

Title	Streptomyces属放線菌の生産する新規抗腫瘍性物質 Duocarmycin類の化学
Author(s)	安澤, 亨
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39398
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	安澤 亨
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第 11707 号
学位授与年月日	平成7年3月23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	<i>Streptomyces</i> 属放線菌の生産する新規抗腫瘍性物質 Duocarmycin 類の化学
論文審査委員	(主査) 教授 北川 勲 (副査) 教授 今西 武 教授 岩田 宙造 教授 北 泰行

論文内容の要旨

著者らは、広く有用な生物活性を有する化合物を微生物代謝産物中に求め、種々のスクリーニング法により、新規生物活性化合物の探索研究を行ってきた。なかでも抗腫瘍性物質の探索は、癌化学療法が、外科療法および放射線療法とあわせて癌治療の主軸となっており、常に新規な化合物の出現が期待されていることから、その意義は大きい。

著者は1988年から1990年にかけて、それぞれ独立に分離した3種の *Streptomyces* 属放線菌から新規な抗腫瘍性物質 duocarmycin 類を単離し、それらの化学構造を明らかにした。Duocarmycin A (1) は静岡県富士山麓で、duocarmycin C 1 (2), C 2 (3) および D (4) は兵庫県六甲山で、duocarmycin SA (7) は京都市内で採取した土壌から各々分離した *Streptomyces* 属放線菌より単離した。これらの化学構造を決定する過程で、2, 3 は 1 の塩化水素付加体で 1 より化学的安定性が高いこと、また 2, 3 の生産菌は 1 をも生産していることが明らかになった。これらのことから、発酵培地中で 1 をより安定性の高い誘導体へと変換し duocarmycin 類の収量増を図ること、および他のハロゲン置換体を得ることを目的に生産工程の改良を行い、2 種の臭素置換体 duocarmycin B 1 (5) および B 2 (6) を高収量で得ることに成功した。

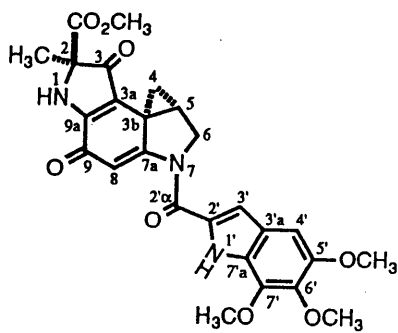
Duocarmycin 類の化学構造は、2D NMR を中心としたスペクトル解析および化学反応を組み合わせることにより、それぞれ下式のように決定された。また、抗腫瘍活性の発現に重要な duocarmycin 類の絶対配置は、1 の MTPA エステル誘導体の NMR シフト実験、および 6 のジベンゾエート誘導体に CD 励起子キラリティー則を適用することにより、C-2 位が R 配置、C-5 位が S 配置と決定された。これらの duocarmycin 類のうち、最も強い抗腫瘍活性を有する duocarmycin A (1) と SA (7) は、先に *Streptomyces zelensis* より単離された CC-1065 (10) と共通のファルマコフォア、シクロプロパピロロインドール環を有することに構造上の特徴がある。さらに著者は、より低毒性で広い抗癌スペクトルを有する誘導体の合成研究を支援する目的で、これらの duocarmycin 類の化学反応性を検討し、いくつかの有用な反応を見いだした。Duocarmycin C 1 (2) の 7 位アミド結合は、アルカリ加水分解では副反応が多く収率も低いが、Et₃N と Ag₂CO₃ による酸化的な分解反応によって、定量的に塩基部分 (Seg. A) とカルボン酸部分 (Seg. B) に開裂された。また、塩基部分 (Seg. A) の 1 位イミノ基と 9 位水酸基をメチル化した後、NaBH₄ で還元すると、3 位ケトンの還元が続いて脱水および脱炭酸が進行し、A 環部分がピロール環に変換されることが明らかになった。Duocarmycin D (4) は他の duocarmycin 類と比較して不安定な化合物で、そのアミド結合はメタノール中で加熱することにより容易に切断された。また、ピロロインドール環部分 (Seg. A) の 1 位イミノ基と 9 位水酸基をメチル化し、

