総説
カンプトテシン系アルカロイドの化学
高山廣光*・ 北島満里子*・ 相見則郎*
Chemistry of Camptothecin and its Related Alkaloids
Hiromitsu TAKAYAMA* , Mariko KITAJIMA* and Norio AIMI*
Overview of the recent progress on the chemical studies of antitumor alkaloid, camptothecin (CPT) ,
and its close relatives is described . This article covers 1) isolation and synthesis of possible biosynthetic
intermediates of CPT starting from an indole alkaloid , strictosamide , 2) recent total synthesis of
racemic and chiral CPT , and 3) a mechanism of anticancer action of CPT using the Topo I-DNA-CPT
ternary complex model, which was proposed on the basis of chemical and biochemical information
combined with the X-ray crystal structure of the complex of Topo I and DNA , as well as recent
medicinal chemistry studies on the development of potent anticancer chemotherapeutics having campt-othecinoid structures.
Key words : Camptothecin , Anticancer alkaloid , Camptothecin biosynthesis, Ophiorrhiza , Indole
alkaloid , Quinoline alkaloid , Total synthesis , DNA Topoisomerase I , Action mechanism
of antitumor activity , Structure-activity relationship
はじめに
ヌマミズキ科植物の喜樹(Camptotheca acuminata) か
ら得られたアルカロイド・Camptothecin (CPT,1)1)
は,強力な抗腫瘍活性やトポイソメラーゼ1阻害活性に
加え,HIV-I に対する活性が認められたことから世界の
注目を集め続け,最近では半合成CPTであるイリノテ
カン,トポテカンが開発され,肺がんなどの治療に医薬
品として使用され始めた。これらに関わる研究成果を纏
めた優れた総説類がいくつか発表されており2),本協会
誌にも49巻11号に寺沢らにより「Camptothecin 誘導
体の合成研究」が執筆され1991年までの研究について詳
しい解説がなされている3)。カンプトテシン系アルカロ
イドの研究はその後ますます活発に展開され,関連論文
はMedline を用いた検索によると過去5年間に1100報
を超えて発表されており,ホットな研究領域であること
が伺われる。本稿では最近数年間に発表されたCPTに
かかわる最新の研究成果を,天然物化学ならびに医薬化
学的研究も含め,有機合成化学的視点に立って総合的に
論述する。
1. カンプトテシン関連新規天然分子の化学
1.1. カンプトテシン関連アルカロイド
CPT(1) の単離が報告されて以来1980年代初頭にか
けて,新たに以下の植物からCPTの発見が報告された。
クロタキカズラ科(Icacinaceae) 植物クサミズキNotha-podytes foetida (Wight) Sleumer (formerly Mappia
fbetida Miers)4), Merilliodendron megacarpum
(Hemsil)Sieum5), キョウチクトウ科(Apocynaceae)
植物 Emtamia heyneana (Wall) T. Cooke6) ,アカネ科
(Rubiaceae) 植物Ophiorrhiza mungos Linn. 7)。 これら
植物からは,現在までにCPT(1)のほか11種のカンプ
* 千葉大学薬学部附属薬用資源教育研究センター
* Research Center of Medicinal Resources
, Faculty
of Pharmaceutical Sciences, Chiba University
 Fig .1 Camptothecin (1).
第 57 巻 第 3 号 (1999)(45)181

トテシン類縁体が単離されている。その内約半数が,A
環部9,10,11位に酸素官能基を有している。また,OPh-iorrhiga. filistipula からはB環部7位にメトキシ基を有
するCPTが見いだされている8)。
我々は,邦産アカネ科Ophiorrhiza 属植物に注目し,
その二次代謝成分の探索を行った結果,チャボイナモリ
(O.pumila),リュウキュウイナモリ(O.kuroiwai) の2
種,とくに奄美 ・琉球列島産希少植物である0.Pumila
がCPT系アルカロイドを特異的に生産することを見い
だし,さらに新規カンプトテシノイドを単離した9"11)。新
規カンプトテシノイドpumiloside(2)9), deoxypumilo-side類(3,4)9,10)は,strictosamide(6) とCPT(1)の
hybrid-typeの化合物であり,CPT(1)の生合成中間体
と考えられた(図2)。
Pumibside(2) 3(S)-Deoxypumiloside (3)
3(R)-Deoxypumiloside (4)
CPT(1)はキノリン骨格を有するものの,モノテルペ
ノイドインドールアルカロイドの生合成共通中間体であ
るstrictosidine(5)より,そのラクタム体であるstric-tosamide(6)を経て生合成されることが実験的に証明さ
れている2a)。しかしながらstriCtOsamide(6)以降の変換
ルートについては未知のままであり,AB環部のイン
ドール環からキノリン環への変換(1),D環のピリドン
環への変形(II),E環部配糖体結合の開裂と周辺部の構
造変換(III)がどのような順序で起こりCPT(1)に至るか
は明らかにされていない。我々が0.pumilaより見いだ
したpumiloside(2),deoxypumiloside類(3,4)の存在
は,strictosamide(6)よりまずAB環部の変換が起こ
り,CPT(1)が生合成されることを示唆するものと考え
られる(スキ-ム1)。
そこで,この仮想生合成ルートに沿った新規カンプト
テシノイドの合成を行い,絶対配置を含めた構造の証明
を行った。すなわち,絶対配置既知であり,CPT(1)の生
合成前駆体であるstrictosamide(6) (3H-α),ならびに
その3位異性体vincosidelactam(7) (3H-B)を用い,
それぞれにっいて化学変換を行った。まずインドール環
の2-7位をNaIO4 にて酸化的に開裂した後,Et3Nで再
閉環してキノリンpam(10,11) へと導き,脱保護して,
pumiloside(2) とその3位エピマー体(12)を得た9)。続
いて7-O-triflate とした後,7位酸素官能基の還元的除
去によりdeoxypumiloside 類(3,4)のテトラアセテー
ト体(13,14)へと導き,これらは天然品をアセチル化し
て得た化合物と完全に一致した10)(スキーム2)。
Deoxypumiloside は,当初1種のみ存在し,その3位
立体配置をstrictosamide(6),pumiloside(2) と同じS
配置(3H-α)と報告したが9),最近の詳細な成分探索の結
果,deoxypumilosideには3S体(3)と3R体(4)の2種
の立体異性体が存在することが明らかとなった。さらに
3R体(4)が3S体(3)より優先的に存在していることが
わかり,以前報告したdeoxypumilosideの3位立体配
Strictosidine (5) Strictosamide (6) CPT(1)
Pumiloside(2) 3(S)-Deoxypumiloside (3)
 Fig.2
Scheme 1
182 (46) 有機合成化学協会誌

