

新規粘液線維肉腫細胞株の樹立とそれにより同定した新規治療薬候補

名前 土屋 流人

所属 国立がん研究センター研究所希少がん研究分野/千葉大学整形外科

【背景】 粘液線維肉腫は複雑な核型をもつ高悪性度肉腫である。粘液線維肉腫は強い浸潤能を持つことが知られており、そのために外科的切除を行っても不完全切除に終わってしまうことが多く、およそ 30-40%の症例で局所再発すると報告されている。しかし粘液線維肉腫における従来の化学療法の効果は限定的であり、新規治療法開発が望まれる。

患者由来細胞株は前臨床研究を行うのに必須のツールである。近年、common cancer においては大量の細胞株と薬剤を用いてのスクリーニング試験が行われるようになってきており、新規治療薬同定に繋がっている。しかし粘液線維肉腫は過去にわずか 12 細胞株しか報告されておらず、薬剤スクリーニングを行うのに十分な数の細胞株を入手することは極めて困難である。そこで我々は手術検体を用いて新規粘液線維肉腫細胞株の樹立を試み、樹立に成功した細胞株を用いて薬剤スクリーニング試験を行った。

【方法】 2014 年 4 月～2021 年 6 月までの期間に、国立がん研究センター中央病院にて手術を行い、研究の同意を得られた粘液線維肉腫症例合計 58 症例を対象とし初代培養を行った。コピーナンバー変異を有し、20 継代以上安定して増殖する株を新規細胞株とした。樹立した細胞株に対し、214 剤を用いた薬剤スクリーニング試験を行い、新規治療薬候補を同定した。

【結果】 初代培養の結果、合計 5 株の新規粘液肉腫細胞株の樹立に成功した。樹立細胞株は粘液線維肉腫に多いとされている CDKN2A, CDKN2B の欠損を認め、遺伝学的に典型的な性質を有していた。薬剤スクリーニング試験においてはトポソメラーゼ阻害薬、ALK 阻害薬、HDAC 阻害薬、プロテアソーム阻害薬が著明な抗腫瘍効果を示した。その中でも特にプロテアソーム阻害薬 Bortezomib と HDAC 阻害薬 Romidepsin は、粘液線維肉腫の標準治療薬である Doxorubicin より低い IC₅₀ 値を示した。

【考察】 新規粘液線維肉腫細胞株の樹立に成功し、粘液線維肉腫としては過去最大規模の薬剤スクリーニング試験を行った。その結果、プロテアソーム阻害薬 Bortezomib と HDAC 阻害薬 Romidepsin が有望な新規治療薬候補として同定された。一方でこれら薬剤が奏功する分子背景はまだ十分に解明されていないため、今後機能解析を行うとともに、最終的には臨床へと応用されることを期待する。