

## 水野義久教授経歴

- 1919 (大正 8) 年 岡山県英田郡檜原町にて生まる
- 1933 (昭和 8) 年 津山中学入学
- 1937 (同 12) 年 第六高等学校入学
- 1940 (同 15) 年 東京帝国大学医学部薬学科入学
- 1942 (同 17) 年 東京帝国大学医学部薬学科卒、中部第48隊入隊
- 1943 (同 18) 年 北支河北省保定予備士官学校入隊、士官候補生
- 1944 (同 19) 年 東京新大久保第7陸軍技術研究所勤務、陸軍少尉
- 1945 (同 20) 年 徳川生物学研究所に入所
- 1950 (同 25) 年 金沢大学助教授 (薬学部薬品分析化学)
- 1952 (同 27) 年 金沢大学教授
- 1954 (同 29) 年 日本薬学会薬事日報学術賞受賞 (シアニン色素に関する研究)
- 1955 (同 30) 年 北海道大学教授 (医学部薬学科薬化学)  
核酸化学の研究に本格的に着手
- 1960 (同 35) 年 米国ロックフェラー医学研究所 (現ロックフェラー大学) へ留学 (一年間)
- 1965 (同 40) 年 北大薬学部創立、薬学部教授となる  
評議員となる (1970年まで)
- 1965 (同 40) 年 学生部委員 (1972年まで)
- 1970 (同 45) 年 薬学部長 (1973年まで)
- 1973 (同 48) 年 再び評議員 (1979年まで)
- 1975 (同 50) 年 日本薬学会北海道支部長
- 1983 (同 58) 年 停年退官、日本薬学会教育賞受賞

# 最終講義

## 本邦に於けるヌクレオシド化学の黎明・現状・展望 (薬学部薬化学教室に於ける研究を中心として)

水野義久

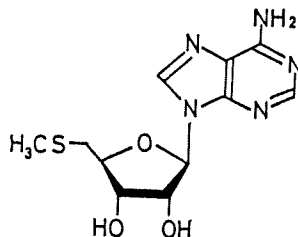
本日、このような演題を掲げたのは、核酸およびこれと密接な関係をもった化合物の有機化学を教室全体のテーマとしてとりあげたのは、われわれの薬化学教室と昭和47年(1972年)に亡くなった浮田忠之進教授の東大薬学部衛生裁判化学教室とが最初の例ではなかったかと考えているのと、ヌクレオシド、ヌクレオチドは研究の対象としてなお夢とロマンに満ちた領域であることを語りたいためです。

以下、次の内容をこの順に進めたいと存じます。

1. 1950年代のわが国に於ける核酸の有機化学
2. 3-デアザアデノシンの合成と糖部の変換
3. 5-置換アラビノフラノシルウラシルの合成と抗単純疱疹 (herpes simplex virus) 作用
4. 1-デアザアデノシンの合成と糖部の変換
5. 合成アナログは新薬開発や関連領域の研究にどのように役立つか—SAM関連酵素を標的とする研究を中心に
6. ヌクレオシド化学の展望と問題点

### 1. 1950年代のわが国に於ける核酸の有機化学

言うまでもないことですが、われわれがこの化学をはじめた頃またそれ以前にも既にヌクレオシドの有機化学は散発的には大学や研究機関で行われていました。この中で特筆すべき二、三の事例を挙げてみると、第一にビタミンLなる化合物が中原和郎先生により、1943年酵母などからネズミの乳汁分泌に必要な因子として発見され、1943年に御本人らによりこれは二つの因子L<sub>1</sub>とL<sub>2</sub>とからなり後者は adenylnmethylthiopentose であると報告されています。<sup>1)</sup> 1953年から54年にかけて、熊本医科大学に於いて佐藤清夫教授により、亜硝酸や過ヨード酸との反応などをもとにL<sub>2</sub>は5'-deoxy-5'-methylthioadenosine であると推定され、<sup>2)</sup> 1954年\*同医科大学の牧野堅教授によって合成証明がなされました。<sup>3), 4)</sup>



5'-deoxy-5'-methylthioadenosine

第2番目の例として dinogunellin の発見とその構造究明というユニークな研

\* 因みにこの年に北大に薬学科が設置され、次の年に薬化学教室が発足した。その次の年に「蛋白質・核酸・酵素」が発刊された。

究が本学水産学部を拠点として行われたことが挙げられる。

北海道近海でとれるナガズカという魚がカマボコの原料として本州方面にも送られていましたが、この魚を食べた人の間に嘔吐、腹痛、下痢などを起す食中毒事件が20年前の一時期続発したことがある。<sup>5)</sup> 坂井稔先生らにより毒素本体の化学的説明がはじめられ<sup>6)</sup>、最終的には本学水産学部五十嵐久尚、座間宏一、羽田野六男教授によりこの魚卵毒が純品としてえられ、それは次のような構造をもつことが明らかにされた。<sup>7)</sup> アデノシンとリン

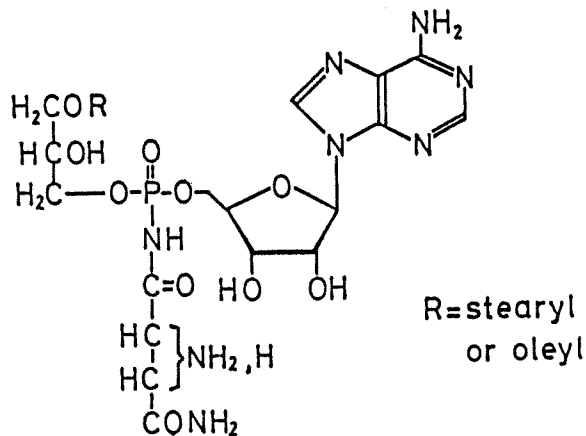
脂質とがホスホロアミデート結合を介して結ばれるという複雑且つ特異な構造をもっています。魚卵毒の存在が疑われている50種に近い魚種についてもこの種の毒素の存在が示唆され、この業績は魚卵毒の先駆的研究といえることができます。

第3の例としてイノシン酸、グアニル酸に関する研究があります。イノシン酸の発見は1847年に行われ<sup>8)</sup>、その歴史は非常に古いですが、化学調味料として日常生活と深いかわりをもつようになったのは比較的最近の

ことで、かつおぶしの主呈味成分はイノシン酸のヒスチジン塩であることが明らかにされたのは1913年(大正2年)でした。<sup>9)</sup>

その後、坂口謹一郎教授の指導のもとに国中明博士により呈味作用と化学構造に関する研究が行われ、グアニル酸にも呈味作用のあること、両者の対応2'-, 3'-リン酸やピリミジン系ヌクレオチドには作用のないことが判明し、これらの知見を受けて、リボ核酸を5'-リン酸へ切断する酵素やイノシン酸やグアニル酸、その先駆体である1-(5'-O-ホスホリルリボフラノシル)-4-アミノイミダゾール-5-カーボキサミドを培地に蓄積する性質をもった細菌の変異株の検索が行われ、それらの試みの成功によりイノシン酸とグアニル酸の工業生産が成立するに致った。<sup>10)</sup> 現今この工業のため年間実に1000トンのリボ核酸が生産されています。ともあれイノシン酸工業は核酸の生化学的研究の成果が工業との結びつきをもった恐らく世界で最初の例でしょう。この意味でこの仕事は画期的な業績であるとともに、私達の研究を含めて、本邦に於けるヌクレオチド、ヌクレオチド、核酸化学の発展に測り知れない寄与があった。\*

次に1940年代に於ける本邦の核酸研究はどのような状態にあったかに触れてみたい。そのためには、1951年2月共立出版社発行の江上不二夫編「核酸と核蛋白—物理、化学、生物学、医学」と題する上下二巻約1000頁にわたる書物を引用するのが適当かと思う。本書は当時核酸研究の各分野の第一線で活躍されていた研究者により執筆されていて、核酸の



dinogunellin

\* ヤマサ醤油研究所国中明博士からの私信によると、この間の事情が近く講談社から「微生物の工業の話」として出版されるよしである。

有機化学の項は約50頁に亘って平田義正教授が分担されている。しかし、専ら核酸構成塩基の記述に限られていて、ヌクレオシド、ヌクレオチドに関する記述は殆んど見あたらない。

私は1950年から1955年の間、金沢大学薬学部勤務していた。戦時中第七陸軍技術研究所（東京都新大久保）当時から実施していた増感剤シヤニン色素の研究が一段落した1953年（昭和28年）頃、次に何をやるか模索して、一つの可能性として量子化学をやることも考え、いま一つの可能性としてヘテロ環化学を私なりの特徴のあるやり方でも考えて、迷っていました。

私を核酸化学へ踏みきらせた動機は、核酸化学の現状と核酸化学への招待、にも書いたように、三つありました。その一つは、この頃（昭和27年頃）畏友水野伝一氏の紹介による A. R. Todd (Cambridge 大学) の論文との出会いです。\*

今一つは、その頃たまたま会ったエビオス製薬の松井敬一氏に核酸の研究を始めようかと思っているが材料に困っていることを話した際、リボ核酸抽出に必要な酵母提供による協力の申出のあったこと。第三に核酸の有機化学的研究をはじめたいという意向を落合英二先生に伝えたら、先生は大変喜ばれて、若いうちに夢多き領域へのチャレンジを試みるよう激励を頂いたことである。このような経過をへて、本邦では比較的早い時期に本格的に核酸を有機化学の対象としてとり上げることになりました。

当時酵母リボ核酸がキリンビールから生化学実験用に市販されていて、金を払えば入手も可能であったが、1gが当時の金額で1万円もしていました。因みに研究費として使用可能な額は8万円そこそこで、いやが応でも自分で酵母から抽出する必要がありました。

東京のえびす駅近くにあったエビオス工場から生酵母を貨車輸送してもらって、リボ核酸の抽出からはじめたが、輸送中に生酵母が醗酵、腐敗して抽出原料として役にたたなくなることが度々で全く難渋したものです。それでも何回かに一度の割で抽出に成功し、またやりくり算段して、キリンビールから購入して酸性加水分解の実験、塩基組成決定の実験などを行いました。組成分析の実験は現在も協力者の一人である野村哲士博士が、4年目の特別実習生として担当し、硬水の軟化用に市販されていた陰イオン交換用の大粒の樹脂を買ってきて、乳鉢ですりつぶし、メッシュをそろえてカラムにつめ、ヤジロベ方式のフラクションコレクターを手製で作って用いました。幸い、分光光度計は自記ではない旧式のものだが使用できたので、市販リボ核酸の塩基組成を決定し、昭和30年春の日本薬学会年会で口頭ではあるが、その結果を発表しました。〔水野義久、野村哲士、第75回日本薬学会講演要旨1、211(1955)〕、これがわれわれの核酸に関する最初の研究発表です。

この様に実験材料、設備の上で核酸研究を遂行するには不便な環境をかこっていた時、幸運にも赤木満洲雄先生から恩師落合英二先生を通して北大医学部に薬学科が出来るので来ないかというお誘いを受けました。北海道の居住性や先の事はあまり深く考えることもせず、ニシンのDNAと日本ビール（現サッポロビール）の酵母核酸にひかれて、併せて核酸研究に共鳴して下さる協力者と核酸研究に合った設備を新しく整えられるかも知れないという思わくもあって昭和30年8月津軽海峡を渡って、北海道大学に赴任し、池原森男、

\* A. R. Todd *et al.*, *J. Chem. Soc.*, 1943, 383. Synthesis of purine nucleosides. 1. Model experiments on the synthesis of 9-alkylpurines; A. R. Todd *et al.*, *ibid.*, 1945, 382. Studies on phosphorylation. 1. Dibenzylchlorophosphate as a phosphorylating agent; A. R. Todd *et al.*, *ibid.*, 1947, 648. Nucleotides. 1. Muscle adenylic acid and adenosine diphosphate; J. Davoll *et al.*, *ibid.*, 1949, 2526. Deoxyribonucleosides and related compounds. 1. Application of some 1-halogeno-2-deoxysugars.

