

第三世代の抗癌性白金錯体の開発, オキサリプラチン

野路 雅英

鈴鹿医療科学大学 保健衛生学部 医療栄養学科

1) はじめに

抗癌性白金錯体として始めて抗癌剤として臨床に用いられたシスプラチン (*cis*-DDP=*cis*-diamminedichlorplatinum(II)) は 1969 年に Rosenberg¹⁾ によりその抗癌効果が発見された。アメリカがん研究所 (National Cancer Institute) の指導のもと抗癌剤としての開発が進められ, 1978 年アメリカ食品薬品局 (Food and Drug Administration) はシスプラチンを臨床治療に使用する許可を与えた。

はじめは *cis*-DDP の腎毒性があまりにも激しいため抗癌剤としての開発が断念されたこともあったが, 水和療法 (*cis*-DDP を患者に投与する前に, 多量の生理食塩水を点滴で与えること) の開発により臨床に用いられるようになり現在では世界中で最も使用量の多い抗癌剤である。一方, 腎毒性が軽減された抗癌性白金錯体の開発が進み, Carboplatin が第二世代の抗癌剤として開発され, 現在臨床に用いられている。

2) シスプラチンの作用機序

2-1) 化学的性質

cis-DDP をはじめとする典型的な抗癌性白金錯体の構造式および担体配位子 (carrier ligand) を図 1 に示した。

これら白金錯体に共通している点は Pt(II) あるいは Pt(IV) に結合している配位子は 2 種類に分類できることである。carrier ligand (担体配位子) と leaving group (脱離基) である。普通前者はアミン類およびジアミン類であり Pt イオンと強固な結合を形成するが, 後者は水溶液中で徐々に解離する配位子でハロゲン化物イオン (Cl^- および Br^-) あるいはモノおよびジカルボン酸がよく用いられている。*cis*-DDP は, 血漿中にあるのは高濃度に Cl^- (103mM) が存在するので, ジクロロ体として存在する。細胞膜を無電荷型のジクロロ体で透過し, 細胞内に入る。細胞内では Cl^- は 4mM と低いのでジクロロ体はアコ種に変化する。これらアコ種は置換活性であり DNA の構成塩基およびタンパク質と結合する。

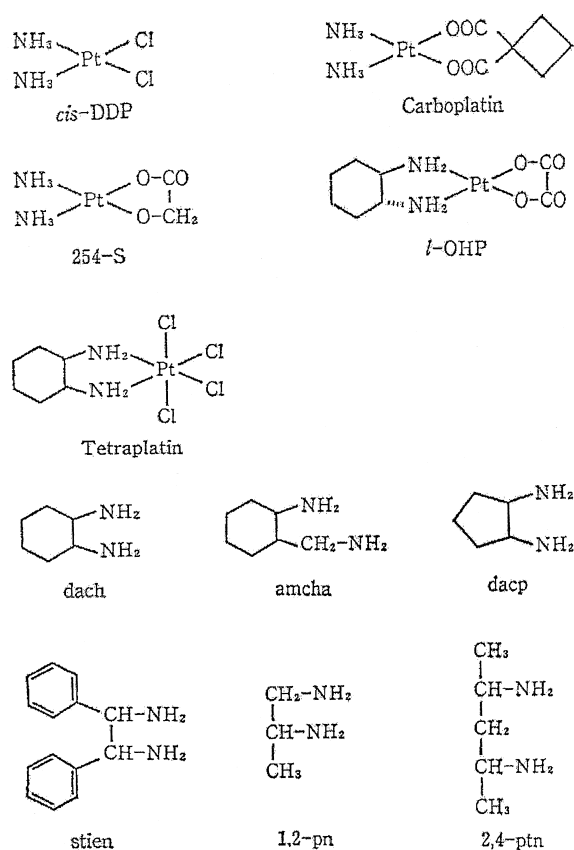


図1 Chemical structures of antitumor-active platinum complexes and diamines used as carrier ligands.

2-2) 標的分子としての DNA

cis-DDP が抗癌活性であるにもかかわらず、その幾何異性体である *trans*-DDP はなぜ抗癌不活性であるのか、まず疑問に思われる。この構造の違いが抗癌効果と深く関連しているとの推察のもと、作用機序の解明が進められた。

cis-DDP の細胞内の標的分子は DNA であることが多くの実験から支持されている。

たとえば、*in vitro* および *in vivo* で腫瘍細胞と正常細胞を *cis*-DDP (治療投与量に対応する濃度) にさらすと、ともに選択的に DNA 合成が阻害され、RNA およびタンパク質合成にはほとんど影響はみられなかった²⁻⁴⁾。

cis-DDP が DNA の塩基と反応する際に考えられる 3 つ結合様式を図 2 に示した。

[PtCl (dien)] は mono-functional に働くが抗癌作用を有していない。故に、*cis*-DDP は bifunctional に働き DNA の構成塩基と cross-link を形成して抗癌作用を示すものと考えられる。そこで問題になるのは *cis*- と *trans*- 異性体の DNA への結合が intrastrand cross-link (同一鎖上の二つの塩基への結合) か inter-strand cross-link (異なる鎖上の二つの塩基への結合) どちらの結合をつくりやすいかと云うことである。*cis*-DDP 処理した哺乳動物細胞中にみられる *cis*-DDP-DNA 結合付加物中 intrastrand cross-link した付加物が主なる生成物であることが報告されている⁵⁻⁸⁾。この intrastrand cross-link は *trans*-DDP では形成され難く構造的にも納得がいくものである。

