

# 乳癌を対象とした Hippo 経路分子の観察研究へのご協力について

兵庫県立がんセンター乳腺外科では、神戸大学医学部医学研究科分子細胞生物学分野に協力して以下に該当される患者様を対象とした観察研究を実施しております。

## 課題名：乳癌を対象とした Hippo 経路分子の観察研究

### ●対象となり得る患者様

2000年1月1日から2021年3月31日の間に当院で手術を受けられた患者さんのうち、  
上皮内癌 合計 31例 (Basal like 16例、ホルモン陽性 10例、HER2陽性 5例)  
浸潤癌 合計 12例 (Basal like 10例、HER2陽性 2例)

### ●今回の研究で利用する情報および試料

以下の項目について、既存の試料(または情報)を取得する。

- 1) 患者基本情報: 年齢、性別、診断名、サブタイプ分類、悪性度、進行度、予後
- 2) 病理組織標本

手術標本より Hippo 経路の各分子の発現量や活性化、p53 変異を免疫組織染色にて定量化し測定する。

<上記解析方法>

非腫瘍部における Hippo 経路の各分子の発現量からの変化量の平均値とその 95%信頼区間を算出する。

上皮内癌と浸潤癌で p53 変異の発現率および 95%信頼区間を算出する。

本研究は、過去のカルテなどの診療記録から得られる情報、過去の手術標本を用いて行います。

そのため、今回の研究への登録において、新たにあなたに検査を受けてもらう等、ご負担をお願いすることはございません。

### <研究の意義・目的>

細胞間コミュニケーションには、液性因子起因性シグナルと細胞接触起因性シグナルが大切である。液性因子起因性シグナルはこれまで飛躍的に解析されてきたものの、細胞接触起因性シグナルはまだ不明な点が多い。特に隣の細胞と接触することによって細胞増殖が抑制される接触抑制現象(コンタクトインヒビション)の障害が、がんの最も代表的な特徴であることが古くから知られていたものの、その分子機構はいまだほとんど不明であった。近年接触抑制シグナルの鍵経路として Hippo キナーゼ経路が脚光を浴びている。

Hippo 経路はショウジョウバエにおいて初めて見いだされ、接触抑制、細胞増殖、細胞死、細胞競合、幹細胞維持、上皮間葉転換、器官サイズ、腫瘍発症・進展の制御シグナルとして注目されている。乳癌においても Hippo 経路が乳癌の増殖・浸潤・転移・化学療法抵抗性などに関与していることが示されており\*1、特に Basal like 乳癌やトリプルネガティブ乳癌では Hippo 経路の下流分子である YAP/TAZ の発現上昇が報告されている\*2。しかし上皮内癌における Hippo 経路分子の発現について検討した報告は今までになく発癌初期における Hippo 経路の役割については明らかになっていない。また basal like 乳癌では p53 変異が 80%程度に認められるが\*3、p53 の status と Hippo 経路分子の発現の関連性について検討した報告も未だにない。

我々は Hippo 経路コアコンポーネントの1分子である MOB1 をマウスで欠損させて、内因性の YAP1/TAZ を活性化させたところ生後早期に全例乳がん、特に basal like 乳癌を発症したことから、ヒト乳がん(とくに basal like 乳癌)の発症に Hippo 経路が重要である可能性が極めて高い。また我々のマウスの乳癌組織において p53 の発現について検討したところ発癌初期には発現がみとめられるもののその後癌の進展とともに p53 の発現低下を認めている。また MOB1 と p53 を二重欠損したマウスは早期に浸潤癌に進展する。以上の知見から basal like 乳癌の

発癌初期から YAP1/TAZ が活性化しており病期の進展とともに p53 の変異がおこる可能性が高いと予想される。

本研究では、これまでに九州大学病院別府病院外科、神戸市立医療センター中央市民病院、兵庫県立がんセンターで切除手術あるいは生検等により得られた乳癌の病理標本を用いて、Hippo 経路の各分子 (MOB1, LATS, YAP, TAZ) の発現量や活性化 (リン酸化) と p53 変異の有無を、免疫組織学的手法により腫瘍部と非腫瘍部で検討し、Hippo 経路各分子の発現異常や p53 変異と、悪性度、進行度を検討する。

この臨床研究の実施については、当院の倫理審査委員会で承認されています。お名前・住所などの個人情報が本研究で利用されることはなく、あなたのプライバシーは厳重に守られ一切公表されません。

## 研究実施期間

倫理審査委員会承認日～2025 年 3 月 1 日

## 他機関への試料・情報の提供

本研究では、参加施設で採取された病理組織標本を、神戸大学大学院医学研究科 生化学・分子生物学講座 分子細胞生物学分野で、免疫組織学的手法を用いて解析する。

(測定項目と測定先)

神戸大学大学院医学研究科 分子細胞生物学分野講師 西尾 美希 (研究代表者) 078-382-6051

(提供元)

九州大学別府病院外科 准教授 増田 隆明

九州大学別府病院検査部 東保 太郎

兵庫県立がんセンター乳腺外科 部長 金 昇晋

神戸市立医療センター中央市民病院病理部 部長 原 重雄

本研究について、ご自身が本研究に登録されるかどうかについて確認されたい場合や、何か気がかりな点、より詳しくお聞きになりたい点などございましたら、下記相談窓口までお問い合わせ下さい。

本研究の登録対象に該当する場合であっても、ご自身の情報を用いての本研究への協力をご希望されない場合は、あなたの情報を本研究に用いることは致しません。

その際は、遠慮なく、「担当医」又は下記「連絡先窓口担当者」までご連絡ください。

ご希望されない申し出があった場合も、あなたに不利益が生じることはありません。

2022 年 4 月

兵庫県立がんセンター乳腺外科  
研究責任医師/連絡先窓口担当者  
金 昇晋

TEL:078-929-1151 FAX:078-929-2380

