（肺癌．2019;59:1134-1139） © 2019 The Japan Lung Cancer Society

INVITED REVIEW ARTICLE

間質性肺炎合併肺がんの発症機構

本多隆行[1,2]・宮崎泰成[2]・河野隆志[1]

Mechanisms of Lung Carcinogenesis Associated with Interstitial Pneumonia

Takayuki Honda[1,2]; Yasunari Miyazaki[2]; Takashi Kohno[1]

[1]*Division of Genome Biology, National Cancer Center Research Institute, Japan;* [2]*Department of Respiratory Medicine, Tokyo Medical and Dental University, Japan.*

ABSTRACT ── Interstitial pneumonia (IP), especially idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), is a risk factor independent of smoking. Patients with IP have a high incidence of lung cancer. Lung carcinogenesis associated with smoking has been well depicted regarding its mutagenic processes and mutational target genes. However, the molecular mechanisms underlying lung carcinogenesis associated with IP remain largely unknown. A comprehensive analysis, including whole-exome sequencing, was recently performed by our group to elucidate the mechanisms underlying lung carcinogenesis associated with IP. In this review, we introduce the results and discuss how IP affects and promotes lung carcinogenesis.

(*JJLC.* 2019;59:1134-1139)

KEY WORDS ── Interstitial pneumonia, Lung carcinogenesis, Genomic analysis, Pulmonary surfactant genes

Corresponding author: Takashi Kohno.

要旨 ── 間質性肺炎（Interstitial pneumonia；IP），特に特発性肺線維症（IPF）は，肺発がんにおいて喫煙と並ぶ独立したリスク因子として知られ，IP 患者における肺がん検出率は健常人のそれより有意に高い．喫煙が及ぼす肺発がんへの影響は変異原性や標的遺伝子など分子レベルで明らかにされている．しかしながら，IP が及ぼす肺発がんのメカニズムについては，不明な点が多い．本総説では，IP 合併肺がんにおける肺発がんの分子生物学的な知見についてこれまでの研究について概説する．また，我々の最近の研究成果として，IP 合併肺がんの網羅的な遺伝子解析から本疾患に特徴的な発がん機構を示す遺伝子プロファイルを抽出したので合わせて報告する．

索引用語 ── 間質性肺炎，肺発がん，がんゲノム解析，肺サーファクタント遺伝子

はじめに

DNA 上に起こった傷害に端を発し，がん遺伝子やがん抑制遺伝子の変異が集簇することで，その産物が機能・制御異常となり，がん細胞はクローナルな増殖を開始する．したがって発がんのリスク因子が及ぼす分子生物学的メカニズムを理解するにあたり，発がんのリスク因子がどのような遺伝子に異常を生じるのかを理解することが重要である．代表的な肺発がんリスク因子である喫煙においては，煙草煙中に含まれるベンゾピレンなどの変異原物質により，DNA に変異を含む異常が引き起こされるメカニズムやその標的が *KRAS* や *TP53* 遺伝子であることが解明されている．[1]

間質性肺炎（Interstitial pneumonia；IP）は進行性の線維化を引き起こす病態であると同時に，喫煙とは独立した肺発がんのリスク因子として知られ，疫学的にも肺発がんリスクが健常人の 6.42 倍にも及ぶことが示されている．[2] 一方で肺がん患者の 2.0～16.7% に IP が合併するとの報告があり，[3] 胸部悪性腫瘍の日常臨床でも頻繁に遭遇する病態である．IP と肺がんの密接な関連は，IP

[1]国立がん研究センター研究所ゲノム生物学研究分野；[2]東京医科歯科大学呼吸器内科．

論文責任者：河野隆志．

Table 1. Common Genetic and Epigenetic Mechanisms Between IPF and Lung Cancer (LC) (Modified from Tzouvelekis et al. Chest 2019; 156: 383-91.)

