

—Reports—

金属を含む抗癌医薬品の開発状況

米田 誠治, 千熊 正彦*

Recent Research on Antitumor Metallopharmaceuticals

Seiji KOMEDA, Masahiko CHIKUMA*

Osaka University of Pharmaceutical Sciences, 4-20-1, Nasahara, Takatsuki, Osaka 569-1094, Japan

(Received November 6, 2007; Accepted November 22, 2007)

Between 15 and 20 June 2007, we attended the 13th International Conference on Biological Inorganic Chemistry (ICBIC 2007) hosted by the University of Vienna in Austria. This conference, which focuses on all aspects of the frontiers of Biological Inorganic Chemistry, attracted more than 900 participants from all over the world. Here, we consider certain lectures and presentations, in addition to our own, in order to bring the current status of metal antitumor chemistry up to date.

Key words—anti-cancer drug; metal complex; DNA

2007年7月15日から20日まで、6日間に渡って「第13回国際生物無機化学会議」(13th International Conference on Biological Inorganic Chemistry (ICBIC 2007))がオーストリアのウィーン大学(写真1)にて開催された。ウィーン大学

は1365年にルドルフ4世によって創立され、現在まで11人のノーベル賞受賞者を輩出したドイツ語圏最古・最大の総合大学として知られている。本学会には計55カ国から生物無機化学に携わる科学者900人以上が参加し、以下のように細分化

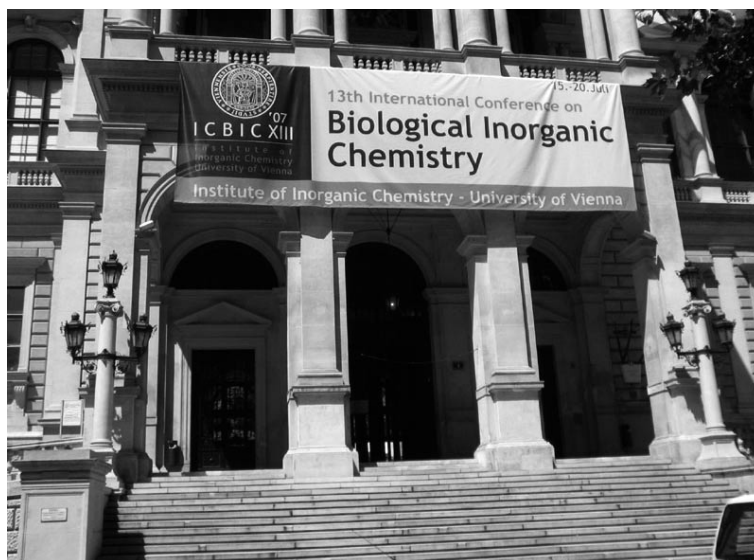


写真 1

* 大阪薬科大学 生体分析化学研究室, e-mail: chikuma@gly.oups.ac.jp

された 13 のトピックスについて活発な議論が展開された。

ICBIC 2007 トピックス一覧

Metals in medicine, Metalloproteins, Metal interactions with DNA/RNA/nucleotides and other biomolecules, Bioinspired coordination chemistry, Bioinspired catalysis, Metal trafficking (transport and regulation), Electron transfer

and radicals, Metal-based environmental chemistry, Biomineralization, Bioinorganic clusters and nanoparticles, Metal sensors in biology, Biophysical and theoretical calculations, Bioinorganic prebiotic chemistry

Plenary Lecture は大学に隣接したフォティーフ教会 (Votivkirche ; 写真 2), Session Lecture は大学構内の大講堂 (Festsaal ; 写真 3), Oral



写真 2



写真 3

Lecture は講堂 (Hörsaal), Poster Session は中庭 (写真 4) にて執り行われた。本学からは生体分析化学研究室の千熊が Metals in medicine,¹⁾ 米田が Metal interactions with DNA/RNA/nucleotides and other biomolecules に関連した研究成果を Poster Session にて発表した。

