

神経内分泌性腫瘍，特に大細胞神経内分泌癌の現状と未来

石川雄一¹

要旨 — 肺の神経内分泌性腫瘍の分類は，この数年の間に大きく変化した。大細胞神経内分泌癌 (LCNEC) が導入され，小細胞癌 (SCLC) の亜型である中間細胞型が廃止された。カルチノイドも定型カルチノイド (TC) と異型カルチノイド (AC) とに分けられ，予後の差も確認された。これにより肺の神経内分泌性腫瘍は，TC-AC-LCNEC-SCLC というスペクトルが確立したかに見える。しかし，このように異なる種類の腫瘍を横に並べると誤解を招きやすい。カルチノイドはカルシノーマとは疫学的，病理学的，遺伝子学的，治療論からも大きく異なる腫瘍である。我々はカルチノイドと神経内分泌癌とに二分し，その中で亜分類すべきと考える。LCNEC と SCLC とは形態的に異なるが，遺伝子発現プロファイリングでは差がほとんどない。むしろ，神経内分泌癌の中に予後良好群と不良群とが区別された。これらの群では，神経内分泌性関連遺伝子も使い分けが行われているようである。また，SCLC は肺前駆細胞の腫瘍としての性質を有することが示されている。今後は，これらの腫瘍の性質がさらに解明されると同時に，治療感受性に焦点が移っていくであろう。(肺癌. 2007;47:935-939)

索引用語 — 肺癌，神経内分泌性腫瘍，大細胞神経内分泌癌，小細胞癌，カルチノイド (定型カルチノイド，異型カルチノイド)

Lung Neuroendocrine Tumors with Particular Reference to Large Cell Neuroendocrine Carcinoma, a Future Perspective

Yuichi Ishikawa¹

ABSTRACT — Classification of lung neuroendocrine (NE) tumors has changed greatly since the introduction of large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) and the abolition of small cell carcinoma (SCLC) intermediate cell type. Carcinoid is now divided into typical and atypical types (TC and AC) and it has been proved that there is a prognostic difference between the two. However, presentation of the 4 types of NE tumors like TC-AC-LCNEC-SCLC is misleading. Carcinoid differs from carcinoma in terms of epidemiology, pathology, genomics and therapeutics. It is proposed that lung NE tumors should be divided into two: carcinoid and high-grade NE carcinoma and subsequently each should be subclassified. Expression profiling couldn't distinguish LCNEC from SCLC, rather it detected 2 prognostically different groups. It seems that different signal pathways are activated in the 2 groups. Interestingly, evidence shows that SCLC has a nature of lung precursor cells, possibly explaining its good responsiveness to chemotherapy. In future, there will be growing interests on the chemo-responsiveness of LCNEC. (*JJLC*. 2007;47:935-939)

KEY WORDS — Lung cancer, Neuroendocrine carcinoma, Large cell neuroendocrine carcinoma, Small cell carcinoma, Carcinoid (Typical carcinoid, Atypical carcinoid)

はじめに

肺の神経内分泌性腫瘍の分類は，1999年のWHO分

類¹以降，新たな段階に入った。すなわち現在では，カルチノイドを定型カルチノイドと異型カルチノイドとに厳密に分けるようになり，また大細胞神経内分泌癌 (large

¹財団法人癌研究会癌研究所病理部。

¹Department of Pathology, The Cancer Institute, Japanese

Foundation for Cancer Research, Japan.