その後 DNA と *cis*-DDP の反応付加物をエキソヌクレアゼで分解し、*cis*-DDP が結合したヌクレオチドを HPLC で分離した結果次の様な結合が優先して起こることが明らかになった⁷⁻¹³⁾。すなわち、16 時間反応後では *cis*-DDP は同一鎖の隣接する二つのグアニンの N (7) で intrastrand cross-link した付加物、[Pt(NH₃)₂d (pGpG)] (GN (7)-GN (7)) が 62%、アデニンの N (7) とグアニンの N (7) で結合した *cis*-[Pt(NH₃)₂d (pApG)] (AN (7)-GN (7)) が 21% 生成することが確かめられている。この様に隣接グアニン塩基へ *cis*-DDP が結合した部位の歪みは小さく修復機構が見逃すために抗癌作用が発現するものと考えられている。

一方、*trans*-DDP では interstrand cross-link が優位な結合様式となり、これのもたらす結合部位での歪みは大きく、修復されてしまうために抗癌作用を示さない。

以上簡単に *cis*-DDP の作用機序を述べたが、興味ある方は多くの総説が書かれているのでそれらを参考にしたい¹⁵⁻²¹⁾。

3) 抗癌性白金二価錯体²³⁻³¹⁾

我々のグループは 5 員環および 6 員環を形成するジアミン類を carrier ligand とする白金二価錯体を数多く合成し、それらの抗癌活性を検討してきた。そのう

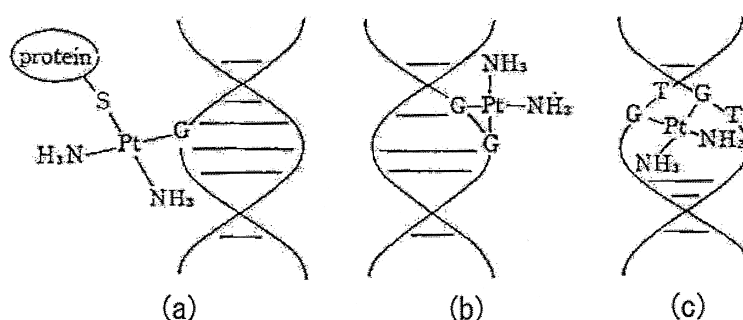


図2 Schematic binding possibilities for cis-DDP to double stranded DNA. (a) protein-DNA cross-link, (b) intrastrand cross-link, (c) interstrand cross-link.

ち主なジアミン類を図1に示した。これらジアミン類の白金錯体についての総説も参考にされたい⁽²²⁾。

leaving group としては塩化物イオンをはじめとするハロゲン化物イオンおよびジカルボン酸類を用いた。いずれのPt錯体もマウス白血病L1210に対して*in vivo*で抗癌活性を示した。

3-1) 5員キレート環白金(II) 錯体

1,2-cyclohexanediamine (dach) を carrier ligand とする抗癌性Pt錯体はL1210に対して高い抗癌活性を示すと共にdachの幾何、光学異性体に依存してその活性が異なることを見いだした⁽²³⁻²⁸⁾。すなわち、図3に示した様に、dachには*cis*および*trans*の幾何異性体が存在し、*trans*-異性体には*l*-体(1R, 2R-体)および*d*-体(1S, 2S-体)が存在する。dachがPt(II)に配位すると5員キレート環を形成するが、*l*-体ではキレート環はλ-gauche conformation をとり、*d*-体ではδ-gauche conformation をとる。

図4には*l*-dachと*d*-dachのPt(II)錯体のCDスペクトルを示した。前者の錯体ではPt(II)のd-d*遷移に由来する320-330nmと245-260nmのCD帯は+を、後者の錯体では-を示すことよりキレート環のconformationを確認できた⁽²⁸⁾。

この結論はX-線解析による構造決定からも確認されている。(図5参照)

dach異性体を含有するPt(II)錯体のL1210に対する抗癌効果の一部を表1に示した。参考として現在抗

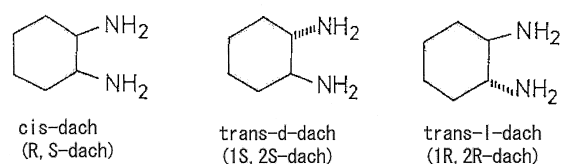


図3 Structures of 1,2-cyclohexanediamine (dach) isomers.

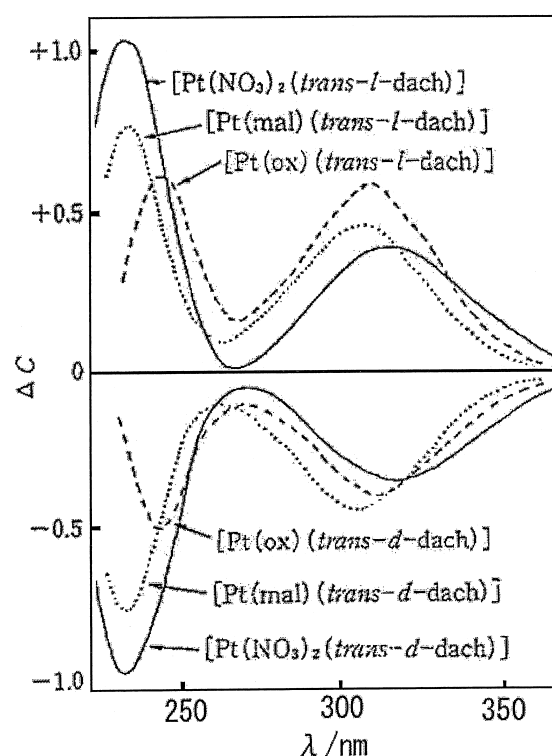


図4 CD spectra of dach-Pt(II) complexes.