4位水酸基と7位イミノ基をアセチル化した化合物の還元反応では、3位ケトンよりも4位での還元が進行した。

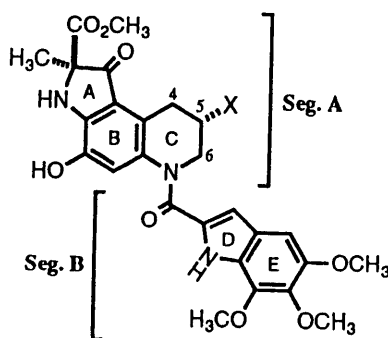
Duocarmycin A(1)は1%aq.KBr-アセトン(1:1)で処理することにより、B1(5)およびB2(6)を約1:4の比で生成し、また、B1(5)およびB2(6)は共に、アセトニトリル中、DBUで処理することによりA(1)に変換されることが明らかになった。このことは、これらの3種の化合物の化学的相関を示すとともに、B1(5)およびB2(6)は、培地中で生産されたA(1)から二次的に生成する可能性を示唆している。また、duocarmycin B2(6)の3位ケトン還元体のWagner-Meerwein型転位反応により、2位メトキシカルボニル基が3位に転位する反応を見いだした。この転位反応はduocarmycin類の誘導体合成に生かされ、現在phase I 臨床試験が進行中の化合物KW-2189(8)の開発へと結びついた。KW-2189(8)はduocarmycin類に水溶性と化学的安定性を付与したプロドラッグであり、生体中で速やかに活性代謝物DU-86(9)へと変換される。Duocarmycin SA(7)は、生合成的にその2位がメチル化され、さらに3位が酸化されるとA(1)に変換されると考えられるので、duocarmycin類の生合成中間体と推定される。

Duocarmycin類の抗菌活性は、寒天希釈法で最小発育阻止濃度(MIC)をしらべて評価した。Duocarmycin類は種々のグラム陽性菌に対して強い抗菌活性を示した他、グラム陰性菌およびカンジダに対しても活性を示し、その強さはSA(7) > A(1) > B1(5) > B2(6) > C2(3) > C1(2)の順であった。Duocarmycin類の腫瘍細胞に対する抗細胞活性は、ヒト癌遺伝子H-rasでトランスフェクトしたマウスBalb 3T3細胞(Balb 3T3/H-ras)の増殖抑制作用で評価した。Duocarmycin SA(7)のIC₅₀は、CC-1065(10)の10倍以上の高い活性値で、アルキル化剤に分類される活性物質の中で、最も細胞毒性の強い化合物の1つであった。抗腫瘍活性では、s.c.およびi.p.移植したマウス腫瘍細胞に対して、活性発現に必須の官能基と考えられる1,2,7,7a-tetrahydrocycloprop-[1,2-c]indol-4-oneの部分構造を持たないduocarmycin C1(2), B1(5)およびB2(6)が、duocarmycin A(1)と同等の活性を示すことが判明した。これらの化合物は、細胞中でduocarmycin A(1)に変換されることにより、その活性が発現されると考えられる。

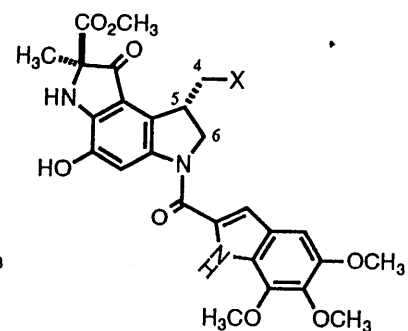
Duocarmycin類はその化学構造、作用メカニズムとも全く新規な抗腫瘍性物質であり、著者が行ったduocarmycin類の立体構造解析を含む化学的研究を端緒として、その後の誘導体合成研究が大きく展開した。



