

## 有機ゲルマニウム化合物の生理活性と構造との相関

田中 克巳 (神奈川県総合理化学研究所)

田中 恵子 (杏林大学保健学部)

竹内 敬人 (神奈川県理学部)

有機金属化学の合成化学及び触媒化学の分野への貢献は著しい成果を納めつつあるのに対して、その生物科学分野への応用は、生命現象における金属イオンの重要な役割がよく知られているにもかかわらず、まだ十分開発されているとはいえない。

有機金属化合物が生物科学分野で有用な役割を果たす前提は、なんらかの生理活性である。顕著な生理活性を示す有機亜金属化合物としては、古くから知られている砒素化合物、例えばサルバル酸、有機金属錯体としては白金錯体、例えばシスプラチン等が知られている。これらの有機金属化合物を薬品として用いられており、その薬効に疑問の余地はないが、一方、副作用も常に問題となる。

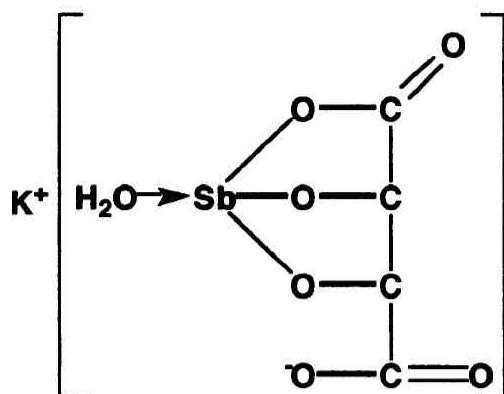
金属性が低い14族元素の化合物は、一般に金属化合物よりも毒性が低い。さらに14族元素無機化合物の中では、ゲルマニウム化合物はスズ及び鉛化合物に比較して比較的毒性が低い。従って有機ゲルマニウム化合物の毒性もまた小さいと思われる。そこで我々は、有機ゲルマニウム化合物の生理作用と構造との相関を系統的に追求することとした。

生理活性を示す有機金属化合物ではその金属元素そのものが活性を示すものではなく、それを含む有機金属化合物全体の構造が活性を示す。従って、その様な構造の化合物が高い生理活性を示すかを予測することは困難であり、経験的な手法を取らざるを得ない。一般的には、すでにその生理活性が確立している化合物をリード化合物をして選び、適宜修飾するという方法が取られている。

我々は上記の手法を参考にはするが、リード化合物を単純に修飾するのではなく、その活性部位（一般には複数）を異なる原子（具体的にはゲルマニウム）で構築した、新しい系を開発しようという試みを行ったので報告する。

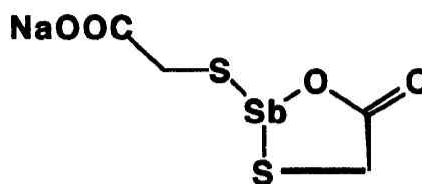
我々がモデル化合物として選んだのは、抗血吸虫剤 (Antischistosomal drugs) として知られている数種の有機Sb化合物 (I)、(II)及び(III)である。これらは分子内にSb-O、Sb-S結合、及び-COOH基を持つので、類似の部分構造をゲルマニウム原子（アンチモン原子の代わりに）からなる類似体を合成してみた。そして、それらのゲルマニウム化合物のMelanoma-B16殺細胞活性、抗菌活性 (*M. luteus*、*B. subtilis* 及び *E. coli* etc) 及び抗leishmania活性を検討した。

Ge-S及びO-Ge-S結合を有する誘導体の合成はDavidson、W、Eetal<sup>\*</sup>により開発された方法に順じて行った。我々はすでに34種の誘導体（構造式は紙面の都合上略した）を合成、上述の生物活性を測定した。残念ながら、これらの化合物の抗菌活性はいずれも低く、抗菌物質としては期待出来ないことが分かった。

