

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293087

研究課題名(和文) 若年者(小児)に発生する甲状腺癌の生物学的特性と遺伝子背景

研究課題名(英文) Biological characteristic and genetic background of pediatric thyroid carcinoma

研究代表者

加藤 良平 (KATO, Ryohei)

山梨大学・総合研究部・教授

研究者番号：30152755

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：20歳以下の若年甲状腺乳頭癌(P-PTC)81例と21歳以上の成人甲状腺乳頭癌(A-PTC)83例について、臨床病理学的に比較検討するとともに、BRAFV600E突然変異とTERT promoter突然変異を解析した。その結果、P-PTCはA-PTCよりも、腫瘍径が大きく、リンパ節転移率が高いことがわかった。一方、BRAFV600E突然変異率は、P-PTCは37%で、A-PTCの82%よりも低く、TERT promoter突然変異はA-PTCでは13%が陽性を示したが、P-PTCでは全例陰性となった。以上より、若年甲状腺癌はその臨床像とともに遺伝子背景も成人とは異なることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We enrolled 81 pediatric patients aged <20 years who received surgery for PTC. The control group included 83 cases of adult PTC from patients >20 years old. Compared with adult PTCs, pediatric PTCs exhibited larger tumor size ($p=0.001$), more frequent 10 lymph node metastasis ($p<0.001$) and less classical PTC histology ($p=0.001$). The prevalence of BRAFV600E mutation in pediatric PTCs was 37% and significantly lower than that (82%) in adults ($p<0.001$). The BRAF mutation was positively associated with classical PTC histology ($p=0.001$) but independent from clinical aggressiveness. TERT promoter mutations were identified in 13% of adults and in none of the pediatric PTCs ($p=0.001$). In 15 the adult PTCs, In conclusion, we found that pediatric PTCs are characterized by more advanced clinicopathological features, lower frequency of BRAFV600E mutation and complete absence of TERT promoter mutation. The lack of TERT promoter mutation may explain the favorable prognosis of pediatric PTCs.

研究分野：医歯薬学

キーワード：甲状腺がん 小児 放射線 病理 遺伝子

1. 研究開始当初の背景

1986年に起きたソビエト連邦(現ウクライナ)のチェルノブイリ原子力発電所(以下、原発)の事故後の調査では、放射線被曝に由来する小児甲状腺癌の著しい増加が指摘されている。世界保健機構(WHO)は、子供と若年者に発生した700件近い甲状腺癌がこの事故と関連するとみなしている。我が国では、2011年3月11日に発生した東日本大震災後に、東京電力福島第一原子力発電所の事故が起き、広範囲に放射性ヨード131やセシウムが拡散した。そのため、チェルノブイリ原発事故後に起きたような若年者に発生する甲状腺癌の発生の増加が危惧されている。現在まで我が国における若年発生甲状腺癌の実態は不明の域をえず、詳細な臨床病理学的な解析も行われていないのが現状といえる。一方、以前からヨードの摂取量が甲状腺癌の発生や組織型に影響を及ぼすことが知られている。チェルノブイリを中心とする地域は、ヨード摂取がきわめて低い地域(ヨード欠乏地帯)で、もともと魚介類や海藻から豊富な食事性ヨードを摂取している我が国とは、ヨード環境においてきわめて異なるものである。そのため、ヨード摂取と若年者甲状腺癌の発生という観点からも極めて意義深いものといえるだろう。これまで、甲状腺癌における機能形態学的特徴を詳細に解析し、その背景となる因子や遺伝子の変異について研究してきた。その経験から若年発生の甲状腺癌について病理学的解析を加える。現在まで、小児あるいは若年者(20歳以下)に主に発生する甲状腺癌として、乳頭癌充実型、乳頭癌びまん性硬化型、乳頭癌篩状型などが知られている。しかしながら、これまで他の組織型の腫瘍(良性も含めて)については十分な検討はなされてこなかったといえる。一方、若年者に発生する甲状腺癌は、遺伝子背景も異なることが知られてきた。たとえば、甲状腺乳頭癌の発生に重要とみな

されているRET遺伝子再構成(RET/PTC)では、成人型の乳頭癌がサブタイプのRET/PTC1が関係するが、若年発生の乳頭癌である充実型では、RET遺伝子再構成のサブタイプのRET/PTC3の頻度が高いことを我々が報告してきた。