1978 年に白金錯体であるシスプラチン (図 1 左) が米国 FDA に制癌剤として承認されて以来,³⁻⁵⁾ 金属錯体を積極的に臨床応用するという機運が一気に高まった。25 年後の 2003 年における白金制

癌剤の年間世界市場は 2.8 億ドルで、現在も年率 20%以上の割合で増加し続けている。このことから、副作用等の欠点は存在するものの、白金制癌剤の高い治療効果とその需要を押し上げていることがわかる。

我々は白金制癌剤の優れた制癌効果に着目し、治療効果および安全性が高い次世代制癌剤の開発を目的として研究を行ってきた。その結果、一連のアゾール架橋白金 (II) 二核錯体が次世代白金制癌剤として有望な候補の一つであることを見出した。1999 年にピラゾール架橋錯体 (図 1 中央)



写真 4

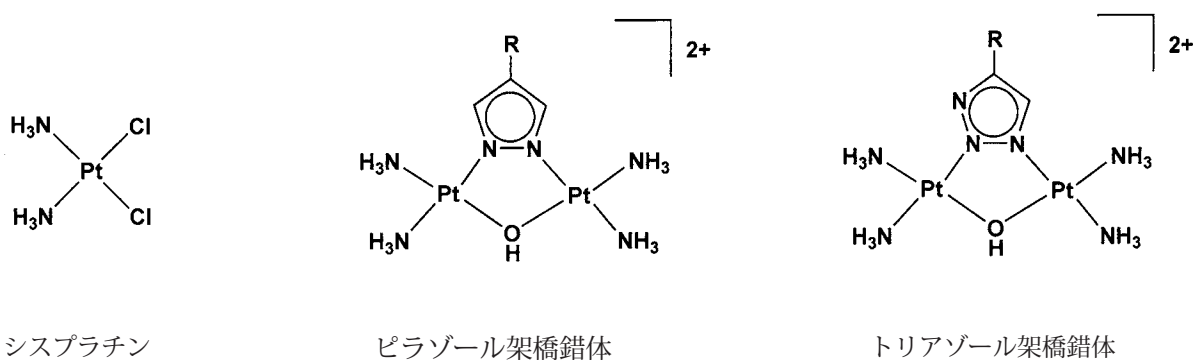


図 1 白金 (II) 制癌剤シスプラチンとアゾール架橋白金 (II) 二核錯体

がシスプラチンよりも高い *in vitro* 癌細胞増殖抑制活性を発揮すること、及びシスプラチン耐性癌に非常に有効であることが明らかになった。^{6,7)} ごく最近, *in vitro*, *in vivo* ともに高い制癌効果を発揮するトリアゾール架橋錯体 (図 1 右) の分子設計に成功し, アゾール架橋白金 (II) 二核錯体の創薬基盤を構築した。⁷⁻⁹⁾ また, これらの錯体の制癌メカニズムの一端を解明して更なる創薬に繋げるために, 生体高分子との相互作用様式を物理化学的及び生物化学的手法を用いて検討を行ってきた。

シスプラチンの制癌作用は, シスプラチンが DNA 上で 1,2-鎖内架橋 (隣接する二つのプリン塩基との配位 (共有) 結合) を形成することに起因すると考えられている (図 2 上段)。シスプラチンと同様の DNA 付加物を形成するシスプラチン類似化合物は, シスプラチンに対して交叉耐性を示す。この事実と近年の研究結果から, シスプラチンとは異なる DNA 付加物を形成する白金錯体がシスプラチン耐性癌に有効であるということが明らかとなっている。^{10,11)} シスプラチンは 1,2-鎖内架橋を形成することによって DNA の歪みを引き起

