

目次

まえがき i

I 生体と微量金属

- 1 生体微量金属の機能とその薬剤としての期待 田中 久... 3
 - 1 微量金属と生体 4 薬剤開発への期待 8
 - 2 生体微量金属としての Zn の利用による 文 献 11

- 2 錯体化学的にみた微量金属 桜井 弘...13
 - 1 生命と金属 15
 - 2 金属を含む生体分子の構造決定因子 17
 - 3 金属を含む生命分子の構造 18
 - 文 献 28

- 3 分子生物学的にみた微量金属 香川靖雄...29
 - 1 微量金属と情報伝達タンパク質 31 39
 - 2 微量金属とタンパク質構造維持 35
 - 3 微量金属元素と電子伝達体 36
 - 4 金属酵素の活性中心における触媒活性 文 献 44
 - 5 金属基質複合体 41
 - 6 金属輸送体の相同性 42

II 疾患と微量金属

- 4 糖尿病とバナジウム錯体 桜井 弘...47
 - 1 はじめに 47
 - 2 なぜバナジウムなのか? 49
 - 3 バナジウムの血糖降下作用—糖尿病治療作用 50
 - 4 4価バナジウムによる血糖正常作用 51
 - 5 バナジウム含有抗糖尿病錯体の開発研究 52
 - 6 バナジウムによる血糖正常化作用の機構 53
 - 文 献 54

- 5 潰瘍と亜鉛錯体 高谷昌弘, 稲垣哲也...56
 - 1 発見の経緯 57
 - 1.1 なぜカルノシンなのか 57
 - 1.2 なぜ亜鉛なのか 57
 - 2 合成と構造 59
 - 3 薬 理 60
 - 3.1 抗潰瘍作用 60
 - 3.2 作用機序 61
 - 4 吸収・分布・排泄・代謝 62

- 4.1 吸 収 62
 4.2 分 布 63
 4.3 排 泄 63
 4.4 代 謝 63
 5 臨 床 63
- 5.1 第 I 相臨床試験 (ヒトでの安全性および体内動態) 63
 5.2 臨床効果 65
 文 献 66
- 6 プレオマイシンの制癌機構大塚雅巳...69
 1 プレオマイシン金属錯体の特徴 69
 2 プレオマイシン金属錯体による DNA 切断 71
 3 プレオマイシンの合成モデル 72
 文 献 79
- 7 癌と白金錯体—第 3 世代抗癌性白金錯体の開発野路雅英...82
 1 シスプラチンの作用機序 82
 1.1 化学的性質 82
 1.2 標的分子としての DNA 83
 2 抗癌性白金 2 価錯体 84
 2.1 5 員キレート環白金(II)錯体 84
 2.2 6 員キレート環白金(II)錯体 87
 3 I-OHP の臨床開発 88
 4 白金 4 価錯体 89
 文 献 91
- 8 発癌過程における微量金属の役割及川伸二, 川西正祐...93
 1 クロム 95
 2 ニッケル 96
 3 鉄 96
 4 銅 97
 5 コバルト 98
 6 バナジウム 99
 7 カドミウム 100
 8 鉛 100
 9 ベリリウム 101
 10 ヒ 素 101
 11 マンガン 102
 12 亜 鉛 103
 13 チ タ ン 103
 文 献 104
- 9 アルミニウムとアルツハイマー病川原正博, 黒田洋一郎... 107
 1 アルツハイマー病とアルミニウムとの関連 107
 1.1 アルツハイマー病の特徴 107
 1.2 アルツハイマー病の発症要因 108
 1.3 アルミニウムとアルツハイマー病の関連の根拠 108
 脳内投与 109 / 脳内アルミニウム含量の測定 109 / 透析痴呆 109 / 疫学研究 109
 2 アルミニウムの体内への取込み 111
 2.1 アルミニウムの摂取量 111
 2.2 胃腸系での吸収 112
 2.3 脳内への移行 112
 3 アルミニウムの神経系への作用 113
 3.1 *In vivo* での作用 113
 3.2 *In vitro* での作用 113
 3.3 培養細胞に対する作用 114
 3.4 Al の化学形態と作用との関係 115
 3.5 アミロイド仮説 115
 4 アルツハイマー病に対する他の金属の関与 117
 4.1 アルツハイマー病における Zn, Cu などの役割 117
 4.2 アルツハイマー病の治療法と金属との関連 118
 文 献 118

