論文要旨

総合論文

ヒドロキサム酸およびヒドロキシアジン系複素環一機能性分子の構築と化学療法剤への応用

加藤 明 良

成蹊大学 工学部 応用化学科 (〒180-8633 東京都武蔵野市吉祥寺北町 3-3-1)

微生物は生長に必要な鉄を捕捉するために、シデロフォアと呼ばれる低分子量の鉄イオン輸送体を分泌し、環境中に存在する利用可能な微量の鉄を錯形成により可溶化し、鉄イオン輸送系を介して細胞内に取り込む。これまでに 200 以上のシデロフォアが単離・構造決定されているが、それらはヒドロキサム酸とカテコール型に大別できる。近年、著者らは部分骨格が環状ヒドロキサム酸あるいはカテコールとみなすことができるヒドロキシアジン系複素環の合成と鉄錯体の特性について報告した。一方、世界中に蔓延している病気の一つである糖尿病は、インスリン依存性糖尿病 (IDDM) とインスリン非依存性糖尿病 (NIDDM) に分類される。NIDDM の患者に対する薬剤はいくつも開発され実用化されているが、IDDM の患者はインスリンが経口投与できないため皮下注射に頼るしかない。そのため、インスリンに代わる経口投与可能な薬剤の開発が望まれている。近年、ある種のパナジル錯体がインスリン様作用を示し低毒性で経口投与可能であることから注目されている。本総説では、1) ヒドロキシアジン系複素環の鉄過剰症治療薬への応用、2) ヒドロキサム酸やヒドロキシアジン系複素環を用いた機能性分子の構築、3) 鉄イオン輸送系を積極的に利用したシデロフォアと薬剤を連結した新しい抗生物質の開発、4) 複素環-VO(IV) 錯体のインスリン様活性を中心に最近の研究について解説する。

(連絡者: 加藤明良) Vol.1, No.6, 599 (2001)

総合論文

生体の情報伝達を規範とする超分子デバイスの開発

佐々木 善 浩 ・ 菊 池 純 一

奈良先端科学技術大学院大学物質創成科学研究科 (〒630-0101 奈良県生駒市高山町 8916-5)

脂質二分子膜中に自己組織化により組み込んだ超分子の機能を連係させることで、分子デバイスとしての人工シグナル伝達系を設計することができる。抗体を結合したグラミシジンイオンチャネルを含む脂質膜は、抗体の分子認識に基づいてイオンチャネルの開閉をスイッチングできるバイオセンサーとして機能した。電子受容体と電子供与体を光応答性のポルフィリン基に結合した機能分子と ATP 合成酵素を組み込んだ脂質膜は、プロトンポンプの機能を発現する光サイクルを経由することで、光エネルギーを ATP の化学エネルギーへ効率よく変換した。人工受容体とエフェクターとしての酵素を固定化した二分子膜型の超分子集合体は、受容体によるシグナル認識をメディエーターシグナルを介して酵素に伝えるシグナル伝達挙動を示した。この人工超分子システムは、G 蛋白質が介在する生体のシグナル伝達系を意識して設計されたものであるが、生理活性アミンのセンシングシステムやナノテクノロジーにおける超分子デバイスを開発するための分子ロジックゲートへの応用展開が可能である。

(連絡者: 菊池純一) Vol.1, No.6, 609 (2001)

ヒドロキサム酸およびヒドロキシアジン系複素環 —機能性分子の構築と化学療法剤への応用— Hydroxamic Acids and Hydroxyazine Heterocycles -Design of Functional Molecules and Application to Chemotherapeutic Agents-

加藤明良

成蹊大学 工学部 応用化学科
〒180-8633
東京都武蔵野市吉祥寺北町 3-3-1

Akira KATOH
Department of Applied Chemistry, Faculty of
Engineering, Seikei University
Kitamachi 3-3-1, Kichijoji, Musashino-shi, Tokyo
180-8633

Abstract: Microorganisms excrete low-molecular-weight ligands specific for iron(III) termed "siderophore" for sequestering iron from the environment and transport it into a cell *via* the sophisticated iron transport system. More than 200 siderophores, which have been isolated and characterized, fall primarily into two structural classes; hydroxamic acid and catechol. Recently the author has reported on synthesis of hydroxyazine heterocycles, which are regarded as cyclic hydroxamic acids and/or catechol derivatives, and characterization of their iron(III) complexes. On the other hand, diabetes mellitus (DM), one of the most widespread disease in the world, is generally classified into insulin-dependent DM (IDDM) and non-insulin-dependent DM (NIDDM). Several chemotherapeutic agents for NIDDM have already been developed and clinically used. Patients with IDDM can be only treated by daily hypodermic injection of insulin, because it is easily degraded by the ingestive systems. Recently vanadyl complexes have received much attention because of their insulin-mimetic activities. In this review, the author would like to discuss 1) application of hydroxyazine heterocycles to chemotherapeutic agents for the iron-overload disease, 2) design of functional molecules containing hydroxamic acid, catechol, and hydroxyazine heterocycle, 3) application of siderophore-drug conjugates based upon the iron transport system to new antibiotics, and 4) the insulin-mimetic activity of heterocycle-VO(IV) complexes.