2. 研究の目的

1986年のチェルノブイリ原発事故後に若年者(小児)甲状腺癌の発生の増加が報告されている。一方、昨年の東日本大震災後の津波により勃発した東京電力福島第一原子力発電所の事故により、わが国でも若年発生甲状腺癌の増加の可能性が危惧されている。加えて、わが国は世界で唯一の高ヨード摂取国でもあり、そこから発生する甲状腺癌にも高ヨード摂取の影響が推察される。若年者(小児)に発生する甲状腺癌は、その組織像や臨床像、さらには遺伝子変異についても成人発生の甲状腺癌とはいくつかの点で異なることが近年知られてきた。しかしながら、これまで本邦では、若年発生(20才以下)の甲状腺癌の頻度が極めて少ないために、症例報告レベルでの発表は見られるものの、多くの症例を用いた系統的な解析は行われてこなかったのが現状である。そのため、本研究では、日本における若年者(小児を含む)の甲状腺癌症例を多数集め、その特徴を臨床病理学的立場から解析し、適切な治療(臨床的対応)について考察し、さらに、それらの生物学特性の背景となる遺伝子の発現や変異などについても検討することとした。

3. 研究の方法

本研究は小児ないしは若年者に発生した甲状腺癌について、多ヨード摂取国である日本における甲状腺癌の特徴を明らかにすることが目的となる。そのため、甲状腺癌手術が行われている病院(神戸・隈病院)からの

協力を得て、20歳以下の甲状腺乳頭癌を81例、さらに対照として21歳以上の甲状腺乳頭癌を83例集め、その臨床病理学解析を行うことにより、小児ないし若年者甲状腺癌の臨床病理学的意義を解明することにした。さらに、ホルマリン固定パラフィン包埋切片（大部分は後者）から核酸（RNA, DNA）を抽出して、甲状腺癌の組織発生や生物学的態度に関連するといわれている BRAFV600E 突然変異や TERT promoter 突然変異について、allele-specific PCR 法と Sanger sequencing 法により解析した。

2. 研究成果

我々は若年者（20歳以下）の患者から発生した81例の乳頭癌と成人（21歳以上）の乳頭癌83例について、BRAF600Eの突然変異をと TERT プロモーターの突然変異をアレル特異的 PCR および Sanger sequencing 法で検出し比較検討した。成人例に比較し、若年者乳頭癌では、腫瘍径が大きく、リンパ節転移率が有意な高値を示した。組織学的には乳頭癌の典型的組織像を示す症例は有意に少なかった。BRAF600E 突然変異は、若年例が37%、成人例の82%に比較して有意な低値を示した。BRAF 遺伝子突然変異は典型的な乳頭癌の組織所見と相関し、その進展には関係が見られなかった。

	Pediatric	Adult
BRAFV600E	37%	82%
TERT promoter mutation	0%	13%

TERT プロモーターの突然変異は、成人例では13%（10/77例）に見いだされたが、若年例では1例も認められなかった。さらに、成人例

の TERT プロモーターの突然変異は、患者年齢と相関し、高年齢ほど高い頻度で認められ、腫瘍径、UICC stage IV とも有意な相関を示した。

	Pediatric	Adult
Tumor size (cm)	3.0	1.3
Histology (%)		
Classical	81	95
TCV	0	1
FV	2	4
SV	10	0
DSV	5	0
CMV	1	0
EX (%)	40	66
LN meta (%)		
pNo	10	36
pN1a	23	48
pN1b	68	16
Diastant meta (%)	4	1

結論、我々は甲状腺乳頭癌の臨床病理学的検討から、若年者甲状腺癌は成人例に比較してより Aggressive な進展を示し、遺伝子背景としては、BRAFV600E の突然変異率が低く、TERT プロモーターの突然変異は見られないという特徴を提示した。TERT プロモーターの突然変異は、若年者甲状腺乳頭癌の良好な予後に関係するものかもしれない。

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8件)

Oishi N, Kondo T, Nakazawa T, Mochizuki K, Tanioka F, Oyama T, Yamamoto T, Iizuka J, Tanabe K, Shibata N, Kirito K, Katoh R: High prevalence of the MYD88 mutation in testicular lymphoma: Immunohistochemical and genetic analyses. Pathol Int. 65. (10):528-535, 2015 査読有 doi: 10.1111/pin.12336.

Wang J, Kondo T, Yamane T, Nakazawa T, Oishi N, Mochizuki K, Katoh R: Expression of nuclear membrane proteins in normal, hyperplastic, and neoplastic thyroid epithelial cells. Virchows Arch. Epub 2015 査読有 doi: 10.1007/s00428-015-1816-6.

Nakazawa T, Kondo T, Tahara I, Kasai K, Inoue T, Oishi N, Mochizuki K, Kubota T, Katoh R: Multicentric occurrence of multiple papillary thyroid carcinomas -HUMARA and BRAF mutation analysis. Cancer Med 4(8):1272-1280.2015 査読有 doi: 10.1002/cam4.466.

Kakudo K, Kameyama K, Hirokawa M, Katoh R, Nakamura H.: Subclassification of follicular neoplasms recommended by the Japan thyroid association reporting system of thyroid cytology. Int J Endocrinol, 2015:938305, 2015 査読有 doi: 10.1155/2015/938305.