Genetics	
SFTPA2	Germline mutations in families with IPF and LC
SFTPA1	Germline mutation in families with IPF and LC
TERT	Germline mutation in patients with IPF-LC
p53	Mutant and upregulated in IPF and IPF-LC lung tissue
p21	Mutant in IPF and IPF-LC lung tissue
KRAS	Upregulated in IPF-LC lung tissue
CA125, CA19-9	Increased expression in IPF lung tissue
FHIT	Loss of heterozygosity in FHIT chromosomal locus in IPF lung tissue and sputum
MET	Mutant in IPF-LC lung tissue
BRAF	Mutant in IPF-LC lung tissue
miR-21	Upregulated in IPF and LC tissue samples/association with poor clinical outcomes
let-7d	Downregulated in IPF/down- or upregulated in LC
miR-29	Downregulated in IPF and LC lung tissue and BAL cells

CA125: cancer antigen 125; CA19-9: carbohydrate antigen 19-9; IPF: idiopathic pulmonary fibrosis.

とそれに続発した肺がんが病理学に近接して発生することが多いことからも支持され，IP は肺発がんの母地と考えられている.[4]

昨今の網羅的がんゲノム解析の成果として，肺がん全体としての遺伝子変異プロファイルが明らかになった．しかしながら，IP というリスク因子がどのようなゲノム異常を引き起こし，それが肺発がんへ寄与するのかについては不明であった．本稿では，これまでの研究によって明らかにされた IP 合併肺がんとその発がんに関わる基礎的研究内容について概説し，我々の IP 合併肺がんに対する網羅的遺伝子解析の研究結果[5]についても報告する．そして，今後の解明すべき課題について議論したい．

1. 共通の病因論から考察する IP と肺がんの発生

IP の中でも高頻度に認めるサブタイプである Idiopathic pulmonary fibrosis（IPF）では，原因不明の慢性の肺線維化により呼吸不全に至り，病理学的には Usual interstitial pneumonia（UIP）とよばれる時相の異なる線維化像を呈し，高率に肺がんを合併する.[6] IPF/UIP で認める線維化は，脱制御化された創傷治癒過程の一形態と考えられている．以前から，この IPF/UIP で観察される線維芽細胞の異常な増殖過程は，がんのクローナルな増殖と対比・考察され，その増殖における共通性という観点から IP と肺がんの発生メカニズムが追究されてきた.[7,8] 実際の臨床においては既に，その共通性が示されている．たとえば，IPF の抗線維化治療薬として用いられる Nintedanib は，血小板由来増殖因子受容体（PDGFR）α，β および線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）1〜3，および血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）において，ATP 結合ポケットを占拠し阻害するチロシンキナーゼ阻害薬であり，線維芽細胞の増殖や遊走を司る受容体からのシグナル伝達を阻害する.[9] しかし本来 Nintedanib は肺がん治療薬候補としての基礎研究に端を発しており，実際に抗がん剤との併用が進行非小細胞がん患者での予後改善効果をもたらすこと[10]など，二つの疾患の成立後にそれらを支配する増殖経路には共通性が存在する．

そもそもの IP と肺がんの発生という観点から考察してみると，先行研究では IP と肺がんに共通した発生の病因候補として，いくつかジェネティック・エピジェネティックな変化が報告されている（Table 1）．二つの疾患の共通の病因候補として以前から注目されていたのは，テロメア維持に関連する遺伝子（*TERT*, *TERC*）である．家族性 IPF 患者では *TERT* と *TERC* に生殖細胞系列変異を有する症例が存在する.[11] 一方で *TERT* は肺腺がん発症の感受性遺伝子としても知られており,[12] IPF および肺がんの二つの疾病の発生への関与が推察される．しかし，家族性 IPF 患者の *TERT* 生殖細胞系列変異はテロメア長短縮をもたらすが，肺発がんにおけるテロメア長の延長・短縮の寄与は controversial であるなど,[13] 同じメカニズムによって IPF の成立と肺発がんが規定されているのか，いまだはっきりしない．また，がん関連遺伝子の異常も IP と肺がんの二つの疾患で観察される．たとえば，がん抑制遺伝子の *TP53* の欠失が IP 組織および IP 合併肺がん組織の両方において指摘されており,[14] 二つの疾患の成立にも共通したゲノム変化が存在することが示唆される．一方，共通の病因候補の中には IP と肺がんそれぞれ独立に疾患成立メカニズムが検証され，その類似性からの推察という間接的な報告が多い．たとえば TGF-β1 や下流の Wnt/β カテニンのシグナル経路や