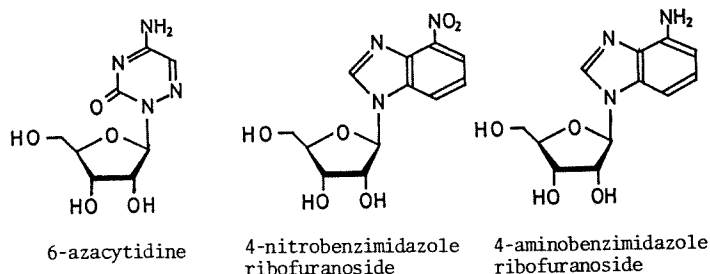
中村要, 上田亨, 野村哲士, 二木 (旧姓新保) 外茂子氏で薬化学講座を編成した。その当時の北大薬学科の一般的環境は赤木満洲雄先生が北海道大学医学部薬学科業績一覧の序文, 「一粒の麦、でお書きになっている通りです。

研究の方では, 遠心分離器, フラクションコレクター, 自記分光光度計など\*一応整ったが, 研究材料入手は依然難渋を極めました。例えばあてにしていたニシンはわれわれの来道と共に魚獲量が激減し幻の魚になってしまった。税務署から許可を貰いリヤカーで運んで来たサッポロビールの新鮮な酵母からの核酸の抽出, 核酸からリボヌクレオシドの調製は大量調製を一挙に試みたこともあって, 軌道に乗るまでには, 並大抵の苦勞ではなかった。リボ核酸の加水分解によるグアノシン, アデノシン, ウリジン, シチジンの調製にはとくに苦勞しました。実験は主として上田亨博士が担当したが終夜実験の連続でした。水解実験には水酸化鉛などを用いグアノシンは比較的容易に得られたが, ウリジンはなかなか結晶しなくて難渋した。その苦勞やはじめてウリジンが結晶として得られたときの感激がどんなものであったかは上田亨博士自身が語られるのが適当であろう。

最終的に50%ピリジンをを用いる方法を工夫し, 100グラムの乾燥酵母から約45グラムのリボ核酸が, また100グラムのリボ核酸からグアノシン約10グラム, ウリジン4.5グラム, シチジン硫酸塩が2.5グラム程度えられようになった。現在用いられている酵素加水分解, イオン交換, ホスファターゼ (ヌクレオチダーゼ) の組合せ法による調製法が確立されるまではわれわれの研究室は勿論, 他の研究室でも, この調製法が随分参考にされた筈です。

加水分解して得た4種のヌクレオシドのうちグアノシンからD-リボース部分を1-O-acetyl-2, 3, 5-tri-O-benzoyl-D-ribofuranose (ABR) としてとり出しクロール化後, 重金属塩法リボシル化に用いました。このことは, D-リボースが市販されるまでの間続きました。

1960年代初期に合成したものには, 6-アザシチジン(シチジンのアザアナログ),<sup>13, 14)</sup> や

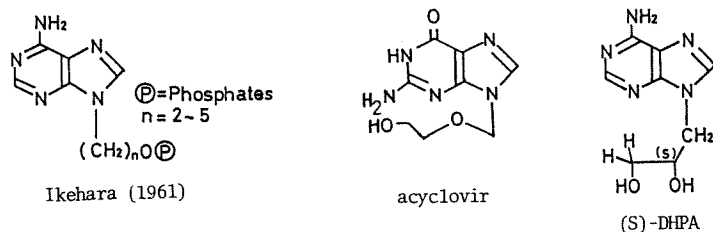


4-amino-1-(β-D-ribofuranosyl)benzimidazole(1,3-dideazaadenosine)を合成するための原料にあたる4-nitro体<sup>15)</sup>がある。4-アミノ体は1968年 Jenkins らがその合成を完成させた。<sup>16)</sup> この仕事は後ほど述べるアザアデノシン類の合成につながることになる。

ウリジンは5-置換ウリジンとしたあと5'-リン酸に誘導し, 蛇毒5'-ヌクレオチダーゼの基質になるかどうかなどを調べた。<sup>17)</sup> この研究の流れは現在もお引継がれて, 5-置換アラビノフラノシルウラシルが, 最近, 北大分析センター池田一芳博士, ヤマサ醤油研究所吉野宏所長, 坂田紳二氏により合成され, 極めて強力な抗単純疱疹作用を示した。この化合物については後程再び触れる。

\* 当時, 故秋山康之進氏を事実上の責任者とする北海道大学医学部薬学科設置期成会があり, 道内薬業界から浄財が集められ, 機器購入の一部に寄付して頂いた。この事実をここに付記し心からなる謝意を表したい。

この頃池原森男博士は大塚栄子博士と組んで「補酵素アナログの研究」と題する合成研究に従事し、精力的な研究を展開したが、その中で特に印象に残っているのは、この時期既に現在の言葉でいえば、acyclonucleoside または seco-nucleoside にあたる9-( $\omega$ -hydroxyalkyl) adenine を合成しトリホスフェートに導いたのちアクトミオシン系との相互作用を調べたことである。<sup>18)</sup> Schaeffer らはアデノシンデアミナーゼ阻害剤の研究<sup>19)</sup>から acyclovir (抗ウィルス剤) の開発に成功し<sup>20)</sup>、一方 Holy は RNA, DNA ウィルスに対し広スペクトラム阻害作用を持ち、併せて S-adenosylhomocysteinase (SAHase) に対しても強力な拮抗阻害作用を示すことで著明な (S)-DHPA を創製した。<sup>21)</sup> 池原博士ら



の化合物は acyclovir や (S)-DHPA の原型と見なすことができるばかりでなく、Schaeffer のデアミナーゼ阻害剤のデザインは池原博士の化合物にヒントを得たふしがある。先見の明に改めて敬意を表する次第である。

## 2. 3-デアザアデノシンの合成と糖部の変換

さて私は1960年(昭和35年)から約1年間ニューヨークにあるロックフェラー医学研究所(現ロックフェラー大学)で在外研究に従事した。帰国がまじかになって、帰国後の仕事について種々構想を練っていたが、再確認の形でまとめた方針は概略次のようなものであった。

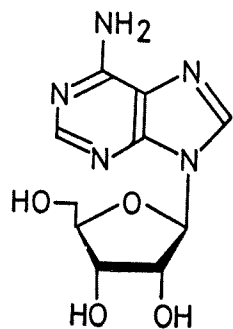
従来通りアザおよびデアザ系代謝拮抗剤の合成研究をつづける。しかし、(1). アナログは有機合成のターゲットとしても興味のあるものであること。(2). 可及的に未開拓のアナログであること。(3). 新薬開発のための合成として、自分自身は勿論他に対しても十分説得力のあるアナログであること。これら三つの要素を三つとも充たすターゲットを探すことは現在でも難かしい問題と考えられるが、まず1-デアザアデノシンの合成から手をつけたいと考えた。既に述べたように、Watson-Crick 型水素結合に関与するアゾメチンをメチンにおきかえた化合物として1,3-ジデアザアデノシン合成を試み完全合成まで至ってない状況下にもあり、ヘテロ双環化合物合成に関し少なからざる経験をもっていたし、併せてアデノシンを含む天然生理活性物質(ビタミンB<sub>12</sub>など)が存在し、そのデアザアナログには殆んど手がつけられていなかったからである。

帰国の時期が丁度4年生の特別実習のテーマ決定の時期にあたり、留守部隊の方でもデアザアデノシン類の合成をテーマとして考えていて、互に意見が一致したので、1961年4年生の卒業論文のテーマの形でデアザアデノシンの合成研究を開始した。

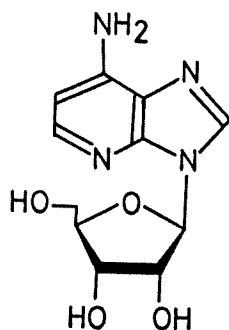
デアザアデノシンには理論上5種類が可能であり\*、1-デアザアデノシン関係を伊藤憲

\* 現在ではこれら5種すべてが合成され、<sup>26)</sup> 6-デアザアデノシンは Gordon らにより、<sup>22)</sup> 7-デアザアデノシンは Ektova らにより、<sup>23)</sup> 9-デアザアデノシンは Lim らにより合成されている。<sup>24)</sup> なお、7-デアザアデノシンは *Streptomyces tubercidius* から単離された抗生物質でもある。<sup>25)</sup> すべて興味ある生理、薬理活性を示す。<sup>26)</sup>

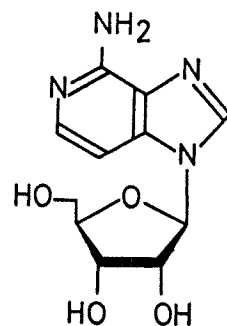
## Deaza-analogs of Adenosine



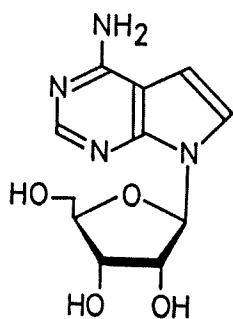
Adenosine



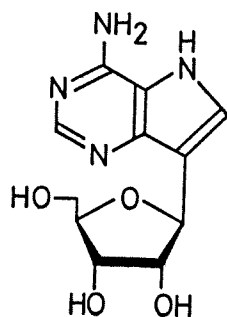
1-Dezaadenosine



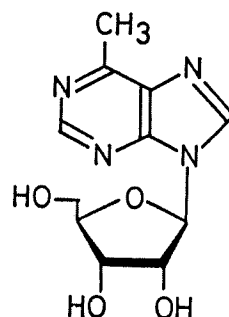
3-Dezaadenosine



7-Dezaadenosine  
(Tubercidin)



9-Dezaadenosine



"6"-Dezaadenosine

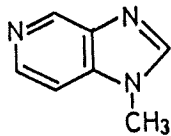
夫博士（あと一時期北野繁博士に引継がれた）、3-デアザアデノシン関係を堀（旧姓斎藤）和子氏〔あと田沢（旧姓須藤）節子氏が引継いだ〕、7-デアザアデノシン関係を須崎茂男氏（あと渡辺恭一博士が引継いだ）が担当した。これらのテーマは現在なお伊藤恵夫博士が担当して、21年間近く延々と続けられている。以下暫くの間、この間に得られた知見に就いて述べる。

1960年当時既にデアザ体に関する Anand らの合成研究の報文が二、三あるが、<sup>27, 28</sup> 以下われわれの仕事を中心に話を進めたい。

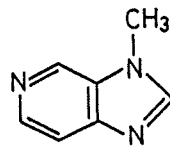
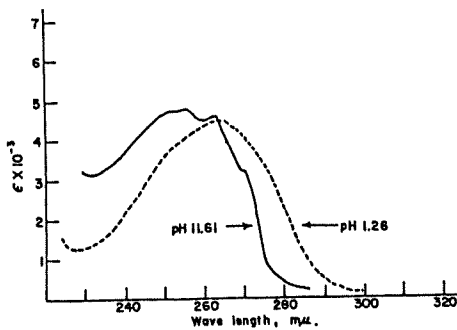
3-デアザアデノシンの合成に当って、3-デアザアデニンを直接リボシル化すると複雑な混合物を与える可能性があり、また仮に分離に成功した場合にも、どこが置換を受けたかを定める手立てが容易でないことが予想されたので、次のような手順を踏んで3-デアザアデノシンを合成することに成功した。即ちまず3-デアザプリンのリボシル化からはじめることとした。なおこの場合にも複数のリボサイドを与える可能性があるため、どの窒素がリボシル化を受けたかを、標準物質と紫外外部吸収の比較で決めることにした。

そこで次に示した二つのN-メチル体を標準物質として閉環法により合成した。<sup>29</sup>

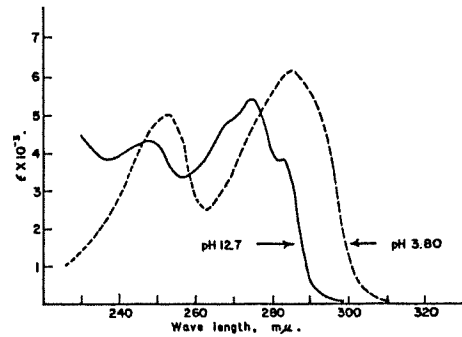
続いてそれぞれのpKa値を測定，それから上下2単位以上離れたpHに於ける紫外外部吸収スペクトルを測定したのが次の図に示されている。



