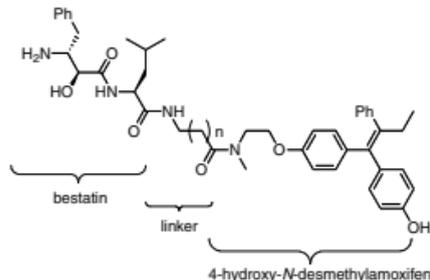


29E09-am04S

プロテインノックダウン法を利用したエストロゲン受容体分解誘導剤の開発
○元井 宏美¹, 出水 庸介¹, 佐藤 由紀子¹, 奥平 桂一郎¹, 内藤 幹彦¹,
栗原 正明¹(¹国立衛研)

【目的】乳癌細胞ではエストロゲン受容体 (ER) が過剰発現していることが知られている。抗エストロゲン薬として頻用されるタモキシフェンは、乳癌組織の ER に対してエストロゲンと競合的に結合し癌細胞の増殖を抑制する。しかしながら、タモキシフェンは子宮内膜癌のリスクを増大させることや癌細胞のアポトーシスを阻害することが報告されている。そこで、乳癌細胞において異常発現している ER を特異的に分解することができれば新たな治療法の開発に繋がることから、今回、ユビキチン-プロテアソーム系を利用した ER 分解誘導剤の開発を行った。すなわち、ER に結合するタモキシフェンとユビキチンリガーゼに結合するベスタチンを結合したハイブリッド化合物 **A** を設計・合成し、それらの ER 分解能を検討した。

【方法・結果】タモキシフェン誘導体とベスタチンをアルキルリンカーで繋いだ化合物を合成した。MCF-7 乳癌細胞に対して分解能を評価した結果、合成した化合物は ER を特異的に分解することが明らかとなった。本発表では、他の化合物の合成と評価、および ER 分解メカニズム等について報告する。



A ($n = 1, 3, 5$)