



Title	5-Aminoimidazole-4-carboxamide (AICA) 関連物質の薬理作用とpurine代謝に及ぼす影響
Author(s)	合田, 榮一
Citation	大阪大学, 1974, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/31050
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について〈/a〉をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

【3】

氏名・(本籍)	合 田 栄 一
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 3 0 6 5 号
学位授与の日付	昭和 49 年 3 月 25 日
学位授与の要件	薬学研究科応用薬学専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	5-Aminoimidazole-4-carboxamide (AICA) 関連物質の 薬理作用と purine 代謝に及ぼす影響
論文審査委員	(主査) 教 授 岩田平太郎 (副査) 教 授 近藤 雅臣 教 授 上原喜八郎 教 授 青沼 繁

論 文 内 容 の 要 旨

緒 言

1961年 Shealy 等によって合成された 5-diazoimidazole-4-carboxamide (diazo-ICA) は、ヒトの類表皮癌、マウスの Ehrlich 腹水癌、ラットの Walker 256 carcinoma に対して制癌作用を示すことが報告された。しかしながらこの diazo-ICA は溶液状態にすると極めて不安定であるところから、このものの安定化物質として多数の alkyltriazeno- 誘導体が合成されその制癌活性が検討された。Shealy 等及び羽野等は、そのうちで5-(3,3-dimethyl-1-triazeno) imidazole-4-carboxamide (dimethyltriazeno-ICA) がマウスの sarcoma180, adenocarcinoma755, lymphoid leukemia L1210 及び Ehrlich 固型癌に卓効を有することを見出し、さらに臨床的にも悪性黒腫その他に有効であることが報告されている。しかしながら dimethyltriazeno-ICA は、生体内において diazo-ICA を生成している可能性が少ないところから diazo-ICA の保護体とはいえないばかりでなく、発癌性を有するという報告もなされた。

以上の理由から、当薬理学教室において diazo-ICAの保護体となるべき化合物が探索されてきたが、岩田等は diazo-ICA が SH 基と結合することを見出し、diazo-ICAと SH 化合物とのカップリング化合物 (thioazo-ICAs) を合成したので、著者はまずこれらの化合物の制癌作用を検討した。さらに、diazo-ICA 及び thioazo-ICAs が xanthine oxidase を強力に阻害することが岩田等によって報告されているので、その阻害作用を明らかにすると共に、purine 代謝において xanthine oxidase の次の反応の酵素である uricase に及ぼす影響も検討した。

