

## 肺癌における上皮間葉転換について

肺癌は、日本のみならず、先進国において癌死亡者数一位となっている疾患である。中でも、その浸潤転移能は高く、肺癌の初診時に既に遠隔転移やリンパ節転移を伴って発見される事も数多く経験する。原発巣から周囲組織への浸潤やリンパ節・遠隔臓器への転移により病期が進行すると、手術適応ではなくなり、我々呼吸器外科医の手の及ばぬところとなる。がん細胞の特性は、無制御な細胞増殖と言われることも多いが、実際、個々の患者の治療戦略に大きな影響を及ぼすのは増殖能であることは少なく、先に述べた浸潤や転移に関する状態である事が多い。これらの特性に深く関わりとされているのが、上皮間葉転換 (Epithelio-Mesenchymal Transition、EMT) であり、我々が最も克服したいと考えている癌の特徴の一つである。

EMT は、1985 年に Elizabeth Hay らによって報告された現象であり、神経堤の形成時や創傷治癒時などに働く正常上皮性細胞の一つの機能とされている。基底膜上に整然と並んだ上皮性細胞が細胞細胞間接着を緩め、個々に動けるようになる。細胞骨格の変化を伴い、運動能を有する間葉系細胞様になって、さらに基底膜や細胞外マトリックス分解酵素などを放出することにより、組織間質内への浸潤が可能となる。これらの現象が癌細胞の転移経路の第一歩と考えられている。

臨床検体を用いた研究においても、EMT の上皮性のマーカーである E-cadherin 消失や間葉系マーカーである Vimentin 発現などは、予後不良因子であることが多種の癌において示されている。さらに肺癌切除検体を用いた我々のデータでも、E-cadherin 消失と Vimentin 発現を組み合わせることで判定した EMT 活性化の phase に応じて、予後が悪化していくことが判明した。それだけでなく、原発巣における脈管浸潤やリンパ節転移の頻度も増加した。

EMT は、肺癌の転移に直接的な影響を与えていると思われる。

しかし、EMT を起こした腫瘍細胞は、転移巣において逆に MET を起こして上皮化して増殖することで発見される程に大きくなる、と考えられており、その遷移状態ゆえか、臨床検体において直接的な証拠が得られていない。マウスを使った実験などでは、がん細胞の EMT を活性化することにより、転移能が亢進すると報告されているが、逆の結果の報告もみられており、マウスの実験においてさえ、生体内での転移実験の困難さが表れている。今後は、血中循環腫瘍細胞を材料とした次世代シーケンシング技術などにより、EMT 状態の詳細な解析がさらにすすむことで、臨床的な確証も得られるのではないかと考えている。

肺癌領域での新規治療は、ドライバー遺伝子に対する分子標的療法が軸となって様々な薬剤が開発、臨床応用されてきた。しかし、ドライバー遺伝子標的療法だけで根治することは困難であることも判明してきており、最終的に EMT を起こすことで耐性化することもある。

現在、転移能抑制のため、がん細胞の EMT を直接標的とした薬剤の話はあまり聞かないが、仮にこれらの薬剤が開発されても、その有効性を示すことには、これまでに臨床試験され

た薬剤以上の困難さが伴うものと予測される。これは、EMT が遷移状態であるために、原発巣および出来てしまった遠隔転移巣は、標的とならない可能性があること、すなわち早期の臨床試験の主な評価項目である標的病巣の腫瘍縮小効果はあまり見られない可能性があるということが一つである。また新規転移巣の出現が薬剤投与以前に起こったものかどうかの判別がつかないことから、結果的に、転移の抑制の直接評価は困難であり、最終的な予後の改善によってのみ、その臨床上の評価が可能であるということが二つ目である。したがって、転移能の抑制を直接の目的とした開発ではなく、EMT に伴う転移能以外の性質を標的とした開発の方が、現実的かもしれない。EMT は、転移能以外にも薬剤耐性や免疫回避などの癌の特徴にも関わると言われており、これらの性質に対する有効性が示されれば、相乗的に予後の改善が期待される可能性がある。

いつか EMT 抑制による転移阻害剤の臨床応用がなされることを外科医として期待している。