

肺腺癌におけるがん間質相互作用：創傷治癒との類似性から学ぶこと

東京大学医学系研究科人体病理 仁木利郎

1. 小型肺腺癌の形態観察から

肺腺癌は近年増加傾向にあるが、扁平上皮癌における喫煙のような明確な発癌因子はわかっていない。また組織学的にも腺癌の形態は多彩であり、組織形態と発癌機構、生物学的性状、遺伝子異常などとの関連性はいまだ不明な点が多く、臨床的な診断・治療体系に対応した合理的な分類法が望まれる。

A. 小型肺腺癌の組織分類

最大径 2cm 以下の小型肺腺癌については野口分類がよく知られている⁽¹⁾。原著では 6 型に分類されているが、基本的には (1) 非浸潤性の肺胞上皮癌 (type A, B)、(2) 肺胞上皮癌の成分に加えて活性化した線維芽細胞を伴う (浸潤成分を有する) 癌 (type C)、(3) 肺胞上皮癌成分を持たない腺癌 (type D, E, F) に大別される。重要な点は非浸潤性の肺胞上皮癌 (type A, B) が治癒可能な腺癌であることにあるが、いわゆる type C の中にも肺胞上皮癌に近い微小浸潤癌から大部分が浸潤部からなる進行癌までかなり多様な腺癌を包含している。

B. 腺癌の発生・進展について

肺腺癌の由来については、癥痕説が提唱されてきたが、下里らは小型の肺腺癌では癥痕のないことが多いこと、経過を観察しえた腺癌では組織収縮と癥痕形成が時間とともに進行する事実などより、癥痕説を斥けた⁽²⁾。一方 Miller らは外科的に切除された肺の詳細な観察により、肺肺胞上皮癌に類似しているが異型度が癌と認定するほどには高くない小病変を見だし、bronchiolo-alveolar cell adenoma と命名した⁽³⁾。そして大腸癌の adenoma-carcinoma sequence 同様、このような病変が肺腺癌の前駆病変ではないかと考察した。Miller の bronchiolo-alveolar cell adenoma は 1999 年の WHO 分類では atypical adenomatous hyperplasia (AAH, 異型腺腫様過形成) と呼ばれている。大腸腺腫にも異型度が軽度から高度までであるように、AAH の異型度もまた様々であり、反応性病変との鑑別を要するようなものから肺胞上皮癌との鑑別困難なものまでの広いスペクトラムを有する。また同一病変の中においても、典型的な AAH の中心部に肺胞上皮癌と認定しうる領域を認める場合があるほか、小型肺腺癌の周辺部に AAH 様の異型上皮が付随して見られる場合もある。このような形態的観察事実に加えて、単クローン性であること、ras などの遺伝子異常がしばしば見つかるなどの分子生物学的解析結果から、現在では AAH が腫瘍

性病変であることは確立されている。

一方肺腺癌組織においても、同一腫瘍内に癌の進展を示唆するような組織の多彩性がしばしば認められる。特に小型肺腺癌の大半は野口分類の type C すなわち肺胞上皮癌成分を伴う浸潤癌であるが、腫瘍細胞の核異型や分化度という点で必ずしも均一ではなく、周辺の肺胞上皮癌の部分に比べ中心部では核異型度を増していたり中ないし低分化に近い成分の見られることが多い。このような組織像の多様性から肺腺癌の発生・進展を考えると、(1) AAH、(2) 肺胞上皮癌、(3) 浸潤成分を伴う肺胞上皮癌、(4) 浸潤成分のみからなる肺腺癌、という一連の経路が想定される。

それではこのような肺腺癌の発生・進展経路を裏づける実験的な根拠は十分得られているのであろうか。谷田部らは同一の肺腺癌の中で、異なる組織像を示す癌細胞を *microdissection* 法により分取し、LOH 解析を行った⁽⁴⁾。その結果少数例ではあるが上記の仮説のような *clonal evolution* を示唆する結果が得られている。肺癌の発生・進展過程がどのようなものであるか、今後このような実験結果の蓄積とともに、肺胞上皮癌の経過観察中に浸潤癌に移行する頻度がどの程度あるか、という臨床的な事実から検証されるべきものと考えている。

C. 早期浸潤癌・微小浸潤癌

現在の野口分類の type C は、大部分肺胞上皮癌からなる腺癌から浸潤癌の一部に肺胞上皮癌成分を伴うものまでかなり広範なスペクトラムを包含している。臨床的に治療方針を考えるうえで、前者のような腺癌は予後が良いことが知られており^(5,6)、例えばリンパ節廓清の不要な早期浸潤癌・微小浸潤癌を肺腺癌で定義しうるならば、臨床的にも有用ではないかと考えられる。筆者らは浸潤成分が 5mm 程度までの腺癌ではリンパ節転移がなく、脈管侵襲の頻度が低いことを最近報告した⁽⁷⁾。

