Isoquinoline 系化合物の制癌性に関する研究 (第2報¹⁾) 1-Alkyl-
6,7-methylenedioxyisoquinoline 誘導体の制癌性について

新井淑久, 榎本金吾

田辺製薬株式会社生物研究所²⁾

Studies on the Anti-tumor Activity of Isoquinoline Derivatives. II.¹⁾
On the Anti-tumor Activity of 1-Alkyl Substituted
6,7-Methylenedioxyisoquinoline Derivatives.

YOSHIHISA ARAI and KINGO ENOMOTO

Biological Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co., Ltd.²⁾

(Received September 11, 1967)

Based on the results previously reported, several derivatives of 1-alkyl substituted isoquinoline were tested for antitumor activity using Ehrlich carcinoma (ascites and solid), sarcoma-180 (ascites and solid), SN-36 leukemia (ascites), and NF-sarcoma (solid) in mice.

These compounds showed marked inhibitory effect on all the above tumors, although their activities were stronger in the case of ascites than in solid type. Especially marked inhibitory effects were observed with 1-(1,1-dimethylpropyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline · HCl (B-19), 1-(1,1-dimethylpentyl)-6,7-methylenedioxyisoquinoline · HCl (B-21), 1-[(1-methylcyclopentyl)-methyl]-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline · HCl (B-36) and 1-[(1-methylcyclohexyl)methyl]-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline · HCl (B-36).

By the effect of these compounds, number of Ehrlich ascites carcinoma cells in the ascites fluid decreased 1 hour after their administration and recovered after 24—48 hours, while the increase of degenerating cells was observed at 1—9 hours.

It seemed that the antitumor activity of 1-alkyl substituted isoquinoline derivatives depended on the chemical structure of 1-alkyl residues and the activity was greatest with tertiary or cyclo-alkyl groups.

前報において本系化合物の制癌性は、構造的に isoquinoline 骨格のヒドロ化の状態および1位置換体の種類によって左右され、特に1位置換体に飽和 alkyl 炭素置換基を導入した alkyl type 化合物が優れていることを報告した。本 type 化合物の制癌性について French 等³⁾は isoquinoline-1-carboxyaldehyde が Ehrlich ascites-carcinoma および Leukemia L-1210 に効力を認めるが、Creech 等⁴⁾は 1-[3-bis(2-chloroethyl)aminopropyl-amino]isoquinoline·2HCl, Leiter 等^{5,6)}は 1-methyl-3,4-dihydroisoquinoline および 1-(7-diethylaminoheptyl-amino)isoquinoline·2COOH·COOH·3H₂O は無効と報告している。しかし1位置換体に alkyl chain のみを導入した化合物の制癌性については全く報告をみない。

著者等は alkyl 置換 isoquinoline 化合物の中、特に優れた活性を示した 1-alkyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline 誘導体9種、すなわち1位に secondary alkyl chain を有する化合物1種 (B-15), tertiary alkyl chain を有する化合物6種 (B-19, B-21, B-24, B-25, B-26, B-33) および cycloalkyl chain を有する化合物2種 (B-36, B-37) などについて制癌性を検討し、興味ある知見を得たので報告する。

1) 第1報: 薬誌, 88, 44(1968).

2) Location: Kawagishi, Toda-shi, Saitama.

3) F.A. French, E.J. Balnz, *Cancer Research*, **25**, 1454(1965).

4) H. J. Creech, E. Breuninger, R. F. Hankwitz, G. Polsky, M. L. Wilson, *Cancer Research*, **20**, part 2, 480(1960).

5) J. Leiter, I. Wodinsky, A. R. Bourke, M. A. Schneiderman, *Cancer Research*, **20**, part 2, 585 (1960).

6) J. Leiter, A. R. Bourke, M. A. Schneiderman, *Cancer Research*, **19**, part 2, 512(1959).

