

被爆者多重がんの疫学と放射線関連甲状腺がんの分子病理学研究

中島正洋, 高村 昇, 近藤久義, 難波裕幸, 三浦史郎, Vladimir Saenko,
Serik Meirmanov, 山下俊一, 関根一郎

被爆者腫瘍病理診断データを整理しデータベースを構築した。データベースを元に近距離被爆者での多重がん増加を見出した。多重がんの増加は全身被曝による組織幹細胞障害やゲノム不安定性を示唆する新知見として注目される。放射線晩発性障害の代表である甲状腺がんの解析ではRET遺伝子増幅を見出した。RET増幅は放射線関連と高悪性度群に限られ、発生機構にゲノム不安定性の関与が推察される。コンソーシアム海外拠点との共同研究として、甲状腺がんでのCyclin D1の発現意義を検討した。Cyclin D1発現は、がん化早期から始まり増殖や転移に関与し、その検出は甲状腺がん診療での分子診断に寄与する可能性がある。

成 果

学的解析の展開が期待される。

1. 被爆者腫瘍組織データベースの整備

被爆者固形がん発症の分子機構を明らかにするためには生体試料が不可欠である。腫瘍組織はこれまでに病理標本としてホルマリン固定パラフィン包埋ブロックとして保存されてきた。被爆者保存生体試料の分子病理学的解析のための第一歩として、長崎被爆者に発生した固形がんの病理組織診断と被爆者データとのリンケージを完了した。原研資料収集保存部の被爆者データベースには、1968年からの被爆者99,853名の被爆基本情報が登録されている。一方、長崎腫瘍組織登録委員会には、1961年から1999年までに長崎市を含む県南地区の基幹病院の病理検査に提出された腫瘍性病変が、病理報告書毎に301,673件登録され、病理組織診断名が把握できる。これらの基本情報と診断や標本番号のリンケージを行った結果、1968年から1999年の期間に長崎市在住の被爆者11,802人が病理学的診断の裏づけのある悪性腫瘍に罹患していることが判明した。今後、このデータベースを活用することにより、被爆者腫瘍の保存生体試料の分子疫

2. 高齢化被爆者での多重がんに関する疫学知見

広島・長崎の原爆投下以来60年が経過し、全ての被爆者はがん好発年齢に達している。固形がん罹患率は対照群と比較して今もなお高い。被爆者の多重がんの疫学は原爆放射線の全身影響を模索する上で重要である。我々は被爆者腫瘍組織データベースを元に、多重がんの罹患率と被曝距離との相関を解析した。11,802人の悪性腫瘍を有す被爆者より症例毎に病理診断と発生部位をチェック、原発と転移の鑑別には免疫組織化学的手法を駆使して、最終的に直爆者7,572人中511人の多重がん症例を同定した。被曝距離および被曝時年齢を階層化し罹患率を算出し、統計学的解析を行った。長崎被爆者の多重がん粗罹患率は27.6/10万人年で、相対危険度は、被曝距離1.0km当り0.888 (95%信頼区間: 0.837 - 0.942), 被曝時年齢1才当り0.909 (95%信頼区間: 0.897 - 0.921)であった。すなわち、多重がん罹患率は被曝距離の増加または被曝時年齢の上昇とともに有意に減少し、放射線被曝の関与が示唆される (図1)。近距離被爆群での多重

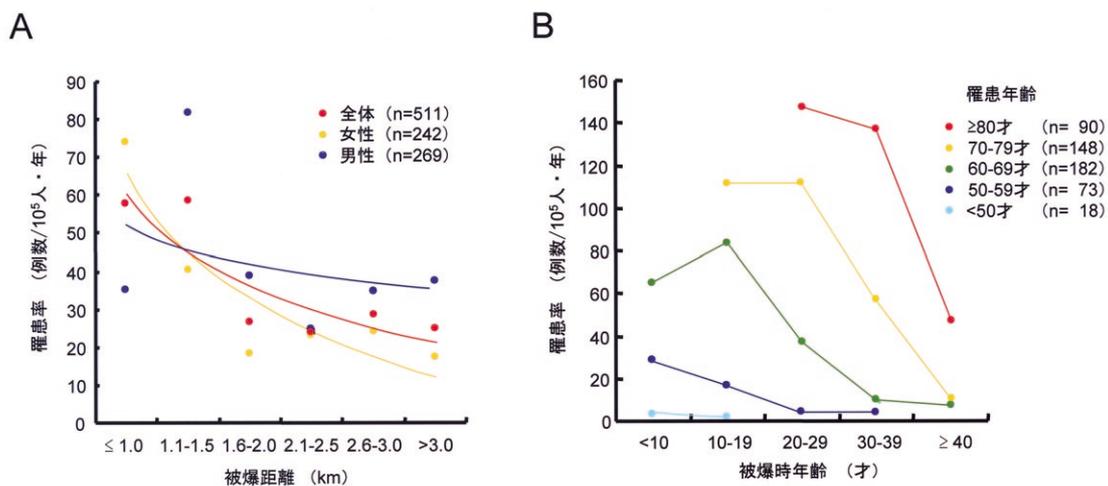


図1. A. 長崎被爆者における多重がん罹患率と被曝距離。B. 多重がん (第2がん) 罹患年齢毎にみた長崎被爆者における多重がん罹患率と被曝時年齢。

がん罹患の有意な増加は、被爆後39年に始まって1990年代まで増加が持続していることが判明した。これは若年被爆者が、被爆後61年経過してがん好発年齢に到達した現在において、多臓器に多様ながんを罹患する危険の高いことを意味していて、全身被曝によるゲノム不安定性や組織幹細胞への影響を示唆する被爆者における発がん研究での新しい知見として注目される。長崎市被爆者の40%が生存中でありそのほとんどは若年被爆者である。今後も多数の多重がん発症が予測され、注意深い観察が必要である。

