

J Thyroid disorders & Therapy 掲載論文

「甲状腺がん：放射線関連甲状腺乳頭がん、特に原爆放射線被曝に関連した分子的特徴」

濱谷清裕、高橋恵子、多賀正尊

“Thyroid cancer: Molecular characteristics of radiation-associated papillary thyroid cancer, with a special reference to atomic radiation exposure”

J Thyroid disorders & Therapy 2015 (May); 4(2):1-7

(doi: 10.4172/2167-7948.1000183)

はじめに

甲状腺がんは、一般に放射線に被曝するとその影響で起こりやすくなり、その発生には特定の遺伝子の機能異常が関わることが知られている。この論文は、放射線に被曝した人々から発生した甲状腺乳頭がん（チェルノブイリ小児甲状腺がんおよび原爆被爆者の成人甲状腺乳頭がん）に関して、その発生の初期段階に生じると考えられている遺伝子変異に焦点を当て、その遺伝子変異と放射線被曝との関連をまとめた総説である。

解説

1. 分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ（mitogen-activated protein kinase, MAPK）シグナル伝達経路

細胞内には多くの細胞内シグナル伝達経路がある。*MAPK シグナル伝達経路はそのひとつであり、外的刺激により MAPK シグナル伝達経路が活性化されると細胞増殖を促すシグナルが細胞の核に伝えられる。正常な状態ではこのシグナル伝達は適切に制御されている。一方、甲状腺乳頭がんでは、その発生の初期段階において MAPK シグナル伝達経路の恒常的活性化が引き起こされ、その恒常的活性化が甲状腺細胞のがん化に寄与すると考えられている。甲状腺乳頭がんでは、MAPK シグナル伝達経路の恒常的活性化を引き起こす遺伝子変異として遺伝子再配列（*RET ならびに*NTRK1 遺伝子再配列）および点突然変異（*BRAF ならびに*RAS 遺伝子点突然変異）がよく知られている。通常、これらの遺伝子変異のいずれかひとつが甲状腺乳頭がんに見出されるが、ひとつの甲状腺乳頭がんこれらの遺伝子変異が複数個見出されることはほとんどなく、これらの遺伝子変異は相互排他的に生じると考えられている。

*MAPK シグナル伝達経路: タンパク質キナーゼが他のタンパク質キナーゼをリン酸化（活性化）することにより、シグナルを次々と下流に伝える仕組みをシグナル伝達経路といい、MAPK シグナル伝達経路もそのひとつである

*RET 遺伝子再配列: 染色体再配列により、RET 遺伝子のキナーゼドメイン（キナーゼタンパク質をコードしている DNA 領域）を含む C 末端側と他のパートナー遺伝子の N 末端側が結合して、キメラ融合遺伝子（二つの違った遺伝子の一

部が融合した遺伝子) が作られる事象。このキメラ融合遺伝子は二量体を形成し、恒常的に活性化することによって甲状腺乳頭発がんに関与すると考えられる。

※*NTRK1* 遺伝子再配列：染色体再配列により、*NTRK1* のキナーゼドメインを含む C 末端側と他のパートナー遺伝子の N 末端側が結合してキメラ融合遺伝子が作られる事象。このキメラ融合遺伝子は二量体を形成し、恒常的に活性化することによって甲状腺乳頭発がんに関与すると考えられる。

※*BRAF* 点突然変異：*BRAF* 遺伝子の 1799 番目の塩基チミンがアデニンに変化する変異で、その結果 600 番目のアミノ酸バリンがグルタミン酸に変化する事象。突然変異型 *BRAF* 遺伝子は恒常的に活性化した状態になり、甲状腺がんやメラノーマなどの発がんに関与すると考えられる。

※*RAS* 遺伝子点突然変異：*RAS* 遺伝子の 12 番目、13 番目あるいは 61 番目のアミノ酸をコードする塩基の点突然変異により、別のアミノ酸に変化する事象。突然変異型 *RAS* 遺伝子は恒常的に活性化した状態になり、種々のがんの発生に関与すると考えられる。

