

順天堂大学、MUC6が高発現するタイプの浸潤性粘液性肺腺癌では、良好な予後が期待できる

順天堂大学医学部人体病理病態学講座の岸川さつき 助手、林 大久生 准教授、齋藤 剛 准教授、呼吸器外科学講座の高持一矢 准教授らの研究グループは、肺癌の一種である浸潤性粘液性肺腺癌において、腫瘍細胞の粘液発現タイプを解析することにより、患者の予後が予測できる可能性を見出しました。

浸潤性粘液性肺腺癌では、患者の予後に個人差があることが課題でしたが、今回の研究で粘性物質のムチンMUC6を高発現するタイプの浸潤性粘液性肺腺癌では、良好な予後が期待されることがわかりました。

これまで不明であった浸潤性粘液性肺腺癌の予後と腫瘍の粘液発現タイプとの関係が明らかになったことで、今後の肺腺癌の診断および治療に大きく道を拓く可能性を示しました。

研究グループは、順天堂医院で患者から切除された浸潤性粘液性肺腺癌の組織に対し次世代シーケンサー*5を用いた網羅的遺伝子解析と免疫組織化学によるタンパク発現の統合的解析を行い、腫瘍の分子病理学的特徴や粘液発現パターンを詳細に調べました。その結果、浸潤性粘液性肺腺癌のすべての再発は肺内に限局し、肺外転移もみられなかったことから、一般的な肺腺癌とは大きく異なる特徴をもつことがわかりました。さらに、遺伝子解析の結果から癌の発生・進展に直接的に重要な役割を果たすドライバー遺伝子の変異として約3分の2にKRAS変異がみられ、一般的な肺腺癌でみられるEGFR変異, ALK, ROS1, RET融合遺伝子は認めませんでした(図1)。そして、KRAS変異型の方がKRAS野生型に比べ予後不良であることがわかりました。

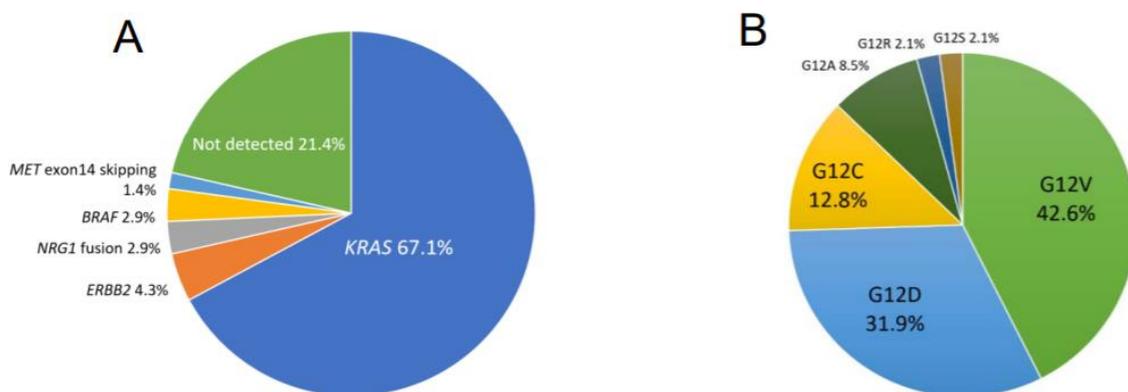


図1 肺浸潤性粘液性肺腺癌の遺伝子解析結果

A: 肺浸潤性粘液性肺腺癌のドライバー遺伝子変異割合： 約2/3はKRAS変異陽性であった。

B: KRAS変異のサブタイプ： 一般的な肺腺癌ではG12Cが多いが浸潤性粘液性肺腺癌においてはG12V, G12Dが多く、これは大腸癌や膵癌と同じ傾向であった。