Key words: Siderophore, Metal Complex, Molecular Recognition, Chemotherapeutic Agent, Insulin-Mimetic Activity

1 はじめに

鉄はほとんど全ての生物の生長にとって必要不可欠な元素である。また、細胞は至適増殖に $10^{-8} \sim 10^{-6}$ M の鉄を要求する。鉄は地殻表面で $O > Si > Al$ に次いで4番目に豊富な元素であり、その捕捉は一見簡単そうにみえる。しかしながら、好気性条件下で鉄は酸化物や難溶性の水酸化鉄 ($K_{sp}=10^{-38}$) として存在しているため、その

利用はなかなか困難である。例えば、一般に細菌の棲息・増殖に最適な中性ないし弱アルカリ性では、溶存する Fe^{3+} の濃度は 10^{-17} M (pH=7 の場合) である。この値は細菌の増殖に必要な遊離鉄濃度に比べ極めて低い。そこで細菌は、ごく微量に溶存する $Fe(III)$ イオンを捕捉するために、Fig.1 に示すように、自らシデロフォア (siderophore) と呼ばれる低分子量の鉄イオン輸送体を分泌し、鉄イオンと安定な錯体を形成することにより可溶化し、生体膜上のレセプターを通して細胞内に取り込む。取り込まれた $Fe(III)$ 錯体は3価から2価に還元さ

連絡者：加藤 明良

Fig. 1 Proposed Mechanism of Iron Transport by Microorganisms.

れ配位子から解離し利用される。そして、遊離したシデロフォアはまた再利用されるのである。これまでに、200以上のシデロフォアが単離・構造決定されているが、これらはデフェリフェリオキサミンB (DFB) やデフェリフェリクロムに代表されるヒドロキサム酸型と、エンテロバクチンに代表されるカテコール型に大別される^{1~4)} (Fig. 2)。

私達はこれまで、ヒドロキシアジン系複素環化合物に着目し研究を行ってきた。これら複素環の特徴としては、1) HOPYとHOPRは環状ヒドロキサム酸とみなすことができる、2) モノアニオン(b)の共鳴構造(c)はカテコールジアニオンと等電子構造をとる、3) 合成が比較的容易である、4) 水溶性が高い、5) 5~10の幅広いpKa値をもつため広範囲な安定度をもつ錯体の合成が可能であるなどの点が挙げられる (Fig. 3)。

本稿では、人工シデロフォアに関連する最近の動向について私達の研究成果も含めて解説する。また、三年前から研究に着手したインスリン様活性をもつバナジル錯体についても併せて解説する。

2 6座配位子-Fe(III)錯体の機能

天然シデロフォアのうち、DFB (商品名: デスフェラル) は長い間鉄過剰症の化学療法剤として使用されているが、1) 経口投与ができない、2) 血漿中での半減期が短い、3) 敗血症などの副作用があるため、これに代わる新しい治療薬の開発が望まれている。

私達はここ10年間鉄過剰症治療薬の開発を目指して、

Fig. 3 Structure of Four Types of Hydroxyazine Heterocycles.

N-ヒドロキシアミド結合含有ジアジン系複素環化合物を二座配位子とする新規な三方向性六座配位子の合成と鉄錯体の機能について研究を行っている。これまでに合成した三方向性六座配位子の構造を Fig. 4 に示した。詳しい内容については、既に発表した総説^{5,6)}と一部重複するため省略するが、ここでは要点のみを列挙したい。一連の研究^{7~12)}から、1) いずれの六座配位子も450~465 nmに特徴的なLMCT吸収帯を示し、 ϵ も3,000~4,550であること、2) 安定な分子内1:1錯体を形成すること、3) Fe(III)錯体の安定度定数 ($\log K$) は21~26であること、4) Fe(TEPO 2)の標準酸化還元電位

Fig. 2 Typical Naturally-Occurring Siderophores Containing Hydroxamic Acid and Catechol.

Fig. 4 Structure of Tripodal Hexadentate Ligands Bearing HOPY and HOPR.

