アロマターゼ阻害剤

武 川 文 一*

Aromatase Inhibitors.

Fumikazu MUKAWA*

Aromatase is a cytochrome P-450 enzyme complex which catalyzes the biosynthetic transformation of androgens to estrogens. Estrogen biosynthesis occurs not only in the female reproductive tissues, but also in such diverse sites as testes, adipose tissues and muscles.

We review here evidences and advances in characterizing aromatase and its inhibitors. Topics of aromatase inhibitors are outlined by categorizing them in two classes; competitive inhibitors and irreversible suicide inhibitors.

Possible usefulness of selective and powerful aromatase inhibitors in the therapy of estrogen-dependent breast cancer promoted the research in this area.

1. はじめに

アロマターゼ(芳香化酵素系)は、女性ホルモンの一種、エストロゲン(ここではエストロン(2a), エストラジオール(2b)等の炭素数 18 個のステロイドを示す)がアンドロゲン(アンドロスト-4-エン-3,17-ジオン(1a), テストステロン(1b)などの炭素数 19 個のステロイド)より生合成される時、A 環の芳香環化の反応を触媒する酵素系である(図 1)。ここでは、先ずアロマターゼの機能を中心に、エストロゲンの生合成の機構について、その解明の歴史をふまえて概説し、次にアロマターゼ阻害の臨床上の意義に触れつつ、阻害剤の研究の進歩について述べる。

2. エストロゲンの生合成

今日では古典となった故 Fieser 教授の著書 "Steroids" を嚆ぐと¹⁾, エストロン(2a)の工業的製法として家畜の尿よりの抽出が述べられている。今日の経済性の高い合成法が夢想だにできなかった往時は、専ら尿よりの抽出法の経済性が追求されたのであるが、そんな中で牡馬の生殖器官中に大量のエストロゲンが見られるという、

一見矛盾した事実の発見はエストロゲンの起因を考える端緒ともなった。

エストロゲンは、芳香化した A 環をもつステロイドである。それらがアンドロゲンに由来するとする場合は、アンドロゲンの A, B 環の核間メチル基が、脱離しなければならない。このような仮想式は 1939 年頃たてられたが、実験を含む報告は 1956 年に至って成された。

Fig. 1

Dorfman らは²⁾, 子宮頸管部がんの外科手術で摘出された卵巣組織の薄片に 1a を加えて培養した結果、未変化の 1a, もしくはその還元体 1b の他にかなりの量の 2a, および 2b の生成をみたことよりギ酸の副生も推測して、2a の生合成式を提出した³⁾。この生合成式を基として、中間体の生成、確認、反応の触媒となるアロマターゼの解明などに関して研究が積み上げられ、やがてこの生合成式が多くの研究者に受け入れられたので

* 塩野義製薬(株)研究所 ()

* Shionogi Research Laboratories, Shionogi Co., Ltd, ()

あった。

最初の酸化反応，即ち 19 位-水酸化反応による 3 の生成過程は全行程の中での律速段階であり，3 は反応系に

Fig. 2

蓄積することが少ない。また、4も3と同様、反応系に蓄積し難い。3のX線構造解析によれば³⁶⁾、水酸基はC₉~C₁₀結合に対し、*anti*位の向きに配置している。これらの反応はアロマトラーゼ酵素系(種類の蛋白ではない)に触媒され、3モルの分子状酸素およびNADPHが費される反応である。1つの酵素が3段階の反応を一貫して行うのか、または3種類の酵素が各段階毎に関与するのかの疑問に関しては、現在は1つの酵素(アロマトラーゼ)が基質を荷ったまま3行程の行程を進めていると考えられる。ジオキシ体(6a)が、脱水して生ずる19-オキシ体(4)も捕捉され、その生成が確認されたが、第3の酸化段階一即ち、4より2aを生成する反応については異論にわかれている。

