

令和 2 年 5 月 28 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(B) (海外学術調査)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H05832

研究課題名(和文)チェルノブイリ周辺国における非放射線誘発小児・若年者甲状腺がんの分子疫学調査研究

研究課題名(英文)Molecular epidemiological study of radiation-free pediatric and adolescent thyroid cancers around the Chernobyl area.

研究代表者

光武 範史 (MITSUTAKE, Norisato)

長崎大学・原爆後障害医療研究所・教授

研究者番号：50404215

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：チェルノブイリ周辺国の連携機関の研究者らと共同で、放射線非被ばく(散発性)小児甲状腺がん症例を収集し、これまでに収集した放射線誘発小児甲状腺がん、被ばくしたががんを発症しなかったコントロール集団とあわせ、甲状腺がんの発症と関連する遺伝子多型の解析を行った。その結果、14番染色体NKX2-1(PTCSC3)ローカスのrs944289は、放射線か散発性か発症誘因によって関連に違いが見られることが示唆された。一方、2番染色体のDIRC3ローカスのrs11693806は、発症年齢によって関連に差があることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

チェルノブイリ原発事故後に発生した小児甲状腺がんは、放射線誘発であることが確かな非常に貴重な症例群である。これら試料を解析することによって、放射線誘発がんへの理解が進むものと考えられる。本研究の発症リスクに関連する遺伝子多型の研究によって、放射線誘発甲状腺がんの発症分子メカニズムに、散発性との違いが存在することが示唆され、被ばくによる発がん機序の解明につながる結果が得られた。

研究成果の概要(英文)：In collaboration with researchers from associating institutions in the countries surrounding Chernobyl, we collected radiation-free (sporadic) pediatric thyroid cancer cases and analyzed their genetic polymorphisms associated with the risk of thyroid cancer development, together with previously collected radiation-induced pediatric thyroid cancer and a control population that was exposed but did not develop cancer. The results suggest that rs944289 at the NKX2-1 (PTCSC3) locus on chromosome 14 showed difference in association depending on whether it is radiogenic or sporadic (etiology-dependent). On the other hand, the association between rs11693806 at the DIRC3 locus on chromosome 2 and cancer development was suggested to be different depending on age of onset (age-dependent).

研究分野：分子疫学、内分泌学、放射線影響学

キーワード：甲状腺がん チェルノブイリ 分子疫学 遺伝子多型

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) チェルノブイリ原発事故後、放射能汚染地域で短半減期放射性ヨウ素による小児甲状腺がんが多発した。研究代表者は、これまでに収集された上記放射線誘発甲状腺がんとコントロール(同地域に住み、同様に被ばくしたと考えられるががんを発症しなかった集団)のゲノム DNA を収集し、遺伝子多型に関する解析を行ってきた。

(2) これまでに、ゲノムワイド関連解析によって、9 番染色体の FOXE1 (PTCSC2) 遺伝子近傍の一塩基多型 rs966512 がチェルノブイリ甲状腺がんの発症と関連することを明らかにした。この多型は散発性成人甲状腺がんでも関連が認められ、放射線誘発がんの特徴的ではなかった。一方、14 番染色体の NKX2-1 (PTCSC3) 遺伝子近傍の rs944289 に関しては、散発性成人甲状腺がんでは関連が認められたものの、チェルノブイリ小児がんではその関連は明らかではなかった。

(3) しかし、チェルノブイリ小児がんと散発性成人がんでは誘因以外にも発症年齢の違いがあり、関連する遺伝子多型が誘因による違いか、発症年齢による違いかが不明である。また、上記以外でも甲状腺がんの発症と関連する様々な多型が報告されてきたが、それらがチェルノブイリ小児甲状腺がんでも関連が見られるのかどうかは明らかでなかった。

2. 研究の目的

(1) チェルノブイリ周辺 3 カ国(ベラルーシ、ウクライナ、ロシア)の連携拠点(主に、ミンスクがんセンター、ウクライナ内分泌代謝研究所、オブニンスク医学放射線研究所)より、散発性小児甲状腺がん症例を収集する。

(2) 上記症例のゲノム DNA を用い、これまでにチェルノブイリ小児甲状腺がん、コントロールにおいて解析した遺伝子多型の遺伝子型を決定し、散発性小児甲状腺がん発症における関連の有無を明らかにする。

