

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 17 日現在

機関番号：87301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22590344

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-related pediatric thyroid cancer

研究代表者

伊東 正博 (ITOU 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・機能形態研究部長

研究者番号：30184691

研究成果の概要（和文）：

チェルノブイリ組織バンクに研究期間の3年間に約1,000例の生体試料の登録がなされ、4,288例の組織登録が完了している。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することを報告した。新規に低ヨード環境の影響、成人症例の検討、FOXE1(TTF2)の変異、53BP1核内フォーカスの解析、microRNA解析を継続的に進めている。

研究成果の概要（英文）：

The Chernobyl Tissue Bank has contributed to data/tissue collection and 4,288 cases have been registered. The age at diagnosis and the latency period from exposure to radiation were correlated with tumor morphology and aggressiveness. Low levels of iodine intake seemed to influence the formation of morphology. Specific genetic mutation by radiation injury has not been identified at individual levels.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	900,000	270,000	1,170,000
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：Chernobyl; Thyroid cancer; Papillary carcinoma; Childhood; Radiation; Iodine

1. 研究開始当初の背景

チェルノブイリ事故後に多発した小児甲状

腺がんのゲノムDNA解析は精力的になされてきたが、放射線特異的な遺伝子異常は未だ見

いだされていない。

2. 研究の目的

研究の目的は『放射線被曝による甲状腺発がん分子機構を明らかにする』ことである。胎内・乳幼児・若年被曝による放射線誘発甲状腺がんの高リスク分子機構を、既に確立したゲノムDNA変異解析に加えエピジェネティックな変異解析の両面から解明することを目的とする。

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。チェルノブイリ組織バンクからは①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、②小児期に被曝し現在激増している成人甲状腺がん症例や子宮胎内被曝症例の分与を継続申請する。国内施設からは①日本の小児症例、②原爆被爆関連甲状腺がん症例を追加収集する。

(2) 甲状腺がん発癌の代表的なゲノムDNA変異解析

ret/PTC再配列やBRAF突然変異をPCR、FISHによる腫瘍細胞単位での再配列の解析を定量的に解析する。

(3) 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う。

(4) microRNA解析

マイクロアレイを用いてmicroRNAの発現を網羅的に解析し、甲状腺癌において発現異常を示すmicroRNAを抽出する。自然発症乳頭癌症例と正常甲状腺組織のRNA発現、コピー数におけるBac array CGHデータ、SNP配列のデータはCTBから提供を受ける。マイクロアレイ解析は外部委託。microRNA labeling reagent and Hyb kitを用いmicroRNAを検出する。

4. 研究成果

(1) 研究期間に約1,000例の登録がなされ、

現在までに4,288例におよぶ甲状腺腫瘍組織がCTBに登録され、全症例のパラフィンブロック、凍結標本、DNA、RNA核酸抽出物など生体試料が収集管理されている。事故後26年が過ぎ212例の自然発症甲状腺がん症例が組織バンクに登録されるに至り被曝症例との詳細な比較解析が可能になってきた。

(2) 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①若年者ほど放射線感受性が高いこと、②短潜伏期では充実性要素、ret/PTC3再配列が高いこと、③高齢被曝児ほど分化型成分が多くret/PTC1再配列が多いこと、④BRAF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。

(3) DNA二本鎖切断を修復する新規分子マーカー53BP1に関しては、甲状腺がんにおいて結論は得られてない。FOXE1のSNP解析に関する解析では、自然発がんとは明らかな差は見られていない。

(4) 放射線誘発腫瘍研究の最大の関心は放射線被曝に特異的な遺伝子異常が存在するかどうかであるが、現在まで特異的な遺伝子傷害は確認されていない。

(5) CTBでは欧州のGenrisk-Tとの共同研究で100例の自然発症乳頭癌症例と正常甲状腺組織のRNA発現(Affymetrix法)、コピー数におけるBac array CGHデータ、SNP配列のデータが蓄積され提供を受けている。現在は対照データベースとして濾胞癌の解析が進めている。

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24件)

① 伊東 正博, 放射線と甲状腺癌: 「病理と臨床」加藤良平, 廣川満良(編), 査読無, 文光堂: 東京, 31(1):1-12. 2013

② Furukawa K, Ito M (他8名, 5番目) Long-term trend of thyroid cancer risk among Japanese atomic-bomb survivors:

Sixty years after exposure. *Int J Cancer*.
査読有, 132(5):1222-6. 2013

③ LiVolsi V, Ito M (他 7 名, 6 番目) The
Chernobyl thyroid cancer experience:
Pathology. *Clin Oncol*. 査読有,
23(4):261-7, 2011

