

発生部位の異なる骨肉腫に由来する細胞株における 抗がん剤および治療標的の同定

野口玲¹, 吉松有紀¹, 申育實¹, 土屋流人¹, 小野拓也¹, 秋山太郎¹, 谷山知優¹,
吉田朗彦², 川井章³, 近藤格¹
国立がん研究センター希少がん研究分野¹
国立がん研究センター中央病院病理診断科²
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³

【背景と目的】骨肉腫は腫瘍細胞が骨を形成する肉腫である。骨肉腫の多くを占める通常型骨肉腫は骨格系に発生する。一方、骨格系以外に発生する骨肉腫として骨外性骨肉腫がある。両者は臨床学的特性と分子背景が異なる。通常型骨肉腫では化学療法が有効であるが、骨外性骨肉腫には有効な化学療法はない。そのため、骨外性骨肉腫の新しい治療戦略が必要である。しかし、骨外性骨肉腫はまれに発症し、治療開発のための疾患モデルは無い。本研究の目的は、①通常型骨肉腫と骨外性骨肉腫の細胞株を樹立すること、②樹立した細胞株を用いて治療標的となる分子異常を明らかにすること、③抗腫瘍効果のある抗がん剤を同定することである。

【方法】通常型骨肉腫と骨外性骨肉腫の腫瘍組織から細胞株を樹立した。そして、樹立細胞株の治療標的として遺伝子変異・コピー数変化・キナーゼを調べた。遺伝子変異は NCC オンコパネル、コピー数変化は SNP アレイ、キナーゼ活性は Pamstation12 を用いて調べた。抗腫瘍効果を有する抗がん剤を同定するために、悪性腫瘍治療薬 214 剤を用いて薬剤感受性試験を行った。

【結果と考察】通常型骨肉腫の腫瘍組織からゼノグラフトを樹立し、ゼノグラフト腫瘍から細胞株 NCC-OS1-X2-C1 を樹立した。続いて、骨外性骨肉腫の腫瘍組織から細胞株 NCC-ESOS1-C1 を樹立した。NCC-OS1-X2-C1 では治療標的となりうる遺伝子変異は同定されなかった。NCC-ESOS1-C1 では治療標的である PIK3CA の遺伝子変異(c.3410A>G, p.H1047R) が同定された。NCC-OS1-X2-C1 では多数のコピー数変化を認めたものの、治療標的となりうるコピー変化は認めなかった。NCC-ESOS1-C1 では治療標的である CDKN2A の欠損を認めた。キナーゼ活性プロファイルは両細胞株間で明らかな差はなく、共通して活性の高いキナーゼとして FES、FER、PDGFR- β 、VEGFR2、Wee1 が同定された。薬剤感受性試験において、NCC-OS1-X2-C1の方が NCC-ESOS1-C1 より多くの薬剤で抗腫瘍効果を認めた。また同定された治療標的である PI3K-AKT、CDKN2A、PDGFR- β 、VEGFR2 に対する抗がん剤は抗腫瘍効果を発揮しなかった。これらの結果から、両骨肉腫細胞株は異なる分子背景を有していた。しかし、分子背景から有効な抗がん剤は同定できなかった。一方で、有効な抗がん剤の同定には薬剤感受性試験が必要であった。疾患モデルが存在しない骨外性骨肉腫において我々は細胞株の樹立に成功した。両細胞株は骨肉腫の治療戦略の開発に有用な疾患モデルであると考えられる。なお、我々は研究者からのリクエストに応じて樹立した細胞株を配布している。多くの研究者が配布した細胞株を用いて研究を行うことにより、骨肉腫の研究が発展することに寄与できると期待している。