

微生物由来の制癌性物質—最近のとりくみ

吉本 明弘

広島大学生物生産学部, 東広島市 739-8528

2000年6月30日 受付

1. はじめに

癌化学療法学会が発足したのは昭和49年3月で、既に26年が経過するが、昨年の25周年記念号の序文に、創刊号の冒頭で述べられた故黒川利雄教授（東北大学医学部）の以下の文面が引用されている—「癌の化学療法が臨床の場に持ち込まれてからもうそろそろ30年に近い歳月が流れようとしている。その間の癌の化学療法のなしとげた進歩の跡を振り返ってみると、誠に目覚ましいものがある。今日、癌のある種のもはたとえ進行したもので、あるいは再発したもので、化学療法によって治癒されることが必ずしも不可能ではない」。その後の癌化学療法の進歩は顕著なものがあるが、しかし、様々な試みを経て、ようやくその道にも疲れを覚えつつある現状となっている一序文を引用した臨床医の現在の癌化学療法に対する感慨が述べられている。

癌を薬で治す化学療法の試みは、昭和20年代、すなわちペニシリンやストレプトマイシンの華々しい登場の頃、既に始められていた。第二次世界戦争の終りに毒ガス兵器として使用していたマスタードガスからヒントを得て造られた Nitrogen mustard (1945) が最初の制癌剤で悪性リンパ腫の治療に使用された。その後偶然に発見された antifolate 剤の Methotrexate (1950), 米ウイスコンシン大癌研の故Helderberger 博士によって合成された 5-Fluorouracil (5-FU) (1955), 日本で発見された Mitomycin (1956) 等は初期に開発された制癌剤ではあるが、現在でも使用されている主剤の一つである。癌の治療には、外科的療法、放射線療法と化学療法があり、癌が原発部位に限局している初期癌には切除治療が可能であるが、原発部位から多臓器に転移した進行癌、血液癌等の全身癌に対しては癌化学療法以外には治療法はない。癌の化学療法は年々進歩しており、初回入院癌患者の治療成績の推移では1984年の5年生存率は55%で、その後の10年間で6-7%生存率が上昇している。現在、癌化学療法で治癒が可能な進行癌としては、非ホジキンリンパ腫（治癒率35-50%）、ホジキン病（同50%以上）、睾丸腫瘍（同75%以上）、絨毛癌（同90%以上）、卵巣癌（同10-20%）、急性骨髄性白血病（同20%）、小児癌では急性リンパ性白血病（同50%以上）、ウィルムス腫瘍（同50%）等があり、化学療法剤の導入や治療方法の改善により劇的に向上している²⁾。しかし、一方では5年生存率が10%以下の難治癌（肺癌、肝癌癌、膵臓癌など）がある。これらの癌は現在の化学療法では内因性の抵抗性を示し、有効な薬剤が見出されていない。制癌剤は単剤で臨床開発されるが、実際の治療では単剤で用いられるケースは稀で、現在では他剤との併用が普通である。その理論的背景は作用点の異なる薬剤による相乗効果にある。併用療法の確立を含め、癌化学療法では臨床医による様々な投与方法が考案されてきた。完解導入、地固め、強化、維持、補助、術前、救済的、緩和等の名で呼ばれる療法で、癌種、進行度、患者の状態等を考慮した治療法である。新薬の導入や投与方法の改善の努力にも関わらず、今日の癌化学療法の進歩に限界が感じられる状況を呈している。癌の化学療法を更に前進させるためには、これまでとは異なる新しい概念に立った制癌剤の開発を目指す必要がある。癌細胞の分子細胞学的研究が進み、癌抑制の新たな分子標的が明らかにされつつある今日、制癌剤の開発面に新しい展開が出始めている。本稿では、従来からの主要な制癌剤のあらましと、新活性物質の探索について紹介する。なお、母核とする制癌性物質の単離源としては、動物、植物、最近では海洋資源からのものも多数分離されているが、微生物生産物に限定することをお断りする。

2. これまでの制癌剤

現在日本で癌治療に使用されている薬剤は50種に及ぶ。これらは作用面および単離源から、アルキル化剤、代謝拮抗剤、制癌性抗生物質、抗チューブリン剤（植物アルカロイド）、抗ホルモン剤、白金錯体、非特異的免疫賦活剤等に大まかに分類されている。このうち、アルキル化剤、例えば Cyclophosphamide (1957) や Nitrogen mustard がこれに属するが、DNA をアルキル化して正常な DNA 複製を阻止する。代謝拮抗物質としては、DNA 合成を阻害するピリミジンアナログ (5-Fluorouracil, Tegarur など) あるいはチミン合成に係わる葉酸のアナログ Methotrexate がある。代謝拮抗物質は主剤としてではなく、「各種癌疾患の自覚的・他覚的症候の寛解」に、維持療法的に利用される。植物アルカロイドの代表は、つるにちにち草より分離された Vincristine (VCR) と Vinblastine (VBL), 及び Podophyllotoxin 誘導体 Etoposide である。これらは共に、微小管に結合し細胞分裂を阻害して制癌効果を発揮する。ホルモン剤は性ホルモン依存の男性または女性性器癌の治療に用いられる。乳癌の増殖は、細胞表面のエストロゲンレセプターにエストロゲンが結合することによって活性化され、DNA に作用して増殖が起こる。抗ホルモン剤は、この場合エストロゲンがそのレセプターに結合するのを阻害して、癌の増殖を阻止する。Tamoxifen は非ステロイド系の合成抗エストロゲン剤である。最近、高活性 LH-RH 誘導体 Leuprolin が上市され高生産額を記録している。本剤は性刺激ホルモンの産出、放出低下に作用し、卵巣、精巣での同ホルモンに対する反応低下を通してホルモン産生を減少させる。Cisplatin (白金錯体) は1985年に登場した制癌剤で、白金が大腸菌の増殖を阻害することから見出された。アルキル化剤と同様に DNA 内架橋リンクを形成することで制癌作用を発揮するが、卵巣癌、嚔丸腫瘍、膀胱癌、頭頸部癌に高い有効性を示し、現在では癌化学療法の主剤として使用されている。免疫療法剤としては、夢の制癌剤として期待された Interferon は、その効力が望めないことが分かり、限られたケースで制癌剤との併用剤として用いられている。また、非特異的免疫賦活剤としては溶連菌製剤 Picibanil, カワラタケの菌体多糖成分 Krestin, シイタケ子実体の多糖成分 Lentinan, スエヒロタケ菌糸体成分 Sizofiran 等が開発されているが、薬効再評価の結果、その使用が大幅に見直され、生産額は往時の1/4に低下した。現在は術後及び放射線照射後の癌根治方法に供されている。

制癌性抗生物質については、多くは1980年以前の承認薬で1983年承認の Aclaurubicin (ACR) (1975) が一番新しい。すべての放線菌の産物で、Daunorubicin (DNR) (1969), Doxorubicin (DXR) (1969), ACR の3剤は同族の Anthracycline 系抗生物質で、白血病、リンパ種、消化器癌、乳癌、肺癌等の幅広い適応症をもつ。Chromomycin A3 (1962), Neocarzinostatin (NSC) (1966) は、現在ほとんど使用されていない (NSC についてはリビオドール製剤が最近承認された)。Bleomycin (BLM) (1966) は偏上皮癌に有効な薬剤である。Actinomycin D (ACD) (1940) は最古の制癌剤で、ウイルス腫瘍、絨毛上皮癌の治療に使用される。Mitomycin C (MMC) (1956) も古い薬剤であるが、血液癌から各種固形癌に広い適応症をもち、今なお併用剤として使用されている。これらのうちでは固形腫瘍への有効性から DXR が優れており、現在でも白金錯体と並ぶ主要薬として世界的に多用されている。その後、新しい制癌剤抗生物質は開発されておらず、DNR の化学誘導体 Idarubicin, DXR の化学誘導体 Pirarubicin, Epirubicin 及び BLM アナログ (Pepleomycin) 等の第2世代が開発・導入されている。しかし、Etoposide (1985), Cisplatin (1983) が導入されて以降新しい制癌剤の開発が暫く途絶えていたが、最近になって植物由来の二つの大型制癌剤が承認された。ひとつは、北米産イチイの樹皮から抽出した Taxol (Paclitaxel)³⁾ で難治性の卵巣癌に劇的に作用した。他方は、中国原産の喜樹より抽出された Camptothecin 誘導体 (Irinotecan)⁴⁾ で、従来有効性に乏しかった肺癌、胃癌、卵巣癌、大腸癌等の各種固形癌に幅広い制癌性を示す。これらには、強力な毒性を有するものの、各種固形癌に対し、既剤にない著効を示すことが明らかとなり、今後の新しい開発方向を示すものとして大きな関心を集めている。抗菌剤の探索研究が後退する中、抗腫瘍性物質の探索は積極的に行われてきた。現在、年間30種類以上の抗腫瘍性を示す新規微生物産物が単離され、評価されているが、制癌剤として開発されたものは、この10数年間にはない。米国国立癌研究所 (NCI) では、1970年代より腫瘍特異性制癌剤の開発のための検索システムを計画し、全世界より集めたサンプルについてスクリーニングを行っている。それによると何らかの *in vitro* 抗腫瘍性活性を示す化合物の内、臨床薬として開発される可能性のある薬剤は千個に1個もないという。それほど癌治療に有効性を示す新規な母核物質の発見が難しいと

