

融合遺伝子をもつ肉腫に対する新規治療法開発：患者由来がんモデルを用いた pharmaco-proteomics

大崎珠理亜

国立がん研究センター研究所 希少がん研究分野

【背景】肉腫は症例数が極めて少なく、分子生物学的に多彩な組織型が約 100 種類も存在する。そのため、研究に必要な臨床検体や患者由来がんモデルの入手が困難であり、治療法が開発が遅れている。また、肉腫は一般的に治療標的となる遺伝子変異が少ないことも、治療法が開発が遅れていることの一因である。例えば、滑膜肉腫 (SS) は SS18-SSX 融合遺伝子により発生するが、融合遺伝子以外に治療法開発に有用な遺伝子異常は報告されておらず、進行症例に対する有効な抗がん薬が存在しない。そこで我々は、肉腫の新規治療法開発に向けて、SS の患者由来がん細胞株を樹立し、その表現型解析とプロテオミクスを組み合わせたファーマコプロテオミクスを行うこととした。

【目的】本研究の目的は、SS に対する新規治療法を開発することである。

【方法】我々は、SS 患者の手術検体から 6 株の細胞株 (NCC-SS1-C1、NCC-SS2-C1、NCC-SS3-C1、NCC-SS4-C1、NCC-SS5-C1、NCC-SS6-C1) を樹立した。214 剤の抗がん薬からなる薬剤ライブラリーを用いて薬剤感受性試験を行った。DIA 質量分析を用いたプロテオーム解析を施行した。

【結果】6 株全ての細胞株において、7 剤の抗がん薬が低濃度で細胞増殖を抑制した。この 7 剤には、ALK 阻害剤、c-Met 阻害剤、HDAC 阻害剤が含まれていた。元腫瘍組織と細胞株のプロテオームを比較することで、細胞株に保存された分子シグネチャーを明らかにした。薬剤感受性試験とプロテオーム解析の結果を統合し SS に有効な抗がん剤候補を同定した。

【考察】約 200 種類もの抗がん剤ががんの治療に用いられているが、肉腫ではわずか数種類しか臨床的有用性が実証されていない。肉腫は症例が少なく新規に抗がん剤を開発しても利潤が期待できない。したがって、適応拡大可能な既存の抗がん剤を見つけることが現実的である。このような研究において、我々が樹立した患者由来がん細胞株は非常に重要な役割を果たす。また、融合遺伝子により発生する肉腫ではゲノム変異が乏しく分子背景が比較的均一であり、少ない症例で有効性が確認された抗がん剤であっても、多くの症例に適用できる可能性がある。今回同定した抗がん剤は SS への適応拡大の可能性を検討する価値がある。一方、我々の研究にはいくつかの課題がある。第一に、細胞株が元の腫瘍の表現型をどの程度正確に再現しているか、明確にする必要がある。第二に、薬剤感受性試験の結果を動物モデルなど他のがんモデルでも検証する必要がある。第三に、細胞株と元腫瘍組織のプロテオームを比較するにあたり、発現量だけでなく酵素活性やタンパク質相互作用など多面的に評価する必要がある。これらの課題に取り組むことで、患者由来がんモデルを用いた本研究アプローチは、ゲノム変異が乏しく、治療法開発が困難な希少がんに対して有用な治療法を見出すための強力な手段となるであろう。