

・DNA binder としてディスタマイシン誘導体をもつ Amide-Tether tacn 配位子を用いた二核銅(II)錯体の合成及びがん細胞選択的毒性の評価

(同志社大理工¹・同志社大院理工²) ○児玉 愛実¹・長尾 美佳²・畑 真知²・人見 穰^{1,2}・小寺 政人^{1,2}

Synthesis and Cancer-Cell-Selective Toxicity of a Dicopper(II) Complex with Amide-Tether tacn Ligand Having Distamycin Derivatives

(¹Faculty of Science and Engineering, ²Graduate School of Science and Engineering, Doshisha University) ○ Ami Kodama,¹ Mika Nagao,² Machi Hata,² Yutaka Hitomi,^{1,2} Masahito Kodera^{1,2}

Platinum-based anticancer drugs exert heavy side effects due to non-selective cytotoxicity between cancer cells and normal cells. So, to develop metal complexes cancer-cell-selective cytotoxicity, we focus on dicopper complexes capable to accelerate the DNA cleavage under specific environments of cancer cells. Recently, we reported that a dicopper(II) complex with a *p*-cresol-derived ligand having two amide-tether connected 1,4,7-triazacyclononane groups at the 2,6-positions (Hbtamide), [Cu₂(μ-OAc)(OAc)₂(btamide)] (**1**) accelerates oxidative DNA cleavage and exerts cancer-cell-selective cytotoxicity. To enhance the anticancer activity of **1**, we synthesized a new dicopper complex, [Cu₂(μ-OAc)(OAc)₂(btamide-P3-distamycin)] (**2**), in which a distamycin derivative is attached to **1** for DNA targeting. Here, we report the oxidative DNA cleavage activity and cytotoxicity of **2** in comparison with **1**.

Keywords: Distamycin; Dicopper complex; cytotoxicity; solid phase synthesis

臨床利用されている白金系抗がん剤は、がん細胞だけではなく正常細胞にも作用し、深刻な副作用を及ぼすことが問題である。そこで、我々は副作用の問題解決に向け、がん細胞の特異環境(弱酸性 pH, 高い H₂O₂ 濃度, 高い抗酸化剤濃度)に注目した。がん細胞の特異環境で高い細胞毒性を示す錯体は副作用の少ない抗がん剤として有望である。我々は *p*-cresol の 2, 6 位に 1,4,7-triazacyclononane (tacn) を amide-tether で導入した配位子 Hbtamide とその二核銅(II)錯体[Cu₂(μ-OAc)(OAc)₂(btamide)] (**1**)を開発し、**1**が高い酸化 DNA 切断活性とがん細胞選択的な細胞毒性を有することを見出した。しかし、**1**の HeLa 細胞への IC₅₀は 47 μM であり、既存の抗がん剤と比べるとその細胞毒性は低い。本研究では、**1**の抗がん活性向上を目的として、DNA 標的能を有する distamycin 誘導体を **1**に導入した二核銅(II)錯体(**2**)を設計・合成した。今回は、**2**の合成と抗がん活性評価を、**1**との比較とともに報告する。

