

肺末梢性乳頭腫における遺伝子変異解析：肺の乳頭腫は肺癌の前癌病変か？

愛知県がんセンター病院  
遺伝子病理診断部  
医長 佐々木英一

### 背景と目的

肺末梢性乳頭腫は細気管支内に発生する乳頭腫で、その上皮成分には、線毛細胞、粘液細胞、基底細胞が種々の割合で混在している。この乳頭腫の組織亜型は、扁平上皮の有無により、腺上皮性乳頭腫 (glandular papilloma)、または、扁平上皮腺上皮性混合型乳頭腫 (mixed squamous cell and glandular papilloma) の2つに分類される。近年、気道に発生する種々の乳頭腫病変ではその組織型に特徴的な遺伝子異常が見いだされているが<sup>1)</sup>、肺末梢性乳頭腫は発生頻度が少ないためか、これまで遺伝子変異の検討がほとんど行われておらず、その分子生物学的特徴は不明であった。そこで、肺末梢性乳頭腫の遺伝子異常を明らかにすることを目的に本研究を行った。

また、末梢性乳頭腫と同様の構成細胞からなる病変が細気管支周囲の肺泡領域に発生すると、細気管支腺腫 (Bronchiolar adenoma) という名称で近年呼ばれるようになったが、末梢性乳頭腫と細気管支腺腫との区別は定義上不明確である。そのため、末梢性乳頭腫の組織学的な疾患範囲、特に細気管支腺腫との異同、を明らかにすることも本研究の目的とした。

### 対象と方法

末梢性乳頭腫または細気管支腺腫の範疇と考えられる組織像を呈する肺の良性腫瘍 11 例を検討対象とした。いずれも手術にて切除された症例である。ホルマリン固定パラフィン包埋ブロックから未染標本を作製して腫瘍部から DNA 抽出し、次世代シーケンサーにて 23 の癌関連遺伝子について target DNA sequencing で変異検索を行った<sup>1)</sup>。また、気道に発生する乳頭腫病変では、HPV に関連するタイプのものも知られているため、HPV DNA test を行った<sup>1)</sup>。

## 結果

組織学的な評価により、4例が末梢性乳頭腫、5例が細気管支腺腫、と分類された。組織学的に、末梢性乳頭腫は気管支/細気管支内での顕著な乳頭状増殖と厚みのある上皮（厚さ：100 $\mu$ m以上）が特徴とする一方で、細気管支腺腫では細気管支周囲の肺泡領域での平坦な上皮増殖と末梢性乳頭腫に比べて薄い上皮（厚さ：50 $\mu$ m未満）を特徴としていた（図1）。また、末梢性乳頭腫の全ての症例において肺泡領域への進展が認められた。

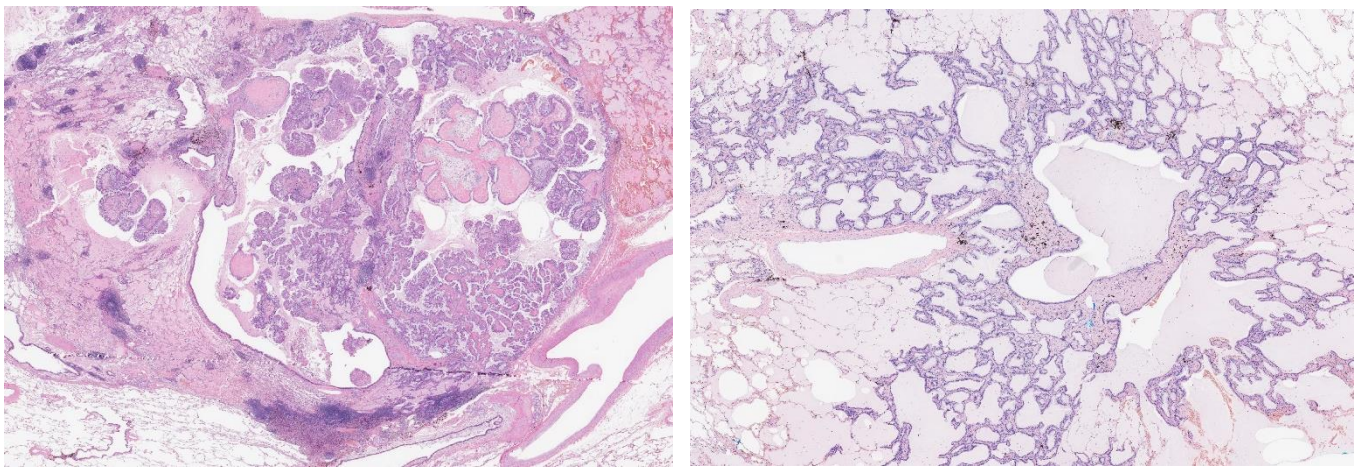


図1：末梢性乳頭腫（左）と細気管支腺腫（右）の組織像。

遺伝子解析にて、末梢性乳頭腫4例では *BRAF* 変異が3例、*HRAS* 変異が残りの1例に認められた。さらに、その4例すべてで *AKT1* の同時変異が認められた。細気管支腺腫では、*BRAF* 変異が1例、*EGFR* 変異が1例、*KRAS* 変異が1例、*HRAS* 変異が1例、残りの1例では変異は検出されなかった。*AKT1* の同時変異は細気管支腺腫では検出されなかった。