(3) 近年、甲状腺がん発症との関連が明らかになった複数の多型に関して、チェルノブイリ小児がん、コントロール、上記散発性小児がんにおける解析を行い、発症誘因と関連する多型、発症年齢と関連する多型の有無を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 研究代表者、分担者は主として東京 フランクフルト経由でミンスク、キエフ、モスクワへ移動し、現地の連携研究拠点の共同研究者の協力のもと、症例のリクルートを行った。ミンスク市には長崎大学代表部が設置されており、現地スタッフによって必要な契約、事務手続きを行った。

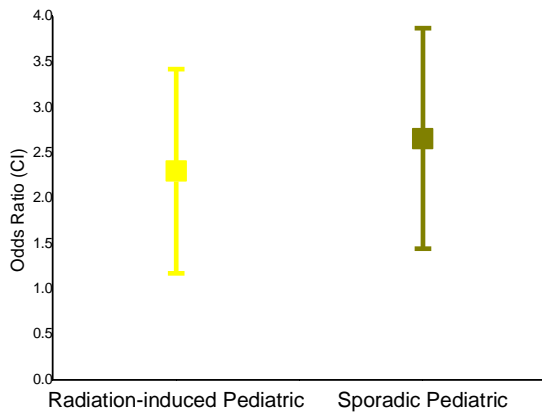
(2) 現地では、試料収集の技術的な指導を行い、得られる DNA の質・量の安定化に努めた。ベラルーシでは国外への生体試料の持ち出しのため、保健省の許可を取得した。

(3) 収集したゲノム試料は日本に持ち帰り、TaqMan プローブとリアルタイム PCR 装置を用いジェノタイピングを行った。以前に行ったゲノムワイド関連解析の結果を含め、統計学的な解析を行った。

(4) 遺伝子多型について、放射線被ばく小児がん群とコントロールとの比較解析、散発性小児がん群とコントロールとの比較解析を行った。症例はすべて 18 歳未満で発症した症例。対数加法回帰モデル(false discovery model/non-adjusted)で解析した結果を示す。

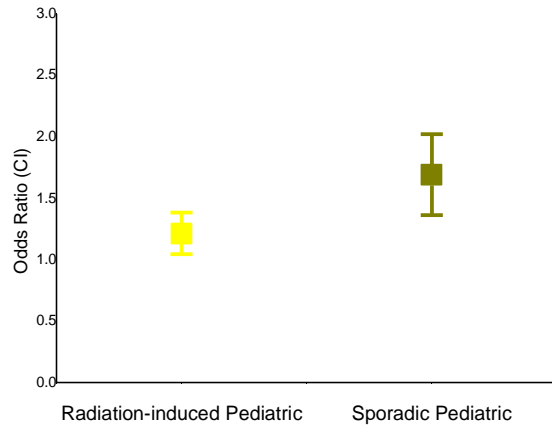
4. 研究成果

(1) 9 番染色体の FOXE1 (PTCSC2) 近傍の rs966512 について：本多型は、成人散発性甲状腺がんで見られ、これまでのところオッズ比が最も高い。以前の研究成果で、この多型はチェルノブイリ小児甲状腺がんでも有意な関連があることを報告した。

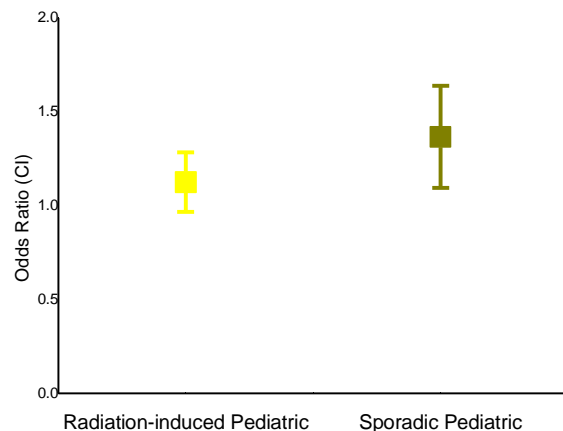


今回収集した散発性小児甲状腺がんにおいても、コントロールと比較し、有意な関連が見られた。放射線誘発小児がん vs コントロールでは、オッズ比 1.56, 95%信頼区間 (1.33-1.82), $p=2.69E-08$ であり、散発性小児がん vs コントロールでは、オッズ比 2.11, 95%信頼区間 (1.73-2.58), $p=2.65E-13$ であった (左図)。このことは、この rs965513 では、発症誘因によらず、関連があるという結果であった。