2. 癌・間質相互作用

A. 癌と創傷治癒

癌と炎症の類似性についての言及は Virchow まで遡ると言われる⁽⁸⁾。癌の浸潤部の組織を観察すると線維芽細胞の増殖、血管新生、炎症細胞浸潤など炎症・創傷治癒の肉芽組織に類似した間質の形成が見られる。1986 年 Dvorak は "Tumors: wounds that do not heal" と題した総説の中で癌の間質と創傷治癒の類似性について論じている⁽⁹⁾。実験的にも線維芽細胞と癌細胞の共培養、あるいは免疫不全マウスを使った癌の移植実験において線維芽細胞が腫瘍の増殖を増進することが以前か

ら知られていた。これら観察事実の背景にある物質的基盤については不明な点が多かったが、90代になり多くの増殖因子、プロ、細胞外基質、接着因子が単離・同定されるとともに、このような物質群が癌・間質相互作用に直接関与していることが明らかになってきている。

B. 肺腺癌と laminin-5

筆者らは癌・間質相互作用に関連した研究を行う過程で、肺腺癌の浸潤先進部において laminin-5 が高頻度に誘導・過剰発現していることを見だし報告した⁽¹⁰⁾。炎症や組織修復に関連して、従来より laminin-5, cox-2 などが皮膚・消化管の潰瘍辺縁部の再生上皮に誘導されることが知られていたが、肺腺癌あるいは肺線維症の線維化部においても laminin-5, cox-2 の共発現が確認された⁽¹¹⁾。さらに培養細胞を用いた遺伝子発現・転写解析実験により、これらの分子が ERK を介した経路で正の制御を、p53 により負の制御を受けていることが明らかになった。p53 が癌抑制遺伝子であるとともにその遺伝子変異が予後不良因子であることを考えると、癌遺伝子あるいは抑制遺伝子の異常の蓄積により、本来生体がもっている遺伝子の制御機構が破綻し、laminin-5, cox-2 などの過剰発現をきたすという経路が想定された。

C. 癌と微小環境

癌の転移機構を説明するうえで微小環境という概念が想定されている⁽¹²⁾。これは臨床例に基づく観察事実あるいは実験的な腫瘍移植実験から、癌細胞の浸潤・転移に関連した物質の発現制御は必ずしも腫瘍細胞自体で自立性で決定されている (cell-autonomous) わけではなく、周囲の環境すなわち癌細胞周辺の間質細胞、実質細胞との相互作用により強い制御を受けているという考えである。癌細胞の遺伝子異常あるいはエピジェネティックな異常が、癌と微小環境の相互作用にどのような影響を与えるのか、今後の研究で明らかになってゆくものと期待される。

3. まとめ

肺腺癌の組織から示唆されるその発生・進展径路について述べた。また laminin-5 の発現解析を例にとりながら、癌浸潤部の間質と炎症・創傷治癒との類似性、遺伝子異常によるその制御破綻についてもふれた。

参考文献

1. Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, et al. Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer* 1995, 75: 2844-2852.

2. Shimosato Y, Suzuki A, Hashimoto T, et al. Prognostic implications of fibrotic focus (scar) in small peripheral lung cancers. *Am J Surg Pathol* 1980, 4:365-373.
3. Miller RR, Nelems B, Evans KG, et al. Glandular neoplasia of the lung. A proposed analogy to colonic tumors. *Cancer* 1988, 61:1009-1014.
4. Yatabe Y, Konishi H, Mitsudomi T, et al. Topographical distributions of allelic loss in individual non-small-cell lung cancers. *Am J Pathol* 2000, 157:985-993.
5. Suzuki K, Yokose T, Yoshida J, et al. Prognostic significance of the size of central fibrosis in peripheral adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2000, 69:893-897.
6. Higashiyama M, Kodama K, Yokouchi H, et al. Prognostic value of bronchiolo-alveolar carcinoma component of small lung adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg* 1999,68:2069-2073.
7. Terasaki H, Niki T, Matsuno Y, et al. Lung adenocarcinoma with mixed bronchiolo-alveolar and invasive components: clinicopathological features, subclassification by extent of invasive foci and immunohistochemical characterization. *Am J Surg Pathol* 2003, 27:937-951.
8. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001, 357:539-545.
9. Dvorak HF. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *N Engl J Med* 1986, 315:1650-1659.
10. Moriya Y, Niki T, Yamada T, et al. Increased expression of laminin-5 and its prognostic significance in small-sized lung adenocarcinoma: an immunohistochemical analysis of 102 cases. *Cancer* 2001, 91:1129-1141.
11. Niki T, Kohno T, Iba S, et al. Frequent co-localization of Cox-2 and laminin-5 gamma2 chain at the invasive front of early-stage lung adenocarcinomas. *Am J Pathol* 2002,160:1129-1141.
12. Fidler IJ. Modulation of the organ microenvironment for treatment of cancer metastasis. *J Natl Cancer Instit* 1995, 87:1588-1592.