

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08986

研究課題名（和文）遺伝子発現解析を用いた術前甲状腺濾胞癌診断の開発

研究課題名（英文）Development of preoperative diagnosis of follicular thyroid cancer using gene expression analysis

研究代表者

岩館 学（Iwate, Manabu）

福島県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：00381393

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は手術材料を用いた遺伝子発現解析と甲状腺穿刺吸引材料を用いた遺伝子変異解析をおこなった。網羅的遺伝子発現解析をおこなった。最終的に14遺伝子の発現を調べ、それぞれの遺伝子発現スコアの総和を14 Genes scoreとし、Cut off値を1.2568としたところ感度91.7%、特異度91.2%で濾胞癌と濾胞腺腫、腺腫様甲状腺腫を区別することは可能であった。穿刺吸引材料を用いてTERT遺伝子変異の解析も試みた。穿刺吸引細胞診で悪性と診断された以外の甲状腺結節117例を対象とした。TERT遺伝子変異は甲状腺濾胞癌だけでなく、腺腫様甲状腺腫においても変異がみられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

甲状腺濾胞癌を術前に診断することは困難であり、甲状腺濾胞性腫瘍の大きさ、超音波画像（血流、エラストグラフィ）、血清サイログロブリン値に加え、遺伝子発現解析や遺伝子変異を加味することにより、甲状腺濾胞癌を術前に疑うことが可能となる。現在、遠隔転移が発見されて、はじめて甲状腺濾胞癌と診断される症例もあることから、甲状腺濾胞癌の有用なツールとなりうる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we performed gene expression analysis using surgical specimens and gene mutation analysis using thyroid fine needle aspiration specimens. Comprehensive gene expression analysis was performed. Finally, the expression of 14 genes was examined, and the sum of the gene expression scores of each gene was calculated as the 14 Genes score. The cut-off value was set at 1.2568, and it was possible to distinguish between follicular thyroid carcinoma, follicular adenoma, and adenomatous goiter with a sensitivity of 91.7% and a specificity of 91.2%. We also attempted to analyze TERT gene mutations using fine needle aspiration specimens. The subjects were 117 cases of thyroid nodules other than those diagnosed as malignant by fine needle aspiration cytology. TERT gene mutations were observed not only in thyroid follicular thyroid carcinoma but also in adenomatous goiter.

研究分野：甲状腺

キーワード：甲状腺 濾胞癌 術前診断

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

甲状腺濾胞癌の術前診断は非常に困難であり、穿刺吸引細胞診の所見のみでは甲状腺濾胞腺腫や腺腫様甲状腺腫との鑑別は困難である。近年、甲状腺濾胞癌と甲状腺濾胞腺腫を区別する網羅的遺伝子発現解析はいくつか報告されている。しかし、遺伝子発現のみでは濾胞癌と濾胞腺腫を区別することは困難とされている。本学では医療産業トランスレーショナルセンターにおいて本学独自の網羅的遺伝子発現解析を開発し、2007年から手術サンプルに対し網羅的遺伝子発現解析をおこなってきた。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、甲状腺濾胞癌を穿刺吸引材料を用いて診断することである。

### 3. 研究の方法

1) 腺腫様甲状腺腫、甲状腺濾胞腺腫、甲状腺濾胞癌の手術サンプルに対して、網羅的遺伝子発現解析をおこない、甲状腺濾胞癌を区別するかを検討した。

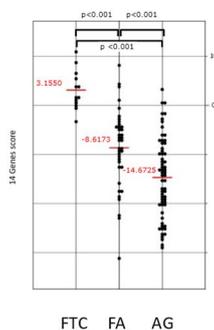
2) 甲状腺の穿刺吸引材料を用い、甲状腺濾胞癌を診断する取り組みをおこなった。

### 4. 研究成果

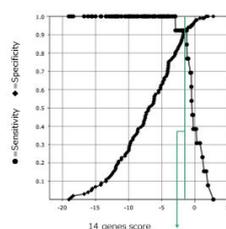
#### 1) 網羅的遺伝子発現解析

手術検体で得られた265サンプル(正常甲状腺組織、甲状腺濾胞癌、甲状腺乳頭癌、甲状腺髄様癌、低分化癌、未分化癌、扁平上皮癌、濾胞腺腫、腺腫様甲状腺腫、パセドウ病、橋本病)を用いて網羅的遺伝子発現解析をおこなった。その結果、甲状腺乳頭癌は比較的大きなクラスターに分類されたが、甲状腺濾胞癌、甲状腺濾胞腺腫、腺腫様甲状腺腫は同じクラスターに分類され、区別することは困難であった。次に甲状腺濾胞癌12例、濾胞腺腫38例、腺腫様甲状腺腫58例を用い、網羅的遺伝子発現解析をおこなった。最終的に14遺伝子の発現を調べ、それぞれの遺伝子発現スコアの総和を14 Genes scoreとし、Cut off値を1.2568としたところ感度91.7%、特異度91.2%で濾胞癌と濾胞腺腫、腺腫様甲状腺腫を区別することは可能であった。

