

30S-am01

Satraplatin およびその関連錯体による cisplatin 耐性卵巣がん細胞作用と配位子の影響

○ 本山 美貴¹, 清水 香琳¹, 臼井 健悟¹, 徐 佳典¹, 植田 康次¹, 岡本 誉士典¹, 小嶋 仲夫¹(¹名城大薬)

【目的】 Platinum(IV) [Pt(IV)] 錯体は生体内還元物質により platinum(II) [Pt(II)] へ還元され、抗がん作用を発現する。Pt(IV)錯体はプロドラッグとしての活性調節が可能であり、cisplatin に対する耐性化および副作用の問題を解決できると期待される。本研究では、配位子が細胞障害性に及ぼす影響について検討した。

【方法】 ヒト卵巣がん細胞株およびその cisplatin 耐性株を用い生存率を生細胞蛍光染色法で評価。白金錯体の DNA 結合率は仔牛胸腺 DNA における ethidium bromide 染色の阻害により測定。Pt の細胞内蓄積量は ICP-MS を用い定量。

【結果および考察】 Satraplatin と cis-Pt(IV) は両細胞株に対して高い細胞障害性を示した。JM149 と oxoplatiin は中程度の細胞障害性を示した。In vitro DNA 結合実験において oxoplatin および JM149 が DNA 結合性を示すために cis-Pt(IV) よりも高濃度の AsA を必要としたことから、axial 位に hydroxyl 基が配位した場合、AsA により還元されにくいために障害性が減弱したと考えられる。Satraplatin は GSH 存在下において DNA 結合性を示さず、細胞障害性と還元物質の反応性に相関が見られなかったが、細胞内蓄積量は両細胞株において著しく高かった。Satraplatin は cyclohexyl 基による高い細胞内蓄積性により耐性を克服しているものと考えられる。今後、細胞内に取り込まれた後の挙動に着目し、cisplatin 耐性を克服できる新たな Pt(IV) 錯体の発見を目指す。

