

研究報告書  
平成30年度：A課題

2020年 6月4日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田知光 殿

研究施設 国立がん研究センター希少がん研究分野

住 所 東京都中央区築地5-1-1

研究者氏名 野口 玲



(研究課題)

希少がん・腹膜偽粘液腫に対する奏功性を有する抗がん剤の探索：ゲノム解析と患者由来がんモデルのスクリーニングを用いた既存薬適応拡大

---

平成31年 3月 1日付助成金交付のあった標記A課題について研究が終了致しましたのでご報告いたします。

**【研究課題名】**：希少がん・腹膜偽粘液腫に対する奏効性を有する抗がん剤の探索：ゲノム解析と患者由来がんモデルのスクリーニングを用いた既存薬適応拡大

**【背景】**：腹膜偽粘液腫は、年間 100 万人に 1-2 人の割合で発症する、極めてまれな粘液産生腫瘍である。腹膜偽粘液腫に対して確立された標準治療はない。外科的治療による原発巣の切除と粘液物質の除去およびマイトマイシンCの腹腔内灌流化学療法が最も効果的とされている。しかし、腫瘍の完全切除は困難であり、数年の経過で約 40%が再発を繰り返す。根治可能な治療法は未だ存在しない。疾患自体が希少であること、細胞株や実験動物などの患者由来がんモデルがないことが、治療開発が遅れていることの原因である。腹膜偽粘液腫に対する奏効性を有する抗がん剤を見つけるため、「ゲノム解析」と「患者由来がんモデルを用いたスクリーニング」から、別の疾患治療薬として開発された既存薬剤の中から奏効性を有する抗がん剤を見つける「既存薬の適応拡大」を行う。

**【目的】**：希少がんである腹膜偽粘液腫に対する奏効性を有する抗がん剤を見つけることである。

**【方法】**：①[ゲノム解析による薬剤標的の同定]：申請者は腹膜偽粘液腫の臨床検体を用いて、全ゲノムシーケンス・RNA-Seqを行った。

②[患者由来がんモデルと用いたスクリーニング]：患者由来がんモデルを腫瘍組織から作製し、作製したモデル系に既存抗がん剤のライブラリーを投与し、抗腫瘍効果を示す抗がん剤を同定することである。症例予定数は 30 例である。使用するモデルは 2 種類である。腫瘍組織を体外で維持して薬効評価系に使用する HDRA 法 (Histoculture drug response assay 法)、そして腫瘍組織から樹立する培養細胞株に約 160 剤の抗がん剤を自動分注器で投与するスクリーニング法を使用する。

**【結果】**：①druggable target である PI3K-AKT pathway など同定した。ほかにも複数個の薬剤標的を同定したが、論文作成中のため、ここでは公表しない。

②約 30 検体を用いて、患者由来がんモデルの作製を試みた。方法として、組織切片法・酵素分散法、基質にはコラーゲンコート、マトリゲルを用いた。粘液産生を著明にする性質のため、組織切片法では基質に定着せず、細胞の出現を認めなかった。次に酵素分散法で行い、上皮細胞の出現を認めたが、同時に線維芽細胞も出現し、線維芽細胞の増殖スピードが著しいため、上皮細胞のみを増やすことは難しかった。基質についても検討を行い、コラーゲンコート<マトリゲル<MEFの順で培養に適していることがわかった。線維芽細胞の問題を解決するため、EPCAMの標識された磁気ビーズを用いて、上皮のみを回収を行った。回収した上皮細胞をMEFに播き、培地についても上記のRNA-Seqの結果に基づいた培地を作製し、腹膜偽粘液腫の初代培養の系を樹立した。

組織を用いた HDRA 法については検討を行ったが、粘液産生が著しく、基質に定着しないため、評価できなかった。そのため、樹立細胞の数を増やして、細胞株を用いた薬剤スクリーニングを行う予定である。

**【考察】**：腹膜偽粘液腫の患者由来がんモデルの作製には培地・基質・細胞抽出において腹膜偽粘液腫の molecular profile に基づいた工夫が必要である。

**【謝辞】**：本研究を施行するにあたり、研究助成のご支援を賜りました公益財団法人がん研究振興財団に御礼申し上げます。