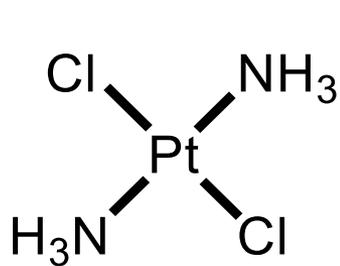
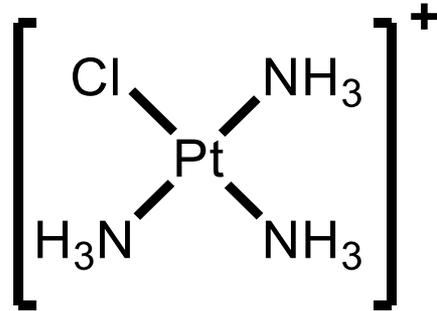




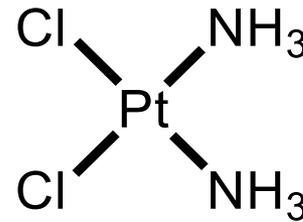
# (1) 化合物1, 2には抗腫瘍活性はないが, 化合物3, 4には抗腫瘍活性がある



化合物1



化合物2



化合物3

シスプラチン

[PtCl<sub>2</sub>(en)]

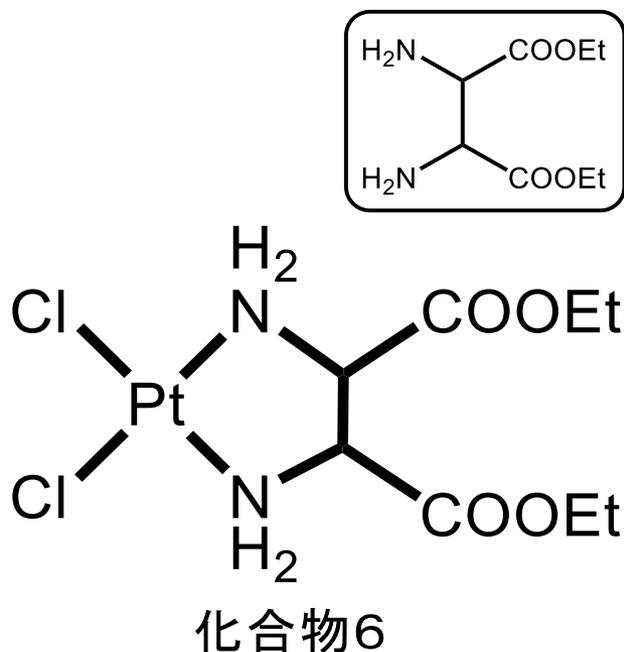
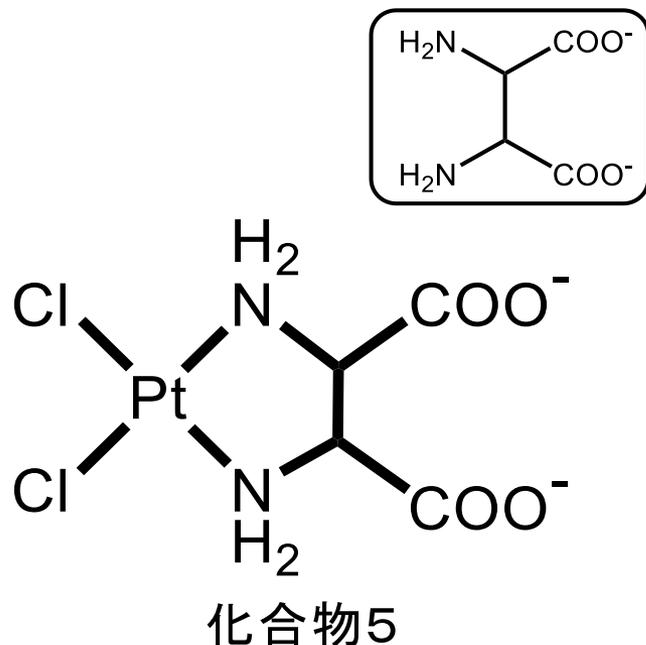
化合物4

①

②

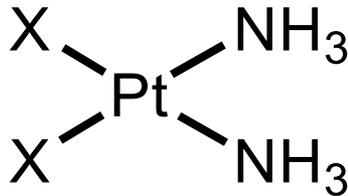
[ ]な配位子が2つ, [ ]な配位子が2つ [ ]配置であることが必要  
Inertな配位子は, [ ]座配位子でも良い

