

【目的】肝内胆管癌は早期に転移を来すことから診断・治療が困難な難治性悪性腫瘍である。Hippo シグナル伝達系は細胞増殖、アポトーシスのみならず細胞分化にも重要な役割を果たすことから、癌の発生・進展における役割が注目を浴びている。Hippo シグナルのノックアウトマウスでは腫瘍形成型肝内胆管癌が多く発生するという知見を得られているため、肝内胆管癌における Hippo 経路異常の解析は、新たなバイオマーカーや新規分指標的治療の確立につながることを考え本研究を計画した。本研究の目的は肝内胆管癌における Hippo シグナル伝達分子の発現異常を検討し、その機能を解析することにより、Hippo 経路分子の胆管発癌への関わりや、疾患予後の関連を解明し、新たな肝内胆管癌治療の発展へつなげることである。

【方法】88 例の肝内胆管癌切除症例の切除病理標本、臨床病理学的所見、治療内容、治療反応性・予後の情報を集積した。Hippo シグナル分子の重要経路である YAP1、MOB1、TGF β 2、SMAD2 にて免疫組織学的染色を行った。さらに肝内胆管癌切除 10 症例の切除標本より、各症例癌部 3~9 ヶ所、非癌部 1 ヶ所、合計 74 検体より腫瘍組織を三次元的に採取した。全エクソンのシーケンシングを行い、塩基変化（遺伝子変異、コピー数変化）を同定した。

【結果】YAP1 の核内異常発現は 28 例 (31.8%) に認められ、MOB1 の発現低下が 42 例 (47.7%) にみられた。YAP1 強発現群は低発現群と比較して有意に術後生存率が低く、MOB1 低発現群は高発現群と比較して有意に術後生存率が低かった。YAP1 発現高・低と MOB1 発現高・低によって 4 群に分けてサブグループ解析を行ったところ、YAP1 低発現かつ MOB1 高発現群は他の 3 群と比較して有意に術後生存率が高いことが示され、YAP1 強発現や MOB1 低発現があれば予後は不良であり、Hippo シグナル構成分子の異常が一つでもあれば重要な予後因子となることが示された。また YAP1 の核内高発現は有意に TGF β 経路の核内転写因子である SMAD2 と核内発現が相関しており、両者の相互的な働きが示唆された。肝内胆管癌の multiregional sampling によるエクソームシーケンスによって症例内や症例間での遺伝的不均一性・多様性が見られることがわかった。

肝内胆管癌における YAP1 と MOB1 の発現と予後の関連

