

生物活性分子の主作用部と助作用部

(前 篇)

山 辺 茂

1. ま え が き

無機化合物と有機化合物とを問わず、およそ化学物質で生体になんらかの形の影響を与えないものはないといわれている。このような影響を与える性質は生物活性 (biological activity) とよばれるが、特に生体に対する生理活性と薬理活性がわれわれの研究対象となっている。いま特定の生物活性を指標としたとき化合物の種類によって著しく活性に差のあることに気がつく。活性が特異的でかつ大きいものほど投与量はすくなくてよく、それが医薬品として用いられる場合には副作用などの影響もすくない。したがって、化合物の分子構造と生物活性との相関、すなわち、構造-活性相関 (structure-activity relationship) を詳しく研究し、より活性の大きい化合物を見つけることは医薬品の開発・改良に欠かせない技法となっている。

ところで一つの生物活性に対応する分子構造の多様性は利尿剤・下熱剤・性ホルモン剤・抗生物質などにきわめて一般的に認められ、また逆に一つの分子構造が多様な生物活性を示すこともサリチル酸・ヒドラジド・ビグアニドなどにその好例が認められる。このような二重の多様性のために、構造-活性相関は一般にそう簡明なものではなくなっている。このそもそもの原因は、いわゆる構造式によって与えられるものが、分子としての各種の特性を十分に表現していないことにある。もちろん生物活性もきわめて多元的な要素を含んでいることが問題をいっそう複雑にしている。

物理化学 (physical chemistry) は物質の分子構造と物性と反応との相互関係を、定量的な基礎の上に立って研究するがゆえに、上述の構造-活性相関

もこれを物理化学的な立場から眺めると視界が開けてくるように思われる。このような研究分野は医薬品物理化学* の主要な部分を形成しているが、広義の生物物理化学** (biophysical chemistry または physical biochemistry) の一部を成すとも考えられる。これら二つの学問体系については専門書にゆずるとして、ここでは問題を再び構造-活性相関にもどし、物理化学的な考察を加えながら述べてみたいと思う。

生物活性分子の構造において、これを生物活性と明確に関連づけるには、まず分子構造式をいくつかに分画して生物活性との相関を論じる方法がとられる。もちろんこのような分画が全く不成功に終る例もあるが、それはそれなりに意味のある事例であることは後で理解して頂けるであろう。

このようにしてえられる構造-活性相関を、物性-活性相関および反応-活性相関との深いつながりの上に取扱うときは、それが適当な生物活性を指標としたものであるかぎり最適の活性分子構造をデザインすることができる。それと同時に生物活性の作用機序が分子レベルで解明される機会も生じたわけである。

2. 主作用部 (主作用団)

2.1 総 論

ある特定の生物活性に関して一連の化合物をしらべてみると、その活性に必須の分子部分 (または原子団) を明らかに指定できる場合が多い。このような場合、その分子部分 (または原子団) を、その生物活性に関する主作用部 (または主作用団) という。例えば化学療法剤として早くから研究されているサルファ剤 (SA剤) の主作用部は、図 2-1 に示すようにパラアミノベンゼンスルホンアミドのほとんど全部を占め、わずかに N^1 原子に付いている 1 個の H 原子が他の任意の原子団で置換されうるだけである。 N^4 原子に付いている H

* 山辺 茂: 医薬品物理化学, 朝倉書店 (1963)

** 山辺 茂・寺山 宏: 生物物理化学の基礎, 朝倉書店 (1964)

Martin, R.B. 著, 野田春彦 訳: 生物物理化学, 東京化学同人 (1965)

原子のアセチル化は SA 剤を不活性化するし、アミノ基とベンゼン環との間にメチレン基の入ったホモスルファミンとか、 SO_2NH_2 の代りに $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{R}$ となったスルホンなどは抗菌活性に関する細菌スペクトルが変化して、いわゆる SA 剤の性格にかなり相異が生じる。

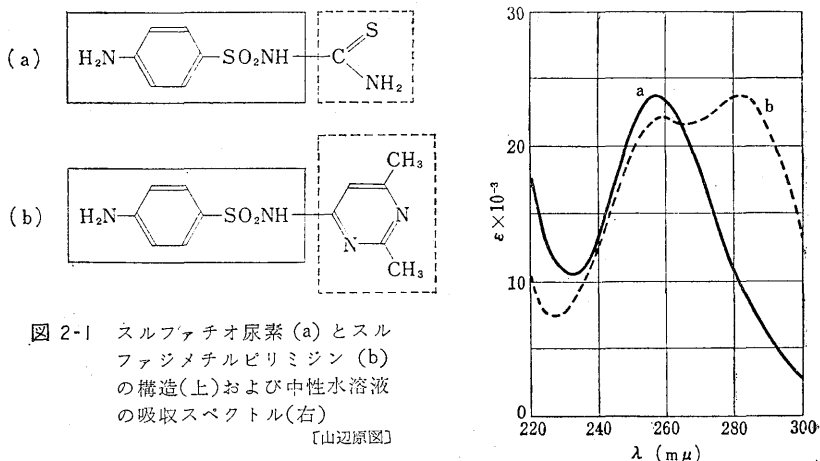


図 2-1 スルファチオ尿素 (a) とスルファジメチルピリミジン (b) の構造(上)および中性水溶液の吸収スペクトル(右)
〔山辺原図〕

SA 剤の中性水溶液の紫外吸収スペクトルには、すべての SA 剤に共通して $260\text{m}\mu$ 付近に吸収極大がある。したがって、これが SA 剤の主作用部による吸収と考えられる。この吸収極大はメジウムを酸性にするとしだいに弱くなり、またメジウムをアルカリ性になるとしだいに短波長へ移る。このスペクトル変化は主作用部の解離によるもので、メジウムが酸性からアルカリ性になるにつれて、中性分子から負イオンにかかわることと対応している。なお SA 剤の中性スペクトルには、 $260\text{m}\mu$ 吸収帯のほかに図 2—1 にしめすように、長波長側あるいは短波長側に別の吸収帯のみられることがある。これは環状構造をもつ置換基によるものであるから、スルファチオ尿素やアセトスルファミンではこれを欠く*。

SA が炭酸脱水酵素を阻害して利尿作用 (Na^+ と H_2O の尿中への排出) を呈することが明らかになって以来、多くの SA 誘導体あるいは SA 関連化合物

*山辺 茂：薬学研究 22, 23 (1950)

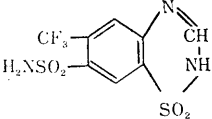
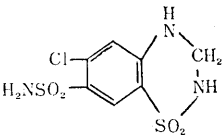
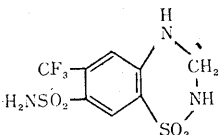
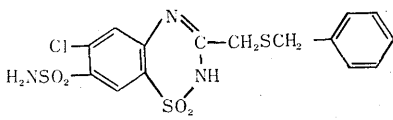
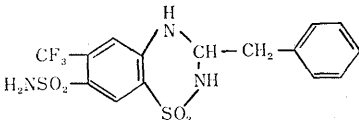
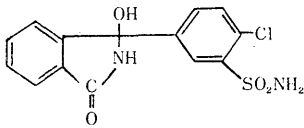
が非水銀利尿剤を目的として研究されてきた。表 2—1* に示されている値から、炭酸脱水酵素阻害活性の主作用部は化学療法剤としての、SA 剤と似た点

表 2—1 スルホンアミド系利尿剤の構造と活性

化 合 物	50% 阻害濃度
<chem>N#S(=O)(=O)c1ccc(N)cc1</chem> (Sulfanilamide)	1.3×10^{-5}
<chem>N#S(=O)(=O)c1ccc(C(=O)O)cc1</chem> (Carboxybenzenesulfonamide, CBS)	4.4×10^{-6}
<chem>N#S(=O)(=O)c1ccc(Cl)cc1</chem>	1.9×10^{-6}
<chem>N#S(=O)(=O)c1ccc(S(=O)(=O)N)cc1Cl</chem>	1.4×10^{-7}
<chem>N#S(=O)(=O)c1ccc(S(=O)(=O)N)cc1Cl</chem> (Dichlorphenamide)	7.5×10^{-8}
<chem>CC(=O)NC1=NC(=S)C(=N1)C(=O)N#S(=O)(=O)</chem> (Acetazolamide)	7.2×10^{-8}
<chem>N#S(=O)(=O)c1ccc(N)cc1S(=O)(=O)N</chem> (Chlorodisulfamylaniline, DSA)	3.8×10^{-6}
<chem>N#S(=O)(=O)c1ccc2c(c1)c(c2)N=CNC(=O)S(=O)(=O)N</chem> (Chlorothiazide)	1.7×10^{-6}

