

肉腫の蛍光二次元電気泳動法：バイオマーカー開発から患者由来がんモデルまで

近藤格

希少がん研究分野

国立がん研究センター

肉腫には分子背景や治療応答性の異なる多数の組織型が存在し、それぞれにユニークな課題が存在する。肉腫は症例数が少ない希少がんに分類され、一般には臨床検体を用いた研究は難しい。そのため、基礎研究のみならず新しい治療法の開発も遅れがちである。国立がん研究センターでは、長年にわたり肉腫を含む多数の悪性腫瘍の臨床検体がバンク化されており、研究に使用することができる。この研究環境を活かし、国立がん研究センター研究所では、2000年代初頭より肉腫を研究対象としたプロテオーム解析が行われてきた。プロテオームはゲノムの機能的な翻訳産物であり、翻訳後修飾などプロテオームを調べなくてはわからないがんの異常は多い。プロテオーム解析技術の双璧をなすのが、電気泳動法と質量分析である。両者は互いに補完する形で使用されている。プロテオーム解析の黎明期では、購入すればすぐに使えるようなプロテオーム解析の技術はなく、研究者は自分で技術開発をする必要があった。国立がん研究センターでは電気泳動法と質量分析のそれぞれにユニークな手法が開発されてきた。電気泳動法については、大型の蛍光二次元電気泳動法を用いた実験系が開発された。そして、大型蛍光二次元電気泳動法はバイオマーカー開発に使用されてきた。重要な臨床事象に着目し、臨床病理的な背景をそろえ、サンプル群間で発現差のあるタンパク質を大型蛍光二次元電気泳動法を用いてみつける、という手法が確立され、多くの肉腫が調べられてきた。転移、再発、治療抵抗性などに発現レベルが関連するタンパク質が同定されたあとは、発現関連の検証実験を行うのと並行して当該タンパク質の機能解析が必要になる。機能的な重要性を証明し説得力のあるバイオマーカー候補とすることで、多施設共同研究による検証実験が可能になる。

肉腫の場合、バイオマーカーの機能解析の段階で常に問題になるのが、細胞株やゼノグラフト、いわゆる患者由来がんモデルが入手できない、ということである。細胞株がない（あるいは一つか二つしかない）肉腫がほとんどであり、腫瘍組織をマウスなどの実験動物に移植したゼノグラフトも、ほとんどの肉腫については入手することはできない。そして、細胞株やゼノグラフトがなければ、タンパク質の機能を細胞や個体レベルで調べることはできない。腫瘍組織から細胞株やゼノグラフトを作製する研究は100年以上にわたって行われてきたが、未だに確実に作製する方法はなく運任せのような低い成功率で作製

されている。そして、一部の肉腫では何 10 年も前に樹立された細胞株が延々と使われており、細胞株のない肉腫はそのまま放置され細胞レベルの研究がまったく行われていない、というのが現状である。

この問題を解決するために、2014 年から肉腫の患者由来がんモデルをコンスタントに作製することにした。国立がん研究センター中央病院・骨軟部腫瘍科の協力により、現在までに肉腫 300 症例の手術検体を得て、100 症例から細胞株またはゼノグラフトの作製に成功した。この規模で肉腫の細胞株やゼノグラフトを作製している研究グループは国内外に過去になく、世界最大規模の患者由来「肉腫」モデル・バンクができた。作製した細胞株は、研究者からのリクエストに応じて無償で提供している。また、意外にも肉腫に適応になる抗がん剤を開発する製薬企業もあって、共同研究で細胞株やゼノグラフトを提供している。

細胞株やゼノグラフトの作製には多くの課題が残されている。たとえば、細胞株もゼノグラフトも作製できていない肉腫の方がまだまだ多く、複数の細胞株が樹立できた肉腫はごく限られている。近い将来、細胞株やゼノグラフトをすべての肉腫について作製し、世界中に供給したいと考えているのだが、肉腫の種類や希少性を考えると単一の施設ですべての実験を賄うことは到底できない。そこで、肉腫を専門にする多施設の医師や、実験動物を扱う企業に協力を呼びかけている。また、作製した細胞株やゼノグラフトを世界中の研究者に届けるためにも企業との連携を広げようとしている。さらに、細胞株を大規模の作製し創薬に役立てようとしている海外のグループと共同研究を開始した。Cancer Dependency Map プロジェクトに肉腫細胞を提供する、というものである。作製の成功率を高める工夫や、目的に合った性格の細胞を選択する方法も必要であり、関連する研究テーマは尽きることがないようである。

長らく放置されていた「肉腫の患者由来がんモデルが不足している」という基本的な問題を解決すること（あるいはしようとする）ことが肉腫研究の流れを変え、後の世代にまで残る仕事になるのではないかと考えている。また、患者由来がんモデルがないという問題は肉腫に限らず、あらゆる希少がんにおいて普遍的に存在する。さらに、分子背景の多様性を考えると、5 大がんにおいても患者由来がんモデルはまだまだ不十分である。バイオマーカー開発の流れの中で、がん研究において見落とされていた重要な穴に出くわした感がある。電気泳動法を用いたバイオマーカー開発から患者由来がんモデルの開発へと研究の興味が大きく移っているのだが、このような興味の変遷もまた研究の醍醐味ではないかと思う今日この頃である。