症モデルラットに経口投与したところ投与量依存的な尿酸値の低下を認めた。化合物 A をラットに経口投与した際の生物学的利用能及び最高血中濃度到達時間はそれぞれ 16% 及び 1.0 h を示し速やかな吸収を認めた。シスプラチン誘発腎障害モデルラット (7 mg/kg, *i.p.*) において、アロプリノールの反復投与群と比較して化合物 A の反復投与群 (10 mg/kg, 4 days) は低い尿素窒素及びクレアチニン値を示し、化合物 A の低い腎毒性リスクを示唆した。血漿中化合物 A 濃度及び尿酸値低下作用の間において反時計回りの履歴特性を認めたため、薬効コンパートメントを仮定し PK/PD 解析を行った。PK/PD 解析により得られた結果は、化合物 A の最適な投与計画を決定するのに有用となりえる。本知見により、化合物 A は高尿酸血症を改善し関連する合併症を予防するのに有効な新規機能性食品素材であると期待する。