

**前立腺癌ホルモン療法の効果向上に向けた新たな治療法開発  
～画期的選択的オートファジー阻害剤の有効性の検討～**

遠藤智史<sup>1)</sup>、鎌足雄司<sup>2)</sup>、田中義正<sup>3)</sup>、藤本直浩<sup>4)</sup>

- 1) 岐阜薬科大学生化学研究室、
- 2) 岐阜大学科学研究基盤センター、
- 3) 長崎大学先端創薬イノベーションセンター、
- 4) 産業医科大学医学部泌尿器科学講座

【目的】去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）を含めた多くの癌種でオートファジーによる腫瘍の進展や抗癌剤耐性獲得への関与が明らかにされてきた。本研究では、オートファジーに特徴的なイベントであるオートファゴソーム膜形成に必須の Atg4B の強力な阻害剤を創製し、前立腺癌ホルモン療法の効果向上効果を検討した。

【方法】ヒト前立腺癌 LNCaP 細胞と 22Rv1 細胞を用いて、オートファジー活性は蛍光試薬 DapGreen によって、抗癌活性はイムノブロット法と蛍光免疫染色法によるアポトーシス解析によって評価した。

【結果】前立腺癌 LNCaP 細胞において Atg4B siRNA を用いたサイレンシングは CRPC 治療薬アビラテロン誘導性オートファジーを抑制し、その結果、抗がん活性を顕著に増強した。最近、開発に成功した新規 Atg4B 阻害剤はアビラテロン誘導性オートファジーを有意に阻害し、アビラテロンとエンザルタミド誘導性のアポトーシスを顕著に増強した。また、アパルタミド耐性前立腺癌細胞株のアパルタミド感受性を有意に高めた。

【結論】新規 Atg4B 阻害剤は CRPC 治療薬の抗癌活性を有意に増強したことから、CRPC の新規癌アジュバント薬になりうることが示唆された。