

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19790263
 研究課題名（和文） 原爆被爆者乳癌における HER-2 遺伝子異常と遺伝子不安定性についての
 特徴解析
 研究課題名（英文） Analysis for significance of HER2 oncogene amplification and genomic
 instability in breast cancer from atomic bomb survivors.
 研究代表者
 メールマノフ セリック（MEIRMANOV SERIK）
 長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教
 研究者番号：20423642

- 1) 研究成果の概要：被爆者には乳癌リスクの上昇に加え、HER-2 と C-MYC がん遺伝子増幅が高頻度であることが判明した。様々な腫瘍でがん遺伝子増幅が知られていてゲノム不安定性が関与している。放射線は線量依存性に DNA 二重鎖切断を引き起こし、切断された DNA は修復機構により再結合するが、修復メカニズムはエラーも起こす。そのため遺伝子の再配列や増幅が生じると考えられる。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,800,000	0	1,800,000
2008 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	420,000	3,620,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・人体病理学

キーワード：放射線、乳癌、被爆者、遺伝子増幅、ゲノム不安定性

1. 研究開始当初の背景

被爆者での発癌リスクが被爆 60 年以上が経過した現在においても持続しているメカニズムについては不明である。我々は最近、FISH 法を用いることで放射線誘発甲状腺癌に RET 遺伝子増幅を見出した。癌原遺伝子の増幅は進行した固形癌でよく観察され、乳癌での HER-2、卵巣癌での HER-2、神経芽細胞腫での N-MYC、肺小細胞癌での C-MYC

の増幅は予後不良因子として知られ、遺伝子不安定性と関連する。甲状腺乳頭癌での RET 遺伝子増幅は新規異常であり、放射線関連癌の遺伝子不安定性に基づく現象と推察する。被爆者乳癌は甲状腺癌同様、原爆放射線との因果関係の知られる代表的固形癌である。本研究では被爆者乳癌での癌原遺伝子異常と遺伝子不安定性の解析を試みる。

2. 研究の目的

被爆者乳腺上皮での遺伝子不安定性（易腫瘍発生性）の程度や、被爆者乳癌での HER-2 および C-MYC 遺伝子増幅の特徴と放射線被曝との関係を明らかにする

3. 研究の方法

1) 被爆者乳癌組織の収集

2) 乳癌の病理組織学的再検討：乳癌の病理診断、腫瘍の大きさ、リンパ節転移の有無、組織学的異型度を再検討する。

3) HER-2 / C-MYC 遺伝子増幅の FISH 解析と原爆放射線との相関解析：HER-2 や C-MYC 異常と被爆距離との相関を統計学的に解析する。

4) HER-2、estrogen receptor (ER) と progesterone receptor (PgR) の免疫組織化学

5) ゲノム修復関連蛋白の免疫組織化学：癌周囲の非腫瘍部乳腺上皮での 53BP1 フォーカス発現を免疫染色で定量する。他のゲノム修復関連蛋白リン酸化 ATM、リン酸化 H2AX の発現についても同様に解析する。これらの発現の程度を背景組織での遺伝子不安定性の指標として、被爆距離や被爆時年齢との相関解析を行う。

4. 研究成果

1) 被爆者乳癌組織の収集：1968 年から 1999 年の間に 593 例の直爆被爆者が乳癌組織登録され、被爆距離 1km 減少毎のハザード比は 1.47 (95%CI:1.30-1.66) であった。長崎大学附属病院で病理診断された浸潤性乳癌、近距離被曝群 (1.5km 以内) 35 例、遠距離被曝群 (1.5km 以遠) 32 例、年齢および切除年代を一致させた非被爆者対照群 30 例の保存パラフィンブロックを収集した。

2) 乳癌の病理組織学的再検討と被爆との関連：組織学的異型度は近距離群、遠距離群、対照群の順に有意に ($p=0.0022$) 高く、被爆距離との有意な関連がみられた。一方、腫瘍の大きさまたはリンパ節転移と被爆距離との間に優位な関連は認めなかった。

