

# 抗癌性を有する 新規ルテニウムピリジル錯体

関西大学 化学生命工学部 化学・物質工学科  
教授 石田 斉

共同研究者：大阪医科薬科大学 講師 平田 佳之

2024年9月17日

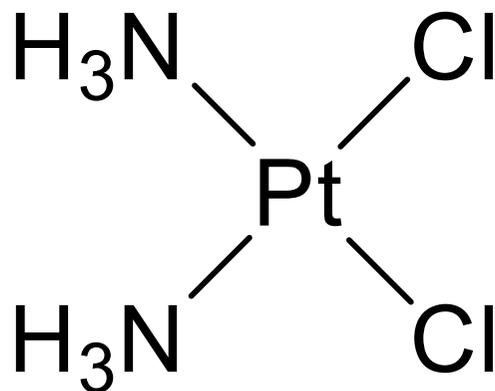
**トリプルネガティブ乳がん(TNBC)に  
対して暗所条件下において  
抗腫瘍効果を有する  
新しいタイプのルテニウム錯体**

トリプルネガティブ乳がん(TNBC)に  
対して暗所条件下において  
抗腫瘍効果を有する  
新しいタイプのルテニウム錯体

通常の金属錯体の  
抗がん活性作用と  
機構が異なる

白金錯体ではない

# 現在利用されている技術： 白金制がん剤

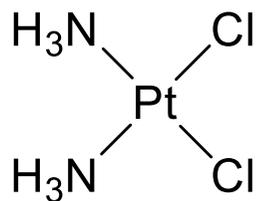


シスプラチン

- 白金をベースにしたがん治療薬は、がんの化学療法を受けている全患者の約半数に投与されており、その世界市場規模は、2026年までに18億1,410万米ドルに達すると予想されている。