実験の部

実験方法

1. 薬物

	1-(2-Methylbutyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline·HCl (B-15)
	1-(1,1-Dimethylpropyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline·HCl (B-19)
	1-(1,1-Dimethylpentyl)-6,7-methylenedioxyisoquinoline·HCl (B-21)
	1-(1,1-Dimethylpentyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline·HCl (B-24)
	1-(1,1-Dimethylpentyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline·HCl (B-25)
	1-(1,1-Dimethylpentyl)-2,3-dimethyl-6,7-methylenedioxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline·HCl (B-26)
	1-Neopentyl-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline·HCl (B-33)
	1-[(1-Methylcyclopentyl)methyl]-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline·HCl (B-36)
	1-[(1-Methylcyclohexyl)methyl]-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline·HCl (B-37)

これら薬物は生理食塩液で溶解し、不溶性薬物は少量 (4%) の EtOH または 0.5 % Sodium carboxymethyl cellulose (CMC) の懸濁液として 0.5ml 中に所要量含まれるように調製した。

2. 動物 dd 系健康マウス (♀, 体重 20g 前後) を用いた。

3. 腫瘍 Ehrlich ascites carcinoma (Ehrlich), Sarcoma-180 (S-180), SN-36 Leukemia (SN-36), NF-sarcoma (NF-s)。

4. 腹水性腫瘍に対する実験 Ehrlich, S-180, SN-36 を用い、細胞数 10^6 個ずつを腹腔内に移植した。投与量は LD_{50} の 1/5, 1/10, 1/20, 1/40 および 1/80 量とし、移植後 24 時間から 1 日 1 回、連続 7 日間腹腔内注射して延命効果を 50 日間観察した。(1 群 10 匹 - 15 匹)

5. 固型腫瘍に対する実験 Ehrlich および S-180 は腹水性腫瘍細胞を 10^6 個ずつ、NF-s は 2mm³ の腫瘍片を trocar で背部皮下にそれぞれ移植した。投与量は LD_{50} の 1/5, 1/10, 1/20, 1/40 量とし、移植後 24 hr および 10 日から 1 日 1 回、連続 7 日間腹腔内注射した。判定は薬物投与終了後 3 日の腫瘍重量 (g) を対照群のそれと比較し、発育抑制率を求めた。(1 群 5 匹 - 15 匹)

6. 腫瘍細胞の顕微鏡的観察 Ehrlich 移植後 5 日のマウスに薬物を LD_{50} の 1/5 量ずつ 1 回腹腔内注射し、

経時的に 72hr まで腹水を採取し、腫瘍細胞数の変動、細胞分裂および形態変化 (Giemsa 染色) を観察した。なお対照群には、生理食塩液 0.5ml を腹腔内注射した。

7. 肝 catalase に及ぼす影響 Ehrlich を腹腔内に移植し、24hr 後から薬物を LD₅₀ の 1/5, 1/10, 1/20 量を 1 日 1 回、連続 7 日間腹腔内注射し、注射終了後 24 hr に放血死させ、iodometry 法により肝 catalase factor を測定した。

8. LD₅₀ dd 系マウス (♀, 体重 20g 1 群 10 匹) を用い、薬物を生理食塩液 0.2ml 中に所要量含まれるように調整し、腹腔内注射後 96hr で判定し、Lichfield-Wilcoxon 法によって求めた。

実験成績

1. 腹水性腫瘍に対する効果 50% 生存日数が対照群の 2 倍以上をもって有効とした。Ehrlich に対しては Fig. 1 に示すように、B-15 (15.8mg/kg), B-19 (16mg/kg), B-21 (25mg/kg), B-24 (28.3mg/kg), B-25 (18.5mg/kg), B-26 (35.5mg/kg), B-33 (52.5mg/kg), B-36 (26.5mg/kg), B-37 (200mg/kg) で有効。特に B-15 は 63mg/kg で生存率 100% を示した。

Fig. 1. Anti-tumor Activity of 1-Alkyl Substituted Isoquinoline Derivatives on Ehrlich Ascites Carcinoma (ascites)

