

令和 3 年 6 月 28 日現在

機関番号：72602

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02635

研究課題名(和文) 本邦の甲状腺癌大規模症例群を用いた分子標的探索と分子・臨床統合的リスク分類の策定

研究課題名(英文) Search for molecular targets and development of integrated molecular and clinical risk classification using a large case series of thyroid cancer in Japan

研究代表者

竹内 賢吾 (TAKEUCHI, Kengo)

公益財団法人がん研究会・がん研究所 分子標的病理プロジェクト・プロジェクトリーダー

研究者番号：40323612

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：日本人の甲状腺乳頭癌における既知ドライバー変異分布に関して、BRAF V600Eが約80%、NRAS Q61Rが約1%、融合遺伝子が約6%に存在することが判明した(ドライバー変異不明 約13%)。未分化癌では、BRAF V600Eが約84%に存在することが明らかとなった。甲状腺葉切除術(LT)とするか甲状腺全摘出術(TT)とするかについて明確な適応基準が確定されていない1～4cmの甲状腺内乳頭癌(PTC)において、TERTプロモーター変異が陰性であれば、TTではなくLTを施行することで、治療成績を落とすことなく過剰治療の防止および術後の合併症の低減が期待できることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本人における甲状腺癌のドライバー変異・分子標的profileを明らかにし、また詳細な臨床データと分子異常の統合解析により術式選択に関する「分子・臨床統合的リスク分類」を策定したことで、日本人の甲状腺癌診療成績の向上に資することができると考えられる。

研究成果の概要(英文)：With regard to the distribution of known driver mutations in papillary thyroid carcinoma in Japanese patients, BRAF V600E was found to be present in about 80%, NRAS Q61R in about 1%, and fusion gene in about 6% (driver mutation unknown: about 13%). In anaplastic carcinomas, BRAF V600E was found to be present in about 84% of cases. In patients with 1- to 4-cm intrathyroidal papillary carcinoma (PTC), for which no clear indication for lobectomy (LT) or total thyroidectomy (TT) has been established, LT instead of TT can prevent overtreatment and reduce postoperative complications without compromising the outcome if the TERT promoter mutations are negative.

研究分野：人体病理学

キーワード：甲状腺癌 ドライバー変異 リスク分類

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

甲状腺癌は最も頻度の高い内分泌悪性腫瘍で、組織学的には、濾胞上皮細胞由来の分化癌(乳頭癌、濾胞癌)、低分化癌、未分化癌、傍濾胞上皮細胞由来の髄様癌に大別される。10年生存率90%以上の乳頭癌が90%以上を占め、甲状腺癌全体としての予後は良好である。これに対し、未分化癌は1年生存率16%でほぼ100%が癌死に到る。大部分の未分化癌は分化癌の一部の細胞が転化して発生すると考えられている。他の組織型に比し発症年齢が高く、分化癌(多くは乳頭癌)を併存(23~90%)またはそれに続発する症例がある、ことなどからである(図1)。

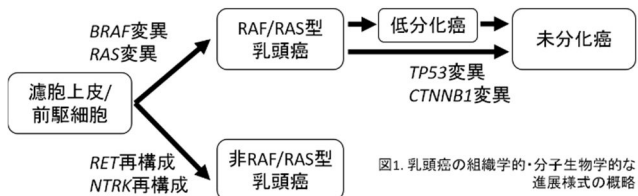


図1. 乳頭癌の組織学的・分子生物学的な進展様式の概略

甲状腺癌は世界的規模で「流行」している。特に韓国では15~79歳の罹患率が、12.2/100,000人(1993~97年)から59.9/100,000人(2003~07年)へと激増した。増加の大部分は径1cm以下の微小乳頭癌だ。一方、甲状腺癌による死亡者数は殆ど変化していない。これらの事実から、画像診断技術の向上とスクリーニングの普及により無症候性・非致死性の微小乳頭癌の検出が増加したという「過剰診断」の可能性が指摘されている(N Engl J Med 2016; 375:614-617)。

実際に乳頭癌では、腺内転移やリンパ節転移が在る率(~80%)と、再発率(10%以下)や癌死亡率(low-risk群において1-2%)とに乖離があり、無症候性・非致死性の「癌」から、未分化転化をはじめとする真に悪性の転帰を呈する癌までが混在していることを示唆する。すなわち、現行基準で等しく乳頭癌と病理診断される病変には少なくとも予後に関する heterogeneity が存在する。

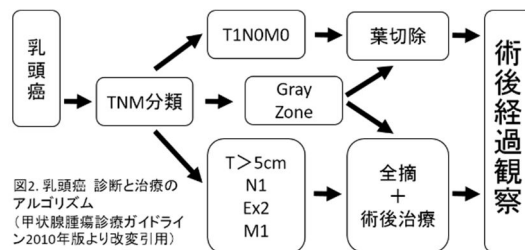


図2. 乳頭癌 診断と治療のアルゴリズム (甲状腺腫瘍診療ガイドライン2010年版より改変引用)