は -493 mV vs. SCE と天然の DFB に比べ 300 mV 程度高いこと、5) L-Ala または L-Leu 残基を含む 3HOPR(X)-Fe(III)錯体では、同じ L-系アミノ酸残基を含む錯体でも優先絶対配置が逆転すること、6) L-Ala を含む 3HOPR(X)は D-Ala を含むそれに比べ、約 4 倍の速度でヒトの鉄イオン輸送タンパク質であるトランスフェリンから鉄を除去できること、7) L-Ala を含む 3HOPR(X)は反応開始後 30 分でのトランスフェリンからの鉄除去率が現在鉄過剰症に対する唯一の治療薬であるデスフェラルの $1/20$ の濃度でも約 5 倍の効率で鉄を除去できることなどがわかった。特に、文献 5)~7) は複素環系六座配位子の研究で初めて見出した結果である。このように、ヒドロキシアジン系複素環化合物は鉄過剰症治療薬の可能性をもつ新しい鉄キレーターとなり得るこ

とを明らかにした。

次に、ヒドロキサム酸・カテコール・ヒドロキシアジン系複素環化合物を利用した機能発現の観点からいくつかの論文を紹介する。

Shanzer らは、二価と三価の鉄イオンの配位子に対する親和性をうまく利用した“分子スイッチ”を報告している¹³⁾。彼らが合成した三重らせん型レセプターは、トリス (2-アミノエチル) アミンをアンカーとし、3 本の鎖のそれぞれに Fe(II) イオンと親和性の高い 2,2'-ビピリジン部位と Fe(III) イオンと親和性の高いヒドロキサム酸部位を併せもつ (Fig. 5)。このレセプターと Fe(III) イオンを混合するとヒドロキサム酸部位で安定な六配位八面体錯体を形成しオレンジ色を呈する。これをアスコルビン酸で還元すると、生じた Fe(II) イオンは末

Fig. 5 Tripodal Ligands Containing Hydroxamic Acid and 2,2'-Bipyridine and Schematic Representation of Molecular Switch of Triple-Stranded Iron Complex.

端のビピリジン部位に移動しここでも安定な六配位八面体錯体を形成し紫色を呈する。このように電子の授受によって鉄イオンの分子内における位置がスイッチの on-off に対応して移動する。また、Fe(III)から Fe(II) 錯体への変化に要する時間は、アラニン残基を含まない錯体では 15 秒、含む錯体では 45 秒と異なり、配位子間の距離を変えることにより、外部刺激（この場合電子の授受）に対する信号の変換速度を変えることもできる。今後、このアプローチを応用した様々な機能をもつ“分子スイッチ”の開発が期待される。

私達は人工アロステリックレセプターの合成と協同分子認識能について報告した^{(14),(15)}。人工レセプターは、3 個の N-ヒドロキシピラジノンと比較的にフレキシブルなホモトリオキサリックス [3] アレーンをスパーサーであるジアミンで連結した構造をもつ (Fig. 6)。ホスト化合物は、Ga(III)イオンと 1:1 錯体を形成することをモル比プロットから確認した。さらに、Ga(III)錯体の $\text{BuNH}_3^+ \cdot \text{ClO}_4^-$ の認識挙動を ^1H NMR を用いて評価した結果、人工レセプター 1 は溶液中で Ga(III)錯体形成によって生じた三次元の空孔に水素結合を介してアンモニウムイオンを取り込んだ複合体を形成することがわかった。さらに、各種アンモニウムイオン認識能に与える Ga(III)イオンの影響を溶媒抽出法で検討した (Fig. 7)。その結果、1) ほとんど全ての場合、Ga(III)イオンを共存させると抽出量が増加することから金属イオンによる正のアロステリーの発現(平衡定数 $K: 1\text{a}/\text{BuNH}_3^+ = 2170$;

Fig. 6 Structure of *N*-Hydroxypyrazinone-Bearing Homotrioxacalix [3] arene and Its Cooperative Molecular Recognition with Ga(III) ion toward Ammonium Ion.

Fig. 7 Two Phase Extraction of Primary Ammonium Ions.

1a+Ga/BuNH₃⁺=2480) ができること, 2) ¹⁰BuNH₃⁺ に比べ ¹⁰BuNH₃⁺ では抽出量が減少しゲストの高さが複合体形成に影響を与えること, 3) HexNH₃⁺ の場合, スペーサー長の違う 1a と 1b で異なる抽出挙動を示したことから, Ga(Ⅲ) 錯体の形成に伴い空孔のサイズ調整が可能であることなどが明らかとなった。

Fages¹⁶⁾ や Shanzer ら^{17,18)} のグループは, 蛍光体をつないだ各種トリヒドロキサム酸型配位子の合成とそれらの蛍光特性および細菌による鉄取り込みの可視化に関する興味深い論文を発表している。蛍光性人工シデロフォアは sp³ 炭素をアンカーとし, 3 本の鎖にそれぞれアミノ酸残基を含むヒドロキサム酸が, 1 本の鎖の末端にニトロベンゾフラザン (NBD) のような蛍光体が結合した構造をもつ (Fig. 8)。蛍光性の人工シデロフォアは, Fe

Fig. 8 Schematic Representation of Fluorescent Trihydroxamate Siderophore.

