

令和 5 年 4 月 30 日現在

機関番号：82606

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K16583

研究課題名（和文）再発甲状腺癌を用いた未分化癌転化予測因子の新規確立

研究課題名（英文）Development of a novel predicting factor for anaplastic transformation with the recurrent thyroid cancer

研究代表者

大館 徹 (Odate, Toru)

国立研究開発法人国立がん研究センター・中央病院・がん専門修練医

研究者番号：20813249

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究では長い期間にわたってリンパ節再発を繰り返す甲状腺乳頭癌の中で最終的に未分化癌へと転化した症例に注目し、一連の経過における組織像や遺伝子異常の変化について解析を行なった。その結果、未分化癌発生においてTERTプロモーター遺伝子変異が重要な点、それらが比較的早期の段階で獲得されていること、さらに再発乳頭癌において未分化癌転化を生じる場合、未分化癌転化に先行して低分化な組織像を呈することが多いことがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

甲状腺乳頭癌は予後の良い癌である一方で未分化癌は生存期間中央値がせいぜい19ヶ月程度とされる非常に予後の悪い癌である。本研究では乳頭癌再発を繰り返す患者において未分化癌転化を起こしやすい患者群を明らかにすることによって、これらハイリスクグループに属する患者群を抽出し、より厳重なフォローアップを行うなどの日常臨床への対応方法に関する根拠を与えた。

研究成果の概要（英文）：Most anaplastic thyroid carcinomas (ATCs) arise from papillary thyroid carcinoma (PTC). This process is also called anaplastic transformation, and the morphological harbingers of this phenomenon in nodal recurrence have not been assessed systematically. For this reason, the current study focused on features of 10 PTCs with regional lymph node recurrence that was accompanied with disease progression due to anaplastic transformation in at least one of the nodal recurrences. The findings of additional 19 PTCs which recurred without anaplastic transformation after 10 years of follow-up served as the control group. This series identified a subset of recurrent PTCs with TERT promoter mutation was prone to undergo anaplastic transformation, and that solid, insular growth and hobnail cell features were morphological predictors of anaplastic transformation in the nodal recurrence.

研究分野：人体病理学

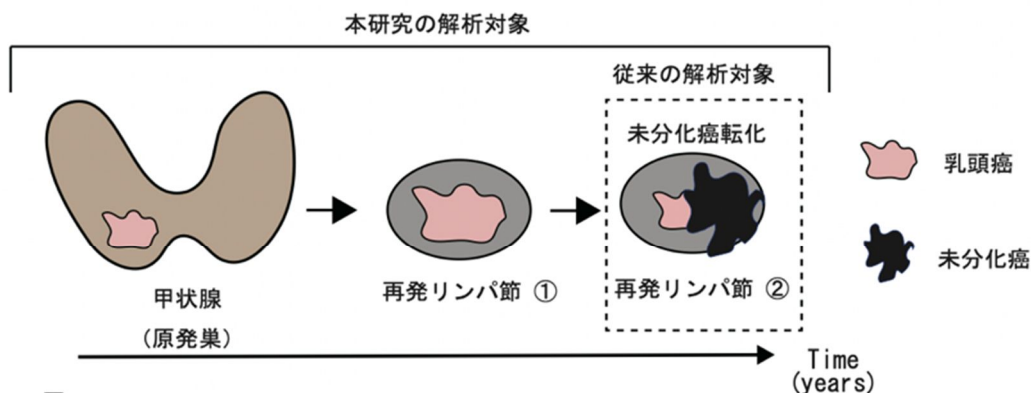
キーワード：甲状腺 未分化癌 乳頭癌 未分化癌転化 BRAF TERT 病理学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