S-180 に対しては Fig. 2 に示すように、B-15 (63mg/kg), B-19 (32mg/kg), B-21 (25mg/kg), B-24 (28.3mg/kg), B-26 (71mg/kg), B-33 (105mg/kg), B-36 (53mg/kg), B-37 (50mg/kg) で有効。特に B-26 は 71mg/kg で生存率 100% を示したが、B-25 は 37mg/kg でわずかの延命に過ぎなかった。

SN-36 に対しては Fig. 3 に示すように、B-15 (31.5mg/kg), B-19 (32mg/kg), B-21 (25mg/kg), B-24 (28.3mg/kg), B-25 (37mg/kg), B-26 (17.8mg/kg), B-33 (52.5mg/kg), B-36 (26.5mg/kg), B-37 (25mg/kg) で有効。特に B-19 は 64mg/kg, B-21 は 50mg/kg, B-26 は 35.5mg/kg, B-33 は 105mg/kg, B-36 は 53mg/kg, B-37 は 50mg/kg で生存率 100% を示した。

2. 固型腫瘍に対する効果 対照群腫瘍重量 (g) に比し発育抑制率 50% 以上を有効とした。Table I に示すように Ehrlich に対しては B-15 (24hr 31.5mg/kg), B-19 (24hr および 10 日 32mg/kg), B-21 (24hr および 10 日 50mg/kg), B-24 (24hr および 10 日 56.6mg/kg), B-25 (24hr 18.5mg/kg 10 日 37mg/kg), B-26 (24hr 35.5mg/kg, 10 日 71mg/kg), B-33 (24hr 26.3mg/kg, 10 日 52.5mg/kg), B-36 (24hr および 10 日 53mg/kg), B-37 (24hr および 10 日 50mg/kg) で有効であった。

S-180 に対しては B-15 (24hr 31.5mg/kg 10 日 63mg/kg), B-19 (24hr 64mg/kg, 10 日 128mg/kg), B-21 (24hr および 10 日 50mg/kg), B-24 (24hr 14.2mg/kg, 10 日 28.3mg/kg), B-25 (24hr 18.5mg/kg, 10 日 37mg/kg), B-26 (24hr 35.5mg/kg, 10 日 71mg/kg), B-33 (24hr および 10 日 105mg/kg), B-36 (24hr および 10 日 53mg/kg), B-37

Fig. 2. Anti-tumor Activity of 1-Alkyl Substituted Isoquinoline Derivatives on Sarcoma-180 (ascites)

Fig. 3. Anti-tumor Activity of 1-Alkyl Substituted Isoquinoline Derivatives on SN-36 Leukemia (ascites)

TABLE II. Chemotherapeutic Index of 1-Alkyl Substituted Isoquinoline Derivatives

Compd. No.	LD ₅₀ (mg/kg)	Ascites type			Solid type					
		Ehrlich	S-180	SN-36	Ehrlich		S-180		NF-s	
					24 hr	10 day	24 hr	10 day	24 hr	10 day
B-15	315	20	5	10	10	5<	10	5	10	5
B-19	640	40	20	20	20	20	10	5	10	5
B-21	>1000	40	40	40	20	20	20	20	10	10
B-24	283	10	10	10	5	5	20	10	10	5
B-25	185	10	5<	5	10	5	10	5	20	5<
B-26	355	10	5	20	10	5	10	5	5<	5<
B-33	525	10	5	10	20	10	5	5	20	10
B-36	530	20	10	20	10	10	10	10	20	10
B-37	>1000	5	20	40	20	20	20	20	10	10

chemotherapeutic index = LD₅₀/minimum effective doses

TABLE III. Relationship between Anti-tumor Activity and Chemical Constitution

Saturation ^{a)}	R' (n=1)						
a > c		>		>		>	
a) a : isoquinoline c : 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline							

