

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第	号	氏名	香川 智洋
審査委員	主査 石澤 啓介 副査 上原 久典 副査 古川 順也			

題目 New treatment strategies for uterine sarcoma using secreted frizzled-related proteins  
(分泌型 frizzled 関連蛋白を用いた子宮肉腫に対する新たな治療戦略)

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3月26日発行 Experimental and Therapeutic Medicine  
第27巻第5号に発表済  
Article number: 231  
DOI: 10.3892/etm.2024.12520  
(主任教授 岩佐 武)

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。

細胞外分泌蛋白質である Wnt は  $\beta$  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、 $\beta$  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、異常な細胞増殖

を引き起こすと考えられている。

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る。SFRP が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が抑制されると考えられている。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報告されているが、子宮肉腫細胞と SFRP との関連についてはこれまで検討されていない。そこで、申請者らは子宮肉腫の発症に SFRP が関与していると仮定して、SFRP4 に着目して子宮肉腫との関連について検討を行った。

まず、子宮平滑筋肉腫と正常子宮平滑筋および子宮平滑筋腫について、免疫組織化学染色にて SFRP4 の発現を比較した。また、ヒト子宮平滑筋肉腫細胞 (SKN 細胞) を用いて、SFRP4 の投与が細胞生存率、遊走能および細胞接着能に及ぼす影響を比較した。得られた結果は以下のとおりである。

1. 子宮平滑筋肉腫は正常子宮平滑筋および子宮平滑筋腫に比べて、SFRP4 発現レベルが有意に低く、SFRP4 陽性細胞の面積が有意に小さかった。
2. SKN 細胞において、SFRP4 投与群は非投与群と比べて細胞生存率が有意に低かった。
3. SKN 細胞において、SFRP4 投与群は非投与群と比べて細胞遊走能が有意に低く、細胞接着能が有意に高かった。

以上の結果から、SFRP4 の不活化が子宮肉腫の増殖に関与している可能性が示唆された。また、SFRP4 の投与が子宮肉腫細胞の増殖を抑制し、細胞浸潤と転移を抑制する可能性が示唆された。本研究成果は、子宮肉腫に対する新たな治療法につながり得る知見であり、その臨床的意義は大きく、学位授与に値すると判定した。