④ Stanojevic B, Nakashima M (他 14 名, 15
番目) Mutational and
clinico-pathological analysis of
papillary thyroid carcinoma in Serbia.
Endocr J. 査読有 58(5):381-93. 2011

⑤ Suzuki K, Nakashima M (他 4 名, 2 番目)
Dynamics of ionizing radiation-induced
DNA damage response in reconstituted
three-dimensional human skin tissue.
Radiat Res. 査読有, 174(4):415-23. 2010

[学会発表] (計 29 件)

① Masahiro Ito. International
Cooperation to Establish Post Chernobyl
NIS Thyroid Tissue, Nucleic Acid and Data
Banks. 20th Pathology Panel Meeting
2012年4月18-20日. Charing Cross Hospital,
Imperial、London

② Bogdanova T, LiVolsi V, Williams ED,
Ito M, Zurnadzhy L, Thomas G. Thyroid
cancer pathology in Ukraine after the
Chernobyl accident. 9th November 2011. 7th
NCRI Cancer Conference, CTB Symposium,
Liverpool, UK

③ Ito M, Bogdanova T, Abrosimov A, Fadda
G, Hunt J, LiVolsi V, Thomas G, Nakashima
M, Yamashita S. Pathology review of
childhood thyroid cancer around Chernobyl.
The 6th International Symposium of
Nagasaki University Global COE Program
“Global Strategic Center for Radiation
Health Risk Control”: A New Challenge of
Radiation Health Risk Management. 20-22
October, 2011,, Nagasaki

④ 伊東正博. チェルノブイリの甲状腺癌
第 101 回日本病理学会, 2012. 04. 26-28, 東
京

⑤ Mussazhanova Z, Nakashima M, Saenko V,
Naryke Y, Suzuki K, Mitsutake N, Ito M,
Nishihara E, Hirokawa M, Yamashita S.
Immunofluorescence analysis of
P53-binding protein 1 as a new molecular
indicator for malignant potency and
genomic instability in thyroid follicular
neoplasms. 2010年9月11-16日. 第14回国
際甲状腺学会, パリ, フランス

⑥ 伊東正博, Bogdanova T, Saenko V, 前田
茂人, 近藤久義, 山下俊一. ウクライナ成人
の甲状腺乳頭癌の組織像は本邦症例とこと
なるのか? 第 55 回日本甲状腺学会, アクロ
ス福岡, 2012. 11. 29-12. 1, 福岡

⑦ 伊東正博, Tatiana Bogdanova,
Alexander Abrosimov, Guido Fadda,
Jeniffer Hunt, Gerry Thomas, Virginia
LiVolsi, 中島正洋, 山下俊一. チェルノブ
イリ組織バンクの現状と新たな展開. 第 55
回日本放射線影響学会. 平成 24 年 9 月 6-9 日,
仙台

⑧ 伊東正博, Bogdanova T, Abrosimov A,
Fadda G, Hunt J, Thomas G, LiVolsi V, 中
島正洋, 山下俊一
チェルノブイリ周辺の小児甲状腺癌の病理
組織学的特徴. 第 54 回日本甲状腺学会、大
阪国際交流センター, 2011・11・22-23, 大
阪

⑨ 蔵重智美, 松山睦美, 七條和子, 鈴木
啓司, 成毛有紀, 伊東正博, 中島正洋. 成
熟ラット甲状腺放射線発がん過程でのゲノ
ム不安定性の関与. 第 100 回日本病理学会.
平成 23 年 4 月 28 日-30 日, 横浜

[図書] (計 2 件)

① Ito M, Bogdanova T, Nakashima M (他 6
名, 1 番目) Pathology review of childhood
thyroid cancer around Chernobyl. In
Nakashima M, Takamura N, Suzuki K,
Yamashita S (Eds). A new challenge of
radiation health risk management,
Nagasaki Newspaper Publish, Nagasaki, 査
読無, pp205-212, 2012

② 伊東 正博, II. 放射線被曝と甲状腺癌：
「腫瘍病理鑑別診断アトラス 8. 甲状腺癌」
坂本穆彦, 廣川満良 (編), 査読無, 文光堂：
東京, pp197-203、2011

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊東 正博 (ITOU 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・機能形態研究
部長

研究者番号：30184691

(2) 研究分担者

中島 正洋 (NAKASHIMA MASAHIRO)

長崎大学医歯(薬)学総合研究科・教授

研究者番号：50284683