癌剤として使用されている *cis*-DDP (シスプラチン) の活性も示してある。

最も高い抗癌活性をしめす最適投与量 (Optimal dose) を MED ($T/C\%$ 値が 125 以上をしめす最小投与量) で割った値 (TI) が抗癌活性を比較する一つの目安となるが、この値は $T/C\%$ 値の大きさを考慮していないので、われわれは TI 値に $T/C\%$ 値および治癒マウス数を加味して抗癌効果を判断している。

[PtCl₂(dach)] では *trans-d*-体では TI 値は 16 であり、*trans-l*-体では 32 とその抗癌活性を示す投与量の範囲は広く、かつ最適投与量における $T/C\%$ 値も高く 30 日目で治癒したマウスの数も多い。[Pt(ox)(dach)] (ox=oxalate) ではこの dach 異性体による抗癌効果はより顕著になっている。すなわち、*trans-l*-体では最適投与量 12.5mg/kg で $T/C\%$ 値は 308 で 6 匹中 4 匹のマウスが治癒しているが、*trans-d*-体では最適投与量 12.5mg /kg で $T/C\%$ 値は 179 と低くかつ

治癒したマウスはいなかった。leaving group を Br⁻, molonate (mal), glucuronate としても同じように *trans-l*-dach を carrier ligand とした Pt(II) 錯体の方が高い抗癌活性を示した。carrier ligand を同じ 5 員キレート環を形成する 1,2-cyclopentanedi-amine (dacp), 1,2-diaminopropane (1,2-pn), 2,3-diaminopropanol および 1,2-diphenylethenediamine (stien) の Pt(II) 錯体においてもキレート環が λ -gauche conformation をとる *l*-体の方が共通して高い抗癌活性を示した²⁹⁻³¹⁾。

現在でもこの明確な理由は実験的に証明されていないが、抗癌性白金錯体はその作用を発現するのは DNA の同一鎖上の GG, AG や GNG (N はどの塩基でもよい) に intrastrand cross-link することによると考えられている。すなわち、白金錯体は DNA と結合するためには major groove から接近するがその際 λ -coformation をとる構造が溝と平行になり結合しやすい

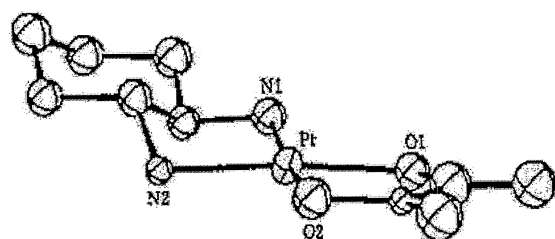


図 5 Absolute configuration of Pt (oxalato) (trans-l-dach)

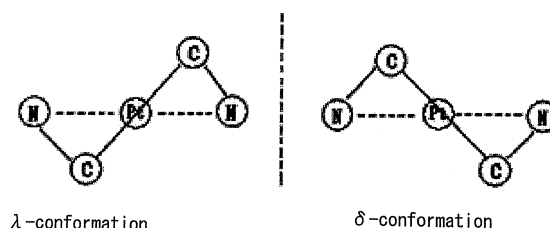


図 5' Conformation of 5-membered rings

表 1 Antitumor activity of 1, 2-cyclohexanediamine Pt(II) complexes against murine leukemia L1210.

Dach	Leaving groups	Treatment schedules/day	Toxic dose ^{a)} /mgkg ⁻¹	Optimal dose ^{b)} /mgkg ⁻¹	$T/C\%$	MED ^{c)} /mgkg ⁻¹	$T/C\%$	TI ^{d)}
<i>cis</i> -DDP		1,5	25	12.5	278	1.56	146	8
<i>cis</i> -dach	Cl ₂	1,5	50	12.5	211	0.78	139	16
<i>trans-d</i>	Cl ₂	1,5	50	6.25	336(3)	0.39	127	16
<i>trans-l</i>	Cl ₂	1,5	50	12.5	379(3/3)	0.39	133	32
<i>cis</i> -dach	ox	1,5,9	50	25	217	3.12	128	8
<i>trans-d</i>	ox	1,5,9	25	12.5	179	3.12	128	4
<i>trans-l</i>	ox	1,5,9	25	12.5	308(4)	1.56	158	8

a) Toxic dose: Dose at which T/C is less than 85%. b) Optimal dose: Dose which produces the maximum $T/C\%$. c) MED: The lowest dose at which $T/C\%$ exceeds 125. d) TI: Therapeutic indices (optimal dose/MED). e) $T/C\%$: The percentage of mean survival days of treated to control mice. The numbers in parentheses indicate 30-day survivors out of 6 mice. *cis*-DDP=*cis*-DDP=diamminedichloro-platinum (II).

