

Natallia Akulevich 論文内容の要旨

主論文

Polymorphisms of DNA damage response genes in radiation-related and sporadic papillary thyroid carcinoma
(放射線誘発および自然発症甲状腺乳頭癌と DNA 損傷応答遺伝子多型の関係)

Natallia M Akulevich, Vladimir A Saenko, Tatiana I Rogounovitch, Valentina M Drozd, Eugeny F Lushnikov, Victor K Ivanov, Norisato Mitsutake, Ryo Kominami, Shunichi Yamashita

Endocrine-Related Cancer 16; 491-503, 2009

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
(主任教授；山下俊一教授)

緒言

甲状腺乳頭癌(PTC)は甲状腺悪性腫瘍の大部分を占め、特に放射線被ばく後の晩発性がんの代表的疾患として幅広く研究されている。チェルノブイリ原発事故後に激増した小児甲状腺癌の疫学調査の結果からは、外部被ばくのみならず、内部被ばくによる起因性も明らかにされている。しかし、多くのチェルノブイリ周辺被ばく者ではその発がんリスクに関する感受性あるいは抵抗性遺伝子群などの素因についての研究は不十分である。

本研究は、内因性の甲状腺発がんリスク遺伝子の関与を同定する目的で、チェルノブイリ関連および自然発症の PTC 患者 255 例と同じ人種・生活背景を有し、これらの対照となる 596 例の健常人について、代表的な DNA 損傷応答遺伝子群に関連する遺伝子多型 (SNPs) 解析を行い、詳細な統計解析の結果、新知見が得られたので報告する。

対象と方法

放射線誘発甲状腺癌症例：PTC 患者 123 例 (男 24、女 99) は、チェルノブイリ汚染地域のロシア在住 38 例とベラルーシ在住 85 例。事故時平均年齢は 9.8 ± 5.1 歳ですべて事故当時 18 歳以下であり、診断時平均年齢は 24.4 ± 4.9 歳。

放射線被ばく対照非甲状腺癌例：チェルノブイリ周辺被ばく対照 198 例(男 65、女 133)、血液サンプリング時の平均年齢は 22.2 ± 3.2 歳 (ロシア在住 60、ベラルーシ在住 138)。

自然発症甲状腺癌症例：チェルノブイリ非汚染地域で発症した PTC 患者 132 例 (男 21、女 111、診断時平均年齢 47.8 ± 11.4 歳)。

正常対照例：被ばく歴のない健常人 398 例（男 180、女 218、採血時平均年齢 45.0±10.3 歳）。今回の検討に用いたのは、全て白人からのサンプルである。

いずれも現地でのインフォームドコンセント取得の上、長崎大学ヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理委員会の承認を受けている。

対象とする血液サンプルから抽出した DNA について、5 標的遺伝子群（*ATM*、*TP53*、*XRCC1*、*XRCC3*、*MTF1*）における 9 ヶ所の SNPs 解析を行った。方法は、PCR/RFLP、TaqMan allelic discrimination assay、Melting curve T_m-shift assay を用い、無作為に抽出した 20~30 サンプルで直接塩基配列を決定し、それぞれの結果が一致する事を確認した。

遺伝子多型の頻度は Hardy-Weinberg 平衡 χ^2 検定を行い、SNPs と PTC の関連については、種々の多変量解析で有意差検定を行った。

結果

*ATM*G5557A と *XRCC1* Arg399Gln の SNPs は、いずれも放射線被ばくの有無に関係なく PTC 発症リスクが低いことが判明した（OR=0.69, 95%CI: 0.45-0.85; OR=0.70, 95%CI: 0.59-0.93）。*ATM* IVS22-77T>C と *TP53* Arg72Pro の SNPs は放射線関連イベントと交互作用し（ $p=0.04$, $p=0.01$ ）、なかでも *ATM* IVS22-77 は自然発症 PTC に関連性が高く（OR=1.84, 95%CI: 1.06-2.36, $p=0.03$ ）、それに対して *TP53* Arg72Pro は放射線誘発性 PTC に高い関連性を認めた（OR=1.80, 95%CI: 1.06-2.36）。

さらに *ATM/TP53*（rs1801516/rs664677/rs609429/rs1042522）における組合せ SNPs では、GG/TC/CG/GC は放射線誘発 PTC と関連し（OR=2.10, 95%CI: 1.17-3.78, $p=0.015$ ）、GG/CC/GG/GG は自然発症例と相関した（OR=3.32, 95%CI: 1.57-6.99, $p=0.002$ ）。

考察

チェルノブイリ周辺の分子疫学調査の結果、①*ATM* G5557A と *XRCC1* Arg399Gln の SNPs は成人 PTC 発症リスクの低減マーカーに、②*ATM* IVS22-77CC と *TP53* 72Pro の SNPs は、それぞれ自然発症そして放射線誘発 PTC の発症リスク因子に、さらに③ *ATM/TP53* の組合せ SNPs もそれぞれ放射線関連および自然発症 PTC の発症リスク因子となることが示唆された。以上の結果は、PTC になり易い内因性リスクが、細胞内 DNA 損傷応答遺伝子群の SNPs の特徴的な組合せで規定されていることを示唆すると同時に、今後も解析症例数の増加と他の標的遺伝子群の多様な SNPs についてのメタ解析が必要であると考えられる。

本研究成果は、チェルノブイリ周辺で一見健康と思われる放射線被ばく者集団において、将来の発がんリスクを予想する手がかりを与えるものであり、個人リスクの同定に繋がる可能性を有している。原子力災害や職業被ばく時における個人の放射線防護に関する重要な知見を与え、内部被ばく予防対策について有益な情報を発信するものと期待される。