(6)
(7)
(8)
(9)

(10)
(11)
(2)
(12)

(13)
(14)
(3)
(4)

置 を 3Sか ら3Rに 訂正す る に至 ったlo)。
Pumiloside (2) に関 して は,C .acuminata12), N. fbetidal3)か ら も単離報告 がなされてい る。
ま た,O.pumila か らは,A環 部10位 に glucosy-loxy基 を有 す るchaboside(15)を 単 離 した14)。 本 化合物 は,天 然 よ り初 めて見 いだ され た配 糖体型 かっA環部 に2個 の酸素官能基 を有す るカ ン プ トテ シンである。 CPT9位,10位 に相当す る位置 にそれぞれメ トキシ基, glucosyloxy基 を有 したA環 部(17)とCPTと 同 じ20S 配 置 と な るキ ラルな既知CDE環 部(18)をFriedlander condensationに よ り縮合 して(15)に 導 く こ と によ り, 絶対配置 を含 めた構造の決定を行 った15)(ス キ ーム3)。

(16) (17)

(18)

(15)

(19)
(20)

Mappicine (19) は,1974年 に1V.fbetidaよ り単離 され た,CPTのA-D 環 部 を有 した アル カ ロ イ ドで あ
る16)(図3)。Mappicine 類 は現在8種(内4種 が配糖 体
と して)知 られ,そ の ほ とん どがN.fbetida よ り見 いだされて い る。 そのう ちの19位 ケ トン体 であ るnothapo-dytine B(20)(mappicineketone)は1996年 にN.fbe-tida よ り単離 ・構造決 定 され たが17),そ れ以前 にmap-picine の アナ ロ グと して合成 されてお り,ヘ ルペ ス ウイルス(HSV-1,2, cytomegarovirus) に対す る選択的な

阻害活性18)が認め られた こ ともあ り,そ の合成が盛ん に が行われている(後述)。
1-2. カ ンプ トテシン含有植物の細胞 ・組織培養研究 C. acuminata よりCPTを 生産する未分化の細胞塊 (カルス)と懸濁培養体の取得に関する研究が協和発酵 グループ19)により報告 されて以来,い くっかのグルー プによりC.acuminata, N. fbetidaに 関 して様々な組織培
養体(不定芽 ・不定根,シ ュー ト,再 生 した植物体など)
について研究が行われている20)。

Scheme 2

Scheme 3

Fig .3

第 57 巻 第 3 号 (1999) (47) 183

O.pumila に関しても細胞 ・組織培養研究を行い,カ
ルス,再生植物体,毛状根の取得に至った。葉部より誘
導し,十分成長させたカルスにおいてはカンプトテシン
をはじめとするアルカロイドの存在が認められなかっ
た21)。代わりに原植物に認められないアントラキノンを
含有していることが明らかとなり,これは,ファイトア
レキシンとして生成されたものと考えられた。カルスを
再分化させて得た再生植物体では,カンプトテシンをは
じめとするアルカロイド類を単離し,カルスにおいて押
さえられていたカンプトテシン生産酵素系の発現を確認
した。また,再生植物体からは新規カンプトテシン9-β-D-glucosyloxycamptothecin (21) を得た22)。本化合物
は,CPTの9位に相当する位置にglucosyloxy 基を有
するA環部(23)と,既知CDE環部のアセテート体(24)
を用いて,chabosideの場合と同様,Friedlandercon-densationにより合成し,絶対配置を含めてその構造を
決定した23)(スキーム4)。
2. カンプトテシン類の合成研究
CPT(1) はその強力な生物活性に加えて,分子内に光
学活性な α-hydroxy lactone (E環) とpyridone(D
環),quinoline (A,B環) が縮合した特異な5環性構造
を持っことからその発見以来多くの合成化学者を魅了し
てきた。これまでに,数多くのCPT全合成が報告され
ているが,それらの合成戦略はスキーム5に示したよう
な,AからFの逆合成経路で分類できる。本稿では1992
(22) (23)
(18)
(24)
(21)
年以降に発表され,最近の新しい有機合成法を巧みに取
り入れることにより,より効率的で実践的な合成ルート
の開発を目指したいくっかの合成例を,AからFの分類
に従って紹介する。
2.1. 連続的ラジカル環化反応を鍵段階とする合成(A
ル-ト)
Curranにより開発された本法は,phenylisonitrile
(1)
Scheme 4
Scheme 5
184 (48) 有機合成化学協会誌

