

氏名	三浦 陽子
----	-------

抗アンドロゲン剤は前立腺癌の薬物療法の中心的存在であり、今なお新しい抗アンドロゲン剤の開発が期待されている。アンドロゲン感受性ヒト前立腺癌 LNCaP 細胞を用いた抗アンドロゲン活性天然物スクリーニングの結果、これまでに植物の果実や果皮に含まれるポリフェノール類であるレスベラトロールやキサントン、あるいはキノコ類の熱水抽出物である多糖類に活性が見つかった。本研究では、さらなる天然生理活性物質の探索を志向し、伝統的に強精などの泌尿器系疾患に用いられるイカリソウ (Epimedium Herb) について検討した。イカリソウにはプレニルフラボノイド配糖体が含まれていることが知られている。そこで、本研究では抽出エキスに加え、共同研究機関が保有しているイカリソウフラボノイド成分について抗アンドロゲン活性を評価した。

まず、イカリソウ抽出エキスについて、MMTV ルシフェラーゼベクターをトランスフェクトした LNCaP 細胞を用いたレポーターアッセイを行い、そのルシフェラーゼ活性を測定した。25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  および 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の濃度において、ルシフェラーゼ発現抑制が認められたことから、イカリソウ抽出エキスは抗アンドロゲン作用を有することが示唆された。

次に、イカリソウの主成分についてレポーターアッセイを行ったところ、ポジティブコントロールに用いた bicalutamide と同様、化合物 **6** (icarisid II) に最も強い活性が認められた。

また、化合物 **6** は顕著な細胞毒性を示すことなく、用量依存的な活性を示すことがわかった。

さらに、化合物 **6** がアンドロゲン産生抑制活性を示すことを実証するため、LNCaP 細胞を化合物 **6** の存在 (10  $\mu\text{M}$ ) あるいは非存在下、ジヒドロテストステロン (DHT) で刺激し、リアルタイム RT-PCR を行った。その結果、DHT により上昇した KLK3 mRNA 発現率が化合物 **6** によって有意に抑制されることを明らかにした。

前立腺癌の薬物療法として bicalutamide の長期投与は、薬剤耐性の発生を引き起こす可能性があるなど、治療上の重大な問題がある。本研究は、食経験もあり、安全性も高いと考えられるイカリソウの抽出エキスに抗アンドロゲン活性を見出し、最も活性が強い含有成分として icarisid II を同定した。さらに、その活性発現機序に関する知見を与えた。これらの成果は、前立腺癌の治療や予防に供する医薬品の創薬に寄与するものである。