* Bayer, K.H., Baer, J.E.: *Pharmacol.Rev.*, **13**, 517 (1961)

も多いが，基本的には SO_2NH_2 部分だけでよいといえる．なお主作用部のアセチル化された場合に著明な活性が認められ，これが歴史的には acetazolamide の発見へとつながっている．

化 合 物	50% 阻 害 濃 度 モ ル
 (Flumethiazide)	4.2×10^{-5}
 (Hydrochlorothiazide)	2.3×10^{-5}
 (Hydroflumethiazide)	1.7×10^{-4}
 (Benzthiazide)	3.6×10^{-7}
 (Benzydroflumethiazide)	3.1×10^{-4}
 (Chlorthalidone)	3.4×10^{-7}

2.2 テトラサイクリンの主作用部*

テトラサイクリン系抗生物質（以下 TC と略記する）の主作用部に関しては、多くの誘導体の研究から融合した六員環は4個とも必要であると考えられ、特に図 2—2 に点線で示す周辺部分が抗菌活性に本質的に重要であると考えられている。TC については 1952 年から X 線結晶解析がなされてきたが、1962 年になって絶対配列も明らかになった。すなわちオーレオマイシン（図 2—3 の I）の C⁶ 不斉原子が、その酸化物(II)を介して D(-)-atrolactic acid(III) と関係づけられた**。

TC 分子には図 2—2 に示すように4個の分子内水素結合が形成されているので、A・B・C・Dの4個の六員環のほかにEの部分とFの部分の環状構造が考えられる。これが抗菌活性にとって C⁴・C⁵・C⁶・C⁷・C^{12a} よりはるかに重要であるといわれている。すなわち天然性の誘導体 C⁵-OH（テラマイシン），C⁷-halogen, C⁶-demethyl（同時に C⁷-Cl）はいずれも活性である。また部分的合成品にはきわめて多数の例がある。たとえば C⁵-OH の C⁷-Br, I, NO₂, ArN₂, C⁶-deoxy およびその C⁷-Cl, Br, I, NO₂, NH₂ などである。

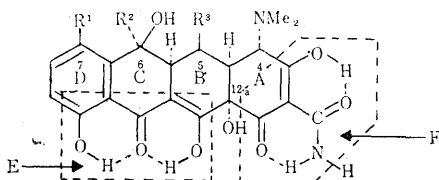


図 2—2 テトラサイクリン類の主作用部

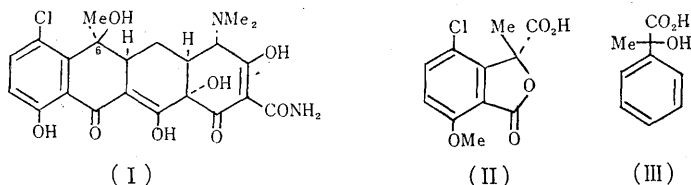


図 2—3 テトラサイクリン分子の絶対配列

* Shemyakin, M.M., Kolosov, M.N. : Pharmaceutical Chemistry, p. 305, Butterworths (1963)

** Dobrynin, V.N., et al.: Tetrahedron Letters, 20, 901 (1962)

これに対して C^{5a} と C^{11a} 原子の脱水素によるデヒドロTC (構造は図 2—4 の I), $C^{11}-C^{11a}$ 結合の切断によるイソオーレオマイシン (構造 II), C^9 原子に NO_2 基を導入した化合物 (構造 III) はいずれも不活性である. 前二者では E 部分の分子内水素結合の形成能が失なわれているし, 後者では新しい分子内水素結合が NO_2 基を介して形成され, E 部分の状態が変化していることが原因であろう.

これら E 部分と F 部分が活性に必須な理由は, 細菌酵素系に必要な多価正イオンをキレートすることによって, タンパク質合成を阻害するためと考えられる. Albert は TC 分子が強いキレート剤であり, これが抗菌活性と密接に関係していることを指摘している. これを支持するデータとしてオーレオマイシン (AM) による *Aerobacter* のニトロレドクターゼの阻害がある. この酵素は Mn を含むフラビントキシンであり, かつその阻害は Mn の添加によって回復される.

なお TC の BCD 環を類似させた合成化合物 (構造は図 2—5 の II) は TC の 1/10—1/20 の抗菌活性およびよく似た抗菌スペクトルを示すので, 主作用部をこの線まで狭くすることもできよう.

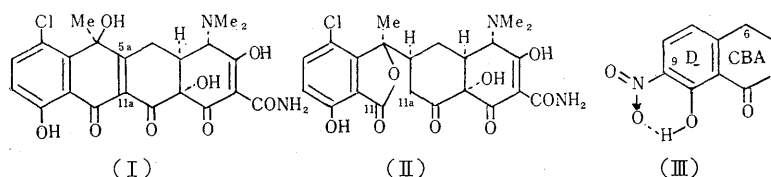


図 2—4 構造転換による不活性化の例

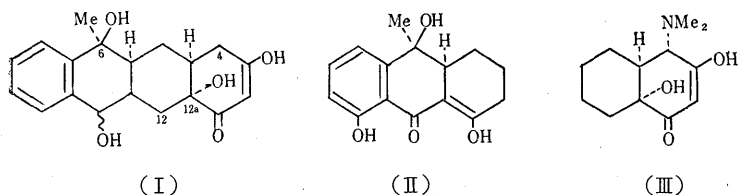


図 2—5 テトラサイクリン骨格の簡単化

2.3 ペニシリンおよびセファロスポリンの主用部*

天然ペニシリン（以下、ペニシリンをPNと略記する）には、いくつかの有効成分のあることが明らかにされている。これらの成分の分子構造には図2—6**左上の実線で囲んだ部分が共通である。この部分はこれまで天然有機物

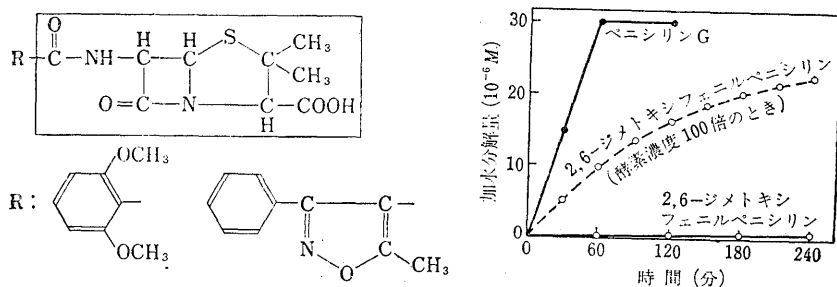


図 2-6 (左) ペニシリンの主作用部と2種の新ペニシリンの助作用団
(右) ペニシリナーゼによるペニシリンの加水分解

表 2-2, 5種のペニシリンのR（助作用団）と抗菌活性

R（助作用団）の構造式	名 称	抗 菌 活 性*
	ペニシリンG (benzylpenicillin)	1667
	ペニシリンX (<i>p</i> -hydroxybenzylpenicillin)	850~900
$CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-$	ペニシリンF (<i>d</i> ² -pentenylpenicillin)	1440~1550
$CH_2-(CH_2)_5-CH_2-$	ペニシリンK (<i>n</i> -heptylpenicillin)	2300
$CH_2-(CH_2)_3-CH_2-$	ジヒドロ-F-ペニシリン (amylpenicillin)	1680

* *Staph. aureus* にたいして 1 mg 当りの国際単位，なお国際単位はペニシリンG-Na 0.6 μ g を 1 とする。
[Science, 101, 42 (1945)]

にはなかった四員環ラクタムとチアゾリジン環の融合したもので、一応はこの部分が主作用部と考えられる。各有効成分の差は置換基Rの相異にもとづくものであって、それぞれ表 2—2 のような構造と抗菌活性をもっている。これらの置換基はそれ自体で抗菌作用をもつものでないが、主作用部の活性を増大さ