(PhNC)とN-propargyl halopyridone(25) をラジカル
条件下反応させ,CPTのBC環を一段階で構築するとい
う極めて効率的で新規な手法である。1992年に発表され
たいわゆる第一世代の合成においては(スキーム6),
(25)
(26)
(1)
cascade radical cyclizationにより,ABCD環を持つ
Danishefsky の中間体(26)をpyridone 誘導体(25)から
合成し,続いてE環を構築して(±)-CPT合成を短工程
で達成した24)。本ラジカル環化反応はスキーム6中に示
した機構で進行すると考えられている。その後,Curran
らは本法の改良を進め,光学活性なCPTやその各種誘
導体の一般的合成法を確立し,ごく最近発表した(第二
世代の合成法,スキーム7)25)。まず,光学活性な α-hydroxy lactone 環を持っpyridone誘導体(33)を合成
した。すなわち,pyridine誘導体(27)のdirected lithia-tion によるホルミル化とヨウ素化(Comins法,後述)に
よりアルデヒド(28)を得,crotyl alcoholによる還元的
エーテル化で(29)を調製した。続くHeck反応で得た環
状エノールエーテル体(30)をSharplessの不斉ジヒド
ロキシル化反応に付した。不斉リガンドとしては
DHQD-PYR (dihydroquinidine-pyridine) が最も良好
な光学収率を与えることが判明した26)。ここで得た
lactolを12/CaCO3で酸化し94%eeの α-hydroxy lac-tone体(31)を合成した。(31)がラジカル環化反応基質
として機能するためには,pyridone 環の6位にハロゲ
ン置換基としてヨウ素が必要であることが,モデル反応
で明らかとなっている。そこで,(31)のTMS基をICl
を用いたipso 置換反応によりヨウ素へ変換した。続い
て(32)をpyridone 環に変換後,窒素にpropargyl基を
導入し,連続的ラジカル環化反応基質としての共通鍵中
間体(34)を合成した。本品をMe6Sn2存在下phenyliso-nitrileとともにsunlamp照射を行うと,(S)-CPTが
収率63%で得られた。なお,スズ化合物は毒性が強くま
た,反応後の分離が困難であることから,その代用とし
て本反応ではtetrakis(trimethylsilyl) silane を用いる
ことができる。
このようにして開発された合成ルートの一般性を示す
たあにいくっかのCPT誘導体が合成された。例えば,
irinotecan(37)は,para置換phenylisonitrile(35)と適
当に置換されたアセチレン基をpyridone窒素上に持っ
化合物(36)をラジカル反応に付すことにより直接的に合
成できる(スキ-ム8)(これまで,irinotecanは天然
CPTから数段階の化学修飾を経て合成されている)。各
(27) (28) (29)
(30) (31) (32)
(33) (34)
(1)
Scheme 6
Scheme 7
第 57 巻 第 3 号 (1999) (49) 185

(35) (36)
(37)
種置換基を持っphenylisonitrileを本法に用いること
により数多くの光学活性CPT誘導体が調製可能となっ
た。
Curran法の特徴は,医薬化学的観点からすると,
CPT 骨格構築の最終段階(連続的ラジカル環化反応)に
必要とされる2っの基質の構造の一部(ベンゼン環置換
基とプロパルギル基)を変えるだけで,直接的に多くの
CPT 誘導体を合成できる点にあると言える。
2-2. AB 環とDE環の縮合による合成(Bルート)
Cominsはピリジン類の直i接的リチオ化に関する独自
の化学を巧みに用いることにより,極めて短工程な
CPT合成ルートを開発した。 「(S)-CPTの9段階合成 」
として1994年に発表された方法(スキーム9)27)は,(38)
から調製したエトキシメトキシ基を持っピリジン誘導体
(39)のワンポット反応によるアルキル化とヨウ素化を鍵
段階としている点が特徴である(Cominsの初期のCPT
合成では(39)の代わりにメトキシピリジン体を用いてい
るため,より多段階を必要としている28))。まず(39)をt-BuLiでリチオ化し,これをformamide誘導体でトラッ
フ.すると α-aminoalkoxideがinsituで生成する。さら
に,n-BuLiを作用させることにより,ジアニオン中間
体(40)が形成される(4位での α一aminoalkoxidedirec-tedlithiation)。これにヨウ素を反応させ続いてNaBH4/
H20で処理するとアルコール体(41)が41%の収率で得
られる。(41)をBF3・Et20で処理することにより1,3-
dioxane(42)とし,ハロゲン/リチウム交換で生成した
アニオンに(－)-trans-2-(α-cumyl)cyclohexanol
((-)-TCC)を不斉補助基に持っ α-ketobutylateを反
応させると88%deのアルコール体(43)が得られる。ク
ロマトによる分離後,塩酸水溶液で,処理すると光学的
に純粋なラクトン体(44)が得られる。接触還元で脱クロ
ル化し,CPTのDE環に相当するユニット(45)を合成
した。次に,2-bromoquinolineから調製したアルコー
ル体(46)とピリドン体(45)を光延法で縮合した後,ラジ
カル環化あるいはHeck法でC環を形成することによ
り(S)-CPT合成を達成した。
別途発表された 「(±)-CPTの6段階合成 」29)では,2-
methoxypyridine(48)を出発原料とし,mesityllith-iumを用いたリチオ化とそのホルミル化,さらに2度目
(38)
(39) (40)
(41)
(42) (43) (44) (45)
(46)
(45)
(47)
(1)
Scheme 8
Scheme 9
186 (50) 有機合成化学協会誌