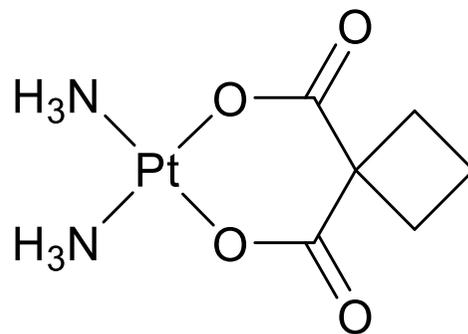
# 従来技術の問題点

- 強い副作用
- 耐性がんの発現



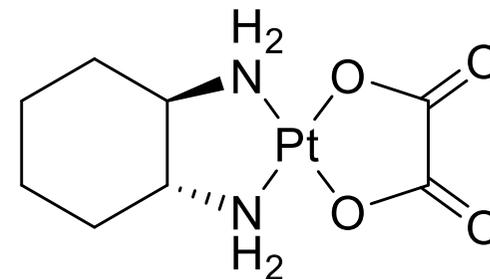
シスプラチン

第1世代



カルボプラチン

第2世代

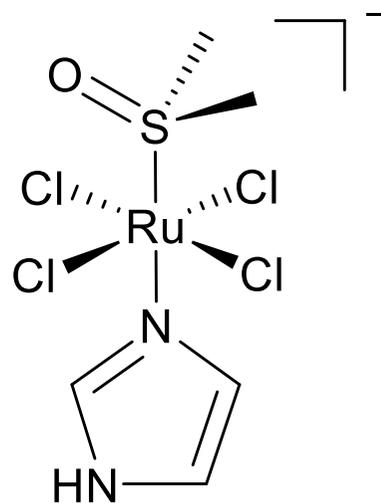


オキサリプラチン

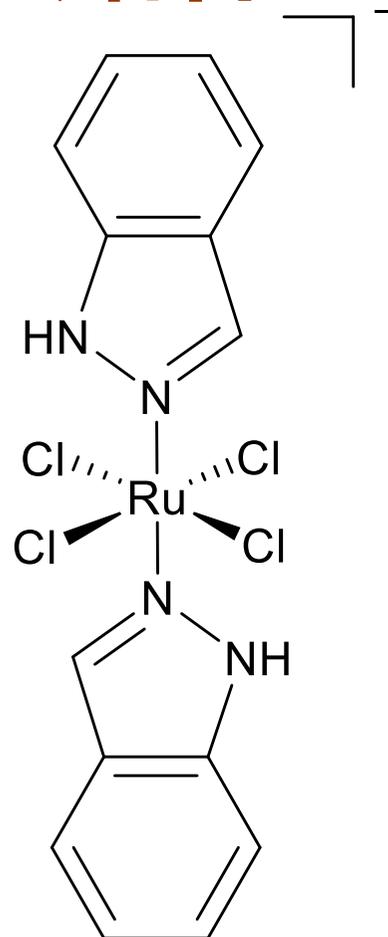
