

研究報告書
令和4年度：A課題

令和 6年 4月22日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田 知光 殿

研究施設 長崎大学環境保全センター

住 所 長崎県長崎市文教町1-1-4

研究者氏名 福田 勉

(研究課題)

乳がん治療薬を指向したラメラリンをモデルとするエストロゲン受容体阻害剤の創出

令和5年 1月23日付助成金交付のあった標記A課題について研究が終了致しましたのでご報告いたします。

【研究の背景と目的】

乳がんは女性で最も多いがんであり、世界で毎年 226 万人の女性が罹患し、部位別がん罹患数でトップになっている。乳がんの 8 割を占めるのがエストロゲン受容体 (ER) 陽性乳がんである。ER 陽性乳がんの薬物治療法の一つである内分泌療法では、ER 阻害剤の一種である選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM) タモキシフェンが広く使用されている。しかしながら、内分泌療法の継続により、治療効果が得られなくなることが知られている。一方で、ER 阻害剤として SERM 以外に選択的エストロゲン受容体分解薬 (SERD) が存在する。SERD は ER を分解し、その量を減らす作用を持つ薬剤であり、内分泌療法に耐性化した場合でも効果を発揮するとされている。様々な SERD の開発が進められているものの、現在、SERD として唯一承認されているのはフルベストラントのみである。

研究代表者らは、海洋天然物ラメラリンに着目し、その合成及び生理活性評価を実施してきた。その過程でラメラリンから独自に設計・合成した誘導体の一部が、ER 陽性乳がん細胞株 MCF-7 を選択的に増殖阻害し、ER 阻害に基づく抗がん作用を持つことが判明した。

本研究では、この MCF-7 を選択的に増殖阻害した誘導体をベースに新規の SERD を指向した、MCF-7 に選択的に著効する誘導体の導出を目的とした。

【研究結果】

MCF-7 の増殖を特異的に阻害するためには、ER と阻害剤との相互作用が重要な役割を果たすものと考えた。そのため、MCF-7 を選択的に増殖阻害したラメラリン誘導体について、ER との相互作用を調べるために、ER (PDB ID: 5FQP) とのドッキングシミュレーションを実施した。その結果、ER の Asp351 と相互作用可能な置換基を導入することで、ER の阻害活性が増強し、MCF-7 の増殖阻害活性が向上することが期待された。

そこで、ドッキングシミュレーションの結果を踏まえて分子設計を行い、研究代表者らが既に開発していた合成手法を利用して、実際にさまざまな置換基を持つラメラリン誘導体を合成した。

次に合成した誘導体について 39 種のがん細胞株に対する増殖阻害活性評価 (JFCR39 パネルアッセイ) を実施した。その結果、特定の置換基を持つ誘導体が MCF-7 の増殖をリード化合物よりも効果的に阻害し、かつ他のがん細胞株は増殖阻害しないという阻害選択性を示すことが判明した。これは研究代表者が行った阻害剤としての分子設計が妥当であり、MCF-7 を選択的に増殖阻害できる可能性を示唆するものである。

そこで現在、構造活性相関データに基づいて誘導体を改良し、化合物合成と生理活性評価を進めている。

【学会発表】

1. 杉田裕宣, 福田勉, 吉田陽子, 山崎佳波, 岩尾正倫, 且慎吾, “エストロゲン受容体陽性乳がん細胞に特異的な抗がん効果を示す新規ラメラリン誘導体の同定”, 第 82 回日本癌学会学術総会, パシフィコ横浜, P-1283 (2023 年 9 月 21 日-23 日).

【謝辞】

本研究を遂行するにあたり、多大なるご支援を賜りました公益財団法人がん研究振興財団に深く感謝申し上げます。