^{a)} a: isoquinoline c: 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

(24hr および 10日 50mg/kg) で有効であった。

NF-s に対しては B-15 (24hr 31.5mg/kg, 10日 63mg/kg), B-19 (24hr 64mg/kg, 10日 128mg/kg), B-21 (24hr および 10日 100mg/kg), B-24 (24hr 28.3mg/kg, 10日 56.6mg/kg), B-25 (24hr 9.3mg/kg), B-33 (24hr 26.3mg/kg, 10日 52.5mg/kg), B-36 (24hr 26.5mg/kg, 10日 53mg/kg), B-37 (24hr および 10日 100mg/kg) で有効, B-26 は 71mg/kg で軽度の効力を示したに過ぎなかった。

以上を要約すると Table II に示すような結果を得た。すなわち chemotherapeutic index (CI) で比較すると、腹水性腫瘍では B-19, B-21 が優れ、ついで B-36, B-37。固型腫瘍では B-21, B-37 が優れ、ついで B-19, B-36 および B-33 が勝っていた。これらを構造的に要約すると Table III に示すような関係を得た。

TABLE IV. Relationship between Effective Interval Time and Decrease Percentage of Ehrlich Ascites Carcinoma Cells

Compd. No.	60% Decrease interval (hr)	M.D. (%)	Compd. No.	60% Decrease interval (hr)	M.D. (%)
B-15	4—5	56	B-26	9—10	39
B-19	>69	43	B-33	7—8	56
B-21	>71	4	B-36	5—6	51
B-24	3—4	52	B-37	16—17	40
B-25	9—10	53			

M.D.: maximum decrease percentage

3. 腫瘍細胞におよぼす影響

1) 細胞数の変動 Fig. 4, Table IV に示すように、いずれの薬物も投与後 1hr から急激に減少し、約 15hr 持続するが、以後は B-19, B-21 を除き総て回復に向い、72hr には 80 から 100% に復元した。B-21 は 6hr に 11% まで減少し以後回復せず 72hr でも 15% で、最高減少値は 4% であった。また B-19 は 9hr までに 43% に減少し、以後軽度の増減を示したが 72hr でも 47% で、最高減少値は 43% であった。なお両薬物とも約 70hr にわたって細胞数の減少が持続した。

異常細胞の出現率は Fig. 4 に示すように、特に B-21 は最高出現率 90% 以上で最も多く、ついで B-19, B-36 および B-37 は約 30 から 50% であった。これらは薬物投与後急激に増加したが、9 ないし 12hr にはほとんど 10% 以下に減少した。しかし B-21 のみは 72hr でも約 20% を示した。

細胞の形態的变化は、resting cell において核の破壊、分離、小塊および細胞質の空胞形成を認め

Plate 1. Degeneration of Ehrlich Ascites Carcinoma Cell caused by B-19 (Giemsa, $\times 1400$)