© 2007 The Japan Lung Cancer Society

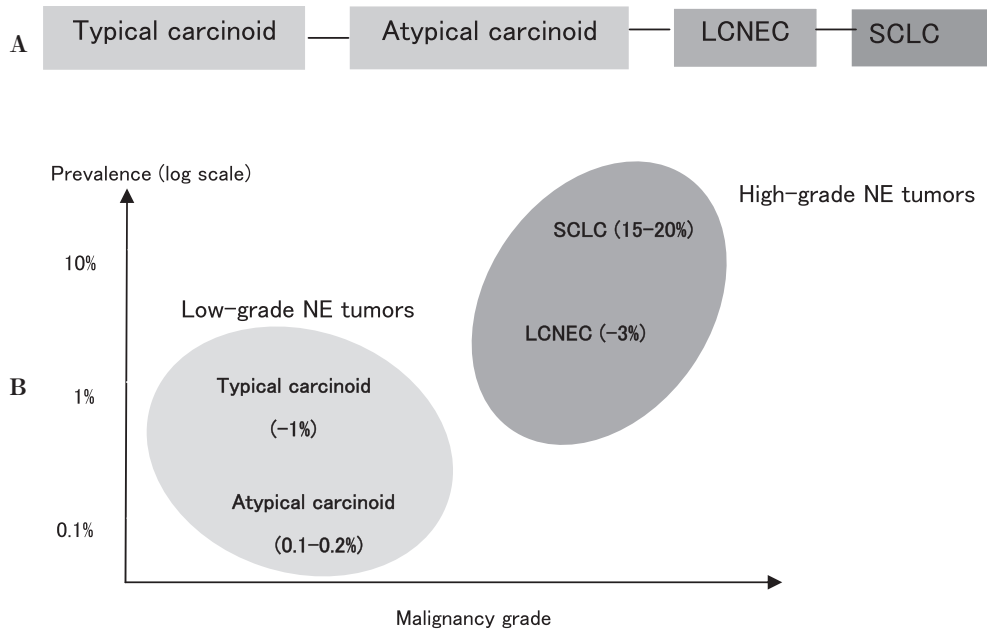


Figure 1. Spectra of lung neuroendocrine tumors. **A:** The usually used one-dimensional spectrum. **B:** Two-dimensional spectrum with consideration of prevalence and malignancy grade.

cell neuroendocrine carcinoma, LCNEC) という概念が導入されて小細胞癌 (small cell lung carcinoma, SCLC) の中間細胞型という亜型が使われなくなっている。これまで異型カルチノイドという概念は、かなり広い意味で使われていた。たとえば、中心に壊死が目立ち、大きな脳転移を伴う径 10 cm の腫瘍でも、核が円形で比較的揃っており、好酸性の細胞質を伴っていて、synaptophysin 陽性であれば、異型カルチノイドと診断する病理医も少なくなかった。現在では、400 倍 10 視野中 (2 mm²) に 10 個以上核分裂像があれば、もはやカルチノイドとは診断されない。それ故、カルチノイドは 4 大組織型の肺癌に比べて比較的前後のよい神経内分泌性腫瘍として位置づけられるようになっていく。また、LCNEC の導入により、これまでよく分類できなかった腫瘍を明瞭に分類できるようになった。すなわち、免疫染色で多くの神経内分泌性マーカーが染まり、ロゼットの形成があるが、細胞が大型で核小体が目立つような腫瘍を、無理に解釈して SCLC の中間細胞型に入れる必要がなくなった。それと同時に、これまで中間細胞型の SCLC と診断していたものを、LCNEC に入れるのか SCLC にするのかに悩まされることになったわけである。

このように、肺神経内分泌性腫瘍の分類は、大きく変化してきている。本講演では、神経内分泌性腫瘍をどのように捉えたらよいのか、特に、LCNEC という分類は、将来、どうなっていくのか、に関して私見を述べたい。

現在の神経内分泌性腫瘍のスペクトルと問題点

Figure 1A に、多くの論者が現在、前提としている肺神経内分泌性腫瘍のスペクトルを示す。すなわち、定型カルチノイド、異型カルチノイド、LCNEC、SCLC を横に線で結んだものである。この Figure は、4 つの神経内分泌性腫瘍を認識するには役に立つが、それぞれの腫瘍の性質をよく表したのとは言い難い。というのは、このように左から右へ一列に並べ線で結ぶと、カルチノイドがプログレッションを起こして LCNEC や SCLC になっていくような誤解をしやすいのである。カルチノイドが LCNEC や SCLC にプログレッションを起こした症例は、筆者の知る限り記載されていない。また、この分類では、4 つがそれぞれ固有の性質を持っているかのように見なしやすいが、現実には Table 1 のように、カルチノイドとカルシノーマとに二分すべきなのである。このことについては、次節で詳しく述べる。