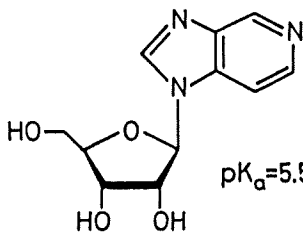
$pK_a = 6.26 \sim 6.45$



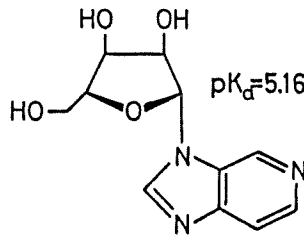
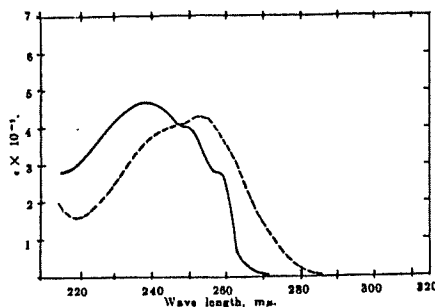
$pK_a = 6.10$



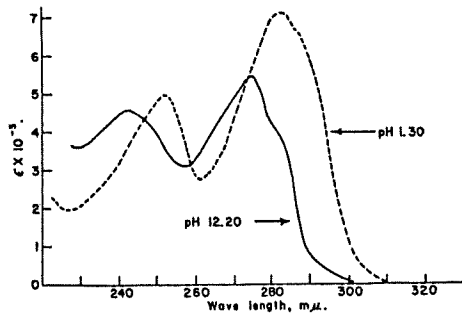
一方3-デアザプリンをクロール水銀塩とし ABR から導いた1-クロール体と処理し，ベンゾイル保護のかかったままのヌクレオシドをアルミナカラムクロマトグラフィーで分離した。それぞれを脱保護に付し，さきに出てくる部分からえられたヌクレオシドと後から出てきたフラクションからのヌクレオシドのpKa値を測定し，それぞれ5.16と5.50という値を得た。4者の紫外外部吸収スペクトルの比較からpKa5.16の方は7-置換体，pKa5.50



$pK_a = 5.50$

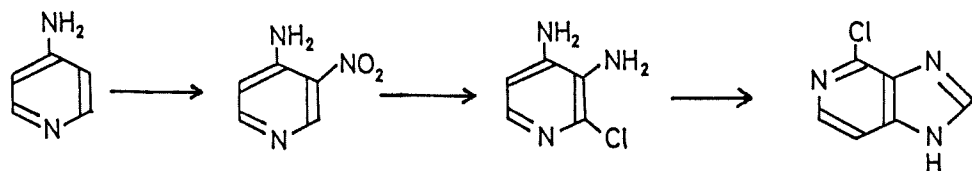


$pK_a = 5.16 \sim 5.17$



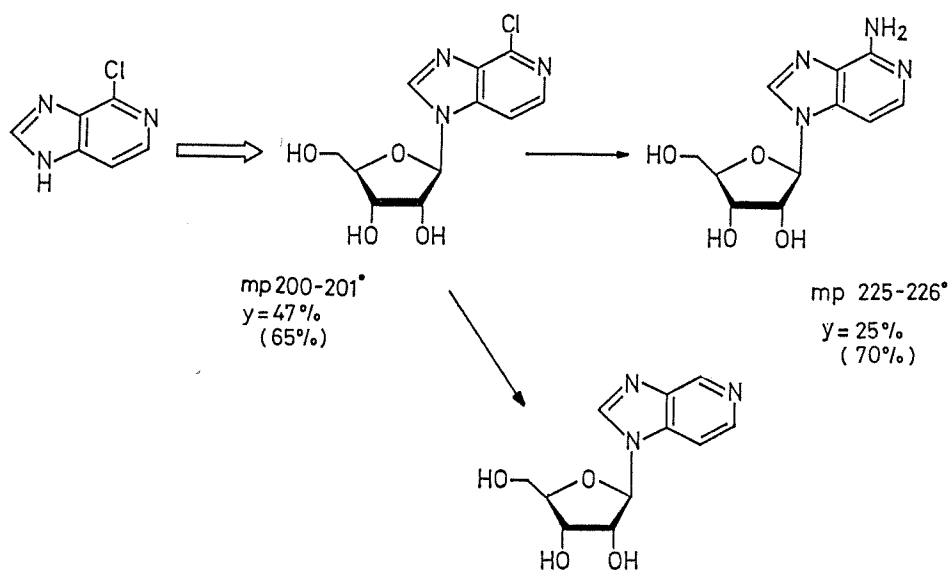


の方は9-置換体と決定した。このようにしてN-グリコシル結合の位置が確定した3-デアザプリンリボシドが二つとも揃ったので、次に6-クロロ-3-デアザプリンのリボシル化を行った。この塩基は次の径路により、4-アミノピリジンから合成した。



4-アミノ-3-ニトロピリジンに塩化第一スズと塩酸で還元すると、ニトロ基の還元と同時に2位にクロールの導入された生成物が45%の収率でえられた。このもののホルムアミジン閉環で目的物を4-アミノピリジンから通算20%の収率で得ることができた。

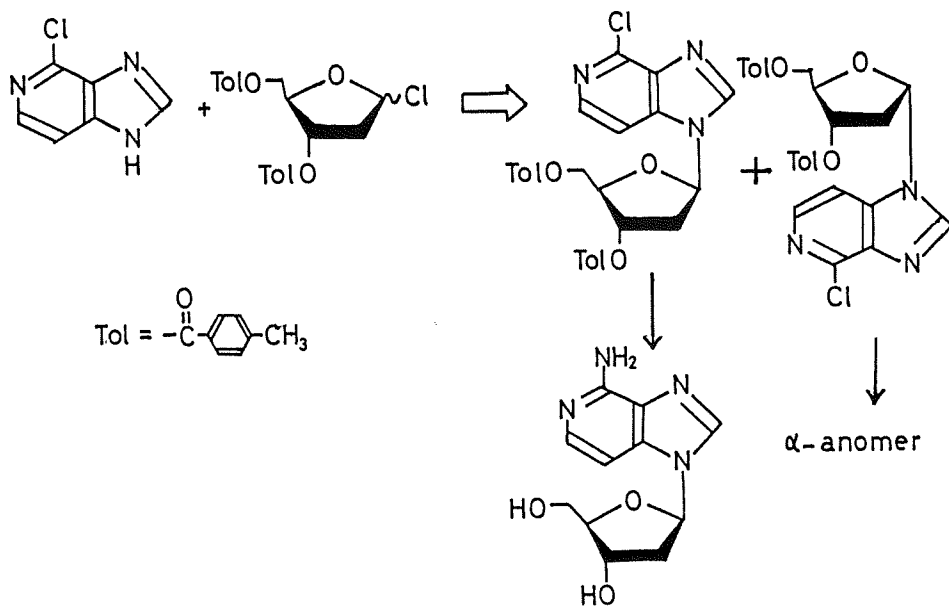
次に6-クロロ-3-デアザプリンの  $\text{Hg}(\text{CN})_2\text{-CH}_3\text{NO}_2$  法でリボシル化を行った。このリボシル化に於いては一種類だけのリボシドが生成し、容易に単離することができた。この生成物が6-クロロ-9-リボシドであることは、保護基を除去した後、還元的にクロールを除去したものの紫外外部吸収スペクトルを、上述の条件下に測定し、先に構造を確定した二つのヌクレオシドのスペクトルと比較することにより決定した。



リボシル化の収率はこの方法では47%であったが、その後開発された TMS 化法を用いて65%まで向上された。6-クロロ-3-デアザプリン-9-リボシドのクロールは反応性が乏しいため、ヒドラジノ体径由3-デアザアデノシンに導いた。この段階の収率は70%であった。このようにして Robins らのグループ<sup>30</sup>に2年遅れをとったが、数g程度なら比較的容易

に合成する方法を確立することができた。<sup>31)</sup>

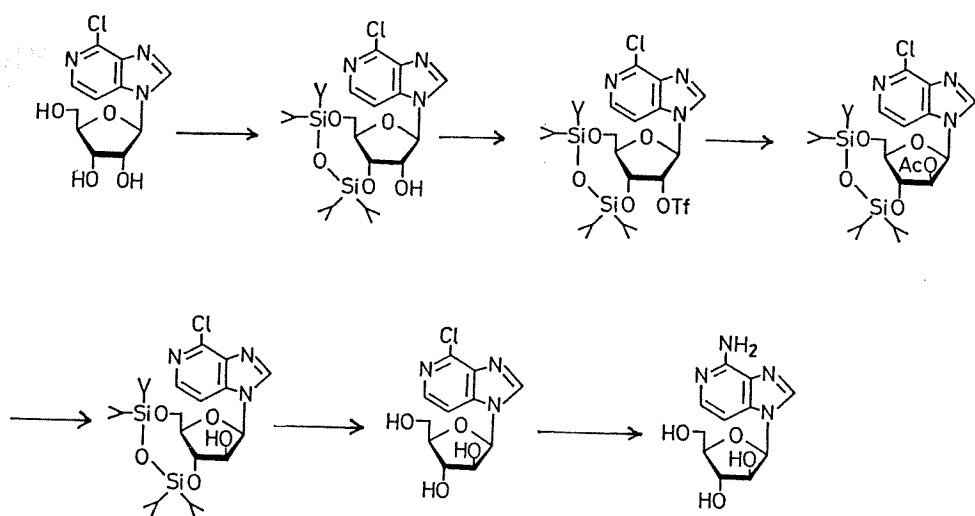
次に2'-デオキシ-3-デアザアデノシンの合成について述べる。3-デアザアデノシンの合成の場合と同様6-クロロ-3-デアザプリンを出発物質とし、これを  $\text{Hg}(\text{CN})_2\text{-CH}_3\text{NO}_2$  法でデオキシリボシル化した。複雑な反応混合物がえられたので、シリカゲルクロマトグラフィーでまず  $\alpha$  と  $\beta$  との混合物を得、脱保護後、改めて陰イオン交換樹脂の  $\text{OH}^-$  型を用いる分離法、いわゆる Dekker カラムで両異性体を分離し、 $\beta$  体を33%、 $\alpha$  体を32%の収率で得ることができた。N-グリコシル結合の配位は核磁気共鳴スペクトル (NMR) とく



に1'-プロトンのシグナルの分裂 [quartet ( $\alpha$ ) にできるか pseudotriplet ( $\beta$ ) にできるか] を目安として決めた。それぞれを3-デアザアデノシンの場合同様ヒドラジノ体経由、ラネーニッケル還元して6-アミノ体とし、再び Dekker カラムにかけて精製し、 $\beta$  および  $\alpha$  体をそれぞれ22%および39%の収率で得た。1'位の配位は6-クロール体同様1'-位プロトンシグナルの分裂を目安として再確認した。<sup>32)</sup>