* Gale, E.F.: *Pharmacol. Rev.*, **15**, 481 (1963)

** NIH 協同研究: *Antibiotics and Chemotherapy*, **9**, 537 (1961)

せるはたらきがあるので、助作用団と名付けられる。これについては次項で詳しく取扱うことにする。

ところでPNが広く臨床的に用いられるようになると、こんどはPN耐性菌ことにブドウ球菌による病院内感染が重要な問題となってきた。これらの耐性菌の多くはペニシリナーゼ (PNase) によって、図 2-7 のようにPNを不活性化してしまう。

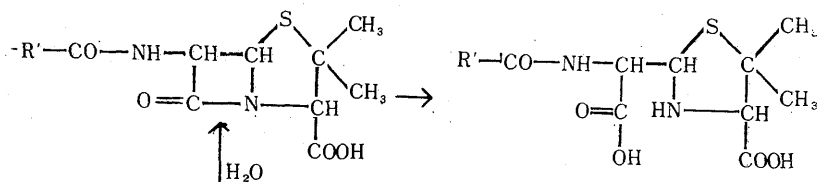


図 2-7 ペニシリナーゼによるペニシリンの不活性化

主作用部を共通とするPNはすべてPNaseの基質となり、したがってPNase形成の原因、すなわちinducerとなりうることはきわめて興味ぶかい。

天然PNの中でPNaseによる破壊に対してベンジルPNより著しく鈍感なものは見当たらない。しかし最近になって、6-アミノペニシラン酸が発酵液およびベンジルPNの酵素分解によりえられてからは、任意の原子団を助作用団として導入できるようになった。これらの半合成PNを新PNと総称しよう。これらの新PNは天然PNに近い抗菌活性を示すとともに、PNaseに対して鈍感であることはきわめて有望である。例えば助作用団として2,6-ジメトキシフェニル基の入ったものは、抗菌性有効濃度において、図 2-6 に示すようにPNaseによってほとんど破壊されない。しかしこれらの新PNでもPNaseのinducerになる点は天然PNと変らない。

最近になってセファロスポリンCなる抗生物質がみつけれられた*。この構造は図 2-8 に示すようにPNによく似ているが、チアゾリジンのβ-ラクタムの代りにジヒドロチアジンのβ-ラクタムである点が異っている。そしてセファロスポリンCはPN耐性菌にも有効であるが、分子構造上の特性が似ている

* Abraham, E.P., Newton, G.G.F.: *Endeavour*, **20**, 92 (1961)

Abraham, E.P.: *Pharmacol. Rev.*, **14**, 473 (1962)

ため PNase の inducer である点は興味ぶかい。

PN に似ている抗生物質としてもう一つよく知られているのはバシトラシンである。バシトラシンは図 2—9 に示すようにチアゾリン環をもつ点などは PN と構造上も似ており、PN と交叉耐性を示す。表 2—3 はその一例である*。その作用機序は PN と同じく細菌細胞壁のムコペプチド合成阻害にある。Reynolds は PN とバシトラシンの *staph. aureus* における結合点（固定点）でのせり合いを認めている。このように分子構造とくに主作用部の類似が、作用機序の上でも、耐性菌出現の上でも、また細菌細胞に対する結合点の上でも類似していることは重要なことである。したがって主作用部の性格は、たんに共通構造部分というだけでなく、もっと本質的な分子物性あるいは分子反応性と密接な関係をもっていることがわかる。

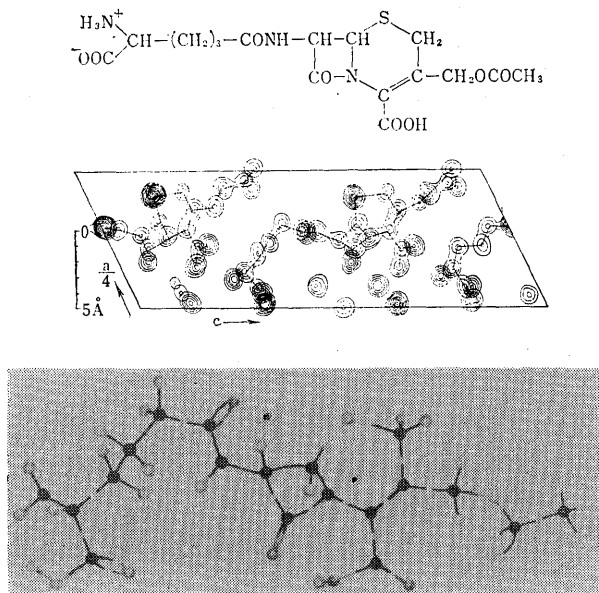
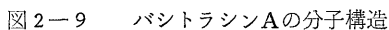


図 2—8 セファロスポリンCの分子構造
(上) 化学構造式
(中) 電子密度分布
(下) A型分子模型

* Paine, T.F.: *J. Bart.*, **61**, 259 (1951)



菌株〔 <i>Staph. aureus</i> 〕	最小有効濃度 (μg/ml)	
	ペニシリン	バシトラシン
209〔感受性〕	0.0064	100
209〔耐性〕	>1000.0	>1600
6773〔弱耐性〕	0.1	800
6773α〔耐性〕	>1000.0	>1600
Duncan〔感受性〕	0.0064	100

The figure shows two chemical structures with dimensions. The left structure is 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1-ol, a tricyclic system with a hydroxyl group (HO-) and a ketone group (=O). The right structure is 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1,2-diol, a tricyclic system with two hydroxyl groups (HO- and -OH). Both structures are enclosed in dashed-line boxes. The left structure has a width of 8.55 Å and a height of 3.88 Å. The right structure has a width of 8.55 Å and a height of 3.88 Å. The distance between the two hydroxyl groups in the right structure is 15.5 Å.

— 195 —

くらべて、分子のサイズが重要な因子であること、とくに1対の水素結合をつくる原子団 (OH 基など) が 8.55\AA の距離をへだてて相対していることが活性にとって至適な条件であるとした、表 2—4 の距離は1対の水素結合の間隔で、共有結合半径の標準値から算定したものである。

表 2-4 エストロン様物質の構造と活性との比較

化 合 物	距離 (\AA)	活 性*
ジエチルスチルベストロール	8.55	$0.3\mu\text{g}$
<i>t</i> -1,2-ジ- α -(4-オキシナフチル)-1,2-ジエチルエチレン	8.56	$<10\mu\text{g}$
1-メチル-2-(4-オキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-6-オキシナフチレン	8.56	$0.5\mu\text{g}$
3,9-ジオキシ-5,6,11,12-テトラヒドロクリセン	8.75	$10\mu\text{g}$
1,3-ジ-(4-オキシフェニル)-1,2-ジエチルプロパン	9.8	5mg
1,4-ジ-(4-オキシフェニル)-2,3-ジエチルブタン	12.0	不 活 性
2,8-ジオキシ-5,6,11,12-テトラヒドロクリセン	9.45	$150\mu\text{g}$
<i>t</i> -3,3'-ジオキシ- α,β -ジエチルスチルベン	7.7	4,4'体より不活性
<i>t</i> -2,2'-ジオキシ- α,β -ジエチルスチルベン	5.9	3,3'体より不活性
<i>p,p'</i> -ジオキシジフェニルエーテル	8.0	80mg
<i>p,p'</i> -ジオキシジフェニル	7.1	100mg
トリフェニルクロルエチレン	8.56	$65\mu\text{g}$

* ラット単位。

3. 助作用部 (助作用団)

3.1 総 論

すでにペニシリンの主作用部の項で述べたように、それ自体はなんら主作用部のもつ生物活性を示さないが、それが主作用部にとりいれられると活性が著るしく増大するような分子部分を助作用部という。特にそのような分子部分が明確に一定の原子団と対応しているとき、これを助作用団とよぶ。ペニシリンの融合環に CONH を介して導入される置換基 R は代表的な助作用団の例である。

一般に助作用団としての機能はじつに多様である。すなわち水に対する溶解度を大きくするもの、脂質に対する親和性を大きくするもの、塩基性 (または酸性) を強めるもの、水素結合を安定化させるもの、酸性あるいは加水分解に