3. 放射線関連甲状腺がんでの新規異常RET遺伝子増幅の発見

甲状腺がんは、原爆被爆者において放射線被曝との因果関係の示唆される代表的固形がんである。RET遺伝子再構成RET/PTC1とPTC3はチェルノブイリ原発事故後小児甲状腺がんを高頻度にみられ、放射線被曝によるDNA二重鎖切断の関与が示唆されるが、被爆者乳頭癌での頻度は不明である。我々は被爆者甲状腺がんにおける放射線被曝の影響を考察するために、被爆者乳頭癌のRET遺伝子再構成を解析した。被爆者腫瘍組織データベースを元に、長崎大学附属病院において1978年から1999年の間に切除された乳頭癌ホルマリン固定パラフィン包埋切片57例(切除時年齢平均59.6才)を収集した。全RNAを抽出してRET/PTC1とPTC3に対するRT-PCR法を試行した。RT-PCRにより51例(89.5%)でTubulin mRNA発現を検出したが、RET/PTC1とPTC3はともに検出できなかった。一方、RET遺伝子と10番染色体セントロメア(CEP10)に対する二重標識間期FISH法では、1例にRET遺伝子増幅を検出した(図2)。本症例は乳頭癌術後放射線治療後に発症した再発性未分化癌で、放射線の関与が示唆された。さらに放射線被曝との関連を評価する目的で、Hodgkin病に対する放射線外照射後に発生した乳頭癌、チェルノブイリ原発事故後汚染地域乳頭癌例と対照としての散発性乳頭癌12例、未分化癌6例のFISH解析を行った。その結果、RET遺伝子増幅は放射線関連乳頭癌と未分化癌全例と散発性乳頭

癌の1例に認めた。その陽性細胞数の頻度は乳頭癌で約5%、未分化癌で10~30%程度であり、heterogeneityが示唆された。散発性乳頭癌の陽性例は低分化癌でpT4N1M0であり、陰性例は全て高分化癌かつpT1N0M0であった。乳がんにおけるHER-2やC-MYC遺伝子増幅をはじめ、癌原遺伝子の増幅は種々の固形がんで見られ、予後不良と相関しゲノム不安定性に起因することが示唆されている。甲状腺がんのRET遺伝子増幅は放射線関連と高悪性度群に限られた。放射線関連甲状腺がんの発症機構にゲノム不安定性の関与が推察される。

4. 甲状腺微小乳頭がんでのCyclin D1過剰発現の意義

甲状腺腫瘍にCyclin D1の発現の亢進が知られている。我々はCyclin D1の発現亢進は、転写レベルでは濾胞腺腫でもみられることを報告していて腫瘍発生早期のイベントであると考えている。微小乳頭癌(papillary microcarcinoma: PMC)は10 mm以下の小さな癌で臨床的乳頭癌(papillary thyroid carcinoma: PTC)の初期像とみなされている。コンソーシアム海外拠点オプンスク医学放射線研究所との共同研究の一環として、Cyclin D1のがん化早期での発現意義を検索する目的で、放射線汚染地域PMCでのCyclin D1発現を検討した。PMC35例[5 mm以下(PMC ≤ 5) 11例, 5 mmより大(PMC > 5) 24例]と11~15 mm以下のPTC18例におけるCyclin D1と増殖マーカーKi-67発現を免疫組織化学的に評価した。Cyclin D1強陽性はPMC ≤ 5で9.1%, PMC > 5で50.0%, PTCで77.8%にみられ、Ki-67強陽性はPMC ≤ 5の36.4%, PMC > 5の75.0%, PTCの72.2%であった。Cyclin D1過剰発現はPMC ≤ 5では有意に($p = 0.0027$)低く、PMCとPTCにおいてCyclin D1過剰発現とKi-67陽性率の間に有意($p = 0.0272$)相関を認めた。PMCの5例にリンパ節転移を認め、全てPMC > 5であった。Cyclin D1発現はがん化早期から始まり腫瘍の増大とともに亢進し、細胞増殖やリンパ節転移能の獲得に関与することが示唆された。Cyclin D1過剰発現の検出は、甲状腺がん診療での分子診断や早期発見に寄与する可能性がある。

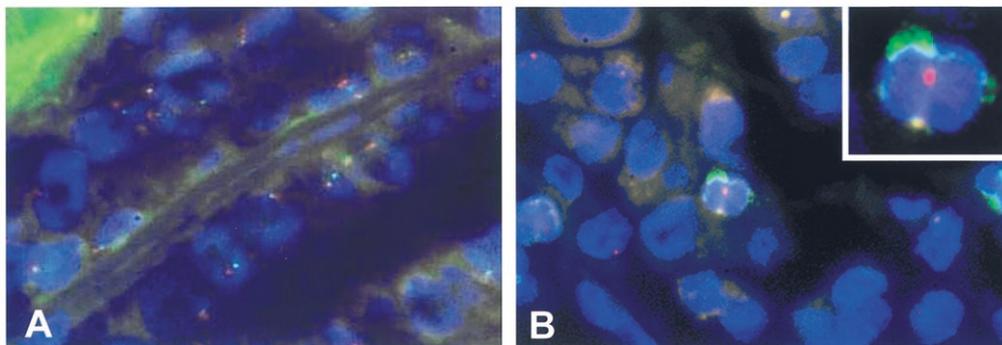


図2. A. FISH解析による高分化型甲状腺乳頭癌での野生型RET遺伝子シグナルの発現パターン。B. 乳頭癌術後放射線内照射療法後に発生した未分化癌での、FISH解析によるRET遺伝子増幅シグナル。緑色はRET遺伝子、赤色はCEP10遺伝子。