の リチ オ化 にお いて はCeC13存 在下 α-ketobutylateで
C4 位 に直接 的 にア ルキ ル化 を行 っ て い る(前 述 の スキ ー ム9の ルー トで は一旦C4位 の ヨ ウ素 化 を経 て いる)。 得 られた ラ ク トール体(49)をMeerwein-Ponnd-orf-Verley 還元 に付 した後,ラ セ ミの ピリ ドン体(45) に変 換 してい る(ス キ ーム10)。
Glaxo グル ー プ はComins 中 間 体(45)をSharpless
のAD法 を用 いて不斉 合成 してい る30)。

(48)
(49)

(50) (±)-(45)

2.3. ピ リ ドン(D)環 形成 反応 を鍵 と した合 成(Cル-
ト)
Ciufolini はエ ノ ン類 とcyanoacetamide の縮 合 による2-pyridone 形成 反応 をCPT合 成 に組み込 む こ と によ り,dimethyl ethylmalonateか ら10段 階,通 算収率
30%と い う高 効率的合成 ルー トを開発 した31)(ス キ ー ム
11)。 まず,ピ リ ドン環形成 に必要なユニ ッ ト,す なわ
ち,光 学活性 な四級炭素 を含 むエ ノ ン(57)を 以下 のよ う
に調製 した。Quinoline(54)のcarbomethoxylationと
プロ ム化/メ タ ノ リシスを経てphosphonate (56)を 合成
した。 一方,dimethyl ethylmalonate か ら調製 した
prochiralな 三級 アルコ ールのMOM体(51)のpigliver
esteraseに よ る不斉 加水分解 で光学 活性 な カルボ ン酸 (52)(＞98%ee)を 得,こ れを アルデ ヒ ド(53)へ 変換 した。(53)とphosphonate(56)の 縮 合で鍵 エ ノ ン体(57) を合成 した。 本品 にcyanoacetamideを 付加 させた後,
酸化条件下でpyridone環 形成反応 を行 い,さ らに酸処
理 す る こ と で,γ-lactone体(60)が 得 られ た。 最 後 に lactoneのLuche還 元 と酸処理 によ り(S)-CPT(1)が 得られた。

(51) (52) (53)

(54) (55)

(53)

(56)

(57) (58) (59)

(60) (61)

(1)

Scheme 10

Scheme 11

第 57 巻 第 3 号 (1999) (51) 187

2.4. Friedlander 縮合による合成(ル-ト D) Anthranylaldehyde とCDE環 部に相当す る3環 性化合物を縮合させ る ことによる合成法 はこれまでに
CPTや 多 くの誘導体合成 に汎用されてきた。 本法の有
用性 に関 しては総説3)を参照されたい。Friedlander 縮合に用い られる光学活性な3環 性化合物(18)の 合成はラセ ミ体の光学分割法と不斉合成法に分類される。 前者に関する最近の報告例としては,三 級アセテー ト体(62)の酵素による不斉加水分解がある32)。すなわち,ラ セ ミ体
(62) を リン酸緩衝液と酢酸エチル中パパインで処理する
と(R)ｰア ルコール体(63)が49%の 化学収率,98%の 光
学収率で,ま た,(S)-ア セテー ト体(62)が 化学収率
50%,光 学収率99%で 得 られる(スキーム12)。

(±)-(62) (R)-alcohol (63) (S)-acetate (62)

3環 性CDEi環 化合 物(18)の 不斉 合成 に関す る最近 の
報告例を紹介す る。 市販 のcitrazinicacid(64)か ら数段
階で アルデ ヒ ド体(65)へ と導 き,さ ら にカル ボニル化 と
オ レフ ィ ン化で ビニル体(66)を 調製 した。OsO4に よ る
酸化 で ラセ ミの ジオ ール体(67)と し,Lipase(Amano
PS-30)に よ る 分割 で(S)-ジ オ ール体(68)と(R)-ア セ
テー トを得た。(68)か らlactone環,さ らにC環 を構築
して光学 活性 な3環 性化 合物(18)を 合成 した33)(ス キ-
ム13)。Jewら はプロ キ ラルな3環 性 ビニルエーテル体
(69)の 不斉 ジ ヒ ドロ キシル化で82%eeの アルコ ール体
を得てい る34)。 また,Lactone体(70)のDavis試 薬 によ
る不斉水 酸化 では,三 級 アルコ ール体が34%eeで 得 ら
れた(当 研究 室未発表 デー タ)。
2.5. ABC 環 とE環 の縮合 によ る合成(ル-トE)
Quinoline環 を 含 むABC環 とE環 に相 当 す る 1ac-
tone体 との縮 合 によ る集約 的ルー トはCorey の先駆的
な合成 で知 られてい る が,そ の後,Raoはlactone環 誘
導 体の合成 に改良 を加 え,位 置選択的な合成法 を発表 し
た35)(ス キ-ム14)。 すなわ ち,acetylene誘 導体(71)と
4-methyl-5-ethoxyoxazole (72)と のDiels-Alder(D-
A)/retro D-A 反 応によ りethoxyfuran (73)を 合成 し,
δ-lactone 環形成後furan環 のMnO2酸 化 で位置選択 的
にlactone-lactol (75)を 得 た。 これをpseudoacidchl-

