

氏名(本籍)	いで やま ゆき たか 出 山 行 孝 (和歌山県)		
学位の種類	博 士 (医 学)		
学位記番号	博 乙 第 1,526 号		
学位授与年月日	平成11年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当		
学位論文題目	Novel Nonsteroidal Inhibitor of Cytochrome P450 ₁₇ . (17 α -Hydroxylase/C17-20 Lyase), YM116, Decreased Prostatic Weights by Reducing Serum Concentrations of Testosterone and Adrenal Androgens in Rets (新規非ステロイド型チトクロームP450 ₁₇ . (17 α -ヒドロキシラーゼ/C17-20リアーゼ) 阻害薬であるYM116は, ラットの血清テストステロンおよび副腎アンドロゲン濃度を減少させ, 前立腺重量を低下させた)		
主 査	筑波大学教授	医学博士	久 保 武 士
副 査	筑波大学教授	医学博士	岡 戸 信 男
副 査	筑波大学教授	医学博士	小 山 哲 夫
副 査	筑波大学助教授	医学博士	臼 井 愼

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

アンドロゲンは精巣および副腎で産生され、濃度依存的に前立腺癌の増殖を促進する。そこで前立腺癌治療において、性腺刺激ホルモン放出ホルモン(GnRH)アゴニストのように精巣でのテストステロン(T)産生のみを抑制する薬剤ばかりでなく、精巣および副腎の両臓器でのアンドロゲン産生を共に抑制する薬剤が望まれる。ところでC17-20リアーゼ活性は精巣および副腎でのアンドロゲン産生を調節する重要な酵素活性であることから、本酵素活性の阻害により両臓器でのアンドロゲン産生は大きく抑制されると予想される。以上のことから本研究では、特異的でかつ安全性が高いC17-20リアーゼ阻害薬の創製を目指し、2-(1*H*-imidazol-4-ylmethyl)-9*H*-carbazole(YM116)を見いだした。更にYM116のラットの血清Tおよびデヒドロエピアンドロステロン硫酸(DHEA-S)濃度と前立腺重量に対する抑制作用について検討し、血清アルドステロンおよびコルチゾール濃度に対する影響についても検討した。

(方法)

C17-20リアーゼ活性：ラット精巣ミクロソーム、17 α [³H] -ヒドロキシプロゲステロン、NADPH生成系および被験薬を37℃で反応させた。生成したアンドロステンジオンおよびTの放射活性をHPLCにより測定し、両放射活性の合計をC17-20リアーゼ活性とした。

血清T濃度：被験薬をラットに経口投与し、2または4時間後に採血してラジオイムノアッセイ(RIA)により測定した。GnRHは採血の1時間前に投与した。

血清DHEA-S濃度：ACTHを処置した去勢ラットに被験薬を経口投与し、2時間後に採血してRIAにより測定した。

前立腺重量：被験薬をラットに2週間経口投与し、前立腺を摘出して重量を測定した。また、leuprolideまたはYM116を投与し、経時的に致死させ前立腺重量を測定した。

血清アルドステロンおよびコルチゾール濃度：被験薬を2時間前に経口投与したACTH処置ラットおよびモルモットの血清から、アルドステロンおよびコルチゾール濃度をRIAによりそれぞれ測定した。

(結果と考察)

YM116は精巣C17-20リアーゼ活性を競合的に阻害した(K_i 値:0.38nM)。GnRH処置ラットの血清T濃度をYM116は用量依存的に低下させ、その際の ED_{50} 値は0.7mg/Kgであり、C17-20リアーゼ阻害作用を有するketoconazoleおよびIcarazoleより21~24倍、CB7630より2倍強力であった。更に、YM116はACTH処置ラットでの血清DHEA-S濃度を用量依存的に低下させた(ED_{50} :11mg/kg)。YM116(40mg/kg)は、去勢と同様に速やかに、かつ強力に前立腺重量を低下させたが、GnRHアゴニストであるleuprolideは投与初期に一過性に前立腺重量を増加させ、作用発現が遅延した。YM116(100mg/kg)はモルモットの血清コルチゾール濃度には影響を与えず、ラットの血清アルドステロン濃度をわずかに減少させた。

以上の結果から、YM116はC17-20リアーゼ活性阻害作用を示し、精巣および副腎でのアンドロゲン産生を抑制して、前立腺重量を去勢レベルまで低下させることが判明した。その強度は既存のC17-20リアーゼ阻害薬の中で最も強力であった。更にYM116はコルチゾールおよびアルドステロン産生に与える影響が少ないことから、特異的なアンドロゲン産生阻害薬と考えられる。今後、YM116は単剤で精巣および副腎アンドロゲン産生を抑制することから、前立腺癌に対する臨床有用性が期待される。

審 査 の 結 果 の 要 旨

前立腺癌は欧米において、最も高い発生率を示す男性癌であり、本邦においても今後増加が予想される癌である。このことから、前立腺癌の治療薬の研究は急務になっている。本研究では、C17-20リアーゼ阻害薬であるYM116のアンドロゲン低下作用およびその特異性について検討し、また既存前立腺癌治療薬との比較試験を行なった。YM116はC17-20リアーゼ活性阻害作用を示し、精巣および副腎でのアンドロゲン産生を抑制して、前立腺重量を去勢レベルまで低下させた。これは特異的なアンドロゲン産生阻害薬と考えられるがさらに既存前立腺癌治療薬と比較してもその有用性が高いことを示す価値ある論文である。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。