

分子構造と生物活性〔I〕

山 辺 茂

1. 序 論

A. 生物活性と薬理活性

ある化学物質が生物体またはその成分に特定の効果をあたえるとき生物活性をしめすという。オーキシシンやフェニル酢酸のように植物の成長を促進するもの、サッカリンのような味覚物質、ペニシリン・グラミジンのような抗生物質、DDTのような殺虫剤などいずれも生物活性物質[※]である。これらのなかでとくに医療の目的につかわれる化合物を薬理活性物質または薬剤という。本論文はいろいろの生物活性物質について、その活性が物質のどのような構造特性に由来するのか、また新しい生物活性をもつ物質はどのような構造をもつものがよいか、について内外研究者の論文を綜説し併せて筆者の見解をのべるものである。もちろんおびただしい数にのぼるこれらの物質を各論的に考察するのではなく、方法論的にいくつかの項目に分けそれぞれの項目において適当な例を配することとした。では先ず薬剤の歴史的発展からしらべてみよう。

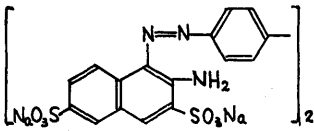
B. 歴史的展開 (その1)

今日われわれが薬剤とよぶ物質はその数きわめて多く、ほとんどすべての疾患を対象としてつくられている。また薬剤分子は化学的分類においても広い範囲に分布されており、ことに抗生物質のなかにはテトラサイクリンのように新しい種目として分類しなければならないものもかなりある。しかしこのようにいろいろの薬剤があらわれたのは19世紀の終りごろからで、それより前にはわずかばかりの物質が伝承によってつかわれていたことは周知のとおりである。また薬剤形態も天然のものをそのまま、あるいはかんたんな浸出液として用

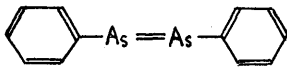
※ 生物活性物質のなかでとくに微量でいちじるしい生理作用および薬理作用をしめすものを生体作用物質という。

い、その材料も主として植物成分に限られていた。たとえば Ehrlich より以前にマラリアの治療にはキナ皮が、アメーバ赤痢の治療には吐根が用いられていたに過ぎない。

しかし Ehrlich が 1904 年トリパン赤 (構造 I) でハツカネズミのトリパノゾーマ病を治療してから化学療法の可能性がみとめられた。このトリパン赤はヒトには無効であったが、非常な努力ののち 1910 年秦との協同研究によって 606 号として有名なサルバルサン (構造 II) が完成された。



(I)



(II)

に一定の関係あることがみつけられ、そしてこの関係が薬剤の改良や新しい薬剤の設計に重要な指針となった。つぎにその例を2つのべよう。

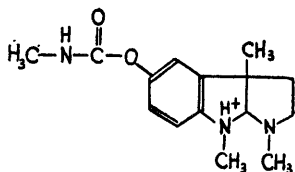
フィズスチグミン (構造 III) はきわめて微量でコリンエステラーゼをつよく抑えるから、それをあたえられた生体はアセチルコリン^{※※}を過量にもつようになる。フィズスチグミンの作用はとくに神経・筋接合部においていちじるしい

※ エゼリンともいう。西部アフリカに野生するカラバル豆のなかにふくまれるアルカロイド。

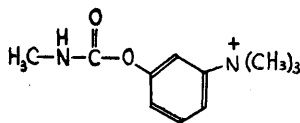
※※ アセチルコリンは生体内で神経と神経の連絡部(シナプス)または神経と筋との連絡部(神経終板)において、遠心性シゲキによって分泌され神経インパルスの伝達にあずかる。

ので、クラリン[※]（構造33頁VI）にたいする直接の拮抗物質である。Stedmanはその作用がフェノールについているメチルウレタン部分にあることを明らかにするとともに、芳香環をへだてた4級アンモニウム N⁺ 原子の存在は作用を助けるものと考えた。このような条件をそなえたもっとも単純な分子としてプロスチグミン（構造IV）が合成された。このものは天然のアルカロイドのもつ好ましくない化学的ならびに薬理的性質がなく、フィゾスチグミンに代ってひろく用いられている。

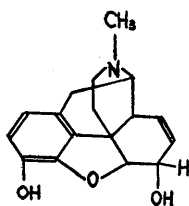
モルフィン（構造V）はマスイ・鎮痛剤として重要なアルカロイドであるが催吐作用・中枢作用（とくに呼吸中枢は不感になる）などの副作用がある。Eisleb と Schaumann は 1938 年モルフィンの構造の特長をとらえてペチジン（構造VI）を合成した。両分子に共通した構造は、（i）塩基性の3級N原



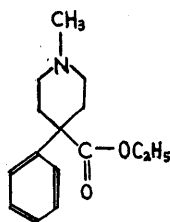
(III)



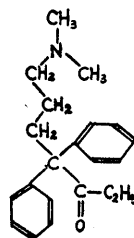
(IV)



(V)



(VI)



(VII)

子のあること、（ii）親水性原子団のあること、（iii）中心のC原子の置換のされかたが、それぞれの基が自由回転できないようになっていて、そのため（平面様にならないで）大きな3次元構造をつくっていることである。この

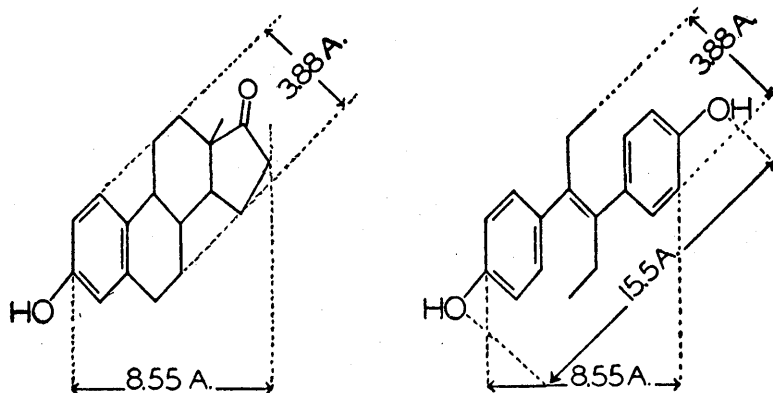
※ 南米土人が用いる矢毒クラレの有効成分。

ような特長をもち、ヘテロ環のない新しい化合物としてアミドン（構造VII）が
つくられた。このものはモルフィンよりもつよい鎮痛作用があるにもかかわらず、
（モルフィンのように）耐性の発現がいちじるしくなく、また中枢作用も
弱くモルフィンよりかなりすぐれた鎮痛薬といえる。

C. 歴史的展開（その2）

1930年代になってから今日に至るまでの物理化学の理論と実験技術の目ざま
しい進歩は分子の構造についてきわめてくわしい知識をあたえてくれるよう
になった。それまでの構造式が原子の結合順序および分子の大体の形をしめす図
形的表現にすぎなかったのにたいして、われわれは現在かなり複雑な分子につ
いても Pauling のいわゆる $0.1 \sim 0.01 \text{ \AA}$ のオーダーでの微細構造を論ずるこ
とができる。

このような進歩は分子構造と生物活性との関係をしらべるさいにもきわめて
有用であることはいうまでもない。卵胞ホルモンとしてよく知られているエスト
ロン（第1図左）と、同じ作用をもつ合成ホルモン・ジエチルスチルベストロ
ール（第1図右）とは有機化学の分類からすればかなり異った種であるが、

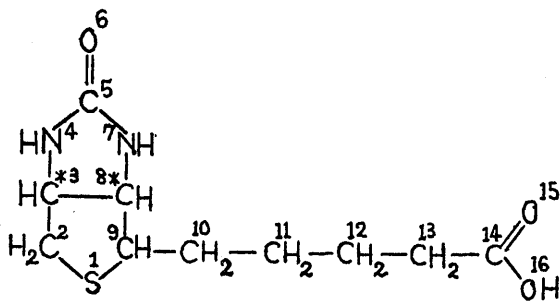


第1図 エストロン（左）とジエチルスチルベストロール（右）との大
きさと形の相同性

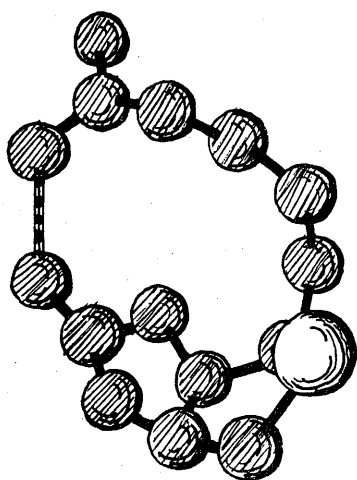
X線による結晶解析から上図にしめすように長さ 8.55 \AA 巾 3.88 \AA という同
形の分子であることが明らかになった。このほか多くの例から分子の大きさと

形 (size and shape) が生物活性を支配する因子の1つであることが明らかにされている。Schueler⁽³⁾ はエストロン様作用をしめすに必要な条件は比較的大きな・かたい・^{*}化学的には不活性な分子であって、かつ 8.55Å の至適距離をへだてて2つの水素結合を形成できる基をもつことであるといっている。

ビオチンはビタミンB複合体の1成分で、とくにイーストの成長にとって必須因子である。その化学構造は第2図(上)のような変った結合形式をもっている。1956~1959年 Traub⁽⁴⁾ によってX線結晶解析がなされ、原子間距離・原子価角などについて詳しい値がもとめられ、それによって第2図(下)のように分子の大きさと形が描かれている。



O⁶原子はウレイド環の平面にあり、O¹⁶原子はカルボキシル基の平面にある。O¹⁶—O⁶原子間距離は約 2.6Å でもっとも短く、そのほかの原子間距離はいずれも 3.4Å より大きい。したがって O¹⁶—H—O⁶なる水素結合がつけられる可能性があり、そしてこの可能性がビオチンの生物活性と密接に関係しているものと考えられている。

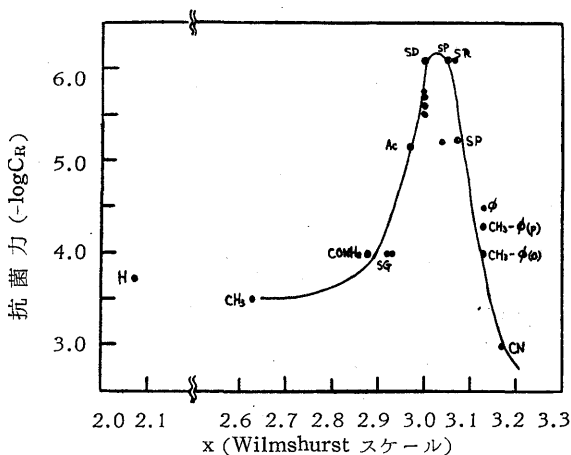


第2図 ビオチンの化学構造式(上)と形(下)

* rigid, 分子内回転のできにくい構造という意。

・蒸気圧・表面張力・解離定数・双極子モーメント・吸収極大などが生物活性と比較されるようになった。この試みはマスイ剤・殺菌剤・化学療法剤などに応用され、マスイ剤には蒸気圧と分配係数が、殺菌剤については表面活性が、サルファ剤については解離定数がそれぞれ活性を支配している重要な因子であることがみとめられている。将来はもっと多くの薬剤に適用されて興味のある関係がみつけれることが期待できる。ここでは1例としてサルファ剤 (SA 剤) についての筆者の見解をのべよう。

SA 剤の抗菌活性はその酸としての解離定数、 pK_a と密接な関係にあることが Bell および Roblin によって明らかにされ、かつ pK_a は N^1 の H 原子とおきかわる原子団の電気陰性度によることが指摘された。筆者はこの置換基の陰性度を Wilmshurst スケールで算定し抗菌活性と比較して第3図をえた。



