

患者由来ゼノグラフトモデルを用いた CDK12 変異難治性前立腺癌のポリ ADP リボースポリメラーゼ (PARP) 阻害薬不応性の克服

砂田拓郎¹⁾、上山裕樹¹⁾、後藤崇之¹⁾、小林 恭¹⁾、赤松秀輔¹⁾²⁾

1) 京都大学大学院 医学研究科 泌尿器科学教室

2) 名古屋大学大学院 医学系研究科 泌尿器科学教室

【目的】 *CDK12* 変異前立腺癌は予後不良であり、新規治療の開発が望まれている。PARP 阻害薬単剤では無効であるため、PARP 阻害薬不応性の克服を目的とした。

【方法】 *CDK12* 変異を有する前立腺癌臨床検体より患者由来異種移植ゼノグラフト (PDX) 2 系統を樹立した。各 PDX で vehicle 群、PARP 阻害薬単剤群、ATR 阻害薬単剤群、併用投与群の 4 群で薬剤投与を行った。また、*CDK12*KO 前立腺癌細胞株を用いて、各種機能解析により DNA 修復経路に与える影響を評価した。

【結果】 *CDK12* 変異前立腺癌 PDX 2 系統では、PARP 阻害薬と ATR 阻害剤の併用投与により腫瘍増殖が抑制され、腫瘍内の DNA2 本鎖損傷 (DSB) の増加を認めた。

基礎実験では、ATM が低下するため DSB 修復を ATR に依存しており、二重阻害により、合成致死が成立する可能性が示唆された。

【結論】 *CDK12* 変異前立腺癌における ATR と PARP の共阻害は、前臨床モデルである PDX で抗腫瘍効果を示した。両薬剤とも既に実臨床で使用されており、今後の臨床応用が期待できる。