

令和元年6月22日現在

機関番号：87301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08702

研究課題名(和文)放射線誘発小児甲状腺がんの分子疫学的研究

研究課題名(英文)Molecular epidemiological study of radiation-induced childhood thyroid cancer

研究代表者

伊東 正博(Ito, Masahiro)

独立行政法人国立病院機構(長崎医療センター臨床研究センター)・臨床研究センター・機能形態研究部長

研究者番号：30184691

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文):本邦とウクライナの自然発症若年者甲状腺乳頭癌348例の病理組織学的な特徴を解析した(Endocr J 2017)。検討項目は性比、腫瘍サイズ、pT、組織亜型、腫瘍構成成分、細胞形態、背景、結節数、リンパ節転移、遠隔転移などとした。年齢階層別(15歳未満、15-19歳)に比較を行った。同様の病理学的解析を福島県のスクリーニングで発見され手術された事故当時18歳未満の115例の甲状腺乳頭癌(福島県立医科大学症例)において行った(Cancer Sci 2019)。福島症例では事故からの期間(4年以前、4年以上の2群)や手術時年齢(15歳未満、15-19歳、19歳以上の3群)で群間の傾向を比較した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

福島第一原発事故後の若年発症甲状腺癌とチェルノブイリ原発事故後に激増した小児甲状腺癌の病理形態学的な比較、本邦の自然発症性若年者甲状腺癌とチェルノブイリ周辺地域の自然発症性若年者甲状腺癌の比較がなされたことはなく、本研究課題は独自性の高いと云える。

本研究から期待される成果は以下の4点にある。1. 地域や環境の差が病理形態学的所見や遺伝子変異に与える影響の解明。2. 低線量被曝関連の若年者甲状腺発癌機構の解明。福島第一原発事故後に発見された若年者甲状腺癌と低線量被曝の因果関係の解明。3. 若年者の自然発症性甲状腺がんの発症機序の解明。4. 原子力発電所事故時の防護を考える上での基礎的なデータとなる。

研究成果の概要(英文):The histopathological features of 348 spontaneous papillary thyroid carcinomas in Japan and Ukraine were analyzed (Endocr J 2017). The examination items were sex ratio, tumor size, pT, histopathology, tumor component, cell morphology, background, nodule count, lymph node metastasis, distant metastasis, etc. Comparison was made according to age group (under 15 years old, 15-19 years old). A similar pathological analysis was performed on 115 papillary thyroid carcinomas (Fukushima Medical University case) under the age of 18 at the time of the accident discovered and operated at screening in Fukushima Prefecture (Cancer Sci 2019). In the case of Fukushima, the tendency between the groups was compared in the period (4 years before 4 years, 2 groups of 4 years or more) and the age at the time of surgery (3 groups under 15 years, 15-19 years, 19 years or older).

研究分野：病理学

キーワード：甲状腺癌 小児甲状腺癌 放射線被曝 チェルノブイリ原発事故 福島原発事故

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1). 我々は、一貫して放射線誘発がんの疫学調査から発がん機序の解明を行ってきた。長崎大学グローバル COE (放射線健康リスク制御国際戦略拠点) の研究や国際的なチェルノブイリ組織バンク (CTB) の設立・運営に関与してきた。また申請者は CTB の病理部会の日本代表委員として診断確定登録を行い、2015 年からは福島症例の病理診断コンセンサス会議の委員として参画し、福島県立医大と共同研究を開始している。

(2). CTB では、約 5600 症例のパラフィンブロック、凍結標本、核酸抽出物など生体試料が収集管理され、共同研究に試料提供を行っている。我々はこれまでにチェルノブイリ小児甲状腺癌の病理疫学的な特徴として 若年者ほど放射線感受性が高いこと、短潜伏期では充実性要素、ret/PTC3 再配列が高いこと、高年齢被曝児ほど分化型成分が多く ret/PTC1 再配列が多いこと、BRAF 変異は年齢と相関し被曝の有無とは関係しないことを明らかにしてきた (Br J Cancer 2004, J Clin Endocrinol Metab 2004)。また被曝甲状腺癌には一つの決まった特徴はなく、被曝形式により形態学的にも分子生物学的にも多様な形態を呈することを世界に先駆けて提案した (Thyroid, 2008, Br J Cancer, 2004)。