くなるものと考察している。この傍証として *cis-dach* の Pt(II) 錯体は *dach* の 3 異性体中、最も抗癌活性が低かったが、これは図 6 に示すように、cyclohexane 環がキレート環に対して直立しており、DNA への接近を立体的に阻害していることが、分子モデルより推察できる。

3-2) 6 員キレート環白金(II) 錯体

6 員キレート環を形成するジアミン類としては 2-(aminomethyl)cyclohexylamine (amcha), 1,3-butanedi-amine (1,3-bn) および 2,4-pentanediamine (2,4-ptn) などを carrier ligand とする Pt(II) 錯体を合成し、それらの抗癌効果を *in vivo* で L1210 に対して検討した^{28,32,33)}。amcha 配位子は *cis* と *trans* の幾何異性体が存在し、各幾何異性体には *d-* および *l-* の光学異性体が存在する。図 7 に amcha 4 異性体の構造式を示した。

amcha 異性体の一部の Pt(II) 錯体について L1210 に対する抗癌効果を表 2 に示した。

leaving group に依存してその効果は大きく変わっ

ている。[PtCl₂(amcha)] で *cis-l-amcha* が他の異性体錯体よりも高い抗癌活性が見られたが、[Pt(oxalato)(amcha)] では *trans-d-amcha* 錯体が最も優れた活性を示した。この様に amcha 異性体の Pt(II) 錯体では *dach* Pt(II) 錯体に見られたような明確な異性体依存性は見られなかった。

この原因を解明するために、*trans-d-amcha* (1*S*, 2*S*-体) と *cis-l-amcha* (1*R*, 2*R*-体) の Pt(II) 錯体のキレート環の conformation を ¹H および ¹³C NMR スペクトルと CD スペクトルより決定した^{34,35)}。すなわち、*trans-d-amcha* の Pt(II) と形成するキレート環は chair 型構造に固定される。一方、*cis-l-amcha* は二つの chair 型をとり、この二つの chair 型は λ -skew 型を経由して平衡状態にあることが判った。この様子を図 8 に示した。すなわち、6 員キレート環は chair 型が安定で各異性体と DNA との相互作用に顕著な差異がないことが抗癌効果に反映しているものと考えられる。

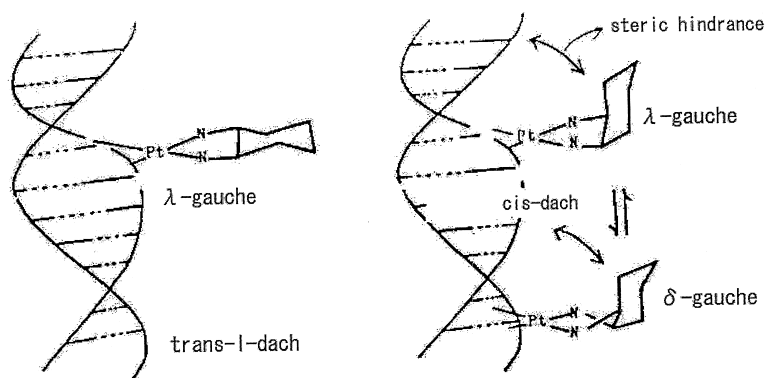


図 6 The relation of conformation to DNA molecules of *dach* platinum (II) complexes.

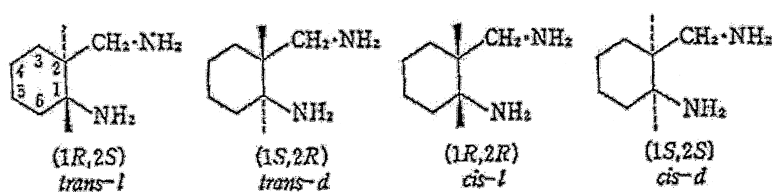


図 7 Structures for isomers of 2-(aminomethyl) cyclohexylamine.

表2 Antitumor activity of amcha Pt(II) complexes against L1210.

Complexes	Toxic dose ^{a)} (mg/kg)	Optimal dose ^{b)}		MED ^{c)}		TI ^{d)}
		(mg/kg)	T/C%	(mg/kg)	T/C%	
cis-DDP	12.5	3.12	230	0.78	134	4
PtCl ₂ (cis-d-amcha)	≥ 25	6.25	230(1)	0.78	132	8
PtCl ₂ (cis-l-amcha)	≥ 25	6.25	318(4)	0.78	127	8
PtCl ₂ (trans-d-amcha)	≥ 50	12.5	252	1.56	139	8
PtCl ₂ (trans-l-amcha)	≥ 50	12.5	263(2)	1.56	127	8
Pt (ox) (cis-d-amcha)	≥ 50	6.25	191(1)	3.12	134	2
Pt (ox) (cis-l-amcha)	≥ 100	12.5	228(1)	3.12	137	4
Pt (ox) (trans-d-amcha)	100	25	284(2)	1.56	136	16
Pt (ox) (trans-l-amcha)	≥ 50	12.5	259(2)	1.56	138	8

Administered to CDF₁ mice, 10⁵ cells/mouse on days 1, 5, and 9.

a) Toxic dose: Dose at which T/C% is less than 85.

b) Optimal dose: Dose which produces the maximum T/C%.

c) MED: The lowest dose at which T/C% exceeds 125.

d) TI: Therapeutic index (=optimal dose/MED).

Numbers in parentheses indicate 30-day survivors out of 6 mice.

