

28TC-am06

テロメラーゼ阻害活性を有する 4N 混合配位子白金(II) 錯体

高山 浩², ○黄檗 達人¹, 小川 数馬¹, 小谷 明^{1,2} (1金沢大院薬, ²名大院理)

【目的】 がん細胞においては、正常細胞より高いテロメラーゼ活性が認められ、抗がん剤の開発において、テロメア-テロメラーゼ複合体はよい標的と考えられている。テロメア末端は K^+ を中心に持つグアニン四重鎖(G カルテット)という特徴ある構造をとっており、金属錯体による特異的認識を作用機構とする新規抗がん剤の開発が期待できる。今回、核酸塩基と置換反応を起こさない 4N 配位型混合配位子白金(II)錯体 Pt-Ar-AtCn を用いて、テロメラーゼ阻害効果を検討した。

【実験】 合成した白金(II)錯体は、元素分析、NMR により確認した。テロメラーゼ阻害効果はヒト白血病 U937 細胞の抽出液を酵素源とし、基質からの伸長物質を PCR 増幅、電気泳動により測定した。

【結果・考察】 Pt(II)錯体の特徴 一連の Pt(II)錯体は Pt に特異的な face-to-face 芳香環スタッキングによる 1H NMR 高磁場シフトを示した。非対称化合物はスタッキングが可能な異性体がやや多い混合物であった。Ar = 2pyridine の X線結晶構造 (Fig. 1) では片方の pyridine のみにスタックが見られた。

テロメラーゼ阻害 Ar = ampy, aepy (NH₂, pyridine 配位) または 2pyridine, AtCn = AtC2, AtC3(NH₂, NH₂ 配位) を組合せた Pt(II)錯体のうち、2py-AtC3 > ampy-AtC3 = ampy-AtC2, の順に阻害活性が見られた。配位子由来の阻害効果は見られず、組合せた芳香環の重なり形状に由来していることが示唆された。

【結論】 芳香環の重なり形状がテロメラーゼ阻害活性に重要であることが示唆された。

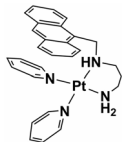


Fig. 1. Pt-2py-AtC3