3) がん遺伝子増幅の FISH 解析と被爆および臨床病理学的事項との関連 (表 1、2)：67 例の乳癌組織検体を解析した結果、C-MYC 増幅頻度は近距離被爆者群 56.5%、遠距離被爆者群 18.5%、非被爆者群 14.3% であり、近距離群で有意に ($p=0.0128$) 高率であった。HER-2 と C-MYC 共増幅率は近距離群 42.1% (図 1)、遠距離群 6.3% (図 2)、非被爆者群 4.8% であり、近距離群で有意に ($p=0.0214$) 高率であった。多変量解析では、近距離被曝は C-MYC 増幅 [オッズ比 (OR)：0.59, 95%CI: 0.28-0.99] および共増幅 (OR: 0.17, 95%CI: 0.01- 0.63) の有意な危険因子であった。同様に若年発症は C-MYC 増幅 (OR: 0.89, 95%CI: 0.78-0.99) および共増幅 (OR: 0.79, 95%CI: 0.58-0.96) の、組織学的高異型度は HER2 増幅 (OR: 1.78, 95%CI: 1.06-3.37)、C-MYC 増幅 (OR: 1.99, 95%CI: 1.07-4.01) および共増幅 (OR: 8.63, 95%CI: 1.77-147) の有意な危険因子であることが判明した。

図 1

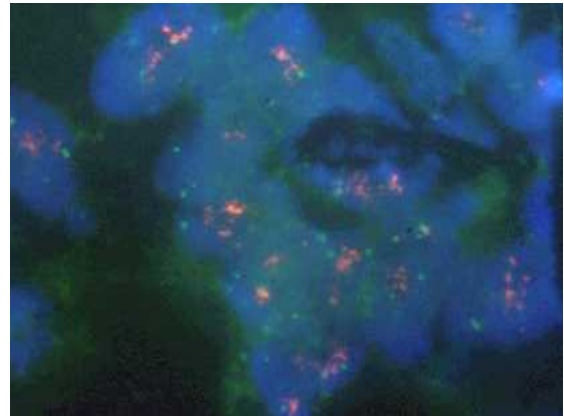


図 2

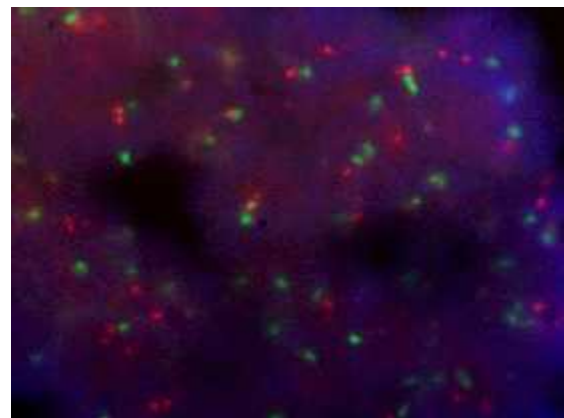


表1 固形がんでのHER2とC MYC 遺伝子の増幅頻度

		HER2 (%)	C MYC (%)	共増幅 (%)
既報告	乳がん	15 35	13 30	2.4 9.5
	卵巣がん	9 32	8 28	
	肺小細胞がん		13 23	
	肺非小細胞がん	2 23	5 12	
	胃がん	8 10	3 14	
	結腸直腸がん	1 3		
	膀胱がん	3 7	0 3	
	前立腺がん	0 44	0 8	
	子宮体がん		0 18	
	本解析結果	対照群	18.5	14.3
遠距離被爆群		31.6	29.4	6.3
近距離被爆群		50.0	56.5	42.1

表2 被爆者乳がんにおけるがん遺伝子増幅に対する各因子の影響：多変量解析結果

	HER2 増幅		C MYC 増幅			共増幅	
	Odds 比	95%CI	Odds 比	95%CI	Odds 比	95%CI	
被爆距離	0.71	0.38 1.15	0.59	0.28 0.99	0.17	0.01 0.63	
被爆時年齢	1.11	0.99 1.30	1.06	0.92 1.22	1.16	0.91 1.52	
診断時年齢	0.92	0.82 1.01	0.89	0.78 0.99	0.79	0.58 0.96	
腫瘍径	1.04	0.97 1.13	1.07	0.99 1.17	1.10	0.97 1.30	
異型度	1.78	1.06 3.37	1.99	1.07 4.61	8.63	1.77 147	