甲状腺未分化癌はヒト悪性腫瘍の中で最も予後不良な癌である。一方で、甲状腺乳頭癌は高分化癌と称される頻度の高い予後良好な癌である。未分化癌はしばしば高分化癌を伴っていることから、先行する高分化癌が未分化癌転化を起こすことによって未分化癌を生じると考えられている。すでに乳頭癌および未分化癌における網羅的な遺伝子解析は終了しており、両者の遺伝的差異について多くの情報が得られている (Cancer genome atlas research network. Cell 2014, Landa et al. J clin invest 2016)。未分化癌に多く乳頭癌に少ない遺伝子変異として p53, PIK3CA, TERT プロモーター変異などが明らかにされた。実際に、同一の標本上に存在する未分化癌成分と高分化癌成分の遺伝子異常の違いを比較した研究では、両者に共通の遺伝子異常 (BRAF, RAS) に加えて未分化癌では他の遺伝子異常 (P53, PIK3CA) が加わっていることが明らかにされている。すなわち、未分化癌は乳頭癌や濾胞癌などの高分化癌に付加的な遺伝子異常が加わることによって生じる。一方で、我々は TERT プロモーター変異が未分化癌とそれに合併する乳頭癌成分の両者に高頻度にみられることを示し、TERT プロモーター変異を有する乳頭癌が未分化癌転化をきたす可能性があることを示唆した (Oishi et al. Mod Patol 2017)。しかしながら、我々の先行研究を含めこれまでの研究は未分化癌に併存する乳頭癌を主な解析対象としており、未分化癌転化の過程や元来どういったタイプの乳頭癌が未分化癌になったのかということに対して明確な答えを有していなかった(図 1)。

図 1



図：リンパ節転移再発を繰り返す過程で未分化癌へと転化した症例を解析することで、原発巣の乳頭癌の特徴および腫瘍の分子進化を明らかにすることができる。以前の研究では、時空間的に同一の未分化癌と乳頭癌成分が用いられていた。

### 2. 研究の目的

本研究では、主に乳頭癌の未分化癌転化に関する分子機構と転化リスクの解明を目的とする。従来の未分化癌転化に関する病理学的研究は主に未分化癌とそれに併存する高分化癌成分を解析することで行われてきた。リンパ節転移再発を繰り返す過程で未分化癌へと転化した症例に着目することで同一症例における時間軸を取り入れた腫瘍の分子進化を解析する点が本研究では新しい。また、上記のような症例群に着目することで未分化癌転化のリスクをより直接的に証明しようとする点が従来の研究とは大きく異なる点である。

### 3. 研究の方法

(研究対象)

山梨大学医学部附属病院および関連病院において手術された乳頭癌症例を対象とし、リンパ

節再発をきたした後に未分化へと転化した症例（以後、**未分化癌転化症例**）を集積する。また、リンパ節転移再発を繰り返すが、未分化癌転化を来さない症例（以後、**非未分化癌転化症例**）を対照群とする。これらの群では、原発巣の手術から最後のリンパ節郭清手術までの期間が10年以上あるものに限定した。

（研究内容）

## 2 群間における臨床病理学的特徴の解析

それぞれに症例において年齢、性別、病期などのパラメーターとともに組織像について解析する。組織像は原発巣およびリンパ節転移巣での差異についても記載する。

### 未分化癌転化に関係する遺伝子変異解析

未分化癌転化症例および非未分化癌転化症例につき、原発巣、リンパ節転移、未分化癌成分のそれぞれで遺伝子変異および融合遺伝子の有無を調べる。乳頭癌および未分化癌の各々に高頻度でみられる以下の遺伝子異常を対象とする。

（対象遺伝子） BRAF, NRAS, HRAS, KRAS, PIK3CA, TERT promoter, p53, RET/PTC1, RET/PTC3, Wnt シグナル

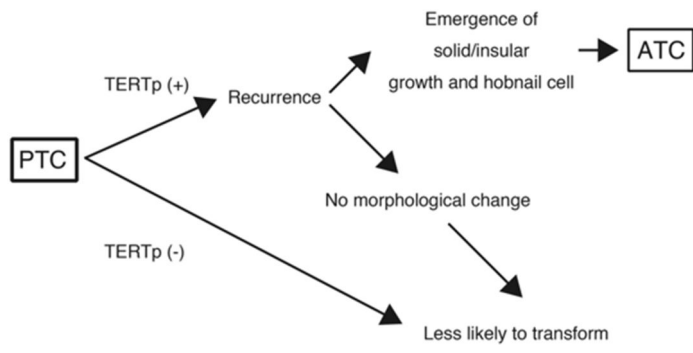
方法：

収集したホルマリン固定パラフィン包埋検体（以下、FFPE 検体）から顕微鏡下でマイクロダイセクションを行いそれぞれの腫瘍成分を単離し、RecoverAll total nucleic acid isolation kit (Ambion)を用いて DNA および RNA を抽出する。抽出した DNA は各々の遺伝子を PCR で増幅後にダイレクトシーケンシングを行うことで遺伝子変異の検出を行う。RNA は逆転写後に PCR を行い融合遺伝子の検出を行う。p53 遺伝子変異および Wnt シグナル異常の有無は免疫組織化学において確認を行なう。

