

論文内容要旨

題目 New treatment strategies for uterine sarcoma using secreted frizzled-related proteins

(分泌型 frizzled 関連蛋白(SFRP)を用いた子宮肉腫に対する新たな治療戦略の検討)

著者 Tomohiro Kagawa, Ayuka Mineda, Tomotaka Nakagawa, Ayaka Shinohara, Ryosuke Arakaki, Hiroaki Inui, Hiroki Noguchi, Atsuko Yoshida, Riyo Kinouchi, Yuri Yamamoto, Kanako Yoshida, Takashi Kaji, Masato Nishimura, Takeshi Iwasa

2024年発行 Experimental and Therapeutic Medicine に掲載予定

内容要旨

子宮肉腫は子宮平滑筋や間質などの組織から発生する悪性腫瘍で、化学療法抵抗性であり再発・進行症例では治療に難渋するため、新たな治療戦略が求められる。子宮肉腫の発生頻度は低く、未だ十分な基礎的・臨床的研究がなされておらず、その発症に関与する因子については不明な点が多い。

細胞外分泌タンパク質である Wnt は β カテニン経路を介して細胞増殖や分化を制御する。これまで種々のヒトがん細胞において Wnt シグナルの異常が確認されており、 β カテニンの異常蓄積によって c-myc などのがん関連遺伝子が過剰に発現し、異常細胞増殖が誘導されると考えられている。このうち骨肉腫細胞では Wnt シグナルが活性化していることが明らかにされており、Wnt シグナルの抑制によって細胞増殖が抑制されることが示されている。

分泌型 frizzled 関連蛋白(secreted frizzled related protein; SFRP)は約 30kDa の Wnt シグナルに影響を及ぼす蛋白のひとつであり、SFRP1~5 の 5 種類のファミリー遺伝子が同定されている。SFRP は細胞外に分泌されると、Wnt とその受容体である Frizzled との結合を直接阻害し、Wnt シグナル経路が抑制されることにより細胞増殖抑制が起こると考えられている。このことから、SFRP ががん治療のための新たな分子標的となりうる可能性がある。

SFRP とがんとの関連については、大腸がんにおいて複数の SFRP 遺伝子が不活化されていることや、卵巣がんにおいて SFRP4 が Wnt シグナル伝達を阻害することなどが報告されており、種々のがん細胞において SFRP の不活化が異常な細胞増殖を引き起こしている可能性が示唆されている。しかしながら、子宮肉腫

様式(8)

細胞と SFRP との関連についてはこれまで検討されておらず、子宮肉腫の発症における SFRP の関与が明らかになれば、SFRP が子宮肉腫の新たな治療薬となりうる可能性が示されるのではないかと考えた。

本研究では、SFRP4 に注目して子宮肉腫との関連について検討を行うこととし、子宮肉腫における SFRP4 の発現の有無と、子宮肉腫細胞に SFRP4 を投与することで細胞増殖抑制作用がみられるか、細胞遊走能や接着能にどのような影響を与えるかについて確認した。

ヒトを対象とした研究（徳島大学倫理委員会 承認番号4159）では、子宮平滑筋肉腫4例と対照群として正常子宮平滑筋4例および子宮平滑筋腫4例を対象とし、SFRP4の発現について免疫組織化学染色にて確認した。その結果、平滑筋肉腫では正常子宮平滑筋および子宮平滑筋腫と比較して有意にSFRP4の発現は少なかった。

次に、ヒト子宮平滑筋肉腫細胞(SKN)細胞を用いて、SFRP4投与が細胞生存率、遊走能および細胞接着能に与える影響を評価した。SFRP4 2.5 μ g/mlを加えることにより、対照群と比較して有意に細胞増殖が抑制され、細胞遊走能の減少がみられた。細胞接着能については、SFRP4投与により有意に増加した。

今回の結果より、子宮肉腫の増殖においてSFRP4の不活化が関与している可能性が示された。また、子宮平滑筋肉腫細胞に対してSFRP4を投与することにより細胞増殖が抑制され、細胞遊走能の減少と細胞接着能の増加を認めたことから、SFRP4が肉腫細胞の浸潤・転移を抑制する可能性が示唆された。このことから、SFRP4が子宮肉腫の治療標的となりうる可能性が考えられた。