近年、個々の乳頭癌症例を、癌死に関する high-risk 群(全乳頭癌の10-20%、癌死亡率30-50%)と low-risk 群(同80-90%、癌死亡率1-2%)に分類したうえで、切除範囲と補助療法の適応を決定する risk-adapted management の考えが浸透してきた。しかしながら、現行のリスク分類にはいまだ改善の余地がある。「甲状腺腫瘍診療ガイドライン2010年版」では、UICCによるTNM分類が最も推奨されているが、両risk群に合致しないgray zoneが残され、合併症の頻度と再発生命予後予測を勘案するとして各施設に最終決定が委ねられている(図2)。

研究分担者の杉谷らは、1976~98年に手術された乳頭癌604例(平均観察期間11年)をもちい、がん研式癌死危険度分類(G分類)を独自開発、それによる層別化治療を提示してきた。開発時のコホートにおける high-risk 群は全体の18%であったのに対し、TNM分類では34%がStage IVに該当した。また、G分類による低危険度群の20%がTNM分類ではStage IVで、Stage IVの40%はG分類でlow-risk群であった。すなわち、G分類は「過剰治療」による患者不利益を極力回避すべく low-risk 群の高感度同定を志向したリスク分類といえる。

G分類を実地診療に用いた2005年以降の乳頭癌1,187例において、high-risk群220例での10年疾患特異的生存率は74%、low-risk群967例では99%であった(図3)。G分類によるlow-risk群の predictive value は極めて高くその妥当性が示された。しかし、分子病理学的知見を加えることで更に感度・特異度の高い層別化が実現する可能性がある。実際1,187例中65例の原病死のうち17例が未分化転化死だったが、うち3例はlow-risk群だった。また、high-risk群には依然76例の無病生存症例がある。

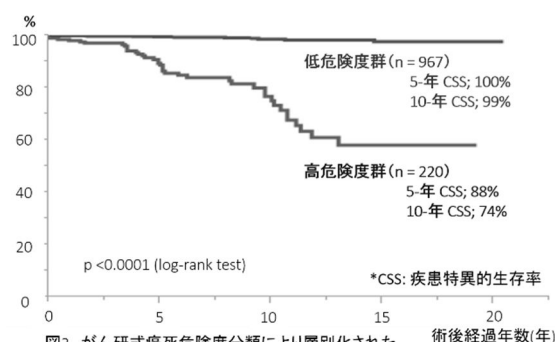


図3. がん研式癌死危険度分類により層別化された乳頭癌患者1,187名の疾患特異的生存率

2. 研究の目的

我々のこれまでの解析によれば、未分化癌でのドライバー変異の頻度が欧米のそれとは大きく異なることが判明し(targetableなものが多い)、分化癌でも差異があると予想している。従って、

A. 乳頭癌の遺伝子変異 profile を明らかにし分子標的を同定

- B. 未分化癌の変異 profile 及び未分化転化に関わる変異を明らかにし分子標的を同定
- C. 分子異常を詳細な臨床データと統合解析し、本邦「分子・臨床統合的リスク分類」を策定

し、日本人の甲状腺癌診療成績の向上に資することを本研究の目的とする。

3. 研究の方法

「未分化転化した乳頭癌症例の転化前後の経時的な変化（初回手術、再発手術、未分化転化時の生検組織など）」、「同一症例内で共存する乳頭癌、未分化癌成分の存在」、「乳頭癌における無病生存症例と癌死症例の初回手術検体組織像の相違」に留意し、形態学的に再検討を行なう。

FFPE 検体から、同時性・異時性 heterogeneity に留意し乳頭癌、未分化癌の各組織アレイを作成する。これらに、BRAF V600E, NRAS Q61R に対する免疫染色、BRAF、RET、PPARG、NTRK1、NTRK3、ALK、LTK、MET、FGFR2、THADA の各融合遺伝子に対する FISH を行い、主要な既知ドライバー変異の分布を明らかにする。

未分化癌、ドライバー変異が同定されなかった乳頭癌に対しシーケンス解析を施行する。

上記で得られた分子異常データから、日本人乳頭癌・未分化癌の遺伝子変異 profile、未分化転化に関わる変異、及びこれらの癌の分子標的の landscape を明らかにし、さらに乳頭癌に関する科学的な「分子・臨床統合的リスク分類」を策定する。

