

## 骨巨細胞種（Giant Cell Tumor of Bone: GCTB）の新規細胞株樹立と特性評価：薬物治療の最適化を目指して

安達 雄輝

国立がん研究センター研究所 希少がん研究分野

骨巨細胞腫（Giant Cell Tumor of Bone: GCTB）は、マクロファージと破骨細胞様の巨細胞を伴う腫瘍性の単核間質細胞から構成される骨原発腫瘍である。临床上は、良性と悪性の中間の悪性度であることを意味する“Intermediate (locally aggressive, rarely metastasizing)” に分類される。標準治療は外科的切除・搔把による完全摘出であり、一般に良好な経過を辿ることが多い。しかし、局所再発を繰り返す症例や肺などへの遠隔転移をきたす症例も一部には存在し、予後不良であることが知られている。このような症例に対しては、外科治療に加えて、デノスマブやビスフォスフォネート製剤による補助化学療法を行うことが予後改善につながる可能性が示唆されているが、現時点で確立した薬物レジメンは存在しない。

患者由来細胞株は、前臨床研究や基礎研究の分野で広く用いられてきた。特に、患者数の限られる疾患においては、関連する遺伝子やタンパク質の機能解析を評価し、新たなバイオマーカーや治療標的を同定する上で貴重な研究材料となる。これまでに樹立された GCTB の細胞株は世界で 13 株にとどまっており、研究目的に入手が可能な数はより少ないことから、さらなる新規細胞株の樹立が期待されてきた。今回、我々は GCTB の 2 症例から患者由来細胞株を樹立することに成功し、それぞれ NCC-GCTB8-C1、NCC-GCTB9-C1 と命名した。

NCC-GCTB8-C1、NCC-GCTB9-C1 を用いて特性評価を行った。細胞増殖アッセイ（Cell counting Kit-8）や細胞遊走・浸潤アッセイ（xCELLigence DP system）、スフェロイド形成アッセイにより、細胞の性質を評価した。加えて、これまでに当研究室で樹立された 7 つの GCTB 細胞株を含めた合計 9 細胞株を対象として、214 種の抗がん剤を用いたハイスループットな薬効試験を行い、結果を統合することで、GCTB の新規治療薬となりうる薬剤の同定を目指した。

結果としては、NCC-GCTB8-C1 に比べて NCC-GCTB9-C1 の方が高い細胞増殖能と浸潤能を示した。薬剤への応答性については、HDAC 阻害薬とトポイソメラーゼ阻害薬で強い細胞増殖抑制作用が認められた。特に、ロミデプシン（HDAC 阻害薬）とミトキサントロン（トポイソメラーゼ阻害薬）の 2 剤はより強力な抗腫瘍効果を示し、GCTB に対する新規治療薬として臨床応用が期待される。

我々は GCTB 細胞株を新たに 2 つ樹立し、網羅的な薬効試験を含む特性評価を行った。これらの細胞株は、GCTB における前臨床研究や基礎研究を発展させるものであると考える。しかし、GCTB の臨床的な多様性を考慮すると、さらなる細胞株の樹立とより詳細な研究が求められる。

# Summary