

学位論文審査の要旨

申請者は、アンドロゲン合成の必須酵素である 17, 20-lyase を特異的に阻害する TAK-700 のステロイド合成に対する作用を酵素レベル、細胞レベル、実験動物レベルで検討し、TAK-700 の去勢抵抗性前立腺癌及び乳癌の治療薬としての有用性を明らかにした。以下に本学位論文の審査結果を示す。

前立腺癌とホルモン受容体陽性乳癌の増殖と生存は、性ステロイドホルモンに依存している。血中アンドロゲンの多くは精巣由来で、前立腺癌は治療初期には去勢療法によく反応するが、短期間に抵抗性が出現する。その去勢抵抗性の獲得メカニズムの一つとして、副腎アンドロゲンから変換された testosterone あるいは腫瘍内で生合成されたアンドロゲンによるアンドロゲン受容体 (AR) の活性化がある。申請者らは、これらをターゲットとした新たな治療法を目指して、アンドロゲン合成の必須酵素である 17,20-lyase の特異的阻害薬を探索し、TAK-700 を創出した。一方、乳癌はその約半数がエストロゲン受容体 (ER) を発現しており、閉経後患者ではその増殖と生存が副腎アンドロゲンから変換されたエストロゲンに依存している。エストロゲンはアンドロゲンから合成されるので、17,20-lyase 阻害薬は乳癌治療薬としても有用であると思われる。

申請者は、まず TAK-700 によるアンドロゲン合成の阻害作用について酵素レベルで検討を行った。カニクイザル副腎から調製したマイクロゾーム画分の 17,20-lyase 活性及び 17-hydroxylase 活性に対して、TAK-700 は、それぞれ 27 nM、38 nM の IC₅₀ 値で阻害した。一方、corticosterone 及び cortisol の生合成に必須である 11-hydroxylase 活性に対しては、ほとんど阻害作用を示さなかった。また、TAK-700 は、ヒト組換え CYP17A1 の 17, 20-lyase 活性及び 17-hydroxylase 活性をそれぞれ 140 nM、760 nM の IC₅₀ 値 で阻害した。これらの結果より、TAK-700 はヒト 17, 20-lyase を高い選択性を持って阻害することが示された。

次に申請者は、培養細胞を用いてステロイド産生に対する TAK-700 の阻害について検討した。カニクイザルの副腎浮遊細胞において TAK-700 は、ACTH 刺激による dehydroepiandrosterone (DHEA)、cortisol 及び aldosterone の産生を各々 110 nM、310 nM、4,400 nM の IC₅₀ 値で阻害したことから、TAK-700 は、サルの 17,20-lyase 活性を 11-hydroxylase 及び aldosterone synthase 活性より強く抑制することを示した。さらにヒト副腎腫瘍細胞 NCI-H295R 細胞において TAK-700 は、DHEA 及び cortisol 産生を各々 37 nM、990 nM の IC₅₀ 値で可逆的に抑制したことから、17,20-lyase 活性に対して高い選択性があることが示された。

次に申請者は、正常雄性カニクイザルの血清中ステロイドホルモン濃度に対する TAK-700 経口投与の影響について検討を行った。TAK-700 の 1 週間の経口投与により、投与期間中の平均血清中 DHEA 濃度及び cortisol 濃度は、投与前の平均濃度の各々 8.1%、28.1% に低下した。さらに去勢雄性カニクイザルに TAK-700 を同様に経口投与すると、血清中 DHEA 濃度及び cortisol 濃度は、投与前の濃度から各々 91.0%、74.0% 低下し、この低値は投与期間中維持された。また、去勢により低下した血清 testosterone 濃度は TAK-700 の投与によりさらに低下し、この濃度は投与期間中維持された。これらの結果から TAK-700 の血清 testosterone 濃度の低下効果を最大限に発揮させるためには去勢との組み合わせが望ましいことを示された。

次に申請者は、TAK-700 よるエストロゲン合成の阻害について検討を行った。ヒト絨毛膜癌細胞株 JEG-3 細胞を用いて、TAK-700 が aromatase 活性をほとんど阻害しないことを示した。また、下垂体摘出雌性ラットの血清ステロイドホルモン濃度に対する TAK-700 の作用を検討し、TAK-700 が用量依存的に血清 estradiol 濃度及び testosterone 濃度を低下させることを示した。さらに雌性カニクイザルの血清 estradiol 濃度に対する TAK-700 の影響について検討を行った。TAK-700 は、血清 estradiol 濃度を著明に低下させ、血清 progesterone 濃度を黄体期と同じレベルに維持した。アンドロゲンや progesterone の抗癌作用は乳癌により異なるので、17, 20-lyase 阻害薬が効果を持つ患者を選択するバイオマーカーの同定が必要であると思われるが、TAK-700 は乳癌に対しても抗腫瘍効果を有する可能性が示された。

以上、申請者は、新規 17, 20-lyase 阻害薬の TAK-700 が *in vitro* 及び *in vivo* の系で 17, 20-lyase を選択的に阻害すること、*in vivo* モデルにおいて TAK-700 は血中アンドロゲン及び estradiol 濃度を低下させることを明らかにした。本研究で見出された知見は、TAK-700 が去勢抵抗性前立腺癌の新規治療薬として非常に有用であることを示すものであり、また、乳癌に対しても適切なバイオマーカーを見出すことができれば、有効な治療薬となる可能性を示すものである。このような観点から、本論文は博士（薬学）の学位論文として十分にふさわしいものと認定した。