

# ステロイドホルモン産生抑制剤

福岡大学 医学部 医学科  
助教 田中 智子

平成30年12月11日

# 従来技術とその問題点

副腎皮質癌は希少な疾患で、予後不良、治療法は限定されている

- 発症率は年間百万人あたり0.7-2人
- 小児、成人にかかわらず発症（5歳以下と40-50代）
- 5年生存率は16-38%
- 75%の副腎皮質癌はステロイドホルモン産生性
- 手術可能な場合は摘出術、術後再発のリスクは高い

# 従来技術とその問題点

副腎皮質癌治療薬として承認されている薬剤は、  
ミトタンのみ

- ミトタンは副腎皮質への毒性とステロイド合成酵素抑制
- 副作用の問題（消化管障害、中枢神経症、副腎不全）
- 単剤での奏効率は35%
- 抗癌剤（エトポキシド、ドキソルビシン、シスプラチン）との併用で有効性は50%程度

新規治療薬が待望されている

# 従来技術とその問題点

**核内受容体 NR5A1 (別名SF-1/Ad4BP) は、**

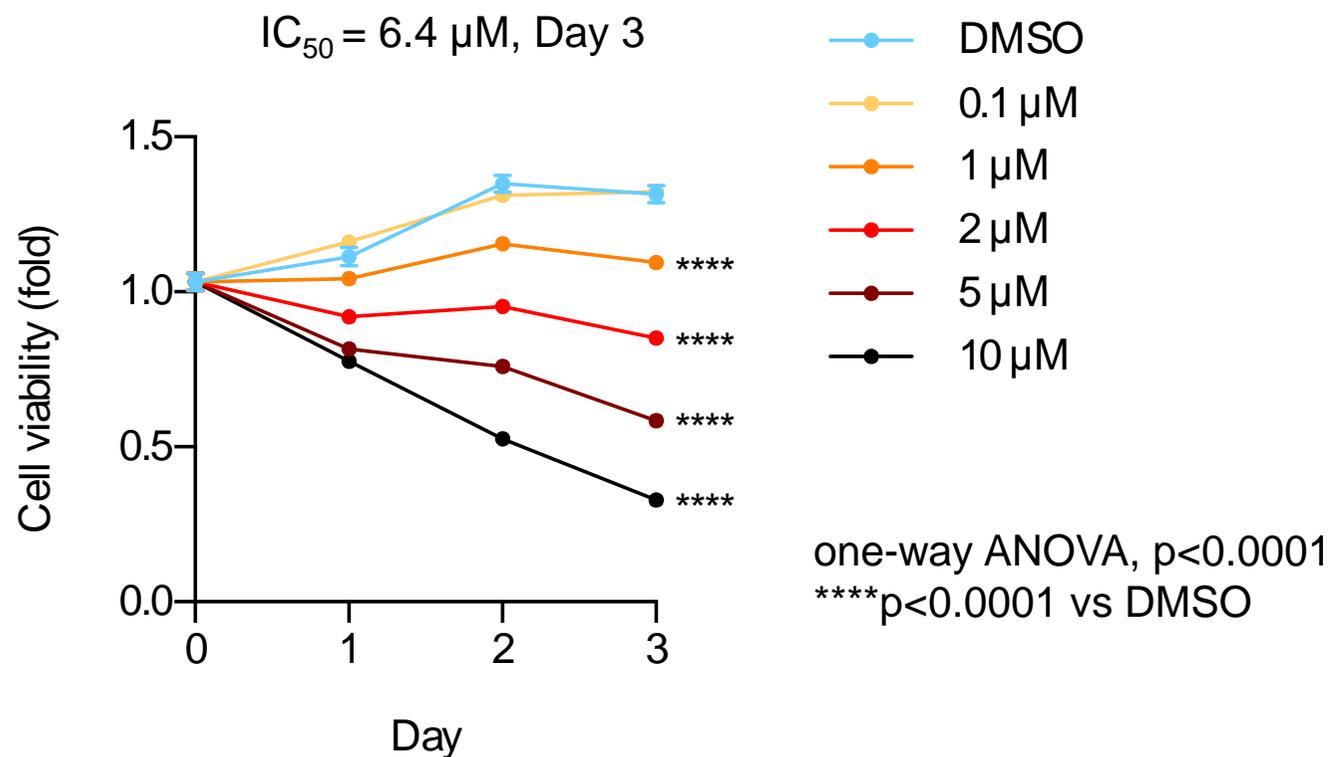
- ほぼすべてのステロイド合成酵素の転写を調節する
- 副腎・性腺の発生・分化に必須
- 副腎皮質、副腎腺腫、多くの副腎皮質癌細胞の核に局在する
- 副腎皮質癌におけるNR5A1の発現量と治療予後には、負の相関性がある

