

エピゲノム変化を介した去勢抵抗性前立腺癌におけるオートファジー制御メカニズムの解明と新規治療法の開発

内木 拓¹⁾²⁾、恵谷俊紀²⁾、内木 綾¹⁾、河合憲康²⁾、安井孝周²⁾、高橋 智¹⁾

1) 名古屋市立大学大学院医学研究科 実験病態病理学分野

2) 同 腎・泌尿器科学分野

【目的】去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) の病態は完全に解明されておらず、有効な治療法は少ない。近年、変異を伴わない場合でも標的となりうる、エピゲノム変化に基づく増殖メカニズムが解明されつつある。私たちは、ヒストン脱メチル化酵素 Lysine Specific Demethylase 1 (LSD1) に着目し、新たな阻害剤 NCL1 を創製し、新たな治療法の樹立に向けた基礎的研究を行うことを目的とした。

【方法】ヒト全摘検体より tissue array を作成し、LSD1 の免疫組織学的解析を行った。次に細胞株を用いて、NCL1 による増殖抑制効果を検討した。さらに動物モデルを用いて抗腫瘍効果を検証した。

【結果】Gleason pattern の高い病変ほど、LSD1 発現が強いことが確認された。NCL1 は濃度依存的に細胞株の増殖を抑制し、apoptosis 誘導と、浸潤能や転移能の抑制効果を認めた。さらに CRPC は autophagy 誘導に伴う増殖亢進能を認め、阻害剤と併用することで、相乗的に抗腫瘍効果を発揮することが解明された。ex vivo でも、NCL1 は低濃度で抗腫瘍効果を発揮し、有害事象を認めなかった。

【結論】NCL1 は既存の阻害剤よりも低濃度で抗腫瘍効果を発揮し、有望な薬剤と思われた。今後は、CRPC における autophagy 制御メカニズムを検証し、臨床応用に向けた解析を行っていく予定である。