上皮–間葉転換などは，IP と肺がんの組織や細胞株でそれぞれ独立的にその増殖に与える影響や分子生物学的意義は検証されているが,[7] これらは IP が肺発がんに及ぼす直接的な影響・特性を分子レベルで証明したとは言いがたいと我々は考える．

特定の遺伝子の異常が二つの疾患の成立に関与していることを証明した分子もある．それは，IP および肺がんを集簇発症した家系の遺伝子解析によって見出された，肺サーファクタントプロテイン A の生殖細胞系列変異である.[15,16] 肺サーファクタントは肺胞の虚脱を防ぎ効率的なガス交換を助けるための表面活性作用を有し，II 型肺胞上皮で産生される．肺の発生において，原腸から生じた肺芽で臓器特異的転写因子である NKX2-1/TTF-1 が発現し，さらに気管上皮や肺胞上皮へと分化したのちに肺胞上皮から産生されるようになるため，肺の分化との関連から，疾患発症への意義が考察できる.[17] これまで，家族性 IP 家系の遺伝子解析の結果から，肺サーファクタントシステム遺伝子群（pulmonary surfactant system genes［PSSGs］；*NKX2-1*，*SFTPA*，*SFTPB*，*SFTPC*，*SFTPD*）の生殖細胞系列変異を有する症例は，IP に代表される通常は経年的な異常の蓄積により発症するべき呼吸器疾患を若年に発症することが知られており，生殖細胞系列変異の強い病原性が示唆されていた.[17] Wang ら[15]は IP と肺がんが家族内集積している二つの家系の遺伝子解析を行い，それぞれ *SFTPA* のコドン 198 と 231 番目の単塩基置換変異を同定し，それらがサーファクタントプロテイン A の分泌障害をもたらしていることを明らかにした．また，多種がんの全ゲノム解析研究により，がんの発生母地となる臓器を特徴づけるような遺伝子群の近傍には，挿入・欠失変異が頻発することが判明した.[18] この研究には肺腺がんも含まれ，背景肺の IP の有無に関しては不明であるが, 肺腺がんのゲノム上では *SFTPA*，*SFTPB*，*SFTPC* の遺伝子座近傍に挿入・欠失による体細胞変異が高頻度に蓄積していることが判明した．これまで判明していた PSSG 生殖細胞系列変異による IP の発生のみならず，PSSGs の体細胞遺伝子変異と肺発がんの関連が見出されたのである．

2. IP 合併肺腺がんの体細胞遺伝子変異

肺がん, 特に肺腺がんでは, *EGFR* に代表されるドライバーがん遺伝子異常に端を発してがん細胞のクローナルな増殖が開始される. 本邦の IP を合併しない一般的肺腺がんはその約 75% にドライバー遺伝子が存在し, そしてその約半数以上が *EGFR* 遺伝子変異である.[19] それらドライバー遺伝子異常に対する特異的阻害作用を有する分子標的薬が進行・再発期の標準的治療として確立された．一方，IP 合併肺がんにおけるドライバー遺伝子異常に関する報告はこれまで本邦から少数の報告があり, [20-22] *EGFR* 遺伝子変異が少ないことは再現性を持って観察されている．しかし，その他のドライバー遺伝子異常についてはこれらの報告では触れられておらず不明のままであった．