NR5A1を作用標的とする薬剤はない

# 新技術の特徴

化合物Xは副腎皮質癌細胞株, H295Rの増殖を抑制する

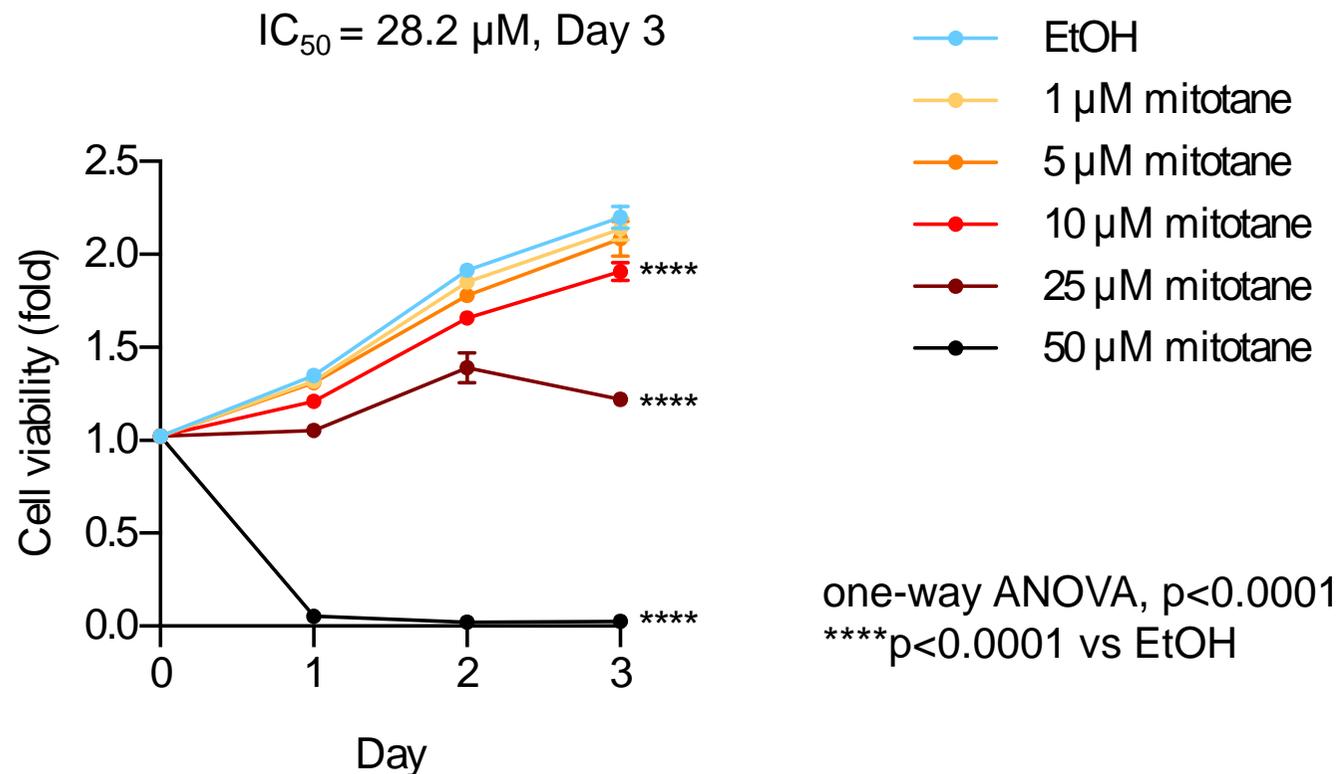
## 細胞増殖アッセイ



# 新技術の特徴

## ミトタンによる副腎皮質癌細胞株H295Rの増殖抑制

### 細胞増殖アッセイ



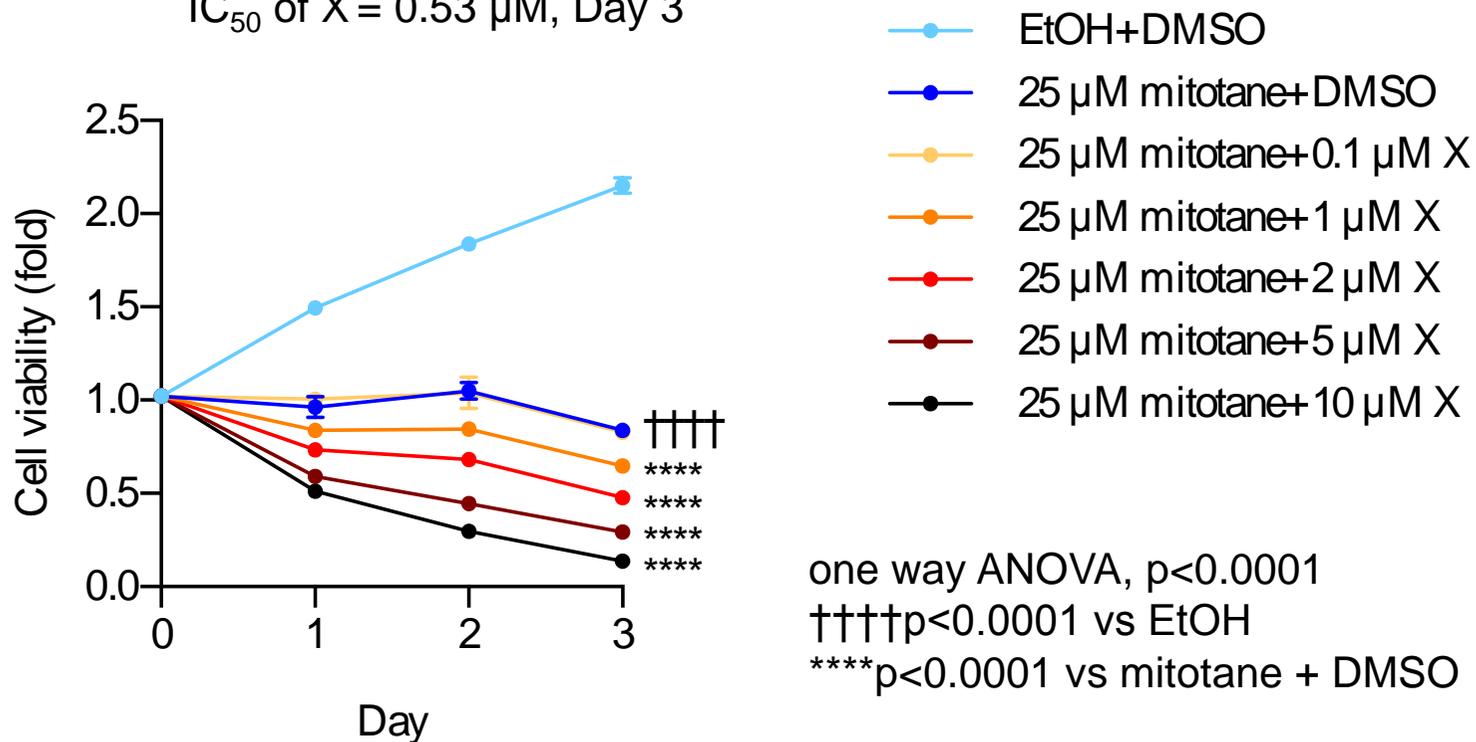