4. 研究成果

(1) 日本人甲状腺癌における既知ドライバー変異分布

約 1,200 例の甲状腺乳頭癌における既知ドライバー変異分布に関して、BRAF V600E 約 80%、NRAS Q61R 約 1%、融合遺伝子 約 6%、不明 約 13%であることが判明した。欧米からの報告に比して治療標的となりうる変異(BRAF、キナーゼ融合遺伝子)が有意に高い頻度で存在することが、多数例の解析で明らかとなった。未分化癌に関しては BRAF V600E が約 84%に存在することが明らかとなった。

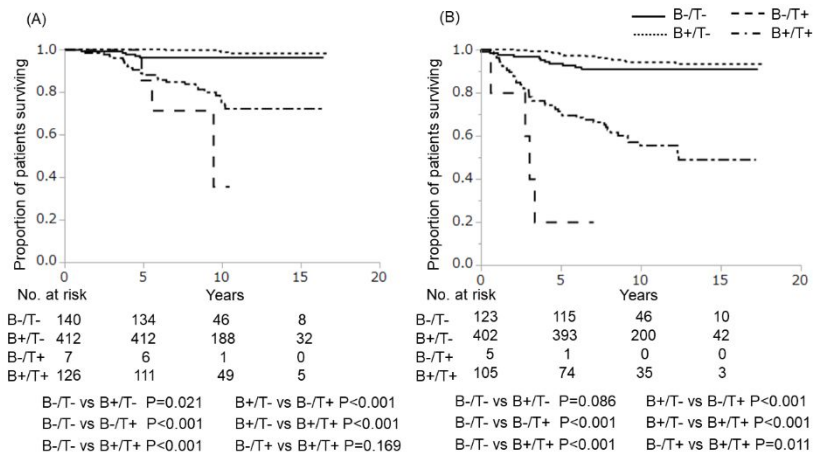
(2) 乳頭癌に関する科学的な「分子・臨床統合的リスク分類」の策定

甲状腺葉切除術(LT)とするか甲状腺全摘出術(TT)とするかについて明確な適応基準が確定されていない1~4cmの甲状腺内乳頭癌(PTC)患者において、予後予測因子となる遺伝子変異を同定し、適切な適応基準を確立することを目指した。2001年から2012年の間に、がん研有明病院で甲状腺の一次手術を受けたPTC患者連続診断例685人を解析した。

685名の患者のうち、538名(78.5%)に BRAF V600E 変異、133名(19.4%)に TERT プロモーター変異が認められた。TERT プロモーター変異陽性患者は、陰性患者に比べ、転帰が有意に悪かった(10年原因別生存率(CSS): 73.7%対98.1%、 $p < 0.001$ 、10年無病生存率(DFS): 53.7%対93.3%、 $p < 0.001$)。甲状腺内に1~4cmのPTCを有するTERT遺伝子変異陰性患者の甲状腺切除範囲について、LTを行った患者はTTを行った患者と比較して、10年CSSおよび10年DFSに有意な差はなかった。

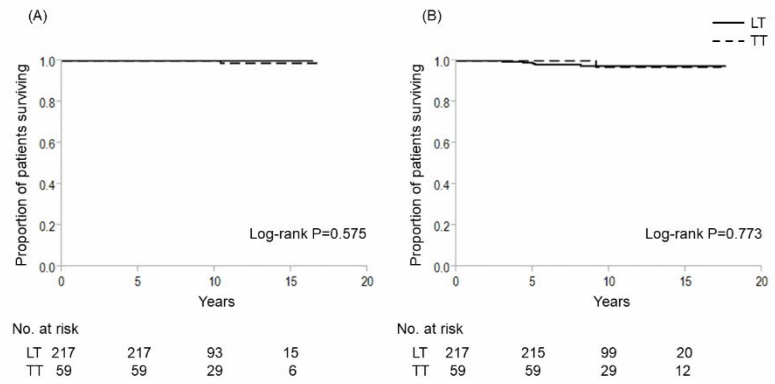
したがって、甲状腺内に1~4cmのTERT遺伝子変異陰性PTCを有する患者に対しては、TTではなくLTを施行することで、治療成績を落とすことなく、過剰治療の防止および術後の合併症の低減が期待できることを示すことができた。

右図. TERT プロモーター変異のみ、BRAF 変異のみ、両方の変異、どちらの変異もない患者の原因別生存率および無病生存率曲線 (A) 原因別生存率、(B) 無病生存率 B+, BRAF V600E 変異陽性、B-, BRAF V600E 変異陰性、T+, TERT プロモーター変異陽性、T-, TERT プロモーター変異陰性



