

AcPepAの安定性及び代謝物に関する研究

研究分担者 前田康博 名古屋市立大学大学院薬学研究科

研究要旨 C5a アナフィラトキシン阻害相補性ペプチドである AcPepA の EDTA 血漿中での安定性を検討した。また生体中における AcPepA の代謝物を同定した。

A 研究目的

AcPepA は生体中での分解速度が非常に速い（半減期約2分）。血漿中 AcPepA の安定性を調べ保存条件の検討を行う。また、代謝物を同定し、AcPepA の体内動態を調べることを目的とする。

B 研究方法

ヒト EDTA 血漿に AcPepA を加え、0, 25, 37 °C で incubate した。これまでに確立した HPLC-MS/MS 法により経時的に定量し、AcPepA の安定性を検討した。

ラットに AcPepA を 5mg/Kg で急速静注後、経時的に採血し、1mM EDTA 水溶液に加え氷冷した。HPLC-MS/MS により代謝物を同定し、AcPepA およびその代謝物の動態を検討した。

C 実験結果

0, 25, 37 °C での EDTA 血漿中 AcPepA の半減期は 3.2 日, 2.8 時間, 1.1 時間であった。

ラットにおける AcPepA の代謝物は MS/MS において  $m/z$  679.78 > 1030.0 及び 1104 > 608.1 が検出された。これらは AcPepA の C 末端からアミノ酸が2つ脱離

したペプチド(15AA)または4つ脱離した(13AA)であると同定された。これらのペプチドは AcPepA 投与後すぐに生成し始め 50-70 秒で最大濃度となった後、減少した。15AA の半減期は約 1 分, 13AA の半減期は約 6 分であった。これらのペプチドは更に切断され代謝されると考えられる。

D 考察

AcPepA は体内において非常に速く分解がされるが、EDTA 血漿中 0 °C では半減期 3 日程度と比較的安定である。また AcPepA は体内で C 末端のアミノ酸がペプチダーゼの作用によって切断されていくと考えられる。以上から、EDTA が金属イオンをキレートすることでペプチダーゼが阻害され安定に存在したと考えられる。

E 結論

血中 AcPepA 分析を行うには、EDTA 血漿とし-20 °C 以下で保存する。

AcPepA はペプチダーゼにより速やかに代謝される。