第3世代



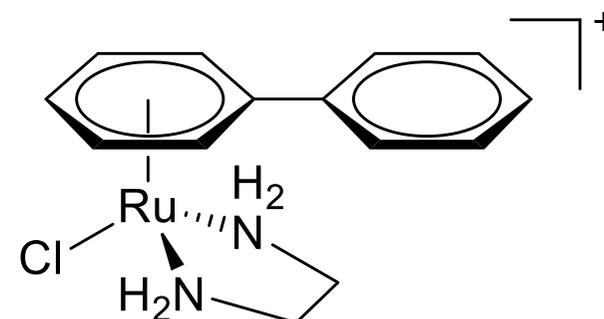
# 模索される新技術： ルテニウム錯体の抗がん作用



NAMI-A

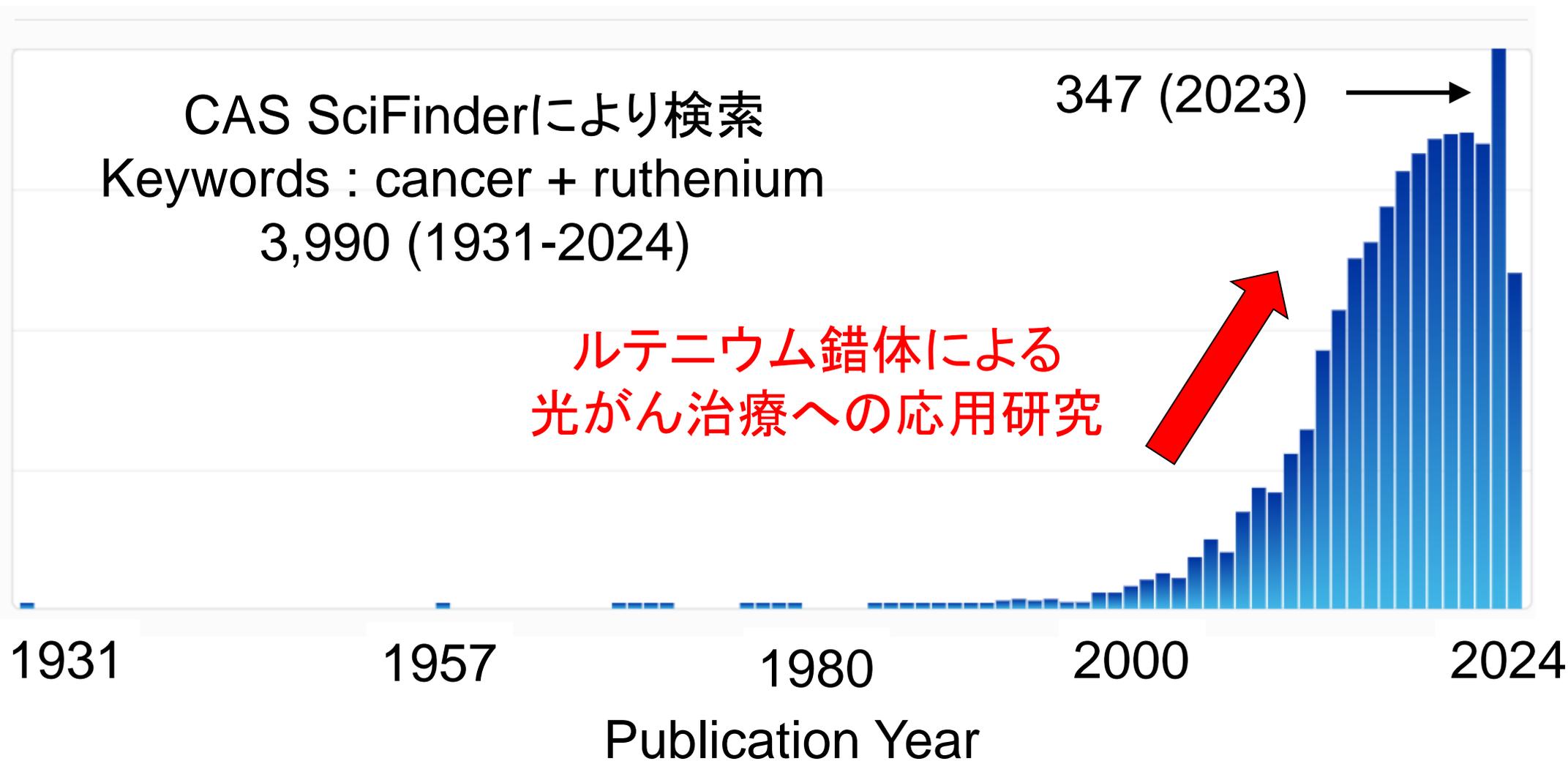


KP1079

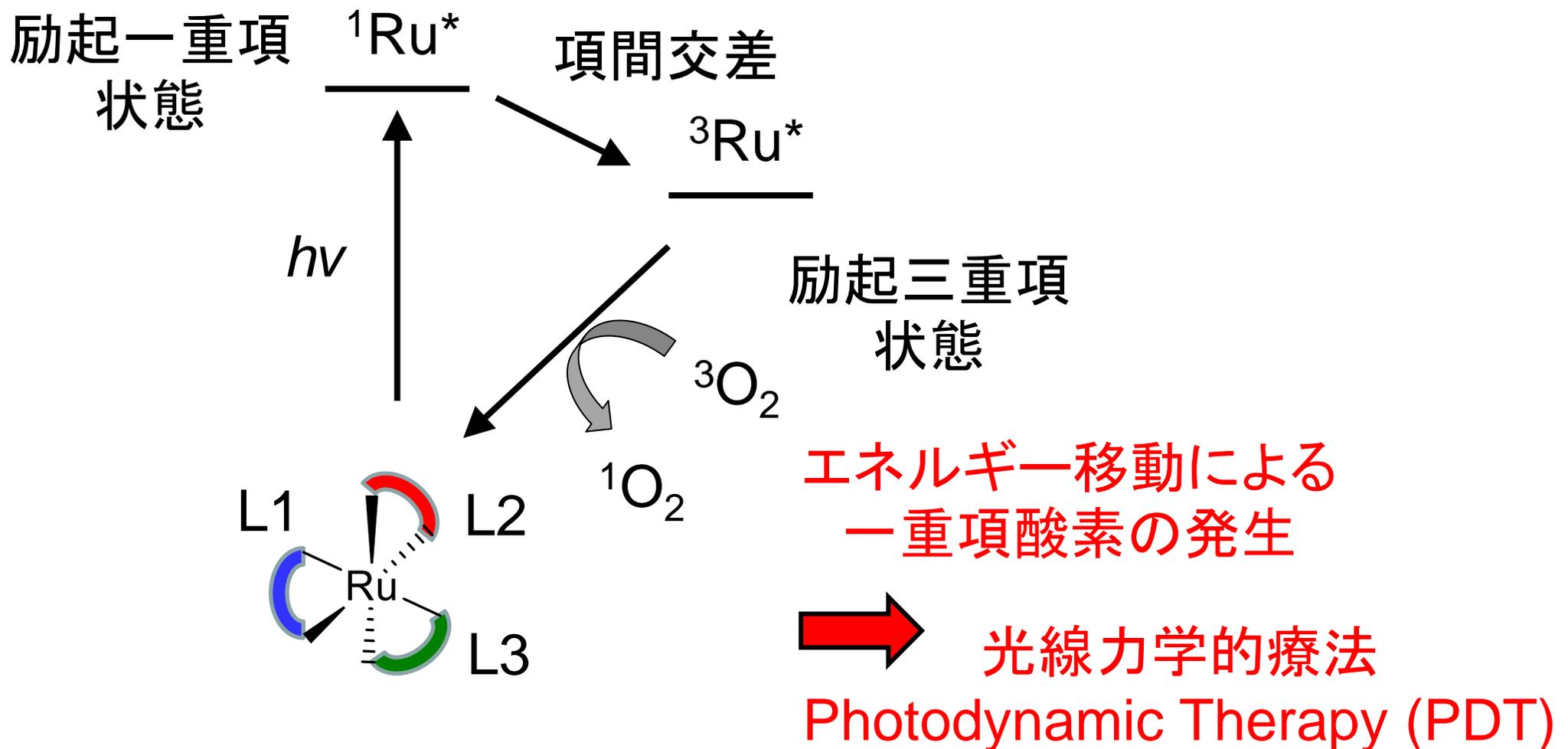


Half-sandwich  
Ru(II) arene  
complex

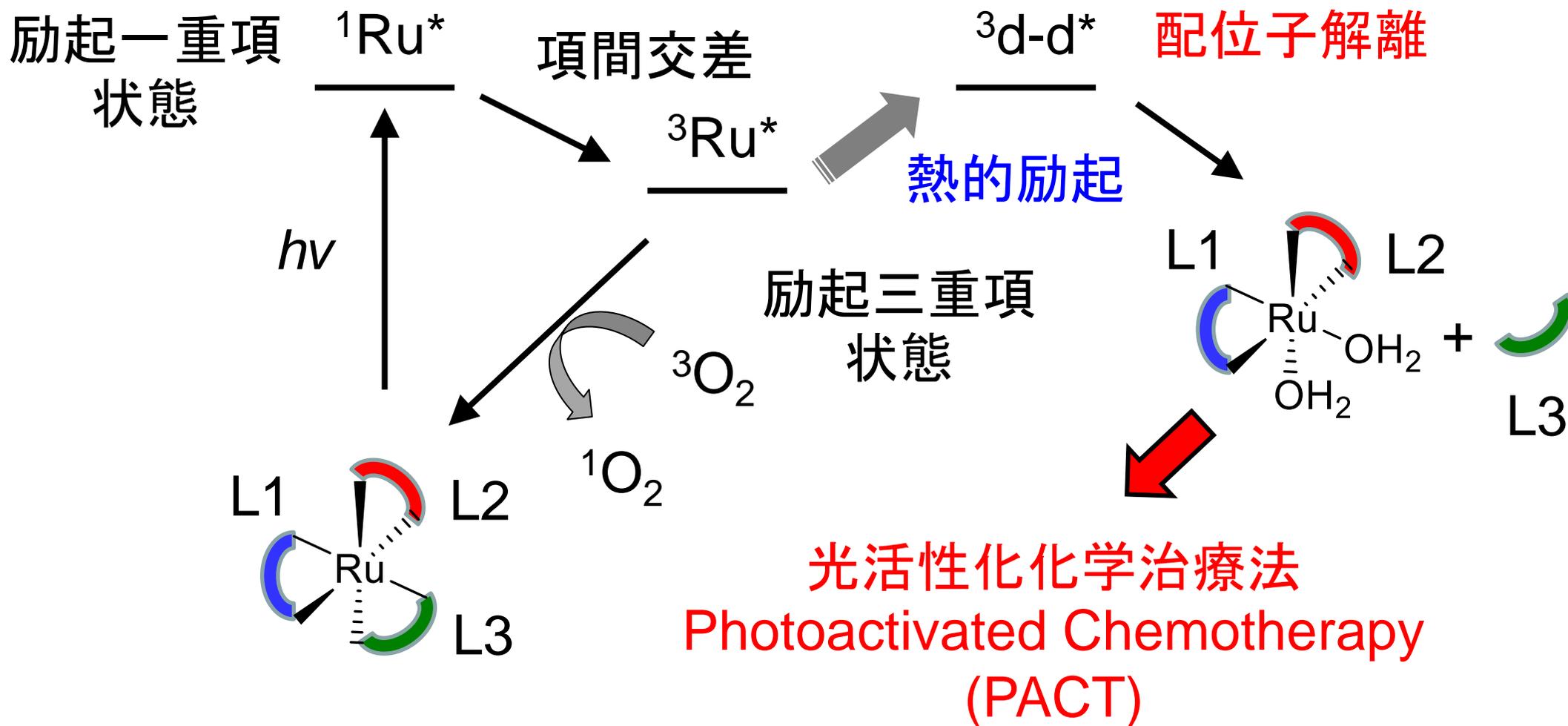
