



Title	乳癌組織におけるLATS1, LATS2 mRNA発現と臨床病理学的特徴(予後および抗癌剤感受性)の解析
Author(s)	高橋, 有理
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/48922">https://hdl.handle.net/11094/48922</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> ">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	高橋 有理
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第21601号
学位授与年月日	平成19年9月26日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	乳癌組織におけるLATS1, LATS2 mRNA発現と臨床病理学的特徴(予後および抗癌剤感受性)の解析
論文審査委員	(主査) 教授 野口眞三郎 (副査) 教授 野島 博 教授 青笛 克之

### 論文内容の要旨

#### [目的]

ショウジョウバエのlats遺伝子は、その欠失が細胞の異常増殖を引き起こすことから、癌抑制遺伝子として位置づけられている。latsのヒトホモログとしてLATS1およびLATS2が単離された。両遺伝子は細胞周期の調節に関与しており、LATS1はG2/M期のチェックポイントで、LATS2はG1/S期のチェックポイントで抑制的に機能している。LATS1、LATS2はともに癌抑制遺伝子であると考えられているが、ヒト乳癌におけるLATS1、LATS2の発現および臨床病理学的特徴との相関についてはまだ明らかにされていない。そこで本研究では、ヒト乳癌組織におけるLATS1、LATS2 mRNA発現と臨床病理学的特徴、特に予後と薬剤感受性について検討した。

#### [方法ならびに成績I]

手術切除された乳癌組織117例を対象として、LATS1およびLATS2のmRNA発現量をreal-time PCR法を用いて定量的に測定し、臨床病理学的パラメータとの相関を検討した。その結果、腫瘍径の大きさに相関してLATS1、LATS2 mRNA発現量の有意な減少が認められた(それぞれP<0.05、P<0.01)。リンパ節転移陽性群では陰性群に比べLATS1、LATS2 mRNA発現量が有意に減少しており(それぞれP<0.05、P<0.01)、エストロゲンレセプター陰性、プログステロンレセプター陰性群においても、陽性群と比べてLATS1、LATS2 mRNAの発現量の有意な減少が認められた(P<0.01)。また、LATS1 mRNA低発現群は、高発現群と比べ、無再発生存期間の有意な短縮が認められた(P<0.05)。単変量解析の結果、リンパ節転移、LATS1 mRNAが無再発生存期間と有意な相関(それぞれP<0.05)を示したので、さらにこれらの因子について多変量解析を行った。その結果、リンパ節転移およびLATS1 mRNAはともに独立した予後因子であることが明らかとなった(P<0.05)。

次に、乳癌30例を対象として、LATS1、2のプロモーター領域のメチレーションの有無をmethylation-specific PCR法により判定した。その結果、LATS1プロモーター領域にメチレーションが認められた症例は30例中17例(56.7%)であり、LATS2では30例中15例(50.0%)であった。さらに、メチレーションの有無とmRNA発現量の相関を検討した結果、メチレーションが認められた癌で有意にLATS1、LATS2 mRNA発現量の低下が認められた(それぞれP<0.01)。

## [ 方法ならびに成績 II ]

EC (epirubicin+cyclophosphamide) または DOC (docetaxel) 投与前に採取した 71 例の乳癌組織を対象として、LATS1 および LATS2 の mRNA 発現量を real-time PCR 法を用いて定量的に測定し、抗癌剤感受性との相関を検討した。EC 投与グループでは、奏効群の LATS2 mRNA 発現量は、非奏効群と比べて有意に減少していた ( $0.72 \pm 0.11$ 、 $1.62 \pm 0.44$ 、mean  $\pm$  SE、 $P < 0.05$ )。一方 LATS1 mRNA 発現量については、非奏効群と比べて奏効群で減少する傾向が認められた ( $2.47 \pm 0.51$ 、 $1.42 \pm 0.20$ 、mean  $\pm$  SE、 $P = 0.05$ )。DOC 投与グループでは、LATS1、LATS2 mRNA 発現量はともに、奏効群と非奏効群で有意差は認められなかった。また、乳癌を LATS1 あるいは LATS2 mRNA の発現量で 2 群に分けて検討したところ、EC 投与グループでは、LATS2 低発現群の奏効率 (75%) は、高発現群の奏効率 (31%) に比べて有意 ( $P < 0.05$ ) に高値を示したが、LATS1 発現とは相関しなかった。一方、DOC 投与グループでは、LATS1、LATS2 mRNA 発現量と奏効率に有意な相関は認められなかった。