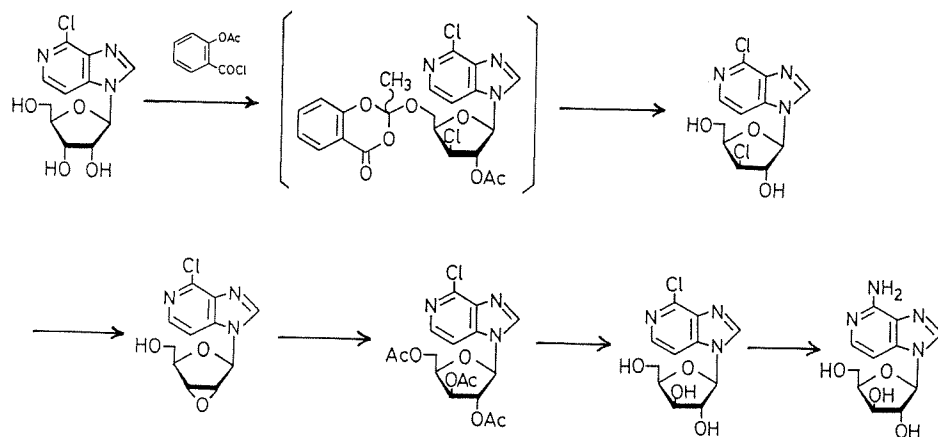
これまでは、方法論的には、N-グリコシド結合を新生させるアナログ合成について述べてきたが、次に既製ヌクレオシドを他のヌクレオシドに変換する方法によるアナログ合成の例に就いて述べる。既に、先に得た3-デアザアデノシンの糖部変換により3-デアザプリン系の糖部変換体をいくつか合成した。

9-( $\beta$ -D-ribofuranosyl)-6-chloro-3-deazapurine を 1,3-dichloro-1,1,3,3-tetraisopropylidisiloxane を用いて3',5'-水酸基を保護し、2'-水酸基をトリフルオロメタンスルホニル (トリフリル) 化し、引続き後者をアセテートで処理し2'位に於ける  $\text{S}_{\text{N}}2$  置換により D-arabinofuranosyl 体に誘導した。2'-位のアセチル保護基をメタノール性アンモニアで除き、フッ素イオン処理により、環状 disiloxane 保護も除き、9-( $\beta$ -D-arabinofuranosyl)-6-chloro-3-deazapurine を得た。これをさきに述べた3-deazaadenosine の場合同様、ヒドラジン-ラネーニッケル処理により3-deazaadenine ara-



binoside に導いた。構造は質量分析，核磁気共鳴スペクトロメトリー，元素分析，紫外部吸収スペクトルで確めた。<sup>33), 34)</sup> われわれとほぼ同時に J. A. Montgomery らは別法により同一 deaza-analog の合成の発表を行っている。<sup>35)</sup>

また6-クロロ-3-デアザプリンリボไซด์を *O*-acetylsalicyloyl chloride で処理すると，括弧のなかに記した推定構造をもつものが生成するが，これをメタノール性トリエルアミン処理し，6-chloro-[3'-deoxy-3'-chloro- $\beta$ -D-xylosyl]-3-deazapurine を最初の出発物質から61%の収率で得ることができた。このものをイオン交換樹脂(OH<sup>-</sup>型)で処理しリボ型2',3'-epoxide に誘導(収率定量的)，更に無水酢酸中酢酸ソーダで煮



沸, アセチル化を伴う epoxide 開裂反応を行い 2', 3', 5'-tri-O-acetyl- $\beta$ -D-xylosyl 体 (収率 55%) に導いた。エステル交換により脱アセチル (収率定量的), ヒドラチノ体經由のアミノ化反応により, 目的とする 9- $\beta$ -D-xylosyl-3-deazaadenine を得た。構造は各種機器分析により確認した。<sup>33), 34)</sup>

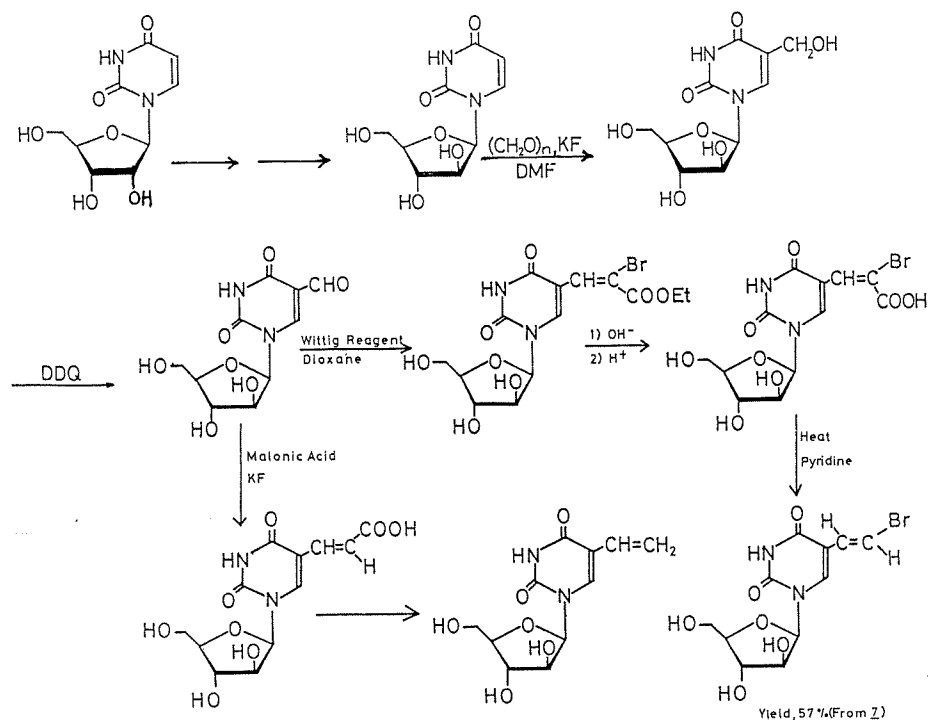
われわれの教室で合成した 3-deazaadenosine の糖部変換体のほかに 5'-deoxy-5'-methylthio-3-deazaadenosine, 5'-deoxy-5'-isobutylthio-3-deazaadenosine が他の研究室で合成されている。<sup>36)</sup>

その他  $N^6$ -benzyl-3-deazaadenosine (kinetin のアナログ),<sup>37)</sup> 3-deazaadenosine-3', 5'-cyclic phosphate,<sup>38)</sup> adenosine を含むジヌクレオシドモノホスフェート類を合成した。<sup>39)</sup>

### 3. 5-置換アラビノフラノシルウラシルの合成と抗ヘルペス作用

さきに触れたように上田亨博士が最初に手がけたウリジン 5-置換体の合成研究もその後更に発展し広汎な合成研究が展開された。教授として独立され, その指導のもとで有機薬品化学教室で行われた仕事は優れた業績が多いが割愛し, われわれの教室で行った仕事のエッセンスだけを述べる。

これは, 北大機器分析センター, 池田一芳博士, 竹田忠行, 沢田石一両氏, ヤマサ醤油研究所, 吉野宏所長, 坂田紳二氏および町田治彦博士の共同で行われたもので, 多数合成された 5-置換ピリミジンヌクレオシドの中で 1- $\beta$ -D-arabinofuranosyl-5-[(E)-2-bromovinyl]uracil はとくに興味ある性質を示した。この化合物の合成経路を次に示す。これは, 塩基部, 糖部同時変換によるアナログ合成の例である。



ウリジンを出発物質として二工程でえられる $\beta$ -D-アラビノフラノシルウラシルをフッ素イオン触媒ハイドロキシメチル化反応に付し、得られた生成物を DDQ 酸化にかけて対応アルデヒド体とした。Ph<sub>3</sub>PCH<sub>2</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> を用いる Wittig 反応によって 5-ethoxy-carbonylvinyl 体に導き、加水分解、臭素処理による脱カルボン酸反応により目的物を合成した。E-体であることは、ビニールプロトンの結合定数で決めた。一方 5-アルデヒド体からマロン酸を用いる Knoevenagel 反応と、二回の脱カルボン酸により 5-vinyl- $\beta$ -D-arabinosyluracil も合成した。<sup>40, 41)</sup>

このうち (E)-2-bromovinyl 体は単純疱疹に対し極めて強い抗ウイルス活性を示した。<sup>42)</sup>

#### Anti-HSV Activity and Inhibitory Action of Growth of HEL-F Cells.

Compound	Anti-HSV-1		Anti-HSV-2		Inhibition of Cell Growth (ID <sub>50</sub> )
	VR	MIC	VR	MIC	
Ara-T	2,7	1,0	2,6	1,0	140
5-Vinyl-ara-U <u>6</u>	2,1	1,0	2,4	3,2	600
5-Propenyl-ara-U	1,7	10	0,6	320	1000
5-Butenyl-ara-U	1,3	32	0,1	1000	1000
Ara-C	3,2	0,32	3,0	0,32	0,004
Ara-A	1,8	10,00	1,9	10,00	12
VR; virus rating, ID; 50% inhibition dose (mg/ml)					
MIC; minimal inhibitory concentration (mg/ml)					
5-CH=CHBr-ara-U <u>9</u>	3,7	0,032			15600
5-CH=CHCl-ara-U	3,0	0,1			5000

上の表はわれわれの化合物と既に強力な HSV-1 阻害活性をもつことが知られている他の研究室で合成された化合物との比較を示したものである。5-bromovinyl 体は De Clercq, Walker らの化合物と同等かそれ以上の阻害活性を有することを示してきている。5-Bromovinyl 体はこのような強い活性を示すため、生化学者の興味をひき、作用機作の研究が行われている。その中で興味のある Ruth らによって行われた研究の概要を次の表で示した。<sup>43)</sup>

#### Inhibition Constants of Thymidine Triphosphate Analogs for DNA Polymerases

Compound	HSV-1	HSV-2	Origin of Polymerases Human (HELA)	
			$\alpha$	$\beta$
Km of Thymidine TP <u>2</u> ( $\mu$ M)	0.14	0.18	5.4	8.6
Ki of E-5-(2-Bromovinyl) AraUTP <u>1</u> ( $\mu$ M)	0.014	0.021	0.29	12

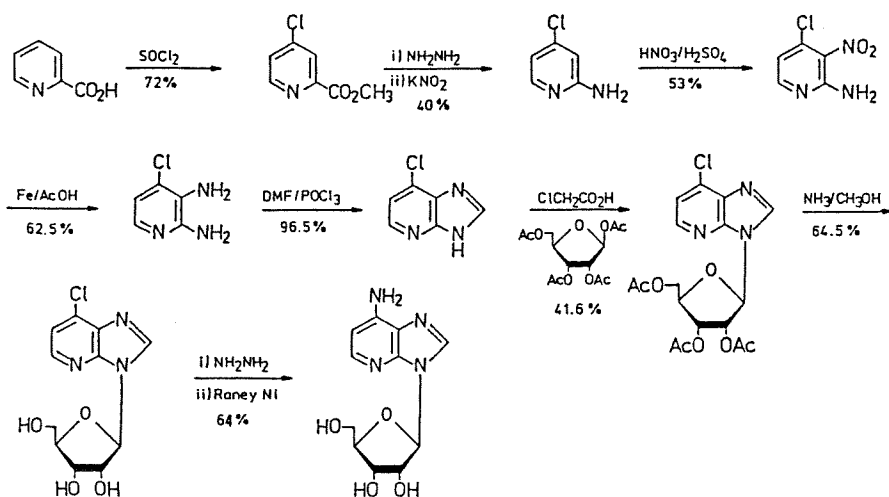
この表には、DNA 重合酵素の基質であるチミジン三リン酸の Km と、阻害剤になる 5-ブロモビニル体の三リン酸の Ki を、HSV 由来の重合酵素と正常ヒト細胞の重合酵素とに

ついて比較してある。これらの値が示している重要な点は、HSV-2でコードされた重合酵素に対する  $K_m$  は0.18であり、正常ヒト細胞の  $\beta$  に対する  $K_m$  は8.5であるのに対し、 $K_i$  はそれぞれ0.02及び12と逆転し  $\beta$  に対して、2-bromovinyl 体は好ましい選択毒性を示していることである。重合酵素  $\alpha$  に対しても、既知5-置換ウラシル系抗単純疱疹剤のいずれよりも  $K_i$  値が小さく、即ち最も強い阻害作用を示している。われわれは、他の5-置換ウラシル系抗ウイルス剤とともにこの化合物を、Kinase 活性化型の DNA 重合酵素阻害による抗ウイルス剤に分類する。<sup>\*</sup>

