

機関番号：32607

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21791641

研究課題名 (和文) 微小骨化を呈する甲状腺乳頭癌における浸潤・転移機能と骨化メカニズムの解析

研究課題名 (英文) Mechanism of invasion and metastasis of thyroid papillary carcinoma with minute ossification

研究代表者

竹田 昌彦 (TAKEDA MASAHIKO)

北里大学・医学部・助教

研究者番号：50327417

研究成果の概要 (和文)：甲状腺の骨形成性乳頭癌は、臨床病理学的に浸潤能、転移能が高いことが示された。この病変内の骨形成には、bFGF, BMP-2 が関与していることが示唆された。さらに VEGF の高発現により、血管新生が誘導され、脈管侵襲に繋がっている可能性が示された。

研究成果の概要 (英文)： High potential of invasion and lymph node metastasis of thyroid papillary carcinoma with minute ossification was shown. The neo-ossification was related with expression of bFGF and BMP-2. In addition, induction of neo-vascularization initiated by high expression of VEGF may resulted in vascular invasion of cancer cells.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・耳鼻咽喉科学

キーワード：甲状腺、乳頭癌、骨化、basic fibroblast growth factor, bone morphogenic protein

1. 研究開始当初の背景

甲状腺悪性腫瘍は病理組織型によって乳頭癌および濾胞癌を含む分化癌と髄様癌、未分化癌、悪性リンパ腫に大別される。組織型によって生物学的特性が異なるので、その特性に応じた診断、治療が必要である。甲状腺癌の 90%以上は分化癌であり、そのうち乳頭癌が 80%以上を占めている。近年、甲状腺疾患の手術症例の報告は増加しつつあるが、こ

れは超音波検査や穿刺吸引細胞診などの術前診断が正確に行われるようになったことに起因している。甲状腺腫瘍の画像診断において、癌を疑う所見の 1 つとして腫瘍組織内の石灰化が従来より知られており、その有用性が確立されている。実際に摘出検体において、乳頭癌組織中に石灰化、骨化を認めることがある。しかし、異所性石灰化及び骨化がどのような機序で形成されるのか、そしてそ

の臨床病理学的意義は検討されていなかった。

2. 研究の目的

甲状腺乳頭癌は一般におおむね予後は良好であり、再発するとしても局所や頸部リンパ節への再発がほとんどで、遠隔臓器への再発は少ない。しかしながら、中には比較的進行の早いものや、長期にわたり何度も再発を繰り返す症例も存在する。甲状腺周囲や頸部リンパ節の周辺には、反回神経、気管、食道、頸動脈、内頸静脈などの重要臓器が隣接しており、これらの組織への癌の浸潤により QOL の悪化をきたす。本研究の開始以前の予備的検討で、骨化のある症例は、骨化がないものと比較して、リンパ節転移、甲状腺被膜外や周囲組織への浸潤、脈管浸潤といった癌の進展を示す因子について、有意に率が高いことに気付いた。そこで、癌の間質組織に出現する骨化と線維性成分の出現は、局所再発や転移、及び予後との関連があると推測した。

従来より骨化に関連し発現する因子として、Bone morphogenetic protein(BMP)が知られており、BMP は Transforming growth factor (TGF)-beta スーパーファミリーの一員である。TGF-beta は様々な癌細胞や癌の間質組織より分泌され、癌の進展や転移を制御する因子のとして近年着目されてきている。乳癌ではこれらの発現は骨転移や予後と関連することが示唆された(Oncogene 138:232-238 2008)。また、腫瘍血管新生、リンパ管新生については、Vascular endothelial growth factor (VEGF)、D2-40、Hypoxia induced factor(HIF)-1 α 、線維芽細胞の増殖因子でもある Fibroblast growth factor (FGF) などが知られており、種々の癌の進展や転移、予後との関連が明らかにされてきている。

そこで申請者は、骨化のある症例とない症例を比較し、1. 腫瘍の大きさ、結節状の線維化の有無、腺内多発性、リンパ節転移、脈管浸潤、局所浸潤や再発について調べ、どのような差があるか、2. 異所性骨化を形成する因子としての BMP,bFGF、血管新生とリンパ管新生促進因子として VEGF, D2-40, HIF-1 α 、癌の間質組織における線維芽細胞の増殖因子として FGF の発現について検討した。