対して阻害的に作用するもの、酸化還元電位を適当なレベルまで上昇（または下降）させるもの、分子の電荷分布を変えるようにはたらくもの、血清タンパク質との結合を減ずるようにはたらくものなどである。

たとえばチアジッド（thiazide）系の4種の利尿剤の油/水-分配係数と利尿活性（ここでは Na^+ 排出作用，すなわち H^+-Na^+ 交換作用）との関係は，表3—1に示されているようによく併行している．この理由は利尿剤分子が親脂性なほど蓄積効果が大きくなるためか，あるいはクリアランスと関係していると考えられる．したがってこの系統の化合物においては，助作用団として油/水-分配係数を大きくするものが望ましいことが明らかである．

表3—1 4種のチアジッド系利尿剤の活性と油/水-分配係数との関係

化 合 物	Na^+ 尿 活 性	エーテル/水-分配係数
chlorothiazide	1	0.08
hydrochlorothiazide	10	0.37
trichlormethiazide	100	1.53
cyclopenthiazide	1000	10.2

助作用団が主作用部の解離定数を左右し，これによって抗菌活性が強く影響される例としてSA剤が有名である．これについては次項で詳しく述べることにする．またS原子とN原子を含むヘテロ環をもつSA利尿剤にあっては，その炭酸脱水酵素の阻害活性が酸としての解離定数と密接に関係している．すな

表3—2 スルホンアミド誘導体の炭酸脱水酵素阻害と解離定数との関係

ス ル ホ ン ア ミ ド	阻 害 活 性 [スルホンアミド=1]		pKa
	50%	≈100%	
1,3,4-チアダイアゾール-2,5-ジ	800	870	6.2
2-アセチルアミノ-1,3,4-チアダイアゾール-5-	330	440	7.2
2-アミノ-1,3,4-チアダイアゾール-5-	25	—	7.7
ベンゾチアゾール-2-	730	2500	7.8
チアゾール-2-	120	240	8.25
4-メチルチアゾール-2-	50	70	8.35
2-アセチルアミノチアゾール-5-	15	6	8.5
2-アミノチアゾール-5-	3	—	9.25

わち表 3—2 に示すように阻害活性は pK_a に逆比例しているから、酸として強いものほど阻害活性も大きいことがわかる。

分子間および分子内水素結合の形成能が主作用部にとって本質的に重要な例も多く知られているが、助作用団と水素結合形成能との関連性についても、いくつかの例が知られている。たとえば図 3—1 に示すエストロンおよびエストラジオール系化合物においては、2-位と4-位の置換基がエストロゲン活性の助作用団をなしている。いまの場合、図に示す5種の化合物はすべて3-位のOH基と分子内水素結合を形成している*。そしてこの水素結合形成によって、つねにエストロゲン活性はそれと対応する非結合性化合物より劣っている。たとえば、17 β -エストラジオールの活性を 100,000; エストロンの活性を 27,700 とするとき、2-アリルエストロン（構造I）および2-ヒドロキシメチルエストラジオール（構造III）の活性はそれぞれ 7.0 および 3,850 である。また2-ジアルキルアミノメチルエストロン（構造IV）では分子内水素結合がきわめて強いので、この化合物は10%の NaOH 水溶液でも不溶性であり、フェノール性 OH 基の特性吸収である 3μ 吸収帯はまったく認められない。この化合物の活性は 3—4 という低さであり、かつアルキル基の大きいものほど活性は小さくなっている。このように分子内水素結合の形成によって活性が著るしく小さくなるのは、はじめに述べたように 3-位の OH 基がエストロゲン活性に必要な基で、17-位のO原子または OH 基と共に受容体との結合に主役をなしているためである。

また医薬品が生体内における代謝（解毒）機構によって分解されるのを阻止して、その有効性を持続するような助作用団もある。遊離のアミノ基をもつ化学療法剤は生体内でアセチル化されて不活性となる場合が多いが、適当な助作用団によってそのアセチル化速度をおそくすることができる。また制ガン剤において主作用部がガン細胞にだけ選択的にとり入れられるように、いわゆる運搬体（carrier）としていろいろな助作用団が考えられている**。たとえばジ- β -クロルエチルアミノ基はそのアルキル化作用によって強い制ガン作用を示

* Patton, T.L., Domochowski, L.: *Arch. Biochem. Biophys.*, **101**, 181 (1963)

** Ariens, E.J.: *Molecular Pharmacology*, II, p. 53 (1964)

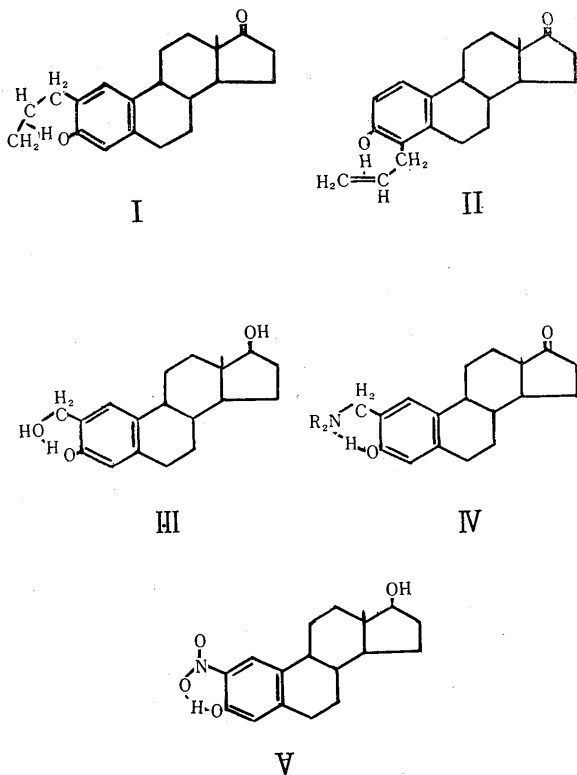


図3—1 分子内水素結合を形成するエストロンとエストラジオールの誘導体

- (I) 2-アリルエストロン (II) 4-アリルエストロン
 (III) 2-ヒドロキシメチルエストラジオール
 (IV) 2-ジアルキルアミノメチルエストロン
 (V) 2-ニトロエストラジオール

すが、これをできるだけ有効にガン細胞に運ぶように次のような各種の助作用団と結合させている。

すなわち図3—2の構造Iでは、抗マラリア剤として知られているキノリンのジエチルアミノ基の代りに、ジ-β-クロルエチルアミノ基が入り、これは白血病にいっそう有効である。また構造IIとIIIは、クロロキンあるいはキナクリンを運搬体として、それをマスタード化した化合物で、ascite tumor を注

入したマウスの延命率を7倍も高めている。そのうち Kessler によって、上記の化合物の置換基Rにおいて、N原子間に2個のC原子の入ったものがいっそう活性の大きいことがわかった。構造Ⅳのようにウラシルをマスタード化した化合物、5-ジ- (β-クロルエチルアミノ) ウラシルは広い抗ガンスペクトルを示す。

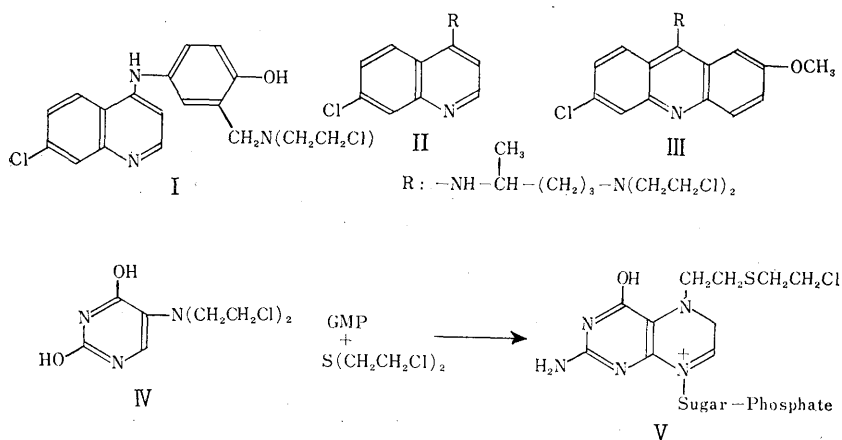


図 3-2 制ガン剤の助作用団

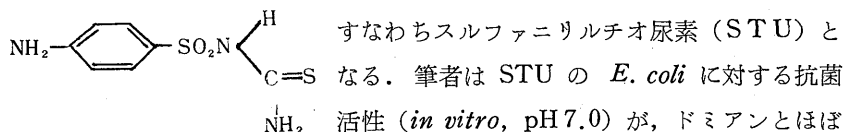
またサルファマスタードはグアノシンモノホスフェート (GMP) の 7-位と反応して構造 V の化合物をつくるが、このものはなお β-クロルエチル基をもっているので、これが核酸合成の場において効果的に酵素タンパク質をアルキル化して不活性化するにはたらくと考えられる。したがってこのようなプリン誘導体は、非可逆的なプリン拮抗体となりうるわけである。