# 模索される新技術： ルテニウム錯体の抗がん作用



# ルテニウム錯体の特徴的な光物性を利用した2つの抗がん作用



# ルテニウム錯体の特徴的な光物性を利用した2つの抗がん作用

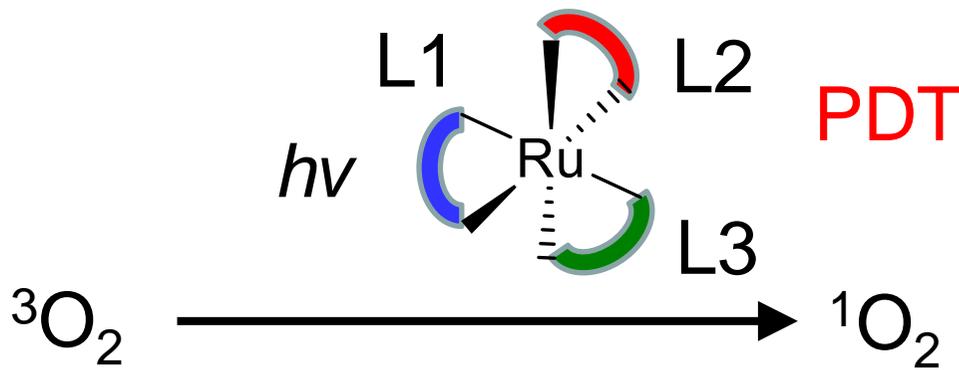
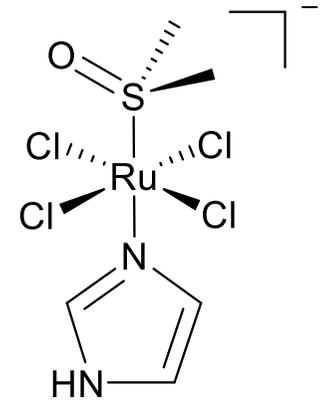
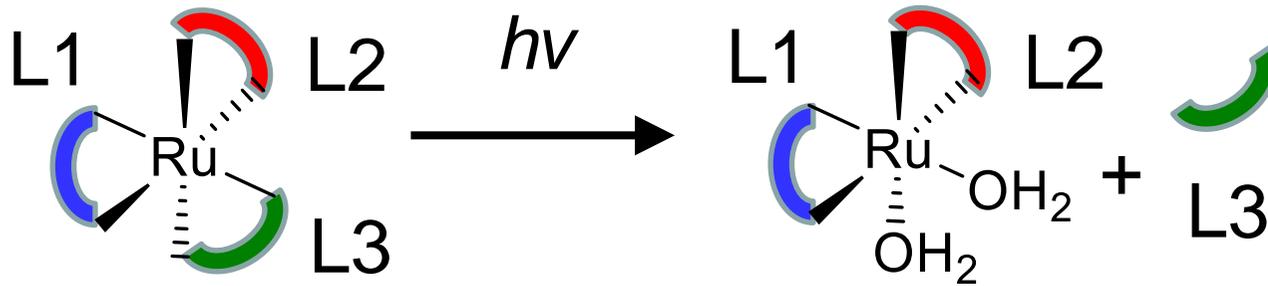


