

Title	Diethylstilbestrol関連化合物の生物活性に関する研究
Author(s)	小川, 雅史
Citation	大阪大学, 1992, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38453
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

氏 名 小 川 雅 史

博士の専攻分野の名称 博 士 (薬 学)

学 位 記 番 号 第 1 0 4 6 9 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 4 年 12 月 4 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当

学 位 論 文 名 Diethylstilbestrol 関連化合物の生物活性に関する研究

論 文 審 査 委 員 (主査)
教 授 三 村 務(副査)
教 授 近 藤 雅 臣 教 授 眞 弓 忠 範 教 授 今 西 武

論 文 内 容 の 要 旨

Oxystilbene 関連化合物の生物活性に関してはすでに *Cassia garrettiana* から単離された 3, 3', 4, 5'-tetrahydroxystilbene (X), 3, 3', 4, 5'-tetrahydroxybibenzyl(XI) ならびに X の誘導体 3, 4-o-isopropylidene-3, 3', 4, 5'-tetrahydroxystilbene(XII) について、血圧降下作用、冠血管拡張作用、抗真菌作用および植物生長阻害作用等の生物活性が報告されている。著者はさらに強い生物活性を有する oxystilbene 関連化合物を得ることを目的に X と共通部分構造を有する 9 種類の diethylstilbestrol 系関連化合物について循環器系に対する作用、抗真菌作用および植物生長阻害作用等の生物活性を検討した。さらに diethylstilbestrol (I), hexestrol(VI), 3, 3'-dihydroxy- α , β -diethylstilbene(VII) および 3, 3'-dihydroxy- α , β -diethyldiphenylethane(VIII) の分子力学計算を用いて得られた理想的分子モデルにおけるそれらの構造とラットに対する降圧作用および 2 種類の植物に対する生長阻害活性との相関性ならびにそれらの三次元的な立体配座上の特徴を明らかにした。

先ず、I, VI, VII および VIII について正常圧ラットに対する血圧降下作用を検討したところ、上記 4 種の化合物はいずれも用量依存性の降圧作用を示した。それらのうち VIII は極めて強い血圧降下作用を示し (10mg/kg, i. v., -100 ± 21.0 mmHg), その作用は他の 3 種類の化合物のそれらと比較して持続的であった。一方、同一用量における I (-41.0 ± 2.4 mmHg), VI (-40.0 ± 2.6 mmHg) ならびに VII (-23.33 ± 5.03 mmHg) の降圧作用はいずれも一過性であった。次に、高血圧病態モデルである自然発症高血圧ラット (SHR) に対する血圧降下作用を検討し、正常圧ラットに対するそれらの降圧作用と比較した。化合物 I, VI および VIII は SHR に対しても血圧降下作用を有した。これら 3 種類の化合物の降圧作用のパターンは正常圧ラットに対するそれらと異なり持続性を示した。化合物 VIII は SHR に対しても用量依存性の強い降圧作用を示した (10mg/kg, i. v., -80.0 ± 5.0 mmHg)。また、I の 20mg/kg 投与時の降圧効果は持続性で、正常圧ラットに対する一過性のそれとは異なった。一方、VI の降圧作用のパターンは I および VIII のそれらと異なり、20mg/kg 投与時では最大降圧効果が投与後約 4 分に発現し、I, VI および VIII の SHR に対する血圧降下作用のパターンは正常圧ラットに対するそれらと異なることを明らかにした。さらに、I, I-diphosphate (II), I-dimethyl ether(III), I-diacetate (IV), I-dipropionate (V), VI ならびに VII のモルモット摘出心臓に対

する冠血管拡張作用を Langendorff 法により検討した。その結果, I, IV, VI および VII に冠血管拡張作用が認められた。とくに I の作用は強かった (ED_{50} : $0.26 \mu\text{g}/\text{heart}$)。また, VII は冠血管拡張作用 (ED_{50} : $4.3 \mu\text{g}/\text{heart}$) および心筋収縮力増強作用を有することを明らかにした。