我々は，IP 合併肺がんの基本的情報の取得を目的として，UIP を合併した肺腺がんの手術残余組織を用いて *EGFR/KRAS/BRAF/HER2* 遺伝子変異および *ALK/ROS1/RET* 融合遺伝子についてドライバー遺伝子スクリーニングを行った.[5] その結果を Figure 1 に示す．UIP 非合併の本邦肺腺がんではその 49.9% に *EGFR* 遺伝子変異を認めたものの，UIP 合併肺腺がんにおいては *EGFR* 遺伝子変異の割合は 1.9% と極めて少なく, 融合遺伝子異常は認めなかった．逆に頻度が高いものは *KRAS* が約 20% と最も多く，ついで *BRAF* が 5.6% であった. 韓国のグループも IP 合併肺がんの臨床検体を用いて 505 種類のがん関連遺伝子のターゲットシークエンスを行い，*EGFR* が稀であること，*BRAF* 変異の頻度が高いことを報告している.[23] UIP および肺がん両者の発生に喫煙が関連するため，UIP 合併肺がんの特徴を論じる際には喫煙との交絡を考慮する必要がある．しかし，我々の検討では重喫煙者（pack-year＞40）の症例に限っても UIP 非合併の肺腺がんではその割合は非喫煙者に比べて減るものの依然として *EGFR* 遺伝子変異を約 25% に認めることから，背景肺での UIP の有無によってドライバー遺伝子の分布が明らかに異なることが示された．

これらの結果は UIP 合併肺腺がんの発症においては，既知のドライバー遺伝子異常に依存しない，特徴的な肺発がんメカニズムが働いている可能性を示唆するものと考えられ，ゲノム網羅的な探索の必要性を示すものであった．

3. IP 合併肺腺がんに特徴的なゲノム異常

現在ではほぼ全てのがん種に対してゲノム網羅的な遺伝子解析がなされており，多数のがん種において高頻度変異遺伝子が同定され，発がんの原因となる遺伝子や治療ターゲットの同定に大きく貢献してきた.[24] このような網羅的遺伝子解析はがんの特徴を抽出するのに極めて強力な方法である．我々は世界に先駆け，UIP 合併肺腺がんに特徴的なゲノム異常を同定するため，UIP 合併肺腺がんを含む多数の肺腺がんに対して全エクソンシークエンス解析を行った．

UIP 合併肺腺がん患者では Tumor mutation burden が（Single nucleotide variant と Insertion/deletion 変異のいずれにおいても）有意に高いことが判明し，ゲノム上に起こっている塩基置換としては，喫煙の影響を反映したものが支配的であった．また，UIP 合併肺腺がんに

