

抗がん性のある糖連結パラジウム錯体の生理条件下での挙動

(阪大院理¹・阪府大院工²・関大化学生命工³・奈良女大共生セ⁴) ○吉田 歩未¹・ロレンツォ デ ベラ アルバ¹・畑中 翼¹・野元 昭宏²・中井 美早紀³・矢野 重信⁴・船橋 靖博¹

Chemical Behavior of Sugar-Conjugated Anticancer Pd(II) Complexes under Physiological Conditions (¹Graduate School of Science, Osaka University, ²Graduate School of Engineering, Osaka Prefecture University, ³Faculty of chemistry, Materials and Bioengineering, Kansai University, ⁴KYOUSEI Science Center for Life and Nature, Nara Women's University) ○ Ayumi Yoshida,¹ Lorenzo De Vera ALBA,¹ Tsubasa Hatanaka,¹ Akihiro Nomoto,² Misaki Nakai,³ Shigenobu Yano,⁴ Yasuhiro Funahashi¹

To overcome cisplatin resistance in tumors, Pt(II) and Pd(II) complexes with a sugar-conjugated tridentate ligand L^i have been synthesized and their antitumor activities have been demonstrated in our previous study. To further clarify the mechanism of action and to improve the selectivity, we herein synthesized a Pd(II) complex having SCN^- as a leaving group. The complex was found to undergo hydrolysis through intermediates where one hydroxyl group of the sugar moiety coordinates to the Pd center. In addition, a half-life time of the SCN complex in aqueous solution was found to become longer than that of the Cl complex.

Keywords : Anticancer drugs; Hydrolysis; Amino sugar; Schiff base

我々はシスプラチン(cDDP)耐性がん細胞に対処するため、糖連結三座配位子を用いた抗がん性白金(II)錯体およびパラジウム(II)類縁体を開発してきた。特に、このパラジウム錯体[Pd(L^i)(Cl)] (**1**)は cDDP とは異なる作用機序であり、固形腫瘍で高発現する CDCP1(CUB domain containing protein1)と PKC δ (Protein kinase C delta)の間で起こる細胞生存シグナルの伝達を阻害することがわかっている。本研究では、この機序のさらなる解明と腫瘍選択性の向上を目指し、中心金属と強く結合可能なチオシアン酸イオン(SCN^-)を脱離基として有するパラジウム(II)錯体を合成し、生理条件下での挙動を観察した。グルコサミンとキノリンアルデヒドの脱水縮合反応により三座配位子 L^i を合成し、メタノール中で L^i 、 $PdCl_2$ および KSCN を反応させることで[Pd(L^i)(NCS)] (**2**)を合成した。錯体 **2** の水溶液中での挙動を調べるため、pH7.4 の条件下で 1H NMR および UV-Vis スペクトルの時間変化を追跡した。その結果、水との反応過程において糖部位の水酸基が Pd に配位する中間体を経ること、また、**2** の半減期は $t_{1/2} = 53$ min であり、[Pd(L^i)(Cl)] (**1**)の半減期 $t_{1/2} = 21$ min より長く、Clを SCN^- に置換することで安定性が増すことが明らかとなった(Figure 1)。

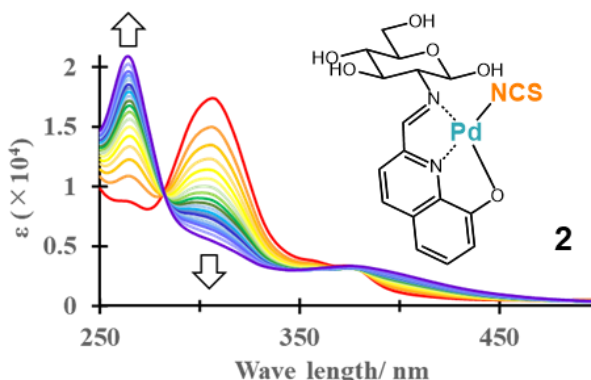


Figure 1. UV-Vis spectral change for the complex **2** in aqueous medium.