(Ⅲ) イオンを添加すると Fe(Ⅲ) 錯体の形成により蛍光が著しく消光される。測定結果の解析から, この消光は静的消光 (Perin モデル) であることもわかった。また, EDTA を添加すると競争反応により EDTA-Fe(Ⅲ) 錯体が形成されるため, 蛍光がほぼ 100% 回復することでもわかった。この現象を, Fig. 1 の鉄取り込み機構に当てはめると, 培地中の Fe(Ⅲ) 錯体は殆ど蛍光を発しないが, 細胞内に取り込まれ配位子が遊離すると再び強い蛍光を発することを示唆している。実際に, 菌体として *Pseudomonas putida* JM 218 を用い, 蛍光の on-off を利用して見事に鉄取り込み観察に成功しているようである。この蛍光ラベル化法は従来の ¹⁴C や ⁵⁹Fe のような同位体元素を使う必要がなく, 安全で簡便な方法である。さらに, この研究はシデロフォアの細胞内での動態を蛍光顕微鏡で直接観察できる可能性を示唆しており, 生物が生長する際に鉄を必要とすることから, 病原性細菌研究への応用が期待される。

長崎らは, 微生物の生長を制御できる光応答性シデロフォアについて興味深い報告をしている^{19,20)}。シデロフォア 2 は, 可逆的な *cis-trans* 異性化が可能なアゾベンゼンを骨格中心にもつトリヒドロキサム酸である (Fig. 9)。各種測定から, *cis*-2 は Fe(Ⅲ) イオンと分子内

Fig. 9 Structure of Azobenzene-Based Trihydroxamate Siderophore and Photoregulation of Its Fe(Ⅲ) Complex Structure.

のモノマー錯体を形成するのに対し, *trans*-2 は構造上の規制のため 2 個の配位子と 2 個の Fe(Ⅲ) イオンから成る分子間の二量体錯体を形成することがわかった。これら鉄錯体のシデロフォア活性をグラム陽性菌である *Aureobacterium flavescens* JG 9 (ATCC 25091) を用いて調べた。尚, この菌体はフェリクロムは生産できないが, ヒドロキサム酸型シデロフォアを生長のため要求する変異株である。その結果, *cis*-2-Fe(Ⅲ) 錯体は天然シデロフォアである DFB (デフェリフェリオキサミン B の鉄錯体) と同等の生長促進活性を示したが, *trans*-2-Fe(Ⅲ) 錯体は全く活性を示さなかった。これは 365 nm の UV を照射 (スイッチ on の状態) した時のみ

優れた生長促進活性を示す光応答性シデロフォアの最初の例である。

この他にも、金表面へのテトラヒドロキسام酸-Zr(IV) または Ce(IV) 錯体を介した多層の段階的構築²¹⁾、シデロフォア-イオノフォア集合体を介した DFB の液膜輸送²²⁾、カテコール系 4 座配位子-金属錯体を基にした高対称性クラスターの合成²³⁾、3,2-HOPO を含む 4 座配位子の UO_2^{2+} 捕捉剤への応用²⁴⁾、可視光を利用したトリス[3-ヒドロキシ-1,2,3-ベンゾトリアジン-4(3H)-オン]-Fe(III) 錯体による DNA 切断²⁵⁾、3,2-HOPO-Gd(III) 錯体の NMI 用緩和剤への応用²⁶⁾ などが報告されている。

3 鉄イオン輸送系を利用した新規抗生物質の開発

今から 100 年以上も前に、デンマークの微生物学者 Gram は、バクテリアを二通りに染め分ける方法を発明した。グラム陽性菌としては黄色ブドウ球菌・連鎖球菌・肺炎球菌・結核菌などが、グラム陰性菌としては髄膜炎菌・淋菌・コレラ菌・大腸菌などが知られている。構造上の特徴は、グラム陽性菌は細胞膜の外側にペプチドグリカンから成る強固で厚い (80 nm 程度) 細胞壁で覆われているのに対し、グラム陰性菌は薄いペプチドグリカン層しかもたないが、糖類・タンパク質・脂質を多く含む細胞壁の外側にさらに外膜 (7 nm 程度) が存在する (Fig. 10)。

Fig. 10 Schematic Representation of Gram-positive and -negative Bacteria.

