

論文内容の要旨

甲状腺乳頭癌における *BRAF* 遺伝子異常とその特徴

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科放射線医療科学専攻 熊谷敦史

[背景と目的]

甲状腺乳頭癌 (PTC) の特異的遺伝子異常として最近 *BRAF* 遺伝子のエクソン 15 コドン 600 に限局した活性型点突然変異 (*BRAF*^{V600E}) が成人 PTC の 3~6 割に認められることが報告された。

BRAF 蛋白は MAP カスケードを構成する細胞内情報伝達分子である。点突然変異により構造変化を生じ MAP カスケードを活性化し、最終的に形質転換を促進し、増殖能を高める。成人では *BRAF* 変異と遠隔転移との相関性も指摘され予後不良の指標として注目されている。

1986 年に起こったチェルノブイリ原発事故により、小児甲状腺が多発した。我々は、1991 年より現地で小児甲状腺検診、データ集計およびチェルノブイリ組織バンク参画などの国際医療協力をおこなってきた。また並行して、放射線誘発発癌のメカニズムを解明するために基礎研究をおこなってきた。

第 1 章では小児 PTC の *BRAF* 変異頻度分析により、*BRAF* 変異が加齢に伴い出現し悪性度に関わっている可能性を検討した。併せて放射線汚染地域及び非汚染地域症例の *BRAF* 変異頻度を比較し、放射線被曝による変異誘発の可能性も検討した。

第 2 章では小児 PTC の組織学的特徴についても検討した。また径 1cm 以下の成人微小 PTC (PMC) についても組織学的分化度を検討した。

第 3 章では、細胞診の補助診断として開始した臨床応用の経過をまとめ、*BRAF* 変異解析の臨床的意義を考察した。

[結果]

第 1 章

日本人小児甲状腺癌 31 例の内訳は PTC29 例、濾胞癌と低分化癌が各 1 例であり、うち低分化癌のみに *BRAF* 変異を認めた。ウクライナ人 PTC48 例では古典的 9 例、Solid Variant5 例、濾胞型 11 例、混在型 23 例であった。小児例には *BRAF* 変異を認めなかったが、16~31 歳では 8 例に認めた。*BRAF* 変異全例に遠隔転移を認めなかったが、野生型では高率であった。

第 2 章

第 1 章の *BRAF* 変異例は低分化癌であったため、乳頭癌に特異発現する CD15 や、p53、TTF1、Ki67 labeling index、HBME1、Galectin3、高分子ケラチン免疫組織染色を行った結果、一部の乳頭状構造に CD15 発現を認め PTC 由来低分化癌と診断した。

日本人 PMC4/15 例、ロシア人 PMC9/31 例に変異を認め、低分化組織を含む腫瘍において変異が多い傾向が認められた。

第 3 章

長崎大学附属病院にて手術摘除された甲状腺腫瘍 130 例では、*BRAF* 変異を認めた症例は全例 PTC であり、変異頻度は PTC71 例中 37 例 (51.4%) であった。悪性腫瘍の

他の組織型や良性腫瘍では、*BRAF*変異を認めなかった。

成人日本人術前穿刺 67 例の PTC13 例中 10 例、また細胞診の疑診 5 例中 1 例に変異を認めた。変異 11 例に対する手術後の病理診断により全例 PTC と確認された。細胞診で良性と診断された症例には変異は認められなかった。

国際ヒバクシャ医療の一環として行ったセミパラチンスク周辺地域の甲状腺穿刺試料の検討では悪性症例における変異率は 27.5%であった。

[考察]

小児 PTC の *BRAF* 変異は極めて低頻度であった。また思春期、成人と加齢に従って頻度が増加していた。成人では遠隔転移や浸潤傾向と *BRAF* 変異が相関するのに対し、遠隔転移をもつ小児群では *BRAF* 変異を認めず、小児 PTC の転移機転が成人とは異なる可能性が示唆された (図 1)。

また放射能汚染地域と非汚染地域の症例の検討から、*BRAF* 変異と放射線被曝との関連性は低いと結論される。

小児 PTC 検討により *BRAF* 変異を認めた症例は、特異な低分化形態のため臨床現場で確定診断できなかつた症例であった。*BRAF* 変異を発現させたトランスジェニックマウスでは本症例に類似した低分化組織を呈し、*BRAF* 変異成人 PTC には古典的 PTC や Tall Cell 形態や低分化癌組織が多いことなどから、脱分化或いは低分化構造が未熟細胞に生じた *BRAF* 変異の特徴と考えられた。また微小 PTC の分化傾向検討で低分化組織が混在する症例に変異頻度が高かつたことも *BRAF* 変異と脱分化の関わりを示唆している

長崎大学附属病院における術前変異解析では、細胞診で診断できなかつた症例でも変異検出を契機に PTC の診断に至るなど、術前変異解析の有用性が示された。以上の結果を踏まえ、同病院での変異検索を継続すると共に、国際医療協力の一環としてセミパラチンスク地域の甲状腺穿刺試料に対する変異検索を継続して行っており、このプロジェクトで遺伝子診断を契機に PTC の最終診断に至る症例があり、術前 *BRAF* 変異解析の有用性を再確認している。

図 1

