

論文の内容の要旨

氏名：船越 大吾

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：アルキル化剤で修飾した pyrrole-imidazole (PI)ポリアミドの前立腺がん細胞に対する抗腫瘍効果の検討

前立腺がんの成長と進行には、アンドロゲンとアンドロゲン受容体(AR)を介したアンドロゲンシグナル伝達経路が重要な役割を担っている。進行した前立腺がん治療には内分泌療法が有効だが、治療抵抗性となり去勢抵抗性前立腺がん(CRPC)へと進行する。CRPCの増殖機序として、ARのネガティブフィードバック機構が内分泌療法によって抑制されることによりARの感受性が亢進し、AR応答遺伝子が活性化されることが明らかになっている。さらに、ARと協調する転写因子である octamer transcription factor 1 (OCT1)がAR応答遺伝子 acyl-coenzyme A synthetase 3 (ACSL3)の発現を誘導し、アンドロゲン合成を促進することで、この感受性が亢進したARとともにCRPCの増殖に重要な役割を果たしていることが判明しており、このOCT1によるACSL3発現誘導メカニズムを特異的に阻害する pyrrole-imidazole (PI)ポリアミド(OCT1-PIP)はCRPCモデル細胞の増殖抑制効果を示している。PIポリアミドは、ドラッグデリバリーシステムを介さずにDNAに非共有結合することができ、また、さまざまな化学修飾を受けることができるという特徴がある。

本研究では、OCT1-PIPの腫瘍増殖抑制効果を高めるために、DNAアルキル化剤であるクロラムブシル(ChB)で修飾したPIポリアミド(OCT1-PIP-ChB)を開発し、複数のがん細胞株の増殖に対する効果を解析した。5-[2,4-Bis(sodiooxysulfonyl)phenyl]-3-(2-methoxy-4-nitrophenyl)-2-(4-nitrophenyl)-2H-tetrazole-3-ium (WST8)を用いた細胞増殖アッセイを行い、50%阻害濃度(IC50)にて評価したところ、AR陽性前立腺がん細胞株 22Rv1 ならびに LNCaP に対する OCT1-PIP-ChB の IC50 は他剤と比較し、低濃度であった。さらに 22Rv1 に OCT1-PIP-ChB を投与しマイクロアレイでパスウェイ解析を行ったところ、OCT1-PIP-ChB が二本鎖 DNA 修復経路に影響を与えていることを同定した。さらに 22Rv1 Xenograft モデルを用いて *in vivo* における増殖能への影響を検討したところ、OCT1-PIP-ChB はコントロール群に比べ有意に腫瘍サイズの縮小を認めた。

これらの結果から、本剤はPIポリアミドにChBを修飾することで、AR陽性前立腺がん細胞に対して著しい増殖抑制効果を発揮する可能性を有し、新規治療剤としての可能性が示唆された。