Citrazinicacid (64) (65) (66)

(67>

(S)-diol(68)
(18)

(69) (70)

(71) (72) (73)

(74) (75)

(76)

(77)

(1)

oride(76)に 変換後,3環 性 ア ミ ン(77)と 縮合 し,(±)-
CPT(1)へ と導 いてい る。
2.6. 分子 内Michael付 加 反応 を含む リニ ア ー な合成
法(ル ー トF)
Chavanら は,ま ず,Glycineか ら容易 に調製可能 な
carbamate(78)とacrylateと のMichael-Dieckmann

Scheme 12

Scheme 13

Fig .4

Scheme 14

188 (52) 有機合成化学協会誌

縮合 によ り3-pyrrolidinone(79)を 得 た。 脱炭酸 とFri-
edlander縮 合 でquinoline体(80)と した後 に,側 鎖 を Michael受 容体 と して機能 す る α-ethylacrylate(81)へ
と変換 した。 窒素の保護基を除去後,マ ロ ン酸残基を付
加 させ,分 子 内Michael反 応基質(82)を 調製 した。NaH
で処理 してD環 を形成 して(83)と した後,こ れを芳香化
してpyridone環 へ導 き,さ らに芳香族 エステル基の選択 的還 元 を経てCPTへ と導いた36)(ス キ ーム15)。Gly-
cineか ら数 えて14段 階 を必要 とす るが,そ れぞれの段
階で使用 する試薬が安価で取 り扱いやすい ものばか りであ る。

(78) (79)

(80)

(81) (82)

(83)

(1)

2.7.Mappicineketone(MPK)の 合成
1990年 代の半 ばにMPKに 特異な抗ウイルス活性が見いだされてから,そ の合成研究がにわかに盛んになった。 これ らをCPTか らの化学変換法 と全合成に分類 して紹介する。
CPT の化学変換によるMPKの 合成
Kingsbury は,CPTをDMF中NaN 3 存在下加熱す
ると,CO2ガ スの発生を伴いながらMPKに 変換される
こ とを見いだ した37)(スキーム16)。 その後,Wood らは
CPT をtriglyme 中で加熱するだけでMPK に変換される こ とを見いだ した38)。さ らに,microwave 照射 で MPKへ と変換する方法 も発表されている39)。

Camptothecin (1) (84)

Mappicineketone (20)

MPK 類の全合成
Bogerは,逆 電子 要求 型D-A反 応 をpyridone環 形
成 の鍵段 階 と したMPKの 簡 便 な全合 成 を発 表 した40) (ス キ-ム17)。 上 記 のCiufolini合 成 中 間 体(56)に ethylglyoxylateを 作用 させ α,β-不飽和 γ-ketoester
(85)を 調製 し,こ れにTiCl4存 在下methanesulfonam-
ideを 反 応 させ る と鍵 と な るN-sulfonyl-1-aza4,3-butadiene(86)が 得 られた。 本 品を1,1-dimethoxy-1-propeneと 作用 させ る と室温でD-A反 応が進行 し,不安定な環化成績体(87)を 与えた。粗生成物 をt-BuOKで

(56)

(85)

(86) (87)

(88)

(89)

Scheme 15

Scheme 16

Scheme 17

第 57 巻 第 3 号 (1999) (53) 189

処理して芳香化して(88)へ変換後,Grignard 試薬でエ
チル基を導入した。最後に(89)を酸,続いて塩基で処理
するとMPK (20) が得られた。
Comins41) およびCurran 42) は,それぞれ,CPT合成
に用いた独自の方法論をMPK合成に適用している。ま
た,SmithKline-Beecham グループは,1,2,4-triazine
を用いた逆電子要求型D-A反応を利用してA環の欠如
したMPK誘導体を合成している18)。
3. CPT の作用発現機構と医薬化学的研究
3.1. 分子レベルでの活性発現機構の考察
CPT は1型DNAトポイソメラーゼ(TopoI) とDNA
の共有結合複合体に作用してこれを安定化し,DNA合
成を抑制することにより抗腫瘍効果が発揮されると考え
られている43)。この説を明確に支持する画期的な論文が
最近のScience 誌に発表された44)。ワシントン大学の研
究グループはヒトTopoI と22塩基対DNAから形成さ
れる複合体のX線結晶解析に成功した。TopoI がDNA
を取り巻く形で複合体を形成し,さらに酵素中のアミノ
酸残基 ・Tyrosine723のフェノール性水酸基がリン酸
エステルを攻撃することにより一方のDNA鎖が糖部
5'側で切断されていることがわかった(図5中のDNA/
TopI Covalent complex)。通常の生体反応ではこのプ
ロセスによってDNAが高次構造を変化させ,DNAの
複製をはじめとした種々の代謝を行った後に,再びリン
酸エステル結合が形成されて,通常の二重鎖DNAが再
生される。上記X線結晶解析で得られた三次元構造と
これまで蓄積されてきた化学的,生化学的知見を基に,
CPT がTopoI/DNA 共有結合複合体のポケットに収
まった計算モデルが提案されている(図5中のDNA/
Fig. 5
190 (54) 有機合成化学協会誌