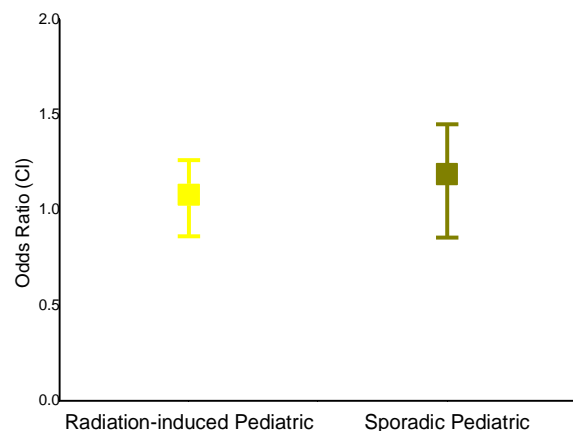
(2) 8 番染色体の NRG1 近傍の rs2439302 について：本多形は最近甲状腺がん発症との関連が報告されたものである。結果は、放射線誘発小児がん vs コントロールでは、オッズ比 1.22, 95%信頼区間 (1.05-1.42), $p=0.01$ であり、散発性小児がん vs コントロールでは、オッズ比 1.73, 95%信頼区間 (1.43-2.11), $p=3.11E-08$ であった (右図)。このことは、この rs2439302 においても、発症誘因によらず、関連があるという結果であった。



(3) 一方、14 番染色体の NKX2-1 (PTCSC3) ローカスの rs944289 は、これまでの研究では、散発性成人がんでは有意な関連があり、チェルノブイリ小児がんでは有意な関連が認められなかったものである。今回の研究の結果、放射線誘発小児がん vs コントロールでは、オッズ比 1.13, 95%信頼区間 (0.97-1.31), $p=0.13$ であり、散発性小児がん vs コントロールでは、オッズ比 1.34, 95%信頼区間 (1.10-1.63), $p=0.005$ であった (右図)。rs944289 は、放射線誘発がんでは関連が見られず、他の研究成果もあわせると、散発性がんでは年齢によらず関連が見られるという結果であった。つまり、がんの発症誘因によって関連に違いが見られる遺伝子多型となった。これは、放射線誘発がんの発症機序を研究する上で、非常に重要な結果であることが示唆される。このローカスには PTCSC3 というノンコーディング RNA がコードされており、今後はこれらノンコーディング RNA の機能を明らかにしていく必要があると考えられた。