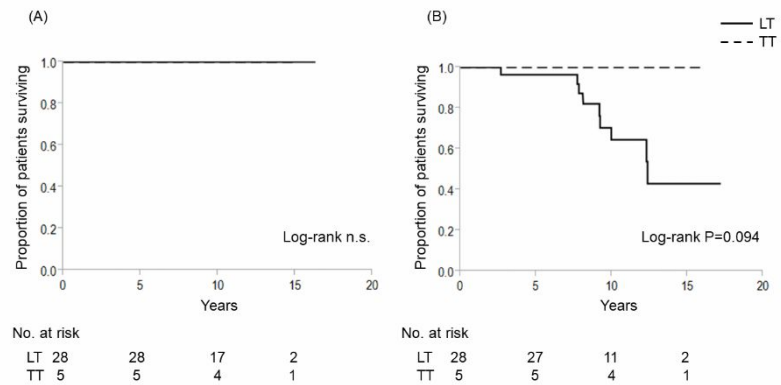
右図．最大径が1~4cmの甲状腺内 PTC に対して葉切除術および甲状腺全摘術を受けた TERT プロモーター変異陰性患者の原因別生存率および無病生存率曲線 (A) 原因別生存率、(B) 無病生存率

LT は葉切除術、TT は全摘術



右図．最大径が1~4cmの甲状腺内 PTC に対して葉切除術および甲状腺全摘術を受けた TERT プロモーター変異陽性患者の原因別生存率および無病生存率曲線 (A) 原因別生存率、(B) 無病生存率

LT は葉切除術、TT は全摘術



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 5件）

1. 著者名 Ebina Aya, Togashi Yuki, Baba Satoko, Sato Yukiko, Sakata Seiji, Ishikawa Masashi, Mitani Hiroki, Takeuchi Kengo, Sugitani Iwao	4. 巻 12
2. 論文標題 TERT Promoter Mutation and Extent of Thyroidectomy in Patients with 1?4 cm Intrathyroidal Papillary Carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 2115 ~ 2115
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers12082115	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 Jikuzono Tomoo, Ishikawa Tomoko, Hirokawa Mitsuyoshi, Sugitani Iwao, Ishibashi Osamu	4. 巻 13
2. 論文標題 Microarray analysis of formalin-fixed, paraffin-embedded follicular thyroid carcinoma samples from patients who developed postoperative distant metastasis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Research Notes	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） 10.1186/s13104-020-05080-8	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 Koshkina Alexandra, Fazelzad Rouhi, Sugitani Iwao, Miyauchi Akira, Thabane Lehana, Goldstein David P., Ghai Sangeet, Sawka Anna M.	4. 巻 146
2. 論文標題 Association of Patient Age With Progression of Low-risk Papillary Thyroid Carcinoma Under Active Surveillance	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JAMA Otolaryngology?Head & Neck Surgery	6. 最初と最後の頁 552 ~ 552
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1001/jamaoto.2020.0368	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 Onoda Naoyoshi, Sugitani Iwao, Ito Ken-ichi, Suzuki Akifumi, Higashiyama Takuya, Fukumori Tatsuya, Saganuma Nobuyasu, Masudo Katsuhiko, Nakayama Hirotaka, Uno Atsuhiko, Yane Katsunari, Yoshimoto Seiichi, Ebina Aya, Kawasaki Yukari, Maeda Shigeto, Iwate Manabu, Suzuki Shinichi	4. 巻 12
2. 論文標題 Evaluation of the 8th Edition TNM Classification for Anaplastic Thyroid Carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 552 ~ 552
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers12030552	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 Sugitani Iwao, Ito Yasuhiro, Takeuchi Dai, Nakayama Hirotaka, Masaki Chie, Shindo Hisakazu, Teshima Masanori, Horiguchi Kazuhiko, Yoshida Yusaku, Kanai Toshiharu, Hirokawa Mitsuyoshi, Hames Kiyomi Y., Tabei Isao, Miyauchi Akira	4. 巻 31
2. 論文標題 Indications and Strategy for Active Surveillance of Adult Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma: Consensus Statements from the Japan Association of Endocrine Surgery Task Force on Management for Papillary Thyroid Microcarcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Thyroid	6. 最初と最後の頁 183 ~ 192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/thy.2020.0330	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 -

〔学会発表〕 計4件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 杉谷巖
2. 発表標題 甲状腺未分化癌の全身療法：レンバチニブを超えて
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 杉谷巖
2. 発表標題 甲状腺超低リスク乳頭癌のアクティブ・サーベイランス
3. 学会等名 第21回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 杉谷巖
2. 発表標題 超低リスク乳頭癌に対する積極的経過観察の実際とアウトカム
3. 学会等名 第63回 日本甲状腺学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 杉谷 巖
2. 発表標題 成人の甲状腺微小乳頭癌の取扱いに関する実態調査とそれに基づく日本内分泌外科学会甲状腺微小癌取扱い委員会による提言 (Consensus statements) の制作
3. 学会等名 第53回日本内分泌外科学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 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
研究分担者	杉谷 巖 (SUGITANI Iwao) (50465936)	日本医科大学・大学院医学研究科・大学院教授 (32666)	

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
---------	---------