こす。この歪みは制癌活性発現に必要であるが,^{12,13)} この歪みによって DNA 付加物が一連の DNA 修復酵素に認識されやすくなるのではないかという考え方が提案されている。¹⁴⁾ 我々が分子設計したピラゾール架橋錯体は, DNA にほとんど歪みを与えることなく 1,2-鎖内架橋を形成することが明らかになりつつあり (図 2 下段), シスプラチン感受性癌細胞およびシスプラチン耐性癌細胞に対して強い増殖抑制活性を発揮する。このことから, 制癌作用を開始するには 1,2-鎖内架橋の形成のみが必要であり, DNA の歪みは必ずしも必要でないのかもしれない。あるいは, 癌細胞を死に導く全く別の経路が存在するのかもしれない。

今回, 米田はアゾール架橋錯体とその標的と考えられる DNA との相互作用様式について X 線結晶解析法を用いて検討した結果を発表した。シスプラチンが電気的に中性の分子であるのに対し, アゾール架橋白金 (II) 二核錯体は二価のカチオンである。このことから, これらの白金 (II) 二核錯体は DNA と配位 (共有) 結合する前段階として, DNA と静電的な非共有結合性の相互作用を経る可能性が高く, 非共有結合性相互作用もアゾール

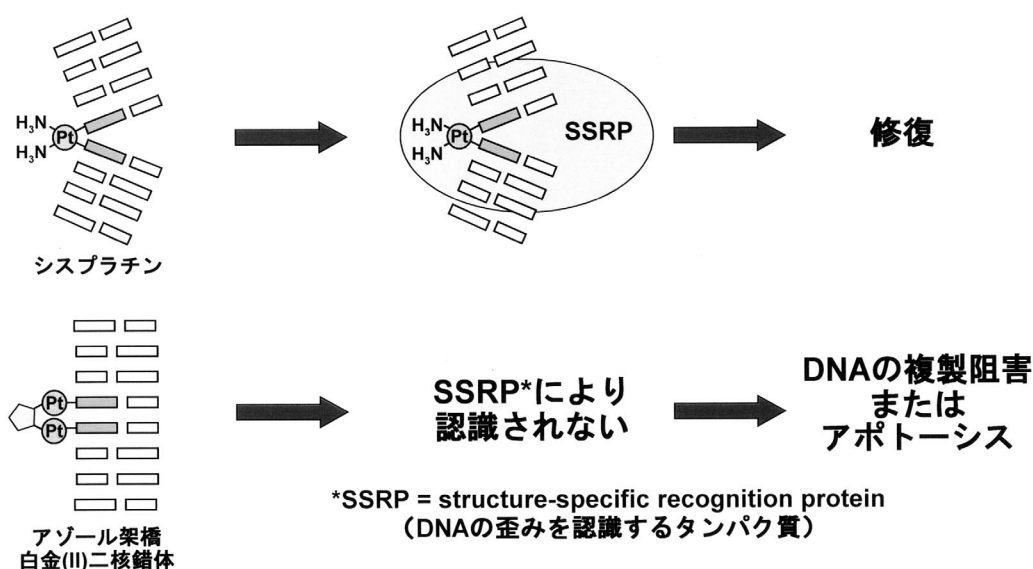


図 2 白金化合物と核酸の結合モデル

架橋白金 (II) 二核錯体の制癌メカニズムに関与していると推定される¹⁶⁾。そこで、これらの相互作用様式を明らかにするため、自己相補型二重らせん DNA $[d(CGCGAATTCGCG)]_2$ とピラゾール架橋錯体を共結晶化 (モル濃度比 1 : 1 及び 1 : 2) し、Pt-DNA 付加物の構造を X 線結晶解析により明らかにした。モル濃度比 1 : 1 混合液から得られた結晶では、ピラゾール架橋錯体と DNA の非共有結合性相互作用によるマイナーグループ結合の形成が 1 カ所確認された。モル濃度比 1 : 2 混合液の場合、同様のマイナーグループ結合が 1 カ所と、メジャーグループにおける共有結合性の相互作用が 1 カ所確認出来た。このことから、ピラゾール架橋錯体は DNA と共有結合性の付加物を形成する前段階として、マイナーグループにトラップされることが示唆された。今後、マイナーグループにおける非共有結合性相互作用とメジャーグループにおける共有結合性相互作用のどちらがより深く制癌作用に関与しているのかを明らかにする必要がある。