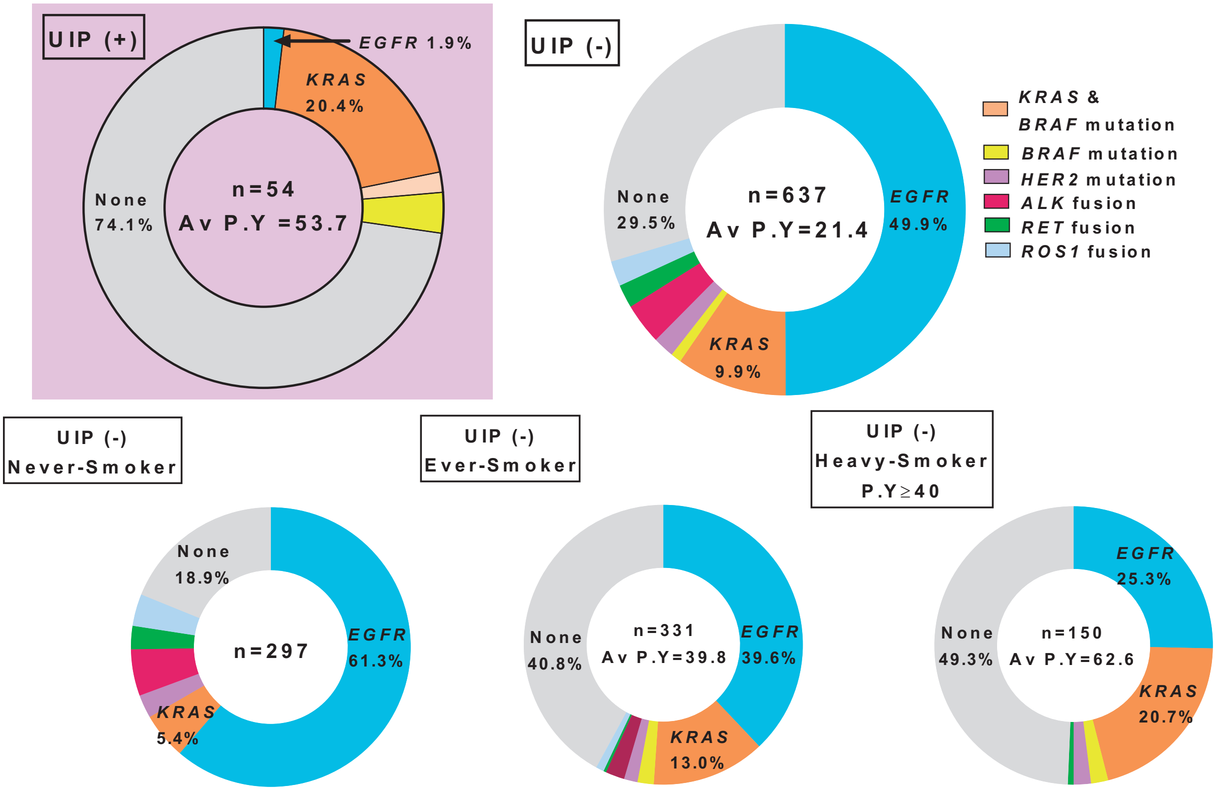

Figure 1. Driver oncogene aberrations in usual interstitial pneumonia (UIP)-positive/UIP-negative lung adenocarcinoma, shown as pie charts. Frequencies are shown for mutations in *EGFR*, *KRAS*, *BRAF*, and *HER2* and fusions involving *ALK*, *RET*, and *ROS1*. UIP-negative cases were subcategorized based on smoking status: never smoker, ever smoker, and heavy smoker (≥40 pack-years [P.Y]).

おける高頻度変異遺伝子としては，*TP53* や *KRAS* などの代表的がん関連遺伝子と並び PSSGs の一つである *NKX2-1*（TTF-1 をコードする遺伝子）が同定された（Table 2）．これに端を発して PSSG 遺伝子変異の頻度，分布を調べた．UIP 合併を含む肺腺がんの症例で調べたところ，PSSG 遺伝子変異は，ほぼ相互排他的に分布した．また PSSG 遺伝子変異は，3′-UTR を含む領域の挿入・欠失変異が主たるものであった（Figure 2A）．また，PSSG 遺伝子変異は喫煙者のみならず UIP 合併者に統計学的に有意に多い（Figure 2B），すなわち UIP 合併肺腺がんを特徴づけるゲノム異常であることが示唆された．

先行研究からは PSSG 遺伝子変異は異常細胞増殖に促進的な影響を与えうると推定されたことから，臨床病理学的な特徴について検討した．*NKX2-1*，*SFTPA1*，*SFTPA2* 遺伝子の変異を有する症例では，その対応するタンパク質の発現低下を認めた．また PSSGs 遺伝子変異を有する腫瘍は病理学的に低分化傾向であった．先行研究では PSSG の生殖細胞系列変異が II 型肺胞上皮細胞の異形成をもたらす可能性も示唆されており，[25] PSSGs の体細胞変化が腫瘍の分化度の低下に寄与する可能性が示唆された．また UIP 合併肺腺がんにおいては PSSG 遺伝子変異を有する症例は統計学的に有意に術後の予後が不良であり，それらの変異が強い臨床的インパクトを示すことが判明し，バイオマーカーとしての可能性が示唆された（Figure 3）．

