

26PA-pm429

カチノン系化合物の構造代謝相関

山下 琢矢¹, 安木 慧玲菜¹, 湯浅 望¹, 初島 智浩¹, ○糟谷 史代¹ (¹神戸学院大薬)

【目的】カチノン系化合物はアンフェタミン類の β -ケト誘導体であり、包括指定対象となっている。市場に出回る乱用薬物製品は多様な化合物を複数含有していることが多く、薬物相互作用により予期せぬ毒性発現を引き起こす可能性がある。また、代謝物を明らかにすることは薬物使用を証明し、犯人逮捕に向けて有益な情報となる。以上の背景から、カチノン系化合物の生体影響を評価する上で代謝メカニズムを明らかにすることは非常に重要である。今回はカチノン系化合物の化学構造と代謝との関連性について比較検討した。

【方法】指定薬物である 1-phenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)nonan-1-one (α -PNP) と側鎖の長さ(3~9)、環の種類(ピロリジン環もしくはピペリジン環)が異なる計6種の化合物を基質として、ヒト肝ミクロソームおよびCYP分子種を用いて *in vitro* で反応させた。代謝物はESI法を用いてMS/MSもしくはMS/MS/MSによるプロダクトイオンスキャンで同定し、MRMで定量した。

【結果・考察】構造特異的なフラグメントイオンから、6種のカチノン系化合物において、①カルボニル基の還元体、②側鎖、環、芳香環への水酸化体、及び③側鎖と環のカルボニル体を同定できた。カルボニル基の還元体レベルは側鎖の炭素数が増えるにつれて増加するが、炭素数6を超えると減少した。また、側鎖の炭素数が3~9の間では側鎖の長い化合物で側鎖への水酸化やカルボニル体の生成が起りやすいことが判明した。側鎖が長くなるにつれて、ピロリジン環を持つ化合物は環のカルボニル化が、ピペリジン環を持つ化合物は環の水酸化が亢進した。現在、各代謝の詳細なメカニズムを明らかにするため、CYP分子種を用いた代謝を検討中である。