

## 新規の多形肉腫株(NCC-PS1-C1)の樹立

秋山太郎<sup>1,2</sup>, 吉松有紀<sup>1</sup>, 野口玲<sup>1</sup>, 申育實<sup>1</sup>, 土屋流人<sup>1,2</sup>,  
小野拓也<sup>1</sup>, 菅谷潤<sup>3</sup>, 小松原将<sup>3</sup>, 吉田朗彦<sup>4</sup>, 川井章<sup>3</sup>,  
大鳥精司<sup>2</sup>, 近藤格<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 国立がん研究センター研究所 希少がん研究分野

<sup>2</sup> 千葉大学医学研究院整形外科

<sup>3</sup> 国立がん研究センター中央病院 骨軟部腫瘍・リハビリテーション科

<sup>4</sup> 国立がん研究センター中央病院 病理診断科

【背景】軟部肉腫は間葉系組織から発生する悪性腫瘍であり、その分化方向や分子学的背景から 70 以上のサブタイプに分類される。はっきりした組織学的分化傾向や特有の分子学的背景を有しない軟部肉腫を多形肉腫と呼んでいる。多形肉腫は全軟部肉腫の約 25%を占め比較的頻度が高い。全身化学療法に抵抗を示すため、根治的治療は広範切除術のみである。広範切除困難例に対しては術前放射線療法により腫瘍を縮小した上で広範切除が実施される。しかし約半数が術後遠隔転移を生じるため、多形肉腫に対する全身化学療法の確立が必要である。我々は術前放射線療法後の多形肉腫切除検体から細胞株の樹立に成功し、これを使用して放射線療法併用術後再発多形肉腫に対して効果的な抗がん剤の候補を挙げたので報告する。

【方法】症例は 72 歳女性で、右膝から下腿にかけての疼痛性腫瘤を主訴に来院した。術前生検で多形肉腫の診断となり、術前放射線療法後に広範切除術が実施された。病理学的には、腫瘍組織は分化方向の明らかでない多形から多角形の細胞で構成されており、一部に粘液様成分が認められた。同手術検体の初代培養から細胞株を樹立した。本樹立株は適切に認証された上で、Single Nucleotide Polymorphism array (SNP array), NCC オンコパネルにより腫瘍の特性を確認した。また、抗がん剤 214 剤の増殖抑制試験から、効果的と思われた抗がん剤を選択し、詳細な増殖抑制試験を実施した上で、それぞれの 50% Inhibitory Concentration (IC50)を決定した。

【結果】SNP array 解析で、NCC-PS1-C1 は多彩な Copy Number Alteration (CNA)を認めた(欠失: 1p13.3, 1p36.21, 2q33.2, 2q37.3, 4q27, 4p16.2, 6p21.2, 7q21.3, 8p23.2, 9q21.12, 11p15.1, 12q15, 16q23.1, 20p12.1 増幅: 7q21.3)。また、NCC オンコパネルでは p53 に変異を認めた。増殖抑制試験では、doxorubicin, gemcitabine の IC50 は 136  $\mu$ M, 2.5  $\mu$ M で、bortezomib と romidepsin の IC50 がそれぞれ 0.92nM と 7.9nM であった。

【考察】術前放射線療法後の多形肉腫切除検体から、新規の多形肉腫株の樹立に成功した。分子生物学的な解析では多様な CNA と p53 の変異を認めた。また、増殖抑制試験では一般的に軟部肉腫に使用される doxorubicin などの抗がん剤よりも、プロテアソーム阻害薬である bortezomib や HDAC 阻害薬である romidepsin の方が効果的であった。放射線療法後に再発を来す腫瘍は、放射線療法に抵抗性を有すると考えられる。それゆえに、本細胞株は術前放射線療法併用手術後の再発例に対する化学療法の研究に特に有用であると考えられた。一方で、多形肉腫の複雑な分子生物学的背景や、放射線療法による修飾を考慮すると 1 細胞株での結果は普遍性に欠けるのが問題である。更なる腫瘍株の樹立とその解析が必要であろう。