4. IP 合併肺がんの発がんメカニズム解明への課題

IP 合併肺発がんに関与する因子について，ゲノム解析からの知見を中心に概説した．最も興味深いのは，本邦を含む東アジア人の肺腺がんにおいて支配的なドライバーがん遺伝子異常である *EGFR* 遺伝子変異の割合が UIP 合併肺腺がんでは極めて少なく，既存のドライバー遺伝子異常に端を発するクローナルな増殖という理解では，この腫瘍の発生を説明できないことである．また，ゲノム網羅的な遺伝子変異解析から，UIP 合併肺腺がんに特徴的なゲノム異常の候補として PSSG 遺伝子変異の存在とその臨床的インパクトが明らかになった．しかし，未解明の点も残されている．

たとえば，IP 合併肺がんにおいてもう一つ高頻度の扁平上皮がんについては，基本的がんゲノム異常について

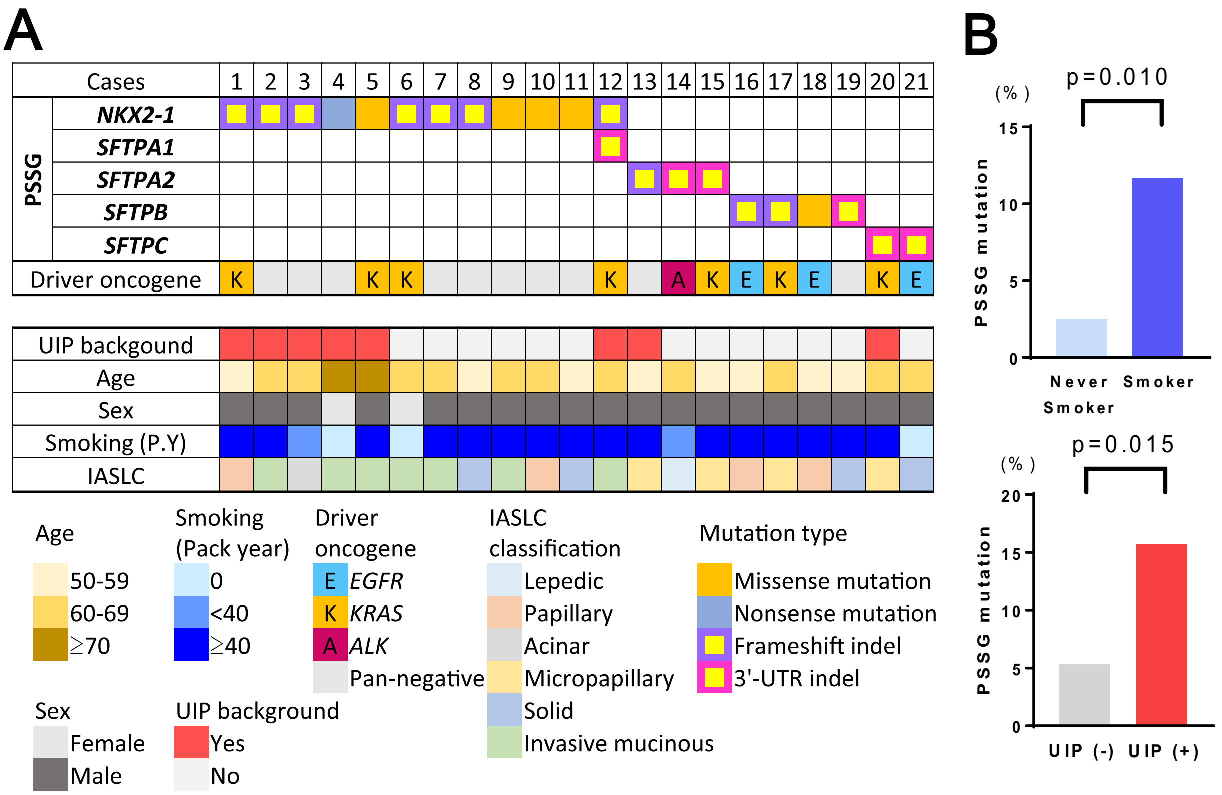

Figure 2. **(A)** Pulmonary surfactant system gene mutations and driver oncogene aberrations are shown for each case, along with the clinical characteristics. **(B)** Frequencies of PSSG mutations according to the smoking status and presence of usual interstitial pneumonia (UIP). *P* values were assessed by Fisher's exact test. IASLC, International Association for the Study of Lung Cancer; UTR, untranslated region.

