Osaka University Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | 制癌抗生物質コスモマイシンの構造と性質 |
| Author(s) | 安東, 敏彦 |
| Citation | 大阪大学, 1988, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/35738 |
| 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。 |

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

【30】

| | |
|---|---|
| 氏名・(本籍) | 安東敏彦（あんどう　としひこ） |
| 学位の種類 | 理学博士 |
| 学位記番号 | 第　8030　号 |
| 学位授与の日付 | 昭和63年3月17日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第5条第2項該当 |
| 学位論文題目 | **制癌抗生物質コスモマイシンの構造と性質** |
| 論文審査委員 | (主査)<br>教授　芝　哲夫<br>(副査)<br>教授　池中　徳治　　教授　福井　俊郎　　教授　三角　荘一 |

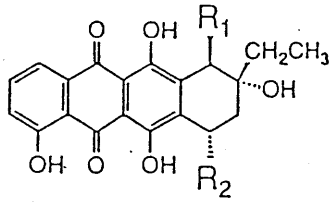
## 論文内容の要旨

近年，発癌のメカニズムは分子のレベルで解明されつつある。このような研究の成果をうけて制癌剤のアッセイ法も従来の選択的細胞毒性だけではなく種々の方法が考案されている。フレンド白血病細胞の分化誘導活性を指標とするアッセイ法もそのひとつで，森岡らはこの方法をもちいて約1000種の放線菌培養液をスクリーニングし，いくつかの活性物質を見いだした。

本研究では，この活性物質のうち*St.cosmosus*の生産する制癌抗生物質コスモマイシンの単離・構造決定を行い，さらに種々の物理化学的および生物学的知見をもとに新しいタイプの制癌剤の創出を試みた。

コスモマイシン類の分画は主にシリカゲルクロマトグラフィーを用いて行い，4つの成分の単離に成功した。これらはその物理化学的性状からアンスラサイクリン系の化合物であると考えられた。このうちコスモマイシンA，Bについては，まず酸加水分解によって得られる構成成分を同定し，次いで温和な条件で部分加水分解した試料のFD－MSから平面構造式を推定した。一方，コスモマイシンC，Dは水素化分解によってそれぞれコスモマイシンA，Bに変換されること，およびコスモマイシンA，Bの場合と同じ手法によって平面構造を推定した。コスモマイシン類の立体構造は$^{1}$H-および$^{13}$C-NMRスペクトル帰属ならびにアグリコン部分のCDスペクトルより決定した。コスモマイシン類の全構造を次頁に示す。

コスモマイシン類は分化誘導活性やDNAに対する作用など*in vitro*では強い生物活性を示したが，L1210白血病細胞を移植したマウスを用いた*in vivo*制癌試験では顕著な制癌効果はみられなかった。その原因として，ひとつにはコスモマイシン類の毒性が強いことも挙げられるが，そのほかにコスモマ




| | $R_1$ | $R_2$ |
|---|---|---|
| コスモマイシン A | −0−RhH−Rho−Rho | −H |
| コスモマイシン B<br>（ロドマイシン Y） | −0−RhH−deFuc−Rho | −H |
| コスモマイシン C<br>（β-ロドマイシン S−2） | −0−RhH−Rho−Rho | −0−RhH−deFuc−Rho |
| コスモマイシン D | −0−RhH−deFuc−Rho | −0−RhH−deFuc−Rho |

RhH；ロドサミン　deFuc；2−デオキシフコース　Rho；ロディノース

コスモマイシン類の化学構造

イシン類の水溶液が温度上昇に伴ってゲル化するという特異な物性が関与していると考えられた。

詳細な観察の結果，このゲル化は温度の上昇に伴って起こり，低温では再び溶液状態に戻ることがわかった。*in vivo*制癌試験用サンプルを調製中に見いだしたこの興味ある現象を説明するためにコスモマイシン類の水溶液中での挙動を調べた。すなわち，可視吸収スペクトルやＣＤスペクトル等の解析から水溶液中ではコスモマイシン類は二量体を形成していることを明らかにし，さらにＰＳ−ＮＯＥＳＹスペクトルによってコスモマイシンＢ二量体のコンホメーション解析を行った。

一方，宮代らはＤＮＡに作用する物質としてタンパク質性の抗生物質ＡＮ−７−Ｄを見いだした。制癌剤ネオカルチノスタチンのタンパク質と同じ一次構造であると考えられるＡＮ−７−Ｄのタンパク質部分は，生物活性をもつ疎水性低分子化合物を包含する機能を持っていると予想されるので，これをコスモマイシン類のキャリアーとして用いれば*in vivo*でも効果のある制癌剤が得られると考えた。

このタンパク質をコスモマイシンのキャリアーとして利用できることを物性面から詳細に検討した上で，コスモマイシンとapo−ＡＮ−７−Ｄ（ＡＮ−７−Ｄのアポタンパク質）の結合体の*in vivo*制癌効果を調べた。その結果，この結合体は*in vitro*での生物活性は変化しないにもかかわらず，*in vivo*では顕著な制癌効果を示した。本研究によってタンパク質を疎水性制癌抗生物質のキャリアーとして利用することの有用性を示すと共に，新しい制癌剤のひとつの型を提起できたものと考える。

## 論文の審査結果の要旨

安東君の論文は制癌抗生物質コスモマイシンの構造を解析し，その特異な性質の研究を行ったものである。同君は*Streptomyces cosmosus* ＴＭＦ518株から見い出されたコスモマイシンを分離し，Ａ，Ｂ，Ｃ，Ｄ４種の化合物を得た。それらはアンスラサイクリン系配糖体であったが，ＮＭＲ，ＭＳなどの最近の進歩した機器分析法を駆使してそのすべての化合物の全構造が決定された。

次に安東君はこのコスモマイシン類の水溶液がゲル化するという現象に着目して，吸収スペクトルおよびＣＤスペクトル等の解析結果からコスモマイシンは水溶液中で二量体を形成することを明らかにし，さらにＮＭＲによってその二量体のコンホメーション解析を行った。

コスモマイシンは*in vitro*では抗癌作用を示すが*in vivo*ではその活性が認められないことが知られていた。安東君は別に得られたネオカルチノスタチン様抗生蛋白質ＡＮ－７－Ｄをコスモマイシンに加えることによって*in vivo*でも制癌作用が発現されることを見い出し，その物理化学的性質を研究した。

以上のように安東君の研究はコスモマイシンという新抗癌物質の構造を解明した後に，より制癌効果を高めて優れた薬剤創出への可能性を開いたものであり，博士論文の業績として十分価値あるものと認める。