化合物Xの増殖抑制作用は既存薬の4倍程度

# 新技術の特徴

## 化合物Xとミトタンとの併用による増殖抑制

### 細胞増殖アッセイ

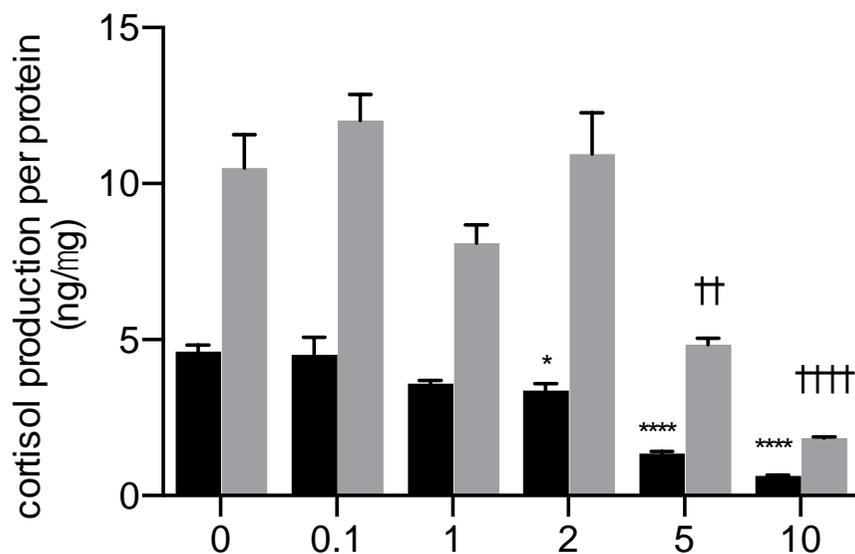
IC<sub>50</sub> of X = 0.53 μM, Day 3