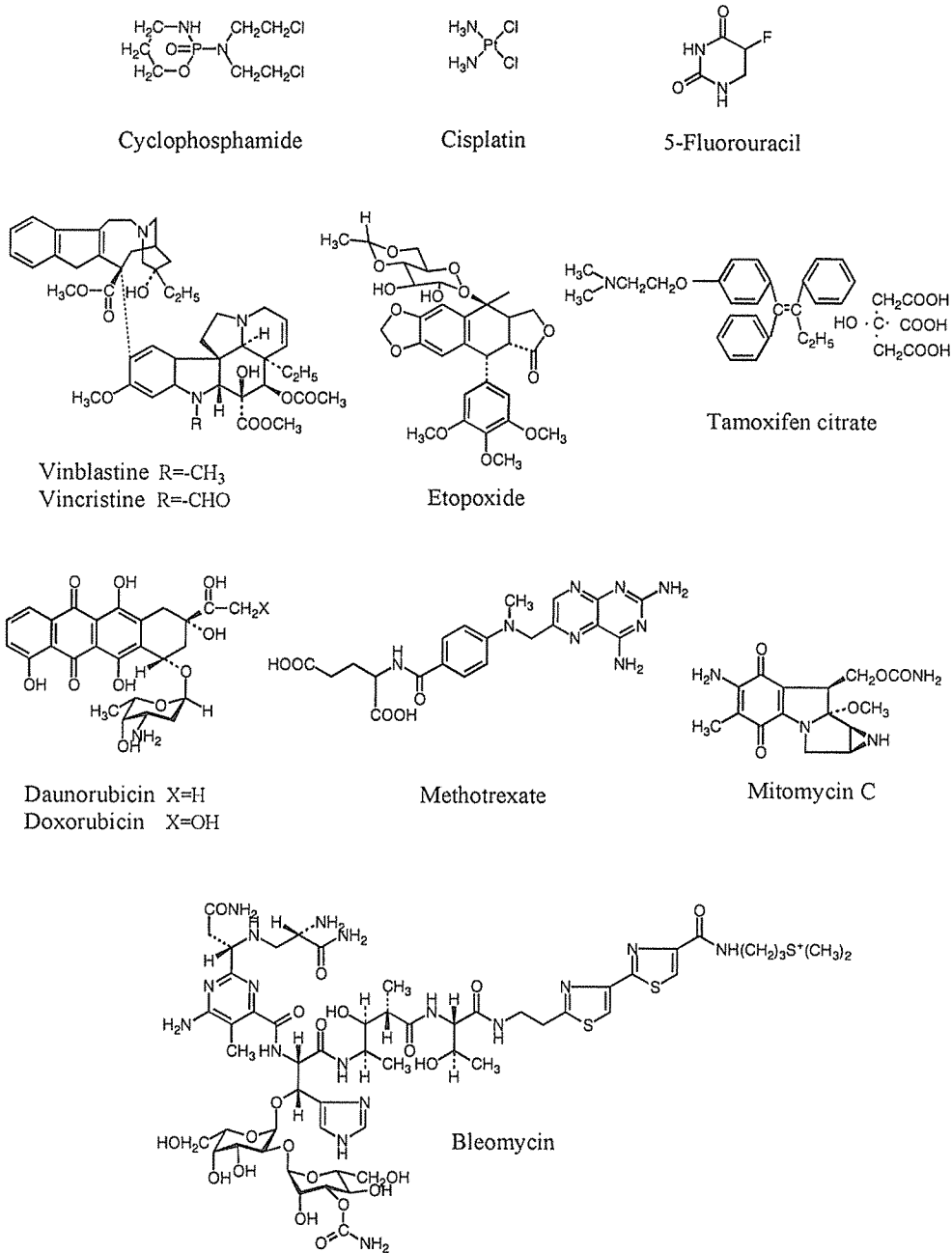


図1. 現在使用されている主な臨床薬と制癌剤抗生物質

ということである。このような状況の中で、新しい概念になる試みがなされている。癌細胞の分子生物学的解明が飛躍的に進み、癌遺伝子の機能や癌細胞の特性が明らかにされるにつれ、癌化・癌細胞増殖に関連する様々な分子標的を癌化学療法に取り入れようとする取り組みである。すなわち、癌遺伝子産物、シグナル伝達、増殖因子とレセプター、分化誘導、アポトーシス、転写因子、細胞周期調節因子、DNA複製・修復、耐性因子、細胞骨格、転移浸潤、血管新生など分子細胞生物学からのアプローチである。(この項図1参照)

3. DNA をターゲットとする制癌性抗生物質

現在、癌化学療法剤として用いられている発剤の大部分は、何らかの意味で DNA を標的としている。これは染色体 DNA が殺細胞作用の直接的、究極的存在であるからに他ならない。既存の制癌性抗生物質は、いずれも DNA と反応し（結合とアルキル化）、DNA complex を形成し、DNA 鎖を切断して、DNA 複製や

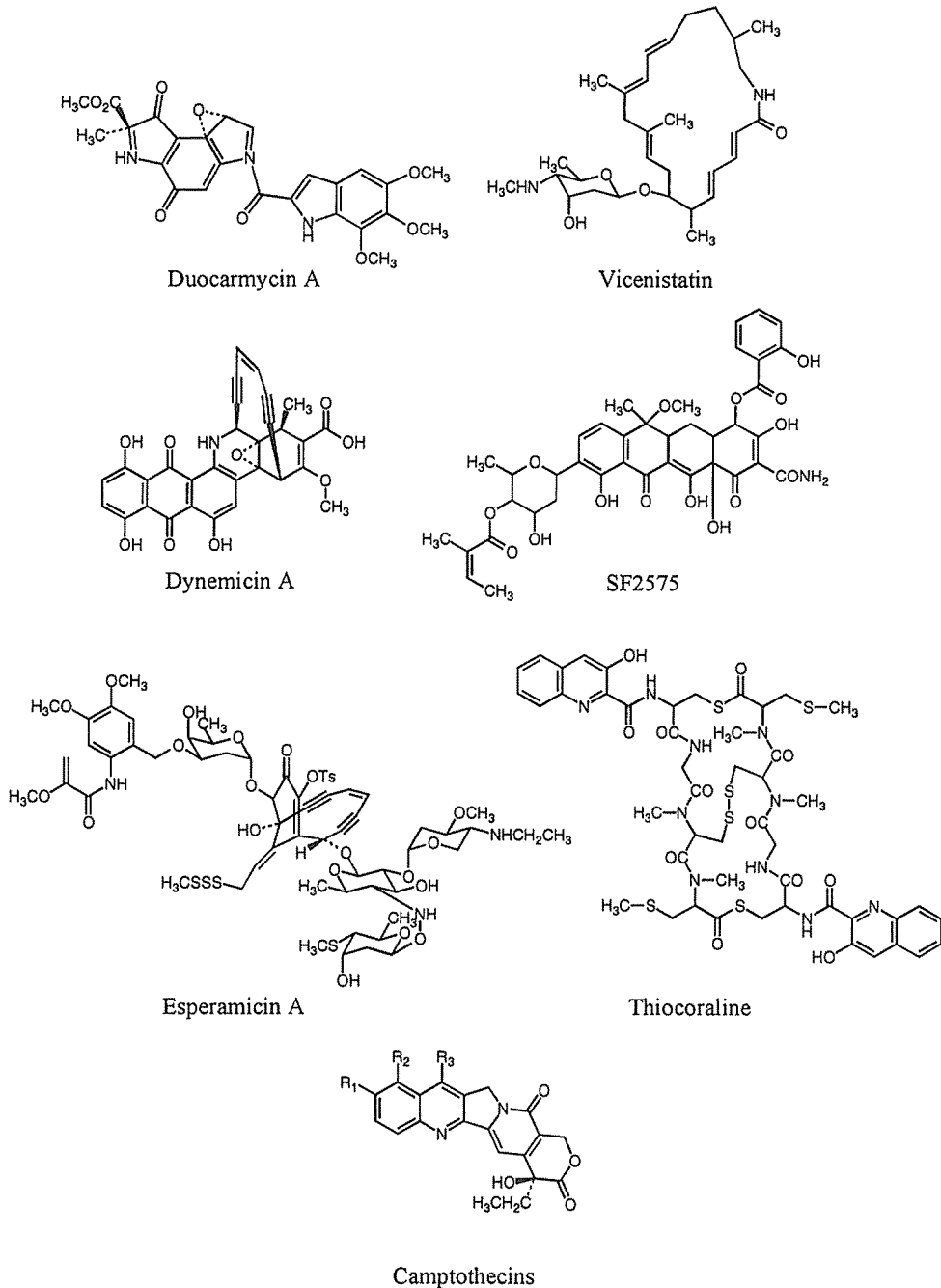


図2. 最近単離された DNA を標的とする特徴的な抗腫瘍性抗生物質と植物アルカロイド（カンプトテシン）の構造

DNA 依存の RNA 合成を阻害する。制癌剤と DNA の結合の様式は、DNA の狭い溝にはまるマイナーグループ結合と塩基対間に平面分子が挿入するインターカレーションがある⁵⁾。BLM や MMC は前者の、Anthracycline 類 (DXR や ACR) や NCS は後者の結合様式をとる。ACD, MMC および BLM は DNA 鎖のグアニン塩基に共有結合することが知られているが、BLM はさらに鉄錯塩を介した 1 本鎖 DNA 切断作用を有する。ACD および NSC はともに反応性の高い Chromophore を含む高分子蛋白である。特に、後者の Chromophore は特異な Eneidyne 構造を含み、DNA 切断作用を発揮する。最近、DNA 高次構造の保持にトポイソメラーゼが関与することが明らかとなり、制癌剤との関わりが調べられてきた⁶⁾。トポイソメラーゼは DNase と ligase 作用を有し、DNA のねじれ構造を切断と再結合によりリラックスさせる酵素である。真核細胞には、少なくとも 2 種の酵素が存在し I 型は 1 本鎖 DNA を、II 型は 2 本鎖 DNA を切断する。アントラサイクリン系抗生物質 (DXR, DNR), Etoposide および ACD を含むほとんどの制癌剤はトポイソメラーゼ II を阻害する。最近承認された話題の Irinotecan (Camptothecin 誘導体) は I 型の阻害剤で、これまでの制癌剤とは異なっていた。

