

**【目的】** 我々自身が同定した新規 SARMS42 の抗前立腺癌作用と筋管細胞への作用に関する研究を行った。S42 は去勢感受性（アンドロゲン感受性）のヒト前立腺癌細胞株である LNCaP 細胞と 22RV1 細胞の増殖を抑制した。機序として、AR の DHT 依存性の転写活性の抑制のほか、AR の蛋白発現量を抑制することを明らかにした。前立腺癌は IGF-1 やインスリンシグナルによってその増殖が促進されるが、S42 は そのシグナルの入り口である IGF-1 受容体 (IGF-1R) やインスリン受容体  $\beta$  (IR  $\beta$ ) の蛋白発現を抑制することも判明した。さらに S42 は前立腺癌の増殖シグナルとして重要な Erk-MAPK のリン酸化を抑制した。一方、S42 にはアポトーシス誘導効果は認めなかった。CAG-LucLNCaP 細胞をヌードマウスに播種し S42 を投与すると、腫瘍形成抑制効果が観察された。S42 は前立腺癌細胞増殖抑制とアンチメタボ効果を有する化合物である可能性が示唆された。S42 は培養筋管細胞 (C2C12) の筋萎縮関連遺伝子の Atrogin1 と MuRF1 の有意な発現低下をもたらし、骨格筋のタンパク合成促進に重要である P70S6K のリン酸化レベルを亢進させた。S42 は筋の蛋白異化に抑制的に、蛋白合成に促進的に作用する可能性が示唆された。S42 は IGF-1-Akt 経路や ERK 経路とは独立して、mTORC1-p70S6K 経路を活性化することで蛋白同化作用を発揮すると考えられた。S42 は高齢化社会に向けて、サルコペニア治療薬となる可能性が示唆された。

S42 は種々の機序を介して前立腺癌細胞増殖を抑制する