一方、千熊は DNA 傷害後の癌細胞内のタンパク質発現量の変化について発表した。シスプラチン及びピラゾール架橋錯体が細胞内タンパク質の

発現に及ぼす影響をプロテオーム解析により網羅的に解析することで、両薬物の作用機構及びピラゾール架橋錯体がシスプラチン耐性細胞に有効である理由の検索を試みた。その結果、シスプラチン感受性 / 耐性細胞間におけるタンパク質の発現に様々な変化が生じていることが明らかとなった。また、それらの中にはそれぞれの薬物の作用機構に深く関与しているのではないかと考えられるタンパク質がいくつか存在した。この研究により、シスプラチンの作用機構及び耐性機構には Annexin A1 を介するアポトーシス誘導経路の関与が示唆された。また、ピラゾール架橋錯体の作用機構はシスプラチンとは異なっており、タンパク質翻訳伸長因子 (eukaryotic elongation factor 2) が関与している可能性が示唆された。つまり、ピラゾール架橋錯体がシスプラチン耐性癌細胞の増殖抑制能を持つのは、この作用機構の相違に起因するものではないかと考えられる。

本学会では興味深い発表が多数見受けられた。Farrell らは、第二相臨床試験まで評価されたポリアミン架橋白金 (II) 三核錯体 (BBR3464 ; 図 3 A) の改良を進める一方で、トランス型白金 (II) 単核錯体 (図 3 B) の医薬品としての応用も目指して

