

## GS02-3 エピジェネティック阻害剤による治療モデル (前立腺癌)

○佐藤 広明<sup>1,2</sup>, 杉浦 正洋<sup>1,2</sup>, 金坂 学斗<sup>1,2</sup>, 岡部 篤史<sup>1</sup>, 福世 真樹<sup>1</sup>, 坂本 信一<sup>2</sup>, 市川 智彦<sup>2</sup>, 金田 篤志<sup>1</sup>

<sup>1</sup>千葉大院医 分子腫瘍学, <sup>2</sup>千葉大院医 泌尿器科学

癌の発生や治療抵抗性の獲得にはゲノム異常とエピゲノム異常の集積が関与しており、エピゲノム異常のうち転写制御を担うエンハンサーの異常活性化に伴う癌遺伝子発現上昇が、種々の癌で報告されている。またエンハンサーの中でも、転写因子やアセチル化ヒストンの集簇から定義されるスーパーエンハンサーは、癌においても細胞の特徴決めや運命付けを担っている。

前立腺癌はアンドロゲン受容体 (AR) によりエンハンサー活性化が生じており、アンドロゲン除去療法 (ADT) が初期には有効だが、後に ADT 抵抗性の去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) へと移行する。CRPC ではアンドロゲン非依存的、あるいは、AR 非依存的な癌遺伝子活性化が報告されているが、エンハンサー異常やスーパーエンハンサーに関連した治療抵抗性獲得機構の理解は不十分である。

ADT 感受性前立腺癌細胞株 LNCaP と同株派生 CRPC モデル株 LNCaP95 を用い、プロモーターマーク H3K4me3, エンハンサーマーク H3K4me1, 活性化マーク H3K27ac, アセチル化ヒストンのリーダー蛋白 BRD4, RNA ポリメラーゼ II などの ChIP-seq を行い、スーパーエンハンサーは H3K27ac の集簇から定義した。さらに、RNA-seq にて遺伝子発現変動を網羅的に解析した。これらのエピゲノム, 転写, 遺伝子発現情報を統合し、エンハンサーならびにスーパーエンハンサー活性制御の機構をそれぞれの細胞株で見出すことで、エピジェネティック阻害剤を用いた前立腺癌治療モデルを検討したので報告する。