1990年以降に単離された、DNA を作用標的とすると思われる微生物産物の約80種 (アナログを含まない) について、構造的に分類すると、およそ22グループに分かれ、大部分は既知グループに属し、新規性の高い化合物は少ない。検索微生物は放線菌から、かびや細菌、特に海洋性微生物に広がっている。Anthracycline 系 (8種)、Depsipeptide 系 (8種)、Isotetracenone 系 (7種)、Tetrahydroanthrapyron 系 (9種) が多い。既存系のため、*in vivo* 抗腫瘍活性を調べた化合物は少ないが、P388 あるいは L1210 Leukemia に対して抗腫瘍性効果が ILS % で 80% 以上を示す化合物を挙げると、BE-22179⁷⁾ (90%), SF2575⁸⁾ (90%), Duocarmycin A⁹⁾ (80%), Esperamicin A1¹⁰⁾ (80%) のわずかに 4 化合物であった。一概には言えないが、抗腫瘍効果の判定基準を DXR が示す 80% ~ 100% 付近に置くと、これらの化合物が、今後の評価対象化合物と考えられる。このうち、BE-22179, Duocarmycin A および Esperamicin A1 はトポ II 阻害剤で、SF2575 はトポ I 阻害剤である。腫瘍剤としては極めて稀なマクロライド系化合物 Vicenistatin¹¹⁾ は Human colon carcinoma に対し MMC 並みの抗腫瘍効果を示して興味深い (以上すべて放線菌産物)。また、Dynamycin A¹²⁾, Esperamicin A1 および Calicheamicin は分子中に反応性に富む二重・三重結合を有する Eneidyne 系化合物で、培養細胞に対する毒性は DXR に比べ 100 倍と高い。これらの抗生物質については、さらに、化学誘導体による評価がなされ、臨床研究中のものもある。(この項図 2 参照)

4. チューブリン阻害物質

Vincristine や Etoposide 等で見られるように抗チューブリン剤は制癌剤としての重要なターゲットである。この系統の化合物は本来植物アルカロイドとされていたが、微生物由来のものとして放線菌からアンサマクロライド Ansamitocin (1977) が初めての単離された。植物アルカロイド Mystantine とわずかに側鎖が異なるのみで、強い細胞毒性を示し、細胞増殖を M 期で停止させた。米国 NCI の各種ヒト癌培養細胞を用いるスクリーニングで評価され、臨床試験段階まで進められた経緯がある。微小管はチューブリン α と β の 2 つサブユニットと GDP が結合したもので、抗チューブリン剤はこの重合を阻害する。抗チューブリン剤は便宜上、Colchicine 結合部位か Vinblastine 結合部位のいずれかに結合する 2 種に分けられる。制癌性を有する既存抗チューブリン剤はすべて Vinblastine と拮抗し、Colchicine と拮抗するものはない。最近単離された微生物由来のチューブリン重合阻害剤としては、かび類 *Chaetomium* から Cyclic depsipeptide Ustiloxin¹³⁾, イネ菌立枯菌から 16 員環マクロライド Rhizoxin¹⁴⁾, 2 種の海洋性菌から、それぞれ Chaetoglobosin¹⁵⁾ および Phomopsisidin¹⁶⁾ が単離されている。このうち、Ustiloxin のチューブリン重合阻害活性は強力で、致死性の肝臓毒性を示すマイコトキシンであった。Rhizoxin の阻害活性は中等度で、抗微生物活性を示し、実験腫瘍に対しても抗腫瘍効果が認められた。現在、臨床開発段階にある。Phomopsisidin は Rhizoxin 並みであったが、Chaetoglobosin のチューブリン重合阻害活性は 1/10 と低い。微生物オリジンではないが海洋生物タナヅミガイおよび海綿より鎖状 Depsipeptide Dolastan¹⁷⁾ およびポリエンマクロライド系 Halichondrin B¹⁸⁾ が単離され、制癌剤として評価されている。ところで、最近承認されたイチイ樹皮から単離されたゲゼル系化合物 Taxol には、これまでにない作用を持つことがわかった。従来薬剤のすべてがチューブリンの重合を阻害するが、この物質は重合を促進し、安定化させて脱重合を阻害する。Taxol と構造的に類似し、かつチ

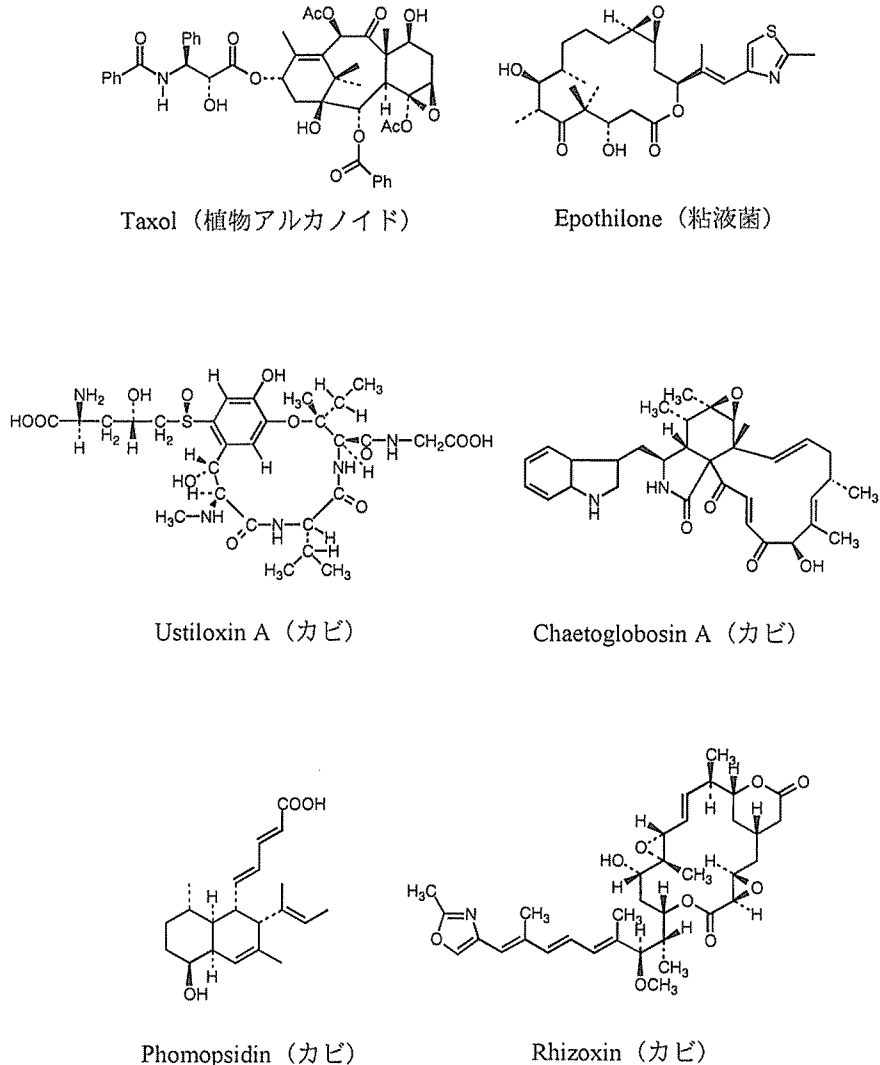


図3. 植物アルカロイドタキソールと最近単離された微生物由来チューブリン重合阻害剤の構造

チューブリン脱重合を阻害する物質が早くも単離され話題を集めている。粘液菌 *Sorangium cellulosum* が生産する Epothilone¹⁰⁾ である。Taxol の結合を拮抗的に阻害することより、結合部位は Taxol と同一である。また、各種実験腫瘍に対し、Taxol 以上の効果が認められ、はやくもポスト Taxol として臨床開発が期待されている。(この項図3参照)