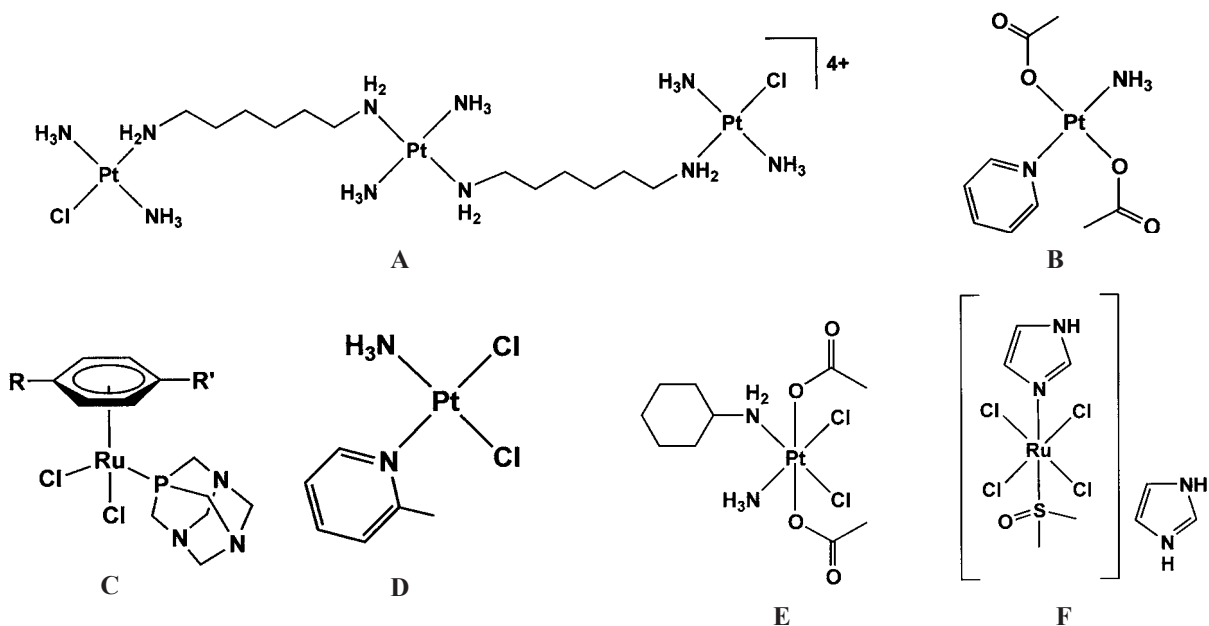


図 3 制癌剤として臨床応用が期待される含金属化合物

いる。^{10, 17, 18)} また、近年は白金に限らず様々な遷移金属錯体の臨床応用が試みられている。Sadlerらはピアノ椅子型の配位構造を有する有機ルテニウム(II)−アレーン錯体 (RAPTA; 図3C) がシスプラチン耐性癌に非常に有効であることを明らかにしている。¹⁹⁻²¹⁾

また、臨床試験において現在評価中の含金属化合物についての報告も見られた。ピコプラチン(図3D)は配位子の立体障害を利用してDNAとの反応速度を制御し、副作用の軽減とシスプラチン耐性癌に対する有効性が期待される白金(II)単核錯体である。²²⁻²⁴⁾ 現在は、第二相臨床試験において評価中である。サトラプラチン(図3E)は米国FDAにて承認間近な白金(IV)単核錯体であり、適用はホルモン療法で治療効果が期待できない前立腺癌である。²⁴⁻²⁶⁾ この薬剤の特徴としては、経口投与が可能となり、癌患者のQOLの向上に貢献できることが挙げられる。また、制癌剤ではなく癌の転移のみを抑制する薬剤として、ルテニウム(III)錯体 (NAMI-A; 図3F)²⁷⁻³⁰⁾ の臨床開発も進められている。さらに、2000年には猛毒である三酸化二砒素が急性前骨髄球性白血病に著効を示す制癌剤として米国FDAによって承認されるなど、無機化合物の珍しい臨床応用例もある。³¹⁾

ICBIC 13は盛況の後に閉幕し、含金属医薬品の開発研究が世界中で活発に行われていることを認識することができた。印象に残ったのは、上述の通り含金属制癌化合物が続々と臨床応用されようとしていることである。現在承認されている医薬品のほとんどは有機化合物に由来するものであり、医薬品全体に占める含金属化合物の割合は非常に小さい。しかしながら、含金属化合物には有機化合物には見られない薬理作用が今後も見出される可能性が高く、研究対象としては非常に興味深い。つまり、含金属化合物を用いた創薬はまだ開拓余地が大きい分野であり、その創薬基盤を確

立するためには生物無機化学分野における基礎研究が不可欠であると考えられる。

REFERENCES

- 1) M. Chikuma, T. Sato, A. Makino, R. Komaki, Y. Saito, S. Komeda, *J Biol Inorg Chem* 2007, 12 (Suppl. 1) S 26.
- 2) S. Komeda, N. Farrell, L. D. Williams, M. Chikuma, *J Biol Inorg Chem* 2007, 12 (Suppl. 1) S 112.
- 3) B. Rosenberg, L. Van Camp, E. B. Grimley, A. J. Thomson, *J Biol Chem* 1967, **242**, 1347.
- 4) B. Rosenberg, L. Van Camp, T. Krigas, *Nature*, 1965, **205**, 698.
- 5) B. Rosenberg, L. Van Camp, J. E. Trosko, V. H. Mansour, *Nature* 1969, **222**, 385.
- 6) S. Komeda, H. Ohishi, H. Yamane, M. Harikawa, K.-i. Sakaguchi, M. Chikuma, *J Chem Soc Dalton Trans: Inorg Chem* 1999, 2959.
- 7) S. Komeda, M. Lutz, A. L. Spek, M. Chikuma, J. Reedijk, *Inorg Chem* 2000, **39**, 4230.
- 8) S. Komeda, M. Lutz, A. L. Spek, Y. Yamanaka, T. Sato, M. Chikuma, J. Reedijk, *J Am Chem Soc* 2002, **124**, 4738.
- 9) S. Komeda, H. Yamane, M. Chikuma, J. Reedijk, *Eur J Inorg Chem* 2004, 4828.
- 10) N. Farrell, T. T. Ha, J. P. Souchard, F. L. Wimmer, S. Cros, N. P. Johnson, *J Med Chem* 1989, **32**, 2240.
- 11) N. Farrell, Y. Qu, L. Feng, B. Van Houten, *Biochemistry* 1990, **29**, 9522.
- 12) D. B. Zamble, D. Mu, J. T. Reardon, A. Sancar, S. J. Lippard, *Biochemistry* 1996, **35**, 10004.
- 13) S. J. Brown, P. J. Kellett, S. J. Lippard, *Science* 1993, **261**, 603.
- 14) A. Eastman, N. Schulte, *Biochemistry* 1988, **27**, 4730.
- 15) S. Teletchea, S. Komeda, J. M. Teuben, M. A. Elizondo-Riojas, J. Reedijk, J. Kozelka, *Chem Eur J* 2006, **12**, 3741.