#### 4. 1-デアザアデノシンの合成と糖部の変換

既に触れたように、1-デアザアデノシンは1963年 Anand らにより合成されていたが、<sup>45)</sup> 1979年ごろまでは1-デアザアデノシンを原料として、その化学変換によって合成されたヌクレオシドアナログは若干の例外を除いて記載がなく、またそのほとんどがわれわれの研究室で合成されたものばかりであった。われわれはこのヌクレオシドをグラムスケールで容易に合成できる改良法を確立することが出来た。

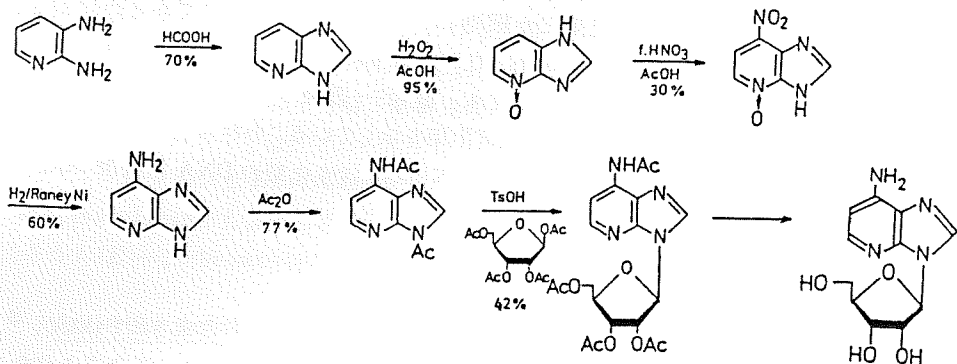
Anand らのあと、De Roos と Salemink (1971年)は次の図に示した径路で、 $\alpha$ -ピコリン酸から出発し9工程通算収率1.2%で当該ヌクレオシドを合成している。<sup>44)</sup> われわれは1972年に2,3-ジアミノピリジンを出発物質とし溶融法を骨子とする7工程の合成法を発表し



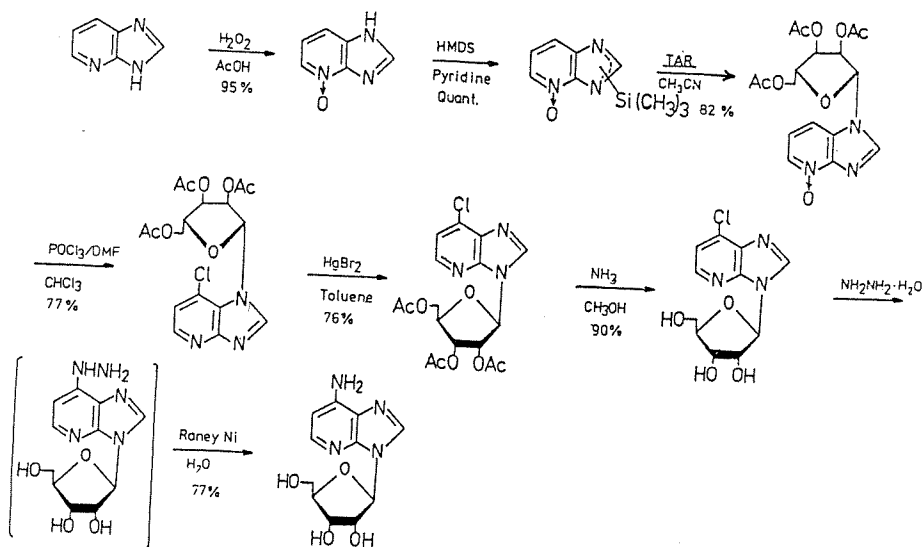
たが、通算収率はやはり1.2%であった。<sup>46)</sup> 次にわれわれは同じく2,3-ジアミノピリジンから出発する1-デアザアデノシンの改良合成法を発表した。<sup>49)</sup> 改良点の主なものは、7-アルキル置換1-デアザプリン-3-オキド\*\*を  $\text{POCl}_3$ -DMF (Vilsmeier 試薬)で処理すると3位の脱酸素を伴ってクロールが専ら6位に70%という好収率で導入されるという知見,<sup>47)</sup> および7-位リボシル基(保護されている)を Lewis 酸存在下9-位に好収率で転位さ

\* 後で述べるように、Kinase の手助けを受けなくてもよい "Kinase-independent" 型抗ウイルス剤が発見されているからである。

\*\* 9-アルキル置換1-デアザプリン-3-オキドを同一条件にさらすと分離困難な2-及び6-クロール-9-アルキル-1-デアザプリンの混合物を与える。<sup>47)</sup>



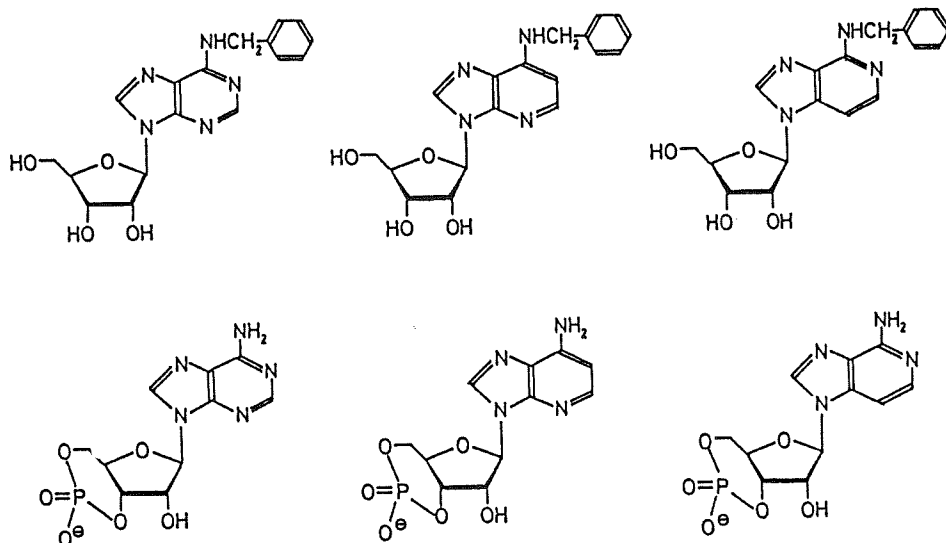
せ得るという観察<sup>48)</sup>を本合成の鍵化合物である7-置換および9-置換-6-クロロ-3-デアザプリンの合成に適用した点と、6位クロールのヒドラジノ化は無酸素下で行なえば副反応を伴わない綺麗な反応物を好収率で与えるという知見を応用した点である。9工程を要



する点は短縮されてはいないが、通算収率は30%まで向上し実用に充分耐える方法である。5種あるデアザアデノシンの中で、9-デアザアデノシンについて合成困難であった1-デアザアデノシンを3-デアザアデノシンと同程度に入手容易にすることができた。このことにより、1-デアザア系列の糖部変換体をほぼ3-デアザアデノシンの場合用いたと同様な手法で合成することができた。<sup>33)</sup> またアデノシンを含んだ生物活性物質の1-デアザアナログ例えば1-deazaadenosylhomocysteine,<sup>49)</sup> 5'-deoxy-5'-isobutylthioadenosine,<sup>49)</sup> 1-deazaadenosineを含んだ Vitamin B<sub>12</sub> (生合成)\* など各アナログを合成することがで

\* Vitamin B<sub>12</sub>の上方配位子アデノシンのかわりに1-デアザアデノシンを含んだ Vitamin B<sub>12</sub>は、B<sub>12</sub>に比べ Co-C 結合の活性化(補酵素活性)と酵素への結合性が共に減少する。(虎谷哲夫助教からの私信)

きた。各アナログ系列に於いて missing link であった 1-deaza counterparts の穴を埋めることが可能になったことの意義は大きいと考えている。また 1-deazakinetin, 1-deazaadenosine 3',5'-phosphate, 1-deazaadenosine を含むジヌクレオシドモノホスフェート類を合成した。<sup>39</sup>  $N^6$ -ベンジル-1-デアザアデノシンはタバコカルスを用いた実験でカイネチン ( $N^6$ -benzyladenosine) より強い cytokinin 活性を示したのに対し、対応 3-デアザアナログは極めて弱い cytokinin 活性しか示さなかった。<sup>37</sup> 1-および 3-deazaadenosine 3',5'-phosphate は他の塩基変換 cAMP と同時に cAMP-phosphodiesterase



ase や高  $K_m$  蛋白質磷酸化酵素との相互作用を調べ、cAMP とこれらの酵素の相互作用には 1 位の窒素が重要な役割を果たしていることを明らかにした。<sup>38</sup>

また '変型' 1-デアザアデノシン: 1-amino-1-deaza-および 2-amino-1-deazapurine ribofuranoside を合成した。<sup>50</sup> また 1-および 3-deazaadenosine\* の DMSO 中の配座をプロトン NMR とくに Overhauser 効果を測定する方法で調べた。<sup>51</sup> ジヌクレオシドモノホスフェート類については円偏光楕円率を測定し分子の '固さ' の程度を議論した。<sup>52</sup>

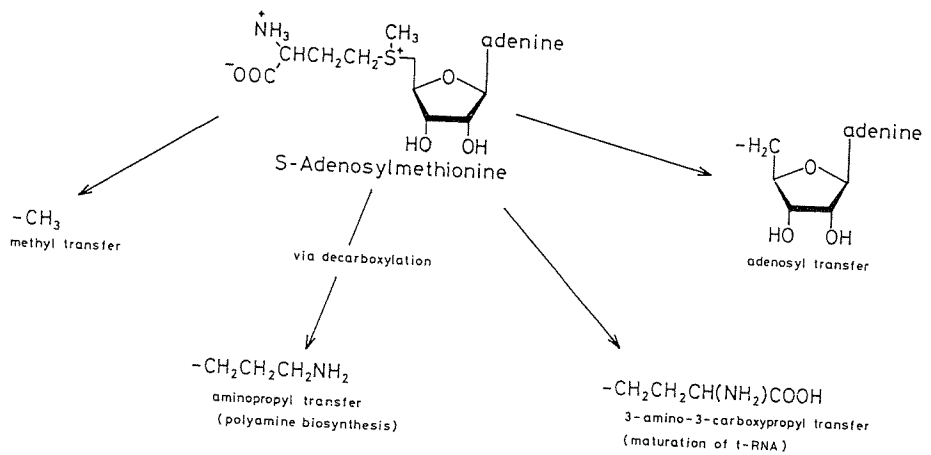
## 5. 合成アナログが新薬開発や関連領域の研究にどのように役立つか

新薬とくに抗ウイルス剤開発研究の標的として近時急速に注目を集めている酵素に次の 4 つがある。1. S-adenosylmethionine-dependent methyltransferase, 2. S-adenosylhomocysteinase, 3. SAM-decarboxylase をはじめとするポリアミン合成に関与する諸酵素, 4. アデニレートシクラーゼとそれに連係したアデノシン受容体, である。S-adenosylmethionine (SAM), S-adenosylhomocysteine (SAH), adenosine はこれらの酵素と深いかかわりをもっている。これらのデアザアデノシンアナログは上記酵素作用の究明に役立つことが期待される。

次の図は SAM が多彩な役割をもった分子であることを説明するために作成したもので

\* ここで用いた 3-deazaadenosine のサンプルは、後に塩酸塩であることが判明した。訂正論文作成中である。

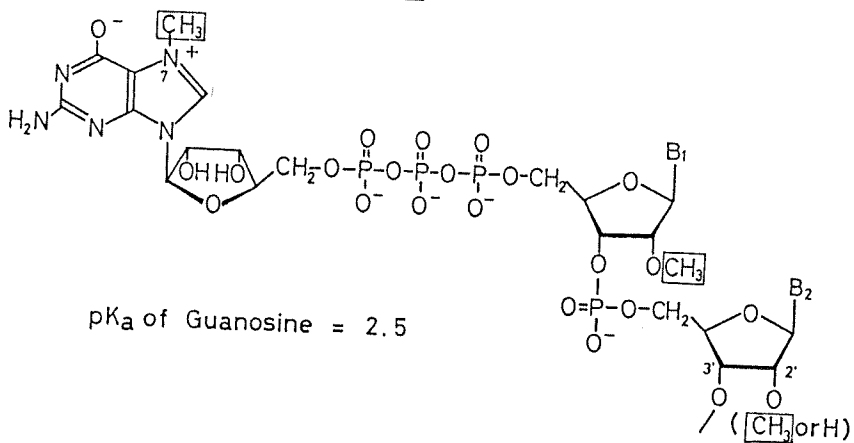




ある。SAMは少なくとも4種の基転移反応に直接または間接に供与分子としての働きをする。

生体内メチル化とくに基質が高分子量分子、(例えば mRNA のキャップ部) のメチル化\*はすべて SAM-dependent methyltransferase によって行われると信じられている。