(2) 化合物5には抗腫瘍活性がないが、  
化合物6には抗腫瘍活性がある



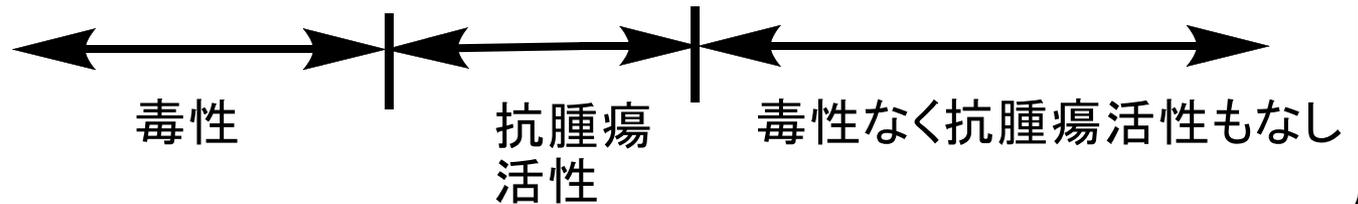
錯体全体として、<sup>⑤</sup> [ ]中性である  
ことが必要

# 配位子の種類による活性発現



(Xの置換速度) X:  $NO_3^- > H_2O > Cl^- > Br^- > I^- > N_3^- > SCN^- > CN^-$

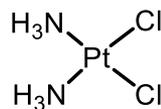
活性



日本(米国)における承認年

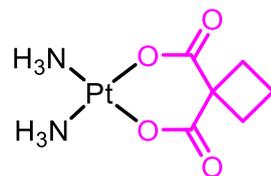
1984  
(1978)

シスプラチン



1990  
(1989)

カルボプラチン



毒性低減

1995

ネダプラチン

studied by both experimental<sup>[27, 28]</sup> and theoretical tools.<sup>[27, 28]</sup>

The reduced toxicity of carboplatin in comparison with cisplatin is usually explained by the hydrolysis of the malonato ligand being about one order slower.<sup>[27]</sup> However, it is still

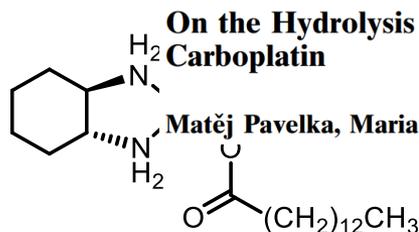
not clear if the aqua species from carboplatin is in fact the active complex that reacts with DNA. Given the compara-

2004  
(2004)

オキサリプラチン

2009

ミリプラチン



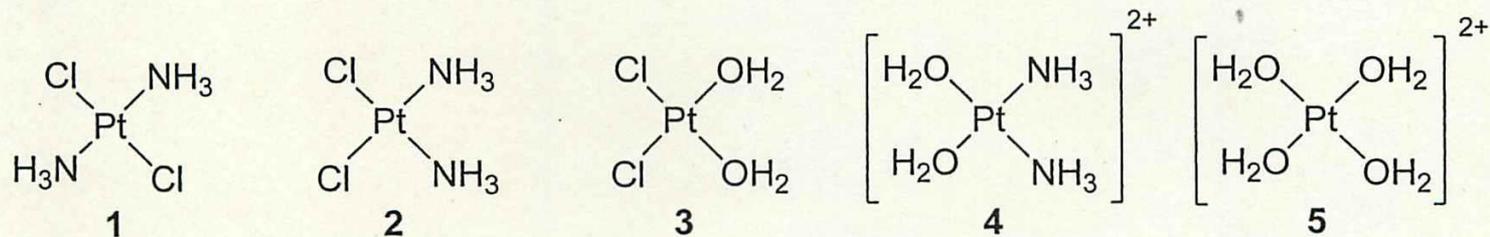
Matěj Pavelka, Maria Fatima A. Lucas, and Nino Russo<sup>\*,[a]</sup>

*Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 10108–10116

薬品の化学的性質、物理的性質に基づいて適切な輸液を選ぶ必要があることを理解されれば容易である。2つの設問の“つながり”は深く、「化学-実践複合問題」である。

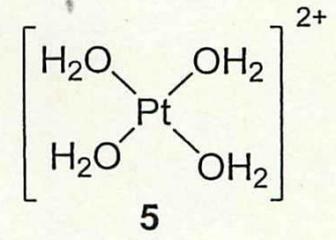
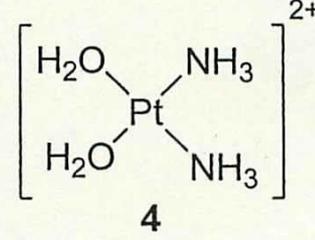
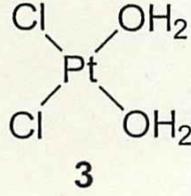
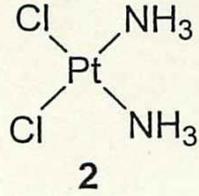
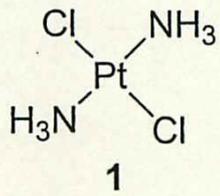
問題（4）子宮頸癌の化学放射線同時併用療法（CCRT）において、抗がん剤シスプラチンを使用する。以下の問いに答えよ。

問1（化学）シスプラチンは、生体内において化学変化して化合物Aになり、この化合物AがDNAに結合することで殺細胞作用を示す。化合物Aの構造として最もふさわしいものを選び。