(4) 2 番染色体の DIRC3 ローカスの rs11693806 について：この多型も比較的最近、成人散発性甲状腺がんとの関連が報告されたものである。本研究の結果は、放射線誘発小児がん vs コントロールでは、オッズ比 1.08, 95%信頼区間 (0.90-1.30), $p=0.41$ であり、散発性小児がん vs コントロールでは、オッズ比 1.16, 95%信頼区間 (0.93-1.44), $p=0.19$ であり (右図)、両解析ともに有意な関連は認められなかった。成人散発性がんでは関連が見られることより、この遺伝子多型は、発症年齢の違いによって関連に差が見られるものであることが示唆された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Otsubo Ryota, Mussazhanova Zhanna, Akazawa Yuko, Sato Ayako, Matsuda Katsuya, Matsumoto Megumi, Yano Hiroshi, Matsuse Michiko, Mitsutake Norisato, Ando Takao, Niino Daisuke, Nagayasu Takeshi, Nakashima Masahiro	4. 巻 31
2. 論文標題 Sporadic pediatric papillary thyroid carcinoma harboring the ETV6/NTRK3 fusion oncogene in a 7-year-old Japanese girl: a case report and review of literature	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism	6. 最初と最後の頁 461 ~ 467
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1515/jpem-2017-0292	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimura Kazuhiro, Shibata Hironori, Mizuno Yusuke, Amano Naoko, Hoshino Ken, Kuroda Tatsuo, Kameyama Kaori, Matsuse Michiko, Mitsutake Norisato, Sugino Kiminori, Yoshimura?Noh Jaeduk, Hasegawa Tomonobu, Ishii Tomohiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Rapid Growth and Early Metastasis of Papillary Thyroid Carcinoma in an Adolescent Girl with Graves' Disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hormone Research in Paediatrics	6. 最初と最後の頁 1 ~ 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000491102	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Iyama Keita, Matsuse Michiko, Mitsutake Norisato, Rogounovitch Tatiana, Saenko Vladimir, Suzuki Keiji, Ashizawa Mai, Ookouchi Chiyo, Suzuki Satoshi, Mizunuma Hiroshi, Fukushima Toshihiko, Suzuki Shinichi, Yamashita Shunichi	4. 巻 27
2. 論文標題 Identification of Three Novel Fusion Oncogenes, SQSTM1/NTRK3, AFAP1L2/RET, and PPF1BP2/RET, in Thyroid Cancers of Young Patients in Fukushima	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Thyroid	6. 最初と最後の頁 811 ~ 818
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/thy.2016.0673	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsuse M, Yabuta T, Saenko V, Hirokawa M, Nishihara E, Suzuki K, Yamashita S, Miyauchi A, Mitsutake N	4. 巻 7
2. 論文標題 TERT promoter mutations and Ki-67 labeling index as a prognostic marker of papillary thyroid carcinomas: combination of two independent factors	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 41752
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep41752	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Nikitski AV, Rogounovitch TI, Bychkov A, Takahashi M, Yoshiura KI, Mitsutake N, Kawaguchi T, Matsuse M, Drozd VM, Demidchik Y, Nishihara E, Hirokawa M, Miyauchi A, Rubanovich AV, Matsuda F, Yamashita S, Saenko VA	4. 巻 27
2. 論文標題 Genotype Analyses in the Japanese and Belarusian Populations Reveal Independent Effects of rs965513 and rs1867277 but Do Not Support the Role of FOXE1 Polyalanine Tract Length in Conferring Risk for Papillary Thyroid Carcinoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Thyroid	6. 最初と最後の頁 224-235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/thy.2015.0541	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Suzuki Keiji, Saenko Vladimir, Yamashita Shunichi, Mitsutake Norisato	4. 巻 11
2. 論文標題 Radiation-Induced Thyroid Cancers: Overview of Molecular Signatures	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1290 ~ 1290
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers11091290	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Aya, Matsuse Michiko, Saenko Vladimir, Nakao Tomoe, Yamanouchi Kosho, Sakimura Chika, Yano Hiroshi, Nishihara Eijun, Hirokawa Mitsuyoshi, Suzuki Keiji, Miyauchi Akira, Eguchi Susumu, Yoshiura Ko-ichiro, Yamashita Shunichi, Nagayasu Takeshi, Mitsutake Norisato	4. 巻 29
2. 論文標題 TERT mRNA Expression as a Novel Prognostic Marker in Papillary Thyroid Carcinomas	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Thyroid	6. 最初と最後の頁 1105 ~ 1114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/thy.2018.0695	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Meng Zhaowei, Matsuse Michiko, Saenko Vladimir, Yamashita Shunichi, Ren Peng, Zheng Xiangqian, Jia Qiang, Tan Jian, Li Ning, Zheng Wei, Zhao Li, Mitsutake Norisato	4. 巻 71
