

氏名	北澤式文 きたざわしきふみ
学位の種類	薬学博士
学位記番号	論薬博第36号
学位授与の日付	昭和41年3月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	体内活性化を目的とした PAS 誘導体の薬剤学的研究
論文調査委員	(主査) 教授 掛見喜一郎 教授 高木博司 教授 山科郁男

論文内容の要旨

PAS は in vitro で強い抗結核菌作用を有するにも拘らず、臨床的には1日平均 15g と云う大量の投与を余儀なくされているが、これは体内における PAS の不活性化率が高く、効果的に病巣に到達しえないことによるものと考えられている。

著者は PAS の in vitro における、すぐれた抗結核菌作用を失なうことなく、その化学構造を合理的に改変し、より効果的に病巣へ転送されうような物理化学的性質を備えた誘導体を合成するとともに、化学構造と体内における不活性化の諸要因との関係を明らかにし、in vivo における効果の増強に対する基礎的知見をうることを目的として本研究を行なった。

I PAS エステル誘導体の合成

PAS 誘導体の合成に関する研究は数多いが、4-アミノ基および2-水酸基置換の誘導体では、その抗菌作用は消失し、又そのフェニルエステル類においては安定性において難点のあることが明らかとされている。アルキルエステル類については合成法の比較的容易な低級エステル類のみに限られているが、抗結核菌作用が PAS に比して減少していることから、高級エステル類の合成は全く行なわれていない、又 ω 位置置換アルキルエステル類についても低級のもの2, 3を数えるに過ぎなかった。

著者はアルキルエステル化、特にその炭素鎖の長さ、および ω 位の置換基によってもたらされる種々の性質が PAS の体内における不活性化率の減少を来とし、in vivo における効果の増強に著しく影響するものと考え、これらエステル類の生成条件について種々検討を加えることにより、次に示す12系列107種のアルキルエステル類および ω 位に生物学的活性を有する種々の基を導入した置換アルキルエステル類を系統的に合成することができた。

Alkyl esters	ω -Diethylamino alkyl esters
ω -Hydroxy alkyl esters	ω -Phenylethylamino alkyl esters
ω -Chloro alkyl esters	ω -Diphenylamino alkyl esters

ω -Phenyl alkyl esters

ω -Morpholino alkyl esters

ω -Amino alkyl esters

ω -Pyrrolidino alkyl esters

Alkylene bis esters

ω -Piperidino alkyl esters

II 誘導体の抗菌力

合成した誘導体について人型結核菌 H37Rv 株に対する最低発育阻止濃度を測定した結果、アルキルエステルの場合、低級のものでは抗菌力は PAS に比して著しく減少するが、炭素数の増加に伴い抗菌力は漸増し、炭素数 9 即ち nonyl ester で最高となり、PAS と同程度の効力を示すが、更に炭素数が増加すると再び減少する傾向のあることを認めた。 ω 位置換アルキルエステル類においても、同様の傾向は認められるが、置換基の種類により最適炭素数およびその抗菌力がかなり異なることを認めた。特に hydroxyl 基, diethylamino 基, phenylethylamino 基および diphenylamino 基等の置換エステル類では、最適炭素数における抗菌力が他の置換エステルに比して増強される傾向を示し、diphenylamino pentyl ester の場合は PAS と比較して約 100 倍の抗菌力を示すことを認めた。

III 不活性化の諸要因と誘導体の物理化学的性質

前項で合成した誘導体について、体内における PAS の不活性化の主な原因と考えられる、蛋白結合度、脂溶性および p-Aminobenzoic acid (PABA) との拮抗等に関し PAS との比較的検討を行なった。

PAS は体内において高い蛋白結合度を示し、これが不活性化の原因と考えられている。著者はエステル誘導体の血清アルブミンとの結合度を検討した結果、PAS の血清アルブミン上の結合部位の数が 5 であるのに対して誘導体ではいずれも著しく低下していることを認めた。このことは PAS の高い結合度はその -COOH 基によるもので、結合度を低下するためには、このようなエステル化がきわめて有効な手段であることが明らかとなった。なお会合定数および結合率は一般に炭素数の増加に伴ない漸増するが、置換基により著しく影響を受ける。すなわち会合定数は、phenyl 基, bis 誘導体および diphenylamino 基の導入により、alkyl 基の場合より増加するが、一方 hydroxyl 基, amino 基, diethylamino 基 pyrrolidino 基により逆に減少することが認められた。

