

最強の肺がん：小細胞肺がんを神経分化から解明する



熊本大学・熊本保健科学大学

伊藤 隆明

肺がんのタイプの一つである小細胞肺がんは、他のタイプに比べて、より悪性で、治療も困難です。この肺がんは、神経の性格（専門用語では神経内分泌分化と呼びます）を持つユニークな特徴があります。私たちは、この神経内分泌分化は治療の有効性と関係があり、治療が効かなくなる時は、神経内分泌分化も失われていることを明らかにしてきました。さらに、患者さんの腫瘍組織内で、これらの状態の細胞が混じりあっていると考えました。私たちは、このような小細胞肺がんの進行と神経内分泌分化状態の混じりあいの具合を、病理学の研究方法を使って明らかにし、難病である小細胞がんの克服に貢献したいと考えています。

●はじめに

肺がんは、日本を含む多くの国で悪性腫瘍による死因の1位ですが、肺がんは、腺がんなどの通常の非小細胞肺がんと小細胞肺がんとは大別されます。小細胞肺がんは、肺がんの約10-15%を占め、やや希な肺がんですが、その特徴は転移しやすく、治療後も再発しやすく、進行したこの腫瘍の患者さんの80%近くが、発症後2年以内に亡くなってしまうことが知られています。また、このがんの特徴は、神経的性格（神経内分泌分化）があることです。私たちは、このがんの患者さんの腫瘍組織の病理診断をするとともに、網羅的な遺伝子解析や、patient-derived xenotransplantation (PDX)という患者さんから採取された腫瘍組織を免疫不全マウスに移植し、そのマウスを患者さんと同じように治療し、その変化を解析するなどの研究を行っています。また、各種ヒト肺がん培養細胞株を用いて、この腫瘍の増殖、分化、転移、運動などの細胞機能に関わる分子メカニズムを明らかにしています。さらにまた、この腫瘍の発生に関わる遺伝子を改変したマウスから、小細胞肺がん発生のマウスモデルを作成するなど、多角的に研究を進めてきました（図1）。これらの研究を通して、この悪性度の高い肺がんの本質に迫り、診断マーカーの開発や将来のより良い治療法への基礎的な研究を積み上げてきています。

●小細胞肺がんの発生

小細胞肺がんの発生には、原因として喫煙の影響が大きく、遺伝子異常としては、*TP53*と*RB1*という二つの代表的ながん抑制遺伝子に変異がある事が知られています。小細胞肺がんの神経内分泌分化を誘導する分子としては、脳の神経細胞の分化にも関わるAchaete scute complex 1 (ASCL1)という転写因子が重要です。一方で、Notchシグナルという細胞内に様々なシグナルを送る経路がありますが、この経路では、HES1等を介して、ASCL1の発現を抑制しています。肺の上皮細胞に、*TP53*・*RB1*変異がおこると、Notchシグナルの不活化・ASCL1

発現がおこり、小細胞肺がんが形成されると考えられます（図2上段）。実際、私たちは、*TP53* 欠損、*RB1* 欠損、Notch シグナル不活化マウス等を組み合わせて、マウス小細胞肺がんを作ることに成功しました。今後、このマウス実験系を用いて、この腫瘍の発生メカニズムや生物学的な特徴の獲得メカニズムの研究をすすめていきます。

●小細胞肺がんの組織不均一性

小細胞肺がんが最強に悪い肺がんなのは、転移しやすいこと、また、初回の化学療法薬（白金製剤＋エトポシドなど）の治療効果は高い（薬剤感受性がある）ものの、治療後早期に薬剤が効かない状態（薬剤抵抗性）になってしまうことにあります。培養細胞や PDX マウスを用いた実験から、Notch シグナル不活化・ASCL1 発現を示す小細胞肺がんは、SOX2 や INSM1 等の転写因子とともに、神経分化が促進され、薬剤感受性状態を呈することがわかりました。一方、Notch シグナル活性化・ASCL1 発現の低下により神経内分泌分化が低下・消失した状態では、YAP1 や REST 分子などとともに、薬剤抵抗性状態が生み出されることが明らかになりました。このような薬剤抵抗性細胞は、患者さん間で、あるいは、同一患者さんでも、経過とともに、あるいは病変の場所により、また、治療の影響も受け、治療に効きやすい肺がん細胞と様々な割合で混在していると考えられました。これら、薬剤感受性と薬剤抵抗性状態は、互いに独立した関係にあるわけではなく、腫瘍をとりまく環境により、可逆的な組織内不均一状態が形成されていると想像されます（図2下段）。この、薬剤抵抗性腫瘍細胞集団を含んだ不均一性こそが、この腫瘍の悪さの一因であり、今後は、この不均一性形成メカニズムの解明が、この腫瘍の治療成績向上の鍵になると考えられます。