5. 抗ホルモン剤

乳癌や前立腺癌のホルモン依存性は、それぞれ30%及び70%で、何らかの形でホルモン機能を断つことで癌の縮小が見られる。乳癌には癌遺伝子 (*erbB-2*) が関与しており、Estrogen がレセプターを介して、*erbB-2* 遺伝子の特定領域に結合し、その遺伝子を活性化して増殖する。前立腺癌は血液から取り込まれた Testosterone が 5 α -還元酵素により 5 α -Dihydrotestosterone に変換されたのち、Androgen レセプターに結合し、細胞増殖をもたらす。抗 Androgen 剤は前立腺肥大症、前立腺癌の治療として用いられ、このうち 5 α -Dihydrotestosterone 生成を阻止する 5 α -還元酵素阻害剤がターゲットとなる。抗 Estrogen 剤の対象は乳癌や子宮癌である。Estrogen 合成の前段階にあるステロイドアロマターゼ阻害剤がこの場合のターゲット

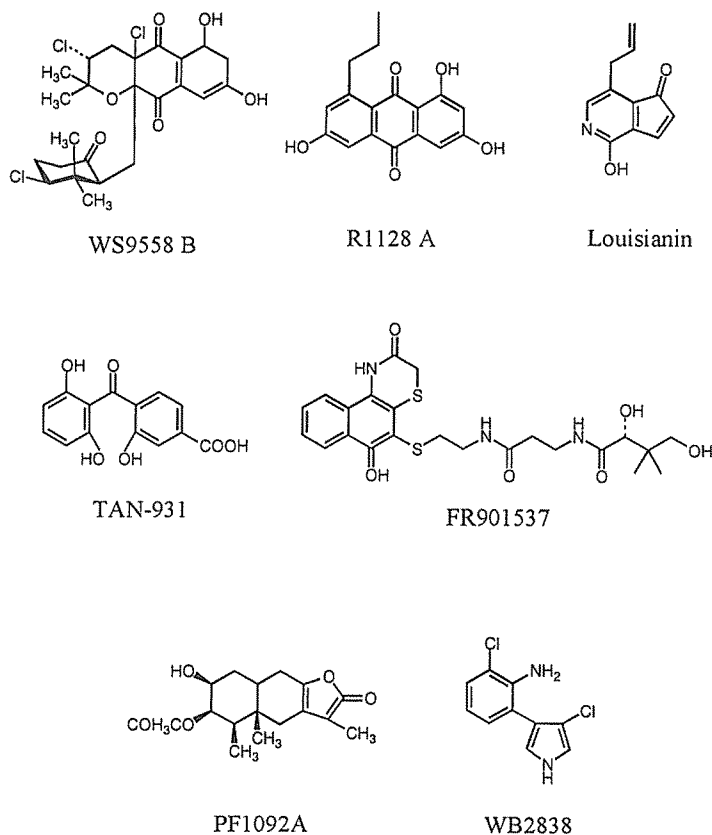


図4. 最近単離された微生物由来の抗ホルモン剤の構造

とされている。一方、ホルモン作用を抑えるレセプター阻害剤も、もう一つの重要なターゲットである。乳癌の治療に用いられている Tamoxifen 及び Medorprogesterone は Estrogen レセプター阻害剤である。前者は非ステロイド系合成阻害剤である点で異なる。当該酵素阻害剤は、ステロイド誘導体か、標的酵素が P-450 依存酵素であるため、共通の阻害活性をもつことがわかっているイミダゾール化合物の合成誘導体が評価されており、そのいくつかは臨床試験段階にある。

一方、微生物由来の当該活性物質も単離されている。これらは、そのほとんどが非ステロイド系である点で特徴的である。FR901537 (*Bacillus* sp.)²⁰⁾ 及び TAN-931 (黴)²¹⁾ はアロマターゼ阻害剤で、11- β -Hydroxylase を阻害せず、特異的アロマターゼ阻害剤である。TAN-931 の阻害活性は対照薬 4-Hydroxyandrosterone に比べて弱いが、非ステロイド系 Aminoglutethimide (AG) よりは強い。また、本剤の投与により血中の 17 β -Estradiol レベルが顕著に低下することが示された。Louisianins (放線菌)²²⁾、R1128 (放線菌)²³⁾、Napyradiomycins (放線菌)²⁴⁾ は Testosterone-receptor antagonist で、PF1092 (黴)²⁵⁾ Progesterone-receptor antagonist、WB2838 (*Pseudomonas* sp.)²⁶⁾ は Androgen-receptor antagonist である。R1128 はグラム陽性菌及び P388 及び MCF-7 培養細胞に弱い増殖阻害活性を示した。PF1092 は Porcine への Progesterone 結合を拮抗的に阻害する。細菌、真菌に対し抗菌活性はなく、KB 細胞等の培養細胞にも増殖阻害活性はない。WB2838 は抗微生物物質 Pyrrolnitrin のアナログ (ニトロ基がアミノ基に置換) で、Androgen-receptor 結合活性阻害はステロイド系対照薬 Chlormadione 酢酸に比べて 1/10 と低いが、非ステロイド系合成阻害剤 Flutamide に比べて100倍と高く、また Estrogen-receptor 結合活性阻害も Androgen 結合阻害の 10⁻³ オーダーで十分に特異性がある。なお、これ以外に Estrogen-receptor antagonist として Zaratene, BE-14348, WS-7528 が微生物から単離されている。(この項図4 参照)

6. 癌遺伝子阻害剤・シグナル伝達の阻害剤

癌細胞の異常増殖は、基本的には増殖因子・レセプター、シグナル伝達および転写調節因子のどれかによる異常と理解されており、これらの分子標的に向けた制癌剤の探索が試みられている。細胞が増殖因子により刺激を受けると、細胞膜上のレセプターを介して細胞内部へ情報が伝達される。この情報伝達系をシグナル伝達と呼ぶが、癌細胞ではこのシグナル伝達に異常を起し、無秩序な増殖を来すものと思われる。シグナル伝達経路としては、いくつかの系が知られているが、その中心となっているのが、Inositol リン脂質の代謝回転を伴うシグナル伝達である²⁷⁾。この仕組みは、Inositol リン脂質特異的ホスホリラーゼ (PLC) が、

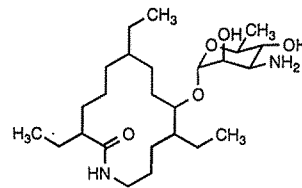
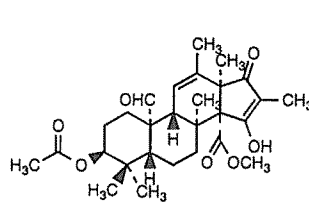
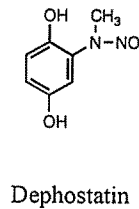
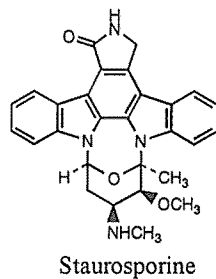
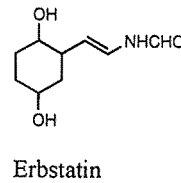
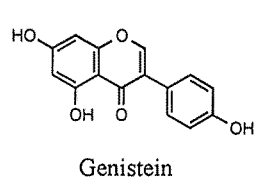
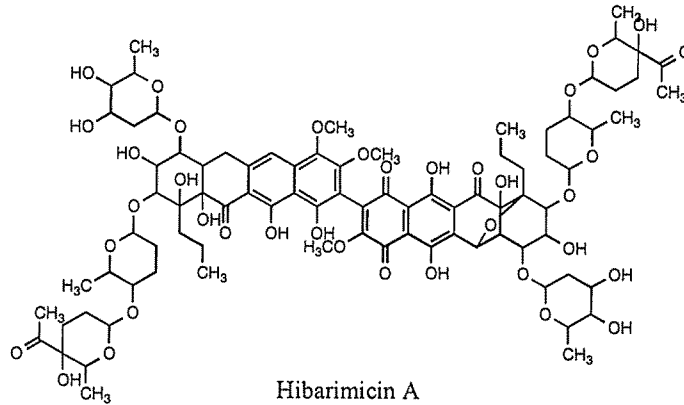