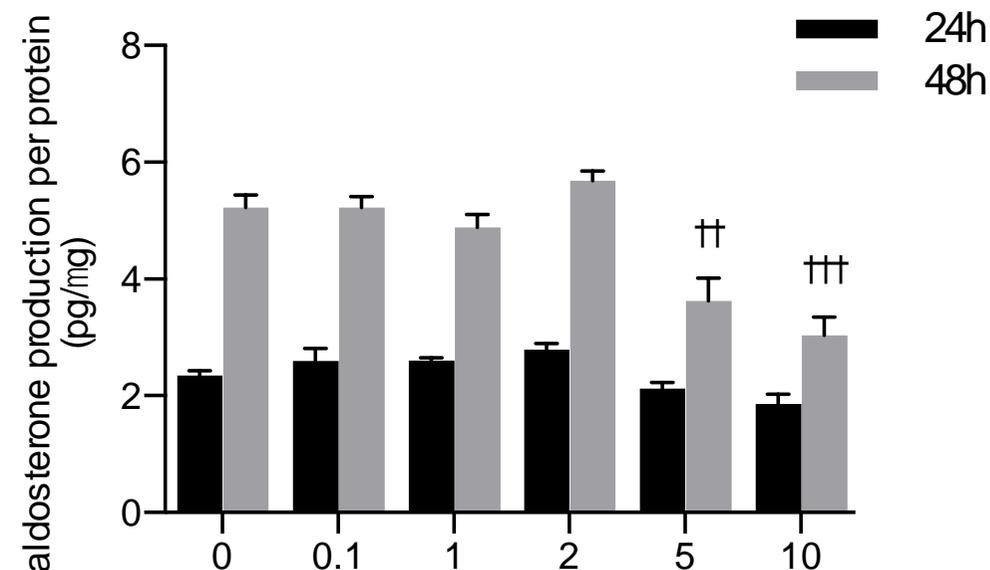
# 新技術の特徴

## 化合物Xはステロイドホルモン産生を抑制する

コルチゾール分泌



アルドステロン分泌



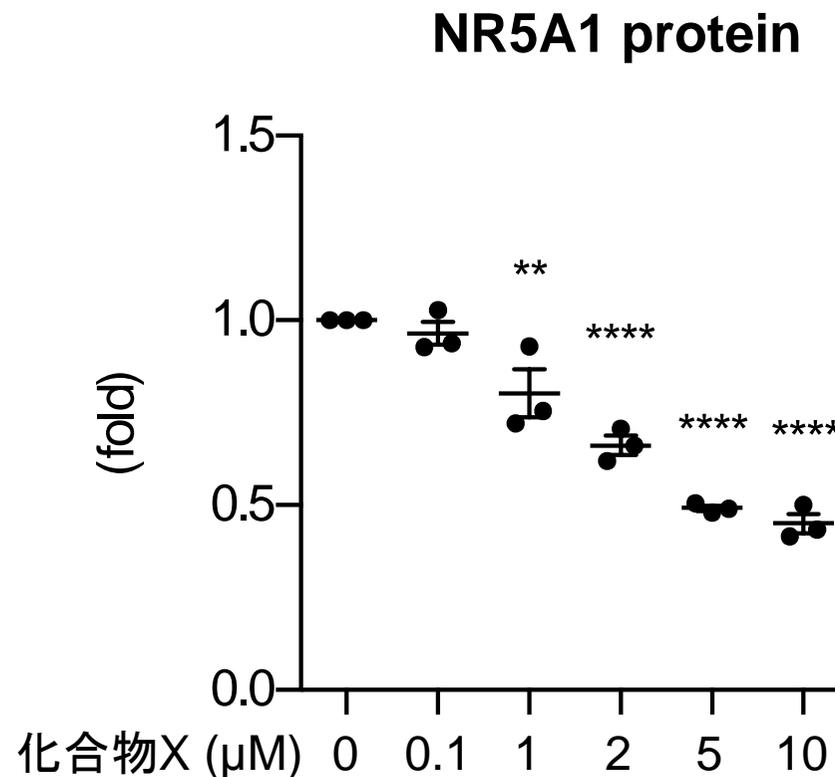
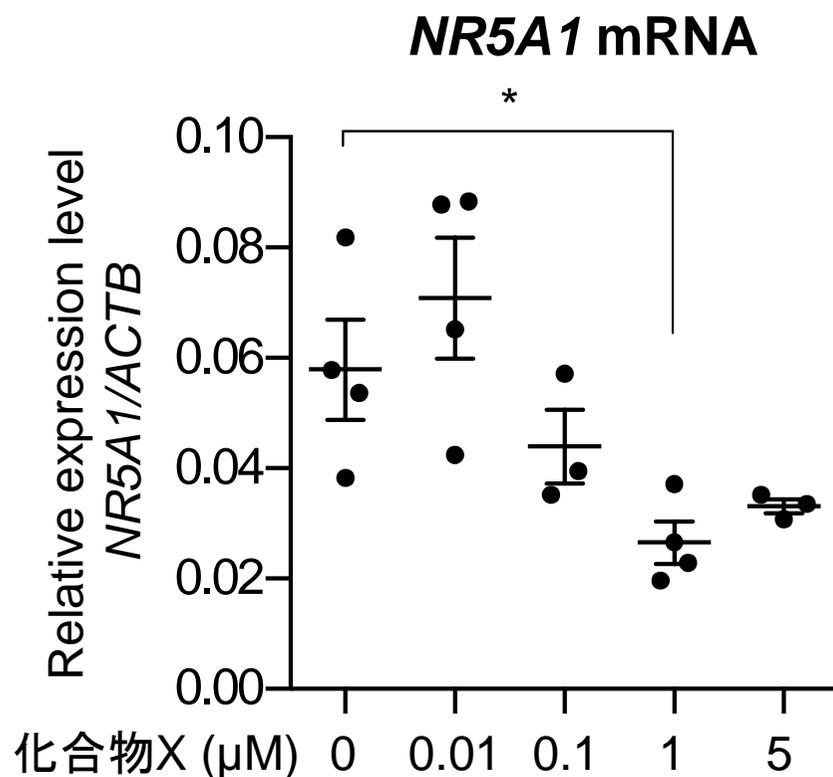
one-way ANOVA