3.2 サルファ剤の助作用団*

助作用団としてもっとも早くからよく研究されているのはサルファ剤 (SA 剤) であろう。Bell と Roblin は50種のSA 剤の酸としての強さと抗菌活性との比較から、図 3-3 (左)に示す放物線型の関係を明らかにした。図の縦軸は抗菌活性を $-\log C_R$ (ここに C_R は *E.coli* に対する pH 7.0 での最小抑

* 山辺 茂 : *Chemotherapy*, 9, 220 (1961)

制モル濃度)であらわし、横軸は酸としての強さを pK_a であらわす。したがって図から、 pK_a の値が 6.0~7.5の範囲のものに大きい活性が期待される。この範囲にはいる SA 剤には、スルファピラジン (6.04), スルファダイアジン (6.48), スルファメラジン (7.06), スルファチアゾール (7.12) などがある。Bell-Roblin の関係が成立つのは、SA 剤の作用部がパラアミノ安息香酸 (PABA) と図 3—3 (中)に示すように、形と大きさの相同だけでなく、マイナス荷電分布においても相同に近いほど抗菌活性が大きいことによる。すなわち、SA 剤の N^1 原子にはいる R の基電気陰性度が大きいほど H^+ が解離されやすく (pK_a が小さく) なるから、荷電分布の相似性は大きくなる。しかし陰性度がある程度をこえてしだいに大きくなると (pK_a がある点より小さくなってくると)、解離によって生じたマイナス荷電が作用部より R のほうへしだいに移るので相似性もそこなわれてくる。このようにして至適な pK_a の存在を説明することはできるが、分子が至適な pK_a 値をもつように、R に新しい構造を選定することはむずかしい。筆者はそこで pK_a 値のかわりに R の基電気陰性度 (Wilmshurst スケール) を、抗菌活性に対してグラフにとってみた。図 3—3 (右) から明らかなように、R の陰性度の値が 3.00~3.07 のものに最大活性がみとめられ、この範囲を出るにしたがって活性はかなり小さくなっている。図の関係を利用すれば、すぐれた活性が期待できる R を理論的に求めることができる。例えば Bell-Roblin の関係に用いられなかった R として、 $\begin{array}{c} -C=X \\ | \\ NH_2 \end{array}$ なる原子団を考え、未知の二価原子 X を探してみよう。R の基電気陰性度が 3.05 となるように X の陰性度を計算すると 2.58 となる。これに該当するのは S 原子であるから、相当する SA 剤は、



等しいことを認めている。Weinstein らの研究によると、STU はグラム陰性菌に対してはドミアンより活性であり、また結核菌にも低濃度ではたらくといわれる。なお STU はふつうの SA 剤と異なって、PABA による拮抗性

がない。これはチオ尿素部分がふつうの SA 剤とちがうメカニズムで抗菌部にはたらくためである。したがって、STU における R は助作用団であるとともに、主作用団としてもはたらいっているわけである。

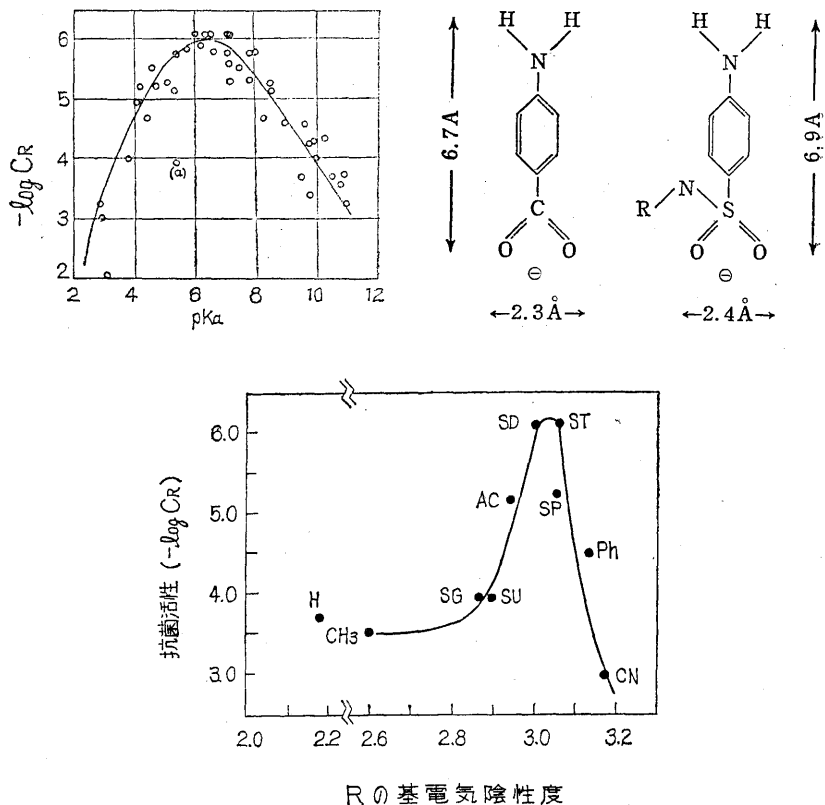


図 3-3 (左) SA 剤の pK_a ~ 活性曲線
(右) PABA と SA の分子 (負イオン型) の大きさの比較
(下) SA 剤の電気陰性度 ~ 活性曲線〔山辺原図〕

3.3 クロロマイセチンの助作用団*

抗生物質クロラムフェニコール(CP)はその分子構造が比較的簡単であるけれども、きわめて多くの誘導体が合成されているので、構造-活性相関を研究するには都合がよい。CPは天然有機化合物には珍らしいNO₂基と二つのCl原子をもっているで、これらが抗菌活性にとって必須のように考えられる。しかし多くの研究から、これらはそれぞれ助作用団として適当なものであるが、主作用部を形成しているものではないことが明らかになった。

CPはSA剤と異なって、あらかじめ明確に主作用部を決めることがむずかしい。CPには不斉C原子が二つあるので合計四つの光学異性体が考えられるが、CPは、その中のD-threo体である。CPはX線結晶解析から、図3-4に示すような原子配列が明らかにされている。このコンホメーションは、CPの抗菌活性を考える上にきわめて重要である。L(+)-erythro体は*B.subtilis*におけるD(-)グルタミルポリペプチドの形成を抑える。CPにはこのよう

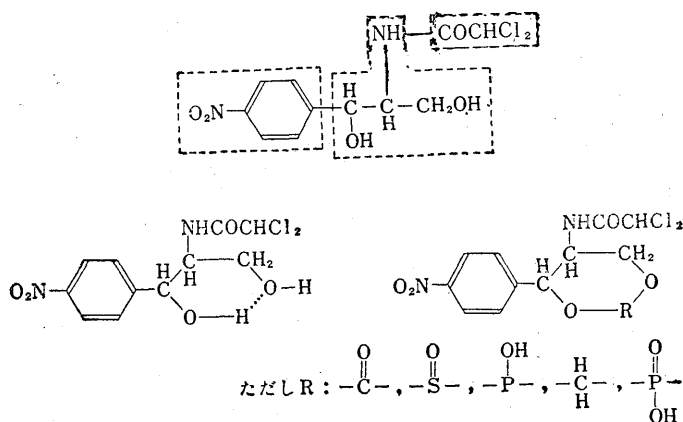


図3-5 (上) CP分子の三つの分画

(下左) CP分子の水素結合 (下右) ヘテロ六員環をもつCP類似体

* Shemyakin, M.M., Kolosov, M.N.: *Pharmaceutical Chemistry* (Int. Symp. Pharm. Chem.), p.305, Butterworths (1963)
Hahn, F.E., et al.: *Antibiotics and Chemotherapy*, **6**, 531 (1956)
Dunitz, J.D.: *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 995 (1952)