Fig. 5. Catalase Activities in Liver of Ehrlich Ascites Carcinoma Mouse

TABLE V. Changes in Number of Mitotic Tumor Cells

Compd. No.	Stage of mitosis	Interval (hr)							
		0	3	6	12	18	24	48	72
B-15	Pro-phase	16	14(6)	20(2)	24(2)	20	18	22	20
	Meta-phase	16	30(14)	36(10)	20	32	16	16	24
	Ana-phase	6	8(2)	14(2)	6	14	6	4	6
	Telo-phase	10	8	8	12	6	10	6	8
	Total	48	60	78	62	72	50	48	58
B-19	Pro-phase	22	16(16)	12(12)	16(4)	56(32)	32(16)	16(12)	8(4)
	Meta-phase	22	36(36)	20(20)	40(16)	28(4)	32	24(2)	16
	Ana-phase	12	4(4)	8(8)	4	12	6	12	0
	Telo-phase	18	0	4(4)	4	8	12	16	0
	Total	74	56	44	64	104	82	68	24
B-21	Pro-phase	16	0	0	0	20(16)	28(16)	2	12(10)
	Meta-phase	14	0	0	0	16(12)	24(16)	18(10)	12(2)
	Ana-phase	10	0	0	0	12(12)	8(4)	6(2)	6
	Telo-phase	8	0	0	0	16(8)	4	8(4)	1
	Total	48	0	0	0	64	64	34	31
B-24	Pro-phase	16	14(6)	18(12)	14	20	12(2)	10	12
	Meta-phase	10	30(16)	24(10)	24(8)	30(6)	18	24(2)	20
	Ana-phase	4	2	4	2	10	2	4	4
	Telo-phase	8	4	8	14	16	8	4	6
	Total	48	50	54	54	76	40	42	42
B-25	Pro-phase	20	16(6)	18(6)	22(4)	10	10	24(4)	15
	Meta-phase	11	32(18)	24(14)	36(12)	20(4)	6	12(2)	18
	Ana-phase	14	10(2)	6(4)	12(2)	10	2	6	8
	Telo-phase	10	2	2	2	4	2	6	6
	Total	55	60	54	72	44	20	44	47
B-26	Pro-phase	20	8(4)	16(12)	18(8)	18	14	18	16
	Meta-phase	28	14(6)	26(10)	18(4)	24	18	20	30
	Ana-phase	12	2	8(2)	10	8	4	4	10
	Telo-phase	6	0	6(2)	6(2)	8	4	2	4
	Total	66	24	56	52	58	40	44	60
B-33	Pro-phase	32	12(12)	14(10)	8(1)	30	28	16	26
	Meta-phase	12	8(8)	26(18)	18	12	16	24	14
	Ana-phase	8	16(8)	18(12)	8	6	8	10	8
	Telo-phase	12	6(2)	12(2)	4	12	8	6	10
	Total	64	42	70	38	60	60	56	58
B-36	Pro-phase	10	10(6)	16(8)	26	8	12	12	10
	Meta-phase	18	20(12)	28(6)	18(2)	24	42	22	24
	Ana-phase	8	2	4(2)	12	8	6	8	10
	Telo-phase	16	2	10(2)	12	6	14	12	10
	Total	52	34	58	68	46	74	54	54
B-37	Pro-phase	16	16(10)	10	16	16	10	8	12
	Meta-phase	14	26(10)	8	42	28	22	18	12
	Ana-phase	10	8(2)	2(2)	8(6)	8	10	4	8
	Telo-phase	12	6(2)	6	12	12	12	8	10
	Total	52	56	26	78	64	54	38	42

() : degenerating cells

mitotic cell では染色体の膨化, 短縮散乱などを認めた (Plate 1.)

2) **Mitosis におよぼす影響** Table V に示すように, ほとんどの薬物は投与後 3 から約 18hr にわたり pro-phase cell および meta-phase cell が著しく増減し, また異常細胞も多く認めた. 特に B-21 は投与後 3 から 72hr にわたり総ての mitotic stage に作用し, 腫瘍細胞の mitosis に顕著な障害を与えた.

4. **肝 Catalase におよぼす影響** Fig. 5 に示すように, 特に B-19 (32mg/kg), B-21 (50mg/kg) および B-36 (26.5 mg/kg) がいずれも LD₅₀ の 1/20 量で非治療担癌マウスの catalase fatcor の 2 倍以上で, 顕著に肝 catalase の低下を抑制した.

5. **LD₅₀** Table II に示すように B-21, B-37 は 1,000mg/kg 以上で最も高く, B-19, B-36, B-33 は 525 から 640mg/kg, B-26, B-15, B-24 および B-25 は 185 から 355mg/kg であった. これらは高濃度において, 挙尾, 全身性振せん, 強直性痙攣などを認めた. 主要臓器には特に変化を認めなかった.