\*p<0.05, \*\*\*\*p<0.0001 vs control (24h)

††p<0.01, †††p<0.001, ††††p<0.0001 vs control (48h)

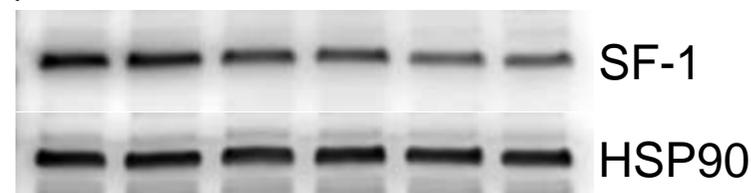
# 新技術の特徴

化合物Xはステロイドホルモン産生の  
主要調節因子であるNR5A1の発現を抑制する

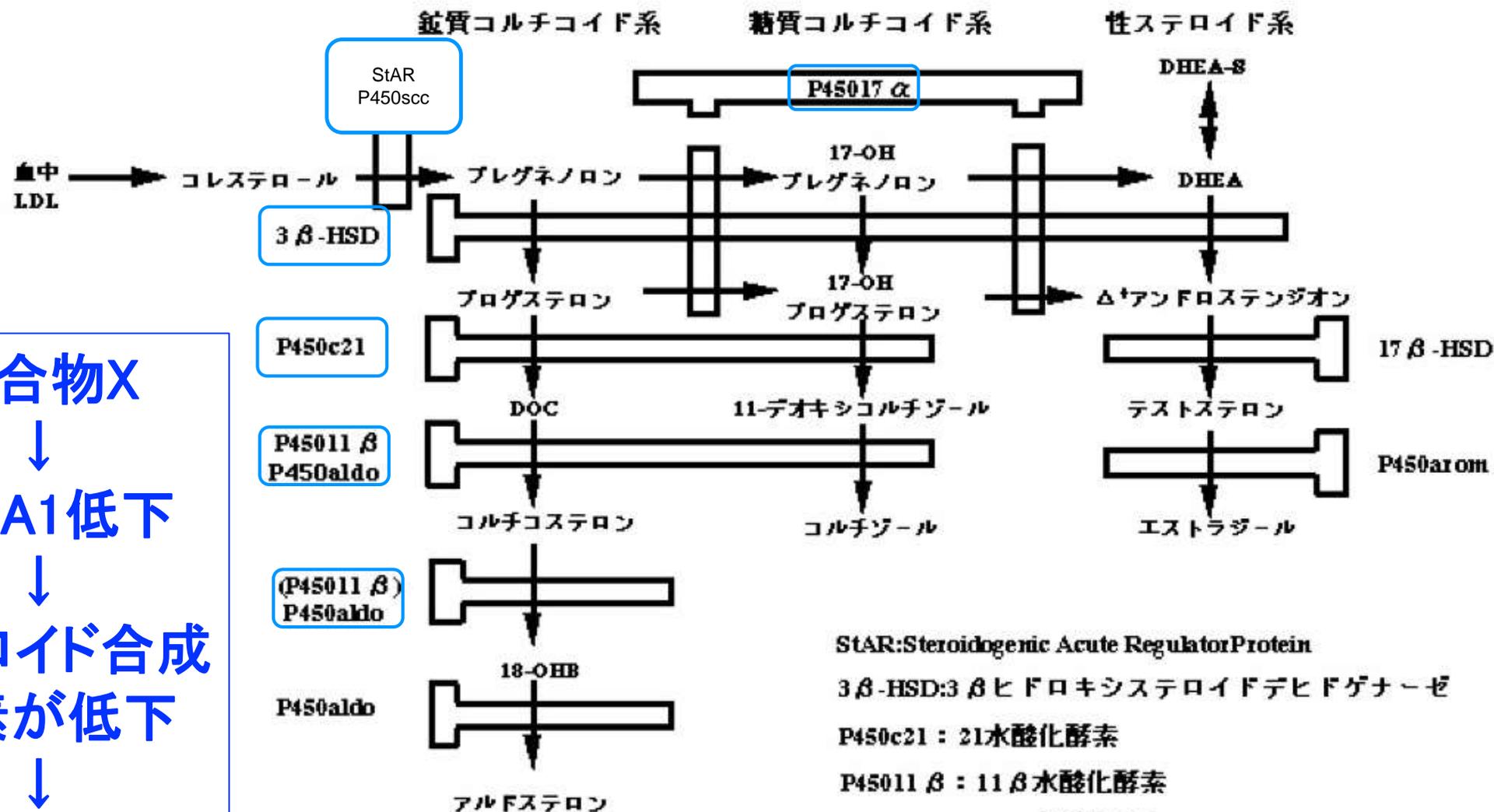


one-way ANOVA

\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*\*p<0.0001 vs DMSO