次に, 化合物 I, II, III, IV, V, VI, VII ならびに 3, 4'-dihydroxy- α , β -diethylstilbene (IX) について抗微生物活性を寒天平板画線法により検討した結果, I, VI, VII および IX に抗真菌活性が認められた。一方, I の水酸基を保護した II ~ V は抗真菌作用は認められなかった。化合物 VII および IX の抗真菌活性は I および VI のそれらよりも強く, かつ, 広範囲抗真菌スペクトルを示した。次に, 化合物 I, VI, VII および VIII の抗植物病原真菌活性を寒天平板画線法により検討した。検討した 4 種の化合物はほぼ同程度の抗植物病原真菌活性を示したが, VIII のみが *Ceratocystis fimbriata* IFO-4864 に対して活性を示した。また, 4 種の化合物は共通して *Fusarium oxysporum* f.sp. *Iycopersici* IFO-6531 に対し抗真菌活性を示した (最小発育阻止濃度 (MIC): $4-10 \mu\text{g}/\text{ml}$)。そこで, I, VI, VII および IX の *Fusarium oxysporum* 属に対する抗真菌活性を検討した結果, 4 種類の化合物は 6 種類の *Fusarium oxysporum* 属に対し抗真菌活性を示し, とくに I および VI の *Fusarium oxysporum* f.sp. *raphani* IFO-9972 に対する MIC は各々 $1.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ ならびに $2.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ と強かった。細菌に対しては, I, VI, VII および IX とも同程度の活性を示したが, I の水酸基を保護した II ~ V は真菌と同様, 細菌に対しても効果をささなかった。

さらに, I, VI, VII, VIII ならびに IX の植物生長阻害活性を検討した結果, これら 5 種類の化合物は検討した 2 種類の植物に対していずれも生長阻害活性を示した。とくに, VIII ならびに IX は強い植物生長阻害活性を示した。

上述のように, I-関連化合物が生物活性を有するためには水酸基が関与していると考えられる。そこで, 分子力学計算を用いて得られた I, VI, VII ならびに VIII の理想的分子モデルにおけるそれらの因子と生物活性の相関性について検討を加えた。その結果, I-関連化合物の極小化エネルギー (MCE) とそれらのラットに対する降圧活性および 2 種の植物に対する生長阻害作用の間に直線的相関が認められた。また, 分子力学計算を用いて得られた MCE, 各分子の 2 個の酸素原子間距離 (δO) ならびに各分子の表面積 (MSA) の各因子を用いて定量的構造活性相関を計算した結果, (MSA, δO と降圧活性), (MCE, δO とコマツナに対する生長阻害活性), (MSA, δO とカイワレダイコンに対する生長阻害活性) の相関係数は各々 $r=0.78$, $r=0.78$ および $r=0.92$ と良好であり, I-関連化合物の生物活性に共通して δO が関与していた。また, 強い生物活性を有した VIII の理想的分子モデルは最も安定であり, 活性発現に必要な立体配座上の特徴を有していた。

以上, 本研究は diethylstilbestrol 系関連化合物の生物活性に関して検討を加えたものである。

論文審査の結果の要旨

本論文は強力な生物活性を有する oxystilbene 関連化合物を得ることを目的に diethylstilbestrol 系化合物 9 種について循環器系に対する作用, 抗真菌作用, 植物生長促進阻害作用等を検討した結果, diethylstilbestrol, hexestrol, 3, 3'-dihydroxy- α , β -diethylstilbene および 3, 3'-dihydroxy- α , β -diethyldiphenylethane の分子力学計算により得られた理想的分子モデルとラット降圧作用ならびに植物生長阻害作用の相関性およびそれらの三次元的な立体配座上の特徴を明らかにしたもので博士論文として価値あるものと認める。