



平成 30 年 4 月 25 日

乳がんの悪性度を示す新たなバイオマーカーとして期待  
～ホルモン受容体陽性乳がんにおける分泌蛋白 Wnt5a の働きに注目～

【本研究成果のポイント】

- ① 分泌蛋白 Wnt5a は、胃がん、前立腺がん、膵臓がんなどで悪性度と関係することが報告されています。乳がんにおいて、Wnt5a の発現がホルモン受容体陽性乳がんと関連が深く、悪性度、治療成績と相関することを明らかにしました。
- ② そのメカニズムを明らかにするため DNA マイクロアレイ（注1）という手法を用いて Wnt5a の発現と関連のある分子の一つとして activated leukocyte cell adhesion molecule（ALCAM）を同定しました。
- ③ 培養細胞を用いた実験から、Wnt5a は ALCAM の発現を誘導することでがん細胞の遊走能（他の場所へ移動する能力）を促進することが分かりました。このことから、Wnt5a はホルモン受容体陽性乳がんの悪性度の新規バイオマーカーとなることが期待されます。

【概要】

広島大学原爆放射線医科学研究所腫瘍外科の角舎学行講師らの研究チームは、乳がんにおける Wnt5a 発現の意義を調べるため、乳がん組織の免疫組織化学染色を行いました。その結果、Wnt5a 陽性乳がんのほとんどがホルモン受容体陽性乳がんに属しており、5年無再発生存率を比較すると Wnt5a 陰性乳がん症例に比べて低下していることが分かりました。Wnt5a による悪性化のメカニズムを調べたところ、Wnt5a により発現が誘導される分子の一つとして、細胞接着に関係する ALCAM が同定されました。

乳がん組織を用いて検証すると、Wnt5a の発現している乳がん組織では ALCAM が多く発現していました。ホルモン受容体陽性乳がん細胞において、Wnt5a の発現をノックダウンさせると ALCAM の発現が減少するとともに細胞の遊走能が減少しました。これらの結果から、Wnt5a は乳がん細胞において ALCAM を誘導することで細胞遊走能を亢進させ、乳がんの悪性度、再発を来しているのではと考えられます。

本研究成果は、2018年4月20日に医学雑誌「Oncotarget」のオンライン版に掲載されました。

- 掲載雑誌：Oncotarget
- 論文題目：Wnt5a-induced cell migration is associated with the aggressiveness of estrogen receptor-positive breast cancer
- 著者：Yoshie Kobayashi\*, Takayuki Kadoya, Ai Amioka, Hideaki Hanaki, Shinsuke Sasada, Norio Masumoto, Hideki Yamamoto, Koji Arihiro, Akira Kikuchi and Morihito Okada,

## 【背景】

乳がんは、女性ホルモンにより増殖するタイプ（ホルモン受容体陽性乳がん）や HER2（ハーツ）と呼ばれる受容体が発現しているタイプ（HER2 陽性乳がん）などいくつかのタイプに分類され、それぞれ治療方法が異なっています。その中でもホルモン受容体陽性乳がんは乳がん全体の約 7 割を占めています。

Wnt（ウィント）遺伝子はこれまでヒトで 19 種類が発見され、その蛋白は発生、細胞増殖、遊走、分化を調節する重要なシグナルであると同時に、がん化にも関与することが知られています。Wnt5a はそのファミリーの一つであり、胃がん、前立腺がん、膵臓がんでは悪性化に関与していることが既に報告されていますが、乳がんではその意義が明らかではありませんでした。我々の研究は、乳がんにおける Wnt5a 発現の意義やどのタイプの乳がんに関係しているかを明らかにすることにあります。

