

シングルセル解析による前立腺癌微小環境におけるDNA損傷修復異常の解明と新規治療戦略

本郷 周¹⁾、小坂威雄¹⁾、西原広司²⁾、植田幸嗣³⁾、大家基嗣¹⁾

1) 慶應義塾大学医学部 泌尿器科学教室、

2) 同 慶應義塾大学医学部 腫瘍センター ゲノムユニット、

3) 公益財団法人がん研究会 がんプレジジョン医療研究センター

【目的】カバジタキセル(CBZ)耐性去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)は極めて予後不良で、新規治療の確立は喫緊の課題である。

【方法】抗癌剤耐性CRPC患者の血中循環腫瘍細胞(CTC)を濃縮し、シングルセルレベルの遺伝子発現を解析した。さらに、前立腺癌組織の遺伝子発現解析により、抗癌剤耐性関連遺伝子ネットワークを抗癌剤感受性のパターンへ再プログラム化する候補薬剤を*in silico*でスクリーニングし、*in vitro*、*in vivo*での抗腫瘍効果を検証した。

【結果】CTCのシングルセルRNAシーケンシングの結果、CRPC患者の一部クラスターにおいてDNA損傷応答の異常を認め、抗癌剤耐性への関与が示唆された。薬剤スクリーニングで同定されたCBZ耐性克服候補薬剤JN006はCBZ耐性前立腺癌のDNA修復経路抑制効果を認めた。

【結論】抗癌剤耐性前立腺癌のDNA損傷修復異常を標的とした治療は、難治性を打開する新たな戦略となり得ると考えられた。