図5. シグナル伝達に関連する酵素の阻害剤

増殖因子あるいは G 蛋白によってリン酸化され、活性化されると、細胞膜に存在する Phosphoinositol-4, 5-diphosphate (PIP₂) に作用して、Inositol-1, 4, 5-trisphosphate (IP₃) と Diacylglycerol (DC) に分解する。この IP₃ と DC がセカンドメッセンジャーとして働き、細胞内 Ca²⁺ 濃度を変化させ、あるいは蛋白キナーゼ C を活化して、細胞内にその情報を伝達する仕組みである。従って、上皮増殖因子や腫瘍増殖因子 α のレセプター蛋白チロシンキナーゼ (TK), 蛋白キナーゼ C (PKC), 特異的ホスホリパーゼ C (PC) あるいはリン酸化蛋白チロシン脱リン酸酵素 (PTDP) 等が、この場合標的酵素候補となる。Ras 蛋白は細胞質性で、細胞内から細胞膜への移行に、C 末端近傍に存在する Cys 残基にファルネシル化を受けることが明らかにされ、新たな標的酵素として興味もたれている。これらの酵素の阻害剤については、早くから取り組まれており、既に微生物オリジンの報告は多い。TK 阻害剤としては、Herbimycin A²⁸⁾, Erbstatin²⁹⁾, Lavendustin³⁰⁾, Balmoralmycin³¹⁾, Hibarimycin³²⁾ などが放線菌より単離され BE-23372M³³⁾, Paecilquinone³⁴⁾ は黴から、Genistein³⁵⁾ は緑膿菌から単離されている。Herbimycin A は除草剤として単離されたが、SV40 でトランスフォームした細胞を正常形態に回復させ、K562 白血病細胞の分化誘導作用を示す。このうち、Genesitin は DNA トポソメラーゼ II 阻害剤で、ヒト胃癌、乳癌に対し *in vivo* 抗腫瘍性効果が認められている。Hibarimycin にはグラム陽性細菌に抗菌性をもち、B16, HCT-116 培養細胞にも強い増殖阻害作用を示しており興味深い。また、その活性は TK に特異的で、PKC には作用しない。PKC 阻害剤としては、Staurosporin が有名である。インドロカルバゾール系化合物で、細胞周期の G₁ 期停止作用をもつ。その後単離された PKC 阻害剤 K252a, TAN-999, UCN-01, RK-286, MLR-52 ほか十数化合物はすべてインドロカルバゾール系化合物である (すべて放線菌生産物)³⁶⁾。抗腫瘍活性が認められるものもあるが効果は低い。Staurosporin は PKC の ATP や基質が結合する触媒部位に結合し、DC が結合する制御部位には結合しない。PTDP 阻害剤としては Tautomycin³⁷⁾, Dephostatin³⁸⁾ などが放線菌より単離されている。また、Ras ファルネシル化酵素阻害剤として Peptidocinnamin³⁹⁾, Valinoctin A⁴⁰⁾, CP-225, 917⁴¹⁾ などが放線菌より、Andrastins⁴²⁾ が黴より単離されている。PC 阻害剤としては、Hispidospermidin⁴³⁾ が黴から、Fluvirucin B2⁴⁴⁾ が放線菌から単離されている。そのほか、シグナル伝達に関連すると思われるイノシトールモノフォスファターゼ阻害剤 (ATCC20928/L-671, 776), IP₃ レセプターアンタゴニスト (Adenophostin) などが黴あるいは放線菌より単離されている。なお、合成トリパゾマ剤 Suramin⁴⁵⁾ 及び海ゴケから単離した Bryostatins⁴⁶⁾ は PKC 阻害剤であるが、種々の培養細胞の増殖阻害活性を示し、*in vitro* 抗腫瘍活性が認められ、肺癌、乳癌、前立腺癌を対象とした臨床試験が行われている。また、Erbstatin (TK 阻害) についても、化学誘導体 Tryphosins が合成され、急性リンパ球性白血病樹立株に著効を示す化合物が得られている。しかしながら、この系統の活性物質には抗腫瘍性活性が弱く、単独の投与で抗腫瘍性を発揮するような制癌剤の開発には結びつかない。他剤との併用効果を含めて、新しい評価系の開発が必要と思われる。(この項図 5 参照)

7. 転移抑制剤

癌死の90%以上が転移癌によるものとされ、癌の「浸潤・転移」による遠隔的拡散が癌治療上の重要な問題点である。癌の転移は、原発巣からの離脱、周辺組織への浸潤、基底膜の分解・破壊、血管内への侵入・循環、標的臓器内の血管壁への接着、血管壁(基底膜)破壊、組織内への、浸潤・生着、再増殖・血管新生の過程を経て完成する。この過程のどれか一つを抑制することで転移を抑制できると考えられる。このうち癌転移阻止上最も関心が持たれているターゲットは血管新生阻害である。本来血管新生は創傷の治癒の段階で見られる現象であるが、癌細胞は自ら血管新生を誘導し、栄養や増殖因子等の供給路を構築して急速な増殖をはかる。

Fumagillin は黴が生産する抗生物質で、1990年血管新生阻害活性が見出された⁴⁷⁾。しかし、本物質は毒性が強いため、毒性を軽減した化学誘導体 TNP-470 及び ANG-1470 が合成された⁴⁸⁾。これらにはマウス固形癌に対し抗腫瘍活性をも示し、抗転移活性も証明され、「血管新生抑制療法剤」として臨床試験中である。この後、Fumagillin analog FR-111142⁴⁹⁾ が黴より単離されている。FR118487 は血管新生阻害活性を高めた化学誘導体である。最近、TPN-470 の標的分子がコバルト依存性メタロプロテアーゼに属するメチオニルアミノペプチダーゼ-2 であることが突き止められた⁵⁰⁾。この酵素は N 末端に存在するメチオニンを選択的に切断する酵素であるが、生体内での役割は明確でない。血管新生阻害剤としては、そのほか WF-16775

(黴)⁵¹⁾, Borrelidin (放線菌)⁵²⁾ 及び TAN-1332 C (放線菌)⁵³⁾ が単離されている。いずれも、血管内皮細胞の増殖を阻害し、*in vitro* アッセイで血管新生阻害活性が認められている。Borrelidin 及び TAN-1332 C はともに18員環マクロライドで、16員環マクロライド系抗生物質 Tyrosin や Leucomycin にも血管新生阻害活性があることが判明した。また、Erbstatin にも本活性が認められている⁵⁴⁾。

一方、血管内皮細胞は生理的状態ではコラーゲン、ラミニン、フィブロネクチン、ヘパリン硫酸などの細胞外マトリックスと血管壁を構築しており、これらの細胞外マトリックスの構築因子も血管新生(基底膜形成)に関与しており、癌の浸潤・転移にはマトリックスの分解が必須とされている。これに関与する酵素はマトリックスメタロプロテアーゼファミリーで、その主要酵素がタイプIVコラーゲナーゼである。テトラサイクリン系抗生物質 Minocycline / Doxycycline⁵⁵⁾、及び Matlystatin A (放線菌)⁵⁶⁾、Gelastatin A (黴)⁵⁷⁾、

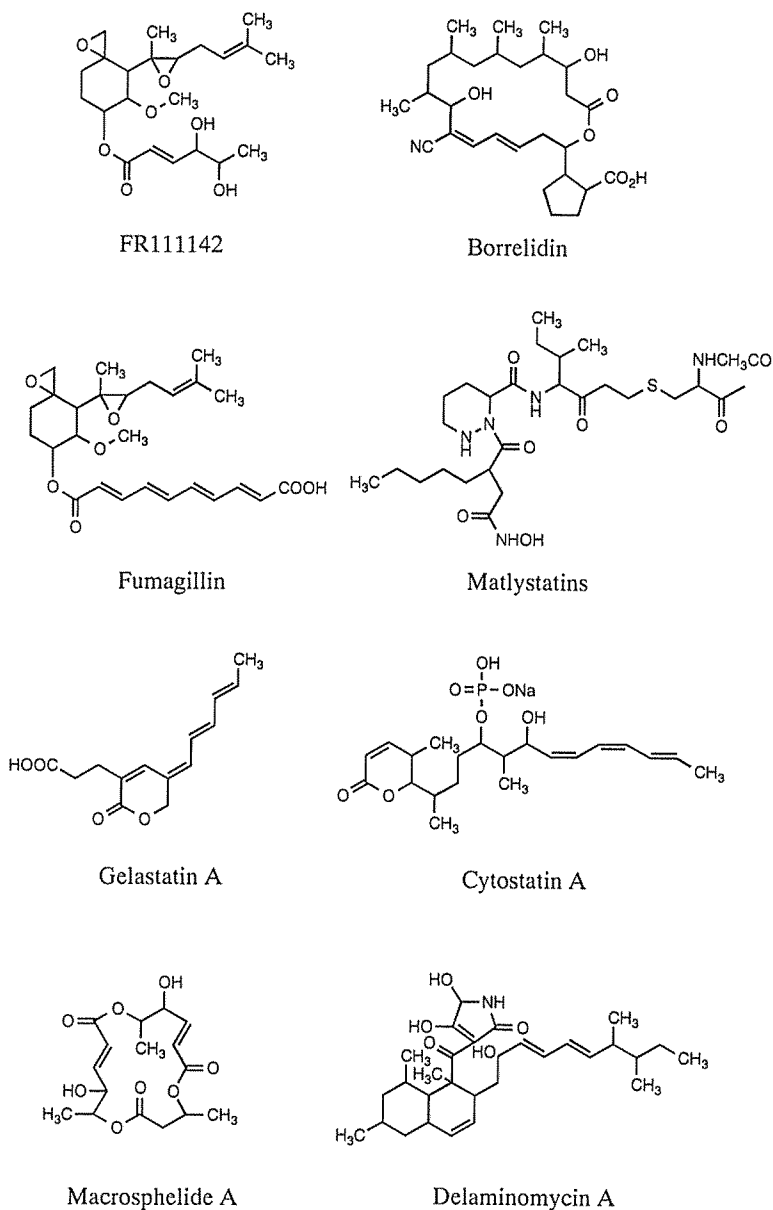


図6. 血管新生阻害剤及び転移・接着阻害剤

BE16627B (放線菌)⁵⁸⁾ がコラーゲナーゼ阻害剤として単離されている。Matlystatin A では腫瘍細胞の浸潤阻止効果が認められている。Cyclic depsipeptide 1C101 (放線菌)⁵⁹⁾, Delaminomycin (放線菌)⁶⁰⁾, Cytostatin (放線菌)⁶¹⁾ は細胞外マトリックスへの癌細胞の接着阻止物質, Macrospheptide (放線菌)⁶²⁾ は血管内皮細胞への HL-60 細胞の接着阻止作用物質として単離された。(この項図 6 参照)

