



外陰部の難治性皮膚がんモデルの開発に成功

～新しい癌治療開発への貢献に期待～

ポイント

- ・高齢者に好発する難治性皮膚がんである「乳房外パジェット病」モデルの作製に成功。
- ・乳がんで使用されている抗がん剤が有効である可能性が判明。
- ・乳房外パジェット病に対する抗がん剤開発の進展に期待。

概要

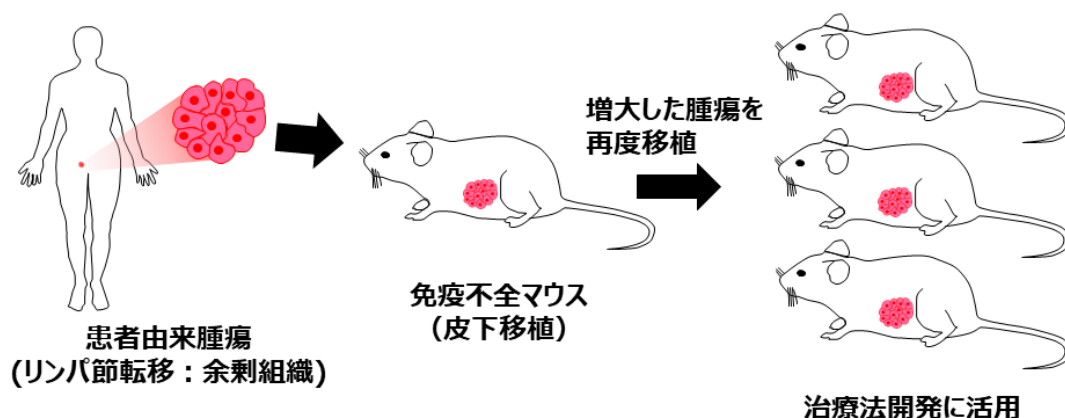
北海道大学大学院医学研究院皮膚科学教室の柳 輝希助教，慶應義塾大学医学部臨床研究推進センターの西原広史教授（兼腫瘍センターゲノム医療ユニット長）らの研究グループは，乳房外パジェット病*1の腫瘍組織を免疫不全マウス*2に移植することによって，新規腫瘍モデルを樹立しました。

乳房外パジェット病は高齢者の外陰部などに好発する皮膚がん，高齢化が進む中で患者数が増加しています。これまで乳房外パジェット病に対する化学療法は未開発であり，また保険適応薬もありませんでした。また実験モデルとしての，乳房外パジェット病由来細胞や癌組織も作製されておらず，化学療法剤の開発などもできない状況でした。

今回移植した腫瘍組織は，元の患者由来腫瘍組織と同様の形態・遺伝子変異を維持しており，乳房外パジェット病の腫瘍モデルになると考えられました。この腫瘍組織に対して種々の抗がん剤を試したところ，乳がんで使用されている抗がん剤が有効である可能性が示されました。さらにこの腫瘍組織では，ゲノム解析の結果，ERBB2 という遺伝子に変異があり，その変異に対する分子標的薬（特定の分子を狙い撃ちにする薬剤）も有効であることがわかりました。この新規皮膚がんモデルは，将来の乳房外パジェット病に対する病態解明や新規治療法開発に有用であると考えられます。

なお，本研究成果は，2020年7月28日（火）公開の Oncogene 誌にオンライン掲載されました。

新規乳房外パジェット病-皮膚がんモデル



本研究の模式図。リンパ節転移組織の一部を免疫不全マウスに異種移植し，増大した腫瘍を継代し治療法開発に応用。

【背景】

乳房外パジェット病は外陰部や肛門周囲に発生する皮膚悪性腫瘍で、進行すると治療抵抗性で死に至る疾患です。高齢者に好発し、発症頻度は10万人あたり0.6人と低いながらも、日本では近年特に増加傾向にあります。通常はゆっくりと進行しますが、受診の遅れなどにより診断時には既に進行期であることもあり、進行例や遠隔転移例などは死に至る可能性が高くあります。しかしながら、有効な化学療法は確立されておらず治療法の確立が必要とされていました。さらに、これまで使用可能な乳房外パジェット病の皮膚がんモデルは樹立されておらず、新しい抗がん剤を試したりすることや発癌機構を解析することは困難な状況でした。