Topo I/CPT 三者複合体モデル)。本モデルでは, CPT
の近傍にある官能基,例えば切断されたDNA鎖側のグ
アニン残基がCPT の AB 環とスッタキングを形成し,
さらにいくつかのアミノ酸残基と CPT が水素結合を形
成するなどして,三者複合体が安定化されていることが
解析されている。このCPT/Topo I/DNA 複合体モデル
では切断された5'水酸基とリン酸エステル部が4.5 A
以上離れてしまうたあ,切断されたDNA鎖の再結合が
妨げられ,その結果,Topo Iが共有結合複合体としてト
ラップされてしまうと考えられている。
3.2. 最近の医薬化学的研究
緒言でも触れたように,CPTは強力な抗腫瘍活性を
有し化学療法剤としての大きな可能性が示唆されたが,
CPT 自身が併せ持っ難溶性と強い毒性によって,当初
開発が断念された。その後,毒性軽減と難溶性の改善の
たあ種々の誘導体が合成され,イリノテカンやトポテカ
ンの開発につながった。初期の構造活性相関に関する研
究は,参考文献3)を参照されたい。本稿では,より有効な
活性や物性を持っCPT 誘導体開発を目指して行われた
最近の研究例について紹介する。
初期の構造活性相関研究によりCPTのB環7位ある
いはA環9位に置換基を導入することで活性が増強さ
れることが指摘された。この知見を基に多くのユニーク
な構造のCPT誘導体が合成された。例えば,6環性構造
を持ち,強力な活性を示す(90)45)や(91)46)が報告され
た。また,7位にシリル基を有する化合物(silatecans)
類47)や抗ガン剤として知られるetoposide の誘導体を連
結させたハイブリッド型化合物(92)48),さらにはE環が
7員環を持っ化合物49)など種々のCPT誘導体50)が合成
された。
CPTのE環は α-hydroxylactone構造を保持するこ
とが活性維持に必須であることが知られていたが,この
安定化に関する研究も報告されている51)。
また,DNAへの選択的結合性の向上を目指してCPT
の10位にpolypyrrolecarboxamide (lexitropsin) を
DNA のminor-groove 結合基として導入した誘導体
(93)52)やオリゴヌクレオチドを適当な長さのスペーサー
で10位に結合させた化合物(94)53)も登場した。
イリノテカンは生体内のエステラーゼで加水分解され
た後に効力を発揮するいわゆるプロドラッグとして開発
されたが,その他CPT のプロドラッグ誘導体もいくつ
か報告されている54)。我々は,10-hydroxy-CPT に各種
長鎖脂肪酸をエステルの形で結合させた化合物(95)を調
製してそのcarboxylesterase水解活性を評価し,これ
ら化合物類がプロドラックとして機能する可能性を見い
(90) (91)
(92)
(93)
(94)
(95)
だすことができた55)。
おわりに
以上,CPT 生合成のなぞを解くと考えられる新しい
天然アルカロイドの化学,最近相次いで報告された
CPT の全合成,さらにCPT の活性発現機構と最新の医
薬化学的研究について概説した。30年以上も昔に見いだ
されたCPTが天然物化学,有機合成化学,生物有機化
学そして医薬品開発に携わる研究者を魅惑し続けてき
た。本稿を通して述べたように,1つの天然有機化合物
を基盤に多くの分野にまたがる学問的新知見 ・発見や実
用的成果がもたらされた事実からCPTの持っscien-tific significance をご理解いただけたかと思う。最後
に,本稿に紹介させて頂いた我々の研究に関する共同研
究者の諸氏(文献に記載)と文部省科学研究費の助成に対
して感謝いたします。
(平成10年11月10日受理)
文献
1) M.E. Wall, M.C. Wani, C.E. Cook, K.H.
Palmer, A .T . McPhail, G.A. Sim, J. Am.
Fig .6
第 57 巻 第 3 号 (1999) (55) 191

Chem . Soc . , 88 , 3888 (1966)
2) (a) J.C. Cai, C.R. Hutchinson, "The Alkaloids : Chemistry and Pharmacology" , ed. by A. Brossi, Academic Press, New York, 1983, Vol. 21, p.101 ; (b) M.E. Wall, M.C. Wani, "Mono-terpenoid Indole Alkaloids" , ed. by J.E. Saxton, John Wiley & Sons, Chichester, 1994, Supple-ment to Vol.25, Part 4, Chapter13, p.689; (c) M.E. Wall, M.C. Wani, J. Ethnopharmacol . , 51 , 239 (1996) ; (d) M. Boisseau, S. Guichard,
P. Canal, R. Bugat, Exp. Opin. Invest. Drugs, 5, 613 (1996) ; (e) M.E. Wall, M.C. Wani, "The Alkaloids : Chemistry and Biology" , ed. by G.A. Cordell, Academic Press, San Diego, 1998, Vol.50, p.509
3) 寺沢 弘文, 江島明男, 杉森正道, 有合化, 49, 1013 (1991)