Fig. 3

Fishman は C_1 , C_2 上の水素同位元素標識化合物を調製し、その標識水素の脱離様式より、2位の水酸化反応につぐ脱水反応を想定し、2 β -水酸化体5bを中間体とする4 $\rightarrow$ 5b $\rightarrow$ 2aの生成式を提唱した。この仮説に対しては、アロマトラーゼの精製法が定着していなかったこと、5bを別途合成しても中性条件下、非酵素反応によって直ちに芳香環化してしまうことなどより、実験によって5bの存在を証明することは困難であった。1984年、Fishmanらは、この自己が提唱した中間体5bを、合成した5bに対する抗体を用いるイムノアッセイ法により捕捉した旨の実験データを発表している⁴⁾。一方、Caspiらは⁵⁾、別途ルートで合成した5b (^{18}O でラベル化した ^{18}O シリル体5aを合成し、脱シリル化後速かに実験に供した)を生合成インキュベートに添加し、2aの生成を確認し、同時に生成するギ酸および水の ^{18}O を、質量分析により測定した。さて、図3Bで5bより2aへの可能な転換式を検討すると、a)は“stepwise”な芳香化、b)は協奏反応機構であり、いずれにおいても、2 β -水酸基の酸素同位元素は、ギ酸に取り込まれることになる。c)では10 β -ホルミル基による攻撃によって2 β -水酸基は水として脱離する。a, b, cのいずれのルートをとっても、 ^{18}O 量を取り込まれたギ酸もしくは水を生成しなければならないが、実験では ^{18}O 量は測定出来なかった。

即ち中間体5bを経由するFishmanの説は無理である

とする考えを、Caspiらは述べたのである。

Fishmanの仮想中間体5bについては生合成阻害剤の反応機構の考察より、これを否定する研究者もいる。Coveyらは、図4に示すように中間体5bが存在しない生合成経路を提唱し、その理由として、後述する図7の化合物群、4-エン-3-オキソ体(29), 30, 31および32等が示す自殺基質阻害作用を、2 β -OH構造の5bとの構造類似性から説明することは困難なことをあげている。即ち、まずヘミケタール体8に対する第二段階の酸化により19-オキソ体4が生成し、次いで中間体12, 13を仮定する方が、より合理的に説明出来るとするものである。

その他、チトクロームP-450酵素の活性種を $(\text{Fe}^{3+})\text{-O-OH}$ と表わす考え方が一般的となり、それに基づく生成式(図5)が提出されている⁷⁾。

Fig. 5

Fig. 4

3. アロマトラーゼ

多くの毒物や薬物は、肝臓の異物代謝酵素によって解毒され、排泄される。解毒に関する代謝酵素には酸化、還元、抱合などに関与する酵素集団があるが、中でも酸化や還元反応を触媒するチトクローム P-450 は重要である。近年、チトクローム P-450 には、多種類のアイソザイムが存在し、各々のアイソザイムにはある程度の基質特異性があることが判ってきた。アロマトラーゼは NADPH 依存性のエストロゲン合成基質特異性、およびフラビン蛋白質系チトクローム P-450 酸化、還元酵素の複合系である (NADPH: ジヒドロニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリノ酸塩)⁸⁾。脂質二重結合性が高く可溶性で、大気中の酸素によって容易に不活化されるなど、不安定である。精製法の設定には曲折があったが、最近では方法論が定着したようであり⁹⁾、例えば前述したエストロン (2a) の生合成経路における中間体の検討においても、バラツキが少なくなってきた。

George らは¹⁰⁾、胎仔期 (22 日令ラット) の各組織器官のアロマトラーゼを調べた (表 1)。ホルモンの分泌調節に関連深い視床下部組織に最も活性が強く見られる。(表 1 で、解剖学的見地より、視床下部組織を MBH: medial basal; POA: preoptic area とにわけて記載されている)。また、アロマトラーゼは内分泌器官組織のみならず、各末梢器官組織にも分布していて、末梢器官組織でもエストロゲンが産成されている。

Table 1 Distribution of aromatase activity in several tissues of the 22-day-old embryonic rat.

The bars represent the mean ± SEM for the number of observations indicated in parentheses.

