

## LIN28Bは内分泌性の前立腺癌の発生を促進する

### LIN28B promotes the development of neuroendocrine prostate cancer.

Lovnicki J, Gan Y, Feng T, et al. J Clin Invest. 2020 ; 130 : 5338-48 [Online ahead of print]

#### ■背景

化学療法や放射線治療中に**医原性**に悪性度が高まる腫瘍の分子メカニズムを解明することは急務である。そのなかでも去勢抵抗性前立腺癌 (castration-resistant prostate cancer) は典型的であり、アンドロゲン受容体の選択的スプライシングが関与していることが広く知られている。本研究では、RNA結合タンパク質の一つである**LIN28**に着目して、マイクロRNAを介して前立腺癌の悪性度を規定する転写因子**SOX2**にどのように寄与するのか検証を行った。

#### ■論文概要

化学療法の過程で発症する**去勢抵抗性前立腺癌**は予後不良なサブタイプとして知られている。去勢抵抗性前立腺癌の症例のなかには**内分泌性前立腺癌** (神経内分泌様分化を呈した前立腺癌) に進展して、さらに悪性度を高めるサブタイプが存在する。前立腺癌全体の約2割に発症するとされており、平均全生存期間は1年に満たない。アンドロゲン受容体に対する阻害作用が効果を発揮している際に、前立腺癌細胞内で幹細胞らしさを規定するRNA結合タンパク質**LIN28B**や、転写因子**SOX2**が活性化すると考えられている。前立腺癌が内分泌様の形質を獲得したり、治療誘導性の内分泌性前立腺癌に脱分化する際に、多分化能を発揮する**幹細胞らしさ (ステムネス)**が誘導されることが強く示唆されている。幹細胞では微小環境への応答性が高いため治療抵抗性が高く、**腫瘍組織内のヘテロ不均一性**も誘導されていた。実際、前立腺癌モデルマウス、患者検体や患者由来癌モデルを免疫染

色で検証したところ、**LIN28B**と**SOX2**の両方とも発現が**増強**していることが明らかになった。逆に**LIN28B**をノックアウトすると前立腺癌細胞の内分泌系の形質や腫瘍形成能が顕著に低下した。**SOX2**は**LIN28**のプロモーター領域に結合して**LIN28B**の転写レベルを高め、**内分泌性前立腺癌における腫瘍細胞のステムネスの維持と可塑性を高める**。

#### ■論文詳細

##### 検証1. LIN28Bは内分泌性前立腺癌で高発現している

未分化能を維持する上で重要な転写因子の一つである**LIN28B**は、他の転写因子 (**NANOG**, **POU5F1**) と比較して有意に内分泌性前立腺癌で発現が亢進していた。また、**LIN28B**と**SOX2**の転写パターンが一致しており、**LIN28B**の発現が高い前立腺癌の細胞ほど**SOX2**の発現も増加していたため、この2つの転写因子が**内分泌系の細胞系譜に分化する際に重要である**ことが示唆された。shRNAで**LIN28B**の発現を抑制すると**SOX2**の転写レベルが50%以上低下した。また、内分泌性前立腺癌の患者由来癌モデル (patient-derived xenograft ; PDX) の解析では、**LIN28B**の発現が顕著に増強しており、転写因子**SOX2**と神経細胞マーカーであるシナプトフィジンと正相関する一方で、アンドロゲン受容体の発現度と逆相関することがわかった。

##### 検証2. LIN28Bは内分泌性前立腺癌のステムネスに関与する

化学療法後に誘導された内分泌性前立腺癌では、