考 察

1 位に分岐状 alkyl 置換基を有する isoquinoline 系化合物 9 種の制癌性は, 腹水性腫瘍に対しては Ehrlich, SN-36 に著効を示し, S-180 ではやや劣る. 固型腫瘍では移植後 24hr から薬物を投与すると, Ehrlich, S-180 および NF-s のいずれにも優れた効力を示すが, 移植した腫瘍が十分に発育した時期, すなわち 10 日後投与では, Ehrlich に強い活性を示すが他にはやや劣る. 以上のように投与時期は移植後早期においてより効果的で, これは制癌剤検索上常に経験することである. 特に悪性腫瘍のように増殖の著しいものは, 初期投与では顕著な効力を示すも, 末期ではほとんど効果がみられなくなることがきわめて多く, 薬物と投与時期の関係は, 薬効を大きく左右する要因の一つであろう.

これら化合物の CI は B-19, B-21, B-36 および B-37 が特に優れ, 腹水性腫瘍には 20 ないし 40, 固型腫瘍でも 10 ないし 20 を示す. 構造的に効力をみると, isoquinoline 核における飽和度は unhydro 体 > 1,2,3,4-tetrahydro 体のように, 第 1 報¹⁾ にみられた関係と全く一致した. さらに 1 位末端分岐状 alkyl 原子団の間に methylene を導入した化合物では, methylcyclohexyl が最も強く, ついで methylcyclopentyl, neopentyl, methylpropyl と順次減弱し, alkyl 炭素数の多いほど有効である.

これら化合物は芳香核に N 原子を有する, すなわち isoquinoline 骨格でさらに 1 位に側鎖 alkyl 置換基をもち, 制癌性を有する既知の alkyl 化剤と部分構造が近似している. alkyl 化剤の制癌性 (CI) について, 海老名等⁷⁾ は Ehrlich の腹水性腫瘍に対し, methyl bis(β-chloroethyl)amine-N-oxide (Nitromin) および 2,3,5-triethylenimine-1,4-benzoquinone (Trenimon) は約 5, N, N-bis(β-chloroethyl)-N', O-propylenephosphoric acid ester diamide (Endoxan) はほとんど無効であるが, 固型腫瘍にはいずれも約 10 と報告している. また種々の実験腫瘍に対し, Endoxan は *in vivo* で効力を示すが, 培養細胞には不活性であると報告されている.⁸⁾ これら alkyl 化剤の作用機構についてはいまだ完全に解明されていないが, 桜井⁹⁾ は薬物が細胞内において核酸や蛋白質の NH₂ 基, SH 基, COOH 基またはリン酸基などを alkyl 化することによって細胞に障害を与えると推論し, また Endoxan の活性発現は masked compound として生体内の生化学的機構によって transport form から active form に転換され, 始めて活性を現わすため *in vitro* では効力を示さないと述べている. しかし 1 位分岐状 alkyl 置換化合物の活性は, 腹水性腫瘍により強く, また第 1 報¹⁾ で述べたように, *in vitro* で HeLa 細胞にも活性を示すことから, 腫瘍細胞に直接作用する薬物と考えられる.

他方腫瘍組織を形成する細胞におよぼす影響は, Ehrlich (ascites) に対していずれも投与後早期に著しい数的変動をみるが, ほとんどの薬物は 12 ないし 5 時間で回復し, 作用時間も 10 時間以内で比較的短い. しかし B-19 および B-21 はそれらより長く, 投与後 72 時間でも回復せず, また異常細胞も多くみられる. これら細胞は形態的に細胞質および染色体に強度の変性を示し, また細胞分裂に対しては特に pro-phase および meta-phase に強い障害を与え, これらが腫瘍細胞の数的変動に大きく関与していることが考えられる.

細胞に対する活性時間については, 吉田肉腫細胞に対し Shima¹⁰⁾ は Nitromin は投与後 48 から 72hr, 海老名等⁷⁾ は 72hr, また Endoxan は 96hr, Trenimon は 48hr にそれぞれ最も著しい細胞障害を示すと報告し, 本系化

7) 海老名敏明, 岡村伸子, 佐藤和男, 渡辺民朗, 佐藤正弘, 日本臨床, **19**, 1990(1961).