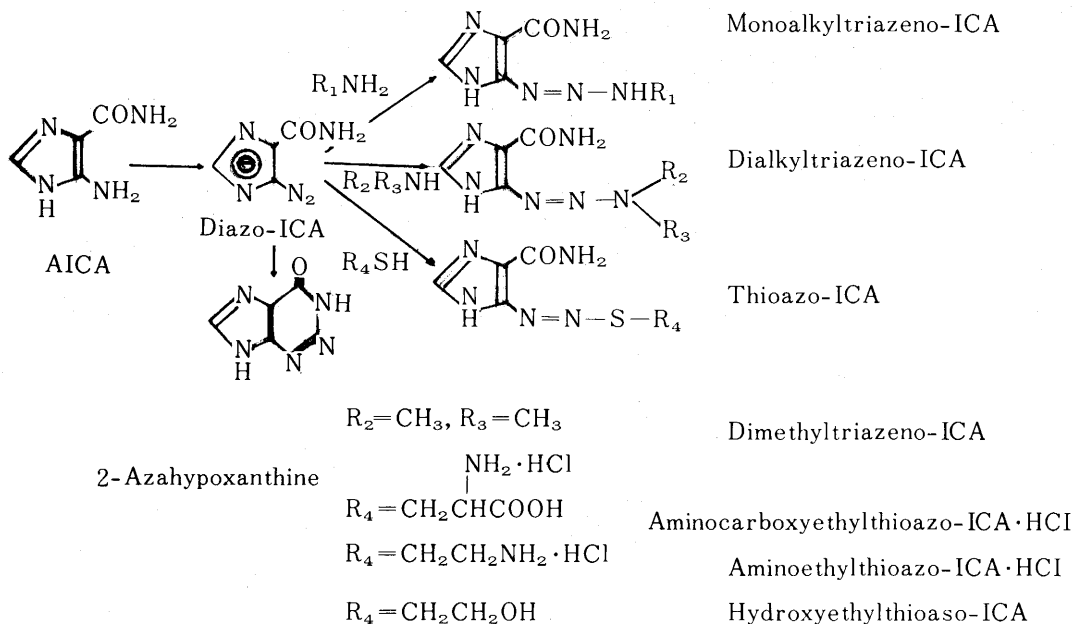
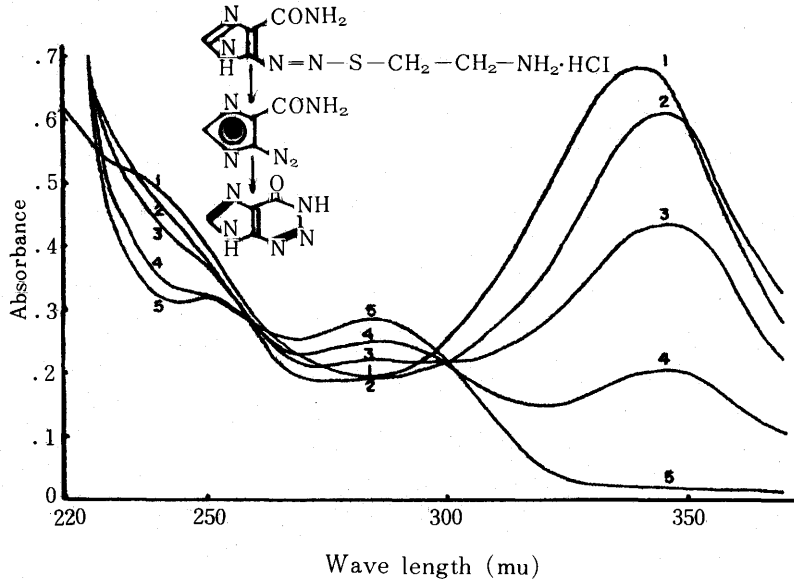


Fig.1. Chemical structures of AICA derivatives.

第1章 Diazo-ICA 及び thioazo-ICAs の制癌作用

Ehrlich 腹水癌に対して diazo-ICA は、羽野等によって報告されているように 5 mg / kg で担癌マウスの予約寿命を対照群の 150% に延長した。Thioazo-ICAs も著明な制癌活性を示し特に 60 mg / kg では、平均寿命を対照群の約 25% に延長し、50 日以上生存したマウスも 8 匹中 6 - 7 匹であった。Sarcoma180 腹水型に対しても diazo-ICA 及び thioazo-ICAs は同様に顕著な制癌作用を示した。その他、吉田肉腫、leukemia L1210 に対してはこのような強い制癌作用は認められなかった。

Thioazo-ICAs を 0.1M リン酸ナトリウム緩衝液 (pH7.4) に溶解すると光の存在如何にかかわらず、徐々に分解して diazo-ICA を生成し、最終的には、2-azahypoxanthine になることが紫外吸収スペクトルの変化から明らかになった (図2)。また、thioazo-ICAs をラットあるいはマウスに投与すると、血糖上昇作用、体温降下作用、抗利尿作用等 diazo-ICA 投与時と同様な薬理作用が発現した。従って、in vitro, in vivo において thioazo-ICAs から diazo-ICA が生成しており、thioazo-ICAs が diazo-ICA の保護体であることが示唆された。



1 : 2min. 2 : 30min. 3 : 2hr. 4 : 6hr. 5 : 24hr .

Fig. 2. Conversion of aminoethylthioazo-ICA·HCl to 2-azahypoxanthine (in light).

