

論文要旨

消毒剤アクリノールの光による分解生成物の構造解析と生物活性に関する研究

飯島 伴典

消毒剤アクリノールは、医療用および一般用医薬品として軟膏剤、塗布剤、液剤等の剤形で広く使用されている。アクリノールに光を長期間当てることにより黄色から褐色へ変化することが知られている。しかし、この光反応で生成する分解物の構造や生物活性（抗菌力）等は全くわかっていない。

そこで本研究では、アクリノールの光分解物（以下、ANDPs と略記する）の化学構造や生物活性を明らかにすることを目的として、ANDPs の分離・精製を行った。その結果、3 種の ANDPs を分離・精製し、各々の構造および抗菌活性並びに抗菌スペクトル等を明らかにした。

1) アクリノールの新分解物 ANDP-8 の構造解析と生物活性について

アクリノールのメタノール溶液を不織布に染み込ませて光分解を行った際に、分解開始より多く生成した ANDP-8 (Fig. 1) の構造解析と生物活性について検討した。ANDP-8 は Diaion HP-10 カラムクロマトグラフィーの 80%メタノール分画より精製した。

ANDP-8 は、分子量 283、292~294°C で分解する赤紫色の結晶性粉末で、そのメタノール溶液には、原体であるアクリノールに認められる蛍光が、全く認められなかった。ANDP-8 が蛍光を消失したのは、推定構造から明らかなように消光分子である酸素（この場合は 2 つのカルボニル基）の影響によるものと推測された。各種機器分析 (FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, 2 次元 NMR 等) により、3,9-diamino-7-ethoxyacridine-1,4-dione の化学構造を決定した。ANDP-8 は、原体であるアクリノールが酸化されたものと考えられる。

ANDP-8 は、原体であるアクリノールと比べグラム陽性菌に対し 10~100 倍の抗菌力を示した。さらに、アクリノールが抗菌力を示さない真菌類に対してもかなり強い抗菌力を示したが、グラム陰性菌に対しては、ほとんど抗菌力に差が認められなかった。

2) アクリノールの新分解物 ANDP-7 の構造解析と生物活性について

アクリノールの光による分解過程で、ANDP-8 から生成する ANDP-7 (Fig. 1) について構造解析及び生物活性について検討した。ANDP-7 は Diaion HP-10 カラムクロマトグラフィーの 80%メタノール分画より精製した。

ANDP-7 は、分子量 257、245°C で分解する橙色の結晶性粉末で、そのメタノール溶液は原体であるアクリノールの緑色の蛍光ではなく、紫色の蛍光が認められ、蛍光強度はアクリノールと同等であった。ANDP-7 は ANDP-8 同様、各種機器分析により、9-amino-7-ethoxy-1*H*-pyrrolo[3,4-*b*]quinoline-1,3(2*H*)-dione の化学構造を決定した。ANDP-7 は、ANDP-8 からさらに光により分解（転移を伴う）したものと推定した。実際に、ANDP-8 の光による分解物の HPLC クロマトグラム上で ANDP-7 が確認された。ANDP-7 は、原体であるアクリノールと比べグラム陽性菌に対し 10~100 倍の抗菌力を示した。さらにアクリノールや ANDP-8 が、ほとんど抗菌力を示さなかったグラム陰性菌に対しても強い抗菌力を示した。真菌類に対する抗菌力は ANDP-8 とほぼ同程度であった。

3) アクリノールの新分解物 ANDP-2 の構造解析と生物活性について

アクリノールの光による分解において前に示した ANDP-7 からの光分解生成物と考えられる ANDP-2 (Fig. 1) の構造解析及び生物活性について検討した。ANDP-2 は Diaion HP-10 カラムクロマトグラフィーの水分画, および 20%メタノール分画より分離・精製した。