4. アロマトラーゼ阻害剤

乳がんは典型的なエストロゲン依存性がん (エストロゲンが、増殖などを助勢するがん) であり、その治療にあたっては体内のエストロゲンを断つことが有効であり、エストロゲンの主な産成器官である卵巣を摘出する外科手術が行われている。しかし、末梢のエストロゲン産生組織まで摘出して体内のエストロゲンを断つことは不可能である。また脂肪組織内のアロマトラーゼ活性によってエストロゲンのレベルが高まり、乳腺上皮細胞の DNA 合成能が高く維持されると、発がん刺激を受けやすくなるとも言われている¹¹⁾。ここにアロマトラーゼ阻害剤を投与してエストロゲンのレベルを下げることの臨床上の意義が考えられてきた。

アロマトラーゼ阻害剤の開発をめざすにあたっての一つの課題は同じ酵素系のデスマラーゼと呼ばれる酵素の存在である。図 6 は生命維持や繁殖のために重要な働きをする副腎皮質ホルモン、胆汁酸、性ホルモン等がコレステロールより生合成される過程を示したものであるが、デスマラーゼはコレステロールの側鎖切断に関与する酵素である。デスマラーゼは副腎皮質ホルモン機序 (アルドステロン生合成等) に直接関与しており、エストロゲン生合成への関与は、間接的である。

チトクローム P-450 酵素系やアロマトラーゼについて理解が浅かった時代には、アロマトラーゼとデスマラーゼは混同されたことがあった。しかし、現在ではデスマラーゼとアロマトラーゼの阻害効果を分離することへの努力が、阻害剤研究の分野で重ねられている。以下にアロマトラーゼ阻害剤について、その化学構造の特徴より分類して述べる。

4.1. アミノグルテチイミド (AG) デスマラーゼおよびアロマトラーゼに対し、阻害作用を示す物質として AG は古くより知られており、エストロゲン生合成遮断剤としてのみならず、副腎皮質ホルモン代謝調節物質としても研究され、中でも活性が強いのは、3 R 配置の化合物である ($[\alpha]_D^{25} + 163^\circ$ (c=0.1, EtOH))¹²⁾。この化合物はヨーロッパでは既に、治療薬として臨床に用いられているといわれている。また、一方では副作用としての副腎皮質ホルモン系の作用を分離する方向に化学修飾がなされてもいる。Fostar らは¹³⁾、15, 16 等を合成し、表 2 の結果を得た。

Hartman らは¹⁴⁾、AG に類似した 3-アルキル体を合成し、それらは高活性を示すことが判明した (表 3)。

Kellis らは¹⁵⁾、グルタリイミド環をもたない簡単なアニリン誘導体 (18) にも阻害効果があることを確めた。化

(註): →印はデスモラーゼ阻害, ←印はアロマターゼ阻害を示す。

Fig. 6

Table 2 Inhibition of desmolase and aromatase.

	inhibit. of desmolase (inhibitor, conc.) 50 μ g/mL	inhibit. of aromatase (inhibitor, conc.) 20 μ g/mL
AG	85	90
15	none	85
16	none	25

Table 3 3-Alkyl-3-(p-aminophenyl)-2,6-piperidinedione.

Y	rel. potency
CH ₃	0.3
C ₂ H ₅ (AG)	1
(CH ₂) ₂ CH ₃	16
(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	93
CHCH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₃	62

* Calculated from the IC₅₀ values and relative to AG (Y: C₂H₅)

Table 4 *In vitro* evaluation of 2-(p-aminophenyl)propionic acid derivatives.