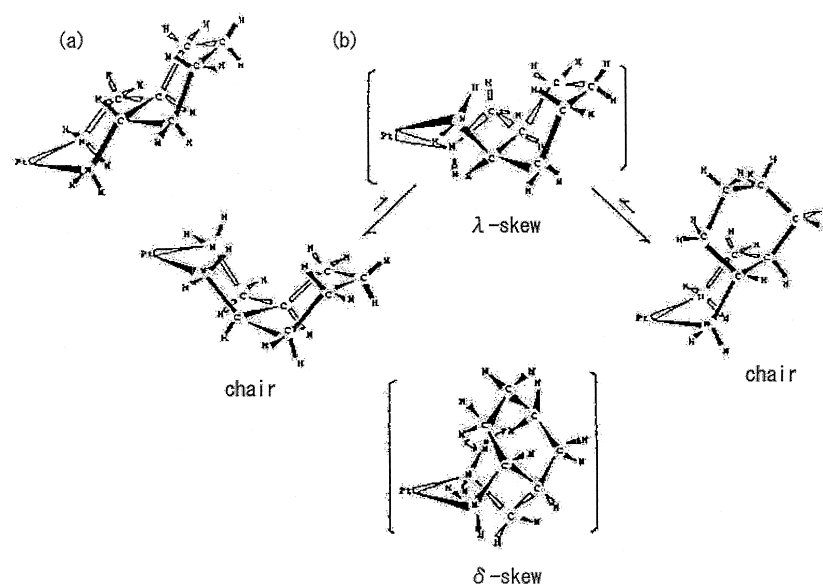


図8 Proposed conformations (a) [Pt(1S, 2R-amcha)]Cl₂ and (b) [Pt(1R, 2R-amcha)]Cl₂ (X = en, (NH₃)₂)

3) 白金四価錯体³⁶⁾

抗癌効果が高いにもかかわらず、水に対する溶解度が低いために抗癌剤としての開発が断念された Pt(II) 錯体があるため、水溶性白金錯体を得る一手段として Pt(IV) 錯体の合成を試みた。おもに抗癌効果の高かった dach および amcha Pt(II) 錯体を酸化して Pt(IV) 錯体を合成した。

表3に示した様にすべての Pt(IV) 錯体に対応する Pt(II) 錯体より溶解度が増加したわけではない。しかし、抗癌効果が非常に高いにもかかわらず、溶解度が低くて開発を諦めた [PtCl₂(*trans-l*-dach)] や [Pt(mal)(*trans-l*-dach)] の四価錯体である [PtCl₄(*trans-l*-dach)] と [PtCl₂(mal)(*trans-l*-dach)] は大きく溶解度が増加しており、臨床使用に充分耐えるほどである。この様にして合成した Pt(IV) 錯体のうち dach 異

性体を carrier ligand とする Pt(IV) 錯体の L1210 に対する抗癌効果を表 4 に示した。

Pt(IV) 錯体の作用機序に関しては生体内で Pt(II) に還元されて抗癌作用を発現すると考えられているが, 一方 Pt(IV) 錯体として作用を発現すると云う説を支持する研究者もいる。しかし, dach 異性体の Pt(IV) 錯体の抗癌効果をみると Pt(IV) に leaving group が酸素原子を介して配位している錯体, [Pt(OH)₂(ox)(dach)] および [Pt(OH)₂(mal)(dach)], は抗癌効果を示さないか, 示したとしても marginal な効果しか与えていない。一方, leaving group として Cl⁻ を含有している Pt(IV) 錯体はいずれも高い抗

癌効果を示している。たとえば, [PtCl₄(*trans*-l-dach)] [PtCl₂(mal)(*trans*-l-dach)] および [PtCl₂(mal)(*trans*-l-dach)] は優れた抗癌効果を与えている。われわれはグラッシーカーボン電極を用いて Pt(IV) 錯体の還元電位を測定した実験結果からは Cl⁻ を含有している Pt(IV) 錯体は Pt(II) 錯体へ還元されるが, これは電子が Cl⁻ を介して Pt(IV) に入り Pt(II) にするものと考えられる³⁶⁾。このような電子の通路となる配位子を含まない Pt(IV) 錯体は還元されにくい。このような事実からも Pt(IV) 錯体は Pt(II) 錯体へ還元されてその抗癌作用を発現するものと推察している。

以上の様に各種の種々のジアミン Pt(II) および Pt(IV) 錯体の抗癌効果を検討した結果, 抗癌剤として臨床開発するに値するものとして [Pt(ox)(*trans*-l-dach)] (*l*-OHP) を選択した。

4) *l*-OHP の臨床開発

l-OHP の水にたいする溶解度は 7.9mg/ml と比較的高く (*cis*-DDP のそれは 1mg/ml) 臨床に用いるのに支障がなかった。水にたいする溶解度は臨床開発上では重要な因子であり, 事実, [PtCl₂(*l*-dach)] や [Pt(malonato)(*l*-dach)] は水にたいする溶解度

表 3 Solubility of dach Pt(IV) complexes in water (25 °C)

Complexes	Solubility/mgml ¹
PtCl ₄ (<i>l</i> -dach)	21.5(0.21)
<i>cis, trans</i> -PtCl ₂ (OH) ₂ (<i>l</i> -dach)	0.08
<i>trans</i> -Pt(OH) ₂ (ox)(<i>l</i> -dach)	4.2(7.0)
<i>trans</i> -Pt(NO ₃) ₂ (ox)(<i>l</i> -dach)	14.6
<i>trans</i> -PtCl ₂ (ox)(<i>l</i> -dach)	3.1
<i>trans</i> -PtCl ₂ (mal)(<i>l</i> -dach)	8.7(0.23)
<i>trans</i> -Pt(OH) ₂ (mal)(<i>l</i> -dach)	10.7

Figures in parentheses indicate solubility of parent Pt(II) complexes.

表 4 Antitumor activity of dach Pt(IV) complexes against L1210.