問2（実務）シスプラチンを投与する際、希釈する輸液として最も望ましいものを選び。

1. 5%ブドウ糖液
2. ブドウ糖加乳酸リンゲル液
3. 生理食塩液
4. 注射用水
5. 10%塩化ナトリウム水



問2 (実務) シスプラチンを投与する際、希釈する輸液として最も望ましいものを選

## リンゲル液

より細胞外液組成に近い

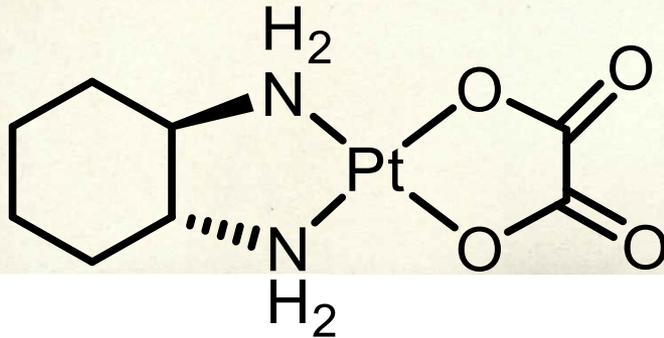
K<sup>+</sup>とCa<sup>2+</sup>も添加

乳酸リンゲル液 Na > Cl

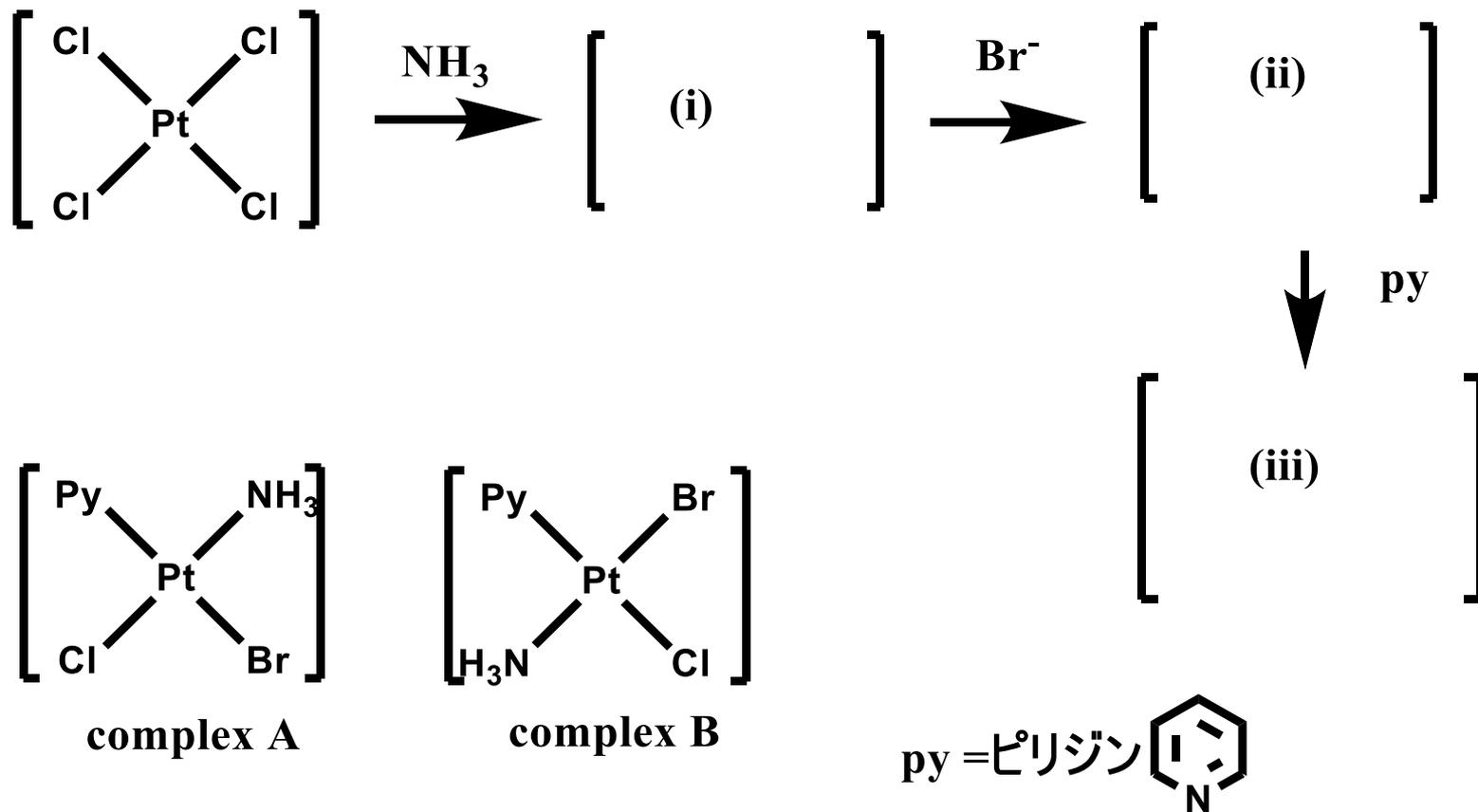
生理食塩水 Na = Cl

1. 5%ブドウ糖液
2. ブドウ糖加乳酸リンゲル液
3. 生理食塩液
4. 注射用水
5. 10%塩化ナトリウム水

181

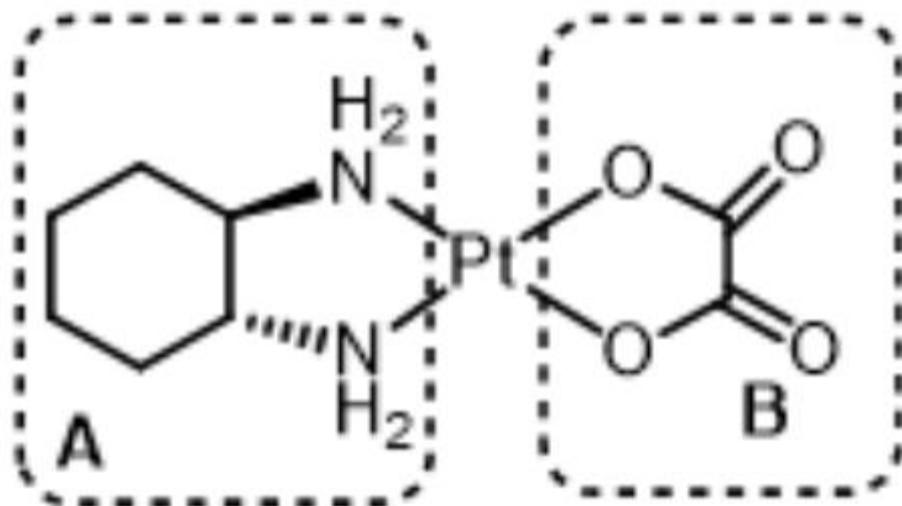


問1. Tetrachloridoplatinum (II)のクロリド配位子を下図のように一つずつ配位子交換していくとき，トランス効果のみを考えたとき，生成する錯体(iii)は次のどちらか。ただし，トランス効果の大きさは， $\text{Br}^- > \text{Cl}^- > \text{Py} > \text{NH}_3$ であることが分かっているものとする。なお，各錯体の電荷は省略している。Pyはピリジンを表す。