# ルテニウム錯体: 暗所条件下では加水分解 しなければ抗がん作用は示さない

光照射条件下

PACT

暗所条件下

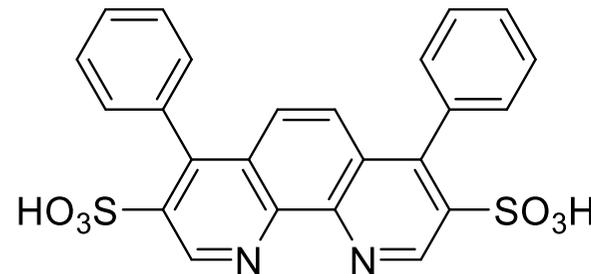
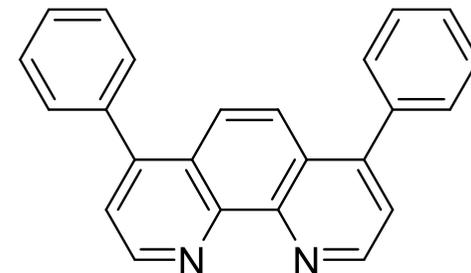
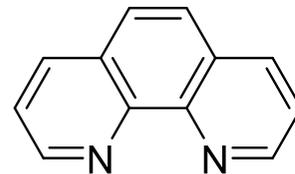
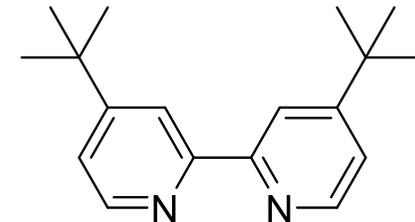
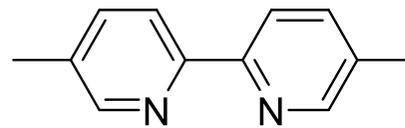
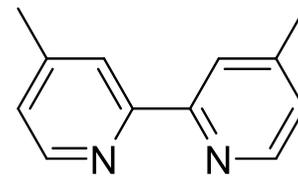
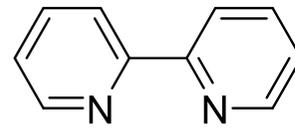
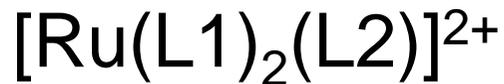
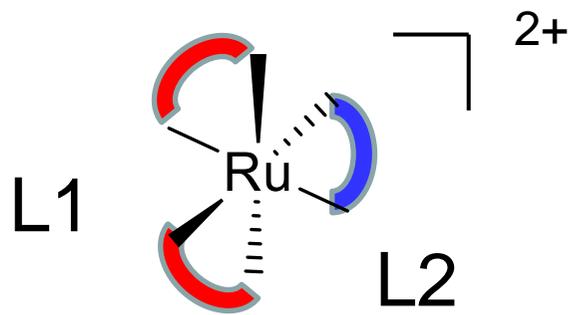


