

A novel compound, NK150460, exhibits selective antitumor activity against breast cancer cell lines through activation of aryl hydrocarbon receptor

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2015-04-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 深澤, 和輝 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001927">https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001927</a>

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 乙第 2351 号

A novel compound, NK150460, exhibits selective antitumor activity against breast cancer cell lines through activation of aryl hydrocarbon receptor

(新規化合物 NK150460 による乳癌細胞株に対する AhR を介した選択的な抗腫瘍効果)

深澤 和輝 (ふかさわ かずてる)

博士 (医学)

### 論文内容の要旨

タモキシフェンをはじめとする抗ホルモン療法は、エストロゲン受容体 (ER) 陽性の早期乳癌あるいは進行・再発乳癌に対する標準治療薬の 1 つとして汎用されているが、これら治療法に不応となった患者に対する治療法は完全ではない。我々は、 $17\beta$ -estradiol (E2) 依存的な ER を介した転写活性化を抑制する新規化合物 NK150460 を見出した。NK150460 は、既存薬であるタモキシフェンやフルベストラントとは異なり、E2 と ER の結合を拮抗することなく ER の活性を抑制するのが特徴である。NK150460 は、当初の予想通り ER 陽性の乳癌細胞株の細胞増殖を抑制したが、予想に反し、一部の ER 陰性乳癌細胞株の細胞増殖も抑制した。NK150460 の詳細な作用メカニズムを調査するため、ランダム shRNA ライブラリーを用いて NK150460 による細胞増殖抑制活性に重要な役割を果たす分子の網羅的解析を実施した。その結果、aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT) が重要な分子として同定された。ARNT は aryl hydrocarbon receptor (AhR) とヘテロダイマーを形成して転写因子として働き、CYP1A1 などの下流遺伝子の発現を誘導する。これら分子を siRNA でそれぞれノックダウンすると、NK150460 による細胞増殖抑制活性がいずれもほぼ完全にブロックされた。NK150460 による ER $\alpha$  の発現は抑制されたが、この抑制は AhR アンタゴニストによって阻害された。既に臨床開発ステージに進んでいる 2 つの AhR アゴニスト (AFP-464、Phortress) とは異なり、NK150460 は経口投与による抗腫瘍活性が認められ、また DNA 傷害応答反応を示さなかった。また、上皮系マーカーを発現する乳癌細胞株は NK150460 に感受性、間葉系マーカーを発現する乳癌細胞株は NK150460 に非感受性の傾向を示し、感受性選択マーカーとしての使用が期待された。これらの結果より、新規化合物 NK150460 は新たな乳癌治療薬候補となりえることが示唆された。