8. 薬剤耐性抑制剤

癌化学療法は無効の内訳は、薬剤に対する内因性耐性が約60%、耐性獲得が約40%程度と推定されている。癌の薬剤耐性は、薬剤によっても異なるが、現在一番問題とされている耐性は P 蛋白 (多剤耐性遺伝子 MDRI 産物) による多剤耐性である。P 蛋白は正常細胞にもあり、通常は有毒物質を細胞外に能動的に排出するポンプの働きをしている。耐性癌では、この P 蛋白が過剰発現しており、多くの薬剤に同時に耐性となり薬剤が効かない⁶³⁾。本来、制癌剤に感受性の低い癌ではこの蛋白が高発現していると考えられており、制癌剤の感受性増強上にも P 蛋白機能の抑制は重要である。これにつながる最初の発見は、カルシウム拮抗剤 Verapamil がビンアルカロイドの細胞毒性を高めることを認めた鶴尾の発見である⁶⁴⁾。この物質が、P 蛋白の抗癌剤結合部位に競合的に結合する結果、薬剤の細胞内濃度が高まる。その後、免疫抑制剤の Cyclosporin A にもその作用があることがわかり、この系統の薬剤について、P 蛋白の阻害作用のみ高めた化学誘導体が多数合成され、耐性克服剤あるいは作用増強剤として開発されつつある⁶⁵⁾。PKC 阻害剤 Staurosporine にも効果があり、キナーゼ軽減誘導体の研究が進められている⁶⁶⁾。微生物からは Andrastin A (黴)⁶⁷⁾ (Ras フェルネシル化阻害作用剤) および Resorathiomycin (放線菌)⁶⁸⁾ が単離されている。Andrastin A は P 蛋白の基底結合部に結合し、拮抗的に阻害していることが確認された。最近、P 蛋白とは別の多剤耐性機構 (MRP) が明らかにされており、耐性の問題は複雑化の様相を呈している。なお、アルキル化剤の耐性はグルタチオン-S-トランスフェラーゼによる無毒化、Cisplatin 白金系剤の耐性ではメタロチオネンの増強による耐性機構がある。(この項図 7 参照)

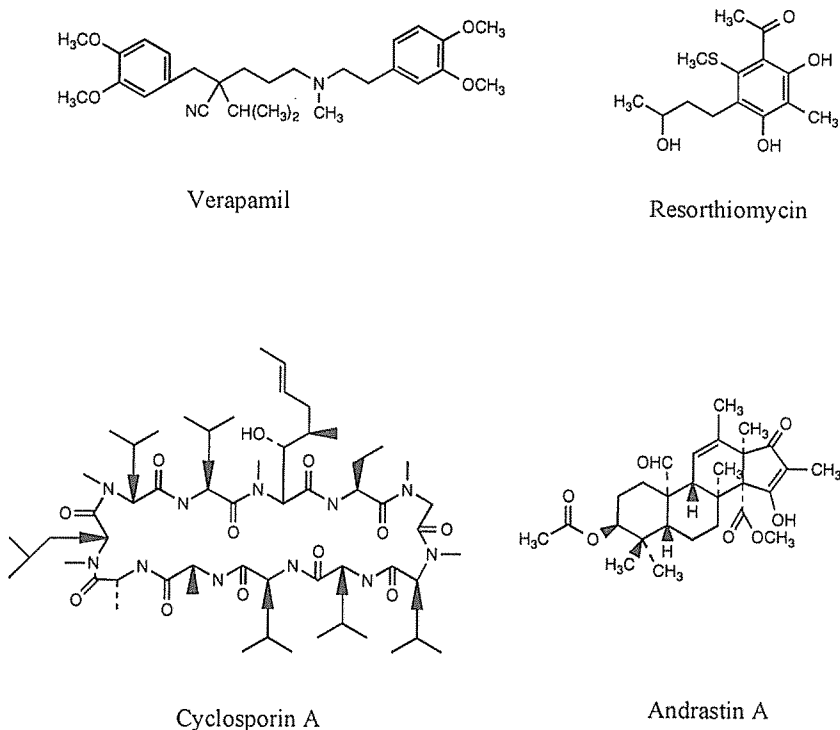


図 7. 癌の多剤耐性克服活性を有する化合物

9. お わ り に

新しい探索法としては、この他に、例えばトランスフォーム細胞の正常形態への回復作用物質、細胞周期特異期停止作用物質⁶⁹⁾、分化誘導物質、アポトーシス復帰作用物質⁷⁰⁾等が実施され、当該活性を示す微生物二次代謝産物が多数単離されている。細胞毒性の強い従来型制癌剤は、癌細胞と正常細胞の増殖速度の差、に由来する治療作用であり、新検索物質が示す期待される制癌効果の由来とは異なる。問題は二次評価システム(実験腫瘍を用いる評価)で、従来の薬効評価システムでは成果を引き出し難いと思われる。これまでに、実験腫瘍に対する抗腫瘍効果が全く臨床効果に反映しない多くの例を経験しているが、ヒトと動物の薬剤代謝の違い、あるいは移植癌による活性評価を、その原因に挙げる見方が多い。また新検索法で得られた活性物質の評価は *in vitro* 生化学的手法に由来するものが多く、繊細な *in vivo* 評価が要求される。今後は入り口の探索研究よりも、出口の評価システムに重点を置いた研究を並行させると時期にきていると思われる。

引 用 文 献

- 1) 斉藤達雄, 1999, 20世紀の癌治療の変遷—癌治療と25年—序文. 癌と化学療法, 26 (Supplement 1): 1-2.
- 2) 塚越 茂, 1999, 20世紀の癌治療の変遷—癌治療と25年—癌化学療法の変遷. 癌と化学療法, 26 (Supplement 1): 23-31.
- 3) ROWINSKY, E. K., GROCHOW, L. B., HENDRICKS, C. B., ETTINGER, D. S., FORASTIERE, A. A., HUROWITZ, L. A., MCGUIRE, W. P., SARTORIUS, S. E., LUBEJKO, B. G. and KAUFMANN, S. H., 1992, Phase I and pharmacologic study of topotecan: a novel topoisomerase I inhibitor. *J. Clin. Oncol.*, **10**: 647-656.
- 4) MASUDA, N., FUKUOKA, M., KUSUNOKI, Y., MATSU, K., TAKIFULI, N., KUDOH, S., NEGORO, S., NISHIOKA, M., NAKAGAWA, K. and TAKADA, M., 1992, CPT-11: a new derivative of camptothecin for the treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, **10**: 1225-1229.
- 5) 杉山 弘・斉藤 烈, 1994, DNAをターゲットとする抗ガン剤の分子機構. 化学と生物, **32**: 83-92.
- 6) REDINBO, M. R., CHAMPOUX, J. J. and HOL, W. G., 1999, Structural insights into the function of type IB topoisomerases. *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **9**: 29-36.
- 7) OKADA, H., SUZUKI, H., YOSHINARI, T., ARAKAWA, H., OKURA, A., SUDA, H., YAMADA, A. and UEMURA, D., 1994, A new topoisomerase II inhibitor, BE-22179, produced by a streptomycete. I. Producing strain, fermentation, isolation and biological activity. *J. Antibiotics*, **47**: 129-135.
- 8) HATSU, M., SASAKI, T., WATABE, H., MIYADOH, S., NAGASAWA, M., SHOMURA, T., SEZAKI, M., INOUE, S. and KONDO, S., 1992, A new tetracycline antibiotic with antitumor activity. I. Taxonomy and fermentation of the producing strain, isolation and characterization of SF2575. *J. Antibiotics*, **45**: 320-324.
- 9) TAKAHASHI, I., TAKAHASHI, K., ICHIMURA, M., MORIMOTO, M., ASANO, K., KAWAMOTO, I., TOMITA, F. and NAKANO, H., 1988, Duocarmycin A, a new antitumor antibiotic from *Streptomyces*. *J. Antibiotics*, **41**: 1915-1917.
- 10) LAM, K. S., VEITCH, J. A., GOLIK, J., ROSE, W. C., DOYLE, T. W. and FORENZA, S., 1995, Production and isolation of two novel esperamicins in a chemically defined medium. *J. Antibiotics*, **48**: 1497-1501.
- 11) SHINDO, K., KAMISHOHARA, M., ODAGAWA, A., MATSUOKA, M. and KAWAI, H., 1993, Vicenistatin, a novel 20-membered macrocyclic lactam antitumor antibiotic. *J. Antibiotics*, **46**: 1076-1081.
- 12) KONISHI, M., OHKUMA, H., MATSUMOTO, K., TSUNO, T., KAMEI, H., MIYAKI, T., OKI, T., KAWAGUCHI, H., VANDUYNE, G. D. and CLARDY, J., 1989, Dynemicin A, a novel antibiotic with the anthraquinone and 1,5-diy-3-ene subunit. *J. Antibiotics*, **42**: 1449-1452.
- 13) KOISO, Y., NATORI, M., IWASAKI, S., SATO, S., SONODA, R., FUJITA, Y., YAEGASHI, H. and SATO, Z., 1992, Ustiloxin: a phytoxin and a mycotoxin from false smut balls on rice panicles. *Tetrahedron Lett.*, **33**: 4157-4160.
- 14) IWASAKI, S., KOBAYASHI, H., FURUKAWA, J., NAMIKOSHI, M., OKUDA, S., SATO, Z., MATSUDA, I. and NODA, T., 1984, Studies on macrocyclic lactone antibiotics. VII. Structure of a phytoxin "rhizoxin" produced by