4) HER-2、ER と PgR の免疫組織化学：HER2 増幅と HER2 免疫染色結果との間には有意な正の相関を認め、HER2 遺伝子増幅とホルモン受容体発現との間には有意な負の相関を認めた。さらに、遺伝子増幅とホルモン受容体発現との間には有意な負の相関を認めた。

5) 被爆者には乳癌リスクの上昇に加え、HER-2 と C-MYC がん遺伝子の共増幅率が高頻度であることが判明した。乳癌は放射線の関与の知られる固形がんである。様々な腫瘍でがん遺伝子増幅が知られていてゲノム不安定性が関与している。放射線は線量依存性に DNA 二重鎖切断を引き起こし、切断された DNA は修復機構により再結合するが、修復メカニズムはエラーも起こす。そのため遺伝子の再配列や増幅が生じると考えられる。最近、

近距離被爆者皮膚にゲノム修復関連蛋白 53BP1 核内フォーカスの増加を見いだした。放射線被曝による晩発影響としてのゲノム不安定性の存在が示唆される。

5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計5件)

Miura S, Nakashima M, Ito M, Kondo H, Meirmanov S, Hayashi T, Soda M, Matsuo T, Sekine I. Significance of HER2 and C-MYC oncogene amplifications in breast cancer in atomic bomb survivors: associations with radiation exposure and histological grade. Cancer 112:2143 - 2151,2008

Nakashima M, Suzuki K, Meirmanov S, Naruke Y, Matsuu-Matsuyama M, Shichijo

K, Saenko V, Kondo H, Hayashi T, Ito M, Yamashita S, Sekine I. Foci formation of P53-binding protein 1 in thyroid tumors: activation of genomic instability during thyroid carcinogenesis. Int J Cancer, 122:1082-1088, 2008, 有

Abrosimov A, Saenko V, Meirmanov S, Nakashima M, Rogounovitch T, Shkurko O, Lushnikov E, Mitsutake N, Namba H, Yamashita S, The cytoplasmic expression of MUC1 in papillary thyroid carcinoma of different histological variants and its correlation with cyclin D1 overexpression. Endocr Pathol, 18:68-75, 2007, 有

Kumagai A, Namba H, Akanov Z, Saenko VA, Meirmanov S, Ohtsuru A, Yano H, Maeda S, Anami M, Hayashi T, Ito M, Sagandikova S, Eleubaeva Z, Mussinov D, Espenbetova M, Yamashita S, Clinical implications of pre-operative rapid BRAF analysis for papillary thyroid cancer. Endocr J, 54:399-405, 2007, 有

Nakashima M, Takamura N, Namba H, Saenko V, Meirmanov S, Matsumoto N, Hayashi T, Maeda S, Sekine I, RET oncogene amplification in thyroid cancer: correlations with radiation-associated and high-grade malignancy. Hum Pathol, 38:621-628, 2007, 有

〔学会発表〕(計4件)

メイルマノフ セリック, MCM2 overexpression in thyroid papillary micro carcinoma: correlation with cyclin D1 expression, size and histology. 第51回日本甲状腺学会, 2008年11月, 宇都宮

Meirmanov S, Minichromosome maintenance protein 2 (MCM2) overexpression in thyroid papillary carcinoma. 第97回日本病理学会総会, 2008年5月, 金沢

Aikan Akanov, Atomic bomb disease and public health development. 長崎大学 GCOE プログラム「放射線健康リスク制御国際戦略点」第一回国際シンポジウム, 2008年1月, 長崎

セリックメイルマノフ, ディミトリ ランツプ, 中島正洋, アレクサンドル アブロシモフ, 関根一郎: Minichromosome maintenance protein 2 (MCM2) overexpression in Thyroid Papillary Microcarcinoma. 第96回日本病理学会総会, 2007年3月, 大坂

6. 研究組織

(1) 研究代表者

メイルマノフ セリック (MEIRMANOV SERIK)
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・助教
研究者番号: 20423642

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者