(3). 遺伝子不安定解析に関しては、53BP1、DNA 損傷応答関連分子リン酸化ヒストン H2AX やリン酸化 ATM の解析を行い報告してきた (Histopathology 2013, Int J Cancer 2008)。

(4). 福島第一原発事故後の若年発症甲状腺癌とチェルノブイリ原発事故後に激増した若年者甲状腺癌の病理形態学的な比較や遺伝子変異の比較は検証されたことはなく、また本邦の自然発症性若年者甲状腺とチェルノブイリ周辺地域での自然発症性若年者甲状腺の比較がなされたことはなく、本研究課題は独自性の高い研究と考えられる。

2. 研究の目的

本研究から期待される成果および目的は以下の3点と云える。

- (1). 地域や環境の差が病理形態学的所見や遺伝子変異に与える影響の解明。
- (2). 放射線低線量被曝関連の若年者甲状腺発癌機構の解明。福島第一原発事故後に県民健康調査で発見された若年者甲状腺癌と低線量被曝の因果関係の解明。
- (3). 若年者の自然発症性甲状腺がんの発症機序の解明。

3. 研究の方法

本研究では、組織バンクを活用した組織収集を継続し、放射線感受性の高い若年被曝群の甲状腺がん組織、抽出 RNA を用い、放射線誘発甲状腺発がん機序の解明を進める。また福島のスクリーニング調査で発見され手術された若年症例に関しても、福島医大との共同研究を推進する。すでに実験手技の確立したゲノム DNA 変異解析、遺伝子不安定誘発蛋白解析を軸に、エピジェネティックな変異解析を加え、放射線誘発小児甲状腺がんの発生機序に関わる因子を検証する。福島症例、自然発症の本邦小児例、ウクライナの被曝・非被曝小児例の甲状腺がんの病理形態学的、分子疫学的な比較研究を進める。

(1). サンプル収集・データの保存

チェルノブイリ組織バンク (CTB) を活用し、かつ国内の病理組織の収集保存を行う。現在までに CTB に集積された生体試料 (パラフィン切片、DNA・RNA 抽出物) の解析を継続する。同時に国内の福島県立医科大学、甲状腺外科専門施設 (隈病院) からの病理組織提供の協力体制を維持する。チェルノブイリ組織バンクからは 非被曝小児人口から発生した自然発症小児甲状腺がん症例、小児期に被曝し激増した小児甲状腺がん症例を継続申請する。国内施設からは 日本の非被曝小児症例 (隈病院) 福島のスクリーニング調査で発見・手術された若年症例 (共

同研究)。

(2). 小児甲状腺がんの疫学的な臨床病理形態学的解析

年齢性比を合わせた福島症例とチェルノブイリ周辺の非被曝・被曝症例、本邦の非被曝症例を対象とし、複数の病理医で観察し一致した結果を解析に用いる。チェルノブイリ周辺症例はキエフ内分泌代謝研究所に集積された症例から抽出する。観察する項目は被曝線量、組織亜型、成分分析、脈管侵襲、転移、MIB-1 index などとし、放射線被曝に特異的な特徴があるのかを検証する。統計学的解析は SAS package を用いて行う。先行して実施した成人症例比較検討の手法を用いる (Endocr J 2014)。

(3). 甲状腺がん発癌の代表的なゲノム DNA 変異解析

すでに実験方法の確立している Ret/PTC1,3 再配列、BRAF 点突然変異 (Sci Rep 2015, Histopathology 2013) を解析し、潜伏期、被曝時年齢、被曝形態、地域間比較検討を行う。

(4). DNA 修復・遺伝子安定性維持機構の損傷の解析

ホルマリン固定パラフィン切片を用い 53BP1 蛍光免疫染色で核内フォーカスの形成からパターン分析を行い、放射線誘発がん症例がどのような DNA 損傷応答型を呈するか解析する (Int J Cancer 2008)。

4. 研究成果

本邦の自然発症若年者甲状腺癌、福島県のスクリーニングで発見され手術された若年者甲状腺癌の病理組織学的な解析結果を報告した (Cancer Sci 2019, Endocr J 2017)。本邦とウクライナの自然発症若年者甲状腺乳頭癌 348 例の病理組織学的な特徴を解析した (Endocr J 2017)。検討項目は性比、腫瘍サイズ、pT、組織亜型、腫瘍構成成分、細胞形態、背景、結節数、リンパ節転移、遠隔転移などとした。年齢階層別 (15 歳未満、15-19 歳) に比較を行った。同様の病理学的解析を福島県のスクリーニングで発見され手術された事故当時 18 歳未満の 115 例の甲状腺乳頭癌 (福島県立医科大学症例) において行った (Cancer Sci 2019)。福島症例では事故からの期間 (4 年以前、4 年以上の 2 群) や手術時年齢 (15 歳未満、15-19 歳、19 歳以上の 3 群) で群間の傾向を比較した。いずれの研究でも地域や年齢階層で病理形態に差が見られることが明らかになった。放射線被曝の影響については更なる解析が残されている。