## 4 . 研究成果

年齢、性別、腫瘍の大きさ、リンパ節転移、遠隔転移、甲状腺外への進展、組織学的サブタイプ、および治療を含む項目に関して初回手術の段階で 2 つのグループ間に臨床病理学的差異を認めなかった。初回手術から未分化転換までの期間の中央値は 106 か月（範囲 6 ~ 437 か月）であった。遺伝子変異解析の結果は、未分化癌転化を伴う再発性乳頭癌では BRAFV600E 変異 (8/9) および TERT プロモーター変異 (9/9) が多くみられ、どちらも原発巣で認められた。PIK3CA 変異が 1 例で認められた。RAS 変異を有する症例は認められなかった。未分化転化を生じなかった再発乳頭癌においても高頻度の BRAFV600E 変異と TERT プロモーター遺伝子変異が確認された。組織学的には全ての症例において原発巣では高悪性度の形質(壊死および核分裂像の増加)や、低分化な組織像を認めなかった。一方で、未分化癌転化を伴う再発乳頭癌の症例のみで再発転移巣において solid/insular/hobnail などの低分化成分が認められた。結論として、未分化癌発生において TERT プロモーター遺伝子変異が重要な点、それらが比較的早期の段階で獲得されていること、さらに再発乳頭癌において未分化癌転化を生じる場合、未分化癌転化に先行して低分化な組織像を呈することが多いことがわかった (図2)。

☒ 2



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Odate Toru, Le Minh Khang, Kawai Masataka, Kubota Mizuki, Yamaguchi Yohei, Kondo Tetsuo	4. 巻 130
2. 論文標題 Tumor infiltrating lymphocytes in breast FNA biopsy cytology: A predictor of tumor infiltrating lymphocytes in histologic evaluation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Cytopathology	6. 最初と最後の頁 336 ~ 343
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cncy.22551	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 Yamaguchi Yohei, Odate Toru, Nakazawa Kumiko, Oishi Naoki, Mochizuki Kunio, Shimizu Tatsuya, Horiuchi Kiwako, Ishii Hiroki, Sakurai Daiju, Kondo Tetsuo	4. 巻 50
2. 論文標題 A rare case of intracytoplasmic mucin rich nasopharyngeal carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Diagnostic Cytopathology	6. 最初と最後の頁 E151 ~ E155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/dc.24934	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 Odate Toru, Oishi Naoki, Kawai Masataka, Tahara Ippei, Mochizuki Kunio, Akaishi Junko, Ito Koichi, Katoh Ryohei, Kondo Tetsuo	4. 巻 -
2. 論文標題 Progression of Papillary Thyroid Carcinoma to Anaplastic Carcinoma in Metastatic Lymph Nodes: Solid/Insular Growth and Hobnail Cell Change in Lymph Nodes Are Predictors of Subsequent Anaplastic Transformation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocrine Pathology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12022-021-09674-1	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 Odate Toru, Oishi Naoki, Vuong Huy Gia, Mochizuki Kunio, Kondo Tetsuo	4. 巻 9
2. 論文標題 Genetic differences in follicular thyroid carcinoma between Asian and Western countries: a systematic review	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gland Surgery	6. 最初と最後の頁 1813 ~ 1826
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/gs-20-356	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 Odate Toru, Vuong Huy Gia, Mochizuki Kunio, Oishi Naoki, Kondo Tetsuo	4. 巻 72
2. 論文標題 Assessment of peritoneal elastic laminal invasion improves survival stratification of pT3 and pT4a colorectal cancer: a meta-analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Pathology	6. 最初と最後の頁 736 ~ 740
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jclinpath-2019-206056	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3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 大館 徹, 大石 直輝, 望月 邦夫, 近藤 哲夫
2. 発表標題 系統的レビューを用いた甲状腺濾胞癌遺伝子変異の地理的特徴に関する研究
3. 学会等名 日本病理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大館 徹
2. 発表標題 再発甲状腺癌を用いた未分化癌転化分子機構及び転化リスクの解析
3. 学会等名 第108回日本病理学会
4. 発表年 2019年 ~ 2020年

1. 発表者名 大館 徹
2. 発表標題 再発甲状腺癌を用いた未分化癌転化分子機構及び転化リスクの解析
3. 学会等名 第23回日本臨床内分泌病理学会学術総会
4. 発表年 2019年 ~ 2020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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------