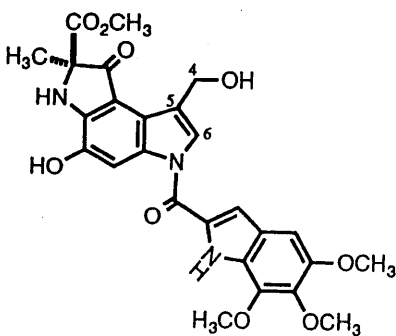
Duocarmycin A (1)



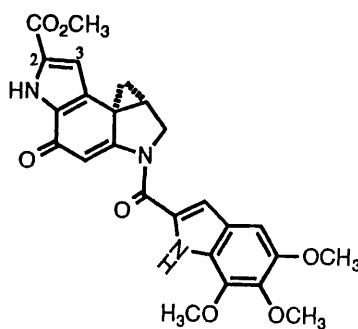
Duocarmycin C1 (2) X = Cl
Duocarmycin B1 (5) X = Br



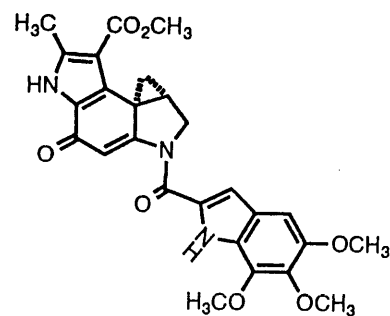
Duocarmycin C2 (3) X = Cl
Duocarmycin B2 (6) X = Br



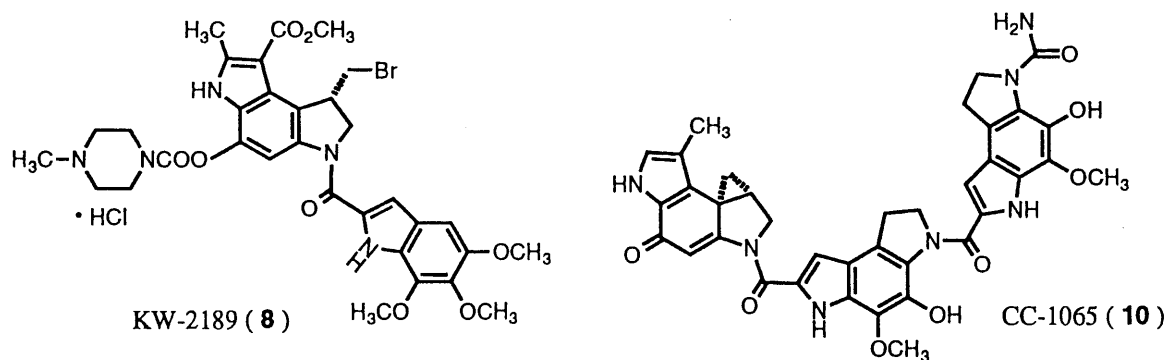
Duocarmycin D (4)



Duocarmycin SA (7)



DU-86 (9)



論文審査の結果の要旨

抗生物質は、その本来の意味が拡大解釈され、広範で様々な生物活性を示す微生物代謝産物まで、そのカテゴリーに含まれるようになってきている。その中で、抗腫瘍性物質を微生物代謝産物から探索する研究は盛んで、そこから新しい癌化学療法剤の創製が期待されている。

本論文では、3種の *Streptomyces* 属放線菌から得られた7種類の duocarmycin 類について研究し、その結果、1) シクロプロパピロインドール環を基本骨格に有する、それらの絶対立体構造を明らかにし、2) メトキシカルボニル基が1; 2-シフトする特異な転位反応を発見して、新薬創製の鍵反応を提供し、3) duocarmycin 類の化学構造と抗腫瘍活性の関連性を明らかにしている。

以上の成果は、博士(薬学)の学位論文として充分価値あるものと認められる。