

## 論文の内容の要旨

氏名：大 熊 勇 気

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：FZD10 をターゲットとした子宮頸癌に対する放射免疫療法の開発

【背景】子宮頸癌は放射線感受性が高いが、放射線療法での治療領域は局所的であり、遠隔転移のあるIVb期の症例において治療の第一選択は化学療法となる。放射線療法の適応とならない Stage IVb 期の 5 年生存率は 20.8%と予後不良であり、新たな治療法の開発が望まれている。近年特定の免疫抗体に放射性同位元素を結合させることで標的細胞に限りなく近位から放射線を照射し細胞傷害を与える新しい治療法（放射免疫療法）が注目されている。

固形腫瘍を対象とした放射免疫療法として、Frizzled homologue 10(FZD10)に対する抗体に放射性同位元素であるイットリウム (90Y) が結合された 90Y-OTSA101 がある。OTSA101 は FZD10 の強発現を認める滑膜肉腫を対象とした前臨床試験において高い抗腫瘍効果を呈し、既にフランスにおいて Phase I が終了している。

【目的】本研究では子宮頸癌に対して FZD10 が放射免疫療法の治療標的となるか、そして 90Y-OTSA101 が有用かを検討する事を目的とした。

【実験方法】倫理委員会承認の元、当院で手術を行った子宮頸癌患者 84 例のホルマリン固定パラフィンブロックから Tissue microarray を作成し、比較対象として正常子宮頸部 10 例、正常卵巣 10 例、子宮体癌 10 例、子宮肉腫 9 例のホルマリン固定パラフィン包埋された組織標本を用いて免疫組織化学染色を行い FZD10 のタンパク発現を評価した。子宮頸癌細胞株 SiHa 細胞、HeLa 細胞、Caski 細胞、C33A 細胞の FZD10 の mRNA 発現をリアルタイム PCR(qPCR)を用いて評価した。さらに細胞表面での FZD10 の蛋白発現を flow cytometry を用いて評価した。in vivo の実験として、マウスの皮下に子宮頸癌細胞株を移植した担癌マウスモデルを使用し、90Y-OTSA101 (1.85MBq) 投与群、90Y (1.85MBq) 投与群、OTSA101 投与群、PBS 投与群の計 4 群間で腫瘍増殖を比較した。

マウスを安楽死させた後、腫瘍を摘出し免疫組織化学染色を用いて FZD10、Ki67 の発現を評価した。

【結果】免疫組織化学染色を用いた臨床検体における FZD10 の発現評価では、正常子宮頸部、正常卵巣、子宮体癌、子宮肉腫で 3 例 (30%)、1 例(10%)、2 例(20%)、0 例(0%)であるのに対し子宮頸癌では 70 例 (91%)で高い発現を認めた。子宮頸癌細胞株において SiHa 細胞において最も高い FZD10 の mRNA の発現を認め、また、細胞膜表面の FZD10 タンパクの発現が確認された。

SiHa 細胞を皮下移植したマウスを用いた実験では、90Y-OTSA101 を投与した群で投与後 3 週間後に比較群から優位に腫瘍抑制効果を認めた (P=0.001)。

また観察期間に各群での体重の有意差を認めなかった。

摘出した腫瘍の免疫組織化学染色における FZD10 はいずれの群でも発現を認めた。

【結論】本研究では子宮頸癌患者の臨床検体における FZD10 の高率な発現を確認することができた。さらに子宮頸癌細胞株の担癌マウスに対して、90Y-OTSA101 が抗腫瘍効果を示した。このことから放射性同位元素と結合した FZD10 抗体による、子宮頸癌に対する放射免疫療法の可能性が示唆された。