4) T. R. Govindachari, N. Viswanathan, Indian. J. Chem., 10, 453 (1972)
5) M. Arisawa, S.P. Gunasekera, G.A. Cordell, N.R. Farnsworth, Planta Medica, 43, 404 (1981)
6) S.P. Gunsekera, M.M. Badaw, G.A. Cordell, N.R. Farnsworth, M. Chinis, J. Nat. Prod.,
42, 475 (1979)
7) S. Tafur, J.D. Nelson, D.C. DeLong, G.H. Svoboda, Lloydia, 39, 261 (1976)
8) D. Arbain, D.P. Putra, M.V. Sargent, Aust. J. Chem., 46, 977 (1993)
9) N. Aimi, M. Nishimura, A. Miwa, H. Ho-shino, S. Sakai, J. Haginiwa, Tetrahedron Lett., 30, 4991 (1989)
10) M. Kitajima, S. Masumoto, H. Takayama, N. Aimi, Tetrahedron Lett., 38, 4255 (1997)
11) 相見則 郎,フ ァルマ シア, 31, 1363 (1995)

12) B.K. Carte, C. DeBrosse, D. Eggleston, M. Hemling, M. Mentzer, B. Poehland, N. Troupe, J.W. Westley, S.M. Hecht, Tetrahe-dron, 46, 2747 (1990)
13) T.-S. Wu, Y.-L. Leu, H.-C. Hsu, L.-F. Ou, C.-C. Chen, C.-F. Chen, J.-C. Ou, Y.-C. Wu, Phytochem., 39, 383 (1995)
14) N. Aimi, H. Hoshino, M. Nishimura, S. Sakai, J. Haginiwa, Tetrahedron Lett., 31 , 5169 (1990)
15) N. Aimi, M. Ueno, H. Hoshino, S. Sakai, Tetrahedron Lett., 33, 5403 (1992)
16) T.R. Govindachari, K.R. Ravindranath, N. Viswanathan , J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1974, 1215
17) T.-S. Wu, Y.-Y. Chan, Y.-L. Leu, C.-Y. Chern, C.-F. Chen, Phytochem., 42, 907 (1996)

18) I. Pendrak, S. Barney, R. Wittrock, D.M. Lambert, W.D. Kingsbury, J. Org. Chem.,
59, 2623 (1994)
19) (a) K. Sakato, H. Tanaka, N. Mukai, M. Misawa, Agr. Biol. Chem., 38, 217 (1974); (b)
K. Sakato, M. Misawa, ibid., 38 , 491 (1974)
20) (a) 須藤浩,長 谷川 由紀,松 永祐士, 特開平 平3

-272628 ; (b) Mitsui-Toatsu-Chem , J apanese patent 01191688; (c) A.J. van Hengel, R.M. Buitellar, H.J. Wichers, "Biotechnology in Agri-culture and Forestry", ed. by Y.P.S. Bajaj, Spr-inger-Verlag, Berlin, 1994, Vol.28, Medicinal and Aromatic Plants 1/11, p.98
21) M. Kitajima, M. Nakamura, M. Ohsawa, M. Ueno, H. Takayama, J. Stockigt, N. Aimi, Phytochem., 48, 107 (1998)
22) M. Kitajima, M. Nakamura, H. Takayama, J. Stockigt, K. Saito, N. Aimi , Tetrahedron Lett., 38, 8997 (1997)
23) M. Kitajima, M. Nakamura, A. Watanabe, H. Takayama, N. Aimi, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1998, 389
24) D.P. Curran, H. Liu, J. Am. Chem. Soc., 114, 5863 (1992)
25) H. Josien, S.-B. Ko, D. Bom, D.P. Curran, Chem. Eur. J., 4, 67 (1998)
26) D.P. Curran, S.-B. Ko, J. Org. Chem., 59, 6139 (1994)
27) D.L. Comins, H. Hong, G. Jianhua, Tetrahe-dron Lett. , 35, 5331 (1994)
28) D.L. Comins, M.F. Baevsky, H. Hong, J. Am. Chem. Soc., 114, 10971 (1992)
29) D.L. Comins, H. Hong, J.K. Saha, G. Jia-nhua, J. Org. Chem., 59, 5120 (1994)
30) F.G. Fang, S. Xie, M.W. Lowery, J. Org. Chem., 59, 6142 (1994)
31) (a) M.A. Ciufolini, F. Roschangar, Angew. Chem. , Int. Ed. Engl. , 35, 1692 (1996); (b) idem, Tetrahedron, 53, 11049 (1997)
32) A. Imura, M. Itoh, A. Miyadera, Tetrahedron: Asymmetry, 9, 2285 (1998)
33) K.E. Henegar, S.W. Ashford, T.A. Baugh-man, J.C. Sih, R.-L. Gu, J. Org. Chem. , 62, 6588 (1997)
34) S. Jew, K. Ok, H. Kim, M.G. Kim, J.M. Kim, J.H. Hah, Y. Cho, Tetrahedron : Asym-metry, 6, 1245 (1995)
35) A .V.R. Rao, J.S. Yadav, M. Valluri, Tetrahe-
dron Lett. , 35, 3613 (1994)
36) S.P. Chavan, M.S. Venkatraman, Tetrahe-
dron Lett. , 39, 6745 (1998)
37) W.D. Kingsbury, Tetrahedron Lett., 29, 6847
(1988)