Complexes	Dose/mgkg ⁻¹							
	200	100	50	25	12.5	6.25	3.12	1.56
	<i>T/C</i> %							
PtCl ₂ (<i>cis</i> -dach)						202(1)	124	124
PtCl ₂ (<i>d</i> -dach)						179	143	143
PtCl ₂ (<i>l</i> -dach)				0		307(2)	256(1)	147
<i>cis, trans</i> -PtCl ₂ (OH) ₂ (<i>cis</i> -dach)						202	124	121
<i>cis, trans</i> -PtCl ₂ (OH) ₂ (<i>d</i> -dach)			^T 265(2)	208(1)	157			
<i>cis, trans</i> -PtCl ₂ (OH) ₂ (<i>l</i> -dach)			^T 104	111	108			
<i>trans</i> -Pt(OH) ₂ (ox)(<i>cis</i> -dach)			114	111	108			
<i>trans</i> -Pt(OH) ₂ (ox)(<i>l</i> -dach)	^T 151	135	119	108	114			
<i>trans</i> -Pt(NO ₃) ₂ (ox)(<i>d</i> -dach)	^T 92	210		115	112	101		
<i>trans</i> -Pt(NO ₃) ₂ (ox)(<i>l</i> -dach)				215	156	121		
<i>trans</i> -PtCl ₂ (ox)(<i>l</i> -dach)			133	330(3)	311(3)	244(1)	197(1)	135
<i>trans</i> -Pt(OH) ₂ (mal)(<i>l</i> -dach)		106	100	114				
<i>trans</i> -PtCl ₂ (mal)(<i>l</i> -dach)		0	243(2)	236(2)	221(2)	127	105	103

Underlined figures indicate positive (*T/C*% ≥ 125). *T* indicates toxicity. The numbers in parentheses indicate cured mice out of 6 mice on 30 d observation.

(0.03mg/ml) が低いために開発を断念した。

第一段階の screening test は L1210 で行ったが、他のマウス腫瘍についての抗癌効果を検討したが、*l*-OHP は各腫瘍に対して抗腫瘍効果を示した (表 5)³⁷⁻³⁹⁾。

M5076 には著効を示し、とくに注目すべきことは、L1210/*cis*-DDP および L1210/PAM のように *cis*-DDP および melphalan (PAM) に対して耐性を獲得した L1210 に対して高い抗癌効果を示したことである。L1210/*cis*-DDP に対しては全例治癒するほどの著効がみられた。*cis*-DDP が治療に用いられるようになり、*cis*-DDP 耐性を獲得した患者が増加しているが、この点からも *l*-OHP の開発は意義あることである。

Mathe らは第 1 相臨床試験に先立ち baboon (ひび) を用いて毒性試験を行った。マウスの実験結果より、MEDR (Maximally Efficient Dose Range) を 45mg/m² (subcurative dose) ~67mg/m² (subtoxic dose) を求めた。baboon に 45mg/m², 56 および 67mg/m² の *l*-OHP を投与し、血液、肝臓、腎臓および心臓に毒性が無いことを確認した⁴⁰⁾。

癌患者に対しては低い MEDR (subcurative dose) の 1/100, 1/10, 1/5, 1/2, 2/3, 3/4, 1 へと 90 から 120 日間かけて増量投与した。吐き気とおう吐が 30mg/m² 以上でみられたが、腎毒性、血液毒性はみられなかった。処置した 23 人の癌患者中肺癌 (1), 乳癌 (1), メラノーマ (1), 肝癌 (1) に応答がみられた。

l-OHP (oxaliplatin) の臨床試験はフランスの Paul Brousse Hospital の Misset をはじめとするグループにより精力的に進められた⁴⁰⁻⁴⁴⁾。その結果 1996 年 3 月にフランスにおいて ACRC (advanced colorectal cancer) に対する抗癌剤として認可された。さらに、2002 年 8 月には Food and Drug Administration (USA) が colorectal cancer に対する臨床治療に使用を許可した。これらの認可に基づき、最近これら臨床試験の結果が続々と報告されている。*cis*-DDP (*cis*-platin) の重篤な副作用である腎毒性を軽減した抗癌性白金錯体の開発を目的として研究を開始したが、*l*-OHP には腎毒性のみならず血液毒性、難聴などの毒

性も見られず、十分に初期の目的を達成していると自負している。Dose-limiting factor は末梢神経毒による知覚異常であるが、この毒性は投薬を中止すれば回復すると報告されている。フランスにおいて臨床使用が認められてから各国で多数の *l*-OHP が臨床応用されているので総説を参照されたい^{45,46)}。

l-OHP のもう一つの特徴は *cis*-DDP 耐性を獲得した腫瘍に対して交叉耐性を示さないことである。このことは *cis*-DDP が世界中で最も多く使用されている抗癌剤であると言う事実より、年々 *cis*-DDP に対して耐性を獲得した患者が増えている。これらの患者に対する salvage 療法として *l*-OHP は役立つと確信している。事実、第 1 相臨床試験において抗癌剤に対して耐性を獲得した患者に対する *l*-OHP の効果が報告されている。

cis-DDP 耐性腫瘍に対する *l*-OHP が抗腫瘍効果を示す事実に関して最近徐々に解明されてきている。可能性の一つとして示唆されている点は MMR (mismatch repair) mechanism の働きが *cis*-DDP と *l*-OHP では差違が生じていると指摘する報告がされている⁴⁷⁻⁵²⁾。

すなわち、現在までのところ 6 つの遺伝子 (hMLH1, hMLH2, hPMS2, hMSH2, hMSH3 と hMSH6) が MMR (mismatch repair) mechanism に関与していることが確認されている。DNA に *cis*-DDP が結合すると mismatch 認識タンパクである hMutL α (a heterodimer of hMSH2 and hMSH6) が *cis*-DDP-DNA 付加部位に結合し、MMR mechanism が働きだす。しかし、*l*-OHP-DNA 付加部位にはこれらのタンパクは結合できず、その結果この修復機構は働かない。*l*-OHP-DNA 付加部位では立体障害の大きい cyclohexane 環が DNA の大きな溝 (major groove) に突き出し、このために hMutS α が損傷部位に結合できず修復機構が働かないのではと考えられている⁵²⁾。