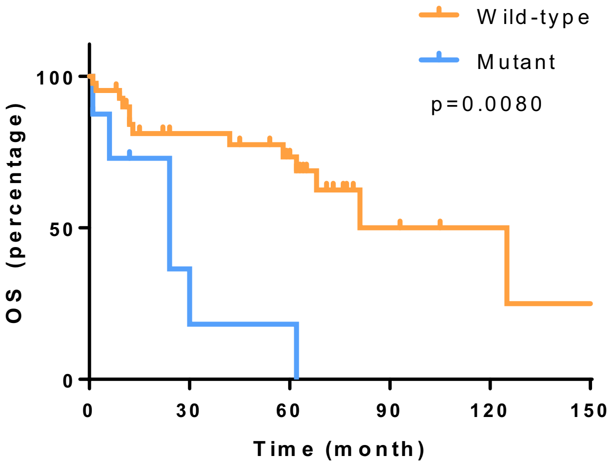

Figure 3. Kaplan-Meier curve showing the overall survival (OS) of patients with usual interstitial pneumonia (UIP)-positive lung adenocarcinoma with a PSSG mutation (mutant) and without a PSSG mutation (wild type). The p value was assessed using the log-rank test.

Table 2. Significantly Mutated Genes in UIP-positive Lung Adenocarcinomas

Population	Gene	q-value
UIP-positive cases	*TP53*	0
	KRAS	3.7×10^{-4}
	NKX2-1	1.9×10^{-2}

は報告がない．さらに UIP 合併肺腺がんの発生に重要と考えられる PSSG 遺伝子変異であるが，PSSG 遺伝子変異が対応するタンパクの発現量を規定するのか，また発現量の変化がどのようにがん促進的に働くのか，そのメカニズムについては明らかにできていない．また，発がん母地として考えられている IP そのものにもゲノム異常の蓄積がないのか，あるとすればどのような異常であるのかなど，解明するべき点は多い．本疾患の研究が今後進展することを期待しつつ，我々もこれらの課題の解明について尽力するつもりである．