安定  
抗がん活性  
を示さない

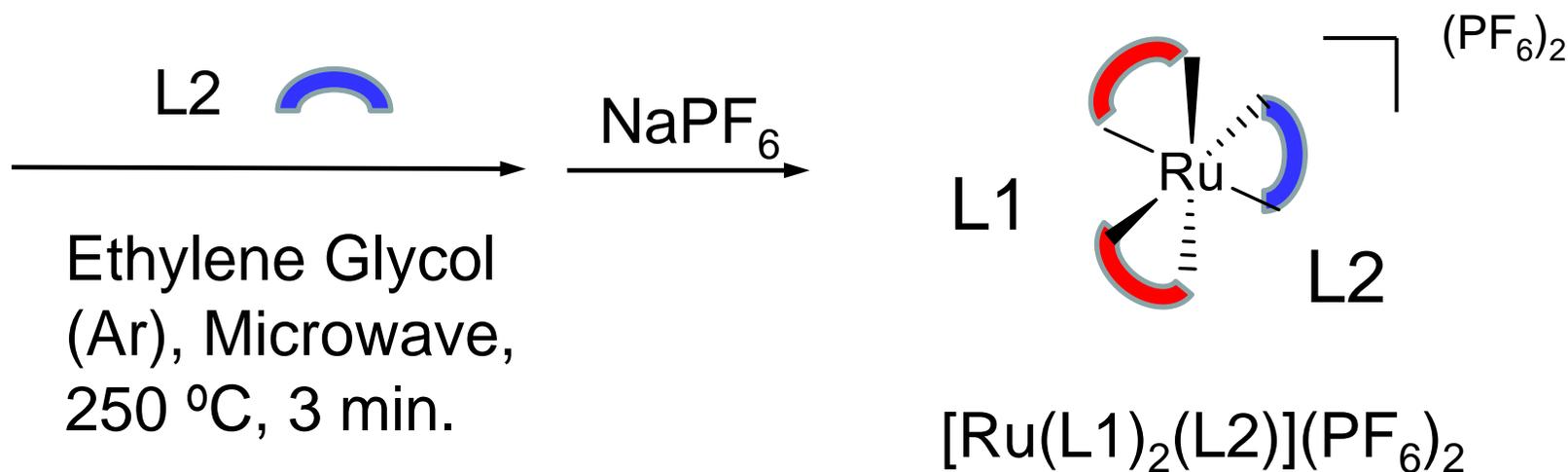
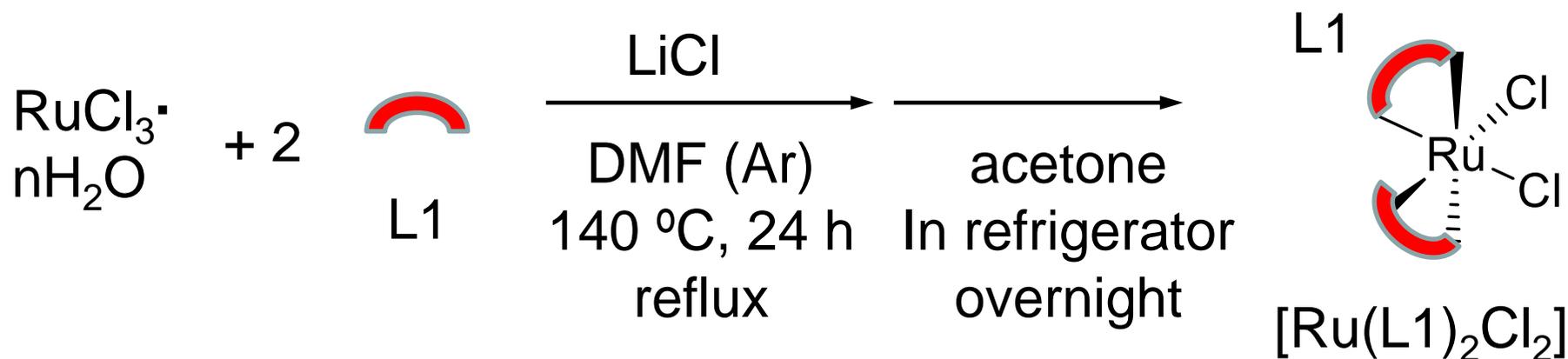
# トリプルネガティブ乳がん(TNBC)

- トリプルネガティブ乳がん(TNBC)は、他の種類の乳がんによく見られる3つの特異的受容体(エストロゲン受容体 (ER)、プロゲステロン受容体 (PR)、およびヒト上皮成長因子受容体2 (HER2))が存在しない乳がんのサブタイプである。
- トリプルネガティブは乳がんの10～15%を占め、効果的な治療法が少ない。抗がん剤の効果が一時的にとどまり、再発率が高いことが課題になっている。
- 世界のトリプルネガティブ乳がん治療の市場規模は、2020年に6億2,000万米ドル以上の市場規模が見込まれている。