14 genes score in thyroid tumor



Decision Plot for 14 genes score



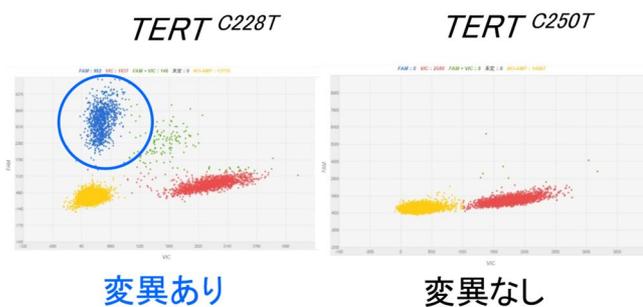
Cut off=-1.2568

感度:91.7%  
特異度:91.2%

2 ) 穿刺吸引材料を用いた遺伝子診断

3 )

TERT 遺伝子変異に関連することから、穿刺吸引材料を用いて TERT 遺伝子変異の解析も試みた。穿刺吸引細胞診で悪性と診断された以外の甲状腺結節 117 例を対象とした。TERT 遺伝子変異解析はデジタル PCR 法を用いて解析し、TERTC228T と TERTC250T を解析した。TERT 遺伝子変異は腫瘍径、サイログロブリン値とは独立したマーカーであり、甲状腺濾胞癌だけでなく、腺腫様甲状腺腫においても変異がみられた。遺伝子発現検査や遺伝子変異解析により甲状腺濾胞癌の確定診断までにはいたらないが、診断補助になる可能性が示唆された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Suzuki Satoshi, Suzuki Satoru, Iwadate Manabu, Matsuzuka Takashi, Shimura Hiroki, Ohira Tetsuya, Furuya Fumihiko, Suzuki Shinichi, Yasumura Seiji, Yokoya Susumu, Ohto Hitoshi, Kamiya Kenji	4. 巻 32
2. 論文標題 Possible Association Between Thyroid Nodule Formation and Developmental Alterations in the Pituitary-Thyroid Hormone Axis in Children and Adolescents: The Fukushima Health Management Survey	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Thyroid	6. 最初と最後の頁 1316 ~ 1327
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/thy.2022.0327	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shimura Hiroki, Suzuki Satoru, Yokoya Susumu, Iwadate Manabu, Suzuki Satoshi, Matsuzuka Takashi, Setou Noriko, Ohira Tetsuya, Yasumura Seiji, Suzuki Shinichi, Ohto Hitoshi, Kamiya Kenji, Thyroid Ultrasound Examination Group	4. 巻 32
2. 論文標題 A Comprehensive Review of the Progress and Evaluation of the Thyroid Ultrasound Examination Program, the Fukushima Health Management Survey	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Epidemiology	6. 最初と最後の頁 S23 ~ S35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2188/jea.JE20210271	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nakaya Tomoki, Takahashi Kunihiro, Takahashi Hideto, Yasumura Seiji, Ohira Tetsuya, Shimura Hiroki, Suzuki Satoru, Suzuki Satoshi, Iwadate Manabu, Yokoya Susumu, Ohto Hitoshi, Kamiya Kenji	4. 巻 32
2. 論文標題 Revisiting the Geographical Distribution of Thyroid Cancer Incidence in Fukushima Prefecture: Analysis of Data From the Second- and Third-round Thyroid Ultrasound Examination	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Epidemiology	6. 最初と最後の頁 S76 ~ S83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2188/jea.JE20210165	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimura Hiroki, Matsuzuka Takashi, Suzuki Satoru, Iwadate Manabu, Suzuki Satoshi, Yokoya Susumu, Ohira Tetsuya, Yasumura Seiji, Suzuki Shinichi, Ohto Hitoshi, Kamiya Kenji	4. 巻 31
2. 論文標題 Fine Needle Aspiration Cytology Implementation and Malignancy Rates in Children and Adolescents Based on Japanese Guidelines: The Fukushima Health Management Survey	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Thyroid	6. 最初と最後の頁 1683 ~ 1692
