

論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医薬保博甲第708号 氏名 島田 貴史

論文審査担当者 主査 矢野 聖二

副査 源 利成

後藤 典子

学位請求論文

題 名 Novel α -Trifluoromethyl Chalcone Exerts Antitumor Effects Against Prostate Cancer Cells

掲載雑誌名 Anticancer Research. 2023 Jun;43(6):2433-2444. doi: 10.21873/anticancerres.16411.

前立腺癌 (PCa) は米国や本邦の男性において最も罹患率の高い癌であり、米国では癌死亡数の第 2 位である。未治療の PCa の多くはアンドロゲン依存性に進行するため、アンドロゲン除去療法 (ADT) は PCa に有効である。しかし、最終的には無効となり去勢抵抗性 PCa (CRPC) に至る。CRPC に対してはタキサン系薬剤が投与されるが、タキサン系薬剤に耐性を持つようになった PCa の治療は現時点でまだ確立していない。

フラボノイドは、植物性食品や飲料に含まれるポリフェノール化合物の一種で、抗アレルギー作用、抗ウイルス作用、抗炎症作用、血管拡張作用など多様な作用を示すことや、PCa を含む様々な悪性腫瘍に対して抗腫瘍活性を示すことが知られている。申請者はこれまでに、2'-hydroxyflavanone (2'-HF) がアンドロゲン非依存 PCa 細胞である PC-3 と DU145 の増殖を抑制することを報告している。さらに、2'-HF の誘導体である 16MS7F1924 を調製し、LNCaP、PC-3、DU145 およびタキサン耐性 PCa 細胞に対する有効性を報告している。

カルコンは、フラボノイドの生合成中間体であり、フラボノイドと同様に抗炎症作用、抗酸化作用、さらには抗腫瘍作用などを有していることが知られている。申請者は以前、アリルメチルケトンと芳香族アルデヒドのクライゼン-シュミット縮合により得られる新規 α -トリフルオロメチルカルコンを合成し YS71 と命名し、その抗腫瘍効果を報告した。本研究では、アンドロゲン依存性、アンドロゲン非依存性、およびタキサン耐性 PCa 細胞に対する YS71 の有効性を、16MS7F1924 の有効性と比較検討した。

実験には、LNCaP、PC-3、DU145、PC-3-TxR (パクリタキセル耐性)、PC-3-TxR/CxR (パクリタキセルおよびカバジタキセル耐性)、DU145-TxR、DU145-TxR/CxR を用いた。これらの抗増殖作用は、細胞増殖アッセイにて評価した。アンドロゲン受容体 (AR) の発現量を測定するために、逆転写酵素転写-ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR) とウェスタンブロットを行い、AR 活性を測定するためにルシフェラーゼアッセイを実施した。さらに、抗増殖作用のメカニズムを調べるために、TUNELアッセイとウェスタンブロット解析を実施した。

その結果、YS71 はすべての PCa 細胞に対して用量依存的に 16MS7F1924 より強力な抗腫瘍効果 (IC₅₀ で約 0.35-0.65 倍程度) を発揮し、AR 活性を阻害してアポトーシスを誘導した。ウェスタンブロット解析により、YS71 はアポトーシス関連タンパク質である cleaved caspase-3 および cleaved PARP を増加させ、抗アポトーシスタンパク質である Bcl-xL および Bcl-2 を減少させた。マイクロアレイ解析により、YS71 は複数の癌関連遺伝子を減少させることが明らかになった。YS71 が抗腫瘍効果を示すメカニズムは未解明だが、16MS7F1924 より強い抗腫瘍効果を示した理由について、芳香環を繋ぐ立体構造の違いや、トリフルオロメチル基の存在などを仮説として挙げている。また YS71 の標的分子も現時点で不明であり、これらは今後の研究課題である。

本研究は、YS71 はタキサン耐性細胞を含む PCa 細胞においてアポトーシスを誘導することで抗腫瘍活性を示し、ADT や化学療法に抵抗性のある PCa に対する将来の治療オプションとなる可能性があることを示した。

以上の成果から、本論文は本学の学位授与に値するものと評価した。