# 新技術の特徴

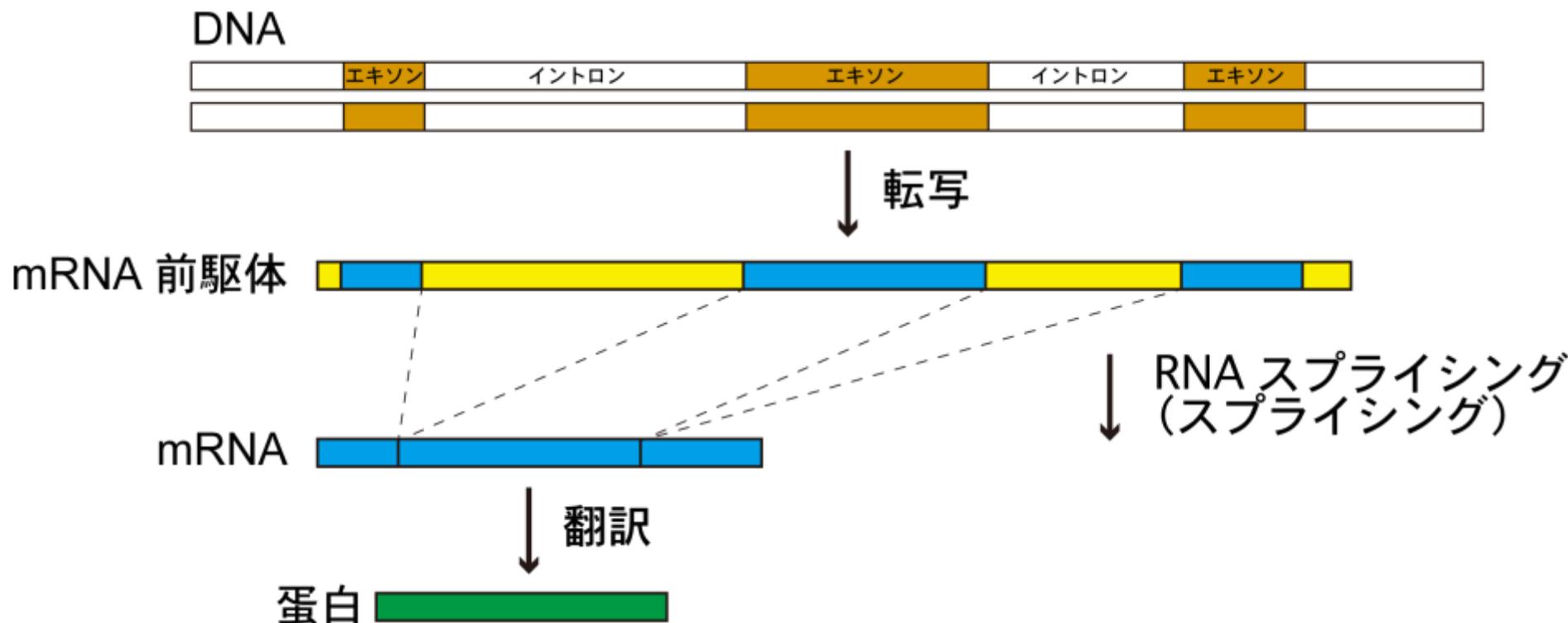


化合物X  
↓  
NR5A1低下  
↓  
ステロイド合成酵素が低下  
↓  
ステロイド低下

StAR: Steroidogenic Acute Regulator Protein  
 3β-HSD: 3βヒドロキシステロイドデヒドゲナーゼ  
 P450c21: 21水酸化酵素  
 P45011β: 11β水酸化酵素  
 P45017α: 17α水酸化酵素  
 P450aldo: アルドステロン合成酵素