LCNEC を SCLC の前に置くのも問題である。この Figure からは、左から右へと悪性度が増加するような印象を受ける。定型カルチノイドは異型カルチノイドよりは予後良好であるが、LCNEC は SCLC より予後良好とは限らない。また、LCNEC の治療感受性もまだ決着していない。これまで SCLC の中間細胞型とされていたものの多くを LCNEC と診断すれば、当然 LCNEC は治療に感受性が高いという結果になるであろう。生物学的性質、治療感受性という観点での LCNEC と SCLC との比較

Table 1. Comparisons of Carcinoid and Carcinoma in the Lung

	Carcinoid	Carcinoma
Neuroendocrine nature	++	±
Gender	F > M	F < M
Prevalence	1	100
Relation to smoking	-	+
Grade of malignancy	low	high
Chemosensitivity	low	sometimes high
Tumor associated symptoms	present	rare
LOH frequency	low	high
p53 mutation	rare	frequent
11q (MEN1) mutation	frequent	rare

は、まだ緒に就いたばかりである。

カルチノイドとカルシノーマ

Table 1 にカルチノイドとカルシノーマ（一般の肺癌）との比較を示した。疫学的にカルチノイドとカルシノーマとは大きく異なる。まず頻度は1:100であり、カルチノイドはまれな腫瘍である。性別も、カルシノーマは全体に男性に多く、喫煙などの環境因子との関連が指摘されているが、カルチノイドはむしろ女性に多く、喫煙とは無関係である。治療感受性も異なり、腫瘍内科医の中には「カルチノイドかどうかは治療すれば判る」と言う人もいるくらいである。LOH 頻度・p53 変異頻度はカルチノイドでは低く、一方、染色体 11q 部位の異常(MEN1 変異を含む)はカルチノイドで高い。このようなゲノム異常の違いは、腫瘍の発生過程の違いを物語っていると推定される。このように、カルチノイドはカルシノーマ（一般の肺癌）とは多くの面で異なっている。

他方、定型カルチノイドと異型カルチノイドとの鑑別は別の問題であり、予後の観点からは重要である。Kobayashi らは、免疫染色での Bcl-2 と BAX の染色性が重要であることを示した。² Inamura らは、CGH 法により異型カルチノイドでは、染色体 13q の欠失が多いことを報告している。³

以上のような観点から筆者は、「定型カルチノイド-異型カルチノイド-LCNEC-SCLC」という、それぞれを独立させて横につなぐスペクトルではなく、Figure 1B のような、カルチノイドとカルシノーマとの違いを強調し、かつ、悪性度と頻度とを考慮した 2 次元スペクトルを提案している。

小細胞癌と大細胞神経内分泌癌：遺伝子発現プロファイリングとゲノムインバランス解析

Jones らは、LCNEC, SCLC, カルチノイドを含む神経

内分泌性腫瘍 38 例、11 種の SCLC 細胞株、腺癌、正常肺など 105 検体を用いて遺伝子発現プロファイリングを行った。⁴ カルチノイド、大細胞癌、腺癌、正常肺は階層クラスタリングにより容易にひとつのブランチを形成したが、3 通りの遺伝子フィルタリングによっても LCNEC と SCLC とを区別することができなかった。ところが、神経内分泌癌 (SCLC+LCNEC) はそういった組織学的分類でなく、予後良好群 (HGNT2; 5 年生存率 83%) と予後不良群 (HGNT1+3; 5 年生存率 12%) の 2 群を容易に得ることができた (Figure 2)。両群とも LCNEC と SCLC の両方が含まれていた。このことから、遺伝子発現プロファイリングによって神経内分泌癌を予後良好群と不良群とに分けることができること、病理組織学は神経内分泌癌を形態的に分類できるがその予後推定には無力であることが判る。また、SCLC の細胞株はすべて、予後不良群である HGNT1 とともにクラスターされた。予後良好な神経内分泌癌は、簡単には細胞株にならないのであろう。さらに、神経内分泌マーカーについて個別にくつか見ていくと、HGNT1 と 2 の間にはかなり違いがあり、神経内分泌関連遺伝子も使い分けが行われている可能性もある。