Mochizuki K, Kondo T, Oishi N, Tahara I, Inoue T, Kasai K, Nakazawa T, Okamoto T, Shibata N, Katoh R: Low frequency of PAX8-PPAR γ rearrangement in follicular thyroid carcinoma in Japanese patients. Pathol Int. 65(5):

250-253, 2015 査読有

doi: 10.1111/pin.12270

Wang J, Kondo T, Yamane T, Nakazawa T, Oishi N, Kawasaki T, Mochizuki K, Dongfeng N, Katoh R: Heterogeneous Immunoreactivity of Emerin, a Nuclear Envelope LEM-domain Protein, in Normal Thyroid Follicles. Acta Histochem Cytochem. 47(6):289-294, 2014 査読有 doi: 10.1267/ahc.14041.

Oishi N, Kondo T, Mochizuki K, Inoue T, Kasai K, Nakazawa T, Mitsumori T, Katoh R: Localized Langerhans cell histiocytosis of the thymus with BRAF V600E mutation: a case report with immunohistochemical and genetic analyses. Hum Pathol. 45(6):1302-1305, 2014 査読有 doi: 10.1016/j.humpath.2013.12.018

Kawanishi N, Norimatsu Y, Ohsaki H, Yuminamochi T, Katoh R, Okusaki K, Sato Y, Kobayashi TK.: Diagnosis of pseudopapillary variant of medullary thyroid carcinoma by fine-needle aspiration cytology. Diagn Cytopathol 42(9):823-826, 2014 査読有 doi: 10.1002/dc.23020.

[学会発表](計10件)

Tetsuo Kondo, Ryohei Katoh 他
Cytopathologic and genetic features of pediatric thyroid carcinoma.
39th European congress of cytology, Mollan, 2015年9月20日、ミラノコンベンションセンター(イタリア、ミラノ)

近藤哲夫、大石直輝、中澤匡男、加藤良平他 甲状腺癌における低分化成分の臨床的意義 第104回日本病理学会総会、2015年5月2日、名古屋国際会議場(愛知県、名古屋市)

加藤良平 新しい(第7版)甲状腺取扱い規約の Overview 第104回日本病理学会総会、2015年4月30日、名古屋国際会議場(愛知県、名古屋市)

大石直輝、中澤匡男、近藤哲夫、加藤良平他 小児・若年甲状腺乳頭癌における BRAFV600E 変異と TERT プロモーター変異の解析 第104回日本病理学会総会、2015年4月30日、名古屋国際会議場(愛知県、名古屋市)

大石直輝、中澤匡男、近藤哲夫、加藤良平他 小児若年甲状腺癌における BRAFV600E および TERT promoter mutation の解析 第32回内分泌代謝学セミナー 2014年7月10日、富士レークホテル(山梨県、富士河口湖町)

大石直輝、中澤匡男、近藤哲夫、加藤良平他 小児・若年者に発生する甲状腺癌の解析 第103回日本病理学会総会 2014年4月24日、広島国際会議場(広島県、広島市)

加藤良平 甲状腺癌の機能形態学的攻究 -甲状腺濾胞の成り立ちから腫瘍まで- 第103回日本病理学会総会 2014年4月24日、広島国際会議場(広島県、広島市)

Ryohei Katoh Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: Morphological, Immunohistochemical, and Molecular Aspects. The 8th Asia Pacific IAP congress. 2013年9月5日、Busan Exhibition & Convention Center (Busan, 韓国)

Ryohei Katoh, Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: Morphological, Immunohistochemical, and Molecular Aspects. The 8th Asia Pacific IAP congress 2013年7月10日、The Aetas Bangkok Hotel、(タイ、バンコク)

Ryohei Katoh Cytology of Solid Variant of Papillary Thyroid Carcinoma. The 18th International Congress of Cytology. 2013年

5月26日、パリコンベンションセンター、(フランス、パリ)

〔図書〕(計3件)

加藤良平 (青笹克之編)、解明病理学 第5版 病気のメカニズムを解く 第18章 内分泌、標準病理学 2015年、医学書院

近藤哲夫、加藤良平 小児・若年者甲状腺癌の病理学的特徴と遺伝子異常について 2014年、53(6):508-514、日本臨床細胞学会雑誌

近藤哲夫、中澤匡男、加藤良平 小児甲状腺乳頭癌: 充実型/充実濾胞型の病理学的特徴と遺伝子異常 2013年、30(4):276-280、日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌

6. 研究組織

(1) 研究代表者

加藤 良平 (KATOH Ryohei)
山梨大学・総合研究部・教授
研究者番号: 30152755

(2) 研究分担者

近藤 哲夫 (KONDO Tetsuo)
山梨大学・総合研究部・准教授
研究者番号: 30334858

(3) 研究分担者

中澤 匡男 (NAKAZAWA Tadao)
山梨大学・総合研究部・准教授
研究者番号: 10345704

(4) 研究分担者

大石 直輝 (OISHI Naoki)
山梨大学・総合研究部・助教
研究者番号: 90623661