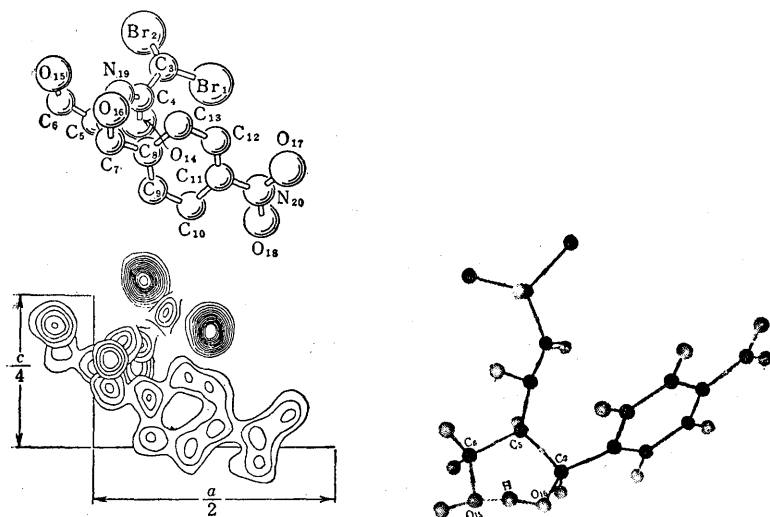


図 3-4 クロラムフェニコールの分子構造
(左上) プロラムフェニコールの原子配列, (左下) その
[b] 軸方向に投影した電子密度,
(右上) クロラムフェニコールの三つの成分, (右下)
そのA型分子模型で, 水素結合の存在がよくわかる。

な作用はなく, また L(+)-threo 体と D(-)-erythro 体は抗菌作用と D(-)ポリペプチド形成に対する抑制作用を欠く, したがって CP は, その特異な立体配列にもとずいて, 主として L 系ポリペプチドからなる細菌タンパク質の合成を抑制していることがわかる。

Shemyakin と Kolosov は図 3-5(上) のように, (i) アミノプロパンジオール部, (ii) *p*-ニトロフェニル部, (iii) ジクロロアセチル部に分けて構造-活性相関を考察している。まず (i) の部分は抗菌活性に必須であることに注意を要する。このことは上述したように, 四つの異性体のうち CP だけが活性なことから明らかであるが, さらに多くの誘導体の活性の研究によって確かめられる。たとえば C^1 原子と C^2 原子のアルキル化は不活性となるし, NH または OH 基のアルキル化・アシル化も不活性となる。OH 基を H 原子, アルキル基, SH 基などにかえること, 一級アルコールをカルボキシル基またはカルボアルコオキシ基にかえることは, いずれも抗菌活性の低下を招く。

つぎに (ii) の部分の特性について考えてみよう。ベンゼン環を介してニトロ基が強い分極効果を (i) の部分におよぼすことが、抗菌活性と密接につながっているように思われる。しかしこの部分の大きさと形は、あまり活性にはひびかない。たとえば (ii) の部分を $\text{NO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$ あるいは $\text{NO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$ で置換しても活性はよく保存される。これは NO_2 基の分極効果が共役二重結合系によって (i) の部分によく伝えられるためと考えられる。したがってもし (ii) の部分を $\text{NO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4-$ または $\text{NO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$ のように非共役系の原子団で置換すると、活性は失なわれる。

NO_2 基の重要性は必須ではないけれども、 NO_2 に代って他の原子・原子団をベンゼン環に導入した場合、抗菌活性は CP よりもすべて劣っていることが明らかにされている。その順列は表 3—3 の通りで、置換基の基電気陰性度の大きいものほど活性も大きいという関係になっている。ともかく、以上のことから (ii) の部分の電子論的な意義は、 NO_2 基のような電気陰性度の大きい原子団が、ベンゼン環を介して (i) の部分から電子を引き寄せることにあると考え

表 3-3 バラ位の置換基の電気陰性度と抗菌活性との比較

バラ位の置換基	抗 菌 活 性*	電 気 陰 性 度		
		実測値 (I) **	実測値 (II) ***	計算値****
O_2N	100	37.6	4.24	3.45
NC	40	31	4.37	3.17
Br	16	10.7	1.53	2.68
Cl	7	10.6	1.56	3.00
F	活 性	7.22	1.45	3.94
II	6	6.3	0	2.17
I	4	—	1.30	2.36
H_3C	きわめて低い	4.24	-0.4	2.60
H_3CO	いちじるしく活性	3.38	1.16	3.88
HO	不 活 性	2.8	—	3.89
H_2N	不 活 性	1.2	-1.53	3.30

* CP を 100 とする。

** $K\text{a} \times 10^5$

*** Debye 単位。

**** Wilmshurst スケール。

表 3-4 置換基 R の電気陰性度と抗菌活性との比較

置 換 基 R NHCO-R	抗 菌 活 性*	電 気 陰 性 度	
		実 測 値**	計 算 値***
CHCl ₂	100	500	2.88
CH ₂ CN	60	342	2.71
CH ₂ Cl	80	140	2.73
CH ₂ Br	15	138	2.76
CH ₃	14	1.34	2.60

* CP を 100 とする.

** $K_a \times 10^5$

*** Wilmshurst スケール.

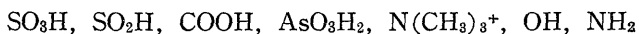
表 3-5 ジクロルアセトアミ
ド部分の分子容の増大に
ともなう抗菌活性の減小

置 換 基	抗 菌 活 性*
COCHCl ₂	100
COC(CH ₃)Cl ₂	不活性
CO(C ₆ H ₄)CHCl ₂	0.6
COCH ₃	14.3
COCH ₂ CH ₃	不活性
CO(C ₆ H ₄)OCH ₃	不活性

CP を 100 とする

られる.

もし NO₂ 基の代りに次のような解離性の原子団を導入すると抗菌活性は失なわれる。(これらの原子団の中には基電気陰性度は大きいものが多いことは注意を要する).

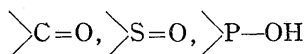


これらの原子団が解離してイオンとなると、膜透過性あるいはタンパク質に対する結合性に本質的な変化が生じるであろう。そしておそらく、非特異的なイオン結合が優勢になり、微妙な選択的結合性が抑えられるようになると考えられる。

最後に (iii) の部分の構造-活性相関について述べよう。この部分の (i) に対する効果は、分極作用と立体障害にわけて考えられる。前者についていえば

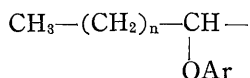
表 3—4 にその例が示されているように、置換基の基電気陰性度の大きいものほど活性である。また後者については表 3—5 に示されているように、置換基の分子容の大きいほど立体障害大きく、抗菌活性が小さくなることが明らかにされている。

なお CP の立体配列はブロムフェニコールの X 線結晶解析から、図 3—4 に示すような形となる。O¹⁵ 原と O¹⁶ 原子との間隔は 2.74Å で、これはファンデルワールス半径をもとにした間隔よりかなり短い。したがって図 3—5(下左) に示すような六員環型の分子内水素結合の形成が考えられる。そこで水素結合の代りに共有結合による六員環をもつ化合物を合成してその抗菌活性をしらべたところ、R として次のようなものに活性が認められた。



3.4 新ペニシリンの助作用団

たとえば 6-アミノペニシラン酸を原料としてえられる新ペニシリン (PN) において、助作用団 R はきわめて多様な構造をとりうる。そこで問題となるのは、どのような R を選べば、抗菌活性が大きく、かつペニシリナーゼ (PNase) に対して強く抵抗するかということである。これらの多種の生物活性を R の構造と一義的に比較することはむずかしいので、ここでは血清タンパク質の存在下での PN 耐性黄色ブドウ球菌に対する抗菌活性と R の構造との関係をしらべてみよう。用いられた PN は R が