2. 散発性甲状腺乳頭がんにおける遺伝子変異の特徴

散発性（放射線被曝に関連のない）の成人甲状腺乳頭がんでは遺伝子点突然変異、中でも *BRAF* 遺伝子点突然変異が顕著に見出される。一部の甲状腺乳頭がんでは *RET* 遺伝子再配列が観察される。*NTRK1* 遺伝子再配列を有する甲状腺乳頭がんの頻度は、極めて低いことが知られている。

3. チェルノブイリ小児甲状腺がんにおける遺伝子変異の特徴

チェルノブイリ原発事故後に発生した小児甲状腺がんの多くは、乳頭腺がんである。小児甲状腺乳頭がんでは、典型的な乳頭構造を示す症例に加えて、充実性構造（腫瘍細胞が濾胞状・乳頭状構造を示さず、充実性、島状あるいは索状に密集して増殖する形態）あるいは濾胞構造（腫瘍細胞が一層に配列する腺腔状構造を示して増殖する形態）あるいはこれらの構造が混在する組織的な特徴を示す症例が多く見られることが知られている。遺伝子変異としては、遺伝子再配列、特に散発性でよく観察される※*RET/PTC1* 再配列ではなく、※*RET/PTC3* 再配列が高頻度に観察された。さらに、散発性甲状腺乳頭がんでは見出されてなかった *BRAF* 遺伝子再配列が、チェルノブイリ小児甲状腺乳頭がんの一部に見出された。

※*RET/PTC1* 再配列：*RET* 遺伝子再配列のひとつのタイプ。

※*RET/PTC3* 再配列：*RET* 遺伝子再配列とは別のタイプ。

4. 原爆被爆者の成人甲状腺乳頭がんにおける遺伝子変異の特徴

原爆被爆者の成人甲状腺乳頭がんは、そのほとんどが典型的な乳頭構造（腫瘍細胞が

腺腔〔濾胞〕内に種々の程度の乳頭状の突出を示して増殖する形態)を示し、組織的特徴はチェルノブイリ小児甲状腺乳頭がんとは明らかに異なる。原爆被爆者甲状腺乳頭がんでは、非被曝群に比べて *RET/PTC* 再配列の頻度の増加が見られた。一方、非被曝群の甲状腺乳頭がんでは *BRAF* 点突然変異が極めて高い頻度で観察されたのに対し、原爆被爆者の甲状腺乳頭がんにおける *BRAF* 点突然変異の頻度は、非被曝群ほど高くはなかった。更に、比較的高い線量 (0.5 Gy 以上) に被曝した甲状腺乳頭がんでは、*RET* 遺伝子再配列が高頻度で観察されるのに対し、*BRAF* 点突然変異の頻度は著しく減少するのが観察された。ただし、チェルノブイリ小児甲状腺乳頭がんでは、*RET/PTC3* 再配列が主要な変異であるのに対し、原爆被爆者の成人甲状腺乳頭がんでは *RET/PTC1* 再配列が主要な変異であった。チェルノブイリ小児甲状腺乳頭がんで見出された *BRAF* 遺伝子再配列は、原爆被爆者の成人甲状腺乳頭がんでは見出されていない。また、若年で原爆に遭われた被爆者の甲状腺乳頭がんは、成人で被曝した人々のがんには *RET/PTC* 再配列の頻度が高いことが示唆された。

子供の時に高線量の原爆放射線を浴びた被爆者での成人甲状腺乳頭がんの発生には、放射線によって引き起こされたであろうと考えられる遺伝子再配列、特に *RET/PTC1* 再配列が強く関与したと推測される。

放射線影響研究所は、広島・長崎の原爆被爆者および被爆二世を 60 年以上にわたり調査してきた。その研究成果は、国連原子放射線影響科学委員会 (UNSCEAR) の放射線リスク評価や国際放射線防護委員会 (ICRP) の放射線防護基準に関する勧告の主要な科学的根拠とされている。被爆者および被爆二世の調査協力に深甚なる謝意を表明する。

[§]*Journal of Thyroid Disorders & Therapy* 誌は、甲状腺疾患と治療に関する最も興味ある研究論文を、迅速かつ自在に発信することを基本原則とする包括的なジャーナルである。(2014 年のインパクト・ファクター : 0.43)