

21T-am01S

ハード及びソフトな反応性代謝物を捕捉する新規蛍光標識トラッピング剤の創製
○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】薬物が代謝活性化を受けて生じる反応性代謝物 (RM) は重篤な副作用の原因となり得るため、創薬初期段階で RM を生じる化合物の検出は必須である。RM は不安定で短寿命なため、検出には求核性を持つトラッピング剤を用いて求電子性の RM をトラップし、生じた付加体を解析する。現在汎用されているトラッピング剤の dansyl GSH (**1**) はソフトな RM のキノン等をトラップできる一方、ハードな RM のアルデヒド等はトラップしにくい。また、従来からある methoxyamine などのハードな RM 用トラッピング剤はアルデヒドを不安定なイミンとしてトラップしている。そこでソフト、ハードな RM を一挙に検出し、ハードな RM を安定な環状構造でトラップできる新規蛍光標識トラッピング剤の創製を目指し、**2** 及び **3** をデザイン、合成し、そのトラッピング能を **1** と比較、評価した。

【方法】合成 : **1** は GSSG に蛍光団を結合、還元して得た。**2**、**3** はそれぞれ *N*-Boc-*S*-Trt-*L*-Cys、*N*-Boc-*S*-Trt-*L*-homocysteine を原料としてリンカーの ethylenediamine を導入後、蛍光団を結合させ、脱保護して得た。トラッピング試験 : RM を生成する化合物 (ソフトな RM を生じる troglitazone、ハードな RM を生じる benzyl alcohol など) を **1**、**2** または **3** 存在下 liver microsome により代謝させ、反応液を蛍光検出器付きの HPLC あるいは LC/MS にて分析した。

【結果】**2**、**3** はハードな RM もトラップできた一方で、**1** はできなかった。ソフトな RM に対するトラッピング能は **2** と **3** の比較では **3** の方が高かったが、**1** と比較すると低下した。

