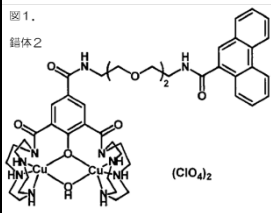
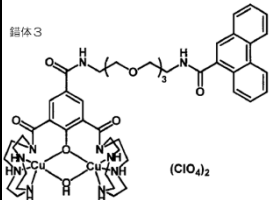
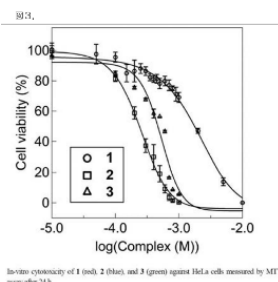


研究テーマ番号	IPSN214010
研究・発明のタイトル	二核金属錯体を有する新規抗癌薬の開発
研究分野	医薬
1) 研究・発明の概要	1) 癌化学療法剤として知られる金属錯体シスプラチンは、DNA に結合して DNA の立体構造を歪ませることで抗癌作用を示すが、正常細胞に対する副作用の懸念があり、また近年では白金耐性癌も報告されている。また、ブレオマイシンは、癌細胞内で鉄に結合して酸素を活性化させ、生じた活性種により DNA 鎖を切断して癌細胞の増殖を抑制する。すなわち、同剤の活性中心を模した N4Py 配位子の鉄錯体は、過酸化水 H_2O_2 と反応して活性種を形成し、それが DNA を酸化的に切断して抗癌活性を示すと報告されている。しかしながら、この鉄錯体は H_2O_2 非存在下でも高い DNA 切断活性を有するため、正常細胞と癌細胞の選択性を示さない。発明者らは以前から、H_2O_2 による DNA 酸化切断を癌細胞選択的に促進する副作用の少ない抗癌剤として、金属錯体 $[Cu_2(\mu-OH)(bcamide)](ClO_4)_2$ (錯体 1; p-cresol の 2,6-位にアミド結合で cyclen を導入した新規二核化配位子の二核銅錯体) の開発を進めてきた。しかしながら、同錯体には癌細胞に対する細胞毒性が低いという課題があった。今回、発明者らは、新たに癌細胞の特異環境である低 pH や高い H_2O_2 濃度を利用して DNA を切断する二核化配位子を有する二核金属錯体を創製した。癌細胞に選択的に細胞死を誘導するため、副作用の少ない抗癌薬として臨床応用が期待される。
2) 成果概要	2) 【二核金属錯体の酸化切断反応における H_2O_2 濃度依存性の検討】 発明者らによって創製された二核銅錯体 $[Cu_2(\mu-OH)(bcamide-PEG3-phen)](ClO_4)_2$ (錯体 2)、$[Cu_2(\mu-OH)(bcamide-PEG4-phen)](ClO_4)_2$ (錯体 3) の構造式を図 1 に示す。錯体 1 との違いはフェナントレンの有無である。 図 1. 錯体 2  錯体 3  各錯体の酸化切断反応における H_2O_2 濃度依存性を調べた結果、図 2 に示すように、H_2O_2 のみのコントロールでは DNA は全く切断されないが、各錯体存在下では、H_2O_2 の添加濃度に依存して切断活性が大きく向上した[図 2A において(a)はコントロール、(b)は錯体 1、(c)は錯体 2、(d)は錯体 3 を添加した。pH 6.0 における時間経過による Form I の減少を示す。図 2B において、(a)と(d)は錯体 1、(b)と(e)は錯体 2、(c)と(f)は錯体 3 であり、pH 6.0 における時間経過による Form II (a, b, c) 及び Form III (d, e, f) の増加を示す。]。二核構造における 2 つの銅イオンが H_2O_2 の 2 つの酸素原子と結合し、低濃度の H_2O_2 でも容易に二核銅架橋ハイドロパーオキシ錯体を生成して DNA を酸化的に切断することがこれまでの研究から明らかである。また、

3) 適用分野・目標 4) 今後の研究予定	500 μM の H_2O_2 濃度において、Form III の生成率は錯体 1 が 14.2%、錯体 2 は 26.8%、錯体 3 で 23.7%となることがわかった。このことから、 図 2. A. B. Experimental conditions: [NaCl] = 10 mM, [buffer] = 10 mM (pH 6.0 (MES)), [pUC19 DNA] = 10 μM bp, [complex] = 10 μM, [H₂O₂] = 0 (●), 100 (□), 200 (▲), 300 (▼), 400 (◇), 500 (○) μM at 37°C for 0, 10, 20, 30, 40, 60, 120, and 180 min. Experiments were carried out at least three times. DNA インターカレーターであるフェナントレンを導入した二核銅錯体 2 と 3 は、錯体 1 に比べて DNA との結合が強く、またその位置が固定され、最初に切断した位置付近の DNA を再度切断できる構造が形成されたため、高い DNA 酸化的切断活性を示したと考えられる。さらに錯体 2 と 3 の Form III の生成率を比較すると、錯体 2 の方が高い。これは、フェナントレンを結合するために導入したスペーサー長によると考えられる。錯体 2 のスペーサーは錯体 3 よりも短いため、DNA 切断に関わる架橋ハイドロパーオキシ錯体がより近位に存在することが可能になり、二本鎖 DNA の切断活性が向上したため、高い DNA 酸化的切断活性を示したと考えられる。 【二核金属錯体の細胞毒性】 各錯体による細胞毒性を MTT 測定法を用いて調べた (図 3)。HeLa 細胞を各錯体に暴露して 24 時間後の IC₅₀ 値は、錯体 2 が 255 μM、錯体 3 は 473 μM で、錯体 1 は 1761 μM であった。 3) 本化合物は、H_2O_2 存在下において DNA 切断が可能で、特異的に癌細胞の DNA を切断するため正常細胞に対する影響が少ない。また 2 つの金属イオン(銅イオン)で H_2O_2 を結合しており H_2O_2 親和性が高い。そのため生体内の微量 H_2O_2 と反応して高い核酸切断活性を示すと考えられる。 4) 担癌動物モデルでの検証、阻害活性の向上検討など
希望する提携の種類	本件に係る医薬の研究開発に関心のある企業との共同研究を希望する。
特許出願の有無	出願済み (特開 2021-042186)
関連特許出願の有無	有 (特開 2021-042187、特開 2021-042188)
発表の有無	無
共同研究の有無	無



註：本資料は知的財産戦略ネットワーク（株）が全ての権利を有しており、本目的外の使用を禁ずる。