第3図 SA 剤の抗菌力と基電気陰性度との関係 (山辺原図)

図から 3.0~3.1 の陰性度をもつ置換基に最大の抗菌活性が期待されるので、新しい SA 剤としてスルファチオ尿素(構造 8 頁参照)なる化合物を提案した。この化合物は住友化学工業株式会社研究部の好意により合成され、予備的テストではいちじるしい活性をしめしている。

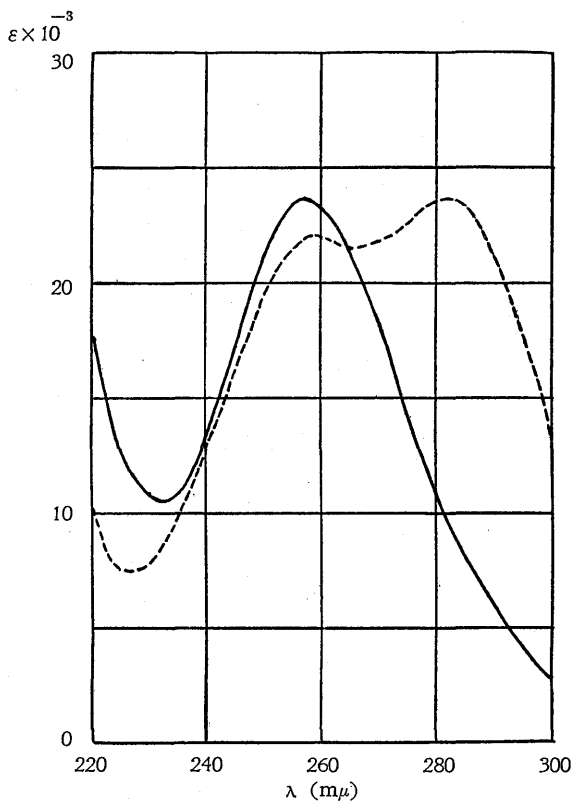
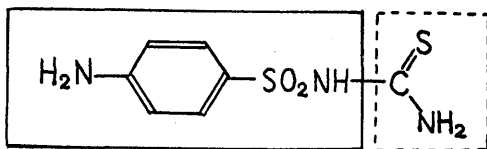
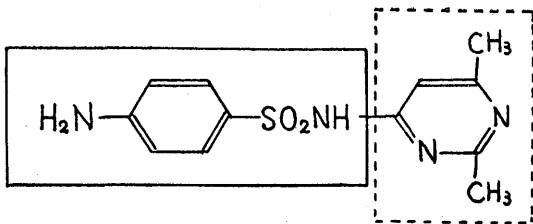
2. 化学構造と生物活性の多様性

A. 主作用部（または主作用団）と助作用部（または助作用団）

われわれは例えばスルファジメチルピリミジン（構造Ⅰ）と、スルファチオ尿素（STU, 構造Ⅱ）の化学構造式をみるとそれぞれの分子に、明らかに性質のちがった2つの部分を指摘することができる。第4図（上）の実線でかこまれた部分は両分子に共通であるばかりでなくほとんどすべてのSA剤に共通してみられるもので、この部分の構造の変更はSA剤としての生物活性（すなわち抗菌作用）を本質的に消失させるのを原則とする。筆者はこのように定義される部分を主作用部と名づけた。なお主作用部が明確に一定の原子団と対応しているときには主作用団とよぶことにする（SA剤がこの例に入る）。これにたいして第4図（上）の点線でかこまれた部分はそれ自体は生物活性をしめさないが、主作用部に導入されると主作用部の活性をいちじるしく強めるはたらきをもっている。これを助作用部とよび、とくにそれが明確に一定の原子団と対応しているとき助作用団という。SA剤では本例のほかアセチル、ピリジン、ピリミジン、チアゾール、グアニジンなどの基が助作用団としてよく知られている。

SA剤の中性水溶液の紫外吸収スペクトルにおいて、主作用団は260m μ 附近に吸収極大をしめすのを特長とする。この極大は一般にメジウムを酸性にすると消失する⁽⁸⁾。例として第4図下に構造(Ⅰ)と(Ⅱ)の中性溶液のスペクトルをしめした。なお長波長にみられる吸収は環状構造をもつ助作用団によるものである。

主作用部を決定するには、まず同種の生物活性をもつ化合物をなるべく多く比較してその最大公約数的な分子部分を選定し、つぎにこの部分をもつ新しい化合物を合成して同じ生物活性を証明すればよい。助作用部は生物活性分子から主作用部をのぞいた全部または1部で、それが欠けるときには活性が減少するものでなければならない。助作用部は原則として多様性である。

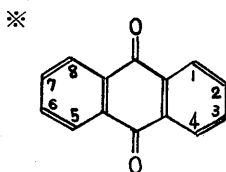


第4図 スルファジメチルピリミジンとスルファチオ尿素の構造式および吸収スペクトル；——がスルファチオ尿素（山辺原図）

瀉下作用をしめす生薬にはオキシアン트라キノン系の化合物が多い。大黃・ロカイ・快明子・センナ・カスカラサグラダなどがその例である。これらの生薬からいろいろの有効成分がえられるが、その化学構造と活性を比較したのが第1表である。筆者の定義にしたがってこれらの薬剤分子の最大公約数をとれば、1位および任意の位置（ふつう2位）にOH基をもつアンストラキノンが主作用団と考えられる。（のこりのOH基は助作用団）。そして1位と8位にOH基をもつアンストラキノンが合成され瀉下作用がみとめられたので、たしかに前述のジハイドロオキシアンストラキノンは瀉下作用の主作用団といえることができる。

第1表 アンストラキノン系化合物の構造と活性との比較

薬品名	化学名*	瀉下作用
Authrapurpurin	1-2-7-Trihydroxy-anthraquinone	1
Flavopurpurin	1-2-6- // //	$\frac{1}{2}$
Anthragallol	1-2-3- // //	$\frac{1}{3}$
Purpur oxanthin	1-3-Dihydroxy- //	$\frac{1}{6}$
Alizarine bordeaux	1-2-3-4-Tetrahydroxy- //	$\frac{1}{10}$
Purpurin	1-2-4-Trihydroxy- //	$\frac{1}{20}$



のちほど述べるように、いろいろの生物活性（とくに薬理活性）について主作用部が選定されているので、われわれはまず目的とする生物活性の種類に応じて主作用部を構成し、それに適当な助作用団を加えてすぐれた活性化化合物を

※ 構造の多様性によって主作用団が一義的に定まらないときもある（次項参照のこと）。

つくりることができる理である。

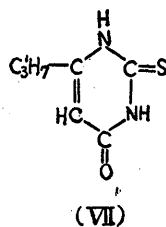
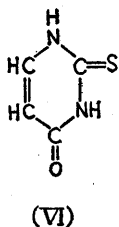
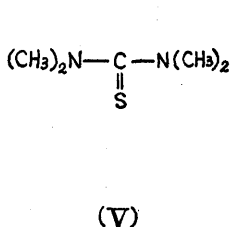
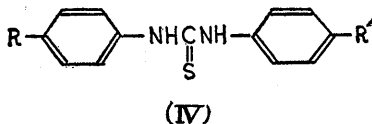
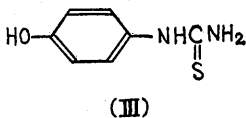
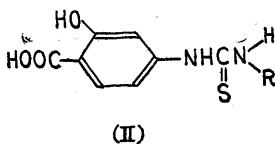
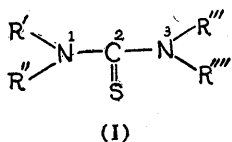
B. 作用の多様性

前項で構造と作用との対応から主作用部（または主作用団）が決定されていることを論じたが、いろいろの生物活性物質をしらべてみると構造と作用との対応はかならずしも1対1ではないことがわかる。すなわち1つの構造にたいしてただ1つの作用だけでなく、2種あるいはもっと多くの作用を対応させることができる例がかなりあるからである。つぎに多様性のいちじるしい2つの構造、チオ尿素 (TU) とステロイドについて考察してみよう。

TU の作用の多様性⁽⁷⁾

(i) 抗結核菌作用

1946年 Massie は結核菌がリポイドに富むツシキを多量にもっているから脂溶性のアルキル鎖をもつ TU 誘導体が有効であることを指摘し、Bueno らは TU そのものも有効であることを明らかにした。そののちたくさんの TU 系化合物の抗菌性がしらべられたがそのなかで有望なのは PAS をとりいれたもの



(構造Ⅱ)である。Rは芳香環のものがよく、たとえば $R=C_6H_5$ は動物実験でもかなり有効である。ただこの種の化合物の活性は PAS より大きいとはいえ、PASの部分をオルトまたはメタ異性にしたものは活性が減ることからTU部分だけを主作用団として論ずることはできないとおもう。なお筆者はフェノールのTU誘導体(構造Ⅲ)が *in vitro* において強い抗結核菌活性をしめすことをみとめている。構造(Ⅳ)の一般式であらわされる化合物も抗結核菌活性が大きい。とくに $R=OC_2H_5$, $R'=i-OC_4H_9$ および $R=n-OC_4H_9$, $R'=N(CH_3)_2$ は PAS およびストレプトマイシンをしのぐ活性をもつ。

(ii) 抗甲状腺作用

TU系化合物は一般に甲状腺の機能を抑制する(すなわち沃素の甲状腺への沈着とチロキシンの合成を阻害する)。TUそのものよりテトラメチルTU(構造Ⅴ)がかなり活性が大きい。Astwoodは1943年チオウラシル(構造Ⅵ)がTUの10倍の活性をもつことをみとめた。それ以来チオウラシルのいろいろの誘導体の活性がしらべられたが、プロピル誘導体(構造Ⅶ)がもっとも作用がつよくまた副作用がすくない。

(iii) 催眠作用およびマスイ作用

1-arylTU および 1-アルキル-3-arylTU は催眠作用がある。またKaufmannとSchultzによると構造(Ⅷ)のようなベンゾチアゾール誘導体には局所マスイ作用があるといわれる。

(iv) 駆虫剤

$(Ar\ NHX'NHX''NH)_2CS$ なる一般式であらわされる化合物は駆虫作用がある。ここに Ar はフェニル基またはナフチル基で、X' と X'' とはヘテロ環である。1-ナフチル TU はヒトおよびイヌの寄生虫に有効である。

(v) 抗細菌作用

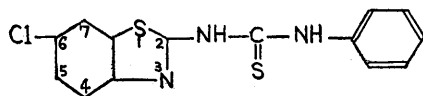
TU, allylTU, プチル TU は *Cryptococcus neoformans* に抑制的にはたつき、また 1-asryl-3-allyl TU は細菌感染にたいして有効である。また置換基をすずでもつフェニル基が TU の 1,3 位に入ったものは抗結核菌性ととも放線菌およびカビにたいしていちじるしい抑制効果をしめす。

(vi) 抗フェノールオキシダーゼ作用

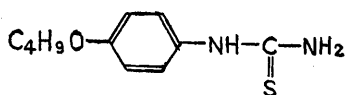
TUとその誘導体はフェノールオキシダーゼおよびチロジナーゼにたいして阻害的にはたらく。これは酵素分子の中心金属である銅をキレートするためと考えられる。とくにフェニルTU系の化合物たとえば構造(IX)と(X)の阻害作用はいちじるしい。