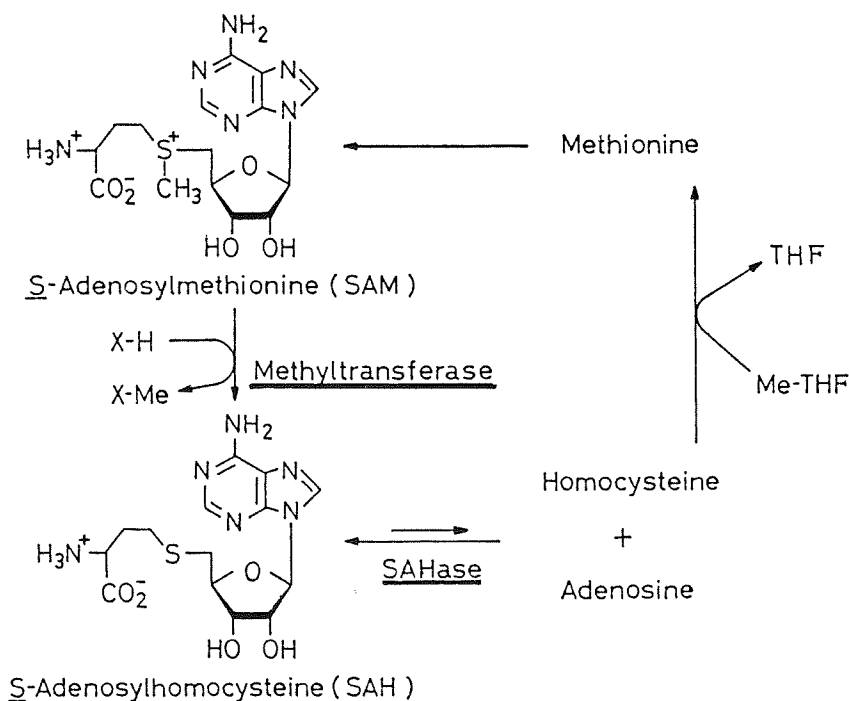
### "Cap"-Structure of mRNA



グアノシンの7位のメチルはあるメチル化酵素により導入され、また2'-酸素のメチルは別のメチルトランスフェラーゼにより導入される。1979年現在基質を異にする60種以上のSAMをメチル供与体とするトランスフェラーゼの存在が確認されている。

アナログを用いた研究を論ずるまえに、メチル化酵素およびSAH合成酵素について、

\* CAP (guanine-7) methyltransferase はキャップ部のグアノシン (そのプロトン化部位は7位、推定 pka は2.3) の7位をメチル化する。このことにより、はじめて mRNA はリボソームと結合しその機能を発揮できるようになることが知られている。N<sup>7</sup>-メチル化の意義はN<sup>7</sup>に荷電させ、リボソームの負電荷部との相互作用を強めることにあるのではなからうか。生体内のpH変化により pka 2.3のグアノシンに荷電させることは不可能で、代替措置としてメチル化が行われていると仮定すると transmethyase の調節酵素としての役割の一部が理解できる。



指摘しておきたい点が4点ほどある。<sup>53)</sup> 1. メチル転移反応の生成物の一つである SAH は、このクラスの酵素の強いフィードバック阻害剤である。従って SAH アナログによって本反応が阻害を受ける可能性がある。2. SAH は SAH 合成酵素によりアデノシンとホモシステインとから合成される。この反応は可逆反応で、adenosine deaminase, adenosine kinase など\*の存在下では加水分解がおこる。このような条件下では SAH のレベルは低下し、SAH のメチラーゼに対する阻害がとけメチル化が促進される。反応が合成に傾くような条件下では、逆にメチル化が抑制される。3. 生体内 adenosine のレベルは  $2\mu\text{M}$  以下が正常とされているが、SAHase はそのレベルの調節機能を果している可能性がある。4. adenosine は SAHase の feedback 阻害剤である。従ってアデノシンアナログによっても阻害を受ける可能性がある。\*\* SAHase 作用が阻害されると間接的にメチル化反応が阻害される。\*\*\*

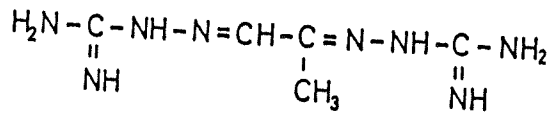
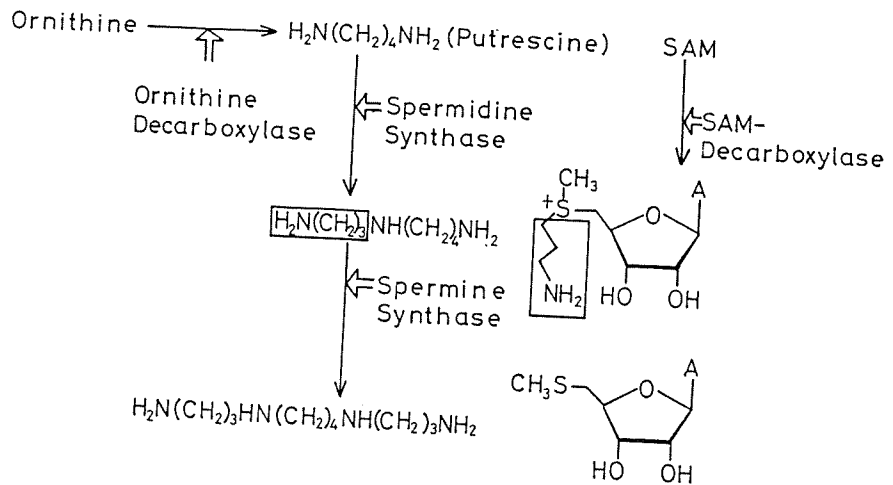
次に SAM が間接的に基転移の供与体として働く場合について触れておく。SAM が脱炭酸酵素の作用を受けて DC-SAM となった後、アミノプロピルトランスフェラーゼの作用を受け、putrescine にプロピルアミノ基を移して、spermidine を生じ、後者は同様の反応により、spermine に変えられる。<sup>59)</sup>

このポリアミン生成関与する酵素の一つである SAM-脱炭酸酵素を阻害する methylglyoxal bis(guanylhydrazone) が抗ウイルス活性をも有することが知られている。<sup>60)</sup>

\* 植物に於いては、ヌクレオシドホスホリラーゼによる。

\*\* 因みに3-deazaadenosine はアデノシンより SAHase のよりよい合成基質であり併せて阻害剤でもあることが見つけられている。<sup>54-57)</sup>

\*\*\* SAH はまた cAMP diesterase の強力な競争阻害剤 ( $K_i=1.7\text{mM}$ ) であることが知られている。3-deazaadenosyl-homocysteine ( $K_i=4.8\text{mM}$ ) も同じ活性を示す。<sup>58)</sup>



methyl glyoxal bis(guanylhyazone)

$K_i$  (for SAM-DC) = 0.002 mM ~ 0.005 mM

一方、SAHのアナログである5'-deoxy-5'-isobutylthioadenosine (SIBA) が、SAMをメチル供与体とするメチラーゼの阻害剤であると同時に抗ウイルス作用をもつことを最初に明確にさせた Robert-Gero らの<sup>61), 62)</sup> データを次の表に示す。

Inhibition of Polyoma Virus Replication by Various Concentration of SIBA

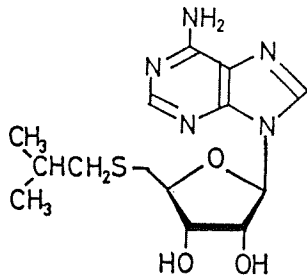
(SIBA) mM	Plaque forming (Unit/Plate)	% Inhibition
0	$2.45 \times 10^9$	-
10	$2.00 \times 10^8$	92
50	$5.50 \times 10^7$	98
1000	$3.00 \times 10^6$	99

Mouse embryo fibroblast, 48 h later all suspensions were collected. The plaques were counted 15 days later

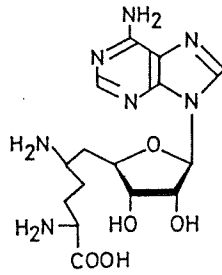
また抗生物質、sinefungin および A9145C は強力な SAM-dependent mRNA (gnani-ne-7-) methyltransferase の阻害剤であると同時にワクシニアウイルスによる形質変換

\* さきにも述べたように SAHase は可逆酵素なので、SAH はこの酵素の生成物であり、そのアナログである SIBA が SAHase の阻害剤として働いている可能性は完全には否定できない。

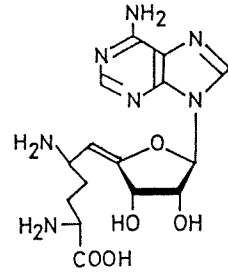
に強い阻害作用を示すことが知られている。<sup>63)~65)</sup>



SIBA



sinefungin



A9145C

次の表は3-deazaadenosine がウシ肝臓由来の SAHase に対し  $I_{50}$  が 0.008mM という値を示し、強い阻害剤であることを示している。<sup>66)</sup> 一方 3-deazaadenosine や 3-deaza SIBA が Rous sarcoma virus によるフォーカス形成阻止活性をもつことが明らかにされている。<sup>67)</sup>

Effect of SAH or Selected Analogs (out of ... analogs) with Modification  
in the Adenine Portion on Activity of SAHases (Beef liver)

Compound	Inhibition at 1 mM (%)	$I_{50}$ (mM)	Activity as * Substrate (%)
$\underline{S}$ -3-Deazaadenosyl- $\underline{L}$ -homocysteine	84	0.18	102
$\underline{N}^6$ -Methyl-3-deazaadenosylhomocysteine	20	ND	12
3-Deazaadenosine	94	0.008	++

SAH =  $\underline{S}$ -Adenosylhomocysteine; SAHase =  $\underline{S}$ -Adenosylhomocysteinase

\* relative rate with respect to SAH = 100%

このように、SAHase 阻害活性と抗ウイルス作用との間には、かなり高い相関関係があるように見える。抗ウイルス活性があることが知られているものと SAHase に対する競争阻害や不可逆阻害が報告されているものと、われわれの実験室で測定したものを合せてまとめてみたのが次の表である。酵素のソースや測定法〔加水分解反応 (SAH が基質) 合成反応 (adenosine と homocysteine が基質) いずれの反応の阻害を測定するか〕によって得られる値が異なり、その意味で表中の値は半定量的な値と見て頂きたいが、それでも明らかに阻害活性と抗ウイルス活性の間には相関がみとめられる。

## APPARENT AND QUALITATIVE CORRELATION BETWEEN INHIBITION OF SAHASE AND ANTIVIRAL ACTIVITY

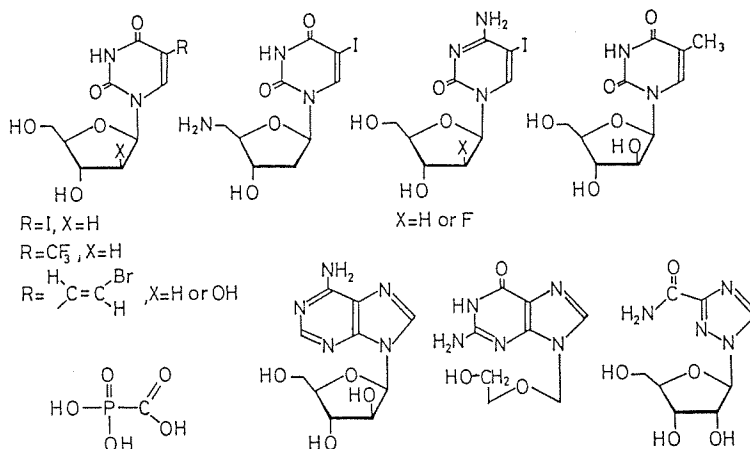
Km 4.5  $\mu$ M (for Ado), 51  $\mu$ M (for SAH)<sup>1)</sup>