【研究手法】

北海道大学病院皮膚科の研究グループでは、乳房外パジェット病の新規腫瘍モデルの作製を試みました。乳房外パジェット病患者さんのリンパ節転移部分のうち、診断に使用する部分以外の余剰組織を数mm角に分割し、免疫不全マウスの皮下に移植しました。樹立できた腫瘍組織の病理学的解析・遺伝子変異検索を行いました。また、腫瘍組織に対して抗がん剤を用いた治療実験を行いました。本研究におけるゲノム解析は、慶應義塾大学医学部腫瘍センター(ゲノム医療ユニット)が行いました。

【研究成果】

免疫不全マウスの皮下に移植した乳房外パジェット病腫瘍のいくつかにおいて、移植5か月後に、腫瘍組織の増大が認められました。摘出した腫瘍は、形態学的にも、遺伝学的にも、もとの患者さんのリンパ節転移組織と同様の性質を保っていました。この増大した腫瘍組織を分割し、さらに次世代のマウスに移植(継代)しても腫瘍組織の増大を認めました。次に、この樹立できた乳房外パジェット病の腫瘍組織に対して抗がん剤治療を試しました。その結果、乳がんに対する化学療法剤の数種類について、著明に腫瘍の縮小を認めました。また、この腫瘍ではERBB2という遺伝子に変異があり、ERBB2変異が乳房外パジェット病の発生・増殖に極めて重要な役割を果たしていると考えられました。ERBB2変異を持つ腫瘍に対しては有効な分子標的薬がすでに開発されており、その薬剤を今回樹立できた腫瘍組織に投与したところ、著明な腫瘍の縮小を認めました。

【今後への期待】

これまで乳房外パジェット病の実験モデルは樹立できておらず、新規治療法の開発などは困難でした。この新規腫瘍モデルは、乳房外パジェット病の病態解明だけでなく、新規治療法開発において有用であると考えられます。

【研究支援】

本研究は、JSPS 科研費 JP18K08259 (研究代表者: 柳 輝希) の支援により行われました。

論文情報

論文名 Extramammary Paget's disease patient-derived xenografts harboring ERBB2 S310F mutation show sensitivity to HER2-targeted therapies (ERBB2 (S310F) 変異を持つ乳房外パジェット病患者由来異種移植腫瘍は抗 HER2 療法に感受性を示す)

著者名 前田拓哉¹, 北村真也¹, 西原広史², 柳 輝希*¹ (¹北海道大学大学院医学研究院皮膚科学教室, ²慶應義塾大学医学部腫瘍センター ゲノム医療ユニット) *責任著者

雑誌名 Oncogene (腫瘍学の国際専門誌)

DOI 10.1038/s41388-020-01404-x

公表日 2020年7月28日(火)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院医学研究院 皮膚科学教室 助教 柳 輝希 (やなぎてるき)

T E L 011-706-7387 F A X 011-706-7820 メール yanagi@med.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.derm-hokudai.jp/jp/>

慶應義塾大学医学部 腫瘍センター ゲノム医療ユニット長 西原広史 (にしはらひろし)

T E L 03-5315-4374 F A X 03-5315-4495

配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール kouhou@jimu.hokudai.ac.jp

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課: 山崎・飯塚 (〒160-8582 東京都新宿区信濃町35)

T E L 03-5363-3611 F A X 03-5363-3612 メール med-koho@adst.keio.ac.jp

【用語解説】

- *1 乳房外パジェット病 … 乳房外ページェット病ともいう。高齢者の外陰部にみとめられる皮膚がんの一種。
- *2 免疫不全マウス … 高度な免疫不全状態にあるため異種移植(ヒト組織をマウスに移植するなど)が成立しやすい。