

Li-Fraumeni 症候群患者からの 世界初の肉腫細胞株の樹立

小野拓也^{1,2}, 吉松有紀¹, 野口玲¹, 申育實¹, 土屋流人¹,
秋山太郎¹, 菅谷潤³, 福島俊³, 吉田朗彦⁴, 川井章³, 近藤格¹

¹ 国立がん研究センター研究所 希少がん研究分野

² 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科

³ 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

⁴ 国立がん研究センター中央病院 病理診断科

Li-Fraumeni 症候群 (LFS) は、*TP53* の生殖細胞変異によって引き起こされるがん素因症候群である。LFS の有病者は生涯でがんを発症するリスクが高く、そのリスクは 30 歳までに 50%、60 歳までに 90% 以上と報告されている。副腎皮質癌、乳癌、脳腫瘍、骨肉腫および軟部肉腫の 5 種類のがんが LFS 関連がん全体の約 80% を占めている。軟部肉腫の一つである未分化多形肉腫 (UPS) は、LFS に関連するがんの一つである。WHO 分類において、UPS は未分化軟部肉腫のサブタイプであり、識別可能な分化傾向を示さないがんとして定義されている。UPS の標準的な根治治療として外科的な完全切除が実施されるが、切除後に局所再発や肺への遠隔転移が見られることが多い。そのため、UPS 症例に対する新たな治療戦略が求められている。加えて LFS 患者において、*TP53* 生殖細胞変異はがんの素因であるだけでなく、化学療法および放射線療法への抵抗性にも関連している可能性が報告されている。患者由来がん細胞株は治療法を開発するための有用なツールである。公的バイオバンクから入手可能な UPS 細胞株は 4 株あるが、LFS 患者から樹立された UPS 細胞株は存在せず、そもそも LFS 患者から肉腫細胞株が樹立された報告は過去にない。そこで、本研究では LFS 患者から UPS 細胞株を樹立することを目的として実験を行った。

LFS の 32 歳女性から外科的に切除された UPS の組織を用いて細胞株を樹立し、NCC-UPS4-C1 と命名した。NCC-UPS4-C1 には、single-nucleotide polymorphism アレイによりコピー数の異常および NCC オンコパネル検査により *TP53* 癌抑制遺伝子の変異がみられた。NCC-UPS4-C1 を用いて 214 種類の抗がん剤をスクリーニングしたところ、高い増殖抑制効果を有する 2 つの薬剤が同定された。これら 2 剤は、UPS に関する過去 76 件の臨床試験で調査されていない。また、当研究室でこれまでに樹立された UPS 細胞株、NCC-UPS1-C1、NCC-UPS2-C1、NCC-UPS3-C1 には奏功せず、NCC-UPS4-C1 にのみ奏効した薬剤が 1 剤同定された。

LFS の有病率は 5,000 ~ 20,000 人に 1 人、軟部肉腫の発症率は年間 10 万人あたり 1.8 ~ 5.0 人であることを考慮すると、LFS 患者からの肉腫細胞株の樹立は今後も困難を極めることが考えられる。LFS 患者から樹立された世界初の肉腫細胞株である NCC-UPS4-C1 を今後世界中の研究者の要望に応じて共有していく。