

GS02-6 去勢抵抗性前立腺癌における AR-V7 標的遺伝子の同定および新期治療戦略の検討

○杉浦 正洋^{1,2}, 佐藤 広明^{1,2}, 安西 尚彦³, 市川 智彦¹, 金田 篤志²

¹千葉大院医 泌尿器科学, ²千葉大院医 分子腫瘍学, ³千葉大院医 薬理学

【目的】 前立腺癌において AR はテストステロンと結合した後、核内に移行し、アンドロゲン応答配列に結合することで転写活性を促進し癌悪性化に関わっている。AR 阻害薬は前立腺癌において標準的治療であり、初期には効果を認めるが数年以内に高率で去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) に陥る。CRPC に至る複数の機序の一つとしてスプライシングバリエーションである AR-V7 の異常発現が挙げられる。いまだ AR-V7 に関して詳細は解明されていない。今回、我々は、AR-V7 下流標的遺伝子の同定を行った。

【対象と方法】 ホルモン感受性 LNCaP 細胞と AR-V7 発現 CRPC model の LNCaP95 細胞を用いて、RNA-seq 法と H3K4me1, H3K4me3, H3K27ac, AR/AR-V7 抗体を使用した ChIP-seq 法により網羅的解析を行い AR-V7 標的遺伝子の同定を行った。

【結果】 AR-V7 は AR と異なり DHT 欠乏状態において核内に移行した。AR-V7 標的領域の多くが AR によっても活性化可能である一方、AR と異なる AR-V7 特有の下流標的領域を 22 箇所同定した。AR-V7 ノックダウンにより細胞増殖能は低下し、また AR-V7 標的遺伝子は K27ac 低下を伴って発現低下していた。AR-V7 標的遺伝子について機能解析から、細胞増殖停止およびアポトーシスと関連する oncogenic な 2 遺伝子を同定した。さらに標的遺伝子の一つである VB1 (V7 binding protein 1) は細胞膜たんぱく質であり、この蛋白複合体標的の特異的阻害剤により細胞増殖停止およびアポトーシスの誘導が確認された。

【結語】 AR-V7 下流標的遺伝子の特異的阻害剤による新たな治療戦略の可能性が示唆された。