残りの2例は、細気管支内での増殖が目立たなかったため、当初の組織学的評価では細気管支腺腫と分類した。しかしながら、乳頭状増殖と上皮の厚みの点では末梢性乳頭腫に類似しており、遺伝子検索ではその2例とも *BRAF* と *AKT1* の同時変異を有していたことから、末梢性乳頭腫に分類されるべき病変であると考えられた。

組織学的評価と遺伝子解析の結果をふまえて、今回検討した11症例において、最終的に6例が末梢性乳頭腫、5例が細気管支腺腫と考えられた。両者における

遺伝子解析の結果を図2にまとめた。なお、いずれの症例においても HPV DNA は検出されなかった。

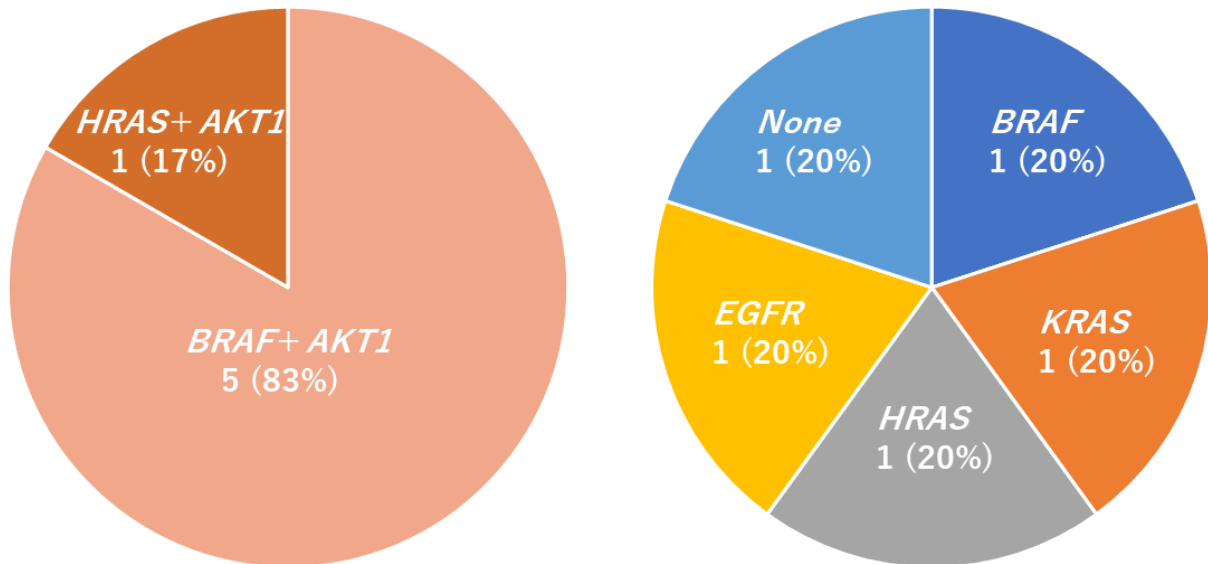


図2：末梢性乳頭腫（n=6）（左）と細気管支腺腫（n=5）（右）における遺伝子変異。

### 結語

末梢性乳頭腫は細気管支内での増殖を基本とするが、周囲の肺泡領域へも進展するほか、腫瘍の増殖に伴って細気管支領域の既存の組織構築の改変を伴う。そのため、末梢性乳頭腫と細気管支腺腫を腫瘍の局在によって区別することは難しい場合が少なくないと考えられる。腫瘍の局在よりもむしろ、乳頭状構築と厚みのある上皮の存在が末梢性乳頭腫を示唆する組織学的特徴であり、末梢性乳頭腫は遺伝子異常としては *AKT1* 変異を特徴とする腫瘍であることが示唆された。末梢性乳頭腫自体は良性腫瘍であるが、悪性化をきたした症例の報告もある。末梢性乳頭腫の悪性化のしやすさ、悪性化のメカニズムに関しては今後のさらなる検討が必要である。

### 文献

1. Sasaki E, Masago K, Fujita S, Hanai N, Yatabe Y. Frequent *KRAS* and *HRAS* mutations in squamous cell papillomas of the head and neck. *J Pathol Clin Res.* 2020; 6: 154-159.

2. Sasaki E, Masago K, Fujita S, Iwakoshi A, Kuroda H, Hosoda W. AKT1 Mutations in Peripheral Bronchiolar Papilloma: Glandular Papilloma and Mixed Squamous Cell and Glandular Papilloma Is Distinct From Bronchiolar Adenoma. *Am J Surg Pathol.* 2021; 45: 119-126.

### 論文発表

本研究の結果は英文雑誌（American Journal of Surgical Pathology）に掲載された。

(Sasaki E, Masago K, Fujita S, Iwakoshi A, Kuroda H, Hosoda W. AKT1 Mutations in Peripheral Bronchiolar Papilloma: Glandular Papilloma and Mixed Squamous Cell and Glandular Papilloma Is Distinct From Bronchiolar Adenoma. *Am J Surg Pathol.* 2021; 45: 119-126.)