(vii) 殺虫剤と殺ソ剤

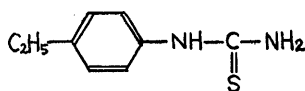
thiocarbamido-DDTはDDTよりもナンキン虫にたいして有効であり、またフェニル, allyl, トルイル TUは *Drosophila melanogaster* (ハエ)の幼虫と成虫を殺すのに有効である。 α -ナフチル TU (構造 XI)はANTUとしてよく知られた殺ソ剤である。



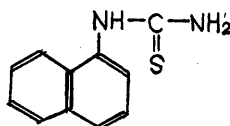
(IX)



(IX)



(X)



(XI)

(viii) 抗癌性ほか
TUには抗癌性のあることがはやくからみとめられており、とくに 4,4'-diaminodiphenyl TUはマウスでの *in vivo* 実験に抗癌作用をしめす。

そのほか 1-アルキル-3-ゲアニル TUには解熱作用が、1-メチルイソ TUにはクラレ拮抗作用がみとめられている。また最近 X線などの放射線の効果をTUは水溶液中で防禦する作用が注目されてきた。

このようにただ1種の(主作用性の)構造が10種をこえる生物活性をしめすのであるから、本項のはじめにのべたように構造は作用について多様性であるといふことができる。

ステロイドの作用の多様性

いまひとつこのような作用の多様性に例として引出されるのにステロイドがある。ステロイド環はかなり複雑な構造をもつ脂溶性の原子団であるけれども、その誘導体は生体内でいろいろの重要なはたらきをしている。

(i) 性ホルモン

性ホルモンの大部分はステロイド系に属する。男性ホルモンのすべて、および女性ホルモンのうち天然のものすべてがステロイド環をもつ。代表的なものとしてアンドロステロン（構造ⅩⅡ），エストロン（濾胞ホルモン，4頁参照）プロゲステロン（黄体ホルモン，構造ⅩⅢ）をあげることができる。

(ii) 副腎皮質ホルモン

約30種のステロイドが副腎皮質から単離され、ことに不飽和ケトールに属するものは皮質ホルモンとして特有の生理作用をしめす。構造的にはC¹¹にO原子のあるものたとえばコルチコステロン（構造ⅩⅣ）などは炭水化物の代謝にあずかり、O原子のないものデソキシコルチコステロン（DOCA，構造ⅩⅤ）は水分と電解質の代謝にあずかる。薬剤としては Kendall, Hench らによってみつげられたコルチソン（構造ⅩⅥ）が有名である。尤も、コルチソンの場合はケトール部分が金属イオンをキレートしうる能力があり、これが（サリシル酸と同じように）抗リウマチス作用に本質的に重要であるという意見もある。

(iii) ビタミン D の前身物質

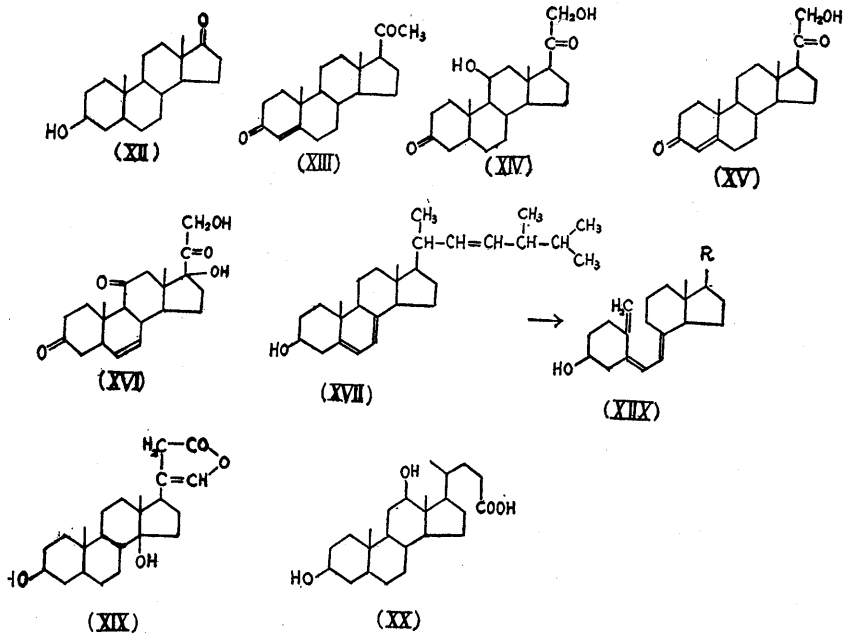
エルゴステリン（構造ⅩⅦ）に紫外線をあてるとビタミン D₂（構造ⅩⅧ）となる。ビタミン D₃ および D₄ もそれぞれ相当するコレステリンの紫外線照射によってつくられることを Windaus は明らかにしている。

(iv) 強心性配糖体

ジギタリスの乾燥葉は強心剤として18世紀後半から用いられているが、その有効成分はジギトキシゲニン（構造ⅩⅨ）を主体とする配糖体である。[※] そのほか植物界には強心性配糖体が多数みつげられているが、^{※※} いずれもステロイド系のものである。

※ ジギトキシゲニンの場合はステロイド環のみでなく、ヘテロ5員環が開くと強心作用がなくなる。

※※ 夾竹桃、アメリカ大麻草、福寿草、スズラン、オモトなどからえられている。



第2表 癌の化学療法に用いられた放射性元素と化合物

元素, 化合物	報文数
エストロゲン	120
アンドロゲン	88
N-マスタード	78
TEM (トリエチレンメラミン)	69
ACTH (Adrenocorticotropic hormone)	63
コルチゾン	63
アミノテリン	59
AU ¹⁹⁸	42
I ¹³¹	37
P ³²	33
ウレタン	32
6-メルカプトプリン	28
Amethopterin	22
Co ⁶⁰	17
抗生物質	13

(v) 癌との関係 Wood, Sampey⁽⁸⁾によると、1949～55年に癌の療法に供された化学物質(放射性元素を含めて)に関する報文の数では、性ホルモンがもっとも多い(第2表)。

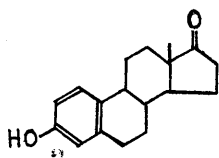
なおステロイドは胆汁酸たとえばデソキシコール酸(構造XX)の基本体でもある。このように1種の構造でステロイド環はいろいろの種類の生物作用をもち、作用の多様性の適例となっている。

C. 構造の多様性

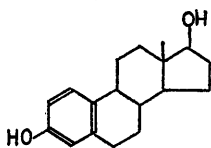
作用の多様性と反対に、構造の多様性についても多くの例が知られている。すなわち同一の生物活性に相当する構造(主作用部)は、一般にただ1種に限られることなく多様である。つぎに2つの例をあげよう。

エストロン様物質の構造の多様性⁽⁹⁾

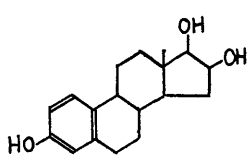
女性ホルモンのなかで卵巣濾胞から分泌されるものは約10種をかぞえる。たとえば estrone (構造I), α -estradiol (構造II), estriol (構造III), equilenin (構造IV)などをあげることができる。Dodds はこれらの化合物がステロイド環こそ共有しているけれども細部における構造に特異性のないことから、かなり思い切った構造の省略してもエストロン活性が保存されるだろうと考えた。そして1938年 diethylstilbestrol (構造V), hexestrol (構造VI)などの強力な合成女性ホルモンをつくった。これらは経口的にも有効であるところにすぐれた点がある。そののちいろいろのエストロン様作用をもつ化合物が合成された。すなわち1944年に Miescher らは天然ホルモンに近い構造の活性化化合物 doisyonic acid (構造VII)をつくり、Horeau および Jacques は1947年 allenolic acid を発見し、その誘導体 Horeau acid (構造VIII)が強い活性をもつことを明らかにした。つづいて Bradbury と White はイソフラボン系の化合物に活性をみとめ genistein (構造IX)をえた。このようにして現在、数百に上るエストロン活性物質がえられているが化学構造(IからXまで)からみて、芳香環にさえも特異性がない。いいかえれば1種の生物活性に対する明確なる主作用部がなく、構造は多様性である。



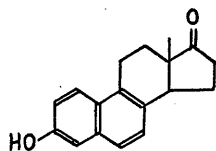
(I)



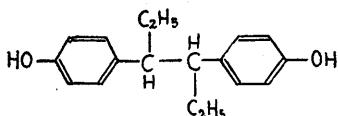
(II)



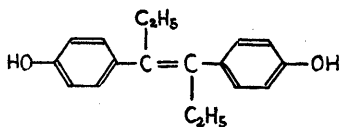
(III)



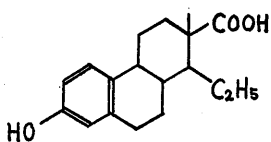
(IV)



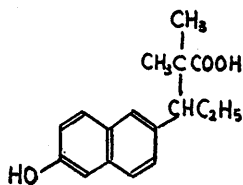
(V)



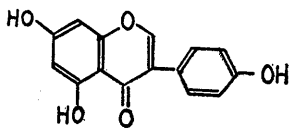
(VI)



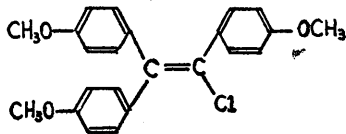
(VII)



(VIII)



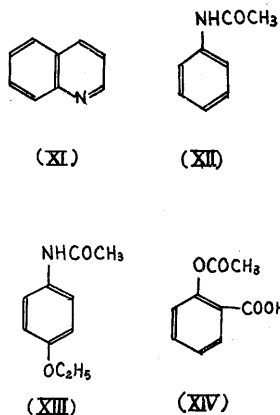
(IX)



(X)

※
解熱剤の構造の多様性

歴史的にはキニン（構造25頁 I）がかなり古くから解熱剤として知られている。19世紀後半になってキノリン（構造 XI）およびそのN-アルキル誘導体と同じ作用がみとめられ、つづいてアセトアニリド（antifebrin, 構造 XII）が臨床的に用いられるようになった。アセトアニリドのほかアニリンの誘導体にはフェナセチン（構造 XIII）がある。またピラゾロン環をもったアンチピリン（構造29頁 I）およびアミノピリン（構造29頁 II）もすぐれた解熱剤である。サリシル酸にも解熱作用がありその誘導体アスピリン（構造 XIV）はよく知られている。これら各種の薬剤の構造にも特異性がなく、エストロン様物質と同じく構造の多様性のよい例といえよう。



3. 対 数 則

A. アルコール同族列⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾

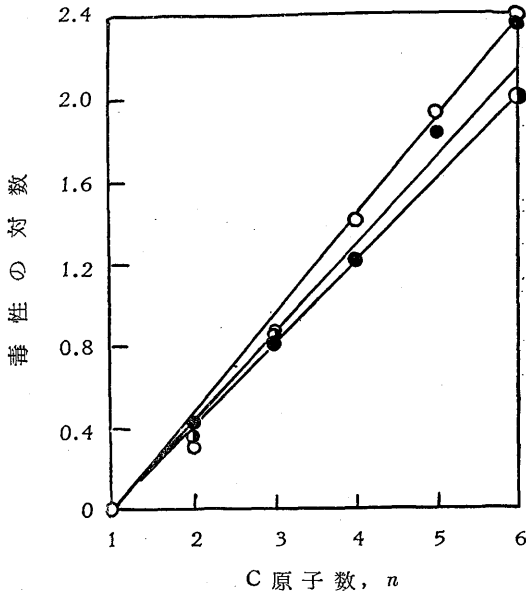
一般に $C_n H_{2n+1} OH$ であらわされる鎖状アルコールの各種細胞にたいする