192 (56) 有機合成化学協会誌

38) J.M.D. Fortunak, A.R. Mastrocola, M. Melli-nger, J.L. Wood, Tetrahedron Lett., 35, 5763 (1994)
39) B. Das, P. Madhusudhan, A. Kashinatham, Bioorg. Med. Chem. Lett., 8, 1403 (1998) ; (b) idem, Tetrahedron Lett., 39, 431 (1998)
40) D.L. Boger, J. Hong, J. Am. Chem. Soc., 120, 1218 (1998)
41) D.L. Comins, J.K. Saha, J. Org. Chem., 61 , 9623 (1996)
42) H. Josien, D.P. Curran, Tetrahedron, 53, 8881 (1997)
43) (a) Y.-H. Hsiang, R. Hertzberg, S.M. Hecht, L.F. Liu, J. Biol. Chem., 260, 14873 (1985);
(b) A .L .B. Bodley, T.A. Shapiro, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92, 3726 (1995) ; (c) X. Wang, L.-K. Wang, W.D. Kingsbury, R.K. John-son, S.M. Hecht, Biochem., 37, 9399 (1998);
(d) Y. Fan, J.N. Weinstein, K.W. Kohn, L.
M. Shi, Y. Pommier, J. Med. Chem., 41 , 2216 (1998)
44) M.R. Redinbo, L. Stewart, P. Kuhn, J.J. Champoux, W.G.J. Hol, Science, 279, 1504 (1998)
45) (a) M.J. Luzzio, J.M. Besterman, D.L. Emer-son, M.G. Evans, K. Lackey, P.L. Leitner,
G. McIntyre, B. Morton, P.L. Myers, M. Peel, J.M. Sisco, D.D. Sternbach, W. Tong,
A. Truesdale, D.E. Uehling, A. Vuong, J. Yates, J. Med. Chem., 38, 395 (1995); (b) F.G. Fang, D.D. Bankston, E.M. Huie, M.R. Joh-nson, M.-C. Kang, C. S . LeHoullier, G.C.. Lewis, T.C. Lovelace, M.W. Lowery, D.L. McDougald, C.A. Meerholz, J.J. Partridge,
M.J. Sharp, S. Xie, Tetrahedron, 53, 10953 (1997)
46) M. Sugimori, A. Ejima, S. Ohsuki, K. Uoto, I. Mitsui, Y. Kawato, Y. Hirota, K. Sato, H. Terasawa, J. Med. Chem., 41 , 2308 (1998) and references cited therein.
47) H. Josien, D. Bom, D. P. Curran, Y.-H. Zheng, T.-C. Chou, Bioorg. Med. Chem. Lett., 7, 3189 (1997)
48) K.F. Bastow, H.-K. Wang, Y.-C. Cheng, K. -H. Lee, Bioorg. Med. Chem., 5, 1481 (1997)

49) O . Lavergne, L. Lesueure-Ginot, F.P. Rodas, D.C. H. Bigg, Chou, Bioorg. Med. Chem. Lett., 7, 2235 (1997)
50) (a) K. Lackey, D.D. Sternbach, D.K. Croom, D.L. Emerson, M.G. Evans, P.L. Leitner, M.
J. Luzzio, G. McIntyre, A. Vuong, J. Yates, J.M. Besterman, J. Med. Chem., 39, 713 (1996) ; (b) I. Candiana, A. Bedeschi, W. Cabri, F. Zarini, G. Visentin, L. Capolongo,
C. Geroni, M. Ciomei, Bioorg. Med. Chem. Lett., 7, 847 (1997); (c) S. Jew, M.G. Kim, H.

-J. Kim, E.-Y. Rho, H. Park, J.-K. Kim, H. -J. Han, H. Lee, ibid., 8, 1797 (1998); (d) K. Lackey, J.M. Besterman, W. Fletcher, P. Lei-tner , B. Morton, D.D. Sternbach, J. Med. Chem., 38, 906 (1995); (e) D.E. Uehling, S.S. Nanthakumar, D. Croom, D.L. Emerson, P.
P. Leitner, M.J. Luzzio, G. McIntyre, B. Morton, S. Profeta, J. Sisco, D.D. Sternbach, ibid., 39, 1106 (1996)
51) (a) J. Fassberg, V.J. Stella, J. Pharm. Sci., 81 , 676 (1992); (b) T.G. Burke, Z. Mi, J. Med. Chem., 36, 2580 (1993) ; (c) K. Akimoto, A. Kawai, K. Ohya, Chem. Pharm. Bull., 42, 2135 (1994); (d) T.G. Burke, Z. Mi, J. Med. Chem., 37 , 40 (1994); (e) D. Yang, J.T. Strode, H.P. Spielmann, A .H . Wang, T.G. Burke, J. Am. Chem. Soc., 120, 2927 (1998)
52) R. Zhao, N.H. Al-Said, D.L. Sternbach, J. W. Lown, J. Med. Chem., 40, 216 (1997)
53) M. Matteucci, K.-Y. Lin, T. Huang, R. Wagner, D.D. Sternbach, M. Mehrotra, J.M. Besterman, J. Am. Chem. Soc., 119, 6939 (1997)
54) (a) R.B. Greenwald, A. Pendri, C.D. Con-over, C. Lee, Y.H. Choe, C. Gilbert, A. Mar-tinez, J. Xia, D. Wu, M. Hsue, Bioorg. Med. Chem., 6, 551 (1998) and references cited there-
in ; (b) Z. Gao, N. Harris, A. Kozielski, D.
Vardeman, J.S. Stehlin, B. Giovanella, J.
Med. Chem., 41, 31 (1998)
55) H. Takayama, A. Watanabe, M. Hosokawa,
K. Chiba, T. Satoh, N. Aimi, Bioorg. Med.
Chem. Lett., 8, 415 (1998)

第 57 巻 第 3 号 (1999) (57) 193