	Aromatase ^{a)} potency	Desmolase ^{b)} potency
AG	100	100
I: X: O	1930	43
II: X: NH	1195	14

a) human placental microsomes

b) rat adrenal mitochondria

化合物 18 はヒト胎盤由来のアロマターゼに対し, AG の 2 倍, ヒト卵巣由来のアロマターゼに対し, AG の 1/4 倍の活性を示した。その活性発現機序として芳香環のアミノ基の窒素原子がチトクローム P-450 のヘム鉄に配位結合することより, 阻害作用が発現するといわれている。

最近, タイプ 19 の誘導体 (表 4) では副腎皮質ホルモンへの影響が AG より通減しているとの報告があり¹⁶⁾, 化学修飾もこの方向に収斂されているようである。

4.2. イミダゾール誘導体 Miconazole (20), Clotrimazole (21) および Ketoconazole (22) 等の一般名をもつイミダゾール誘導体が抗真菌剤として汎用されている。これらの化合物によって, 真菌の細胞内の 14 α -メチルステロイドよりエルゴステロールへの生合成機作が阻害さ

れ、真菌を死にいたらしめる作用を示す。これが抗真菌活性と評価される所似であるが、Manson¹⁷⁾、および米国リリー社の科学者達は¹⁸⁾、これらおよびLY 5610 (23)等のイミダゾール化合物群にAGを凌駕するアロマトラーゼ阻害効果を示す物質を発見した。さらに最近、抗真菌活性を抑え、アロマトラーゼ阻害作用を高めたものとして、24等が報告されている¹⁹⁾。

4.3. ナフトフラボン誘導体 従来よりフラボン誘導体の多くにデスマラーゼ阻害活性が認められていたが¹⁹⁾、7,8-ベンゾフラボン (25)、—ANF、 α -ナフトフラボン—は、顕著な抗デスマラーゼ活性を有すると同時にAGのほぼ10倍のアロマトラーゼ阻害活性を示した²⁰⁾。また、この著者らはある種の鯛 (scup) や実験動物の肝臓マイクロソームを用いる生化学的酸化法で、ANFの5, 6, 7, 8, 9および10位のオキシ体を得、これらにも著しい阻害効果があるものがあることを発見した (表5)。

以上述べた非ステロイド系化合物については、アロマトラーゼ阻害作用を抗デスマラーゼ活性や抗真菌作用等から明瞭に分離されること、および臨床薬としての性質を

Table 5 Inhibition of human placental aromatase by flavon derivatives.

Number	Compound	I_{50}^* (μ M)	Relative potency
25	7, 8-Benzoflavone (ANF)	0.07, 0.07	100
	Structural analogues		
26	2-(2-Naphthyl)-4 H-naththo [1,2 b] furan	1.0, 1.3	6.1
27	7, 8-Benzoisoflavone	$\approx$ 100	$\approx$ 0.07
28	2-Phenyl-4 H-naphtho [1,2 b] furan	>100	<0.07
	Hydroxy derivatives		
a	5-Hydroxy-7, 8-benzoflavone	15, 10	0.56
b	6-Hydroxy- "	12, 12	0.58
c	7-Hydroxy- "	0.19, 0.20	36
d	8-Hydroxy- "	0.35, 0.30	22
e	9-Hydroxy- "	0.02, 0.02	350
f	10-Hydroxy- "	0.07, 0.09	88

Values reported represent the averages of duplicate determination in two separate experiments.

* See; ref. 21)

具備させることなど、化学修飾の大切な課題を提供している。

4.4. ステロイド誘導体 ステロイド誘導体(図7)は基質との構造類似性より、自殺基質阻害機構に従うものとして評価をうけているものが多い。自殺基質とは²²⁾、酵素の触媒作用によって基質が反応性の強い代謝物に変化し、酵素と反応して共有結合をつくり、失活させるような基質のことである。

4-en-3-one steroids and its derivatives.

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Δ
29	H	H	H	OH ...C≡CH	4-en
30	"	=O or Br	CH ₃	=O	4-en
31	"	H	"	"	1,4-dien
32	"	"	"	"	1,4,6-trien
33	OH	"	"	"	4-en

Fig. 7

4.4.1. 4-エン-3-オン誘導体 ビル(径口避妊薬)の1成分として現在、世界的に用いられている Ethisterone (商品名; 17 α -エチニル-19-ノルテストステロン, 29)にアロマトラーゼ阻害活性があることが近時発見された²³⁾。アロマトラーゼを 29 および必須因子(O₂, NADPH)とともにインキュベートすると、反応時間に依存し、かつ 29 の濃度に依存して擬一次的に失活した。必須因子が、共存しない状態ではアロマトラーゼの失活は、このような kinetics を示さなかった。これらは 29 が酵素反応により、反応性の強い代謝物に変化し、次いでアロマトラーゼの活性部位と共有結合を作った結果、アロマトラーゼが失活したことを示唆する。