- 10 生体とセレン化合物 田中淳二... 120
- 1 セレンの化学的性質 120
 - 2 セレンの存在量と食物連鎖および生体内代謝 122
 - 3 セレン欠乏症と中毒症 122
 - 4 セレン含有アミノ酸とセレン含有酵素 124
 - 5 グルタチオンパーオキシダーゼ 125
 - 6 セレン化合物の応用 127
 - 6.1 医薬品への応用 127
 - 6.2 家畜に対する飼料添加物としての応用 129
- 文献 130
- 11 人工鉄キレートによる細胞障害と発癌過程 西田雄三... 132
- 1 鉄過剰症とは 132
 - 2 鉄-nta および類似キレート錯体の構造と化学的性質 134
 - 3 細胞障害と発癌過程 138
- 文献 139
- 12 核医学画像診断薬剤 横山 陽... 140
- 1 金属 RI 薬剤の開発動向 141
 - 2 新規診断薬剤 144
 - 2.1 脳機能診断薬剤 144
 - 2.2 心機能診断薬剤 146
 - 2.3 肝および腎機能診断薬剤 148
 - 2.4 癌診断薬剤 149
- 文献 151
- 13 メタロチオネインが関与する微量元素の毒性と疾患 鈴木和夫... 153
- 1 重金属結合タンパクとしてのメタロチオネインの特徴 153
 - 2 メタロチオネインによる重金属の捕捉 155
 - 2.1 有害な非必須重金属の捕捉と毒性の軽減 155

メタロチオネイン遺伝子の情報発現 156 / 前処理効果による毒性軽減 156 / 蓄積した重金属の毒性発現 157 / メタロチオネインの発現量を制御した動物における重金属の毒性 157 / 薬剤としてのメタロチオネイン 157
 - 2.2 必須重金属の制御と捕捉 158

メンケス病とウイルソン病 158 / ウイルソン病における銅酵素への銅の供給—セルロプラスミンと Cu, Zn-SOD 160 / メンケス病とウイルソン病における銅結合性 ATPase の発現 162 / 亜鉛の吸収とメタロチオネイン 163
 - 3 メタロチオネインによるラジカル, 活性酸素とアルキル化剤の捕捉 163
- 文献 164

III 酵素と微量金属

- 14 カルシウム受容タンパク質・カルモジュリン——酵素の定量的取扱いを中心として 齋藤一樹... 169
- 1 カルシウム受容タンパク質について 169
 - 2 カルシウム結合部位の構造 170
 - 3 カルモジュリンのカルシウム結合特性と活性 173
 - 4 カルシウム受容タンパク質に対する Ca^{2+} 結合の測定 175
 - 4.1 遊離または結合状態の Ca^{2+} 量の測定 175
 - 4.2 Ca^{2+} の結合定数を算出する手順 176

- 5 タンパク質に結合した金属イオンの状態分析 179 文献 180
- 15 スーパーオキシドジスムターゼと鉄錯体——無機金属錯体の構造活性相関
..... 田村正和, 長野哲雄... 183
- 1 SOD の種類と構造 184
1.1 Cu, Zn-SOD 184
1.2 Mn-SOD 185
1.3 Fe-SOD 185
- 2 SOD mimics の種類と活性 185
2.1 銅錯体 185
2.2 マンガン錯体 187
2.3 鉄錯体 187
- 3 Fe・TPEN および Fe・TPAA の SOD 活性 188
- 4 Fe・TPAA に関する検討 189 文献 194
- 5 Fe・TPEN に関する検討 189
5.1 反応機構 189
5.2 Fe(II)・TPEN の構造 189
5.3 Fe(II)・TPEN の構造と活性との関連 191
Fe(II)・TPEN の類縁体の設計 191 / Fe(II)・TPEN の類縁体の SOD 活性 192 / Fe・TPEN 類縁体のメチル基の効果 193 / Fe・TPEN 類縁体の酸化還元電位 193
- 16 紫外線障害と抗酸化金属酵素 荒金久美 ... 196
- 1 太陽光線 196
- 2 太陽光線と皮膚 197
- 3 紫外線と皮膚 198
- 4 紫外線による皮膚障害 198
4.1 日焼け細胞の形成 199
4.2 表皮細胞の代謝抑制 199
4.3 慢性皮膚障害 199
- 5 紫外線と活性酸素 200
5.1 活性酸素とは 200
- 5.2 活性酸素の関与が考えられる皮膚障害 200
- 6 紫外線に対する皮膚の防御機構 203
6.1 角質層 203
6.2 メラニン 203
6.3 酵素系 203
6.4 非酵素系化合物 203
6.5 皮膚科領域における抗酸化剤 203
- 文献 204

IV 生体における微量金属の研究動向

- 17 無機薬学における内外の研究状況と展望 友廣岳則, 奥野洋明... 209
- 1 治療薬 210
1.1 制癌性化合物 210
白金単核錯体および白金複核錯体 210 / メタロセンなど有機金属化合物 211 / その他の制癌性金属錯体 212 / 天然物由来金属化合物 213 / 放射線化学療法 213 / ホウ素中性子捕捉療法 214
1.2 その他の無機薬剤 215
- 2 診断薬 221
- 3 展望と課題 223
3.1 DDS—癌細胞を中心に 223
3.2 低分子化合物を用いる DDS 224
3.3 高分子化合物を用いる DDS 225
3.4 プロドラッグを活用する DDS 226
- 文献 226
- 典型元素-Ia, IIa 215 / その他の典型元素 216 / 遷移金属 218

BIOLOGICAL ACTIVITY OF TRACE METALS : ABSTRACTS..... 233

索 引..... 241

著者紹介 152, 166, 182