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/thy.2021.0072	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Bogdanova TI., Saenko VIA., Hashimoto Y, Hirokawa M, Zurnadzy L Yu., Hayashi T, Ito M, Iwadate M, Mitsutake N, Rogounovitch TI., Sakamoto A, Naganuma H, Miyauchi A, Tronko MD., Thomas G, Yamashita S, Suzuki S	4. 巻 31
2. 論文標題 Papillary Thyroid Carcinoma in Ukraine After Chernobyl and in Japan After Fukushima: Different Histopathological Scenarios	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Thyroid	6. 最初と最後の頁 1322 ~ 1334
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/thy.2020.0308	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 松本 佳子, 塩 功貴, 長谷川 翔, 鈴木 聡, 中野 恵一, 岩館 学, 水沼 廣, 鈴木 眞一	4. 巻 10
2. 論文標題 CNBの適応と実際	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 乳腺甲状腺超音波医学	6. 最初と最後の頁 17 ~ 21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Iwadate M, Mitsutake N, Matsuse M, Fukushima T, Suzuki S, Matsumoto Y, Ookouchi C, Mizunuma H, Nakamura I, Nakano K, Sakamoto A, Hirokawa M, Ito M, Naganuma H, Hashimoto Y, Shimura H, Yamashita S, Suzuki S	4. 巻 105
2. 論文標題 The Clinicopathological Results of Thyroid Cancer With BRAFV600E Mutation in the Young Population of Fukushima.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Clin Endocrinol Metab	6. 最初と最後の頁 573
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/clinem/dgaa573	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 岩館 学, 松本 佳子, 塩 功貴, 鈴木 聡, 水沼 廣, 山谷 幸恵, 金子 裕眠, 志村 浩己, 鈴木 眞一
2. 発表標題 甲状腺FNAC、CNBに関するUp-to-date 甲状腺穿刺細胞を用いた遺伝子診断
3. 学会等名 第33回日本内分泌外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩館 学, 松本 佳子, 鈴木 聡, 塩 功貴, 水沼 廣, 中野 恵一, 鈴木 眞一
2. 発表標題 甲状腺濾胞癌と甲状腺良性結節を区別する遺伝子発現解析の検討
3. 学会等名 第121回日本外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩館 学, 光武 範吏, 松本 佳子, 鈴木 聡, 水沼 廣, 中野 恵一, 中村 泉, 福島 俊彦, 山谷 幸恵, 斎藤 勝治, 鈴木 眞一
2. 発表標題 甲状腺癌におけるBRAFV600E変異検出のための免疫組織学染色の有用性について
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩館学, 松本佳子, 長谷川翔, 塩功貴, 鈴木聡, 水沼廣, 中野恵一, 中村泉, 鈴木眞一
2. 発表標題 網羅的遺伝子発現プロファイルを用いた甲状腺濾胞癌マーカーの解析
3. 学会等名 第120回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩館学, 光武範吏, 松本佳子, 鈴木聡, 水沼廣, 中野恵一, 中村泉, 福島俊彦, 山谷幸恵, 斎藤勝治, 鈴木眞一
2. 発表標題 甲状腺癌におけるBRAFV600E変異検出のための免疫組織学染色の有用性について
3. 学会等名 第63回日本甲状腺学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩館学, 松本佳子, 長谷川翔, 塩功貴, 鈴木聡, 水沼廣, 鈴木眞一
2. 発表標題 網羅的遺伝子発現解析を用いた甲状腺濾胞癌の鑑別
3. 学会等名 第32回 東北甲状腺談話会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Iwadate M, Matsumoto Y, Hasegawa S, Suzuki S, Mizunuma H, Nakano K, Suzuki S
2. 発表標題 Comprehensive gene expression profile between follicular thyroid cancer and benign thyroid tumor
3. 学会等名 AsAES2020 (国際学会)
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	松本 佳子  (Matsumoto Yoshiko)  (10815145)	福島県立医科大学・医学部・助教    (21601)	

6. 研究組織（つづき）

	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	鈴木 眞一  (Suzuki Shinichi)  (70235951)	福島県立医科大学・医学部・教授     (21601)	

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