遺伝子発現プロファイリングでは、SCLC と LCNEC とを区別できなかったが、形態が異なるからには何か異なっているはずである。我々は、Affymetrix の genotyping アレイを用いて SCLC, LCNEC および細胞株についてゲノムインバランスを比較した。結果はまだ詳細に発表できる段階ではないが、これまでに c-myc 遺伝子の近傍に別の遺伝子増幅部位を見出したほかに、たとえば 3 番染色体長腕では、SCLC と LCNEC ではゲノムインバランスの状態がかなり異なっていた。このデータは、近々のうちに発表できる予定である。

肺上皮前駆細胞の腫瘍としての小細胞癌

肺小細胞癌の組織発生に関して、2003 年に興味深い発表があった。Johns Hopkins の Watkins らは、ナフタレンで傷害を起こした気道、胎児肺、SCLC 細胞株および SCLC 腫瘍組織における hedgehog (Hh) シグナル伝達系の活性化を検討した。⁵ 彼らはまず、ナフタレンで傷害された気道上皮が 3 日後に再生する際に、sonic Hh (SHh) が細胞質に Gli-1 が核にそれぞれ発現していること、および 4 日後には、SHh と Gli-1 の発現はなくなり、代わって神経内分泌マーカーが発現することを確かめた。このことは、神経内分泌細胞が増殖する直前に SHh シグナル伝達系が活性化していることを意味している。一方、癌細胞株では、SCLC 7 株中 5 株で、SHh と Gli-1 の両方が発現していたが、非 SCLC 株、乳癌株、大腸癌株では両方とも発現している株はなかった。次に、SCLC

