

アミデート型配位子を有する二核銅(II)錯体の細胞毒性評価

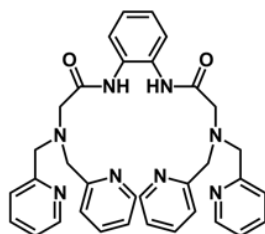
(同志社大理工¹・同志社大院理工²) ○中嶋 彩乃¹・上野 ジン²・畑 真知²・人見 穰^{1,2}・小寺 政人^{1,2}

Cytotoxicity of Dicopper (II) Complexes with Amidate Ligands (¹*Faculty of Science and Engineering, Doshisha University*, ²*Graduate School of Science and Engineering, Doshisha University*) ○Ayano Nakashima,¹ Jin Ueno,² Machi Hata,² Yutaka Hitomi,^{1,2} Masahito Kodera^{1,2}.

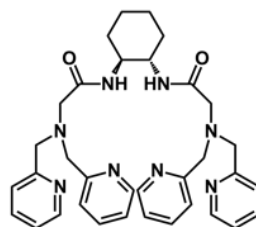
Bleomycin and cisplatin are clinically used anticancer drugs, but there are problems of the serious side-effects because they exert cytotoxicity equally against both cancer and normal cells. Anticancer drugs able to exert cancer-cell-selective cytotoxicity may suppress the side-effects. We reported that dicopper complex of *p*-cresol-2,6-bis(amide-tether-dpa) ligand (Hbdpamide) [Cu₂(μ-OAc)₂(bdpamide)]⁺ (**1**) largely accelerates oxidative DNA cleavage and exerts cancer-cell-selective cytotoxicity. However, metallothionein may deactivate it by the demetallation in biological cells. Meanwhile, it is expected that amide anion can keep the metal complex intact in the cells because of the strong donor ability. Thus, in this study, we synthesized new ligands, H₂L1 and H₂L2, having amide donors and their copper complexes. Here, we report synthesis, structures, and cytotoxicity of these complexes.

Keywords : dicopper complex, amidate ligand, cytotoxicity

がん治療薬として Bleomycin の鉄錯体(Fe-BLM)や cisplatin などの金属錯体が利用されている。しかし、これらはがん細胞だけでなく正常細胞にも作用するために強い副作用を及ぼすことが問題である。そこで、がん細胞選択的毒性を示すがん治療薬の開発が求められている。我々は、*p*-cresol の 2,6 位に dipyridylmethyamine (dpa) を amide-tether で導入した *p*-cresol-2,6-bis(amide-tether-dpa)配位子(Hbdpamide)の二核銅錯体[Cu₂(μ-OAc)₂(bdpamide)]⁺ (**1**)が高い DNA 酸化的切断活性を示すとともに、がん細胞選択的細胞毒性を示すことを見出した。しかし、細胞内では金属親和性が高いメタロチオネインが **1** から銅イオンを奪い、失活する可能性がある。一方、アミデートドナーは、高い配位能力により細胞内でも金属を安定に保持し、細胞毒性が向上すると期待される。そこで本研究では、アミデート型配位子 H₂L1, H₂L2 およびこれらの二核銅錯体[Cu₂(L1)]²⁺ (**2**), [Cu₂(L2)]²⁺ (**3**)を合成し、がん細胞や正常細胞に対する細胞毒性を測定した。今回は、これらの二核銅錯体の合成、構造、細胞毒性について報告する。



H₂L1



H₂L2