- Rhizopus chinensis*. *J. Antibiotics*, **37**: 354-362.
- 15) KOBAYASHI, H., NAMIKOSHI, M., YOSHIMOTO, T. and YOKOCHI, T., 1996, A screening method for antimetabolic and antifungal substances using conidia of *Pyricularia oryzae*, modification and application to tropical marine fungi. *J. Antibiotics*, **49**: 873-879.
 - 16) NAMIKOSHI, M., KOBAYASHI, H., YOSHIMOTO, T. and HOSOYA, T., 1997, Phomopsidin, a new inhibitor of microtubule assembly produced by *Phomopsis* sp. isolated from coral reef in Pohnpei. *J. Antibiotics*, **50**: 890-892.
 - 17) PETTIT, G. R., KAMANO, Y., HERALD, C. L., TUINMAN, A. A., BOETTNER, F. E., KIZU, H., SCHMIDT, J. M., BACZYNSKYJ, L., TOMER, K. B. and BONTEMS, R., 1987, The isolation and structure of a remarkable marine animal antineoplastic constituent: dolastatin 10. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**: 6883-6885.
 - 18) BAI, R. L., PAULL, K. D., HERALD, C. L., MALSPERIS, L., PETTIT, G. R. and HAMEL, E., 1991, Halichondrin B and homohalichondrin B, marine natural products binding in the vinca domain of tubulin. Discovery of tubulin-based mechanism of action by analysis of differential cytotoxicity data. *J. Biol. Chem.*, **266**: 15882-15889.
 - 19) GERTH, K., BEDORF, N., HOFLE, G., IRSCHIK, H. and REICHENBACH, H., 1996, Epothilons A and B: antifungal and cytotoxic compounds from *Sorangium cellulosum* (Myxobacteria). Production, physico-chemical and biological properties. *J. Antibiotics*, **49**: 560-563.
 - 20) OOHATA, N., HORI, Y., YAMAGISHI, Y., FUJITA, T., TAKASE, S., YAMASHITA, M., TERANO, H. and OKUHARA, M., 1995, A new aromatase inhibitor, FR901537. I. Taxonomy, fermentation, isolation, physicochemical characteristics and biological activities. *J. Antibiotics*, **48**: 757-762.
 - 21) ISHII, T., HIDA, T., ISHIMARU, T., INUMA, S., SUDO, K., MUROI, M., KANAMARU T. and OKAZAKI, H., 1991, TAN-931, a novel nonsteroidal aromatase inhibitor produced by *Penicillium funiculosum* No. 8974. I. Taxonomy, fermentation, isolation, characterization and biological activities. *J. Antibiotics*, **44**: 589-599.
 - 22) KOMIYAMA, K., TAKAMATSU, S., KIM, Y. P., MATSUMOTO, A., TAKAHASHI, Y., HAYASHI, M., WOODRUFF, H. B. and OMURA, S. 1995, Louisianins A, B, C and D: non-steroidal growth inhibitors of testosterone-responsive SC 115 cells. I. Taxonomy, fermentation, isolation and biological characteristics. *J. Antibiotics*, **48**: 1086-1089.
 - 23) HORI, Y., ABE, Y., EZAKI, M., GOTO, T., OKUHARA, M. and KOHSAKA M., 1993, R1128 substances, novel non-steroidal estrogen-receptor antagonists produced by a *Streptomyces*. I. Taxonomy, fermentation, isolation and biological properties. *J. Antibiotics*, **46**: 1055-1062.
 - 24) HORI, Y., ABE, Y., SHIGEMATSU, N., GOTO, T., OKUHARA, M. and KOHSAKA, M., 1993, Napradiomycins A and B1: non-steroidal estrogen-receptor antagonists produced by a *Streptomyces*. *J. Antibiotics*, **46**: 1890-1893.
 - 25) TABATA, Y., MIKE, N., HATSU, M., KURATA, Y., YAGUCHI, T., SOMEYA, A., MIYADOH, S., HOSHIKO, S., TSURUOKA, T. and OMOTO, S., 1997, PF1092A, B and C, new nonsteroidal progesterone receptor ligands produced by *Penicillium oblatum*. I. Taxonomy of producing strain, fermentation, isolation and biological activities. *J. Antibiotics*, **50**: 304-308.
 - 26) HORI, Y., ABE, Y., NAKAJIMA, H., TAKASE, S., FUJITA, T., GOTO, T., OKUHARA, M. and KOHSAKA, M., 1993, WB2838 [3-chloro-4-(2-amino-3-chlorophenyl)-pyrrole]: non-steroidal androgen-receptor antagonist produced by a *Pseudomonas*. *J. Antibiotics*, **46**: 1327-1333.
 - 27) 森山達哉・鬼頭 誠, 1992, イノシトールリン脂質特異的ホスホリパーゼ C と情報伝達. *化学と生物*, **30**: 714-722.
 - 28) UEHARA, Y., HORI, M., TAKEUCHI, T. and UMEZAWA, H., 1986, Phenotypic change from transformed to normal induced by benzoquinonoid ansamycins accompanies inactivation of p60src in rat kidney cells infected with Rous sarcoma virus. *Mol. Cell. Biol.*, **6**: 2198-2206.
 - 29) UMEZAWA, H., IMOTO, M., SAWA T., ISSHIKI, K., MATSUDA, N., UCHIDA, T., INUMA, H., HAMADA, M. and TAKEUCHI, T., 1986, Studies on a new epidermal growth factor-receptor kinase inhibitor, erbstatin, produced by MH435-hF3. *J. Antibiotics*, **39**: 170-173.

- 30) ONODA, T., INUMA, H., SASAKI, Y., HAMADA, M., ISSHIKI, K., NAGANAWA, H., TAKEUCHI, T., TATSUTA, K. and UMEZAWA, K., 1989, Isolation of a novel tyrosine kinase inhibitor, lavendustin A, from *Streptomyces griseolavendus*. *J. Nat. Prod.* **52**: 1252-1257.
- 31) BINDSEIL, K. U., HUG, P., PETER, H. H., PETERSEN, F. and ROGGO, B. E., 1995, Bahnoralmycin, a new angucyclinone, and two related biosynthetic shunt products containing a novel ring system. *J. Antibiotics*, **48**: 457-461.
- 32) KAJIURA, T., FURUMAI, T., IGARASHI, Y., HORI, H., HIGASHI, K., ISHIYAMA, T., URAMOTO, M., UEHARA, Y. and OKI, T., 1998, Signal transduction inhibitors, hibarimicins, A, B, C, D and G produced by *Microbispora*. I. Taxonomy, fermentation, isolation and physico-chemical and biological properties. *J. Antibiotics*, **51**: 394-401.
- 33) TANAKA, S., OKABE, T., NAKAJIMA, S., YOSHIDA, E. and SUDA, H., 1994, BE-23372M, a novel protein tyrosine kinase inhibitor. II. Physico-chemical properties and structure elucidation. *J. Antibiotics*, **47**: 294-296.
- 34) FREDENHAGEN, A., METT, H., MEYER, T., BUCHDUNGER, E., REGENASS, U., ROGGO, B. E. and PETERSEN, F. 1995, Protein tyrosine kinase and protein kinase C inhibition by fungal anthraquinones related to emodin. *J. Antibiotics*, **48**: 1355-1358.
- 35) AKIYAMA, T., ISHIDA, J., NAKAGAWA, S., OGAWARA, H., WATANABE, S., ITOH, N., SHIBUYA, M. and FUKAMI, Y., 1987, Genistein, a specific inhibitor of tyrosine-specific protein kinases. *J. Biol. Chem.*, **25**: 5592-5595.
- 36) 岩井 譲・李 卓榮・大村 智, 1994, 微生物の生産するインドロカルバゾールアルカロイドースタウロスポリンを中心に. *化学と生物*, **32**: 463-469.
- 37) CHENG, X. C., KIHARA, T., KUSAKABE, H., MAGAE, J., KOBAYASHI, Y., FANG, R. P., NI, Z. F., SHEN, Y. C., KO, K. and YAMAGUCHI, I., 1987, A new antibiotic, tautomycin. *J. Antibiotics*, **40**: 907-909.
- 38) IMOTO, M., KAKEYA, H., SAWA, T., HAYASHI, C., HAMADA, M., TAKEUCHI, T. and UMEZAWA, K., 1993, Dephostatin, a novel protein tyrosine phosphatase inhibitor produced by *Streptomyces*. I. Taxonomy, isolation, and characterization. *J. Antibiotics*, **46**: 1342-1346.
- 39) OMURA, S., VAN DER PYL, D., INOKOSHI, J., TAKAHASHI, Y. and TAKESHIMA, H., 1993, Pepticcinnamins, new farnesyl-protein transferase inhibitors produced by an actinomycete. I. Producing strain, fermentation, isolation and biological activity. *J. Antibiotics*, **46**: 222-228.
- 40) TSUDA, M., MURAOKA, Y., TAKEUCHI, T., SEKIZAWA, R. and UMEZAWA, K., 1996, Stereospecific synthesis of a novel farnesyl protein transferase inhibitor, valinoctin A and its analogues. *J. Antibiotics*, **49**: 1031-1035.
- 41) DABRAH, T. T., HARWOOD, H. J. JR., HUANG, L. H., JANKOVICH, N. D., KANEKO, T., LI, J. C., LINDSEY, S., MOSHIER, P. M., SUBASHI, T. A., THERRIEN, M. and WATTS, P. C., 1997, CP-225,917 and CP-263,114, novel Ras farnesylation inhibitors from an unidentified fungus. I. Taxonomy, fermentation, isolation, and biochemical properties. *J. Antibiotics*, **50**: 1-7.
- 42) OMURA, S., INOKOSHI, J., UCHIDA, R., SHIOMI, K., MASUMA, R., KAWAKUBO, T., TANAKA, H., IWAI, Y., KOSEMURA, S. and YAMAMURA, S., 1996, Andrastins A-C, new protein farnesyltransferase inhibitors produced by *Penicillium* sp. FO-3929. I. Producing strain, fermentation, isolation, and biological activities. *J. Antibiotics*, **49**: 414-417.
- 43) YANAGISAWA, M., SAKAI, A., ADACHI, K., SANO, T., WATANABE, K., TANAKA, Y. and OKUDA, T., 1994, Hispidospermidin, a novel phospholipase C inhibitor produced by *Chaetosphaeronema hispidulum* (Cda) Moesz NR 7127. I. Screening, taxonomy, and fermentation. *J. Antibiotics*, **47**: 1-5.
- 44) UI, H., IMOTO, M. and UMEZAWA, K., 1995, Inhibition of phosphatidylinositol-specific phospholipase C activity by fluvirucin B2. *J. Antibiotics*, **48**: 387-390.
- 45) VIGNON, F., PREBOIS, C. and ROCHEFORT, H., 1992, Inhibition of breast cancer growth by suramin. *J. Natl. Cancer Inst.*, **84**: 38-42.
- 46) MEYDAN, N., GRUNBERGER, T., DADI, H., SHAHAR, M., ARPAIA, E., LAPIDOT, Z., LEEDER, J. S., FREEDMAN, M., COHEN, A., GAZIT, A., LEVITZKI, A. and ROIFMAN, C. M., 1996, Inhibition of acute lymphoblastic leukaemia by