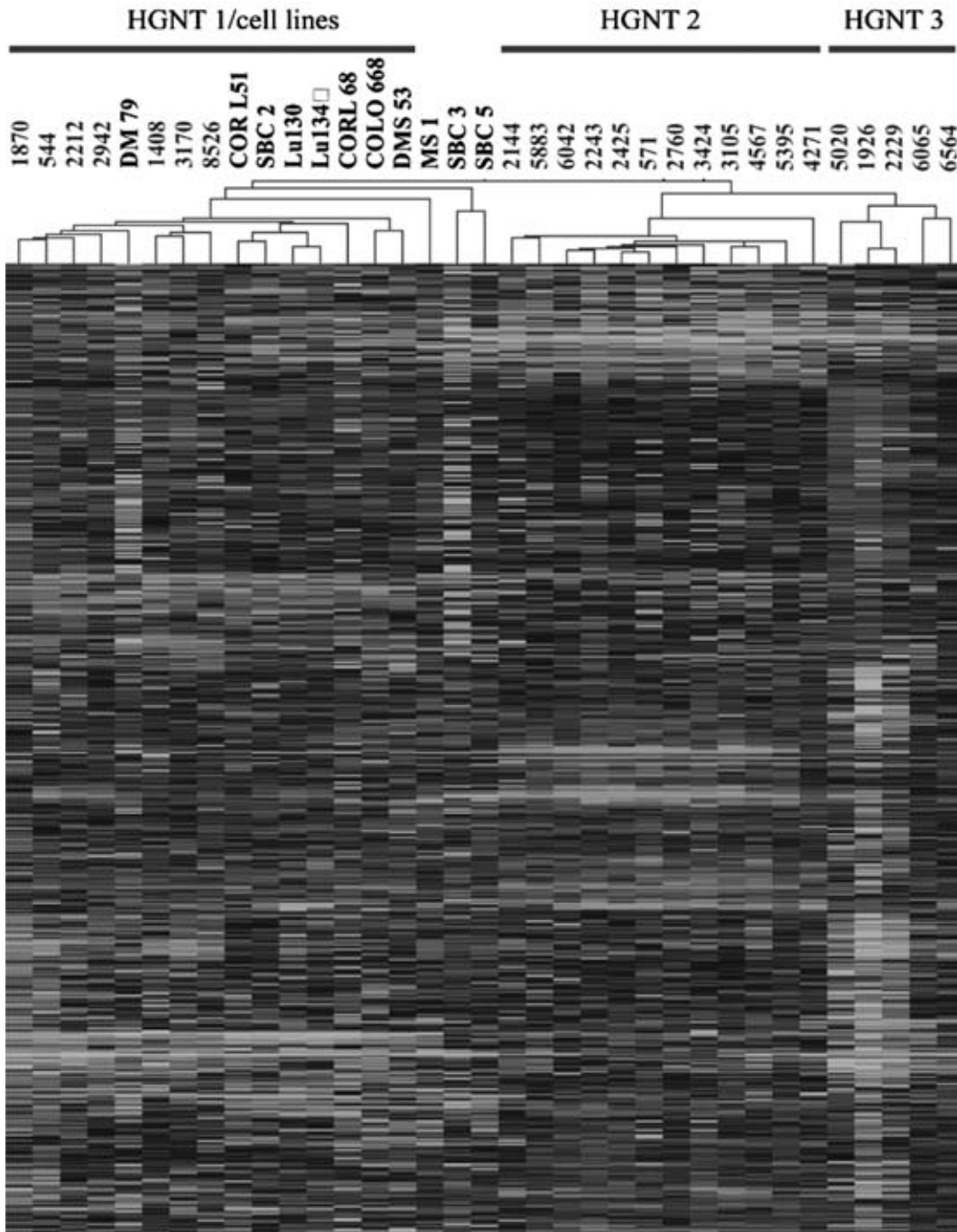


Figure 2. Expression profiling of lung neuroendocrine carcinomas (LCNEC, SCLC). HGNT1 and 3 are subgroups with poor prognosis and HGNT2 is with good prognosis. Note that all cell lines are classified together with the group with poor prognosis.

株を移植したゼノグラフトでは、SHh 陽性細胞に隣接する細胞で Gli-1 が発現しているのが見られた。また、SCLC 株を SHh に対するモノクローナル抗体で処理すると増殖が抑制されることから、増殖が SHh リガンドによるものであることが確かめられた。さらに、Hh シグナル伝達

系の抑制剤であるシクロパミンを用いた実験で、SHh と Gli-1 の両方を発現している SCLC 株だけがシクロパミンで増殖抑制を受けることを見出した。

一方、肺の器官形成においては BMP4 や nestin といった因子が発現している。BMP4 は、胚発生期における Hh

シグナル伝達系の標的と推定されている形態形成因子であり、nestin は小脳に発生する悪性腫瘍である髄芽腫の神経幹細胞に特徴的な中間径フィラメントである。また、ASH-1 は、肺の神経内分泌細胞の分化に必要な転写因子である。Watkins らは、SCLC 株においてこの3つの遺伝子が発現しており、かつ、シクロパミンによっていずれも発現が抑制されることを観察した。