先行して実施した福島県若年者のスクリーニングで発見された乳頭癌症例の遺伝子プロファイルの研究では、大部分の症例が古典的乳頭癌形態を呈し、BRAF 点突然変異が多く、ret/PTC 変異を主とするチェルノブイリ症例とは腫瘍形態、遺伝子変異が大きく異なるという新たな知見であった (Sci Rep 2015)。これらの病理形態、遺伝子変異が地域や年齢で異なるという研究成果を踏まえて、今後さらに若年者の甲状腺癌発癌への放射線被曝の影響の有無の解析を進展させていきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 11 件)

Suzuki S, Bogdanova TI, **Saenko VA**, Hashimoto Y, **Ito M**, Iwadata M, Rogounovitch TI, Tronko MD, Yamashita S. Histopathological analysis of papillary thyroid carcinoma detected during ultrasound screening examinations in Fukushima. *Cancer Sci*. 2019 Feb;110(2):817-827. doi: 10.1111/cas.13912. Epub 2019 Jan 20. PubMed PMID: 30548366; PubMed Central PMCID: PMC6361578.

Bogdanova TI, **Saenko VA**, Hirokawa M, **Ito M**, Zurnadzhy LY, Hayashi T, Rogounovitch TI, Miyauchi A, Tronko MD, Yamashita S. Comparative histopathological analysis of sporadic pediatric papillary thyroid carcinoma from Japan and Ukraine. *Endocr J*. 2017 Oct 28;64(10):977-993. doi: 10.1507/endocrj.EJ17-0134. Epub 2017 Aug 10. PubMed PMID: 28794343.

Saenko VA, Rogounovitch TI. Genetic Polymorphism Predisposing to Differentiated Thyroid Cancer: A Review of Major Findings of the Genome-Wide Association Studies. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2018 Jun;33(2):164-174. doi: 10.3803/EnM.2018.33.2.164. Review. PubMed PMID: 29947173; PubMed Central PMCID:PMC6021315.

Yamashita S, Suzuki S, Shimura H, **Saenko V**. Lessons from Fukushima: Latest Findings of Thyroid Cancer After the Fukushima Nuclear Power Plant Accident. *Thyroid*. 2018 Jan;28(1):11-22. doi: 10.1089/thy.2017.0283. Epub 2017 Dec 1. PubMed PMID: 28954584; PubMed Central PMCID: PMC5770131.

Shimamura M, Shibusawa N, Kurashige T, Mussazhanova Z, Matsuzaki H, **Nakashima M**, Yamada M, Nagayama Y. Mouse models of sporadic thyroid cancer derived from BRAFV600E alone or in combination with PTEN haploinsufficiency under physiologic TSH levels. *PLoS One*. 2018 Aug 7;13(8):e0201365. doi: 10.1371/journal.pone.0201365. eCollection 2018. PubMed PMID: 30086162; PubMed Central PMCID: PMC6080762.

Nakao Y, Hashimoto S, Abiru S, Komori A, Yamasaki K, Nagaoka S, Saeki A, Bekki S, Kugiyama Y, Kuroki T, **Ito M**, Nakao K, Yatsuhashi H. Rapidly growing, moderately differentiated HCC: A clinicopathological characteristic of HCC occurrence after IFN-free DAA therapy? *J Hepatol*. 2018 April;68(4):854–855.

Bogdanova TI, **Saenko VA**, Hirokawa M, **Ito M**, Zurnadzhy LY, Hayashi T, Rogounovitch TI, Miyauchi A, Tronko MD, Yamashita S. Comparative histopathological analysis of sporadic pediatric papillary thyroid carcinoma from Japan and Ukraine. *Endocr J*. 2017 Oct 28;64(10):977-993. doi: 10.1507/endocrj.EJ17-0134. Epub 2017 Aug 10. PubMed PMID: 28794343.