- 16) S. Komeda, T. Moulaei, K. K. Woods, M. Chikuma, N. P. Farrell, L. D. Williams, *J Am Chem Soc* 2006, **128**, 16092.
- 17) G. H. Bulluss, K. M. Knott, E. S. Ma, S. M. Aris, E. Alvarado, N. Farrell, *Inorg Chem* 2006, **45**, 5733.
- 18) N. Farrell, L. R. Kelland, J. D. Roberts, M. Van Beusichem, *Cancer Res* 1992, **52**, 5065.
- 19) H. Chen, J. A. Parkinson, S. Parsons, R. A. Coxall, R. O. Gould, P. J. Sadler, *J Am Chem Soc* 2002, **124**, 3064.
- 20) R. E. Aird, J. Cummings, A. A. Ritchie, M. Muir, R. E. Morris, H. Chen, P. J. Sadler, D. I. Jodrell, *Br J Cancer* 2002, **86**, 1652.
- 21) H. Chen, J. A. Parkinson, R. E. Morris, P. J. Sadler, *J Am Chem Soc* 2003, **125**, 173.
- 22) Y. Chen, Z. Guo, J. A. Parkinson, P. J. Sadler, *J Chem Soc, Dalton Trans: Inorg Chem* 1998, 3577.
- 23) Y. Chen, J. A. Parkinson, Z. Guo, T. Brown, P. J. Sadler, *Angewandte Chemie, International Edition* 1999, **38**, 2060.
- 24) L. Kelland, *Expert Opin Investig Drugs* 2007, **16**, 1009.
- 25) K. Wosikowski, L. Lamphere, G. Unteregger, V. Jung, F. Kaplan, J. P. Xu, B. Rattel, M. Caligiuri, *Cancer Chemother Pharmacol* 2007, **60**, 589.
- 26) J. L. Carr, M. D. Tingle, M. J. McKeage, *Cancer Chemother Pharmacol* 2006, **57**, 483.
- 27) B. Gava, S. Zorzet, P. Spessotto, M. Cocchietto, G. Sava, *J Pharmacol Exp Ther* 2006, **317**, 284.
- 28) A. Bergamo, B. Gava, E. Alessio, G. Mestroni, B. Serli, M. Cocchietto, S. Zorzet, G. Sava, *Int J Oncol* 2002, **21**, 1331.
- 29) A. Bergamo, R. Gagliardi, V. Scarcia, A. Furlani, E. Alessio, G. Mestroni, G. Sava, *J Pharmacol Exp Ther* 1999, **289**, 559.
- 30) G. Sava, S. Pacor, G. Mestroni, E. Alessio, *Clin Exp Metastasis* 1992, **10**, 273.
- 31) M. H. Cohen, S. Hirschfeld, S. Flamm Honig, A. Ibrahim, J. R. Johnson, J. J. O'Leary, R. M. White, G. A. Williams, R. Pazdur, *Oncologist* 2001, **6**, 4.