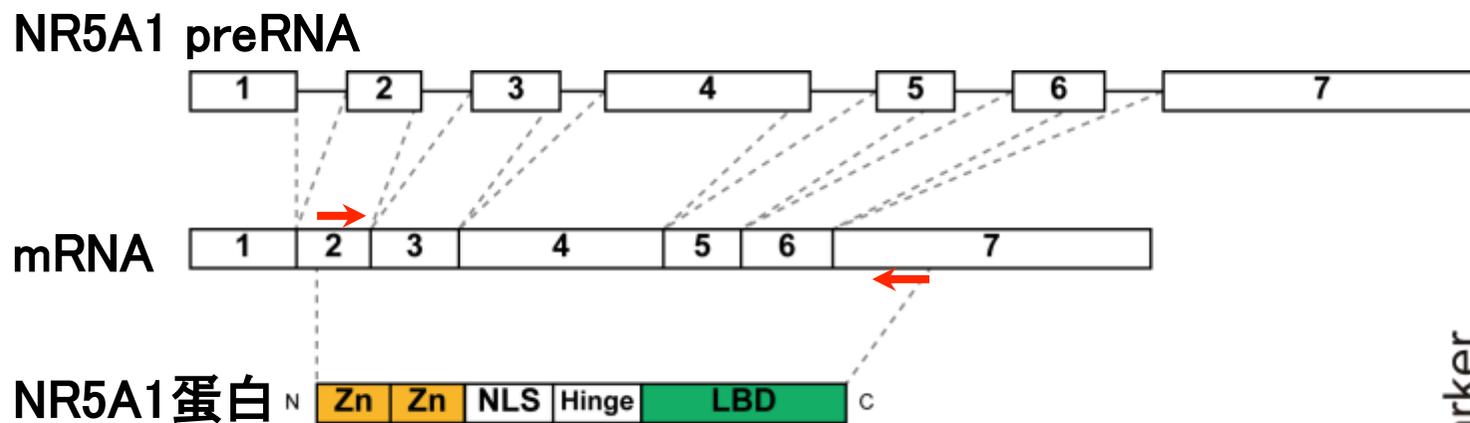
# 新技術の特徴

- 遺伝情報はDNAからRNAへ読みとられる。
- DNAから読みとられたRNAは、RNAスプライシング(単にスプライシングと呼ぶ)という過程で、イントロンが切りとられる。