しかし化合物 29 は、ヒトの肝臓ホモジネートとの接触により (*in vitro*) 38 に変換してしまうことが指摘されており²⁴⁾、このことは以下の例と同様臨床に用いるには難点があることを示唆している。著者の合成による Fluoroethindrone (37) は²⁵⁾、29 とほぼ同様の立体構造をとるが、酵素との接触で 38 に変換する。*in vitro* ではアロマトラーゼ阻害効果を発現したが、酸、アルカリ、酵素蛋白の活性部位との接触等により容易に芳香環化(図

8B) してしまう性質があり、医薬品としてのアロマトラーゼ阻害剤としては不適格であろう。19-フロオロ化合物(36)は²⁶⁾、図示するように(図8A)19-オキソ体(4)を与え芳香環化してしまう。このようにアロマトラーゼ阻害効果を示すステロイド誘導体には、結果としてエストロゲンを与えるものがあり、この点は留意すべきであろう。

A:

Pathway postulated for conversion of 10 β -monofluoromethyl-estr-4-ene-3,17-dione to estrone by aromatase.

B:

Conversion of 10 β -fluoro-19-nortestosterone to 1,3,5(10)-estratrien-3-ols.

Fig. 8

一方、ジフルオロ体(54)は²⁷⁾、35を生成しこれが酵素と反応して不活化するので(図9)阻害剤としての評価をうけた。

Fig. 9

さて, Covey の生合成式の仮想中間体(図4:12, 13)は, 図7の化合物群の阻害作用を説明するためには都合がよい。化合物33の例をとるならば, 12に相当する中間体において, X-Enzyme(enzyme nucleophile)の脱離反応にC₄-OH基のプロトン化, 水としての脱離反応が競合し, 不活化体39が生成する。

Proposed mechanism for the inactivation of aromatase by 4-OH-A (33).

Fig. 10

化合物33の類似体として, 4-メトキシ, 4-クロロ, 4-フルオロ, 4-アミノ体が, また, 31の類似体を模して, 1-メチル体(42)が合成された²⁸⁾。化合物42は, 内分泌学上の副作用の面が改善された阻害剤であるといわれ, また化合物33のPhase IIの臨床試験は拡大されてきているといわれている²⁹⁾。4-アルキルチオ誘導体類41(R=CH₃など)では拮抗的な阻害効果が著しく増強された³⁰⁾。

4.4.2. チオール誘導体 タイプは異なるが, 7 α -アルキルチオ-4-エン-3-オン(43)および10 β -メチルチオ-1,4-エストラジエン-3-オン(47)が特に興味あるものとして, あげられる。

i) 電解質コルチコイドの化学修飾を指向して合成された化合物群のなかで, 43c, 44および45にアロマトラーゼ阻害効果が認められた³¹⁾。

ii) 化合物46のDDQ酸化体47は, 48または49と表わせるような不活性体を形成すると言う^{32, 33)}。

4.4.3. 19-置換体 アロマトラーゼに, アンドロステンジオン(1, 0.4 μ M)を加えた際の紫外・可視領域の吸収は, 図11Aに示すごとく390~417 nm(実線)であるの

A :

Steroids were added in 1 to 10 μl of MeOH, to 1 cm pathlength cuvettes containing solubilised aromatase (protein concentration 2 mg/ml, P-450 concentration 0.29 μM)

a) Androstendione (0.4 μM) b) addition of 46 from 0.13~0.67 μM to (a).

B :

Proposed model for the binding of 46 to cytochrome P-450 (aromatase).