1928 年イギリスの細菌学者 Fleming が「ペニシリン」と名づけた第 1 号の抗生物質を発見して以来、感染症を治療するために次々と新しい抗生物質が開発されたが、数年も経たないうちに耐性菌が出現するといった具合に、抗生物質の開発と耐性菌の発生はいたちごっこの関係にある。特に MRSA (メチチリン耐性黄色ブドウ球菌) や VRE (バンコマイシン耐性腸球菌) のような抗生物質耐性菌は、免疫力が低下した患者が多い病院での感染の主要因であり、大きな問題となっている。

ペニシリンやセファロsporin などの β -ラクタム系抗生物質の抗菌力は、1) 細胞壁合成酵素に対する結合親和性、2) β -ラクタマーゼに対する安定性、3) 外膜透過性の三つの因子により大きく左右される。通常 β -ラクタ

ム系抗生物質はポーリン (porin) と呼ばれるタンパク質から成る非特異的なポアを介し、細胞内外の濃度勾配による自然拡散によってしか外膜を透過することができない。従って、分子量が小さく水溶性の高い薬剤ほど外膜透過性が優れていることが知られていた。ところが、1990 年に入ってこの常識を覆すような β -ラクタム剤が発表され注目された²⁷⁻³⁰⁾。これら β -ラクタム剤は、先に述べた細菌の生存・増殖のために必要な鉄イオン輸送系を巧みに利用し、 β -ラクタム剤を能動的に取り込ませ細胞内での薬剤蓄積を積極的にすすめようとするものであった。実際に、Fig. 11 に示した 3-ヒドロキシ- γ -ピリ

Fig. 11 Structure of β -Lactam Antibiotics Containing Catechol and γ -Pyridone.

ドンを含むカテコール系 β -ラクタム剤は、強固な透過障壁を有するグラム陰性菌や緑膿菌にまで抗菌活性を示すことがわかった。これらに関連した 2 座配位子を含む β -ラクタム系抗生物質の 1995 年までの論文については、Katz らの総説³¹⁾ に詳しく記述されているのでここでは省略した。

ほぼ同時期から、Miller らのグループは天然に存在するシデロフォア部位と毒素部位を併せもつアルボマイシンに注目し、これをモデルにシデロフォアと薬剤をリンカーまたはスパーサーで連結したシデロフォアコンジュゲート化合物を次々に合成し、薬剤透過性および活性に関する活発な研究を展開している³²⁻³⁶⁾。これらの研究を通して、1) 単一種のトリヒドロキسام酸型コンジュ

ゲート化合物よりも化合物 3a のように 2 個のカテコールと 1 個のヒドロキサム酸基からなる混合型化合物を用いた場合の方が耐性ができにくいこと, 2) 抗菌性や制がん活性をもつ 5-フルオロウラシルを連結した多弾頭型化合物 3b は鉄欠乏状態で 3a のような単弾頭型化合物に比較して抗菌活性が飛躍的に向上すること, 3) MRSA 感染症の切り札として登場したバンコマイシンを連結したコンジュゲート化合物 4 は鉄イオンが充分存在する条件ではバンコマイシン自体よりも抗菌性が低下するが, 鉄欠乏条件下, すなわちヒトの血漿中と類似した条件下ではバンコマイシン自体よりグラム陰性菌に対して 4~8 倍抗菌活性が向上することなどがわかった (Fig. 12)。

以上のように, 分子量のかなり大きな分子が認識・輸送されることは大変興味深い。今後, 輸送機構の解明がさらに進み, 新規なコンジュゲート化合物が開発されるであろう。

4 インスリンに代わる化学療法剤の開発

1998 年 3 月, 厚生省が初の糖尿病実態調査を行ったところ, 全国で約 690 万人の糖尿病患者がおり, 糖尿病予備軍を含めるとおよそ 1370 万人にもものぼることが明らかとなった。糖尿病とは, 膵臓のランゲルハンス島の B 細胞から分泌され, 血糖値を下げる働きをもつインスリンの不足のため, 糖代謝などの代謝系に異常が生じ, 血糖値が上昇することから, 失明へと至る網膜症, 透析治療を必要とする腎不全, 心筋梗塞や脳血管障害へと至る大血管症あるいは神経が侵される神経症などの糖尿病合併症を引き起こす病気である。糖尿病は, インスリンが膵臓から全く分泌されないインスリン依存型糖尿病 (Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: IDDM) と, インスリンの分泌と作用障害によるインスリン非依存型糖尿病 (Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: NIDDM) の二つのタイプがある。NIDDM は, 食事療法, 運動療法, スルホニル尿素 (SU) 薬やビグアナイド (BG) 薬などを用いた薬物療法など多くの治療法が開発されている。これに対して IDDM は, インスリンの絶対的不足が原因のため, インスリンの皮下注射に頼らざるを得ない。しかし, この治療法は持ち運びや皮下注射を行わなければならない点で不便な面がある。インスリンモノマーは, 51 のアミノ酸残基から成る分子量 5.5 kDa のタンパク質であり, 胃酸により分解されやすいため経口投与できない。従って, これに代わる新しい経口投与が可能で低毒性の化学療法剤の開発が強く望まれている^{37~39)}。

インスリンによる血糖値降下のメカニズムを Fig. 13

Fig. 12 Structure of Albomycines and Siderophore-Drug Conjugates.

Fig. 13 Possible Mechanism of Glucose Incorporation and Free Fatty Acid (FFA) Release from Rat Adipocytes.