第3表 アルコール同族列 R-OH の毒性についての対数則

<i>B. typhosus</i>				<i>Staph. aureus</i>			
R	フェノール係	分子フェノール係数 ※※	比	R	フェノール係	分子フェノール係数	比
Me	0.026	0.009	2.2	Me	0.030	0.010	1.9
Et	0.040	0.020	3.25	Et	0.039	0.019	2.8
Pr	0.102	0.065	3.30	Pr	0.082	0.053	3.30
Bu	0.273	0.215	3.39	Bu	0.22	0.175	3.37
Am	0.78	0.73	3.39	Am	0.63	0.59	
Hex	2.3	2.5	3.38				
Hep	6.8	8.4	3.46				
Oct	21.0	29.0					

※ ここで取扱う解熱剤は温中樞をマヒさせるもので、冷中樞をシゲキするものではない。

※※ 分子フェノール係数 = フェノール係数 $\times \frac{\text{分子量}}{\text{フェノールの分子量}}$



第5図 アルコール同族列の毒性についての対数則


○は *B. typhosum* ●は パレイシヨ組織
 ●は *B. lactis aerogens*

毒作用をしらべてみると、第3表および第5図のようにアルコール分子にふくまれているC原子の数 n と毒性の対数とのあいだに直線性がよく成りたつのがみとめられる。すなわち量的にあらわされた毒性は n のふえるにつれて等比級数的にふえる(第3表の *B. typhosus* では公比が約3.3である)。

このような対数則は鎖状アルコールの毒性だけでなく第4表のようにアルキルフェノール同族列の毒性についてもよく成立する。そのほかウレタン、アルコール、エステル、ケトン同族列の溶血作用についても、またカルバミン酸エステル同族列による赤血球膜透過抑制 (Na^+ にたいする) についても対数則はよく成立つ。

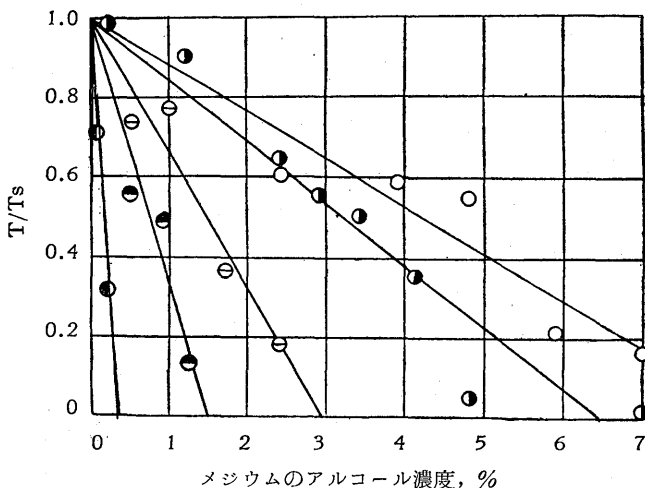
いま数種の鎖状アルコール(同族列)の *Bact. lactis aerogens* にたいする毒作用をいろいろの濃度についてしらべてみたのが第6図である。それぞれのアルコールについて毒性と濃度とは直線関係にある。これはアルコール分子と細菌受容体が吸着等温式(adsorption isotherm)にしたがって結合するとす

※ alkyl carbamate, $\text{H}_2\text{N}-\text{COO}-\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ もっともよく知られているウレタンはエチルエステルである。

第4表 アルキルフェノール同族列 R--OHの毒性についての対数則

<i>B. typhosus</i>				<i>Staph. aureus</i>			
R	フェノール係	分子フェノール係数	比	R	フェノール係	分子フェノール係数	比
Me	2.5	2.9	3.3	Me	2.2	2.5	3.1
Et	7.4	9.6	3.2	Et	6	7.8	3.1
Pr	21.6	31	3.5	Pr	16.5	24	3.3
Bu	68	108	3.2	Bu	50	79	3.0
Am	197	344	2.7	Am	139	243	2.9
Hex	500	950		Hex	375	710	

れば、理論的にみちびきうる関係である。同族列の順につれて傾斜が急になっているのは対数則をしめしているのであるが、これと濃度との関係をしらべてみよう。たとえば T/T_s が図において 0.6 であるためには、メチルアルコール



第6図 アルコール同族列の濃度—活性曲線

T および T_s はそれぞれアルコールのあるときと、ないときの細菌の発育度

- メチルアルコール ●エチルアルコール ⊖*n*-プロピルアルコール
- ⊙*n*-ブチルアルコール ⦿*n*-ヘキシルアルコール

ル ($n=1$) ならば 3.3% を要するのにたいして、プロピルアルコール ($n=3$) ならば 1.2% でよい。同じ効果をしめすに必要な薬剤濃度はなるべく低いことが副作用を避けるためにもまた経済的にもものごましいから、高級同族体をつかって用量をへらす方法は薬剤の分子構成において一考すべきことであろう。

B. Hinshelwood の式⁽¹³⁾

すでに Ferguson によって指摘されているように、化合物の溶解度・蒸気圧・表面張力・分配係数などの対数値は化合物分子の C 原子数と大体直線関係にあるので、薬理作用の強さ (活性) が対数則にしたがうものは薬理活性がその分子の物理化学的活性と平行するものといえる。

Hinshelwood は細胞にたいするアルコール同族列の対数則をつぎのようにして反応速度論から、かんたんに導いている。

アルコール分子のアルキル鎖のそれぞれの $-\text{CH}_2-$ 部分が細菌細胞の受容体と結合するものと仮定する。アルキル鎖は疎水性であるから、水分子とアルコール分子との相互作用 (すなわち水和) は後者の OH 基によって行なわれる。メジウムアルコール濃度を C_1 、菌体中のアルコール濃度を C_2 とすると、アルコール分子がメジウムから菌体中へ移行する速度は $A_1 C_1 e^{-E_1/RT}$ であたえられ、反対に菌体に結合していたアルコール分子がメジウムの水分子へ移行する速度は $A_2 C_2 e^{-E_2/RT}$ であたえられる。平衡状態では両速度が等しくなるから

$$A_1 C_1 e^{-E_1/RT} = A_2 C_2 e^{-E_2/RT}$$

が成立する。上式で E_1 および E_2 はそれぞれの反応における活性化エネルギーである。内容的には E_1 は主として OH 基に関するものでありしたがってこの場合同族列を通じて一定と考えられる。 E_2 は主としてアルキル鎖によるものであるから同族列の場合メチレン基の数 n に比例する値となる。いまこれを nQ であらわせば上式は

$$C_2/C_1 = \text{const.} \cdot e^{nQ/RT}$$

と書きかえられる。 C_1 は実験条件として定められる量であるから、結局

$$C_2 = \text{const. } e^{\frac{nQ}{RT}}$$

となる。アルコール同族列の示す毒性 θ が菌体内の濃度 C_2 に比例するものとするれば

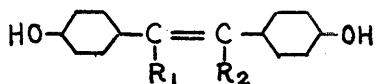
$$\ln \theta \propto n$$

となって対数則が導かれる。

C. 極大 n 値⁽¹²⁾

同族列においてその生物活性が n の増すにつれて等比級数的に増すという対数則は、 n がいくら大きくなっても成立つというものではない。大ていの場合その活性の増大はしだいにすくなくなり、ついにある n の値で極大をしめしてからこんどは逆に減少する。たとえば第5表では *p*-オキシスチルベン⁽¹²⁾のジアルキル同族列の濾胞ホルモン活性がしめされているが、 $n=4$ で極大値をとっていることがわかる。またアルキルレゾルシン同族列の抗菌性では $n=6$ のものに極大活性がある (第6表)。このような極大の存在は多くの同族列にみられる現象であって Sexton によってまとめられた例を第7表にしめす。

第5表 *p*-OH スチルベン同族列のエストロン活性



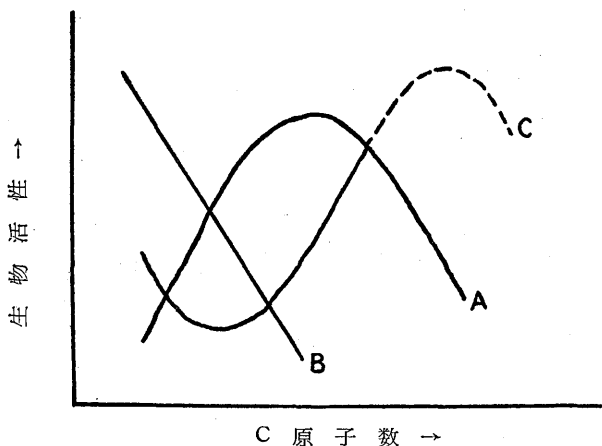
R_1	R_2	エストロン活性※	n の値(R_1+R_2)
H	H	140	0
H	Et	5,000	2
Me	Me	40,000	2
Me	Et	1,000,000	3
Et	Et	3,000,000	4
Et	n-Pr	300,000	5
n-Pr	n-Pr	50,000	6
i-Pr	i-Pr	20,000	6
n-Bu	n-Bu	5,000	8

※ Rat Units/g

第6表 アルキルレゾルシン同族列の極大 n 値(*B. typhosus* にたいするフェノール係数)

R	Tilley-Schaffer (1927)	Coulthard-Marshall-Pyman (1930)
Pr	4.75	5
Bu	15	22
Am	45	33
Hex	59	45~56
Hep	37	30

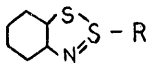
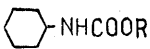
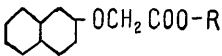
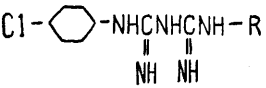
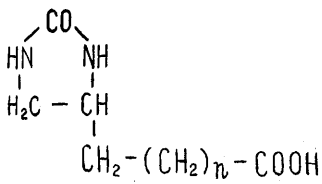
同族列が極大 n 値をしめす場合、その生物活性を炭素数 n にたいしてグラフにとると、もっともよくみられるのは第7図の曲線 A である。 n が増すにつれて生物活性は対数則にしたがって大きくなるけれども、一方溶解度はしだいに小さくなるためにこのような極大ができるものと一般に説明されている。しかし時として、この極大が $n=1\sim 2$ のところに生ずる例もある。このときは見かけ上極大があらわれないで漸減的な曲線となる(第7図 B)。さらに複雑な経過をとるものに脂肪酸のバレイシヨの塊茎(tuber)にたいする毒性がある(第7図 C)。Stiles および Rees はこれをつぎのように説明している。 $n=1$ (すなわちギ酸) から $n=6$ までしだいに毒性が減るが、 $n=7$ から



第7図 同族列の生物活性—C原子数曲線

※ 第7表で $n=1$ または 2 のもの

第7表 いろいろの同族列の生物活性の極大 n 値

一般式 ($R=C_n H_{2n+1}$)	生物活性の種類	n (極大)
$R-SCN$	アブラムシに対する毒性 動物に対する毒性	10~14 1
	ハエに対する毒性 抗カビ作用	2~3 1
$R-N^+(CH_3)_3$	抗菌作用 クラレ作用 (蛙)	10~12 2~3
$R-O-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}(C_6H_{13})-\text{C}_6\text{H}_4-O-R$	殺虫作用 (接触)	1
$R-\text{C}_6\text{H}_4-OH$	殺菌作用 (フェノール係数)	5
$R-OCSSNa$	殺カビ作用	1
	カラス麦の発芽抑制	2
	アブラナの発芽抑制	3
$Cl-\text{C}_6\text{H}_{10}-\text{NHCNHCNH-R}$ 	抗マラリア作用	3
$\text{HN}=\text{C}(\text{H}_2\text{N})-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$	殺トリパノゾーマ作用	10~14
$R-O-\text{P}(=O)(F)-O-R$	コリンエステラーゼの阻害	3 <
	ビオチン拮抗作用	4