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Subramanian J, Govindan R. Molecular genetics of lung cancer in people who have never smoked. *Lancet Oncol.* 2008;9:676-682.
2. Brown SW, Dobelle M, Padilla M, Agovino M, Wisnivesky JP, Hashim D, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Lung Cancer. A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2019;16:1041-1051.
3. Ogura T, Takigawa N, Tomii K, Kishi K, Inoue Y, Ichihara E, et al. Summary of the Japanese Respiratory Society statement for the treatment of lung cancer with comorbid interstitial pneumonia. *Respir Investig.* 2019;57:512-533.
4. Watanabe Y, Kawabata Y, Koyama N, Ikeya T, Hoshi E, Takayanagi N, et al. A clinicopathological study of surgically resected lung cancer in patients with usual interstitial pneumonia. *Respir Med.* 2017;129:158-163.
5. Honda T, Sakashita H, Masai K, Totsuka H, Motoi N, Kobayashi M, et al. Deleterious Pulmonary Surfactant System Gene Mutations in Lung Adenocarcinomas Associated With Usual Interstitial Pneumonia. *JCO Precision Oncology.* 2018:1-24.
6. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198:e44-e68.
7. Vancheri C, Failla M, Crimi N, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: a disease with similarities and links to cancer biology. *Eur Respir J.* 2010;35:496-504.
8. Tzouvelekis A, Gomatou G, Bouros E, Trigidou R, Tzilas V, Bouros D. Common Pathogenic Mechanisms Between Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Lung Cancer. *Chest.* 2019;156:383-391.
9. Hilberg F, Roth GJ, Krssak M, Kautschitsch S, Sommergruber W, Tontsch-Grunt U, et al. BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. *Cancer Res.* 2008;68:4774-4782.
10. Reck M, Kaiser R, Mellemgaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:143-155.
11. Armanios MY, Chen JJ, Cogan JD, Alder JK, Ingersoll RG, Markin C, et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2007;356:1317-1326.
12. Shiraishi K, Kunitoh H, Daigo Y, Takahashi A, Goto K, Sakamoto H, et al. A genome-wide association study identifies two new susceptibility loci for lung adenocarcinoma in the Japanese population. *Nat Genet.* 2012;44:900-903.
13. de-Torres JP, Sanchez-Salcedo P, Bastarrika G, Alcaide AB, Pío R, Pajares MJ, et al. Telomere length, COPD and emphysema as risk factors for lung cancer. *Eur Respir J.* 2017;49. pii: 1601521.
14. Demopoulos K, Arvanitis DA, Vassilakis DA, Siafakas NM, Spandidos DA. MYCL1, FHIT, SPARC, p16(INK4) and TP53 genes associated to lung cancer in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Cell Mol Med.* 2002;6:215-222.
15. Wang Y, Kuan PJ, Xing C, Cronkhite JT, Torres F, Rosenblatt RL, et al. Genetic Defects in Surfactant Protein A2 Are Associated with Pulmonary Fibrosis and Lung Cancer. *Am J Hum Genet.* 2009;84:52-59.
16. Nathan N, Giraud V, Picard C, Nunes H, Dastot-Le Moal F, Copin B, et al. Germline SFTPA1 mutation in familial idiopathic interstitial pneumonia and lung cancer. *Hum Mol Genet.* 2016;25:1457-1467.
17. Whitsett JA, Wert SE, Weaver TE. Diseases of pulmonary surfactant homeostasis. *Annu Rev Pathol.* 2015;10:371-393.
18. Imielinski M, Guo G, Meyerson M. Insertions and Deletions Target Lineage-Defining Genes in Human Cancers. *Cell.* 2017;168:460-472.e14.
19. Saito M, Shiraishi K, Kunitoh H, Takenoshita S, Yokota J, Kohno T. Gene aberrations for precision medicine against lung adenocarcinoma. *Cancer Sci.* 2016;107:713-720.
20. Fujimoto D, Tomii K, Otoshi T, Kawamura T, Tamai K, Takeshita J, et al. Preexisting interstitial lung disease is inversely correlated to tumor epidermal growth factor receptor mutation in patients with lung adenocarcinoma. *Lung Cancer.* 2013;80:159-164.
21. Kanaji N, Tadokoro A, Kita N, Murota M, Ishii T, Takagi T, et al. Impact of idiopathic pulmonary fibrosis on advanced non-small cell lung cancer survival. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016;142:1855-1865.
22. Masai K, Tsuta K, Motoi N, Shiraishi K, Furuta K, Suzuki S, et al. Clinicopathological, Immunohistochemical, and Genetic Features of Primary Lung Adenocarcinoma Occurring in the Setting of Usual Interstitial Pneumonia Pattern. *J Thorac Oncol.* 2016;11:2141-2149.
23. Hwang JA, Kim D, Chun SM, Bae S, Song JS, Kim MY, et al. Genomic profiles of lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Pathol.* 2018;244:25-35.
24. Bailey MH, Tokheim C, Porta-Pardo E, Sengupta S, Bertrand D, Weerasinghe A, et al. Comprehensive Characterization of Cancer Driver Genes and Mutations. *Cell.* 2018;173:371-385.e18.
25. Wallot M, Wagenvoort C, deMello D, Müller KM, Floros J, Roll C. Congenital alveolar proteinosis caused by a novel mutation of the surfactant protein B gene and misalignment of lung vessels in consanguineous kindred infants. *Eur J Pediatr.* 1999;158:513-518.