ANDP-2 は分子量 276, 251°C で分解する結晶状の白色粉末で, そのメタノール溶液の蛍光は青紫色であった。ANDP-2 が蛍光を有するのは, 2つのカルボキシル基の水酸基がカルボニル基に直接電子を供与し, 原体のアクリノールや ANDP-7 同様に共役二重結合性を高めたものと推測された。その蛍光強度は, 溶媒が水の場合はアクリノールよりも強い値 (2~3 倍) を示した。ANDP-2 も ANDP-7 および 8 同様, 各種機器分析により, 4-amino-6-ethoxyquinoline-2,3-dicarboxylic acid の化学構造を決定した。ANDP-2 は全く抗菌力を示さなかった。このことより, 抗菌力の発現には, アクリノールのアクリジン骨格の C 環が不可欠であると考えられる。

本研究において, アクリノールの光による分解物の中, 3成分 (ANDP-8, -7 および-2) を分離・生成し, それらの化学構造および抗菌活性を明らかにした。本研究で得られた知見より, 以下に示すアクリノールの光による分解経路が考えられた。アクリノール光分解物の中で, 現在分離・生成しているものも含め, 4成分が蛍光を有しているため, アクリノールの光による分解物全ての構造が明らかになれば, 蛍光と構造との相関関係についても新しい知見が得られることが期待される。さらに, アクリノールの抗菌活性の発現には, アクリノール構造中の C 環が不可欠であると推定された。ANDP-8 および ANDP-7 は, 原体であるアクリノールよりも抗菌力は強く, 抗菌スペクトルも広い。このことから, アクリノールに変わり, 消毒効果が強く, 副作用の少ない新たな消毒剤の開発が期待される。

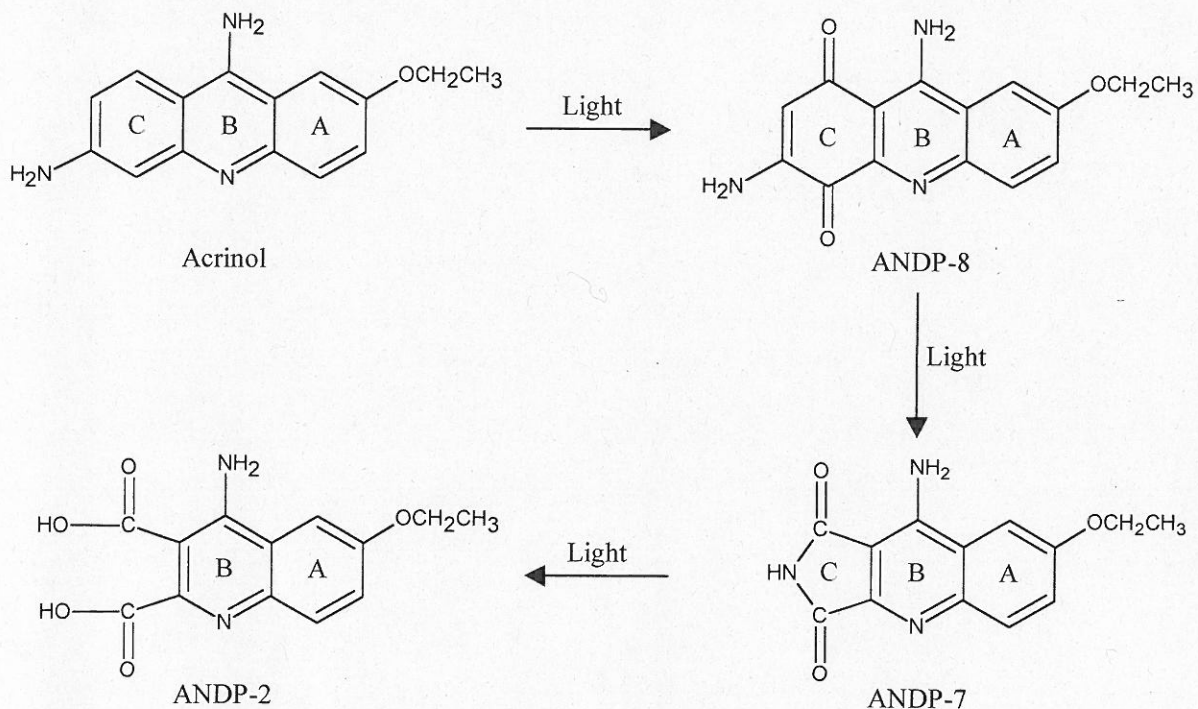


Fig.1. Proposed Degradation Pathway of Acrinol by Light