Takada N, Hirokawa M, **Ito M**, Ito A, Suzuki A, Higuchi M, Kuma S, Hayashi T, Kishikawa M, Horikawa S, Miyauchi A. Papillary thyroid carcinoma with desmoid-type fibromatosis: A clinical, pathological, and immunohistochemical study of 14 cases. *Endocr J*. 2017 Aug 10. doi: 10.1507/endocrj.EJ17-0242. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28794344.

Mussazhanova Z, Akazawa Y, Matsuda K, Shichijo K, Miura S, Otsubo R, Oikawa M, Yoshiura KI, Mitsutake N, Rogounovitch T, **Saenko V**, Kozykenova Z, Zhetpisbaev B, Shabdarbaeva D, Sayakenov N, Amantayev B, Kondo H, Ito M, **Nakashima M**. Association between p53-binding protein 1 expression and genomic instability in oncocytic follicular adenoma of the thyroid. *Endocr J*. 2016 May 31;63(5):457-67. doi: 10.1507/endocrj.EJ15-0629. Epub 2016 Mar 1. PMID:26935218

Kawashima M, Hitomi Y, Aiba Y, Nishida N, Kojima K, Kawai Y, Nakamura H, Tanaka A, Zeniya M, Hashimoto E, Ohira H, Yamamoto K, Abe M, Nakao K, Yamagiwa S, Kaneko S, Honda M, Umemura T, Ichida T, Seike M, Sakisaka S, Harada M, Yokosuka O, Ueno Y, Senju M, Kanda T, Shibata H, Himoto T, Murata K, Miyake Y, Ebinuma H, Taniai M, Joshita S, Nikami T, Ota H, Kouno H, Kouno H, Nakamuta M, Fukushima N, Kohjima M, Komatsu T, Komeda T, Ohara Y, Muro T, Yamashita T, Yoshizawa K, Nakamura Y, Shimada M, Hirashima N, Sugi K, Ario K, Takesaki E, Naganuma A, Mano H, Yamashita H, Matsushita K, Yamauchi K, Makita F, Nishimura H, Furuta K, Takahashi N, Kikuchi M, Masaki N, Tanaka T, Tamura S, Mori A, Yagi S, Shirabe K, Komori A, Migita K, **Ito M**, Nagaoka S, Abiru S, Yatsuhashi H, Yasunami M, Shimoda S, Harada K, Egawa H, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Takikawa H, Ishibashi H, Chayama K, Mizokami M, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M. Genome-wide association studies identify PRKCB as a novel genetic susceptibility locus for primary biliary cholangitis in the Japanese population. *Hum Mol Genet*. 2017 Jan 5. pii: ddw406. doi: 10.1093/hmg/ddw406. [Epub ahead of print] PubMed PMID:28062665.

Wada H, Matsuda K, Akazawa Y, Yamaguchi Y, Miura S, Ueki N, Kinoshita A, Yoshiura K, Kondo H, **Ito M**, Nagayasu T, **Nakashima M**. Expression of Somatostatin Receptor Type 2A and PTEN in Neuroendocrine Neoplasms Is Associated with Tumor Grade but Not with Site of Origin. *Endocr Pathol*. 2016 Sep;27(3):179-87. doi:10.1007/s12022-016-9436-5. PubMed PMID: 27256098.

伊東 正博, Tetiana Bogdanova, Niena Dvinskykh, Guido Fadda, Jeniffer Hunt, Gerry Thomas, 中島正洋, 山下 俊一. チェルノブイリ組織バンク - 19年間の活動状況と課題 - . 第107回日本病理学会総会, 札幌, 2018年6月21-23日

〔図書〕(計 1 件)

伊東正博. 癌診療指針のための病理診断プラクティス 内分泌腫瘍 甲状腺, 副腎 第3章小児甲状腺癌 P176-181 青笹克之 編 中山書店 東京 2018年7月10日

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

- ・研究分担者氏名: サエンコ ウラジミール
ローマ字氏名: Saenko Vladimir
所属研究機関名: 長崎大学
部局名: 原爆後障害医療研究所
職名: 准教授
研究者番号(8桁): 30343346
- ・研究分担者氏名: 中島 正洋
ローマ字氏名: Nakashima Masahiro
所属研究機関名: 長崎大学
部局名: 原爆後障害医療研究所
職名: 教授
研究者番号(8桁): 50284683

(2) 研究協力者

研究協力者氏名:
ローマ字氏名:

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。