

## 難治性前立腺癌における MUC1 を中心とした分子ネットワーク制御による新規治療戦略

長谷川政徳<sup>1)2)</sup>、小坂威雄<sup>1)</sup>、茂田啓介<sup>1)</sup>、宮嶋 哲<sup>1)2)</sup>、  
大家基嗣<sup>1)</sup>

- 1) 慶應義塾大学医学部泌尿器科学教室、
- 2) 東海大学医学部外科学系泌尿器科学教室

【目的】 難治性前立腺癌細胞における膜結合型ムチン 1 型 (MUC1) の作用機序を解明し、ferroptosis に着目した新規治療を確立する。

【方法】 ホルモン感受性前立腺癌細胞株 LNCap、去勢抵抗株 C4-2、ドセタキセル (DTX) 耐性株 C4-2AT6 を使用した。グルタチオンペルオキシダーゼ 4 (GPX4) 阻害剤である ML210、RSL3 の 2 剤を使用し、ferroptosis への感受性との関連について検討した。

【結果】 MUC1 発現は LNCap < C4-2 < C4-2AT6 であった。C4-2AT6 では p-AKT、アンドロゲン受容体 (AR) の発現上昇を認め、MUC1 のノックダウンにより p-AKT および AR の発現は低下し、DTX 耐性が改善されることを確認した。他の細胞株と比べて C4-2AT6 は RSL3、ML210 への高感受性を示し、ferroptosis への感受性が高くなっていた。

【結論】 MUC1 が xCT を介して細胞内活性酸素種の環境を整え、ferroptosis を抑制することが明らかとなっている。C4-2AT6 で ferroptosis 感受性が高いことから、DTX 耐性去勢抵抗性前立腺癌において、MUC1 発現が亢進することで ferroptosis を阻害し、癌生存に寄与する機序が推測された。以上により、難治性前立腺癌に対する MUC1 を標的とした ferroptosis 誘導による新規治療法の可能性が示唆された。