## 【研究成果の内容】

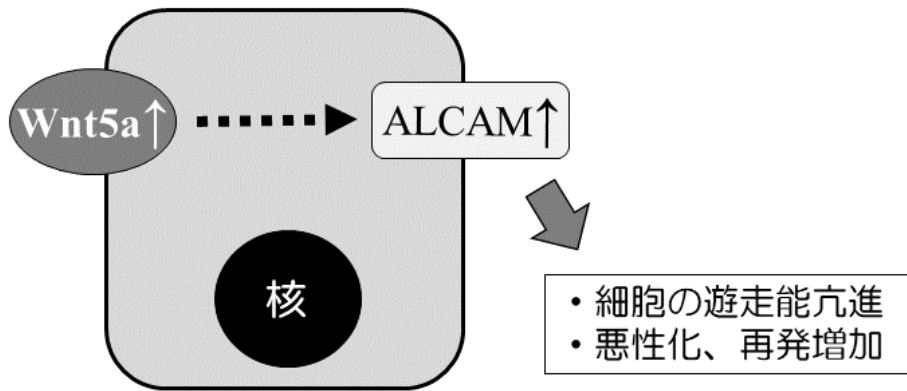
広島大学病院乳腺外科で手術を行った浸潤性乳がん 178 例中、Wnt5a 陽性乳がんは 69 例 (39%) でした。Wnt5a 陽性乳癌の 99% がホルモン受容体陽性乳がんに含まれており、Wnt5a とホルモン受容体との関連が強く示唆されました。ホルモン受容体陽性乳がん症例において、Wnt5a の発現はリンパ節転移陽性、核異型度高値、リンパ管侵襲陽性などの悪性化を示す因子との相関性を認めました。さらに 5 年無再発生存率を比較すると、Wnt5a 陰性乳がんでは 100% でありましたが Wnt5a 陽性乳がんでは 81.1% と低下しており、Wnt5a 陽性乳がんでは再発が多くみられました。

Wnt5a 発現による細胞変化を調べるために Wnt5a を過剰発現させたホルモン受容体陽性乳がん細胞株を作製したところ、細胞の遊走能が亢進していました。そのメカニズムを明らかにするため、DNA マイクロアレイにより Wnt5a により発現が誘導される分子を解析したところ、細胞接着に関係する ALCAM という分子が同定されました。そこで、実際に乳がん組織を調べてみると、Wnt5a 陽性乳がんでは ALCAM が多く発現していました。ホルモン受容体陽性乳がん細胞株の Wnt5a の発現を減少させると ALCAM が減少するとともに細胞の遊走能が減少しました。これらの結果から、Wnt5a は乳がんにおいて ALCAM の発現を誘導することで細胞遊走能を亢進させ、乳がんの悪性度を高めていることが推測されるため、Wnt5a はホルモン受容体陽性乳がんの悪性度を示す新規バイオマーカーとなるのではと期待されます。

## 【今後の展開】

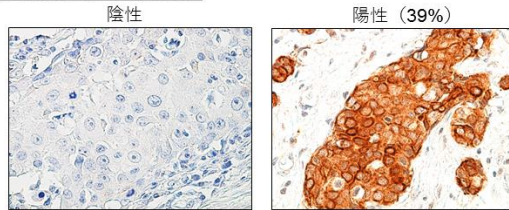
乳がんの新規治療薬の開発は、現在、分子標的治療薬（がん細胞の中のある特定の分子を標的として、その機能を制御することにより治療する薬）が中心です。Wnt5a 陽性胃がんに対しては、既に抗 Wnt5a 抗体治療が有効であることが、マウスを使った実験で明らかになっています。乳がんにおいては、Wnt5a がホルモン受容体陽性乳がんの治療耐性メカニズムの一つであることが報告されており、今後、Wnt5a を標的とした新規治療薬の開発が期待されます。

【参考資料】

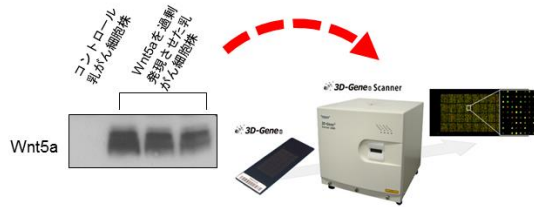


(ホルモン受容体陽性乳がん細胞)