なる一連の新 PN で、Ar はフェニル基またはその誘導体である*。

いま Ar をフェニル基に固定し n を 0 から 3 まで変えたときのデータを表 3—6 に示す。PN-G に感受性のある Smith 株では PN の抗菌活性は n の大小にはほとんどよらないが、血清タンパク質との結合によって著しく影響され

* Gourevitch, A., et al: *Antibiotics and Chemotherapy*, 10, 121 (1960)

表 3-6 新ペニシリンの助作用団と抗菌活性

側鎖の構造	CD ₅₀	最小抑制濃度 (μg/ml)		
		Smith株	Smith株+ 50% 血清	BLK 株
<chem>CC(C1=CC=CC=C1)OC</chem>	0.5	0.08	0.16	6.25
<chem>CC(C1=CC=CC=C1)OC</chem>	1.1	0.08	0.32	3.12
<chem>CCC(C1=CC=CC=C1)OC</chem>	3.7	0.16	1.25	3.12
<chem>CCCC(C1=CC=CC=C1)OC</chem>	4.0	0.08	0.625	25

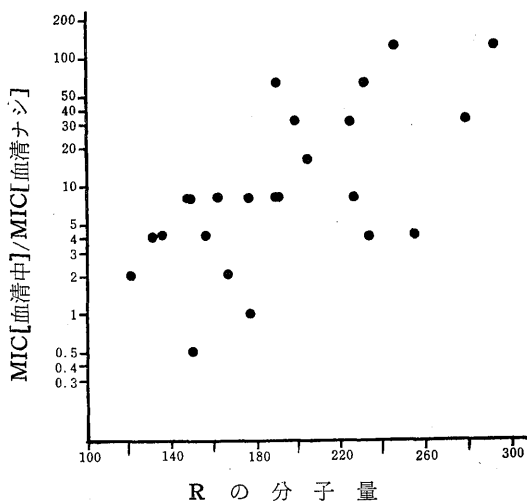


図 3-6 側鎖Rの分子量と活性との関係

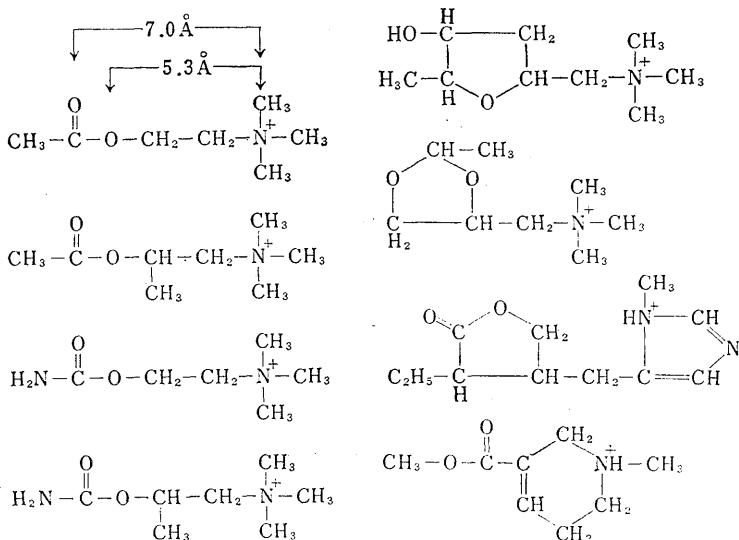
抗菌活性を同じようにしらべてみると、図 3-6 に示すように、Rの分子量の大きいものほどタンパク質結合が大きくなっているのが認められる。したがってPNの分子設計には、助作用団Rとしての分子量はなるべく小さいものが望ましいことがわかる。

ることがよくわかる。
明らかにnの大きいほどタンパク質結合による活性の低下が目立っている。なおPN-G耐性のBLK株に対しては血清タンパク質の存在しない場合、n=3のものを除いてかなりの有効性を示している。

フェニル基に置換基の入った多くのPNの

3.5 ムスカリンとムスカロンへの応用*

副交感神経系に対して興奮作用を示すアルカロイドまたは合成化合物は、アセチルコリンとよく似た構造上の特色がある。すなわち図 3—7 に示すいくつかの化合物はコリン作動性物質あるいはムスカリン様物質と総称されるが、その共通構造をみると、電氣的に正なる N^+ 原子と二つの O 原子間の距離はそれぞれ約 5 \AA と 7 \AA となっている。したがってこの構造条件がムスカリン様活性の主作用部と一応考えられるが、以下に述べるところから、じっさいには構造-活性相関がそう簡単なものでないことがわかる。



図・3-7 副交感神経刺激剤の構造特性

(左: 上より) アセチルコリン, メタコリン, カルバミノイルコリン, ウレコリン。

(右: 上より) ムスカリン, Bovet-Fourneau のアセタール, ピロカルピン, アレコリン。

ムスカリンには図 3—8 に示すように 4 種の立体異性体 (enantiomorph) がある。この立体配列はムスカリン (厳密にいえば $L(+)$ -ムスカリン) の X 線結晶解析によって決定された図 3—9 の構造をもとにしている。ムスカリンでは OH 基が CH_3 基および $\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ 基に対してトランスである。

* Waser, P.G.: *Pharmacol. Rev.*, **13**, 465 (1961)

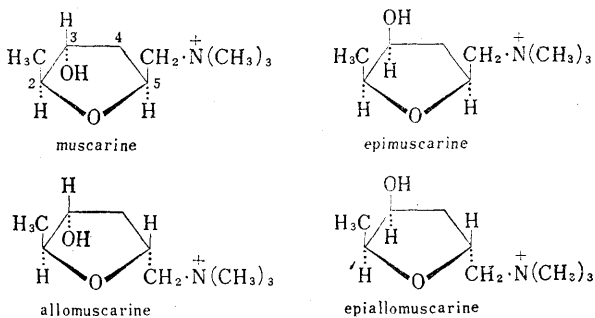


図 3-8 ムスカリンの4種の異性体

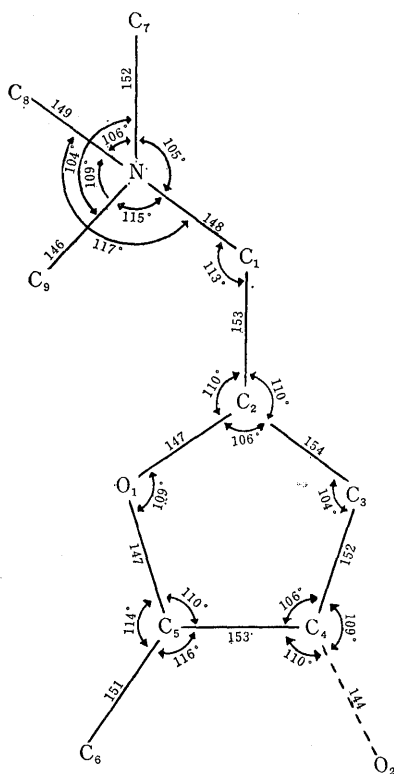


図 3-9 ムスカリンの分子構造

表 3—7 ムスカリン・ムスカロンとその異性体の生物活性の比較

	回 腸		子 宮		膀 胱	瞳 孔
	ウサギ	ラット	ウサギ	ラット	イヌ	マウス
アセチルコリン	1	1	1	1	1	—
L(+)-ムスカリン	2.5	1.7	0.9	3.0	50	1
D(-)-ムスカリン	0.00625	—				—
D,L-ムスカリン	0.80	1				0.2
D,L-エピムスカリン	<0.0035	0.0018				0.3
D,L-アロムスカリン	0.0055	0.0053				
D,L-エピアロムスカリン	0.00375	0.016				
D(-)-ムスカロン	13.25	7.8	2.25	6.0	120	5.2
L(+)-ムスカロン	5.5	2.55	0.9	2.31	40	3.1
D,L-ムスカロン	6.25	3.4	1.53	3.9	60	5.0
D,L-アロムスカロン	3.0	1.7	0.63	3.0	26	1.0
D,L-4,5-デヒドロムスカロン	1.65	0.85	0.3	0.54	12	0.3
D,L-4,5-デヒドロプロピルムスカロン	<0.00625	0.085	0.009	<0.009	0.04	<0.01