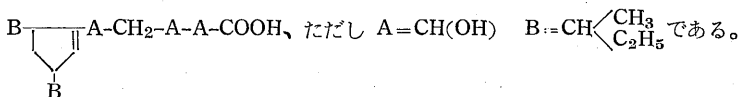
9までは逆に毒性が大きくなる。脂肪酸の毒性が H^+ によるものと脂肪鎖によるものとの和であって、 $n=1$ のギ酸ではその活性はもっぱら H^+ による。 n が2~6 までは n の増すにつれ酸としての解離定数が小さくなって有効な H^+ の量が減るために活性がおとろえる。しかし脂肪鎖による活性は n の増すにつれて大きくなるので、 n が7をこえると分子全体としての活性は増大の方向をとる。尤も、前にものべたようにやがて溶解度による制約が加わってくるので、 $n > 9$ のある点で極大が生ずるものと思われる（第7図Cの点線）。

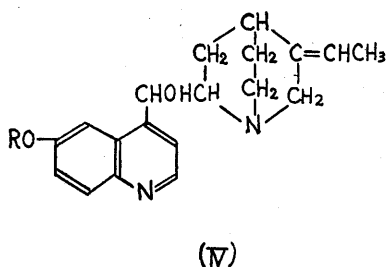
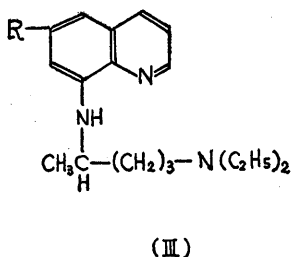
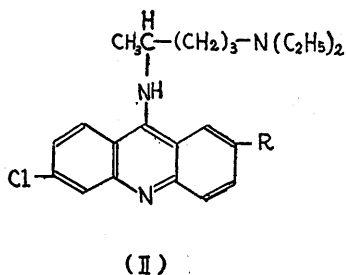
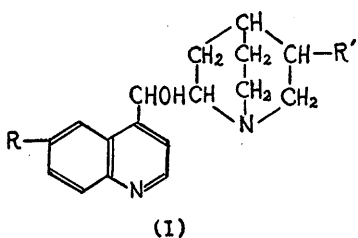
D. 奇偶則 (odd-even law)

同族列の多くはこれまでのべてきたように対数則（極大現象もふくめて）にしたがうものであるが、そのほかに生物活性とC原子数とのあいだに奇偶則とよばれる規則性のみられる例がいくつか知られている。これは同族列のうちC原子数が奇数のものまたは偶数のものだけに生物活性がとめられる現象である Synerholm および Zimmerman はジクロロベンゼンと脂肪酸とからなるエーテル同族列のオーキシソ様作用は n が奇数のものだけにだけ現れることをみつけた。 n が奇数の同族列にたいしてだけ、 β -酸化が行なわれ 2,4-dichlorophenoxyacetic acid が生ずる。そしてこれがオーキシソ様にはたらくものと考えられている。

キナ・アルカロイドのなかでもキニンおよびキニジン（構造ⅠにおいていずれもRが OCH_3 、R'が $CH=CH_2$ なる異性体）はマラリアの治療薬として有効である。合成抗マラリア剤たとえばアテブリン（構造Ⅱ、Rは OCH_3 ）、パマキン（構造Ⅲ、Rは OCH_3 ）はつぎにしめすように、キニンの主要構造すなわちキノリン環・飽和環・脂肪鎖・ OCH_3 基などが巧みにとりいれられてある。

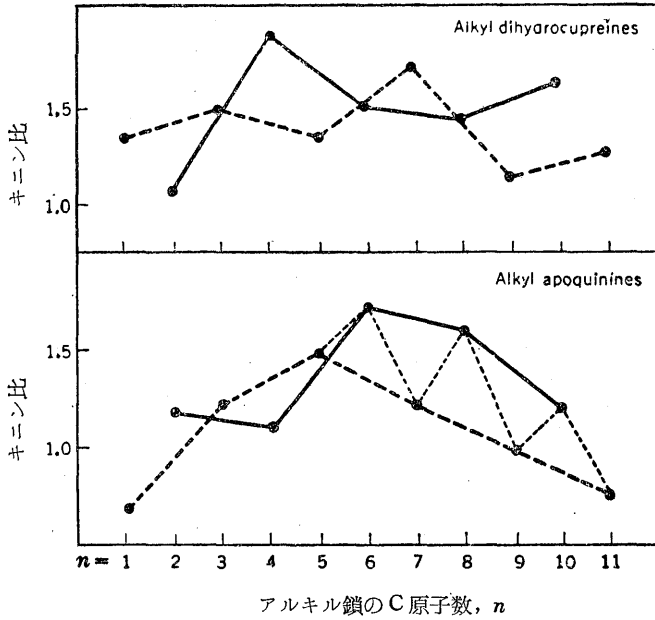
※ auxin, 植物細胞の伸長を促進するホルモンでオーキシソ a はつぎの構造をもつ、



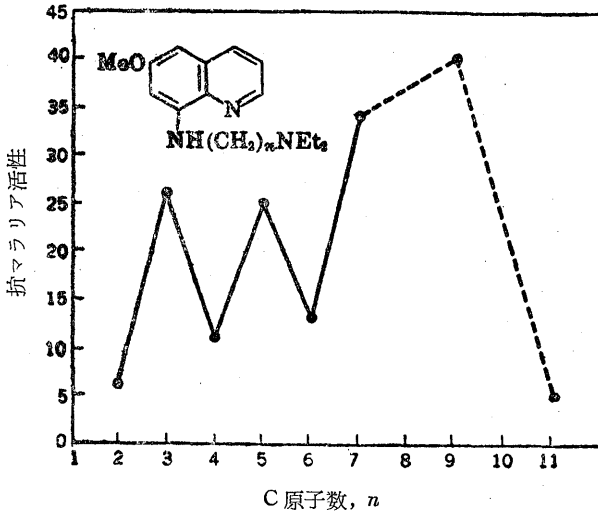


Buttle らは dihydrocupreine のアルキルエーテル (構造 I の $R = C_n H_{2n+1} O$, $R' = C_2 H_5$) および apoquinine のアルキルエーテル (構造 IV の $R = C_n H_{2n+1} O$) なる 2 種の同族列についてアルキル鎖の C 原子数 n と抗マラリア活性 (キニン比であらわす) との関係をしらべて第 8 図の成績をえた。図のグラフから対数則は明らかに成立しないことがわかるが、もし n を奇数列のものゝ偶数列のものに 2 分すればそれぞれの亜列においてつぎのような規則性がみられる。(i) 極大 n 値が存在すること (ii) 一般に奇数列の各員はそれぞれそのつぎの偶数列の各員より活性が小さい (とくに apoquinine 列における $n = 5 \sim 11$ までがいちじるしい)。これは 1 種の奇偶則と考えられる。

なお Magidson らによるキノリン系抗マラリア剤においても同じような奇偶数がみとめられるが、活性の大きさは逆になっている (第 9 図)。



第8図 2種のアルキルエーテルの同族列の抗マラリア活性



第9図 キノリン系抗マラリア剤の奇偶則

4. 生物学的等価構造⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾

A. 等価構造

もともと等価構造 (isosterism) の語は、CO と N₂ (あるいは H₂O と NH₃) のように成分原子が異なるのに、分子としての物理的・化学的性質の似ていることをあらわしている。これらの等価な分子は互に (分子をつくっている原子系の) 外殻電子の総数が等しくまた分子量や分子の大きさが似ているために、化学的性質および物理的性質が似てくるものである。

Grimm によると周期表の第 1 短周期の元素はそれぞれ前位の元素に H 原子を加えたものに等価であるから、O 原子は NH あるいは CH₂ に等価になる (したがって OH は NH₂ あるいは CH₃ と等価になる)。分子においてこのような等価な構造の入替えをすることを等価転換という。もし一定の生物活性をもつ分子において等価転換を行ったとき、その生物活性が保存されるならばこの転換は生物学的に等価であるという。そしてこの両構造を生物学的等価構造 (bioisosterism) とよぶ。

一般に等価転換は Grimm の定義によるもの以外にいろいろの例が知られている。例えば周期表の同族元素間にはよく等価性になりつつから、O 原子 ↔ S 原子 ↔ Se 原子 ↔ Te 原子は一般に等価でありまた N 原子 ↔ P 原子 ↔ As 原子も等価である。有機化学では芳香環にふくまれる —CH=CH— と S 原子 (あるいは O 原子) とが等価である例が多く知られており、したがってベンゼン ↔ チオフェンやピリジン ↔ チアゾールがそれぞれ等価である。これらのうち生物学的にも等価な例としてはチアゾール-5-カルボン酸がニコチン酸と同じように活性であり、またスルファピリジンとスルファチアゾールの抗菌活性はともにいちじるしい。

例外とその考察

Friedman は等価転換がいつも成立つとは限らないことを第 8 表にしめした例から指摘している。エーテル性 O 原子をもつ化合物の生物活性 (主として薬理活性) が等価性の O → CH₂ 転換によっていちじるしく影響をうけ、むしろ

O 原子を欠く分子の活性が原型に近い活性をしめしていることがわかる。このような例外のなかでメトニウム系化合物についてはつぎのように説明されている。最大の伸びにおける分子の長軸方向の長さが神経構造の脱分極の度すなわち活性を決定するのであるが、O 原子をもつ原型と O \rightarrow CH₂ 転換体[※]とでは前者の方が伸びが小さい。なぜなら O 原子のローンペア電子が —CH₂—CH₂— をへだてて両側の N⁺ 原子と引きあうから (CH₂ 基の入ったもの比べて) 最大の伸びにおいて劣るのである。

CH₃, NH₂, OH は相互に等価であるのが原則であるけれども (i) 基電気陰性度は Wilmshurst スケールでそれぞれ 2.63, 3.40, 3.89 といちじるしく差がある, (ii) 水素結合を CH₃ はつくらないが NH₂ と OH はつくる, (iii) 解離性の H 原子を CH₃ はもたず NH₂ と OH はもつ、しかし NH₂ は H⁺ の受体であり OH は供体であるなどの諸点にちがいがあり、これらが直接間接

第8表 O \rightarrow CH₂ 転換の非等価性

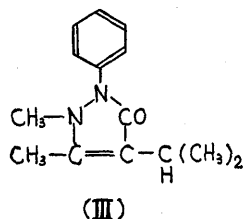
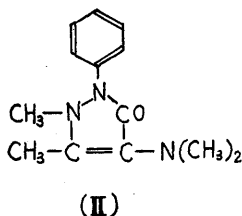
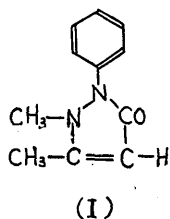
化 合 物	薬 理 作 用	X=O	X=CH ₂	X欠
p-HOC ₆ H ₄ OCH ₂ CH ₂ XC ₂ H ₅	<i>Staph. aureus</i> に対するフェノール係数	5.0	125	9.0
o-C ₂ H ₅ XC ₆ H ₄ OCH ₂ CHOH CH ₂ OH	筋マヒに対する ED ₅₀ , mg/kg	1.4	5.8	1.8
(CH ₃) ₃ N ⁺ CH ₂ CH ₂ XCH ₂ CH ₂ N ⁺ (CH ₃) ₃	神経節遮断	10%	100%	33%
[p-(C ₂ H ₅) ₃ N ⁺ CH ₂ CH ₂ X] ₂ C ₆ H ₄	クレラ活性	100%	……	100%
(CH ₃) ₃ N ⁺ CH ₂ CH ₂ X(CH ₂) _n XCH ₂ CH ₂ N ⁺ (CH ₃) ₃	同上 PD ₅₀ , μM/kg			
n = 1		91	1.5	50
2		50	0.25	61
4		0.3	0.01	0.25
2-imidazolyl-CHXC ₆ H ₅	血圧に対する効果	上昇	弱下降	強下降
C ₆ H ₅ XCH ₂ CH ₂ NH ₂	同上	下降	弱下降	強下降
RCH ₂ CH ₂ N(CH ₂) ₄ X	抗ヒスタミン活性	強	弱	弱