次に、乳癌組織 41 例を対象に LATS1、LATS2 の発現を免疫組織染色にて検討した。LATS1 の陽性率は 71%、LATS2 の陽性率は 59% であった。さらに、細胞周期の S 期に発現する geminin の発現と LATS1、LATS2 の発現との相関を検討した。その結果、LATS2 陰性乳癌では LATS2 陽性乳癌に比して geminin 陽性細胞の割合が有意に高率であった ( $P < 0.01$ )。また、LATS1 陰性乳癌も LATS1 陽性乳癌に比して geminin 陽性細胞の割合が高い傾向が認められた ( $P = 0.05$ )。

## [ 総 括 ]

LATS1 および LATS2 mRNA 発現量の低い腫瘍は、腫瘍径が大きく、リンパ節転移が陽性で、エストロゲン、プロゲステロンレセプターが陰性といった悪性度の高い特徴を示した。また、LATS1 mRNA 発現群では、高発現群と比べて有意に無再発生存期間の短縮が認められ、LATS1 mRNA 低発現は、臨床的に予後不良マーカーとして有用である可能性が示唆された。さらに、LATS1、2 のプロモーター領域のメチレーションを有する乳癌では、有意に mRNA 発現量が低いことから、発現量の低下には、プロモーター領域のメチレーションが関与している可能性が示唆された。LATS2 mRNA 発現量の低い腫瘍では EC 療法に対する感受性が高かったことから、LATS2 mRNA 発現量は抗癌剤の感受性予測因子として臨床的に有用である可能性が示唆された。LATS2 陰性癌では LATS2 の発現低下によって G1/S 期のチェックポイント機能が障害され細胞の S 期への移行が促進し、その結果、S 期の細胞に作用する EC 療法に対する感受性が亢進する機序の存在が推測された。

## 論文審査の結果の要旨

LATS1、LATS2 はともに癌抑制遺伝子であると考えられているが、ヒト乳癌における LATS1、LATS2 の発現および臨床病理学的特徴との相関については未だ明らかにされていない。そこで本研究では、ヒト乳癌組織における LATS1、LATS2 mRNA 発現と臨床病理学的特徴、特に予後と薬剤感受性についての検討が行われた。LATS1 および LATS2 mRNA 発現量の低い腫瘍は、腫瘍径が大きく、リンパ節転移が陽性で、エストロゲン、プロゲステロンレセプターが陰性といった悪性度の高い特徴を示した。また、LATS1 mRNA 低発現群では、高発現群と比べて有意に無再発生存期間の短縮が認められ、LATS1 mRNA 低発現は、臨床的に予後不良マーカーとして有用である可能性が示唆された。さらに、LATS1、2 のプロモーター領域のメチレーションを有する乳癌では、有意に mRNA 発現量が低いことから、発現量の低下には、プロモーター領域のメチレーションが関与している可能性が示唆された。LATS2 mRNA 発現量の低い腫瘍では EC 療法に対する感受性が高かったことから、LATS2 mRNA 発現量は抗癌剤の感受性予測因子として臨床的に有用である可能性が示唆された。

LATS1、LATS2 の発現と乳癌の臨床病理学的特徴との相関を明らかにした本研究は、博士（医学）の学位授与に値するものと認める。