最近 Gourdier らは *l*-OHP はミトコンドリアを経由した回路で腫瘍細胞がアポトーシスを引き起こすと報告している⁵³⁾。この機構が正しければ *cis*-DDP 耐性の腫瘍に抗癌作用を示すのはこのミトコンドリア回路も

表5 Antitumor activity of Pt(oxalato) (trans-l-dach)

Tumors	System	Schedule	Dose/mgkg ¹	Life span (cured)	
				T/C%	Tumor wt.
L1210	ip-ip	1,5,9	12.5	210(2/6)	
			6.25	380(5/6)	
			3.12	200	
		5,9,13	25	190	
			12.5	320(3/6)	
			6.25	250(2/6)	
P388	ip-ip	1,5,9	12.5	210	
			6.25	200	
			3.12	150	
Lewis Lung	sc-ip	q2d × 10	2.5	145	29%
B16 melanoma	ip-ip	1,5,9	10	200	
	sc-ip	1,5,9	10	107	11%
			5	128	31%
Colon 26	ip-ip	1,5	12.5	143	
Colon 38	sc-ip	1,8	10		16%
MX-1	sc-ip	1	12.5		18%
M5076	ip-ip	1,5,9	5	280(2/6)	
			2.5	280(4/6)	
			1.25	160(1/6)	
	sc-ip	1,5,9,14,18 q4d × 5	10	200	
			5	200	0%
			2.5	160	15%
L1210/DDP	ip-ip	1,5,9	1.25	120	
			6.25	380(6/6)	
			3.12	380(6/6)	
L1210/PAM	ip-ip	1,5,9	1.56	180(1/6)	
			6.25	350(2/6)	
			3.12	340(2/6)	
			1.56	150	

DDP-*cis*-platin, PAM = melphalan.

働いたためと考えれば理解出来る。

5) おわりに

l-OHP の開発は名古屋市立大学薬学部喜谷喜徳教授（現在名誉教授）のもと野路雅英助教授が Pt 錯体の合成と構造決定を、稲垣健治講師が Pt-DNA の相互作用を主に分担してこのプロジェクトを推進した。また、同学部の大学院学生、および卒業研究生の多大の貢献に深く感謝している。抗癌性動物試験には癌研究所の田代田鶴子博士の多大の協力を頂いたことにを忘れることは出来ない。

l-OHP の抗癌剤としての開発には日本の某製薬会社のご協力をいただきましたが、種々の都合で日本での開発は進まずフランスの Mathe 教授の斡旋のもとフランスで臨床試験が行われて抗癌剤としての開発に成功した。皮肉なことに、*l*-OHP 発祥の地である日本では現在臨床試験が行われ、平成 17 年 4 月 6 日の官報で日本での臨床使用が可能となりました。

これまでの抗癌性白金錯体は基本的には carrier ligand にアミンあるいはジアミン類を用いてきている。白金錯体に対する耐性は carrier ligand に依存し

ているように思えるが、この観点からもアミン類以外の新しい carrier ligand が見つければ異なった抗癌スペクトルを示す白金錯体が見つかるのではないかと期待している。また、*cis*-DDP 以上の抗癌効果を有する白金以外の金属錯体をデザイン・合成することを夢見ている。