結核菌は脂質に富んだ組織内に棲息し、しかもその菌膜は厚い脂肪層であることから、薬物の脂溶性は体内における活性化に重要な影響を及ぼすものと考えられる。

著者は誘導体の脂溶性をその Heptan-pH7.4 リン酸塩緩衝液間の分配係数より検討した結果、PAS は 0.09 であるのに対して、誘導体ではいずれも高い値を示すことを認めた。このことから、誘導体は病巣においてより容易に作用点に到達しうることが考えられる。誘導体相互の間では、炭素数の増加により分配係数は漸次増大するが、その傾向は、置換基により顕著な影響を受け、phenyl 基, bis 誘導体, diphenylamino 基等の導入により、著しく高くなるが、一方 hydroxyl 基, amino 基の導入により alkyl 基に比して低くなることを認めた。

PAS の抗結核菌作用は PABA により著しく阻害され、これが in vivo における不活性化の原因の 1 と考えられる。

著者は誘導体の PABA との拮抗比を検討した結果、PAS では 1 すなわち等モルで拮抗を受けるのに対し、エステル誘導体ではいずれも拮抗比は 0.1 又は 0.01 となり PAS に比して低いことを認めた。この

場合、置換基による影響は顕著でなく、むしろアルキル鎖の炭素数に影響を受け、その増加に伴って拮抗比は減少し、分配係数の7-10付近でその比が0.1から0.01に変わる事が明らかとなった。

IV 体内における誘導体の吸収排泄像

経口投与された薬物が効果的に作用点に到達するためには、そのままの形で、効果的に吸収され、しかも体内変化率の少ないことが望まれる。

すなわち合成した誘導体について消化管中における安定性ならびに消化管よりの吸収率をラット小腸還流法を用いて検討した結果、いずれの誘導体も小腸内において分解されることなく、きわめてすみやかに吸収されることが明らかとなった。すなわち小腸よりの吸収率は腸管のpH領域と考えられる4-7.5の間では、いずれもPASに比して高く、殊にalkyl基、hydroxyl基、chloro基を有する誘導体ではPASの3倍に達する吸収率を示すことを認めた。誘導体相互の間では、炭素数による影響は顕著には認められず、置換基の種類に、より大きく左右されることが明らかとなった。

ついで家兎についてエステル類を経口投与した後、尿中に排泄される遊離のエステル類および総アミノ量を定量し、その体内変化率および血中濃度についての検討を行なった結果、尿中に排泄される遊離エステル量の総アミノ量に対する割合はPASの場合に比してかなり高いことが認められた。このことから、これらエステル類はかなりの量が体内変化を受けることなく、そのままの形で血中に存在しているものと考えられる。また遊離エステルの排泄量が長時間にわたって一定となることからPASに比して著しい作用持続効果を有するものも見出された。これはその誘導体の消化管内での溶解が律速段階となり、徐放性を示したのと考えられる。

以上、著者は種々の ω 位置換PASアルキルエステル誘導体を合成し、それらの化学構造と体内における不活性化の諸要因との関係について種々検討を加えるとともに、生体内における薬物の効果増強に対して有力な基礎的知見を得ることが出来た。

論文審査の結果の要旨

パラアミノサリチル酸(PAS)はin vitroでは強い抗結核菌作用を示すに拘らず、臨床的には1日約15gという大量投与が行われている。

これはPASが吸収が悪く、体内で不活性化率が高く、効果的に病巣に到達し得ないことに原因がある。

北沢はPASが脂溶性が少いため吸収が悪く、消化管内で不安定であり、吸収されたものもタンパク結合度が高く、PABAとの拮抗比が高いことに注目し、これらの欠点の少ない誘導体の合成を試みた。

PASの4位のアミノ基および2位の水酸基置換の誘導体では、その抗菌作用は消失し、またそのフェニルエステル類は安定性に難点がある。北沢はPASのアルキルエステル化、特に炭素鎖の長さ、 ω 位の置換基による影響を考慮して、12系列百数十種の誘導体を合成し、そのうち107種は文献未記載の新化合物である。

これらの誘導体について抗菌力を検討し炭素数と置換基の種類により抗菌力がかなり異なることを認め、特にヒドロキシル基、ジエチルアミノ基、フェニルアミノ基およびジフェニルアミノ基等の置換エステル

類では最適炭素数における抗菌力が PAS に比し同等～百倍に達するものを発見した。

更に PAS の不活性化の諸要因と考えられる，蛋白結合度，脂溶性および PABA との拮抗性を検討し，PAS の欠陥を改善した十数種の化合物を発見した。

これを家兎に経口投与したところ，血中濃度，尿中排泄量，体内変化率は何れも著るしく改善され，作用の持続化を示し，生体内における薬物の効果増強に対し有力な基礎的知見を得た。

本論文は薬物の欠点を改善し，更に有効な薬物を創製するモデルを提供したもので，薬剤学研究の一つの指標を示したものとして意義深く，薬学博士の学位論文として，価値あるものと認定する。