

## 神経内分泌前立腺癌の層別化による新規治療戦略の確立

安水洋太、小坂威雄、本郷 周、大家基嗣

慶應義塾大学医学部泌尿器科学教室

【目的】神経内分泌前立腺癌（Neuroendocrine prostate cancer : NEPC）は難治性で予後不良である。本研究では、NEPCの層別化を行うことで新規治療戦略の確立を試みた。

【結果】最初にNEPCの実験モデルを作成した。去勢抵抗性前立腺癌細胞株であるC4-2Bをアンドロゲン除去環境下で培養し、LNCAP-AI細胞を樹立した。LNCAP-AI細胞ではPSA等のアンドロゲンレセプター（androgen receptor : AR）関連タンパク質の発現は低下し、NSE等の神経内分泌マーカーは亢進する。臨床データベースではNEPCにおいてムチン1（MUC1）の発現が上昇する。LNCAP-AI細胞でも同様にMUC1は高発現し、MUC1抑制は神経内分泌マーカーの発現低下・AR関連タンパク質の発現亢進を引き起こした。MUC1抑制によってもってLNCAP-AIはAR経路阻害剤に再度感受性を示した。続いてC4-2BからLNCAP-AI変異種であるAR経路活性を有するLNCaP-AI variant1を作成した。LNCAP-AIと比較してLNCAP-AI variant1はMUC1阻害剤（G0203）に抵抗性を示した。LNCAP-AIではBRCA2等のDNA damage response genesの発現が亢進しMUC1抑制で減弱した。MUC1阻害剤とPARP阻害剤併用による更なる抗腫瘍効果を期待する。

【結論】NEPC難治性の一端はその多様性にある。MUC1を中心にNEPCを層別化することで高い治療効果を期待できる。