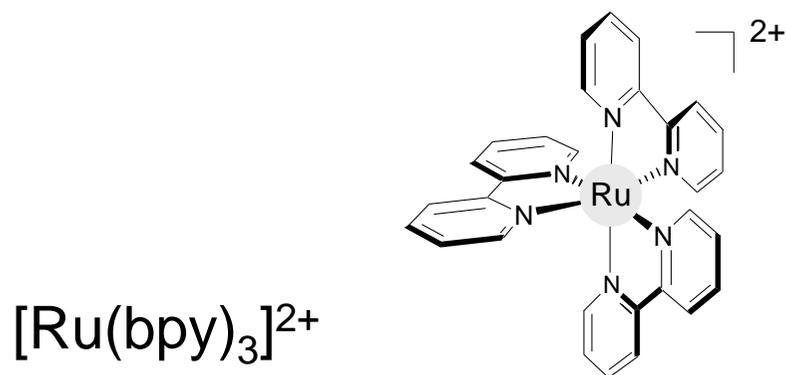
# 異なる2種類のポリピリジル 配位子を有するルテニウム 錯体を系統的に合成



# 異なる2種類のポリピリジル配位子を有する ルテニウム錯体の合成

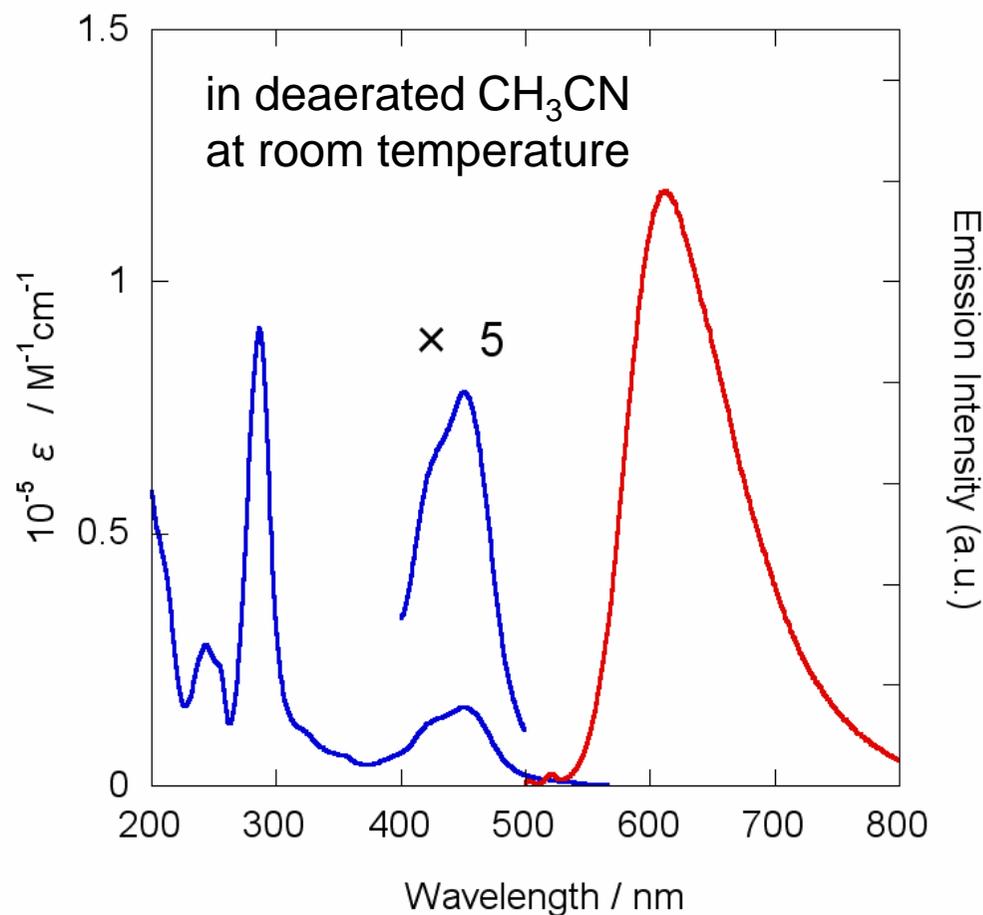


# ルテニウムトリス(ビピリジン)錯体の 発光挙動(室温りん光)



Quantum Yields ( $\Phi$ )

Solvent	Deaerated	Aerated
$\text{H}_2\text{O}$	0.063	0.040
$\text{CH}_3\text{CN}$	0.095	0.018



*Phys. Chem. Chem. Phys.* **11**, 9850-9860 (2009).

# ルテニウム錯体の細胞毒性評価(1)

Cell viability (% , WST-8, first screening), 100  $\mu$ M, 72 h (Dark)

complex	lung			breast			
	A549	PC9 EGFR mut.)	MDAMB231 (TNB, ER-)	BT20 (TNB)	BT549 (TNB)	MCF-7 (ER+)	SKBR3 (p53 mut.)
HRM-15	100>	90	83	100 >	100 >	100 >	62
HRM-16	79	63	81	100 >	100 >	100 >	84
HRM-17	73	31	52	81	100 >	100>	18
HRM-18	36	45	21	55	90	100 >	12
HRM-19	48	21	40	81	100>	100>	10
HRM-20	100>	63	100>	100>	100>	100>	71
HRM-24	100>	51	100>	100>	100>	100>	59
CBDCA	31	22	27	81	100>	68	9

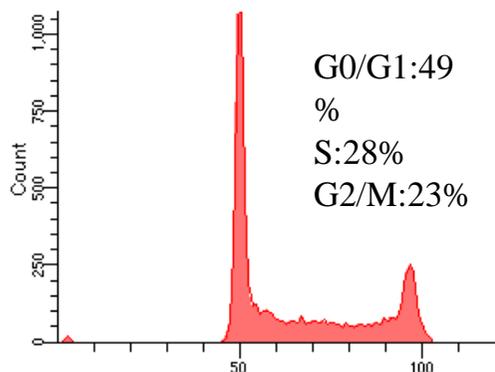
# ルテニウム錯体の細胞毒性評価(2)