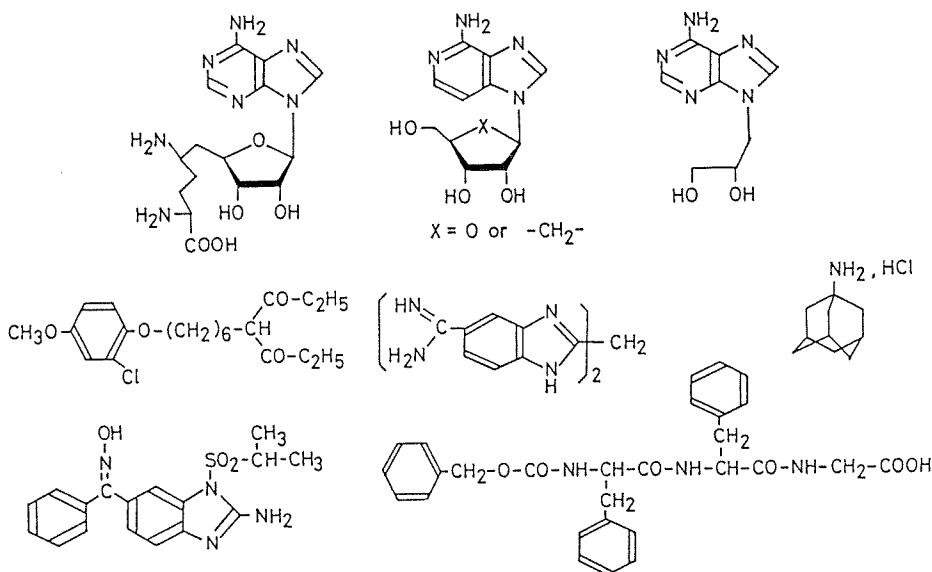
Compound	k ( $M^{-1} \cdot \text{Min}^{-1}$ )	Ki ( $\mu$ M)
SIBA	*	(400) 0.9 <sup>2)</sup>
3-Deaza-SIBA		400 (noncomp.) <sup>3)</sup>
AraAde	38 <sup>1)</sup>	0.4 <sup>4)</sup> 2.2
3-Deaza-Ado	1.1 <sup>1)</sup>	1.0 <sup>1)</sup>
Aristeromycin	1.7 <sup>1)</sup>	0.055 <sup>1)</sup>
( <u>S</u> )-DHPA	None	3.5 <sup>5)</sup>
3-Deazaaristeromycin	None	3.0 <sup>4)</sup> 0.001 <sup>6)</sup>
Neplanocin A		0.021 <sup>1)</sup>

1) YELLOW LUPIN; 2) RAT BRAIN; 3) COW LIVER; 4) BEEF LIVER; 5) RAT LIVER;  
6) HAMSTER LIVER. PARENTHESIS REFERS TO AS THE VALUE CALCULATED FROM DATUM  
REPORTED IN BIOCHEM. BIOPHYS. RES. COMMUN., **82**, 417 (1978).

因みにこの種の抗ウイルス活性物質は、kinase による活性化をまたないで作用を示すので、第3節に示した分類では、SAM-dependent methyltransferase、もしくはSAHaseを標的酵素とする adenosine kinase independent type の活性物質である。

次に抗ウイルス剤（化学療法剤）の中でヌクレオシドアナログが果している役割の重要性を指摘したい。De Clercqによると、既に臨床に用いられているか、clinical trialが行





われているか、もしくはそれが望ましいとされる化合物は21種数えられる。<sup>\*</sup> このうち実に15種がヌクレオシドアナログで、そのうち3種即ち3-deazaadenosine, 5-[(E)-2-bromovinyl]-1-β-D-arabinofuranosyl uracil, sinefungin,<sup>67, 68</sup> はわれわれが合成のターゲットとして関心をもつか、もしくは合成達成に少なからざる寄与をした化合物である。<sup>69, 70</sup>

上述のように SAM-dependent methyltransferase, SAHase, SAM-decarboxylase 阻害活性と抗ウィルス活性の間にはかなり高い相関が見られるので、今後の抗ウィルス剤開発の一つの指標と考えてよいであろう。

最近われわれの研究室で得た neplanocin A, aristeromycin, 3-deazaadenosine お

Ki Values of Competitive Inhibitors of Yellow Lupin Seed SAHase

Inhibitors	Ki ( μM )
Neplanocin A	0.021
Aristeromycin	0.051
3-Deaza Ado	20
xyloA	93 <sup>*</sup>
araA	300 <sup>*</sup>
3-Deaza xyloA	410 <sup>*</sup>
3-Deaza araA	690 <sup>*</sup>

<sup>\*</sup> Non-competitive inhibition.

Km for Ado, 11.4 μM

<sup>\*</sup> われわれの研究結果を勘案して少し手直しがしてある。

Bimolecular Rate Constants (  $k$  ) for the Inactivation of  
Yellow Lupin Seed SAHase by Nucleosides

Inhibitors	$k$ ( $M^{-1} \text{ min}^{-1}$ ) $\times 10^{-3}$
araA	38
3-Deaza xyloA	18*
3-Deaza araA	12*
3-Deaza dAdo	11*
N <sup>6</sup> -Me Neplanocin A	2.0
Aristeromycin	1.7
3-Deaza Ado	1.1

The enzyme was preincubated with a nucleoside at 37<sup>o</sup>.  
At an appropriate time an aliquot was added to the assay system  
to determine the residual enzyme activity.

\* Plot of log residual activity % vs time was non-linear.

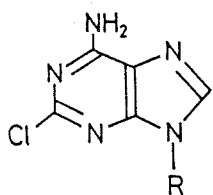
よび関連化合物の黄色ルピンの SAHase に対する可逆および非可逆阻害の強さの程度を次の表にまとめた。<sup>71)</sup> 一見して明白なことは、neplanocin A, aristeromycin がきわだって強い阻害活性を示していることである。従って上述の論拠にもとづき両抗生物質の各種ウィールスとくに発癌ウィールス (例えば Epstein-Barr-ヘルペスウイルスなど) 阻害活性を調べてみることは緊急の課題ではなからうか。

## 6. ヌクレオシド化学の展望と問題点

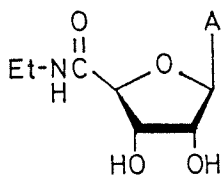
約50年まえ、セントジョルジによってアデノシンは血管拡張、血圧降下、抗けいれん性、鎮静作用をもつことが見出されて以来、この50年の間にこのものは中性脂肪加水分解、グルコース酸化、ヒスタミン放出等々の調節を司ることが明らかになり、その作用の多彩さはプロスタグランジンのそれに比すべきものがあると理解している。これらの作用はアデノシンレセプターを介してアデニレートシクラーゼの作用の調節によることが一般に承認されている。

cAMP 系とアデノシンの構造-活性相関の解明に nanomol レベルで有効なアナログ例えば N<sup>1</sup>-methylisoguanosine (doridosin) や 2',5'-dideoxyadenosine をはじめ、次図に示した多くのヌクレオシドが重要な役割を果たし、今後もまた果すであろう。<sup>72)</sup> adenosine receptor A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> の機能の詳細については尚究明すべき未解決の問題も多い。adenosine receptor の果している役割をよりよく理解する上でも、代謝に対し安定でかつよりよく adenosine をまねる (mimic する) 機能解析用のアナログが必要である。因みに 1-deazaadenosine などは deaminase の作用を受けないのでこの目的に適した化合物ではなからうか。

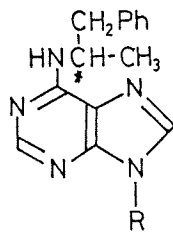
これらの努力が積みかさねられて cAMP 系の機能が解明できれば、その調節機能不全に起因する疾病、たとえば狭心症などの治療薬開発も夢に終るかもしれないが、また可能



II

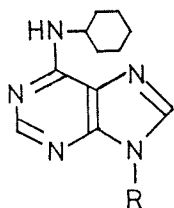


III

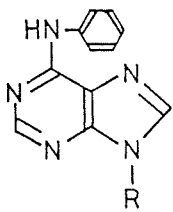


\*(L) = IV

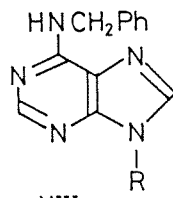
\*(D) = V



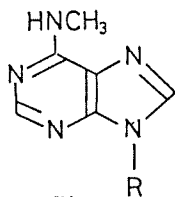
VI



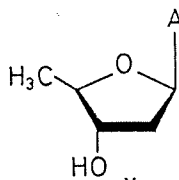
VII



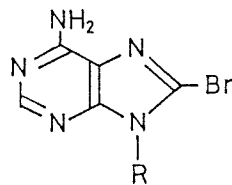
VIII



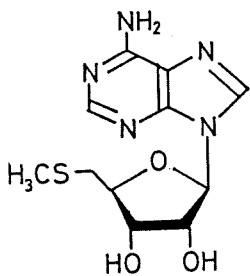
IX



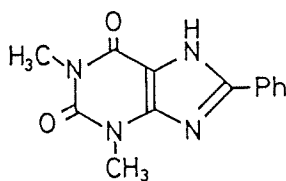
X



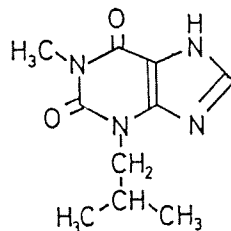
XI



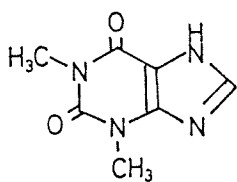
XII



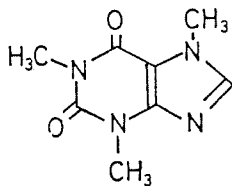
XIII



XIV



XV



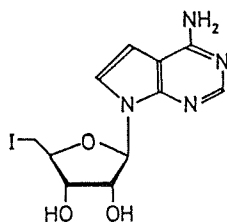
XVI

R =  $\beta$ -D-Ribofuranosyl

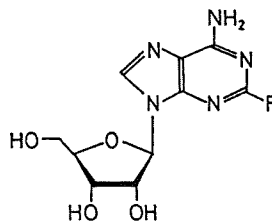


性も十分あるのではなからうか。もしそのような薬剤が出現すれば、われわれの分類に従えば kinase independent type に属するものになろう。

さて話題が少しかわが薬剤が kinase activated type かそうでないかの分析に、代謝に安定とされる5'-deoxy-5'-iodo-7-deazaadenosine (強力な adenosine kinase の阻害剤) が有効であることが示されている。<sup>73)</sup> また Montgomery らが合成した2-fluoroadenosine は強い細胞毒性をもつことが証明されている。<sup>74)</sup> このような試薬を巧みに用



5'-deoxy-5'-iodo-  
7-deazaadenosine



2-fluoroadenosine

いればヌクレオシド系アナログに往々にして見られる細胞毒性の原因の解明が可能となり、この系列の化合物の中から細胞毒性のない薬剤の開発の道が開かれることであろう。

以上論述したヌクレオシドアナログの有用性はその一部であってそれらのもつ潜在的、顕在的有用性は次の表に示したように多岐に互っている。

#### Versatile Biomedical Properties of Nucleoside Analogues

1. Antineoplastic
2. Antiherpetic [5-(E-Bromovinyl)-2'-deoxyuridine]
3. Antiviroid (Sinefungin and A9145C)
4. Antitrypanosomal
5. Immunosuppressive
6. Cardiovascular