●まとめ

小細胞肺がんは、高悪性度の神経内分泌肺がんです。多くの患者さんは、2年以内に亡くなります。がん細胞への攻撃力を上げる免疫学的な治療法が、一部の患者さんに有効であることがわかってきましたが、それでも、治療成績は非常に悪く、新たな分子メカニズムに基づく治療法の開発が期待されます。病理診断は、小細胞肺がんの診断に不可欠であるとともに、腫瘍組織の不均一性を解析できる手段でもあります。私達の病理学からの多角的な基礎研究が、小細胞肺がんにおける診断や治療の発展に貢献できることを願っています。

図1 小細胞肺がんの病理学的な研究

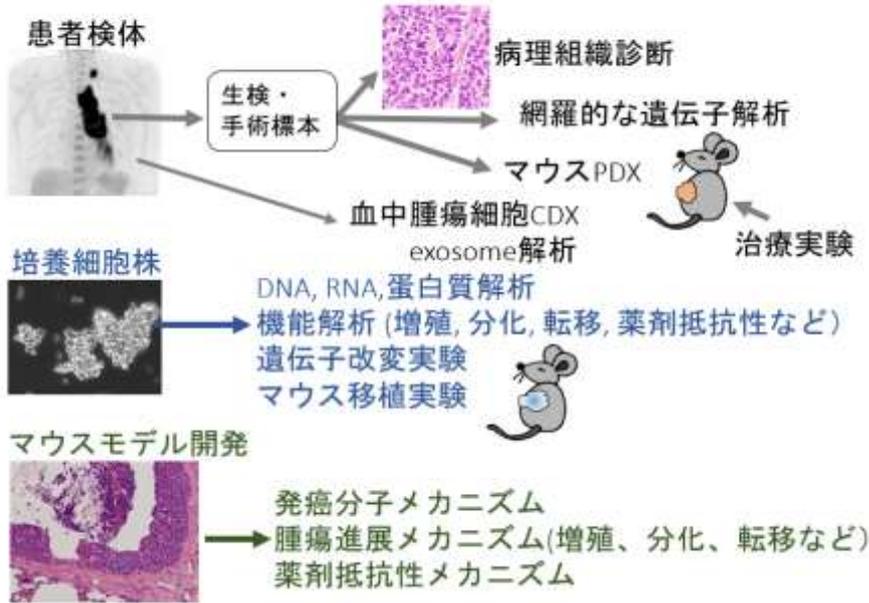
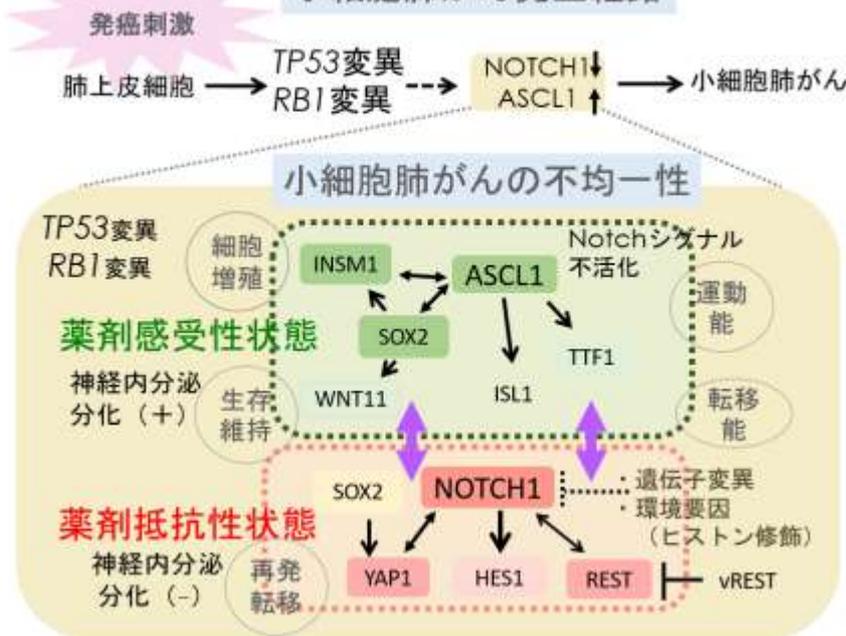


図2 小細胞肺がん発生経路



第110回日本病理学会 宿題報告 (令和3年度日本病理学会賞)

「小細胞肺癌の分子病理学：神経内分泌分化機構からの展開」