

22PO-am098S

ハードな反応性代謝物を捕捉する新規蛍光標識化トラッピング剤の創製

○長 邑花¹, 柴崎 智香子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】反応性代謝物 (RM) は、数々の毒性の原因になると考えられている。そのため、RM を生成する化合物は創薬初期段階で排除する必要があるものの、RM は反応性が高く薬物代謝研究において検出することが難しい。そこで、RM 生成を評価する手段の一つとしてトラッピング試験がある。検出感度が良く扱い易い等の利点から蛍光標識したトラッピング剤、特にダンシル GSH がよく使用されている。しかし、これはキノン等のソフトな求電子性代謝物しか検出できない。また、アルデヒドやケテン等のハードな RM を捕捉する蛍光標識化されたトラッピング剤は未だ報告がない。本研究ではハードな新規蛍光標識化トラッピング剤の創製を目指し **1** および **2** をデザイン、合成しそのトラップ能を評価した。【方法】**1** は *N*-Boc グリシンを原料とし、リンカーとしてエチレンジアミン、蛍光団としてダンシル基を結合させ合成した。**2** は、Boc ヒドラジンを原料とし di-Boc-ヒドラジノ酢酸を得た後、**1** と同様の経路を経て合成した。基質として、アルデヒドを生成する benzyl alcohol とケテンを生成する ethynylbenzene を用い、ヒト肝ミクロソームを用いてトラッピング試験をし、LC-MS および蛍光検出器付 LC-MS にて評価した。【結果と結論】アルデヒドに対し **2** は **1** より高いトラップ能を示した。これは、**1** とのアダクトは不安定なイミン構造であるが、**2** とのアダクトは共鳴安定化されているヒドラゾンであるためと考えた。一方で、ケテンに対しては **1**、**2** とともに同等のトラップ能を示した。これは、両者が安定なアミドを形成するためと考えた。以上より、**2** はより高いトラップ能を有するハードなトラッピング剤と言える。

