

GS04-5 ホルモン療法抵抗性前立腺がんに対する天然物創薬研究

○齋藤 駿¹, 藤巻 貴宏¹, 田代 悦¹, 五十嵐 康弘², 井本 正哉¹

¹慶應大理工, ²富山県大工

近年日本において急増しているがんの一つに前立腺がんがある。前立腺がんは、男性ホルモン（アンドロゲン）がアンドロゲン受容体（AR）に結合し転写因子として働くことで悪性化する。そこで、アンドロゲンの産生源である精巣を摘出する「去勢手術」がファーストラインの治療として選択されている。しかし、副腎由来の微量なアンドロゲンががんを再燃させ、術後数年で「去勢抵抗性前立腺がん（CRPC）」と呼ばれる病態へと移行する。CRPCにおいてもARシグナルに依存して生存するため、セカンドラインの治療ではARアンタゴニストが治療薬として用いられている。しかし近年、第一世代の耐性を克服した第二世代のARアンタゴニスト（エンザルタミド）に対しても耐性細胞の出現が報告されている。この耐性が獲得される原因の一つとして、既存のARアンタゴニストの化学構造の類似性が指摘されている。このことから、既存のARアンタゴニストとは異なる構造を有する化合物は、新しい前立腺治療薬シードになり得ると考えられる。そこで我々は、構造多様性に富んだ化合物を多数生産する放線菌ライブラリーから新規ARアンタゴニストの探索を行った。その結果、既存のARアンタゴニストとは異なる構造を有する新規化合物を取得することに成功した。さらに、本化合物がエンザルタミド耐性を克服することを見出すことができたため、本研究を通じて天然物創薬への可能性について報告する。