第Ⅱ章 Diazo-ICA 及び thioazo-ICAs の purine 代謝に及ぼす影響

Diazo-ICA 及び thioazo-ICAs は、牛乳 xanthine oxidase, 牛腎臓 uricase を強力に阻害した。2-Azahypoxanthine は xanthine oxidase に対しては、極めて弱い阻害作用しか示さなかったが、uricase を diazo-ICA 及び thioazo-ICAs と同程度強く阻害した。従って diazo-ICA 及び thioazo-ICAs の xanthine oxidase 阻害作用は、2-azahypoxanthine に基くものではないが、uricase 阻害作用は、これらのものから生成する 2-azahypoxanthine に基くところが大であると思われる。Diazo-ICA 及び thioazo-ICAs は xanthine oxidase と同じくヒポキサンチンを基質とするラット赤血球 hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase に対してはほとんど影響がなかった。

Thioazo-ICAs は diazo-ICA に変化して xanthine oxidase 阻害作用を発揮すると考えられたので diazo-ICA を用いて本阻害作用機作を検討した。本阻害作用は、Lineweaver-Burk プロットから不拮抗型であり、基質存在下においてのみ阻害作用を示す性質のものであること、また Ackermann-Potter プロット並びに透析実験から非可逆的に近い性質のものであることが明らかとなった。SH 基が diazo-ICA の酵素に対する作用部位の一つである可能性が強く、本阻害作用発現は SH 試薬のそれよりも迅速であった。本阻害作用は xanthine oxidase の共同因子である鉄、モリブデンによって増強されその他 Mn^{2+} 、 Co^{2+} 及び Cu^{2+} の添加によっても増強された。Diazo-ICA によって xanthine oxidase の可視吸収スペクトルが変化した。

第Ⅲ章 2,8-Diazahypoxanthine の uricase 阻害作用

2-Azahypoxanthine が強い牛腎臓 uricase 阻害作用を示したことから、その他の azahypoxanthine, azaxanthine の uricase 阻害作用を検討し、2,8-diazahypoxanthine が強力かつより特異的な uricase 阻害作用を有することを見出した。2,8-Diazahypoxanthine, 2-azahypoxanthine 及び uricase の強力な阻害剤として知られている oxonate の牛腎臓 uricase に対する50%阻害濃度は、

それぞれ $8 \times 10^{-7}M$ 、 $5 \times 10^{-6}M$ 、 $5 \times 10^{-6}M$ であった。阻害型式は 2,8-diazahypoxanthine, 2-azahypoxanthine 両者とも拮抗阻害であった。2,8-Diazahypoxanthine はラット肝臓ホモジネートの uricase 活性も強力に阻害し、in vivo に投与するとラット血清アラントインの減少と共に尿酸が増加し、250mg/kg腹腔内投与では1時間後で対照群の約2倍になり、この値が少なくとも5時間後まで持続した。

結 論

Diazo-ICA及び thioazo-ICAs は、Ehrlich 腹水癌及び sarcoma180 腹水型に対して著明な制癌効果を示した。また diazo-ICA が thioazo-ICAs の本作用の活性型であることが示唆された。Diazo-ICA 及び thioazo-ICAs は強力な xanthine oxidase 及び uricase 阻害作用を有したこれらのものから生ずる 2-azahypoxanthine も uricase 活性を同程度阻害した。2-Azahypoxanthine の類似体である 2,8-diazahypoxanthine が強力でかつより特異的な uricase 阻害作用を有し、このものを用いてラットにおいて実験的高尿酸血症のモデルを作成しうる可能性が示された。

論文の審査結果の要旨

本論文は、AICA 関連物質、特に diazo 及び thioazo 誘導体の制癌作用ならびに purine catabolism に及ぼす影響を検討したものである。これらの誘導体はマウス Ehrlich 腹水癌 sarcoma180 腹水型に対して著明な制癌効果を示した。

また diazo-ICA が thioazo-ICAs の本作用の活性型であることが明らかにされた。Diazo-ICA 及び thioazo-ICAs が強力な xanthine oxidase 及び uricase 阻害作用を有すること、またこれらのものから生成する 2-azahypoxanthine も uricase 活性を同程度阻害することが見出された。さらに 2-azahypoxanthine の類似体であること、2,8-diazahypoxanthine が強力でかつより特異的な uricase 阻害作用を有することが見出され、本化合物を用いてラットにおいて興味ある実験的高尿酸血症のモデルを作成しうる可能性を示している。

従って本論文は薬学博士授与に値する研究であると考えられる。