(右半分のスキーム) に示した^{37a,37d)}。膵臓のB細胞から分泌された血液中のインスリンはインスリンレセプターの α -サブユニットに結合すると、 β -サブユニットのチロシンキナーゼが活性化される。この活性化によって細胞内への情報伝達が始まり、この情報がグルコーストランスポーターに伝えられると、グルコーストランスポーター4 (GLUT-4) と呼ばれるグルコース輸送タンパク質が細胞表面に移動し、血液中に存在するグルコースを細胞内に取り込み血糖値が低下する。

1960年代の終わり頃、強心配糖体として知られていたウアバインが、 Na^+, K^+ -ATPase を阻害することや脂肪細胞においてグルコースの輸送と代謝に関してインスリンによく似た作用を示すことが見出された。一方、1977年にSigma社製のATP製品中に不純物として混在していたバナデート (5価のバナジウム) が Na^+, K^+ -ATPase を阻害することが偶然に見出された⁴⁰⁾。これら二つの事実から「バナデートにもインスリン類似作用が期待できるのでは」との観点から検討が行われ、バナデートはラットの脂肪細胞へのグルコース取り込みを促進することがわかった。さらに研究を重ねた結果、バナデートは4価のバナジルに比べラットに対して毒性が10~15倍高いことがわかったため、以後の糖尿病治療薬開発にはバナジル錯体が検討されることとなった。

1990年の初頭から桜井³⁷⁾やOrvigら³⁹⁾を中心としたグループがVO(IV)錯体の合成とインスリン様活性について精力的に研究を行っている。私達が研究に着手した

三年前、経口投与可能でインスリン様活性を示すVO(IV)錯体は10種類程度しかなく、しかも複素環を配位子に用いた例はピリジン⁴¹⁾とキノリン^{37c)}と γ -ピロン⁴²⁾の3種類であった。しかも、合成されたVO(IV)錯体の数も限られており構造-活性相関も不明な点が多かった。このような状況から、この分野の研究に参入するにはまだ十分チャンスがあると判断し、Fig. 14のような4種類のヒドロキシアジン系複素環のVO(IV)錯体5~8を合

Fig. 14 Structure of Four Kinds of Hydroxyazine Heterocycle-VO(IV) Complexes.

成し、それらのインスリン様活性を評価した。*In vitro*でのインスリン様活性は、桜井らが開発したエピネフリンで刺激したラットの脂肪細胞から遊離脂肪酸の放出 (Fig. 13 の左半分のスキーム) を 50%抑制する錯体の濃度 IC_{50} 値を対照である $VOSO_4$ を用いて比較検討した⁴³⁾ (Fig. 15)。その結果、1) 4 種のヒドロキシアジン系複素

Fig. 15 Inhibitory Effects of Vanadyl Complexes on FFA Release from Rat Adipocytes Treated with Epinephrine.

環のなかで、HOPY が最も高いインスリン様活性を示すこと、2) その IC_{50} 値は、STZ-ラットを用いた血糖値降下実験で優れた効果を示し、しかも低毒性であることが既に明らかにされているビス (ピコリナト) VO(IV) 錯体のそれよりも低い値であること、3) 適度な親油性をもつ VO(IV) 錯体の方が活性が高いこと、4) 配位子の pK_a 値がインスリン様活性の発現にとって重要な因子であることなどを明らかにした⁴⁴⁾。現在、インスリン様活性の更なる向上を目指し、HOPY 誘導体の VO(IV) 錯体の合成を行っている。

ここ 1~2 年に限ると、複素環配位子として 2-メルカプトピリジン N-オキシド⁴⁵⁾、オキサゾリンやチアゾリンを用いた VO(IV) 錯体⁴⁶⁾ の、複素環以外ではアセチルアセトン⁴⁷⁾、ピグアナイド⁴⁸⁾、アミノ酸、エチレン架橋ジアミノ酸の VO(IV) 錯体に対するインスリン様活性が報告されている。特に、エチレン架橋ジアミノ酸-VO(IV) 錯体⁴⁹⁾ に関する研究では、インスリン様活性が錯体の絶対配置 (Δ, Λ) の違いにより大きく影響されることを見出している^{49c)}。さらに、VO(IV) 錯体以外に、マルトールや 2-ヒドロキシピリジン N-オキシドの Zn(II) 錯体⁵⁰⁾ でも高いインスリン様活性を示すことが報告され注目を集めている。

5 おわりに

以上、ヒドロキサム酸とヒドロキシアジン系複素環化合物を中心に、これらの機能と化学療法剤に関する最近

の研究成果を紹介した。これら化合物群は構造も簡単で古くから知られているが、斬新なアイデアに基づく精密な分子設計と合成技術を駆使することにより創薬を含めさまざまな新しい機能をもつ分子が次々と報告されている。今後も生物無機化学に関連した機能性分子の創製に関する研究の発展に期待したい。