Fig. 11

に対し、活性作用のある 19-S メチル体(46, 0.13 μM ~0.67 μM)を加えると、433 nm に新たな吸収が現われるとの観察にもとづき、チトクロム P-450-ヘム鉄と 46 の

相互作用の概念が図 11 B のように表わされた³⁴⁾。

その他、19 置換基 R として; R : $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$ などをもつ物質のアロマトラーゼ阻害活性に

ついては、分子軌道法の計算により活性値を予測する試みもある²²⁾。

最近、19-置換基の立体化学と活性との関係において興味ある結果が報告された³⁵⁾。化合物 52 と 53 は分子模型図で示されるように、化合物 51 を 19 *R*-、19 *S*-体に分離し、保護基をはずし、酸化して得られた。化合物 53 は顕著な自殺基質型阻害を示したのに対し、52 は拮抗型阻害を示すのみであり、その阻害強度も 53 の 1/10 であった。化合物 52, 53 の X 線結晶構造解析の結果、53 の 19 位の立体配座はエストロン生合成の第 1 行程—19 オキシ体(3)のそれと一致することが判った³⁶⁾。

A 1

THP=tetrahydropyran-2-yl; i) $\text{MeS}^+\text{CH}_2^-$ or $\text{MeS}^+\text{OCH}_2^-$, ii) $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_4^+p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_3^-$, MeOH , iii) Oppenauer oxidation.

B 1

10 β -ヒドロペロオキシ体(55a)も顕著な阻害効果を示したが、この化合物も 3 と一致する立体配座をもつことが X 線構造解析により明らかにされている³⁷⁾。55a は優れた阻害作用を示すが、55b となり、容易に芳香環

化してしまうのでアロマトラーゼ阻害剤として臨床に用いるには不適当であろう。

5. おわりに

シクロヘキサン環の芳香化の化学変化が、重要な生理作用を支配しており、そのメカニズムの解明に向けての研究の過程よりアロマトラーゼ阻害剤の研究が生まれ、発展した。アロマトラーゼ阻害剤は乳がんの治療において、Huggins 博士(1941 年)による内分泌学的治療とは別に、末梢器管組織でのエストロゲン-レベルの低下をその機作とする新しい化学療法の道を開いてきた³⁸⁾。さらに、エストロゲンの関与が背景にあるとされる病症、例えば早発性分娩、更年期の神経病症、前立腺肥大症、前立腺腫瘍等の領域でも検討が進んでいる。この分野の発展とその医学への良き貢献を祈って、稿を終える。

(昭和 62 年 10 月 5 日受理)

文 献

- 1) L. Fieser, M. Fieser, "Steroids" p.450, Reinhold Pub. Co., (1959) New York, U.S.A.
- 2) B. Baggett, L.L. Engel, K. Savard, R.I. Dorfman, *J. Biol. Chem.*, 218, 931 (1956)
- 3) T. Morato, K. Raob, H. Brodie, M. Hayano, R.I. Dorfman, *J. Am. Chem. Soc.*, 84, 3764 (1962)
- 4) E. Hahn, J. Fishman, *J. Biol. Chem.*, 259, 1689 (1984)
- 5) E. Caspi, J. Wicha, T. Arunachalam, P. Nelson, G. Spiteller, *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 7282 (1984)
- 6) D.F. Covey, W.F. Hood, *Concer Res.*, 42, 3327 s (1982)
- 7) D.E. Stevenson, J.N. Wright, M. Akhtar, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1985, 1078
- 8) E.A. Thompson, K.P. Siiteri, *J. Biol. Chem.*, 249, 5364 (1974); D. Hendeson, G. Norbistrth, U. Kerb, *J. Steroid Biochem.*, 24, 303 (1986) etc.

