

# 28J-pm01S

芳香環スタッキングを有する Pt(II) 抗がん剤の開発

○山賀 靖子<sup>1</sup>, 松岡 由貴<sup>1</sup>, 黄檗 達人<sup>1</sup>, 小川 数馬<sup>1</sup>, 小谷 明<sup>1</sup> (<sup>1</sup>金沢大院医薬保)

【緒言】シスプラチンを代表とする Pt 錯体は DNA の 7 位のグアニンと配位結合する。Pt のついた DNA には HMG タンパク質が結合し複合体を形成すると DNA 修復酵素の攻撃を免れ、アポトーシスを誘導すると考えられている。我々はこの DNA のグアニン-HMG タンパク質のフェニルアラニン間芳香環スタッキング部分と DNA 制御タンパクとの相互作用が抗がん活性の源と考え、モデル錯体を合成し、抗がん効果を検討した。

【実験】モデル化した Pt(Ar)(At-X)錯体(図 1、Ar:1,10-phenanthroline(phen)、5-CH<sub>3</sub>phen(5-MP)、5,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-phen(56DMP)、At-X:アントラセン(At)含有ジアミン誘導體、トリメチレンジアミン(TMD))を合成し、抗がん活性を検討した。

【結果・考察】ヒト 39 種の *in vitro* 増殖抑制効果試験は、Pt(5-MP)(AtC3)(AtC3: AtCH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>)が IC<sub>50</sub> 平均値 0.2μM とシスプラチン 7.4μM より優れた抗がん活性を示した。一連の錯体の IC<sub>50</sub> 値は水/オクタノール分配係数 log P と相関していた。log P は Pt(5-MP)(AtC3)が Pt(56DMP)(AtC3)より高い脂溶性から、置換基疎水性よりも芳香環スタッキングによる Pt 水和の遮蔽が重要なことが示された。phen 環と At 環間の芳香環スタッキング様式を <sup>1</sup>H-NMR 高磁場シフトから評価したところ、At-X のキレートサイズに大きく依存することが示された。一連の Pt(5-MP)(At-X)錯体のマウスでの Pt 分布は、化合物それぞれが異なる分布を示し、芳香環スタッキング様式が Pt 錯体の動態に大きな影響を与えることが示された。

【結論】キレート環サイズにより Pt 錯体の芳香環スタッキング様式は変化し、錯体の脂溶性に影響し、抗がん活性、体内動態に影響を及ぼすことが示された。

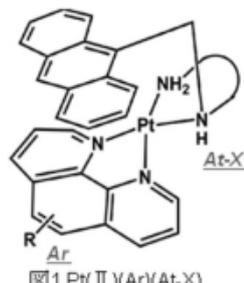


図1.Pt(II)(Ar)(At-X)