文 献

- 1) Winkelmann, G., van der Helm, D. & Neilands, J.B., (1987) *Iron Transport in Microbes, Plants, and Animals*, VCH, Weinheim.
- 2) Winkelmann, G., (1991) *Handbook of Microbial Iron Chelates*, CRC Press, London.
- 3) Kaim, W. & Schwederski, B., (1994) *Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the Chemistry of Life*, John Wiley & Sons, New York.
- 4) Ponka, P., (1994) *The Development of Iron Chelators for Clinical Use* (Bergeron, R.J. & Brittenham, G.M. edn), CRC Press, London, p.1.
- 5) 大神田淳子, 加藤明良, (1997) 有機合成化学協会誌, 55, 524.
- 6) Ohkanda, J. & Katoh, A., (1998) *Rev. Heteroatom Chem.*, 18, 87.
- 7) Ohkanda, J., Tokumitsu, T., Mitsuhashi, K. & Katoh, A., (1993) *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 66, 841.
- 8) Ohkanda, J. & Katoh, A., (1995) *J. Org. Chem.*, 60, 1583.
- 9) Ohkanda, J. & Katoh, A., (1995) *Tetrahedron*, 51, 12995.
- 10) Ohkanda, J. & Katoh, A., (1996) *Chem. Lett.*, 423.
- 11) Ohkanda, J., Kamitani, J., Tokumitsu, T., Hida, Y., Konakahara, T. & Katoh, A., (1997) *J. Org. Chem.*, 62, 3618.
- 12) Katoh, A., Hida, Y., Kamitani, J. & Ohkanda, J., (1998) *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 3859.
- 13) Zelkovich, L., Libman, J. & Shanzer, A., (1995) *Nature*, 374, 790.
- 14) Ohkanda, J., Shibui, H. & Katoh, A., (1997) *J. Inorg. Biochem.*, 67, 448.
- 15) Ohkanda, J., Shibui, H. & Katoh, A., (1998) *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 375.
- 16) Fages, F., Bodenant, B. & Weil, T., (1996) *J. Org. Chem.*, 61, 3956.
- 17) Weizman, H., Ardon, O., Mester, B., Libman, J., Dwir, O., Hadar, Y. Chen, Y. & Shanzer, A., (1996) *J. Am. Chem. Soc.*, 118, 12368.
- 18) Nudelman, R., Ardon, O., Hadar, Y., Chen, Y., Libman, J. & Shanzer, A., (1998) *J. Med. Chem.*, 41, 1671.
- 19) Masuda, T., Asari, S., Tamagaki, S. & Nagasaki, T., (2000) *Tetrahedron Lett.*, 41, 2411.
- 20) Masuda, T., Azuma, M., Ooshima, H., Tamagaki, S. & Nagasaki, T., (2000) *Chem. Lett.*, 872.
- 21) a) Gafini, Y., Weizman, H., Libman, J., Shanzer, A. & Rubinstein, I., (1996) *Chem. Eur. J.*, 2, 759; b) Hatzor, A., Moav, T., Cohen, H., Matlis, S., Libman, J., Vaskevich, A. & Shanzer, A., (1998) *J. Am. Chem. Soc.*, 120, 13469.
- 22) a) Spasojevic, I., Batinic-Haberle, I., Choo, P.L. & Crum-

