

## 広仁会賞 第28回 山本 英喜

題名：Wnt5a signaling is involved in the aggressiveness of prostate cancer and expression of metalloproteinase

(Wnt5a シグナルは前立腺癌の悪性度進展およびメタロプロテアーゼ発現の促進に  
与する)

要旨：

Wnt シグナル伝達経路は  $\beta$ -catenin 経路と  $\beta$ -catenin 非依存的経路に大別される。ヒト前立腺癌では Wnt3a 等をリガンドとする  $\beta$ -catenin 経路の構成因子の異常が報告されているが、Wnt5a を代表的リガンドとする  $\beta$ -catenin 非依存的経路の関与は不明である。本研究では、ヒト前立腺癌検体に対する Wnt5a 抗体および  $\beta$ -catenin 抗体による免疫組織染色を行い、臨床病理学的検討を加えた。前立腺癌手術症例98例において Wnt5a は27例 (28%)、 $\beta$ -catenin は49例 (50%) で陽性であった。Wnt5a と  $\beta$ -catenin が共に発現する例は、5例 (5.1%) のみであった。Wnt5a は組織構築の乱れを示す Gleason score が8点以上の症例で有意に陽性率が高かった。多変量解析から、Wnt5a 発現は Gleason score や術前の血清 prostate specific antigen 値とともに前立腺癌の術後無再発生存率を低下させる独立因子と考えられた。 $\beta$ -catenin 発現の有無による有意な影響はなかった。

前立腺癌細胞株 (DU145, LNCap, PC3) で Wnt5a の発現抑制や過剰発現、Wnt5a 抗体処理を行い、細胞運動・浸潤能を観察した。Wnt5a 発現量の多い細胞株 (DU145, LNCap) では、Wnt5a の発現抑制や Wnt5a 抗体処理により細胞運動・浸潤能は低下し、PC3 では Wnt5a の過剰発現によって細胞浸潤能は亢進した。DU145 を精製 Wnt5a 蛋白で刺激すると protein kinase D (PKD) の活性化を介して Jun-N-terminal kinase が活性化された。PKD の活性抑制では、Wnt5a 依存的な細胞運動・浸潤能は抑制された。さらに DU145 で Wnt5a 蛋白刺激をすると、matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) の発現が促進された。Wnt5a は転写因子 JunD を MMP-1 のプロモーター領域に導き、MMP-1 遺伝子の転写を促進した。MMP-1 の発現抑制によって Wnt5a 依存的な細胞浸潤能は抑制された。

以上から Wnt5a は前立腺癌の術後再発に関係し、悪性度を進展させる。Wnt5a は前立腺癌細胞の運動能を亢進し、MMP-1 の発現を介して浸潤能を亢進すると考えられた。