経口投与で抗癌効果を発現する様な白金錯体をデザイン・合成できれば面白いと考えている。

参考文献

- 1) B. Rosenberg, J. E. Trosko and V. E. Mansour: Nature, 222, 358 (1969).
- 2) H. C. Harder and B. Rosenberg: Int. J. Cancer, 6, 207 (1970).
- 3) J. A. Howele, H. S. Thompson, A. E. Stone, *et al.*: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 137, 820 (1971)
- 4) L. A. Zwelling and K. W. Kohn: Cancer Treat. Rep., 44, 2043 (1984).
- 5) A. C. M. Pooley, M. Van Dijk and P. H. M. Lohman: Cancer Res., 44, 2043 (1984).
- 6) A. Eastman: Biochemistry, 24, 5027 (1985).
- 7) A. Eastman: Biochemistry, 21, 6732 (1982).
- 8) A. M. J. Fichtinger Schepman, P. H. M. Lohman and J. Reedijk: Nucleic Acids Res., 10, 5345 (1982)
- 9) N. P. Johnson: Biomed. Biophys. Res. Commun., 104, 1394 (1982).
- 10) A. Eastman: Biochemistry, 22, 3972 (1983).
- 11) R. O. Rahn: Inorg. Biochem., 21, 311 (1984).
- 12) A. M. J. Fichtinger-Schepman, J. L. Van der Meer, J. H. J. den Hartog, *et al.*: Biochemistry, 24, 707 (1985).
- 13) N. P. Johnson, A. M. Mazard, J. Escalier, *et al.*: J. Am. Chem. Soc., 107, 6376 (1985).
- 14) A. Eastman: Biochemistry, 25, 3912 (1986).
- 15) A. T. M. Marcelis and J. Reedijk: Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 102, 121 (1983).
- 16) A. L. Pinto and S. J. Lippard: Biochem. Biophys. Acta, 780, 167 (1985).
- 17) P. Korp-Maier and H. Kopf: Naturwissenschaften, 73, 239 (1986).
- 18) S. E. Sherman and S. J. Lippard: Chem. Rev., 87, 1153 (1987).
- 19) J. Reedijk: Pure Appl. Chem., 59, 181 (1987).
- 20) P. Umapathy: Coord. Chem. Rev., 95, 129 (1989).
- 21) N. P. Johnson, J. Butour, G. Villani, *et al.*: Progress Clin. Bioche. Med., 10, 1 (1989).
- 22) 喜谷喜徳: 薬誌, 105, 909 (1985).
- 23) Y. Kidani, K. Inagaki, M. Iigo, *et al.*: J. Med. Chem., 21, 1315 (1978).
- 24) Y. Kidani, K. Inagaki and S. Tsukagoshi: Gann, 69, 863 (1978).
- 25) R. J. Speer, L. M. Hall, D. P. Stewart, *et al.*: J. Clin. Hematol. Oncol., 8, 44 (1978).
- 26) M. Noji, K. Suzuki, T. Tashiro, *et al.*: Chem. Pharm. Bull., 35, 221 (1987).
- 27) Y. Kidani, M. Noji and T. Tashiro: Gann, 71, 637 (1980).
- 28) M. Noji, K. Okamoto, Y. Kidani, *et al.*: J. Med. Chem., 24, 508 (1981).
- 29) M. Noji, M. Goto and Y. Kidani: J. Clin. Oncol. Hematol., 14, 9 (1984).
- 30) M. Noji, S. Motoyama, T. Tashiro, *et al.*: Chem. Pharm. Bull., 31, 1469 (1983).
- 31) M. Noji, Y. Gohchi and Y. Kidani: Chem.-Biol. Interact., 51, 37 (1984).
- 32) Y. Kidani, K. Okamoto, M. Noji, *et al.*: Gann, 69, 863 (1978).
- 33) K. Okamoto, M. Noji, T. Tshiro, *et al.*: Chem. Pharm. Bull., 29, 929 (1981).
- 34) M. Noji, K. Okamoto and Y. Kidani: Chem. Lett., 1979, 741 (1979).
- 35) K. Okamoto, M. Noji and Y. Kidani: Bull. Chem. Soc. Jpn., 54, 713 (1981).
- 36) 野路雅英, 鷺見真貴, 喜谷喜徳, その他: 日化誌, 1988, 375 (1988).
- 37) 田代田鶴子: 日化誌, 1988, 684 (1988).

- 38) T. Tashiro, Y. Kawada, Y. Sakurai, *et al.*: Biomed. Pharmacother., 43, 251 (1989).
- 39) G. Mathe, Y. Kidani, M. Noji, *et al.*: Cancer Lett., 27, 135 (1985).
- 40) G. Mathe, Y. Kidani, T. Triana, *et al.*: Biomed. Pharmacother., 40, 372 (1986).
- 41) J. M. Extra, M. Espie, F. Calvo, *et al.*: Cancer Chemother. Pharmacol., 25, 299 (1990).
- 42) G. Mathe, Y. Kidani, M. Sekizaki, *et al.*: Biomed. Pharmacother., 43, 237 (1989).
- 43) H. Bismuth and R. Adam: *ibid.*, 25, 40 (1998).
- 44) J-L. Misset: Br. J. Cancer., Sup. 4, 1 (1997).
- 45) S. Mani, M. A. Graham, S. G. Chaney, *et al.*: Cancer Invest., 20, 246 (2002).
- 46) A. M/DiFrancesco, A. Ruggieo and R. Ricardi, Cell Mol. Life Sci., 59, 1914 (2002).
- 47) G. R. Gobbons, J. D. Page, S. K. Maudlin, *et al.*: Cancer Res., 50, 6497 (1990).
- 48) E. L. Mamenta, E. E. Pama, W. K. Kaufman, *et al.*: *ibid.*, 54, 3504 (1994).
- 49) D. R. Duckett, J. T. Drummond, A. I. H. Murchie, *et al.*: Proc. Natl. Sci. USA, 93, 6443 (1996).
- 50) D. Fink, S. Nebel, S. Abi, *et al.*: Cancer Res., 56, 4884 (1996).
- 51) R. Brown, G. I. Hirst, W. M. Gallagher, *et al.*: Oncogene, 15, 45 (1997).
- 52) A. Nehme, R. Baskaran, S. Nebel, *et al.*: Br. J. Cancer, 79, 1104 (1999).
- 53) I. Gourdier, M. D. Rio, L. Crabbe, *et al.*: FEBS Lett., 59, 232 (2002).

Development of the third generation antitumor platinum complex, Oxaliplatin

Masahide NOJI

Department of Medical Nutrition, Suzuka University of Medical Science

Key Words: platinum complexes, antitumor activity, mouse leukemia L1210, oxaliplatin, cis-DDP resistance

Abstract

Over the twenty years of intensive work toward improvement of renal toxicity of cisplatin, and with hundreds of platinum complexes tested have resulted in the introduction of oxaliplatin for cancers. Oxaliplatin is the third-generation platinum complex which has shown a wide antitumor effect on both *in vitro* and *in vivo*, a better safety profile than cisplatin and a lack of cross-resistance against cisplatin and carboplatin.

Oxaliplatin has a non-hydrolysable *trans*-1, 2-cyclohexanedimine as a carrier ligand and an oxalate anion as a leaving group. Like cisplatin, oxaliplatin targets DNA, producing mainly 1, 2-GG intrastrand cross-links. The cellular and molecular aspects of mechanism of oxaliplatin have been not fully elucidated. However, the intrinsic steric characteristics of oxaliplatin-DNA adducts appear to contribute to the lack of cross-resistance against cisplatin.

At the present time, mismatch repair mechanisms appear to be involved in differentiating between oxaliplatin and cisplatin.