

27PW-am120

DNA切断活性を有する dihydropyrazine (DHP) 類の化学反応性と生物効果
○中原 和秀¹, 武知 進士¹, 山口 忠敏¹(¹崇城大薬)

【目的】我々は、DHP 類が、DNA 切断活性を始めとして諸性質¹⁻³を有することを明らかにしてきた。今回、DHP 類の化学反応性による生物効果を検討するために、反応性を検討し、その際に得られた新規生成物の生物活性を調べた。

【方法】DHP 類と Thiourea 誘導体あるいは ketene 類との反応を試みた。反応生成物は、NMR 及び X 線解析により構造を決定した。反応生成物について、大腸菌への殺菌作用と plasmid pBR322 を用いた DNA 鎖切断活性を検討した。さらに分子軌道計算により反応機構を検討した。

【結果および考察】DHP 類は、反応性が高く、求核性と求電子性の両性質を有することが明らかになり、DHP 類の生体内での挙動が注目される。Thiourea 誘導体との反応により得た Tetraazaindene(TAI)誘導体にも大腸菌殺菌作用が認められ、DHP 類よりも活性が強く、銅の添加によりさらに強くなった。一方 DNA 鎖切断活性は、DHP 類よりも活性が弱く、誘導体の構造によっては活性が消失するものもあった。また銅の添加により活性は幾分強くなるが、銅を添加した DHP 類よりも弱いことが明らかになった。このことから DHP 類と TAI 誘導体では、作用機序が異なることが推測できる。ketene 類との反応により得た β -lactam 付加体の反応機構を解明するため、X 線解析により得た立体構造をもとに分子軌道計算を行ったところ、段階的な反応であることが推測された。今後、抗菌作用が予想される β -lactam 付加体についても生物活性、化学的特性、ラジカル発生の有無について検討を行う。

1. T. Yamaguchi et al., *Biol. Pharm. Bull.*, **19**, 1261-1265(1996).
2. T. Yamaguchi et al., *Biol. Pharm. Bull.*, **26**, 1523-1527(2003).
3. S. Takechi et al., *Biol. Pharm. Bull.*, **29**, 17-20(2006).