8) Cancer Chemotherapy National Service Center, *Cancer, Chemotherapy Rep.*, **3**, 9(1959).

9) 桜井欽夫, 有機合成化学, **17**, 557(1959).

10) T. Shima, *J. Antibiotics (Japan) Ser A*, **12**, 142(1959).

11) 愛甲軍雄, 尾張栄彦, 鳥越政弘, 薬誌, **72**, 1297(1952).

合物とは全く対照的である。愛甲等¹¹⁾は Nitromin の遅効性について、dichloroethylamine が生体内で遊離する際、クロールの解離に 10 から 48hr を要するためと述べている。また Arnold 等¹²⁾の報告によれば、Endoxan はリン酸アミド型化合物であるため、dichloroethylamine の活性はほとんど示さないが、生体内においてそれが加水分解酵素によってリン酸が遊離し、さらに Nitromin のようにクロールが解離して効力を示すことから当然遅効性の薬物であろう。本系化合物では特に B-19 および B-21 に著しい細胞障害を認めるが、構造上では 1 位に tertiary alkyl chain を有し、その主鎖は ethyl 基および butyl 基から成り、第 1 報¹⁾で述べたように、alkyl 炭素の立体配座が細胞の receptor に最も適合しやすい状態であるため、障害を示すものと考えられる。

以上のようにこれら化合物の制癌性は、移植腫瘍組織および細胞個々において明らかに認められる。中原等¹³⁾は担癌動物の肝 catalase 活性の低下は必須の事実であると報告し、以来制癌性を有する薬物は当然その低下を抑制するものと考えられているが、本系化合物でも特に B-19, B-21 および B-36 が優れた肝 catalase の低下抑制を示している。

以上述べたように、1 位分岐状 alkyl 置換化合物は優れた制癌性を有し、特に B-19, B-21, B-36 および B-37 は勝り、その要因は構造的に 1 位置換基の alkyl 分岐およびその炭素数が大きく関与し、特に tertiary alkyl chain および cycloalkyl chain は強い活性を示す。このように化学構造上の差異が制癌性をこれほど大きく左右することはきわめて興味ある事実で、さらに薬物と host との関係を究明したいと考える。

結 論

1 位に分岐状 alkyl 置換体を有する isoquinoline 化合物 9 種について制癌性を検討し、つぎのような結果を得た。

1. これら薬物はいずれも著しい制癌性を示し、特に 1-(1,1-dimethylpropyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline・HCl (B-19), 1-(1,1-dimethylpentyl)-6,7-methylenedioxyisoquinoline・HCl (B-21), 1-[(1-methylcyclopentyl)methyl]-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline・HCl (B-36) および 1-[(1-methylcyclohexyl)methyl]-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline・HCl (B-37) が優れていた。

2. 腫瘍細胞に対しては、薬物投与後早期に著しい細胞障害を示し、作用時間はほとんどの薬物が 10 時間以内であった。しかし B-19 および B-21 は 72 時間でも効力を示した。

3. 構造的には 1 位の飽和 alkyl chain の分岐状態および alkyl 炭素数によって制癌性は大きく左右され、特に tertiary alkyl chain および cycloalkyl chain が優れていた。

謝辞 本研究に当たり御懇篤な御指導ならびに御校閲を賜った東北大学医学部薬学科 小澤光教授、同抗酸菌研究所 佐藤春郎教授に謹謝致します。また御指導、御鞭撻を賜った東京大学 菅沢重彦名誉教授、当研究所長 阿部久二博士、有機化学研究所 川西正純博士に深謝致します。また合成を担当された有機化学研究所の諸氏、ならびに終始御協力頂いた当室 瀬戸幹夫氏に感謝致します。

12) H. Arnold F. Bourseaux, *Angew. Chem.*, **70**, 539(1958).

13) 中原和郎, 福岡文子, *GANN*, **39**, 40(1948).