3. 研究の方法

北里大学病院における甲状腺乳頭癌 108 例を①骨形成をみるもの(48 例)、②骨形成は無いが結節状の線維化を有するもの(26 例)、③骨形成と線維化を認めないもの(34 例)、の 3 群に分類した。

臨床病理学的事項を以下の項目について検討した。腺内多発、リンパ節転移、脈管侵襲、腺外浸潤の頻度。さらに、免疫組織化学的に、basic fibroblast growth factor (bFGF), bone morphogenetic protein-2 (BMP-2), 平滑筋 actin, CD 44、nestin, VEGF の染色を行い、腫瘍細胞における発現と、陽性に染色される血管数を計測した。

これらの結果を、上記の 3 群間において比較した。

4. 研究成果

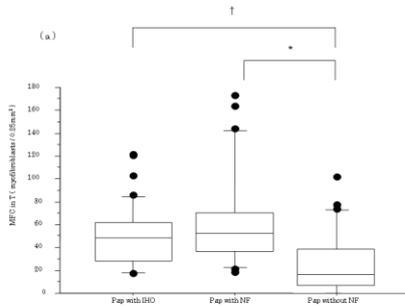
①研究の主な成果

骨形成例はすべて結節上の線維化も伴っていた。甲状腺内での癌の多発は、骨形成例では 40 例(83%)、線維化例では 19 例(73%)、骨および線維化のない例では 18 例(53%)で認められた。リンパ節転移は骨形成例、線維化例で、有意に骨および線維化のない例より高率であった。

平滑筋 actin を染色した切片において、筋

線維芽細胞の数を検討したところ、骨形成例と線維化例は、有意に骨ないし繊維化のない例よりも高い値を示した。(fig 1)

Figure 1 Myofibroblast count



bFGF, BMP-2 とも、骨形成例、線維化例、骨および線維化のない例の順に、高い発現を示しており、統計学的にも有意であった。(fig 2,3)

Figure 2 bFGF expression

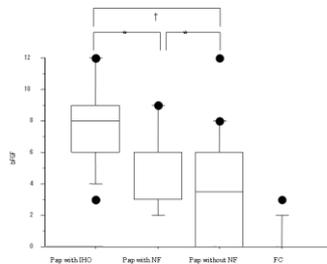
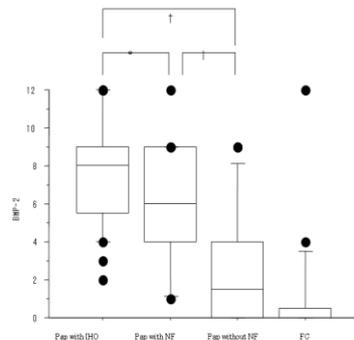


Figure 3 BMP-2 expression



次に血管数、血管増生に関してであるが、CD 4 4 陽性血管数には差は見られなかったが、nestin (新生血管に染まる) 陽性血管は、骨形成例が有意に高い値を示した。さらに VEGF の発現も骨形成例、線維化例で有意に高かった。

②得られた成果の国内外における位置づけとインパクト

今回の検討で、骨形成性の甲状腺乳頭癌は臨床病理学的に特徴的カテゴリーとして認識することが可能であると判明した。すなわち、骨形成性乳頭癌は、浸潤能やリンパ節転移能が高い。甲状腺癌において小石灰化(砂粒小体)について言及した研究はこれまで数多くあるが、骨化と浸潤・転移との関係を示した論文は、世界でもこれまで認められていない。甲状腺内の骨化は臨床的に超音波検査などで検出可能であり、骨化の存在は、手術前の stage の判断や術後の経過観察などに有用な情報となると考えられる。

TGF-beta は様々な癌細胞や癌の間質組織より分泌され、癌の進展や転移を制御する因子のとして知られているが、その superfamily の一員としての BMP-2 の発現と、bFGF の発現が、甲状腺乳頭癌の病変内の線維化→骨化の要因として重要であることが示された。さらに VEGF の高発現と血管新生が骨形成例で認められており、脈管侵襲との関係が示された。これは、将来の VEGF などを標的にする薬物治療の可能性を示唆するものである。

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 0 件)

〔学会発表〕（計 0 件）

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

竹田 昌彦 (TAKEDA MASAHIKO)

北里大学・医学部・助教

研究者番号：50327417