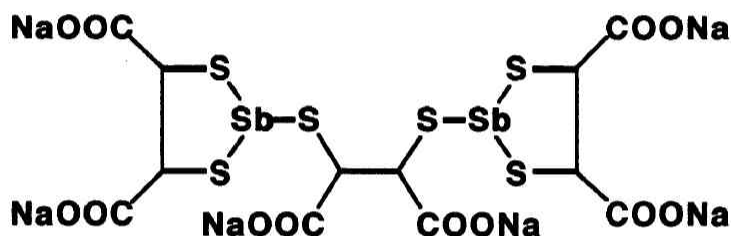


**Antimony Potassium Tetratrate (I)**

**LD<sub>50</sub> in mice : 55 mg/kg s.c, 65 mg/kg i.v**



**Antimony Sodium Thioglycollate (II)**



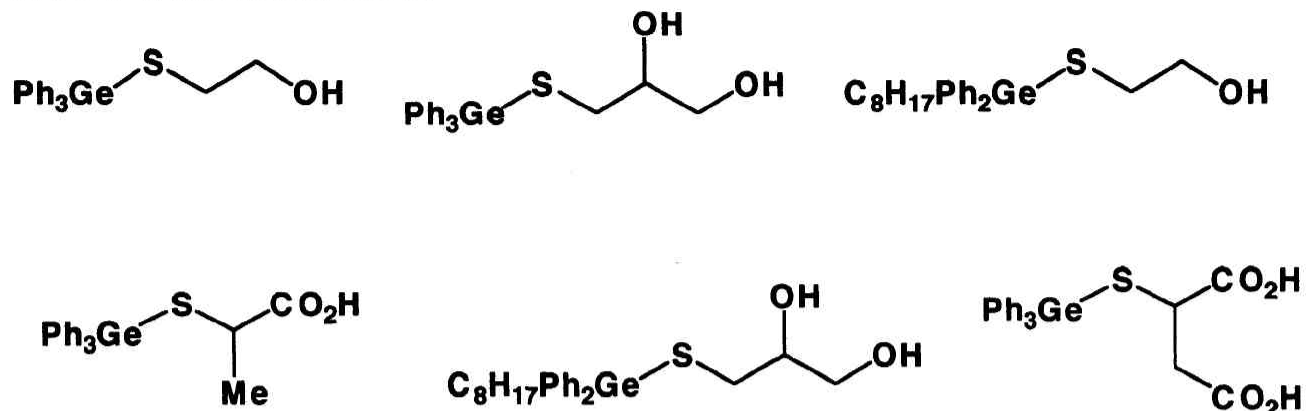
**Stibocaptate (III): LD<sub>50</sub> in mice : 500 mg Sb/kg**

マウス腫瘍B16メラノーマに対する殺細胞作用(細胞増殖阻害率%)で6種の化合物群は顕著な活性[IC<sub>50</sub>(μg/ml)=3.3~13.0]が認められた。Mitomycin Cを用いた同様な試験法では0.2-0.5 μg/mlである。これらの化合物の構造を下記に示した。

これらの化合物群に共通する部分構造はGe-S-C-C-OH、Ge-S-C-COOH、及びGe-S-C-C-COOHである。ゲルマニウム原子上の置換基はフェニル基が最も効果的で、アルキル基の導入により活性は次第に低下した。ゲルマニウムを含む環状構造を持つ化合物には活性が認められなかった。

活性測定に用いた試験法の要点を簡単に記す。4×10<sup>4</sup>個/mlのB16メラノーマ細胞を96穴プレートに200 μl/well入れ37℃でCO<sub>2</sub>インキュベーター内で培養。24時間後、調製した試料を5 μl/wellに添加、更に72時間培養を続け、その後、メタノール固定を行いギムザ液により染色した。次いで0.1N-HClで色素を溶出した後、波長630nmの可視光を用いて吸光度を測定し、コントロールと比較し細胞増殖阻害率を求め殺細胞活性を判定した。更に抗leishmania活性も合わせて検討した。leishmania症は亜熱帯地域、アフリカ、南米等で蚊の一種サンショウバエ(Phlebotomus)により仲介された寄生ベン毛虫が病原体で1-数箇月の潜伏期を経過した後、不規則型の高熱、赤血球の減少、脾、肝の顕著な肥大を

示すのが特徴の感染症である。



この場合も活性を発現するゲルマニウム誘導体はメラノーマB-16で活性を示した化合物と一致した。抗leishmania活性判定で用いた方法は、各試料を希釈して、培養してあるleishmaniaに加え2日間作用させた後、MMT-Assayにより原虫の生死を判定した。原虫が完全に死滅した濃度は  $1.56 \mu\text{g/ml}$  であり、顕著な活性を示す事を確認した。現在、この症状に対する治療薬は前記アンチモン製剤が用いられている。

結論として、メラノーマ B-16に対する殺細胞活性と抗leishmania活性を示す化合物が一致する所から前述の部分構造が活性を示すためには必要である事を確認した。毒性は未だ検討していないが、この様な部分構造を分子内に持つ新規ゲルマニウム化合物を合成、検討すれば新しい機能を示す化合物の検索に対する一助となろう。

---

\*) W. E. Davidson, K. Hills and M. C. Henry, *J. Organomet. Chem.*, 3. 285 (1965).