

25Q-pm07

上皮成長因子受容体変異体 vIII 発現細胞の足場非依存性増殖阻害活性を有する低分子化合物の構造活性相関研究

○木村 智之¹, 渥美 園子¹, 古林 良彦¹, 野坂 千里¹, 嶋本 聖子¹, 大庭 俊一¹, 川田 学¹, 澁谷 正史², 渡辺 匠¹, 柴崎 正勝¹ (¹微化研, ²上武大)

上皮成長因子受容体(EGFR)は、がん組織において頻繁に変異・増幅が見られ、その悪性化に関与することが知られている。中でも極めて悪性な脳腫瘍の一つである神経膠芽腫では、患者の6割程度のがん組織のゲノムにおいてEGFR遺伝子の変化がみられ、更にその半数では、エクソン2からエクソン7を失い、リガンド結合部位を欠いた変異体であるEGFRvIIIが過剰発現していることが報告されている。EGFRvIIIはリガンド非存在下でも活性化状態を維持し、がん組織の高悪性化の主要な原因となっている。正常細胞にEGFRvIIIを過剰発現させると、足場非依存性増殖能を獲得し、低接着プレート上においてスフェロイドを形成して育成することができる。我々は、EGFRvIIIを過剰発現し、スフェロイドの形成した細胞のみに活性を示す化合物の探索を行い、約3万のライブラリの中から“Ertredin”と命名したヒット化合物を見出した。

これまでに我々は、EGFRvIII過剰発現NIH3T3細胞を用いてErtredinの構造活性相関研究を行い、活性発現に必要な官能基、導入することで毒性が現れる部位などを報告した。今回、我々は、EGFRvIII過剰発現NIH3T3細胞だけでなく、EGFRvIIIを発現しているヒト肺基底上皮腺癌細胞A549を用いて、更なる構造活性相関研究を行ったので報告する。

A549細胞の場合、NIH3T3細胞の系と同様の構造活性相関パターンを示したが、その感受性は、NIH3T3細胞の系と比較すると10倍から100倍近く低くなる化合物が多くみられた。さらに、有望な化合物について*in vivo*で評価したので、あわせて報告する。