- a Jak-2 inhibitor. *Nature*, **379**: 645-648.
- 47) INGBER, D., FUJITA, T., KISHIMOTO, S., SUDO, K., KANAMARU, T., BREM, H. and FOLKMAN, J., 1990, Synthetic analogues of fumagillin that inhibit angiogenesis and suppress tumour growth. *Nature*, **348**: 555-557.
- 48) 寺田 紘・柴田敏裕, 1993, 血管内皮細胞を用いた微生物由来生理活性物質の探索. *ファルマシア*, **29**: 598-602.
- 49) OTSUKA, T., SHIBATA, T., TSURUMI, Y., TAKASE, S., OKUHARA, M., TERANO, H., KOHSAKA, M. and IMANAKA, H., 1992, A new angiogenesis inhibitor, FR-111142. *J. Antibiotics*, **45**: 348-354.
- 50) SIN, N., MENG, L., WANG, M. Q., WEN, J. J., BORNHANN, W. G. and CREWS, C. M., 1997, The anti-angiogenic agent fumagillin covalently binds and inhibits the methionine aminopeptidase, MetAP-2. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, **94**: 6099-6103.
- 51) OTSUKA, T., TAKASE, S., TERANO, H. and OKUHARA, M., 1992, New angiogenesis inhibitors, WF-16775 A1 and A2. *J. Antibiotics*, **45**: 1970-1973.
- 52) WAKABAYASHI, T., KAGEYAMA, R., NARUSE, N., TSUKAHARA, N., FUNAHASHI, Y., KITOH, K. and WATANABE, Y., 1997, Borrelidin is an angiogenesis inhibitor; disruption of angiogenic capillary vessels in a rat aorta matrix culture model. *J. Antibiotics*, **50**: 671-676.
- 53) ISHII, T., HIDA, T., INUMA, S., MURAI, M. and NOZAKI, Y., 1995, TAN-1323 C and D, new concanamycin-group antibiotics; detection of the angiostatic activity with a wide range of macrolide antibiotics. *J. Antibiotics*, **48**: 12-20.
- 54) OIKAWA, T., ASHINO, H., SHIMAMURA, M., HASEGAWA, M., MORTA, I., MUROTA, S., ISHIZUKA, M. and TAKEUCHI, T., 1993, Inhibition of angiogenesis by erbstatin, an inhibitor of tyrosine kinase. *J. Antibiotics*, **46**: 785-790.
- 55) TAMARGO, R. J., BOK, R. A. and BREM, H., 1991, Angiogenesis inhibition by minocycline. *Cancer Res.*, **51**: 672-675.
- 56) HARUYAMA, H., OHKUMA, Y., NAGAKI, H., OGITA, T., TAMAKI, K. and KINOSHITA, T., 1994, Matlystatins, new inhibitors of type IV collagenases from *Actinomadura atramentaria*. III. Structure elucidation of matlystatins A to F. *J. Antibiotics*, **47**: 1473-1480.
- 57) LEE, H. J., CHUNG, M. C., LEE, C. H., YUN, B. S., CHUN, H. K. and KHO, Y. H., 1997, Gelastatins A and B, new inhibitors of gelatinase A from *Westerdykella multispora* F50733. *J. Antibiotics*, **50**: 357-359.
- 58) NAITO, K., NAKAJIMA, S., KANBAYASHI, N., OKUYAMA, A. and GOTO, M., 1993, Inhibition of metalloproteinase activity of rheumatoid arthritis synovial cells by a new inhibitor [BE16627B; L-N-(N-hydroxy-2-isobutylsuccinamoyl)-seryl-L-valine]. *Agents Actions*, **39**: 182-186.
- 59) UENO, M., AMEMIYA, M., SOMENO, T., MASUDA, T., INUMA, H., NAGANAWA, H., HAMADA, M., ISHIZUKA, M. and TAKEUCHI, T., 1993, IC101, extracellular matrix antagonist produced by *Streptomyces* sp. MJ202-72F3. Production, isolation, structure determination and biological activity. *J. Antibiotics*, **46**: 1658-1665.
- 60) UENO, M., AMEMIYA, M., IJIMA, M., OSONO, M., MASUDA, T., KINOSHITA, N., IKEDA, T., INUMA, H., HAMADA, M. and ISHIZUKA, M., 1993, Delaminomycins, novel nonpeptide extracellular matrix receptor antagonist and a new class of potent immunomodulator. I. Taxonomy, fermentation, isolation and biological activity. *J. Antibiotics*, **46**: 719-727.
- 61) YAMAZAKI, K., AMEMIYA, M., ISHIZUKA, M. and TAKEUCHI, T., 1995, Screening for apoptosis inducers in microbial products and induction of apoptosis by cytostatin. *J. Antibiotics*, **48**: 1138-1140.
- 62) TAKAMATSU, S., KIM, Y. P., HAYASHI, M., HIRAOKA, H., NATORI, M., KOMIYAMA, K. and OMURA, S., 1996, Macrosphelide, a novel inhibitor of cell-cell adhesion molecule. II. Physicochemical properties and structural elucidation. *J. Antibiotics*, **49**: 95-98.
- 63) 植田和光, 1997, ABC スーパーファミリーの謎. *日本農芸化学会誌*, **71**: 783.
- 64) 鶴尾 隆, 1995, 抗がん剤耐性—ベラバミールの発見から治療へ. *ファルマシア*, **31**: 861-863.
- 65) 辻 彰, 1995, 薬物相互作用—P 糖蛋白質. *ファルマシア*, **31**: 997-1001.
- 66) WAKUSAWA, S., INOKO, K., MIYAMOTO, K., KAJITA, S., HASEGAWA, T., HARIMAYA, K. and KOYAMA, M., 1993,

- Staurosporine derivatives reverse multidrug resistance without correlation with their protein kinase inhibitory activities. *J. Antibiotics*, **46**: 353-355.
- 67) RHO, M. C., TOYOSHIMA, M., HAYASHI, M., UCHIDA, R., SHIOMI, K., KOMIYAMA, K. and OMURA, S., 1998, Enhancement of drug accumulation by andrastin A produced by *Penicillium* sp. FO-3929 in vincristine-resistant KB cells. *J. Antibiotics*, **51**: 68-72.
- 68) TAHARA, M., TOMIDA, A., NISHIMURA, T., YAMAGUCHI, H. and SUZUKI, H., 1990, Resorathiomycin, a novel antitumor antibiotic. III. Potentiation of antitumor drugs and its mechanism of action. *J. Antibiotics*, **43**: 138-142.
- 69) 吉田 稔・別府輝彦, 1991, 細胞周期の制御—特異的阻害剤からのアプローチ. *ファルマシア*, **27**: 440-445.
- 70) 早川 洋, 1997, 癌細胞に対して選択的にアポトーシスを誘導する微生物代謝産物の探索. *日本農芸化学会誌*, **71**: 520-522.