Cell viability (% , WST-8, first screening), 100  $\mu$ M, 72 h (Dark)

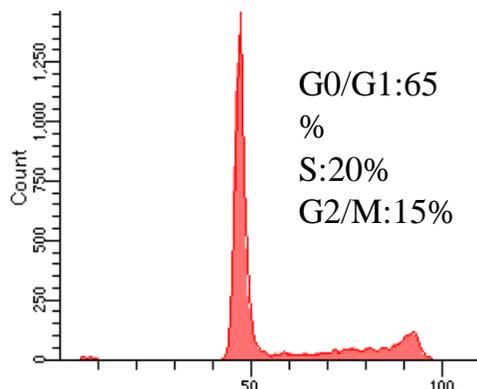
complex	colon	epithelial-like	Neuroblastoma	leukemia	Normal Human Dermal Fibroblasts
	HCT116	Hela	SHSY5Y	Jurkat	NHDF
HRM-15	78	71	100>	31	100 >
HRM-16	83	100 >	100>	35	100 >
HRM-17	51	21	38	14	71
HRM-18	68	24	15	7	48
HRM-19	14	22	18	8	61
HRM-20	69	79	67	62	100 >
HRM-24	44	63	55	35	100 >
CBDCA	17	24	63	5	54

# FACSによるMDAMB231 に対する 細胞周期解析

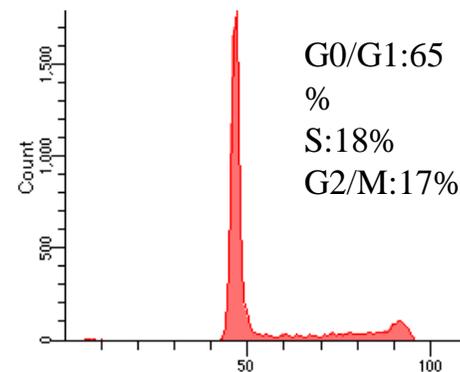
control



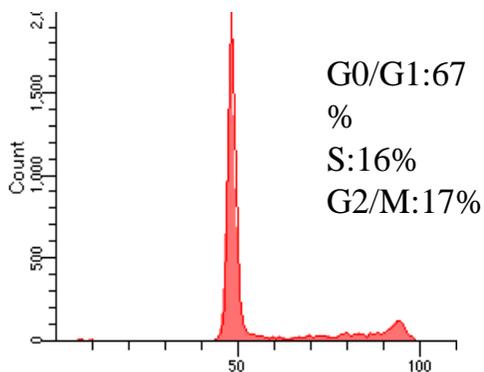
HRM-17



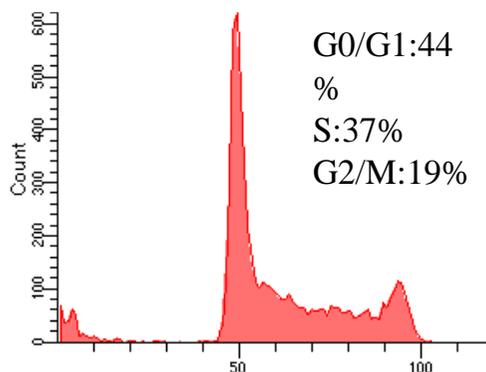
HRM-18



HRM-19



CBDCA (10  $\mu$ M)



ルテニウム錯体濃度  
10  $\mu$ M; 24 h

## In vivoにおける抗腫瘍効果

- トリプルネガティブ乳がん細胞株MDAMB231担がんヌードマウスを用いて抗腫瘍効果試験を行った。
- ルテニウム錯体（とくにHRM-19）の腫瘍縮小効果は、カルボプラチン投与群と比べて10 mg/kgでは同等の腫瘍縮小効果を示し、30 mg/kgではより腫瘍を縮小させた。
- ルテニウム錯体投与群はカルボプラチン投与群と比べて、目立った体重減少を示さなかった。

# 関連企業との共同研究開発を希望します

- 金属錯体ではありますが、生体内（細胞内）で配位子が解離しないため、金属イオンが活性に関わっているわけではありません。
- 今回の技術は、金属錯体の6配位構造（八面体構造）によって配位子の有機官能基を、従来の有機化合物では実現が困難な配置に容易に配列させることが可能となり、抗がん剤のみならず、新しいドラッグ候補群を提供することができると考えています。

どうぞよろしくお願ひします

## 本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 新規ルテニウム錯体及びがん治療用組成物
- 出願番号 : 特願2023-086639
- 出願人 : 学校法人関西大学  
学校法人大阪医科薬科大学
- 発明者 : 石田 齊、原 愛美、平田 佳之

# お問い合わせ先

関西大学  
産学官連携センター

TEL : 06 - 6368 - 1245

e-mail : sangakukan-mm@ml.kandai.jp