これらの異性体の生物活性をアセチルコリンを基準にして定量的に示したのが表 3—7 である。表から明かなように、ムスカリンの活性が他の三つの異性体より著しく大きく、あとは

エピアロムスカリン > アロムスカリン > エピムスカリン

の順である。天然の L(+)-ムスカリンでは、OH 基がメチル基と塩基性側鎖とに対してトランスになっているが、この相対的なトランス位の関係は光学対掌体である D(-)-ムスカリンでも同じである。しかし分子の絶対配列は L 体と D 体とでまったく対称であるのに対応して、D 体の活性はわずかに L 体の 0.1 % にすぎない。したがって、天然ムスカリン分子の受容体分子に対する結合は、いわゆる三点結合であることが推定できる。

ムスカリンの OH 基をケト性 O 原子にしたムスカロンとその誘導体は一般に強いムスカリン様作用を示す。このさい興味のあるのはこれらの化合物において、活性に対するコンホメーションの影響がきわめて弱いことである。たとえば、L(+)-ムスカロンと d,l-アロムスカロンの活性はそれぞれ、D(-)-ムスカロンと d,l-ムスカロンの活性の $\frac{1}{2} \sim \frac{1}{3}$ で、その差はそれらと対応する

ムスカリンにおける差と比べて著しく小さい。またほとんど不活性な D(一) ムスカリンにコンホメーションが対応している D(一)-ムスカロンは活性が大きい。このような活性の変化は OH 基が C=O 基になったことによる分子特性の変化と密接につながっている。

第一は C=O 基になればこれは五員環の面上にあるから、環にある他の基の影響はこれらが面のいずれの側にあってもかなり等しい。第二は C=O 基は OH 基に比してはるかに求電子性が強く、受容体の塩基性部分と共有結合をつくり易い。第三には次のような共鳴構造が成立し、五員環が二重結合性をもつようになる。

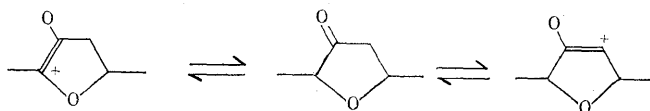


図 3-10 ムスカロンの共鳴構造

次にエーテル性 O 原子を S 原子にしたとき、ムスカリン系化合物では活性はそれぞれ 1/1500 程度まで減小し、ムスカロン系化合物では 1/30 程度にまで減小する。同時にこの O→S 転換体ではコンホメーションによる影響がほとんどなくなり、次の三つの化合物は等しい活性を示す。

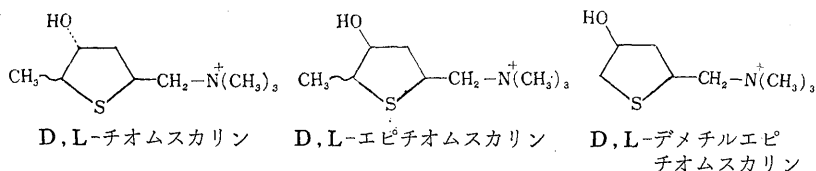


図 3-11 チオムスカリン類の構造

S 原子の電気陰性度は 2.5 (Pauling スケール) で、O 原子の値 3.5 より著しく小さいので、受容体分子との間に強い水素結合がつけられないこと、および S 原子によって五員環の大きさが約 35% 増加することが、受容体分子との相補性結合を阻害する原因となる。すなわち O→S 転換体の活性を小さくしている原因と考えられる。なおアセチルコリンの O→S 転換体アセチルチオコリンもきわめて活性が小さい。

メチル基については、それを H 原子にかえたものおよびプロピル基・イソブ

チル基にかえたものが合成されたが、いずれも活性は著しく小さくなる。またノルムスカリンおよびノルムスカロンのように $N(CH_3)_2$ となって正電荷を欠くとき活性はほとんどなくなる。したがって、受容体分子の負イオン部との静電引力がムスカリン活性にとってきわめて重要なことが明らかである。

ムスカリンがじっさいに作用する分子形態は不明であるが、ムスカリンの塩基性側鎖はわりあい曲り易く、かつ回転もできるので図3—12に示すような、いろいろのコンホメーションが可能である。上述したところからムスカリンにとって最も重要なのはエーテル性O原子のつくる水素結合と、 N^+ 原子の静電効果であるから、この二つに重点を置いて分子形態をしらべてみよう。塩基性

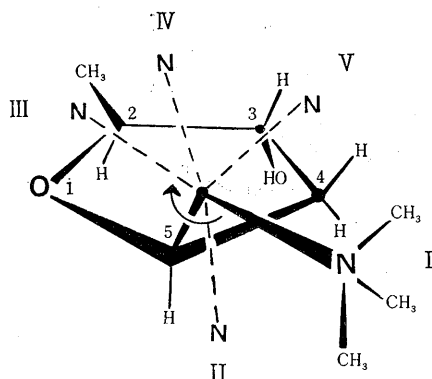


図3—12 L(+)-ムスカリン分子におけるメチルトリメチルアンモニウム鎖の回転位置

側鎖が伸びた場合は分子は円筒状であり、縮んだ場合は球状をなす。 N^+ 原子とエーテル性O原子の距離は最も伸びた形において図3—13(上)に示すように 3.8\AA となる。ところで塩基性側鎖は図3—12に示すようにメチレン鎖を固定軸として回転できる。 C^4 原子についているH原子による立体障害はきわめて小さいので、 $N^+—O$ 間隔は 2.6\AA と最小になる。同じ位置で塩基性側鎖を上へ向けたものは 3.4\AA となる。ムスカリンとムスカロンのこのような回転による五つのコンホメーションについて、各原子間隔をまとめたのが表3—8である。

D(—)-ムスカロンがL体より活性の大きいことを説明できるコンホメーシ

≡ N⁺は、塩基性側鎖が上方へ曲った形をとり、N⁺原子とケト性O原子の間隔が4.2Åとなる場合である。なぜならD体においてC²原子とC⁵原子の置換基がC=O基に対する立体配列は、活性なL(+)-ムスカリンのエーテル性O原子に対するものと同じになるからである。したがって、ムスカロンにおけるエーテル性O原子との間隔は活性には直接的に量的関係はないことになる。

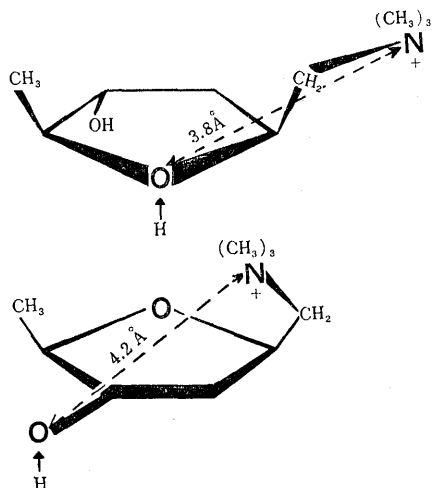


図3-13 ムスカリン(上)とムスカロン(下)の分子形態

表3-8 ムスカリンとムスカロンのコンホメーションと原子間隔の関係

コンホメーション		原子間隔 (単位, Å, 分子模型による)			
位置番号	状態	ムスカリンと ムスカロン	ムスカリン	ムスカロン	ムスカロン
		N ⁺ ...O	N ⁺ ...OH	N ⁺ ...O=C	N ⁺ ...C=O
I	伸び	3.8	5.4	5.2	4.4
II	伸び	3.4	6.0	5.9	4.8
III	縮み	2.6	5.6	5.2	4.2
IV	縮み	2.7	5.4	5.0	3.6
V	縮み	3.4	5.0	4.2	3.6

Structure-Activity Relationships of Biologically Active Compounds. (Part 1)

Résumé

This paper presents some considerations on the structure-activity relationships of biologically active compounds, especially used as drugs. The contents are as follows:

1. general introduction
2. principal active moiety
 2. 1 definition
 2. 2 principal active moiety of tetracyclines
 2. 3 principal active moiety of penicillins and cephalosporins
 2. 4 principal active moiety of female hormones
3. auxiliary moiety
 3. 1 general definition
 3. 2 auxiliary moiety of sulfa-drugs
 3. 3 auxiliary moiety of chloramphenicol
 3. 4 auxiliary moiety of newer penicillins
 3. 5 application to muscarine and muscarone