#### Targets for Inhibition as Drug Design

1. Adenosine receptors
2. Methyltransferases or S-adenosylhomocysteinases (SAHases)
3. Thymidylate synthetases
4. Nucleotide reductases
5. DNA or RNA polymerases
6. Deaminases (especially, adenosine deaminases)

#### Useful Biochemical Probe in Cellular Reactions

1. Puromycin
2. Ethenoadenosine

ともあれこの領域は現在なお夢多きロマンに満ちた研究領域であることを指摘してこの講義の結びとしたい。

最後に、ここに述べた研究を可能にした有能な共同研究者、ストーリーの構成上ここでは触れなかった研究の協力者に心からなる謝意を表します。

また、講義原稿作成にあたり御教示をいただいた、医学部・大里外誉郎教授、薬学部・宇井理生教授、水産学部・羽田野六男助教授、ヤマサ醤油研究所・吉野宏所長、国中明博士、京大工学部・虎谷哲夫助教授に感謝いたします。

原稿、スライドの推敲、作成に協力して頂いた、薬化学教室の教職員・院生・学生諸氏に厚くお礼申し上げます。

最後に、このような機会を与えて頂き、且つ紹介、司会の労をとって頂いた、上田亨学部長、石本真教務委員長に厚くお礼申し上げます。

# 文 献

- (1) W. Nakahara, J. Inukai and S. Ugami, *Sci. Papers Instit. Phys. Chem. Res.*, **40**, 433 (1943).
- (2) K. Satoh, *J. Biochem., (Japan)*, **40**, 485 & 557 (1953).
- (3) (a) K. Makino, *Kumamoto Med. J.*, **7**, 61 (1954); (b) T. Nakagawa and T. Hata, *Tetrahedron Lett.*, 1409 (1975).
- (4) K. Satoh and K. Makino, *Nature*, **165**, 769 (1950).
- (5) 浅野元一, 化学の領域, **25**, 214 (1971).
- (6) M. Sakai et al., *Shokuhin Eisei Kagaku Zasshi*, **5**, 426 (1964).
- (7) (a) M. Hatano and Y. Hashimoto, *Toxicon*, **12**, 231 (1974); (b) M. Hatano, *Seibutsu & Kagaku*, **12**, 35 (1974).
- (8) J. von Liebig, *Ann.*, **62**, 257 (1847), cited in A. M. Michelson, "The Chemistry of Nucleosides and Nucleotides", Academic Press, London, (1963), 98.
- (9) 小玉新太郎, 東京化学会誌, **34**, 751 (1913).
- (10) 国中明, 蛋白質, 核酸, 酵素, **6**, 403 (1961).
- (11) 江上不二夫編 "核酸及び核蛋白質" 上, 下卷共立出版, 1951年
- (12) Y. Mizuno, K. Nakamura and T. Ueda, *Yakugaku Zasshi*, (in Japanese), **77**, 683 (1957).
- (13) Y. Mizuno, M. Ikehara and K. A. Watanabe, *Chem. Pharm. Bull.*, (Tokyo), **10**, 647 (1962).
- (14) Y. Mizuno, M. Ikehara and K. A. Watanabe, *Chem. Pharm. Bull.*, **10**, 261 (1962).
- (15) Y. Mizuno, M. Ikehara, F. Ishikawa and H. Ikehara, *Chem. Pharm. Bull.*, **10**, 761 (1962).
- (16) S. R. Jenkins, F. W. Holly and R. K. Robins, *J. Med. Chem.*, **11**, 910 (1968).
- (17) Y. Mizuno, M. Ikehara, T. Ueda, A. Nomura, E. Ohtsuka, F. Ishikawa and Y. Kanai, *Chem. Pharm. Bull.*, (Tokyo), **9**, 238 (1961).
- (18) M. Ikehara, E. Ohtsuka, S. Kitagawa, K. Yagi and Y. Tonomura, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 2679 (1961).
- (19) H. J. Schaeffer and C. F. Schwender, *J. Med. Chem.*, **17**, 6 (1974).
- (20) G. B. Elion, P. A. Furman, J. A. Fyfe, P. de Miranda, L. Beauchamp and H. J. Schaeffer, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **74**, 5716 (1977).
- (21) I. Votruba and A. Holy, *Coll. Czechoslov. Chem. Commun.*, **45**, 3039 (1980).
- (22) M. P. Gordon, V. S. Weliky and G. B. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 3245 (1957).
- (23) L. V. Ektova, V. N. Tolkachev, M. Z. Kornveits and M. N. Preobrazhenskaya, *Bioorganic Khim.*, **4**, 1250 (1978).

- (24) M. I. Lim and R. S. Klein, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 25.
- (25) K. Anzai and S. Marumo, *J. Antibiotics*, **10A**, 360 (1957); **14A**, 34 (1961).
- (26) C. A. Lambe and P. C. L. Johin, *New Phytol.*, **83**, 321 (1979).
- (27) P. C. Jain, S. K. Chatterjee and N. Anand, *Indian J. Chem.* **1**, 30 (1963).
- (28) S. K. Chatterjee, M. N. Dhar, N. Anand and M. L. Dhar, *J. Sci. Ind. Res.*, **19C**, 35 (1960).
- (29) Y. Mizuno, M. Ikehara, T. Itoh and K. Saito, *J. Org. Chem.*, **28**, 1837 (1963).
- (30) S. R. Jankins, F. W. Holly and R. K. Robins, *J. Med. Chem.*, **11**, 910 (1968).
- (31) (a) Y. Mizuno, T. Itoh and K. Saito, *J. Org. Chem.*, **29**, 2611 (1964); (b) Y. Mizuno, S. Tazawa and K. Kageura, *Chem. Pharm. Bull.*, **16**, 2011 (1968).
- (32) T. Itoh, T. Yamaguchi and Y. Mizuno, *J. Carbohydr. Nucleosides, Nucleotides*, **8**, 119 (1981).
- (33) T. Sugawara, T. Ishikura, T. Itoh and Y. Mizuno, *Nucleosides & Nucleotides*, **1**, 239 (1982).
- (34) 伊藤恵夫, 石倉豊昭, 大江純代, 菅原智旦, 水野義久, 日本薬学会第102年会, 口頭発表要旨 P.451 (1982).
- (35) J. A. Montgomery and S. J. Clayton, *J. Med. Chem.*, **25**, 96 (1982).
- (36) P. K. Chiang, G. L. Cantoni, J. P. Bader, W. M. Shannon, H. J. Thomas and J. A. Montgomery, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **82**, 417 (1978).
- (37) S. Kitano, A. Nomura, Y. Mizuno, T. Okamoto and Y. Isogai, *J. Carbohydr. Nucleosides, Nucleotides*, **2**, 299 (1975).
- (38) J. P. Miller, L. F. Christensen, T. A. Andrea, R. B. Meyer, Jr., S. Kitano and Y. Mizuno, *J. Cyclic Nucleot. Res.*, **4**, 133 (1978).
- (39) Y. Mizuno, S. Kitano and A. Nomura, *Nucleic Acids Res.*, **2**, 2193 (1975).
- (40) K. Ikeda, K. Sawadaishi and Y. Mizuno, paper in preparation.
- (41) S. Sakata, H. Machida, S. Yonei, H. Yoshino, K. Ikeda, K. Sawadaishi and Y. Mizuno, 日本薬学会第103年会口頭発表要旨集 P.191(1983).
- (42) S. Sakata, S. Shibuya, H. Machida, H. Yoshino, K. Hirota, S. Senda, K. Ikeda and Y. Mizuno, *Nucleic Acids Res., Symposium Series*, **No.8**, s39 (1980).
- (43) J. L. Ruth and Y. C., Cheng, *Molecular Pharmacology*, **20**, 415 (1981).
- (44) K. B. De Roos and C. A. Salemink, *Rec. Trav. Chim.*, **90**, 654 (1971).
- (45) P. C. Jain, S. K. Chatterjee and N. Anand, *Indian J. Chem.*, **4**, 403 (1966).
- (46) T. Itoh, S. Kitano, and Y. Mizuno, *J. Heterocycl. Chem.*, **9**, 465 (1972).
- (47) T. Itoh, K. Ono, T. Sugawara and Y. Mizuno, *Ibid.*, **19**, 513 (1982).
- (48) T. Itoh and Y. Mizuno, *Heterocycles*, **5**, 285 (1976).
- (49) T. Itoh, T. Sugawara and Y. Mizuno, *Nucleosides & Nucleotides*, **1**, 179 (1982).
- (50) T. Itoh, J. Inaba and Y. Mizuno, *Heterocycles*, **8**, 433 (1977).
- (51) S. Kitano, Y. Mizuno, M. Ueyama, K. Tori, M. Kamisaku and K. Ajisaka,

- Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **64**, 996 (1975).
- (52) Y. Mizuno, S. Kitano and A. Nomura, *Nucleic Acids Res.*, **2**, 2193 (1975).
- (53) R. T. Borchardt, *J. Med. Chem.*, **23**, 347 (1980).
- (54) P. K. Chiang, A. Guranowski and J. E. Segall, *Arch. Biochem. Biophys.*, **207**, 175 (1981).
- (55) A. Guranowski, J. A. Montgomery, G. L. Cantoni, and P. K. Chiang, *Biochemistry*, **20**, 110 (1981).
- (56) P. K. Chiang and G. L. Cantoni, *Biochem. Pharmacol.* **28**, 1897 (1979).
- (57) P. K. Chiang, H. H. Richard and G. L. Cantoni, *Mol. Pharmacol.*, **13**, 939 (1977).
- (58) T. P. Zimmerman, C. J. Schmitges, G. Wolberg, R. D. Deeprose, G. S. Duncan, P. Cuatrecasas and G. B. Elion, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **77**, 5639 (1980).
- (59) M. Kolb, C. Danzin, J. Barth and C. Claveie, *J. Med. Chem.*, **23**, 550 (1980).
- (60) H. G. Williams-Ashman and A. Schenone, *Biochim. Biophys. Res. Commun.*, **46**, 288 (1972).
- (61) M. Robert-Gero, F. Lawrence, G. Farrugia, A. Berneman, P. Blanchard, R. Viger and E. Lederer, *Biochim. Biophys. Res. Commun.*, **65**, 1242 (1975).
- (62) A. Raise, F. Lawrence, M. Robert-Gero, M. Loche and R. Cramer, *FEBS Lett.*, **72**, 48 (1976).
- (63) C. G. S. Pugh, R. T. Borchardt and H. G. Stone, *J. Biol. Chem.*, **253**, 4075 (1978).
- (64) Idem., *Biochemistry*, **21**, 1535 (1982).
- (65) R. L. Borek, G. M. Clem, M. M. Wilson and J. E. Westhead, *Antimicrobial Agents and Chemot.*, **3**, 44 (1973).
- (66) P. K. Chiang, H. H. Richards and G. L. Cantoni, *Mol. Pharmacology*, **13**, 939 (1977).
- (67) P. K. Chiang, G. L. Cantoni, J. P. Bader, W. M. Shannon, H. J. Thomas and J. A. Montgomery, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **82**, 417 (1978).
- (68) E. De Clercq, *Biochem. J.*, **205**, 1 (1982).
- (69) Y. Mizuno, K. Tsuchida and H. Tampo. *Nucleic Acids Res., Symposium Ser. No11*, 45 (1982).
- (70) Y. Mizuno, K. Tsuchida, and H. Tampo, paper in preparation.
- (71) A. Nomura, H. Nakamura, T. Ishikura, T. Itoh and Y. Mizuno, to be published.
- (72) J. W. Daly, *J. Med. Chem.*, **25**, 197 (1982).
- (73) L. P. Davies, J. Baisd-Lambert, D. D. Jamieson and I. Spence, in "Physiology and Pharmacology of Adenosine Derivatives", J. W. Daly, Y. Kuroda, J. W. Phillips, H. Shimizu and M. Ui, eds., Raven Press, New York, p257 (1983).
- (74) J. A. Montgomery, *Cancer Res.*, **42**, 3911 (1982).