一方、粘液発現パターン解析の結果では、粘膜の粘性物質ムチンMUC1およびMUC4陽性例は陰性例に比べ予後不良でした。さらに、ヒトでは通常発現の無いMUC6が高発現する症例群は、MUC6陰性・低発現の症例群に比べ予後良好であり、MUC6高発現群においては1例も再発、死亡を認めないことがわかりました。そして、MUC6高発現症例は、より小さな腫瘍径、女性、KRAS野生型と有意に関連していることが明らかとなりました（図2）。

今回の研究でMUC6が高発現するタイプの浸潤性粘液性肺腺癌では、良好な予後が期待できることがわかりました。

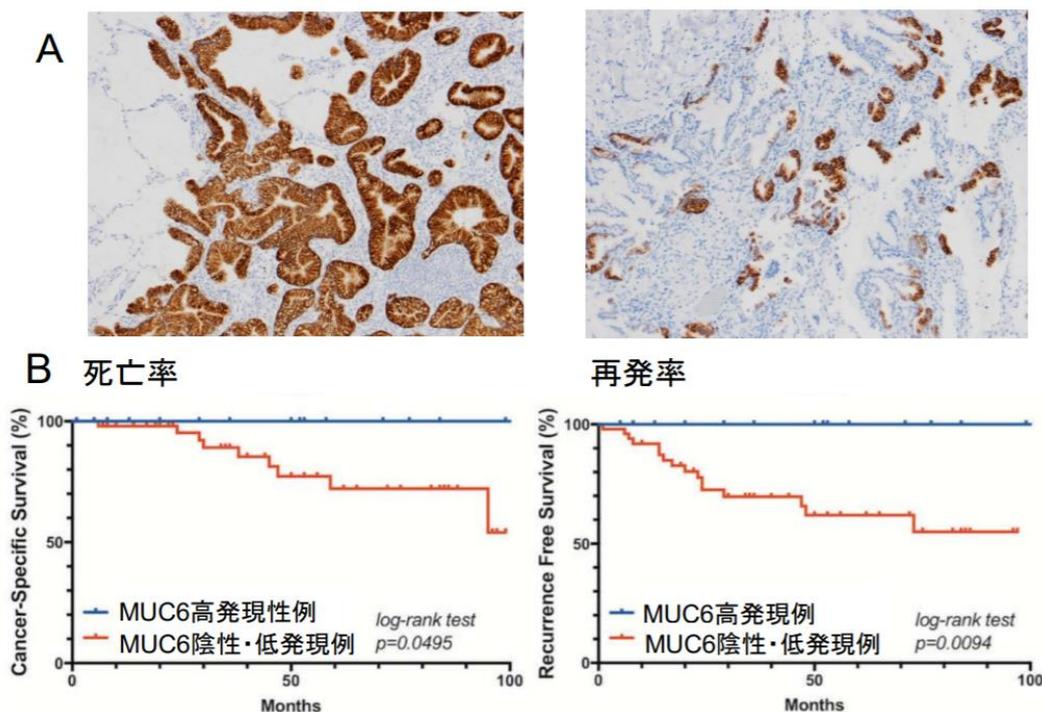


図2 MUC6と予後との関係

A: 組織染色像 左: MUC6高発癌例の組織染色像。腫瘍細胞のほとんど全てがMUC6に陽性（茶色に染色されている）。浸潤性粘液性腺癌の27%にMUC6高発現症例を認め、女性、小さい腫瘍径、KRAS野生型と関連することが明らか

となった。右: MUC6低発現例（茶色の染色が少ない）。

B: 生存率のグラフ：浸潤性粘液性腺癌においてMUC6高発現例は陰性・低発現症例と比較し、死亡率、再発率双方において良好な予後が期待されることが明らかとなった。特に、MUC6高発現例においては死亡も再発も認めなかった。

論文情報

タイトル: Diffuse expression of MUC6 defines a distinct clinicopathological subset of pulmonary invasivemucinous adenocarcinoma

雑誌: Modern pathology

DOI : <https://doi.org/10.1038/s41379-020-00690-w>

研究成果発表資料

<https://www.juntendo.ac.jp/news/20201008-01.html>

編訳 JST 客観日本編集部