- 9) N. Muto, L. Tan, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **136**, 454 (1986)
- 10) F.W. George, S.R. Ojeda, *Endocrinology*, **111**, 522 (1982)
- 11) 松本 (圭), 佐藤 (文), 日本医師会雑誌, **93**, 2243 (1985) 等
- 12) N. Finch, R. Dziemian, J. Cohen, B.G. Steinetz, *Experientia*, **31**, 1002 (1975)
- 13) A.B. Faster, M. Jarman, C.S. Leung, M.G. Rowlands, G.N. Taylor, R.G. Plevey, P. Sampson, *J. Med. Chem.*, **28**, 200 (1985); G. Raymond, R.G. Plevey, P. Sampson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1987**, 2129
- 14) R.W. Hartman, C. Batzl, *J. Med. Chem.*, **29**, 1362 (1986)
- 15) J.T. Kellis, Jr., L.E. Vickery, *Endocrinology*, **114**, 2128 (1984)
- 16) P. Lombardi, A. Crugnala, G. Bariatico, E. di Salle, Inter. Aromatase Conf., March (1987), Miami, U.S.A.
- 17) J.I. Mason, B.A. Murry, M. Olicatt, J.J. Sheets, *Biochem. Pharma.*, **34**, 1087 (1985)
- 18) 米国リリー社; 等, 日本公開, 昭 59-148722 (1984)
- 19) K. Schieweck, U. Regenass, A. Matter, Inter. Aromatase Conf., March (1987), Miami, U.S.A.
- 20) J.T. Kellis, Jr., L.E. Vickery, *Science*, **225**, 1032 (1982)
- 21) J.T. Kellis, Jr., S. Nesnow, L.E. Vickery, *Biochem. Pharm.*, **17**, 2877 (1986); * Fig. 11 の I_{50} (μ M) については, 投与量と活性との相関比を示すもので, それについては L.E. Vickery, *Steroids*, **37**, 91 (1981) を参照されたい。
- 22a) C. Walsh, *Tetrahedron*, **38**, 871 (1982)
- b) *idem*, *Ann. Rev. Biochem.*, **53**, 493 (1984) 註: b) が若干酵素学的な解説がなされている。
- 23) Y. Osawa, C. Yarbough, Y. Osawa, *Science*, **215**, 1249 (1982)
- 24) T. Yamamoto, S. Yoshiji, J. Yasuda, H. Okada et al., *Endocrinol. Japan*, **33**, 527 (1986)
- 25) T. Yamamoto, F. Mukawa et al., *Folio Endocrinol. Jpn.*, **61**, suppl 105 (1985); F. Mukawa, T. Yamamoto, 未発表; F. Mukawa, R.I. Dorfman, H.J. Ringold, *Steroids*, **1**, 9 (1963)
- 26) P.A. Marcoto, C.H. Robinson, *Cancer Res.*, **42**, 3322 s (1982)
- 27) P.A. Marcoto, C.H. Robinson, *Fed. Proc.*, **40**, 1867 (1981); D. Arigoni, M. Akhter, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 185
- 28) European Patent Application No. 129,500 (1982); Schering A.G. (F.R.G.), D. Henderson, G. Norbissath, U. Kerb, *J. Steroid Biochem.*, **24**, 303 (1986)
- 29) A.H. Salnick, *Cancer Res.*, **42**, 2315 s (1982)
- 30) Y.J. Abul-Hajj, *J. Med. Chem.*, **29**, 582 (1986)
- 31) R.W. Bruggmeier, C.E. Snider, R.E. Counsell, *Cancer Res.*, **42**, 3343 s (1982)
- 32) G. Flynn, O.J. Johnston, W.B. Metcalf, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **103**, 913 (1981)
- 33) J.P. Bendarski, D. Pombek, D.S. Nelson, *J. Med. Chem.*, **28**, 775 (1985)
- 34) J.N. Wright, M.R. Calder, M. Akhtar, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 1733
- 35) M.J. Shih, M.H. Carrell, H.L. Carrell, C.L. Wright, J. ÓNeal-Johnston, C.H. Robinson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 213
- 36) W.L. Duax, Y. Osawa, *J. Steroid Biochem.*, **13**, 383 (1980)
- 37) D.F. Covey, W.F. Hood, D.D. Beusen, H.L. Carrell, *Biochemistry*, **23**, 5398 (1984)
- 38) A.M.H. Brodie, L.Y. Wing, P. Goss, M. Dowsett, R.C. Coomes, *J. Steroid Biochem.*, **25**, 859 (1986)