※ depolarizing activity, 細胞膜の内外分極がイオン透過性の増大により消失すること。

に生物活性に影響をあたえているために生物学的に等価でなくなる場合があるものと筆者は考えている。

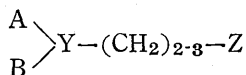
B. 薬剤分子への応用

中枢神経系薬剤 アンチピリンの名で知られている解熱剤（抗リウマチス作用もある）はつぎの構造 (I) のようにフェニルピラズロン系の化合物であるが、その N-ジメチル体もピラミドン（アミノピリンともいう）の名で解熱・



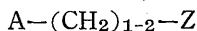
鎮痛薬として用いられる。さらにピラミドン分子を N→CH 転換した化合物 (III) もまったく同じように解熱作用・抗リウマチス作用がある。

またつぎの一般式で示される化合物には抗ヒスタミン作用をもつものが多



く、等価転換がいく通りにも利用されていて興味がある。上式で A と B とは環状構造の原子団すなわちフェニル、チオフェン、フラン、チアゾール、ピリジン基などで、Y は =CH—, =N—, —O—（このときは B を欠く）を、Z は N 原子または N⁺（4級アンモニウムイオン）をあらわす。これらの条件をそなえた化合物たとえば Trimeton（構造Ⅳ）はすぐれた抗ヒスタミン剤である。

筆者はつぎの一般式であらわされる化合物には、アドレナリン様物質

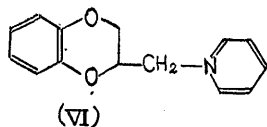
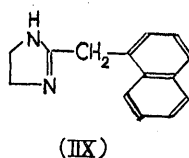
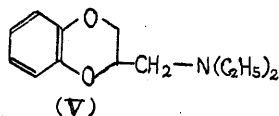
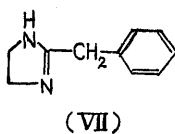
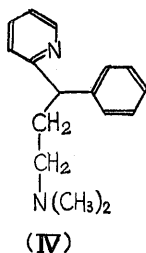


(adrenergic agents)・抗アドレナリン物質 (antiadrenergic agents)・抗ヒスタミン剤に属するものが多いことを指摘したい。上式で A および Z は先例

※ -N(CH₃)₂ がもっともよく用いられる。

とおなじである。たとえば抗アドレナリン剤として知られる F 883 (構造 V) および F 933 (piperoxane 構造 VI) とか、エフェドリン様作用をもつ薬剤, naphazoline (構造 IX) および tolazoline (構造 X) をあげることができる。

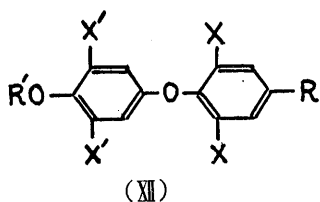
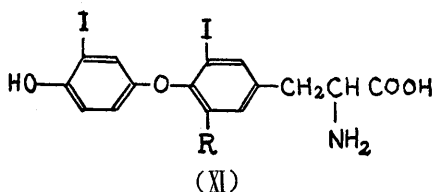
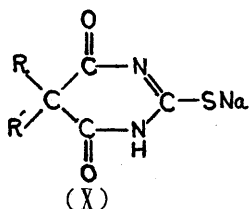
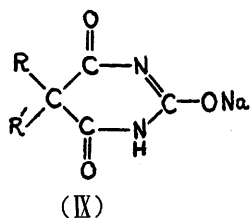
バルビツール酸系化合物 (構造 IX) はすぐれた催眠作用をしめし、臨床的にもよく用いられている。この O → S 転換体すなわちチオバルビツール酸系化合物 (構造 X) も同じく催眠作用をしめす。[※]



チロキシン様物質 週期表のタテの同属元素は互に等価であることはすでにのべたが、チロキシンの近縁体 (構造 XI) において、I → Br 転換したものは生物活性でも等価であることが Gemmill らにより明らかにされていて、同属等価のよい例である。なおチロキシン近縁体の構造と活性については Kharasch らによって広くしらべられており、一般式 (XII) において活性はつぎのような因子によって支配されていることが明らかにされている。

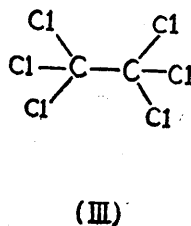
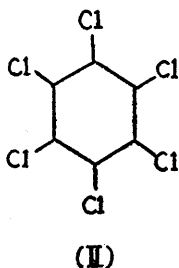
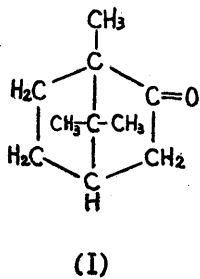
※ この作用はバルビツール酸系のものにくらべて強いけれども生体内での分解がはやいため有効時間は短い。

(i) X, X', OR' の供電子性 (ii) X と X' の水素結合能力 (iii. 分子の pK (Rについて))。これらも広い意味で等味で等価性が成立つ例といえる。



C. 分子の大きさと形

カンファー (構造 I), ベンゼンヘキサクロライド (構造 II), ヘキサクロエタン (構造 III) は有機化学の分類からすれば互にまったくちがった種目に属するものであり、したがって化学的性質にもいちじるしい差がある。それにもかかわらず、これら 3 種の化合物はきわめてよく似た芳香 (カンファー様) をもっている。これは、これらの分子の形がいずれも球状であり大きさ (すなわち直径) もほぼ等しいために、感覚器 (嗅神経細胞) の受容体分子にたいする結合効果が同じであることに由来すると考えられている。Pauling はこのよう⁽¹⁵⁾



に分子の大きさ (size) と形 (shape) がその化学的諸性質よりも分子の生物活性を支配する重要な因子であることを強調している。前項でのべた等価構造も分子の size and shape の相同性のあらわれである例がかなり多いことを指摘できる。

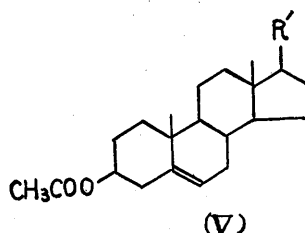
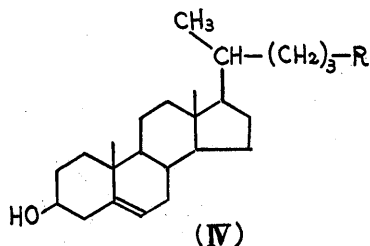
コレステリンの例⁽¹⁶⁾

コレステリンはステロイド核をもつ生体物質であるが、C¹⁷にある側鎖 (サイクロペンタン部分に結合している脂肪鎖) を短かくした同族列とその生物活性をくらべてみると第9表のようになる。

昆虫の幼虫は自身が必要とするステリン類を体内で合成することができずこれを食物からとらねばならないことが知られている。イエバエ (*Musca vicina* Macq.) の場合、コレステリンおよびシトステリン^{※※}はもっともつよく幼虫の成長と蛹化を促進する。第9表の生物活性の量的表現はコレステリンのこのような作用を利用したもので、いろいろの同族体をあたえて72時間飼育したときの体重の比であらわしてある。

第9表 コレステリン同族列の生物活性の比較

構造 (R)	生物活性	構造 (R')	生物活性
i-C ₃ H ₇ (コレステリン)	100	コレステリルアセテート	84.5
C ₂ H ₅	42.7	C ₆ H ₅	3.8
CH ₃	37.4	C ₅ H ₁₁	42.7
		C ₄ H ₉	30.7



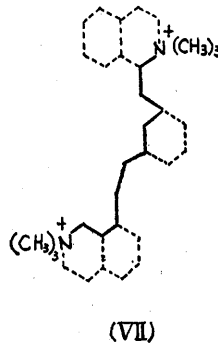
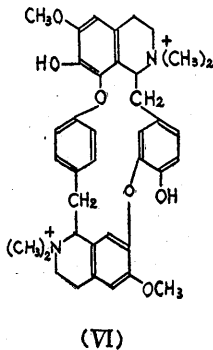
※ cholesterol, 動物細胞ごとに脳・神経ソシキ・臓器に多くふくまれる。溶血性の物質から血球をまもることが重要な役目とされている。また性ホルモンの合成の出発物質でもある。

※※ 植物ステリン

表から明らかなようにコレステリン（活性=100）およびコレステルアセテート（活性=84.5）にくらべて同族列はいずれも活性がおとるけれども、側鎖の構造がコレステリンに近いものほど活性もまた接近している。分子の大きさと形の類同が生物活性を本質的に支配している良い例といえる。

主作用部の大きさと形

分子全体としての size and shape の相同性はもちろん同じような生物活性をしめすのを原則とするけれども、多くの生物作用では主作用部すなわち分子構造の1部が size and shape において相同であればよいことが知られている。たとえばクラレの有効成分クラリン（構造VI）の神経筋接続部におけるインパルス伝達の遮断作用は、分子の形のまったくちがったメトニウム系の化合物（2コのN⁺原子にCH₂基がいくつかはいった線型分子）においてもみとめられ、とくにデカメトニウム（構造VII）はもっとも活性が大きい。これはクラリンにおけるN⁺-N⁺間の距離とデカメトニウムにおけるその値とが相同であり、同じ相補的条件で受容体分子に結合できるためと説明されている。すなわちこの場合、活性にとって重要なのはN⁺（正荷電）の分布の相同性である。



Friess および Mc Carville⁽¹⁷⁾ はフィゾスチグミン様物質をいろいろ合成してアセチルコリン（構造IX）の分解酵素、コリンエステラーゼの阻害活性しらべた（第10表）。この酵素には2つの結合部位があり、その1つは anionic site とよばれ N⁺原子と親和性のあるところで、もう1つは esteratic site とよば

れエステル部分のように電子密度の高い原子団と親和性のあるところである。化合物 (IX), (X), (XI) がいずれもつよい阻害作用のあるのはヘテロ環のN原子およびCl原子がエステル部分と同じように電子密度が大きく、コリンエステラーゼの esteratic site と相補的に結合できるためである。したがってこの例では N⁺と電子密度の分布の相同性が活性を支配しているのであって、分子全体の形は問題ではないことがわかる。

(IX)		第10表 化合物(IX), (X), (XI)のフィゾスチゲミン様作用 [※]
		化合物
		K×10 ⁸ [25°C, pH7.4]
(CH ₃) ₃ N ⁺ -CH ₂ -CH ₂ -O-COCH ₃		フィゾスチゲミン
(IX)		6.1
(CH ₃) ₃ N ⁺ -CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₂) ₂		IX
(X)		2.3±0.1
(CH ₃) ₃ N ⁺ -CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₂) ₂ -CH ₂		X
(XI)		1.6±0.1
(CH ₃) ₃ N ⁺ -CH ₂ -CH ₂ -Cl		XI
(XII)		12

※ コリンエステラーゼに対する解離定数, Kであらわしたから, Kの小さいものほど活性は強い。

D. H→CH₃ 転換の多様性

有機化合物分子の最小単位の変形は—CH₂—の省略および H→CH₃ 転換である。[※]分子の生物活性を本質的に支配しているのは分子の大きさと形とであるから、いまある化合物が特定の生物活性を示すときその —CH₂— 省略体および H→CH₃ 転換体と同じような活性が予想される。チオウラシルの抗チロキシン作用はメチルチオウラシルにおいても同じ強さで認められ、スルファダイアジンの抗菌活性はスルファメラジン (メチルスルファダイアジン) でも等しいことなどは上の予想の正しいことをしめしている。