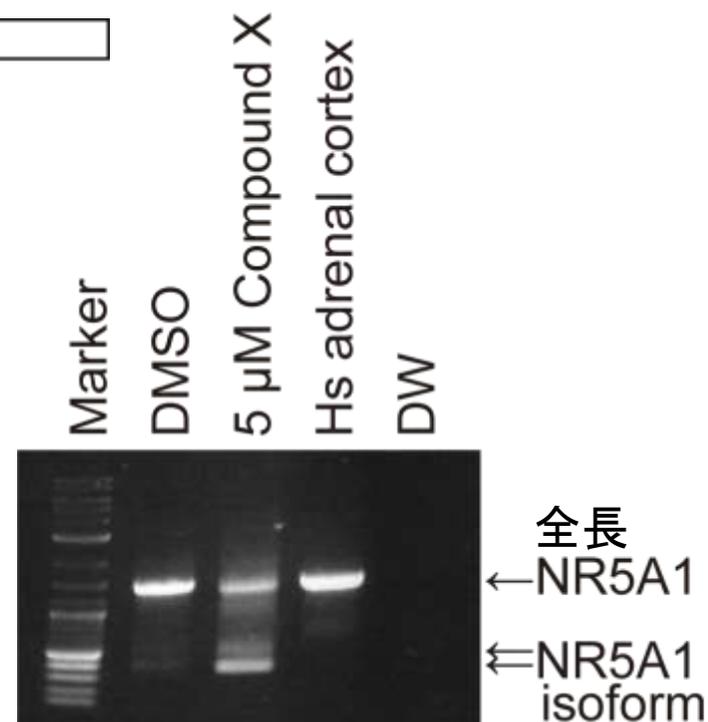


# 新技術の特徴

## 化合物XはNR5A1のスプライシングに影響する



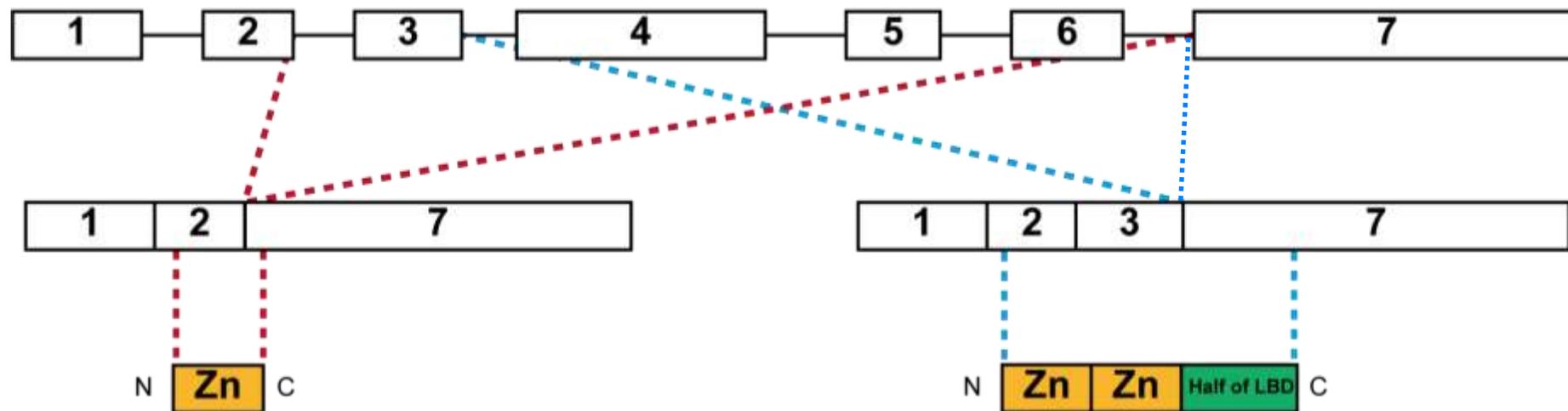
NR5A1の翻訳領域を増幅させるプライマーにて、RT-PCRを行った結果、短いNR5A1アイソフォームが検出された



# 新技術の特徴

シーケンス解析の結果、複数エキソンが欠失した短いNR5A1アイソフォームが生じていた

NR5A1  
preRNA



化合物Xは、スプライシング過程で、NR5A1の複数エキソンを欠失させ、機能性全長NR5A1を低下させる

# 新技術の特徴・従来技術との比較

## まとめ

化合物Xは、

- 細胞培養実験において、副腎皮質癌細胞の増殖とステロイドホルモン産生を抑制する。
- 単独投与による増殖抑制効果は、ミトタンの約4倍。
- ステロイドホルモン産生の主要調節因子であるNR5A1の発現を低下させて、ステロイド産生を抑制する。
- スプライシング過程で、NR5A1の複数エキソンを欠失させ、機能的な全長NR5A1を低下させる。

## 想定される用途

- 本技術は、ステロイドホルモン産生性の副腎皮質癌に適用可能と考えられる。ミトタンとの併用も可能。
- 上記以外に、副腎腺腫（クッシング症候群、原発性アルドステロン症）への適用も期待される。

## 実用化に向けた課題

- 今後、担がんモデルマウスへの化合物X投与実験を行い、有効用量の決定と既存薬との効果比較を行っていく。（化合物Xは、キナーゼ阻害剤として開発され、オーファンドラッグとしてFDA承認されている。）
- 化合物Xをリード化合物にした、より強いNR5A1抑制活性を有する化合物をスクリーニングする必要がある。

## 企業への期待

- 化合物Xの構造活性相関を解析し、リード化合物として、より強いNR5A1抑制活性を有する化合物の大規模スクリーニングに関して、企業との共同研究（化合物の合成、大規模スクリーニング）を希望します。

# 本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : NR5A1発現抑制剤  
および医薬組成物
- 出願番号 : 特願2018-038982
- 出願人 : 福岡大学
- 発明者 : 柳瀬敏彦、大江賢治、  
田中智子

# お問い合わせ先

**福岡大学 研究推進部 産学官連携センター**  
**担当コーディネーター 芳賀 慶一郎**

**TEL 092-871-6631 (ext.2809)**

**FAX 092-866-2308**

**E-mail [sanchi@adm.fukuoka-u.ac.jp](mailto:sanchi@adm.fukuoka-u.ac.jp)**