2. 論文標題 TERT promoter mutation in primary papillary thyroid carcinoma lesions predicts absent or lower 131i uptake in metastases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 IUBMB Life	6. 最初と最後の頁 1030 ~ 1040
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/iub.2056	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Shiraiwa Ken, Matsuse Michiko, Nakazawa Yuka, Ogi Tomoo, Suzuki Keiji, Saenko Vladimir, Xu Shuhang, Umezawa Kazuo, Yamashita Shunichi, Tsukamoto Kazuhiro, Mitsutake Norisato	4. 巻 29
2. 論文標題 JAK/STAT3 and NF- B Signaling Pathways Regulate Cancer Stem-Cell Properties in Anaplastic Thyroid Cancer Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Thyroid	6. 最初と最後の頁 674 ~ 682
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/thy.2018.0212	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 田中 彩、松瀬 美智子、サエンコ ウラジミール、中尾 朋恵、山之内 孝彰、崎村 千香、矢野 洋、西原 永潤、廣川 満良、鈴木 啓司、宮内 昭、江口 晋、永安 武、山下 俊一、光武 範吏
2. 発表標題 甲状腺乳頭癌におけるTERTプロモーター変異のアレル頻度・TERT mRNA発現と予後との関連性について
3. 学会等名 第61回日本甲状腺学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 光武 範吏、松瀬 美智子、Vladimir Saenko、鈴木 眞一、山下 俊一
2. 発表標題 福島で見られる若年者甲状腺癌の分子病態
3. 学会等名 第61回日本放射線影響学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Rogounovitch TI, Saenko VA, Leonava TA, Drozd VM, Takahashi M, Kawaguchi T, Mitsutake N, Matsuda F, Yamashita S
2. 発表標題 The DIRC3 SNP does not associate with the risk for radiation-related thyroid cancer in children in contrast to other age or exposure-status groups from Belarus
3. 学会等名 第61回日本放射線影響学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 光武 範史、松瀬 美智子、Vladimir Saenko、鈴木 眞一、山下 俊一
2. 発表標題 小児・若年者甲状腺癌における遺伝子変異：放射線誘発と散発性の違いについて
3. 学会等名 第52回日本小児内分泌学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 ログノビッチ タチアナ、サエンコ ウラジミール、Leonava Tatsiana、Drozd Valentina、高橋めい子、川口喬久、光武範史
2. 発表標題 Is the common SNP rs966423 at chromosome 2q35 etiology-specific and confers risk for sporadic thyroid cancer only?
3. 学会等名 第60回 日本甲状腺学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 井山慶大、光武範史、松瀬美智子、タチアナ ログノビッチ、ウラジミール サエンコ、鈴木啓司、芦澤 舞、大河内千代、鈴木 聡、水沼 廣、福島俊彦、鈴木眞一、山下俊一
2. 発表標題 福島の小児および思春期の甲状腺乳頭癌における新規融合癌遺伝子の同定
3. 学会等名 第90回 日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 ニキツキ アリャクサンドル、サエンコ ウラジミール、ログノビッチ タチアナ、ピチコブ アンドレイ、高橋めい子、吉浦孝一郎、光武範史、川口喬久、松瀬美智子、ドロズド ワレンチナ、デミドチック ユリ、西原永潤、廣川満良、宮内 昭、ルバノビッチ アレクサンドル、松田文彦、山下俊一
2. 発表標題 Genotype analyses in the Japanese and Belarusian populations reveal independent effects of rs965513 and rs1867277 but do not support the role of FOXE1 polyalanine tract length in conferring risk for papillary thyroid carcinoma
3. 学会等名 日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 光武範史, 松瀬美智子, 藪田智範, Saenko Vladimir, 西原永潤, 廣川満良, 宮内 昭, 山下俊一
2. 発表標題 甲状腺乳頭癌における遺伝子変異と悪性度・予後との関連
3. 学会等名 日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 光武範史, 松瀬美智子, 藪田智範, Vladimir Saenko, 西原永潤, 廣川満良, 宮内 昭, 山下俊一
2. 発表標題 甲状腺乳頭癌における悪性度・予後を規定する遺伝子変異
3. 学会等名 日本内分泌外科学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 光武範史, 松瀬美智子, 藪田智範, Vladimir Saenko, 西原永潤, 廣川満良, 宮内 昭, 山下俊一
2. 発表標題 甲状腺乳頭癌における分子マーカーによるリスク分類
3. 学会等名 日本甲状腺外科学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Norisato Mitsutake
2. 発表標題 Genetic changes associated with the aggressiveness of thyroid cancer
3. 学会等名 MMCOD 85th Anniversary Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 光武 範吏
2. 発表標題 甲状腺乳頭癌の幅広い悪性度と関連する遺伝子異常
3. 学会等名 第23回 日本臨床内分泌病理学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Saenko Vladimir
2. 発表標題 Childhood thyroid cancer in Chernobyl: implications for Fukushima
3. 学会等名 第43回 日本乳腺甲状腺超音波医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 光武 範吏
2. 発表標題 甲状腺癌の悪性度と関連する遺伝子異常
3. 学会等名 第62回 日本甲状腺学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松瀬 美智子, 田中 彩, 三嶋博之, 吉浦 孝一郎, Vladimir Saenko, 鈴木 啓司, 光武 範吏
2. 発表標題 甲状腺乳頭癌におけるTERTプロモーター領域のメチル化とmRNA発現の検討
3. 学会等名 第62回 日本甲状腺学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	高村 昇 (TAKAMURA Noboru) (30295068)	長崎大学・原爆後障害医療研究所・教授 (17301)	
研究分担者	サエンコ ウラジミール (SAENKO Vladimir) (30343346)	長崎大学・原爆後障害医療研究所・准教授 (17301)	
研究分担者	ログノビッチ タチアナ (ROGOUNOVITCH Tatiana) (30423643)	長崎大学・原爆後障害医療研究所・客員研究員 (17301)	
研究分担者	高橋 純平 (TAKAHASHI Jumpei) (50574026)	長崎大学・グローバル連携機構・助教 (17301)	