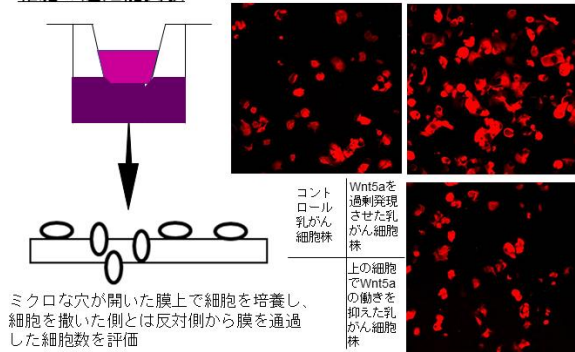
乳がん組織のWnt5a染色



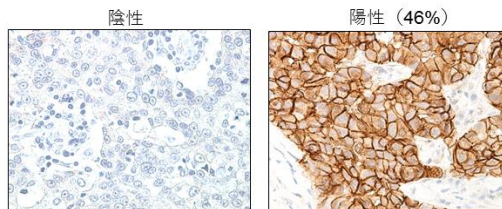
DNAマイクロアレイ



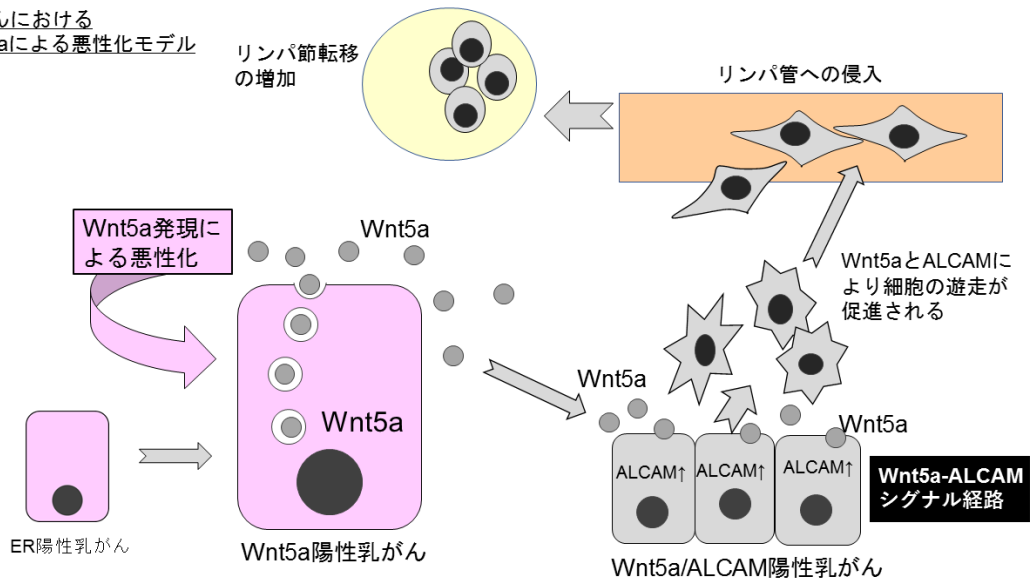
細胞の遊走能実験



乳がん組織のALCAM染色



乳がんにおけるWnt5aによる悪性化モデル



**【用語解説】**

(注1) マイクロアレイ法：プローブを用いて遺伝子を検出する方法の一つ。基盤上に多数（数千種類以上）のプローブを結合させることで、それらに対応した数の遺伝子を同時かつ定量的に測定することが可能。

**【お問い合わせ先】**

広島大学原爆放射線医科学研究所 腫瘍外科 角舎 学行 Tel：082-257-5869 FAX：082-256-7109 E-mail：takayukikadoya@gmail.com
--

発信枚数：A4版 4枚（本票含む）