- bliss, A.L., (1994) *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 5714; b) Caldwell, C.D. & Crumbliss, A.L., (1998) *Inorg. Chem.*, **37**, 1906; c) Batinic-Haberle, I., Spasojevic, I., Bartsch, R.A. & Crumbliss, A.L., (1998) *Inorg. Chem.*, **37**, 1438; d) Spasojevic, I., Crumbliss, A.L., (1998) *J. Chem. Soc., Dalton Trans*, 4021.
- 23) a) Caulder, D.L., Powers, R.E., Parac, T.N. & Raymond, K.N., (1998) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **37**, 1840; b) Caulder, D.L. & Raymond, K.N., (1999) *J. Chem. Soc., Dalton Trans*, 1185; c) Xu, J. & Raymond, K.N., (2000) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **39**, 2745.
- 24) Xu, J. & Raymond, K.N., (1999) *Inorg. Chem.*, **38**, 308.
- 25) Maurer, T.D., Kraft, B.J., Lato, S.M., Ellington, A.E. & Zaleski, J.M., (2000) *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **69**.
- 26) Hajela, S., Botta, M., Giraudo, S., Xu, J., Raymond, K.N. & Aime, S., (2000) *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 11228.
- 27) Silley, P., Griffiths, J.W., Monsey, D. & Harris, A.M., (1990) *Antimicrob. Agents Chemother.*, **34**, 1806.
- 28) Nikaido, H. & Rosenberg, E.Y., (1990) *J. Bacteriol.*, **172**, 1361.
- 29) Critchley, I.A., (1990) *J. Antimicrob. Chemother.*, **26**, 733.
- 30) Nakagawa, S., Sanada, M., Matsuda, K., Hashizume, T., Asahi, Y., Ushijima, R., Ohtake, N. & Tanaka, N., (1989) *Antimicrob. Agents Chemother.*, **33**, 1423.
- 31) Chu, D.T.W., Plattner, J.J. & Katz, L., (1996) *J. Med. Chem.*, **39**, 3853.
- 32) Miller, M.J. & Malouin, F., (1994) *The Development of Iron Chelators for Clinical Use* (Bergeron, R.J. & Brittenham, G.M. edn), CRC Press, London, p.275.
- 33) McKee, J.A., Sharma, S.K. & Miller, M.J., (1991) *Bioconjugate Chem.*, **2**, 281.
- 34) Lu, Y. & Miller, M.J., (1999) *Bioorg. Med. Chem.*, **7**, 3025.
- 35) Ghosh, M. & Miller, M.J., (1996) *Bioorg. Med. Chem.*, **4**, 43.
- 36) Ghosh, M., Miller, M.J., De Clercq, E. & Balzarini, J., (1999) *Nucleosides & Nucleotides*, **18**, 217.
- 37) a) 桜井弘, (1995) 季刊化学総説, **27**, 47; b) 桜井弘, (1996) 現代化学, **14**; c) Sakurai, H., Fujii, K., Fujimoto, S., Fujisawa, Y., Takechi, K. & Yasui, (1998) *ACS Symposium Series 711* (Tracey, A.S. & Crans, D.C. edn) American Chemical Society, Washington, DC, p.344; d) Sakurai, H. & Tsuji, A., (1998) *Vanadium in the Environment. Part 2* (Nriagu, J.O. edn), John Wiley & Sons, New York, 297; e) Sakurai, H., Fujisawa, Y., Fujimoto, S., Yasui, H. & Takino, T., (1999) *J. Trace Elements in Experimental Med.*, **12**, 393.
- 38) Brichard, S.M. & Henquin, J.-C., (1995) *TiPS*, **16**, 265.
- 39) Thompson, K.H. & Orvig, C., (2000) *J. Chem. Soc., Dalton Trans*, 2885.
- 40) Cantley, L.C., Josephson, Jr. L., Warner, W., Yanagisawa, M., Lechene, C. & Guidotti, G., (1977) *J. Biol. Chem.*, **252**, 7421.
- 41) Sakurai, H., Fujii, K., Watanabe, H. & Tamura, H., (1995) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **214**, 1095.
- 42) McNeil, J.H., Yuen, V.G., Hoveyda, H.R. & Orvig, C., (1992) *J. Med. Chem.*, **35**, 1489.
- 43) Nakai, M., Watanabe, H., Fujiwara, C., Kakegawa, H., Satoh, T., Takeda, J., Matsushita, R. & Sakurai, H., (1995) *Biol. Pharm. Bull.*, **15**, 719.
- 44) Katoh, A., Taguchi, K., Okada, H., Harata, M., Fujisawa, Y., Takino, T. & Sakurai, H., (2000) *Chem. Lett.*, 866.
- 45) a) Sakurai, H., Sano, H., Takino, T. & Yasui, H., (1999) *Chem. Lett.*, 913.
- 46) Melchior, M., Thompson, K.H., Jong, J.M., Rettig, S.J., Shuter, E., Yuen, V.G., Zhuo, Y., McNeil, J.H. & Orvig, C., (1999) *Inorg. Chem.*, **38**, 2288.
- 47) Amin, S.S., Cryer, K., Zhang, B., Dutta, S.K., Eaton, S.S., Anderson, O.P., Miller, S.M., Reul, B.A., Brichard, S.M. & Crans, D.C., (2000) *Inorg. Chem.*, **39**, 406.
- 48) Woo, L.C.Y., Yuen, V.G., Thompson, K.H., McNeil, J.H. & Orvig, C., (1999) *J. Inorg. Biochem.*, **76**, 251.
- 49) a) Kawabe, K., Suekuni, T., Inada, T., Yamato, K., Tadokoro, M., Kojima, Y., Fujiwara, Y. & Sakurai, H., (1998) *Chem. Lett.*, 1155; b) Kawabe, K., Tadokoro, M., Kojima, Y., Fujisawa, Y. & Sakurai, H., (1998) *Chem. Lett.*, 9; c) Kawabe, K., Tadokoro, M., Ichimura, A., Kojima, Y., Takino, T. & Sakurai, H., (1999) *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 7937.
- 50) Yoshikawa, Y., Ueda, E., Kawabe, K., Miyake, H., Sakurai, H. & Kojima, Y., (2000) *Chem. Lett.*, 874.