

## 28J-pm02

テトラゾール5位に置換基を導入した制がんテトラゾラト架橋白金(II)二核錯体の細胞内取り込みと構造活性相関

○植村 雅子<sup>1</sup>, 米山 弘樹<sup>2</sup>, 土屋 考弘<sup>1</sup>, 星山 美有<sup>1</sup>, 古川 絢子<sup>1</sup>, 樋口 善博<sup>1</sup>, 春沢 信哉<sup>2</sup>, 米田 誠治<sup>1</sup> (<sup>1</sup>鈴鹿医療大薬, <sup>2</sup>大阪薬大)

【目的】 制がんテトラゾラト架橋白金(II)二核錯体 [ $\{cis\text{-Pt}(\text{NH}_3)_2\}_2(\mu\text{-OH})(\mu\text{-5-R-tetrazolato-N2,N3})\}^{n+}$ ] のリード化合物である 5-H-Y (R=H, n=2) は、膵がんに対して顕著な *in vivo* 抗腫瘍活性を発揮する。本研究の目的は、5-H-Y の構造最適化を念頭に、テトラゾール環の5位に様々な置換基を導入した誘導体について、*in vitro* 細胞毒性と細胞内取り込み量を明らかにすることである。

【方法】 *in vitro* 細胞毒性は、L1210 マウス白血病細胞およびその cisplatin 耐性株を用い、MTT Assay の結果から算出した 50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) を指標として評価した。細胞内取り込み量は、各細胞に最終濃度 1 μM の化合物を暴露させ、ICP-MS を用いて、細胞内の Pt 量を経時的に測定した。

【結果および考察】 5-H-Y 同様、ほとんど全ての錯体が、cisplatin に対する交叉耐性を克服することが確認された。直鎖状飽和アルキル基や環状アルキル基で修飾した錯体群では、かさ高い置換基を有する錯体ほど細胞毒性が低下する傾向が見られた。エステル基で修飾した錯体群は、加水分解によって COO<sup>-</sup> 基となる誘導体 (エステル A 型) と、OH 基となる誘導体 (エステル B 型) に分類されるが、どちらも概ね高い細胞毒性を示した。一方、それぞれの加水分解生成物 (COO<sup>-</sup> 型、OH 型) の結果は対照的で、OH 型は高い細胞毒性を発揮したが、COO<sup>-</sup> 型は殆ど細胞毒性を示さなかった。両細胞における細胞毒性と取り込み量の関連を調べたところ、これらの指標間に相関が見られた。特に、両細胞に対してほとんど細胞毒性を示さない 5-Ace (IC<sub>50</sub> > 100 μM) は、本実験条件下では、ほとんど細胞内に取り込まれず、白金(II)錯体の陽電荷が取り込み量に寄与する可能性が示唆された。