

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08600

研究課題名（和文）血中ctDNAを用いた小児甲状腺癌再発マーカーの開発

研究課題名（英文）Development of markers of childhood thyroid cancer recurrence using ctDNA in blood.

研究代表者

鈴木 眞一（Shinichi, Suzuki）

福島県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：70235951

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）：甲状腺がんでのゲノムプロファイリング検査の結果から、甲状腺がんの分化や増殖にPIK3CAの活性化、がん抑制遺伝子（p16 p53）の欠失やTERTプロモータ変異といった遺伝子異常が関係していることが示唆され、TERTのRdRPを介した経路の活性化の異常、リン酸化TERTのがん細胞内での発現増加や局在の変化といった多面的異常が甲状腺癌の悪性度や再発や予後と関連している可能性が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、がん関連遺伝子に着目し、がん関連タンパク発現量の定量化・プロモータ変異の解析、術前の血液に含まれるエクソソーム中のDNAのゲノム解析を行い、甲状腺がんの遺伝子変異を評価し、遺伝子変異、臨床データとがんの悪性度、予後との関連を後方視的に解析を行った。本研究結果から、従来の評価では悪性度の評価が困難である微小がんや侵襲性のがんに対し、術前の遺伝子診断を踏まえての治療方針決定を行えるという臨床応用の可能性が期待される。

研究成果の概要（英文）：The results of genome profiling studies in thyroid cancer suggest that genetic abnormalities such as activation of PIK3CA, deletion of tumour suppressor genes (p16 p53) and TERT promoter mutations are associated with differentiation and growth of thyroid cancer, abnormal activation of the RdRP-mediated pathway of TERT, phosphorylation of It was suggested that multifaceted abnormalities such as increased expression and altered localisation of TERT in cancer cells may be associated with thyroid cancer grade, recurrence and prognosis.

研究分野：内分泌学

キーワード：thyroid endocrinology

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

甲状腺がんは内分泌領域で最も頻度が高いがんで、わが国において 2018 年に 18,636 人が新たに診断されている。甲状腺がんの治療の中心は外科治療であり、術前の画像評価と細胞診によって、がんの大きさ、組織型、浸潤度の評価を行い、甲状腺片葉切除・全摘の術式が決定されている。大部分は予後良好であるが、一部の低分化がんは術前の画像診断や細胞診での判定が困難で、術後の再発がみられ、生命予後不良である。

## 2. 研究の目的

甲状腺がんにおける TERT 変異について、「テロメラーゼを介した経路」とこれまで検討されることがない「RdRP を介した経路」の両面から検討を行い、TERT の多面的異常が甲状腺がんの悪性度や再発の危険因子であることを明らかにすることを目的とした

## 3. 研究の方法

手術によってえられたがん組織(パラフィン標本、凍結標本)を診断・予後をブ

ラインドした状態で KI67 染色、HE 染色を行い、がんの病理診断、組織学的悪性度の評価を行う。免疫組織染色によってがん部位と正常甲状腺部位における TERT タンパク、リン酸化 TERT タンパク発現量を半定量的に解析した。

#### 4 . 研究成果

甲状腺がんでのゲノムプロファイリング検査の結果から、甲状腺がんの分化や増殖に PIK3CA の活性化、がん抑制遺伝子 ( p16 p53 ) の欠失や TERT プロモータ変異といった遺伝子異常が関係していることが示唆され、TERT の RdRP を介した経路の活性化の異常、リン酸化 TERT のがん細胞内での発現増加や局在の変化といった多面的異常が甲状腺癌の悪性度や再発や予後と関連している可能性が考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

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 V A., Hashimoto Y, Hirokawa M, Zurnadzhy Liudmyla Yu., Hayashi Toshitetsu, Ito Masahiro, Iwadate Manabu, Mitsutake Norisato, Rogounovitch Tatiana I., Sakamoto Atsuhiko, Naganuma H, Miyauchi A, Tronko MD., Thomas G, Yamashita Si, 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 38
2. 論文標題 CNBの適応と実際	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本内分泌外科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 87-91
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 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0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, 齋藤 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

〔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	岩館 学  (Iwadate Manabu)  (00381393)	福島県立医科大学・医学部・講師   (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
---------	---------