以上の知見は、気道上皮の再生の際、神経内分泌細胞が生じ、その前に SHh シグナル伝達系が活性化すること、SCLC 株には (BMP4 が発現するなど) 神経内分泌細胞の前駆細胞としての性質があり、その性質は Hh シグナル伝達系によって維持されていることを示している。髄芽腫における SHh シグナル伝達系の活性化、および SCLC において TTF-1 が発現していることから類推すると、SCLC は肺上皮細胞の前駆細胞の腫瘍である可能性が示唆される。肺上皮の前駆細胞であれば、神経内分泌細胞へも、2型上皮へも分化する可能性を残しているであろう。確かに、combined type の SCLC では、腺癌との combine が多く、扁平上皮癌との共存は比較的少ない。さらに、BMP4 などは Hh シグナルの標的であるから、その「前駆細胞性」を維持しているのが Hh シグナル伝達系であるといえる。それならば、SHh をブロックすればその悪性度をかなり減殺できる可能性がある。SCLC は化療感受性の高い腫瘍である。一般に、セミノーマ、絨毛癌、yolk sac 腫瘍などの、多分化能を有する胚細胞性腫瘍は化療感受性が高いが、肺の SCLC もそれに近い機序で、化療感受性が高いのかも知れない。

大細胞神経内分泌癌の未来：結語にかえて

LCNEC が WHO 分類に登場して8年が経とうとしている。当初は、異型カルチノイド、中間細胞型 SCLC との鑑別に苦慮していた病理医も、最近では比較的スムーズに LCNEC を診断しているように見える。現在は、LCNEC の化療感受性に焦点が移っているが、その結論を出すには注意が必要である。すなわち、化療感受性を評価するには、手術材料ではなく生検や細胞診で LCNEC を診断しなければならないのである。これまで、切除された材料を HE でよく検索し、免疫染色をフルに使って診断していたのであるが、手術不能症例ともな

れば十分な材料での検索は望めない。また、従来の中間細胞型 SCLC を安易に LCNEC と診断してしまうと、当然、化療感受性は良好となる。以前から、燕麦細胞型と中間細胞型とでは、化療感受性に差はなく、どちらも 80~90% 程度の感受性があるとされていた。

LCNEC は SCLC ではないのだから、非小細胞癌として扱うべきだとする意見から、神経内分泌癌なので、SCLC に準じて治療すべきだとする意見まである。現在、いくつかの study が走っており、近いうちにわが国でのデータが出ると期待される。また、Bill Travis を中心にして世界各国で LCNEC の登録をしようとする気運もあり、いくつかの会合も開かれている。その点では、日本は一歩リードしており、最初の厚生労働省班の結果は、論文として公表され、LCNEC の予後が SCLC と同じ程度に不良であることを 366 例の神経内分泌性腫瘍の解析から明らかにしている。⁶

REFERENCES

1. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. *WHO Classification of Tumours* 7. Lyon: IARC Press; 2004.
2. Kobayashi Y, Tokuchi Y, Hashimoto T, Hayashi M, Nishimura H, Ishikawa Y, et al. Molecular markers for reinforcement of histological subclassification of neuroendocrine lung tumors. *Cancer Sci*. 2004;95:334-341.
3. Inamura K, Furuta R, Satoh Y, Shirakawa T, Okumura S, Nakagawa K, et al. Loss of chromosome 13q is associated with malignant potential in pulmonary carcinoids. *Cancer Genomics & Proteomics*. 2006;3:39-46.
4. Jones MH, Virtanen C, Honjoh D, Miyoshi T, Satoh Y, Okumura S, et al. Two prognostically significant subtypes of high-grade lung neuroendocrine tumours independent of small-cell and large-cell neuroendocrine carcinomas identified by gene expression profiles. *Lancet*. 2004;363:775-781.
5. Watkins DN, Berman DM, Burkholder SG, Wang B, Beachy PA, Baylin SB. Hedgehog signalling within airway epithelial progenitors and in small-cell lung cancer. *Nature*. 2003;422:313-317.
6. Asamura H, Kameya T, Matsuno Y, Noguchi M, Tada H, Ishikawa Y, et al. Neuroendocrine neoplasms of the lung: a prognostic spectrum. *J Clin Oncol*. 2006;24:70-76.