

## 抗腫瘍効果を有する白金二核錯体の細胞内取り込みに関する研究

薬学部 物理化学研究室 植村 雅子

白金製剤は、がん細胞内に取り込まれ、核内の DNA と共有結合性付加物を形成することで、細胞を死に至らしめると考えられている。従って、白金製剤の細胞内へ取り込まれる過程や細胞内蓄積量は、抗腫瘍効果を左右する重要な要因の一つである。

テトラゾラト架橋白金(II)二核錯体（以下、テトラゾラト架橋錯体）は、分子内に二つの白金配位平面を有し、分子全体として陽電荷を有する点で、既存の白金製剤とは大きく異なる構造を有している。一連のテトラゾラト架橋錯体を用いて、様々な細胞における細胞内蓄積量を調べたところ、白金製剤シスプラチンよりも高効率に細胞内に蓄積すること、シスプラチン耐性がんにおいても高い細胞内蓄積量を示すこと、テトラゾラト架橋錯体の電荷が蓄積量に大きな影響を及ぼすこと、オキサリプラチン耐性ヒト大腸がん細胞において、オキサリプラチンと同様に細胞内蓄積量が減少することを明らかにした。これらの実験結果について、*in vitro* 細胞毒性とともに紹介する。

また、テトラゾラト架橋錯体の脂溶性に変化をもたらすために、分子内にフッ素を導入した一連の誘導体を合成し、その構造活性相関を調べた。導入したフッ素の数によって、テトラゾラト架橋錯体の脂溶性、細胞内蓄積量および *in vivo* 抗腫瘍効果がどのように変化するかを紹介する。