

平成21年6月23日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19590380

研究課題名（和文） 放射線誘発小児甲状腺がんの発生機序の解明

研究課題名（英文） Mechanisms of radiation-induced pediatric 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・形態研究部・病理室長

研究者番号：30184691

研究成果の概要：

チェルノブイリ組織バンクにはこの2年間で約300症例が登録され、計3,000症例の症例集積が進んでいる。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していた。チェルノブイリ地域から発生した小児甲状腺乳頭癌において、被曝の有無により、組織像に差はみられなかった。しかし、ヨード摂取の高い国の症例とは有意に差が存在し、低ヨード摂取は小児甲状腺癌の発生頻度の上昇、潜伏期の短縮、形態形成、浸潤性に影響を及ぼしていることが推察された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・人体病理学

キーワード：放射線誘発腫瘍、小児甲状腺癌、チェルノブイリ、ret/PTC、BRAF

1. 研究開始当初の背景

チェルノブイリ原発事故後の早期激増症例を対象にした分子生物学的検索から「チェルノブイリ小児甲状腺癌の放射線傷害の遺伝子刻印はret/PTC3再配列である」と報告され広く容認されていたが、その後の長期間に亘る症例集積により正しい結論ではないことが明らかになった。チェルノブイリ原発事故後、小児甲状腺癌が多発し、精力的にret/PTC再配列、BRAF突然変異、RASなどが精力的に研究されたが、現在まで特異的な遺伝子傷害は確認されて

いない。チェルノブイリ症例には、遺伝的・環境的に同じ地域の非被曝小児甲状腺がん（自然発症小児甲状腺がん）症例との比較データが欠けていたが、事故後22年が過ぎ16例の自然発症甲状腺癌症例が組織バンクに登録されるに至り詳細な解析が可能になってきた。さらに小児期に被曝し成人期に発症した甲状腺癌の集積が進んでいる。

2. 研究の目的

本研究の目的はチェルノブイリ組織バンクを活用し、年齢別、組織型別甲状腺

がんの遺伝子異常・再配列のプロファイルを明らかにし、チェルノブイリ周辺の放射線誘発小児甲状腺がんの特徴を継続的に解析することにある。

地球温暖化と経済発展で途上国を主体に原子力発電所建設が急増し放射線被曝の脅威は今後避けられない状況が予想され、放射線防御を模索する上で本研究の社会的意義は高い。

3. 研究の方法

(1) サンプル収集・データの保存

チェルノブイリ原発周辺の甲状腺腫瘍組織から得られたチェルノブイリ組織バンク(2,695症例)を維持運用し、かつ国内の病理組織の収集保存を行った。特にチェルノブイリ組織バンクからは近年散発してきた非被曝小児人口から発生した自然発症性小児甲状腺がん症例の集積に努めた。

(2) 腫瘍組織構築の解析、腫瘍細胞単位での遺伝子再配列、突然変異の解析

被曝時年齢、潜伏期、被曝線量、ヨード摂取量と腫瘍組織像との間に相関が見られるか解析する。非被曝小児人口から発生した自然発症性小児甲状腺がん症例の解析に重点を置き、ret/PTC1,3再配列、BRAF突然変異の解析を今回の重要な課題とした。

(3) チェルノブイリ小児甲状腺がんの5年生存率は約99%で、当初高度浸潤性とされた充実性乳頭癌と他の亜型との間に予後に差が見られないことが最近報告された。この結果を受けて小児甲状腺乳頭癌の充実型成分と成人症例で観察される低分化型成分としての充実型成分を増殖活性の面から比較検討した。

4. 研究成果

チェルノブイリ組織バンクにはこの2年間でさらに約300症例の甲状腺腫瘍が登録され合計3,000症例の症例集積が進んでいる。事故後22年が過ぎ遺伝的・環境的に同じ地域の非被曝小児症例(自然発症甲状腺癌症例)のデータが集積し、充実型乳頭癌、ret/PTC3再配列は単に潜伏期の短い症例の特徴であることが明らかにされつつある。

我々は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可能性を世界に先駆けて提案した(Br J Cancer, 2004)。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(J Clin Endocrinol Metab, 2004)。事故直後の激増症例で多く見られた充実型成分と他の成分(乳頭状、濾胞状成分)に増殖活性の差は見られなかった。

チェルノブイリ地域から発生した小児甲状腺乳頭癌において、放射線被曝の有無によ

り、組織亜分類に差はみられなかったが、ヨード摂取の高い国の症例とは有意に差が認められた。低ヨード摂取は小児甲状腺癌の発生頻度の上昇、潜伏期の短縮、形態形成、浸潤性に影響を及ぼしていることが推察された(Thyroid, 2008)。

被曝と甲状腺発癌との関係に結論を出すにはさらに長期間の観察が必要と思われる。

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4件)

- ① Williams ED, Abrosimov A, Bogdanova T, Demidchik EP, Ito M, LiVolsi V, Lushnikov E, Rosai J, Tronko MD, Tsyb AF, Vowler SL, Thomas GA, Morphologic characteristics of Chernobyl-related childhood papillary thyroid carcinomas are independent of radiation exposure but vary with iodine intake, Thyroid, 18, 847-852, 2008、有
- ② Ito M, Review of Chernobyl Tissue Bank Project, REA Symposium 2008: Twenty Years of Surveillance on Health Effects of Chernobyl Accident, Radiation Effects Association, Tokyo, 59-68, 2008、無
- ③ Miura S, Nakashima M, Ito M, Kondo H, Meirmanov S, Hayashi T, Soda M, Matsuo T, Sekine I, Significance of HER2 and C-MYC oncogene amplifications in breast cancer in atomic bomb survivors: associations with radiation exposure and histologic grade, Cancer, 112(10), 2143-2151, 2008、有
- ④ Nakashima M, Suzuki K, Meirmanov S, Naruke Y, Matsuo-Matsuyama M, Shichijo K, Saenko V, Kondo H, Hayashi T, Ito M, Yamashita S, Sekine I, Foci formation of P53-binding protein 1 in thyroid tumors: activation of genomic instability during thyroid carcinogenesis, Int J Cancer, 122(5), 1082-1088, 2008、有

[学会発表] (計4件)

- ① 伊東正博、山下俊一、Abrosimov S, Bogdanova T, LiVolsi V, Rosai J, Thomas G, Williams ED, チェルノブイリ事故後の小児甲状腺癌の形態的特徴は放射線被曝よりも低ヨード摂取の影響を受けている、第98回日本病理学会総会、2009.5.1-3、京都
- ② Masahiro Ito, Chernobyl Tissue Bank Update, 第47回 ISTC Japan Workshop, 2008.12.1-2、長崎市
- ③ 伊東正博、チェルノブイリ甲状腺組織バンクについて、放影響シンポジウム2008: チェルノブイリ事故の健康影響調査20年、

2008. 1. 15、東京

④伊東正博、山下俊一、Abrosimov S、
Bogdanova T、LiVolsi V、Rosai J、Thomas
G、Williams ED、チェルノブイリ甲状腺癌
組織バンクと小児甲状腺癌-事故後 21 年が
経過して-、第 97 回日本病理学会総会、
2008. 5. 15-17、金沢

6. 研究組織

(1)研究代表者

伊東 正博 (ITO MASAHIRO)

長崎医療センター・臨床研究センター・

形態研究部・病理室長

研究者番号：30184691

(2)研究分担者

小森 敦正 (KOMORI ATSUMASA)

長崎医療センター・臨床研究センター・

病態制御研究室長

研究者番号：50234901