ある構造をもった化合物に特定の薬理活性がみとめられるとその H→CH₃ 転換体が直ちにつくられるケースが多いのもこのような可能性を裏書きしている。しかし Albert⁽¹⁸⁾ が指摘しているようにこの最小限の変形でもそれが主作用団の最も重要な部分であるために、受容体分子との相補結合に大きな影響を

※ もちろん逆方向の転換についても同じである。

たえたり、 CH_3 基とおきかえられる H 原子が酸性解離または酸化還元にあずかっているときは、 $\text{H} \rightarrow \text{CH}_3$ 転換によって非解離性または非酸化還元性の分子になるために生物活性が大きく変化することがある。したがって $-\text{CH}_2-$ の省略および $\text{H} \rightarrow \text{CH}_3$ 転換は等価性のほかにいろいろの効果を生ずるものであり、多様性をおびているといわなければならない。

等 価 性 の 転 換

$\text{H} \rightarrow \text{CH}_3$ 転換で生物活性が保存される例はきわめて多いからここでは例をあげることを略する。 $-\text{CH}_2-$ の省略によって活性が保存される薬剤は神経系にはたらくものに多くみられる。29頁で筆者によりあたえられている一般式の $-(\text{CH}_2)_{1-2}-$ の部分はこのような省略が等価であることをしめしている。profenamine (構造 I) と diethazine (構造 II) もその例であり、これらはともに自律神経節をながく遮断した抗ニコチン作用をしめす。

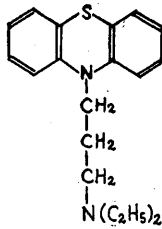
失 効 性 の 転 換

よく知られている例にニコチン酸アミド (構造 III) の 2 位の $\text{H} \rightarrow \text{CH}_3$ 転換がある。このメチル化によってニコチン酸アミドとしての生物活性は完全に消失するのであるが、その原因として位置効果および酸化還元電位の低下が考えられる。

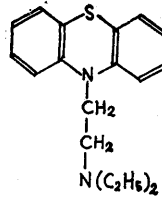
8- オキシキノリン (構造 IV) の $\text{OH} \rightarrow \text{OCH}_3$ にかえると抗菌作用がまったく消失してしまう。転換体はキレート能力がないのであるから、これから逆に抗菌作用と金属キレーションとの関係が化学療法剤の研究には重要なテーマとなることがわかる。

活性の発現と拮抗の成立

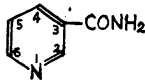
1,4-ナフトキノンの 2 位の $\text{H} \rightarrow \text{CH}_3$ 転換体 (構造 V) は原型にみられなかったビタミン K の作用をしめす。しかし $\text{H} \rightarrow \text{CH}_3$ 転換で等価性とならんで、もっともしばしばみられるのは拮抗が成立することである。この拮抗性は今日きわめて多くの薬剤の構成原理になっているものであり、また分子論的な研究も多くなされているので、次章において詳しくとりあげたいとおもう。



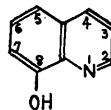
(I)



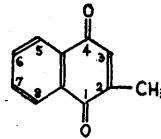
(II)



(III)



(IV)



(V)

5. 代謝拮抗体⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾⁽²¹⁾

A. 酵素との関係

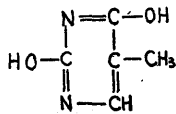
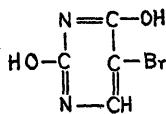
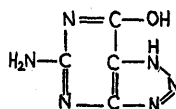
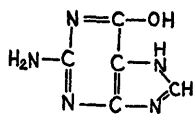
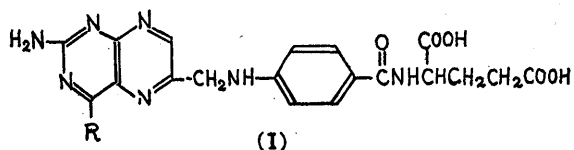
代謝拮抗体の問題をとくためには酵素のはたらきを理解することが先決である。それぞれの酵素はそれぞれ特有の基質にたいしてのみ作用する。生体にはいろいろの種類^{*}の酵素がふくまれているが、生命現象にとって必須のものも多く、それらの基質となるものを必須代謝物質 (essential metabolite) という。例えばビタミン類、プリン体、必須アミノ酸などがこの例にはいる。

酵素のはたらくメカニズムすなわち酵素分子がどのようにして基質分子と特異的に可逆的結合をするかに分子論的な研究の焦点がおかれている。一般的にいて酵素-基質結合には、きわめて高度の構造上の相補性が要求されるけれども、これからのべるようにこの要求は絶対的のものではない。基質とよく似た構造^{*}の分子でも結合できるのがふつうである。もしこの類似分子が(基質分子と結合すべき)酵素分子の一定部位に基質分子をおしのけて結合するならば、すくなくとも正常な酵素反応すなわち基質の変化およびそれに伴うエネルギー代謝は妨げられる。そこでこのような類似分子を基質拮抗体という。基質がビタミン又はホルモンなどの代謝物質のときは、代謝拮抗体(antimetabolite)

※ 基質と等価性の構造

とよばれ、これによって生体にビタミン欠乏症またはホルモン欠乏症を生ぜしめることができる。

一般に代謝拮抗体と酵素との結合は可逆的であるから、もし基質すなわち代謝物質の共存量をしたいにふやすと拮抗はもとへ戻される。ただしこのときの基質と拮抗体との量的関係は、それぞれが酵素分子にたいしてもつ親和力によって定まる。なお拮抗体と酵素とが非可逆的につよく結合して、いくら基質の量をふやしても酵素と結合している拮抗体を追いだせないことがある。このような非可逆性の拮抗体は一般に生体にあたえる作用はきわめて強い。アミノプテリン（構造 I, R=NH₂）はこの例であって葉酸（構造 I, R=OH）にたいするつよい拮抗体として白血病の治療に用いられる。

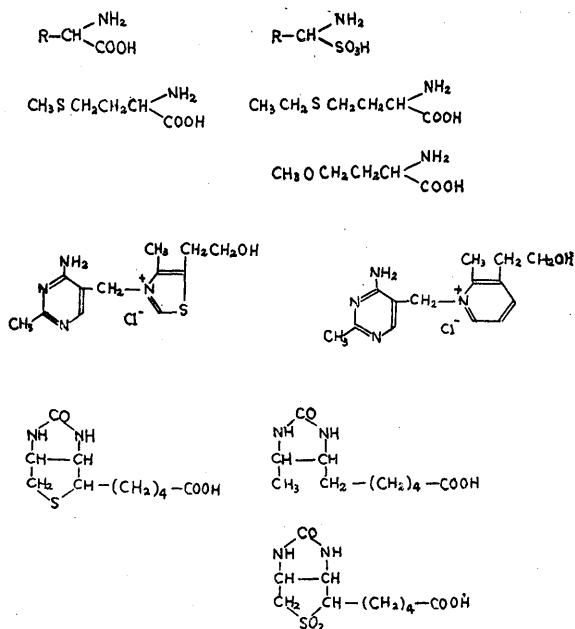


B. 化学療法剤への応用

1940年 Woods が SA と PABA との拮抗をみつけ同年 Fildes が水銀阻害剤と SH 基との関係をあきらかにしてから、化学療法剤において代謝拮抗体はもっとも重要な位置を占めるようになった。細菌の成長・分裂にあずかる代謝

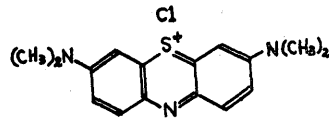
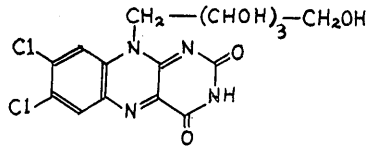
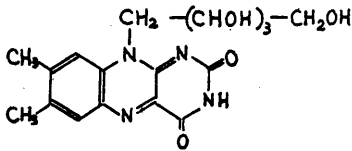
物質とせり合う方法には、(i)還元される必要のある代謝物質を酸化してしまうこと (ii)代謝物質と分子化合物をつかって不活性にすること (iii)代謝物質を基質とする酵素タンパク質と結合し正常の反応を妨げることの3つがある。これらの方法の中でとくに (iii) によるものが化学療法剤の構成原理となっていることは前項でのべたところである。代謝物質の分子構造に適当な変化をあたえることによって (iii) に属する薬剤が生まれるわけであるが、代謝物質の種類も多いまた分子変形の方法も多いので今日では合成された化合物はおびただしい数に達している。これらの各論的考察は割愛してただ代表的な例をいくつか選んで第11表にしめた。これらの例に共通してみられることは等

第11表 細菌の代謝拮抗体 (左側が代謝物質, 右側がその拮抗体)



(左上より下へ) アミノ酸, メチオニン, チアミン (ビタミンB₁), ビオチン,
(右上より下へ) アミノスルホン, エチオニン, メトキシニン, ピリチアミン,
デスチオビオチン, ビオチンスルホン。

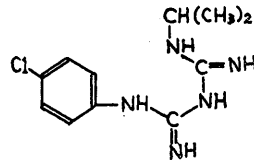
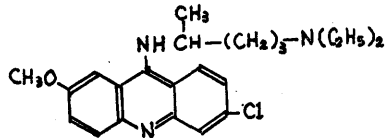
価転換 (S→O など) または最小単位の分子変形 (—CH₂—の挿入とか H→CH₃ 転換) によってすぐれた拮抗体がえられていることである。



(左上) リボフラビン

(右上より下へ) ジクロ

ロフラビン, メチレン青,
Mepacrine, Paludrine

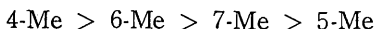


拮抗体の代謝

拮抗体がとくに酵素によって基質とおなじような化学変化をうけることがある。しかしこの反応による生成物は本質的には基質とことなるものであるから、つぎの生化学反応の段階で阻害作用をしめすようになる。この例としてはグアニン (構造Ⅱ) の拮抗体である 8-アザグアニン (構造Ⅲ) がある。後者は生体 (virus や細菌) にあたえられると前者と同じ生化学経路に乗って核酸の構成成分となる。しかしこのような核酸はもちろん機能的には正常ではない。おなじようにチミン (構造Ⅴ) の拮抗体 5-Br ウラシル (構造Ⅵ) を大腸菌にあたえるとデソキシリボ核酸のなかにとり入れられる。この異常な核酸をもつ菌は異常な菌体 (pleomorphic) を形成することがしめされている。

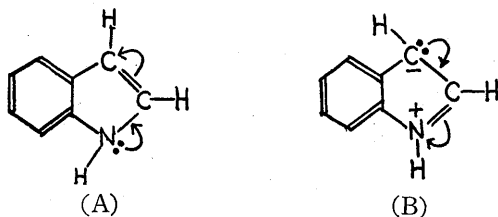
C. インドール拮抗体⁽²²⁾

Fildes および Rydon は *Salmonella typhi* の抑制剤としてインドールのメチル体を研究し、インドール環の1位か2位か3位に CH₃ 基のはいったものは抑制作用がまったくなく、4位から7位までのメチル体では



の順であることをみつけた。ピロール環に CH₃ 基のはいったもの（1位、2位、3位の CH₃ 体）にすべて拮抗活性がみとめられないことはインドール分子がそれを基質とする酸素タンパク質との相補性結合にピロール部分がきわめて重要な役割を演じていることがわかる。とくに -NH- 基および C³ 原子（インドール→トリプトファンなる生化学変化にあずかっている）は重要であると考えられている。