問2. オキサリプラチン(下図)に関する記述のうち、誤っているのはどれか。1つ選べ。

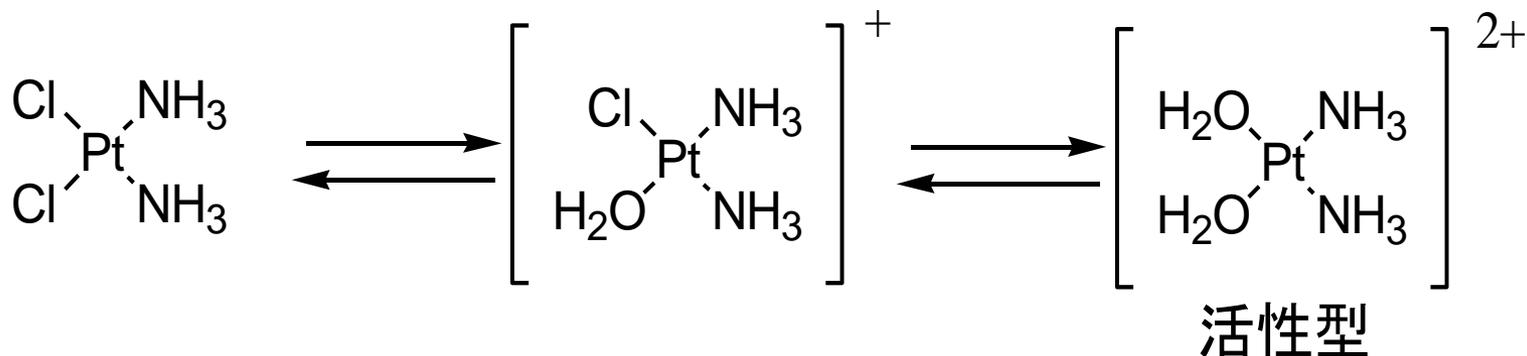
1. オキサリプラチンは、塩化物イオンにより分解される。
2. 配位子Bよりも、配位子Aの方が交換しやすい。
3. 配位子交換の起こりやすさは交換相手となる配位子の種類、溶媒のpH及び温度に依存する。
4. DNA塩基との間で、配位子交換を通じて架橋構造を形成することにより、抗がん活性を示す。
5. 配位子Aは、3つの立体異性体のうちの1つである。



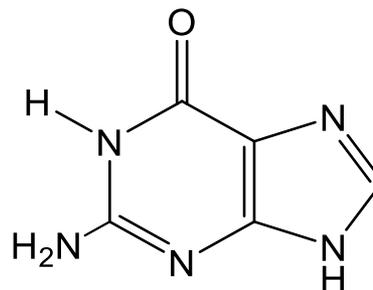
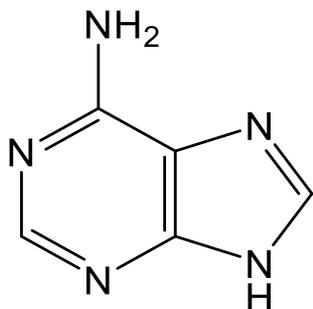
問3. 白金錯体を用いて大腸菌に対する電流の影響を研究していたローゼンバーグは、1964年に、細胞分裂が阻害されることを観察した。この効果は、電極に由来する微量の白金錯体の生成によるものであった。この事実から、種々の白金錯体の抗腫瘍活性が研究され、シスプラチンが見出された。以下の設問A-Fに答えよ。

A. 下線部に関して、構造活性相関的に、シスプラチン中の4つの配位子の内、2つはinertなもので、あと2つはlabileなものであることが必要であるとされた。Inertおよびlabileな配位子として知られている二座配位子を1つずつ構造式で示せ。

B. シスプラチンは、細胞内で、核酸塩基の窒素原子と配位子交換を起こすことにより、その薬理作用を発現する。シスプラチンは細胞膜通過後に活性型となった後、核酸塩基との配位子交換を起こす。次式での1段階目の配位子交換反応の機構を、専門用語を用いて説明せよ。



C. シスプラチン中のPt(II)は、核酸塩基のアデニンあるいはグアニン中のどの位置と配位結合するか。塩基部分の構造式中に○印で配位する原子を囲め。



D. シスプラチン中のPt(II)の混成軌道は何か。なお、Ptの基底状態での電子配置は、内殻をキセノンで代用すれば、 $[\text{Xe}]4f^{14}5d^96s^1$ である。また、結晶場理論で、Ptのd軌道の分裂および電子配置を説明せよ。

E.  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{X}_2]$  (Xはlabileな配位子)において、Xと毒性の関係について知るところを記せ。

F. シスプラチン(cisplatin)の塩化物イオンを臭化物イオンに置換しても抗ガン活性は落ちないが、これをチオシアン酸イオンやシアン化物イオンに変えると活性がなくなる。その理由を推定し、シスプラチンが抗ガン活性を示す機構を示しながら、推論を説明せよ。