

第 55 回日本病理学会秋季特別総会

シンポジウム：「予後、原因、および特定の遺伝子変化と関連した癌の特徴的組織像」

発表タイトル：**遺伝子変異と関連した肺腺癌の前癌病変、異型腺腫様過形成の生物学的相違**

筆頭・共同発表者： **谷田部 恭**

所属： **愛知県がんセンター 遺伝子病理診断部**

抄録（全角文字 1350 以内）：

多段階発癌モデルは多くの腫瘍で受け入れられ、遺伝子異常が蓄積することによって直線的に移行していくと想定されている。実際に、大腸癌では APC 遺伝子が存在する 5q, DCC 遺伝子の 18q、p53 遺伝子が存在する 17p の LOH が、軽度異型腺腫、高度異型腺腫、浸潤癌で集積していくことが知られている。また、腺腫内癌では p53 遺伝子変異に伴う異常核内蓄積が腺癌成分に一致して認められることは病理医であれば一度は経験しているのではないだろうか？

肺腺癌の発生に関しても大腸癌と同様の多段階発癌モデルが提唱されている。すなわち、前癌病変に相当する異型腺腫様過形成、上皮内癌に相当する細気管支肺胞上皮癌を経て、微小浸潤癌、浸潤癌と進行していくと考えられている。これらの移行には種々の遺伝子変化が関与し、KRAS 遺伝子や EGFR 遺伝子などの腺癌特異的変異と、p53 遺伝子をはじめとする悪性度を規定する遺伝子とが報告されている。異型腺腫様過形成では KRAS 変異、EGFR 変異いずれも見い出すことができるものの、我々が検討を行った異型腺腫様過形成 40 病変では KRAS 変異は 13 例(33%)、EGFR 遺伝子変異は 10 例(25%)を占めていたが、上皮内癌(非粘液型細気管支肺胞上皮癌)ではその比率は逆転し、それぞれ 3/26(12%)、9/26(36%)、部分浸潤癌(adenocarcinoma with BAC features、野口分類タイプ C) もしくは高分化腺癌では 1/26 (4%)、20/26 (77%)を示した。上記のごとく、発がんが直線的に進むとすると、KRAS 変異を示す腫瘍の割合は 33%→12%→4%と減少することになり、進行とともに遺伝子変化が失われてしまうことになる。このような所見はわれわれの結果のみならず、国立がんセンターの吉田らも異型腺腫様過形成 8/30 (26.7%)、上皮内癌 5/30 (16.7%)、浸潤性腺癌 3/30

(10%)という結果を報告している(Lung Cancer 2005;50:1-8)。これらのことから、KRAS 遺伝子を有する異型腺腫様過形成は、上皮内癌や浸潤癌に進展しない可能性も考えられた。

この可能性については、近年解明が進む KRAS 遺伝子に代表される oncogene-induced senescence の概念でよく説明できる。すなわち、KRAS 遺伝子変異などによる高度の細胞増殖刺激に対して、senescence で対処しようとする細胞内防御機構が存在するという考え方で、がん遺伝子を導入した際の背反したいろいろな現象に合致する。また、その防御機構の破綻が良性腫瘍と悪性腫瘍を決定づけるのではないかとの考えも提唱されている(Nat Cell Biol 2007;9:493-50)。実際に、変異 KRAS を特異的に肺に発現させた遺伝子改変マウスでは、肺に生じる腫瘍のほとんどが premalignant tumors (adenoma)で、senescence に陥っていることが示されている(Nature. 2005;436:642)。

これらの結果は、肺腺癌の進展過程では、獲得される遺伝子変異によって形成される病変が異なる場合があることを示唆しているのではないだろうか？