

## 悪性末梢神経鞘腫瘍の患者由来細胞株

### NCC-MPNST6-C1の樹立

申育實<sup>1</sup>,野口玲<sup>1</sup>,吉松有紀<sup>1</sup>,土屋流人<sup>1</sup>,  
秋山太郎<sup>1</sup>,小野拓也<sup>1</sup>,吉田朗彦<sup>2</sup>,川井章<sup>3</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>国立がん研究センター中央病院 病理診断科

<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

悪性末梢神経鞘腫瘍 (malignant peripheral nerve sheath tumor; MPNST) は末梢神経から発生する稀な肉腫であり、組織学的には紡錘型細胞を特徴とする。神経線維腫症 (neurofibromatosis; NF1) に合併するものと散発性のものがあり、割合は各々約50%である。放射線治療後の発生も約10%で報告されている。発生パターンが多岐に渡るが故に以前は診断が困難であったが、近年ヒストンのメチル化異常検出の有用性が見出された。High-gradeのMPNSTの約80%でPRC2活性の完全欠損やH3K27me3の欠損が見られ、正常なH3K27me3の免疫組織染色像であることが多い紡錘型細胞の中で、MPNSTの特異的な診断マーカーとなっている。MPNSTにおいて有効性が確認された抗がん剤は存在せず手術が唯一の根治的治療法であるが、予後は極めて不良である。

MPNSTに限らず、前臨床試験で有効性が確認された薬剤が臨床試験では十分な薬効を発揮しないことは多い。その原因として、長期に渡り継代を重ねる/人為的に遺伝子操作をする等した培養細胞が患者の生体内環境を再現できていないことが挙げられる。生体内環境を再現する為に、腫瘍組織から樹立されたpatient-derived cell (PDC) が使用されている。しかし希少がんではそれらの入手は困難であり、抗がん剤開発の障壁になっている。例えば公的な細胞バンクから入手可能なMPNST細胞株は9種類である。MPNSTの多様な発生パターンを考慮すると、充分であるとは言い難い。我々は希少がん患者の腫瘍組織からPDCの樹立を行い、希少がんに適応拡大可能な抗がん剤探索に応用している。これらの細胞株は樹立直後で継代回数が少なく人為的な遺伝子操作がないことが特徴であり、生体内環境により近いことが期待される。今回、MPNSTのPDC樹立に成功したことを報告する。

本研究では外科的に切除した腫瘍組織を用いて細胞株を樹立し、NCC-MPNST6-C1と命名した。ドナー患者はNF-1の既往歴がない72歳の男性で、腫瘍は右大腿部に位置していた。腫瘍組織およびNCC-MPNST6-C1細胞の両方で、H3K27me3の欠損が確認できた。樹立したNCC-MPNST6-C1細胞の由来を確認するためにキャピラリー電気泳動法によるSTR解析を行い、元腫瘍との同一性を証明した。その後、一塩基多型 (SNP) アレイによるジェノタイプピングを行い、DNAコピー数を網羅的に調べた。その結果、がん抑制遺伝子であるCDKN2AやCDKN2Bを含む広範囲なコピー数の異常が見出された。NCC-MPNST6-C1細胞は35継代以上増殖し、スフェロイド形成能や浸潤能を有した。さらに、214種類の抗がん剤のスクリーニングを行い、NCC-MPNST6-C1細胞に対して増殖抑制効果を持つ抗がん剤を複数特定した。今後、これらの薬剤のin vivoでの有効性を検証する必要がある。またNCC-MPNST6-C1細胞と生体内環境の類似性を調べるとともに、より多様なMPNST患者由来細胞株を樹立することがMPNSTの薬剤開発に繋がると期待される。