ベンゼン環に CH₃ 基のはいったものは上にのべたように抑制作用があるが、CH₃ 基の位置によってその強さに差ができるのは共鳴にたいする効果の差によるものと考えられている。インドール分子においてはつぎの2つの構造が共



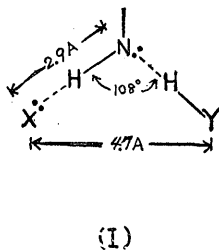
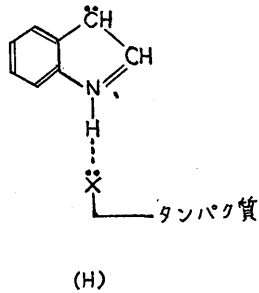
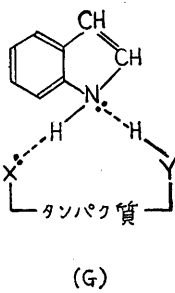
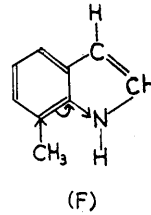
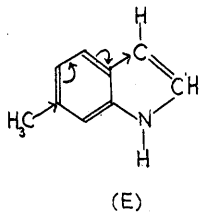
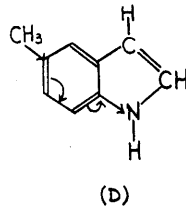
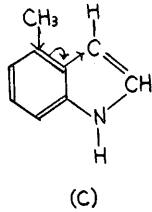
鳴 (resonance hybrid) に寄与している。いまインドールの4位に CH₃ 基のはいったもの（構造 C）と5位にはいったもの（構造 D）について CH₃ 基の（共鳴にたいする）効果をしらべてみよう。

CH₃ はベンゼン環にたいして供電子性であるから構造 (C) および (D) にお

※ ピロール環に CH₃ 基のはいったもの、たとえば 1-メチルインドールは恐らく CH₃ 基の立体障害および水素結合形成不能によって、酵素タンパク質分子と結合できなくなり、これが拮抗不活性すなわち抑制作用の消失となる。

※※ 電子をあたえる性質で有機電子論ではこれを +I 効果とよんでいる。基電気陰性度スケールからいえばベンゼン環の C 原子よりも CH₃ 其の方が陰性度が小さいことになる。

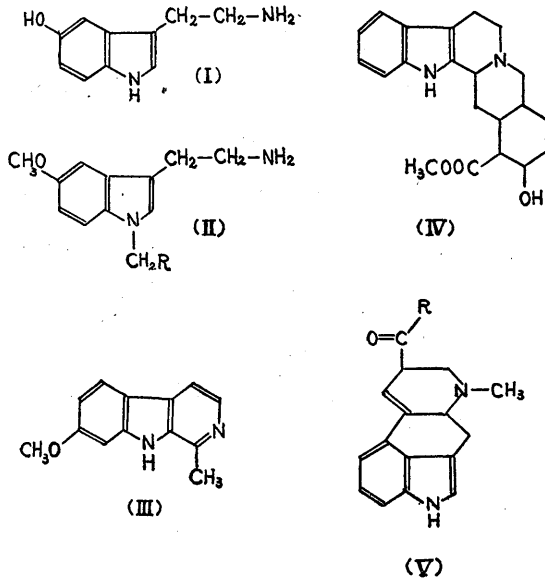
いて矢印の方向に電子が移動すると考えられる。その結果、インドール分子においてみられる構造 (A) \rightleftharpoons (B) 間の共鳴にたいして、構造 (C) では (A) が増す方向に有利にはたらし、構造 (D) では (B) がより多く共鳴に寄与するようになるであろう。



おなじようにして 6-メチルインドール (構造 E) では (A) の構造がふえ、7-メチルインドール (構造 F) では (B) の構造がふえることが推定される。ところで 4-メチルおよび 6-メチルインドールの抑制作用がつよいのであるから、構造 (A) の方に酵素タンパク質合子との結合にたいする相補性を (より多く) みとめなければならない。構造 (A) と (B) とのもっともいちじるしい差はそれがタンパク質分子と水素結合をつくるさいに、前者では (G) にみられるように 2 コの結合がつけられるのにたいして、後者では (H) にみられるように 1 コの結合しかできないことである。このような結果をまとめてみると、インドール分子はそのピロール環の N 原子を介して酵素タンパク質と 2 重の水素結合をつくって結合すると考えられ、またそのさいのディメンジョンは (I) のように X と Y の間隔が 4.7 Å を要求されるが、これは一般の線状タンパク質についての値 5.1 Å と比べて無理ではない。

D. 抗セロトニン剤と抗ヒスタミン剤⁽²⁹⁾

Woolley, Shaw はセロトニン (構造 I) というホルモンの過剰が高血圧症



の原因であることを認め、セロトニンの antimetabolite は血圧を降下させる作用をもつだろうと考えた。セロトニンの $H \rightarrow CH_3$ 転換体が種々研究されたが、もっとも適当な化合物として BAS[※] (構造Ⅱ) が考えられた。

BAS はセロトニン分子の3点に於て $H \rightarrow CH_3$ 転換が行われたものに相当するが、つぎのような点に考慮が払われている。(i) 経口投与で有効なこと (ii) 抑制係数低く、かつ非可逆拮抗体であること (iii) 精神障害などの中枢神経作用をもたないこと (iv) 毒性の少いこと。

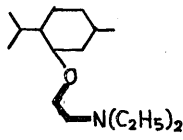
ベンジル基の導入によって (i) と (ii) の条件が満され、(iii) は $-CH_2-CH_2-NH_2$ 部分の保存によって成功した。

なおここで興味のあるのは、古くから知られている植物成分 harmine (構造Ⅲ), yohimbine (構造Ⅳ)、エルゴットアルカロイドたとえばエルゴタミン (構造ⅤにおいてR=ペプチド) がセロトニンとよく似た構造をもっていることである。また実際これらの化合物はセロトニンの平滑筋たいする作用と拮抗する。

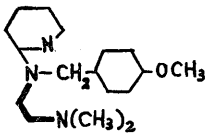
抗ヒスタミン剤はアナフィラキシーやアレルギーに関係がある生体作用物質、ヒスタミンと $-CH_2-CH_2-N$ の部分を共通にもつことによって拮抗作用を生ずるように構成されたものである。代表的なものを第12表にしめた。

※ Benzyl Analog of Serotonin

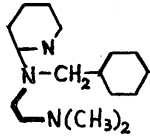
第12表 抗ヒスタミン剤の一覧表



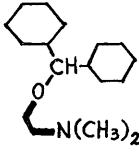
929 F (1937)



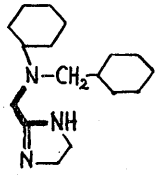
Neointergan (1944)



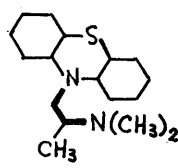
Pyribenzamine (1944)



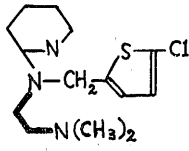
Benadril (1945)



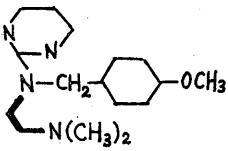
Antistin (1946)



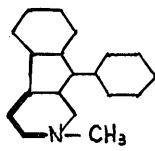
Phenergan (1947)



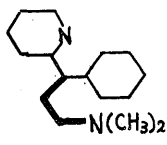
Chlorothel (1947)



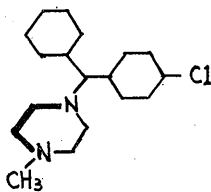
Neohetramine (1947)



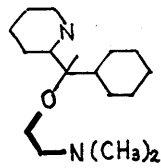
Thephorin (1947)



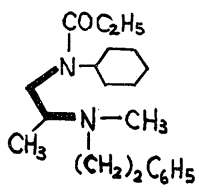
Trimeton (1948)



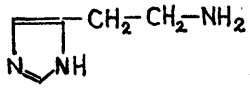
Histantin (1949)



Decaprin (1949)



Diampromid (1959)



Histamine

文 献

本論文にはかなり多数の生物活性物質の構造と作用について内外研究者の成績が引用されている。しかしいちいち出所について文献をあげることはきわめてはん雑になるので、代表的な文献・綜説・単行書をあげることによってこれにかえた。ただし新しい文献についてはなるべく記載するようにした。

- (1) 高瀬豊吉：化学構造と薬理作用，共立出版（1956） 薬剤分子の化学構造と作用との関係について、もっとも広くまとめられている。
- (2) Gaddum, J.H. : Pharmacology, Oxford. Med. Pubs. (1955)
- (3) Schueler, F.W. : Science, **103**, 221 (1946)
- (4) Traub, W. : Science, **129**, 210 (1959)
- (5) 山辺 茂：神戸女学院大学論集, **5**, No. 2, 77 (1958)
- (6) 山辺 茂：神戸女学院大学論集, **4**, No. 3, 16 (1958)
- (7) Schroeder, D.C. : Chem. Revs., **55**, 181 (1955)
チオ尿素系化合物の生物活性および合成法についての綜説である。
- (8) Wood, B.L., Sampey, J.R. : J. Chem. Education, **33**, 350 (1956)
- (9) Grundy, J. : Chem. Revs., **57**, 281 (1957)
エストロン様ホルモンについて、化学構造と生物活性との関係を取扱った綜説である。
- (10) Gilman, H. 編 : Organic Chemistry, vol. **III**, Academic Press (1953)
この中に Ing, H.R. : Some Aspects of Chemotherapy という綜説がある。
- (11) Hinshelwood, C.N. : The Chemical Kinetics of the Bacterial Cell, Oxford (1947)
- (12) Danielli, J.F., Brown, R. 編 : Selective Toxicity and Antibiotics (Symposia No. **III**, of the Soc for Exptl. Biol.)
主として抗菌性化合物の化学構造，分子構造と作用との関係についての多くの研究論文が記載されている。とくに Sexton の論文参照のこと。

(13) Burger, A. : J. Chem. Education, **33**, 368 (1956)

(14) Bovet, D. : Science, **129**, 1255 (1959)

もつとも新しく発表された Bioisosterism についての綜説である。ただし自律神経系にはたらく薬剤が中心になつている。

(15) Pauling, L. : Chem. Eng. News, **24**, 1375 (1946)

(16) Bergmann, E. D., et al. : J. Am. Chem. Soc., **81**, 1239 (1959)

(17) Friess, S.L., Mc Carville, W.L. : J. Am. Chem. Soc., **76**, 1363, 2260 (1954)

(18) アルバート著, 石田・井坂・秋野 訳: 選択毒性, 三共出版 (1956)

(19) ウーリ著, 鈴木 訳 : 代謝拮抗, 納谷書店 (1955)

(20) Martin, G. J. : Biological Antagonism, Blokiston Co. (1951)

なお, J. Chem. Education, **33**, 204 (1956) にも同じ著者による綜説がある。

(21) Wolley, D. W. : Science, **129**, 615 (1959)

新しく発表された綜説である。文献(19)に比べて例数はすくない。

(22) Rydon, H. N. : 文献(2)の中の一論文。

(23) Woolley, D. E., Shaw, E. N. : Science, **124**, 34 (1956)

Yamabe, Shigeru

On the Correlation between Molecular Structure with Biological Activity (I)

Résumé

The author wants for the present paper serve as a review to estimate relations of molecular structures and biological activities. The problem of this kind can, obviously, not completely be solved but it contains representative examples for many well-known biological activities of biomolecules and drugs. From the physico-chemical standpoint, especially, from the fine structure of molecules, hopeful and interesting regularities or principles correlating these two factors are obtained, that may lead to a good guide to draw molecular diagrams having more potent activity.