

Mussazhanova Zhanna 論文内容の要旨

主 論 文

Significance of p53-binding protein 1 (53BP1) expression in thyroid papillary microcarcinoma: association with *BRAF*^{V600E} mutation status
(甲状腺微小乳頭癌における p53 結合タンパク 1 の発現意義:*BRAF*^{V600E} 変異との関連)

Mussazhanova Zhanna、松田 勝也、成毛 有紀、光武 範吏、Stanojevic Boban、Rougounovitch Tatiana、Saenko Vladimir、鈴木 啓司、西原 永潤、廣川 満良、伊東 正博、中島 正洋

Histopathology • 63 巻 726-734 2013 年

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
(主任指導教員：中島 正洋 教授)

緒 言

甲状腺微小乳頭癌 (PMC) は、10mm 以下の小さな乳頭癌と定義され、定型的乳頭癌 (PTC) の初期像とされる。PMC のほとんどは臨床的に極めて予後良好であるが、稀に頸部リンパ節転移を来し再発や腫瘍死に至る場合も報告され、治療方針は経過観察から甲状腺全摘まで議論が分かれる。protooncogene B-Raf の V600E 変異 (BRAF 変異) は乳頭癌の原因遺伝子異常と考えられている。その頻度は成人例で 29~83%、PMC では 30~67% と報告により様々で、予後との関連は一定の結論に至っておらず、PMC の治療方針の決定に有用な新規予後因子の同定が待たれる。ゲノム不安定性 (GIN) は腫瘍進展過程での普遍的現象で生物学的悪性度と相関する。53BP1 は DNA 損傷応答 (DDR) 分子であり、DNA 二重鎖切断 (DSB) 部位に集積、核内フォーカス (NF) を形成し、DSB の指標となる。我々は甲状腺、皮膚、子宮頸部の腫瘍進展過程で、53BP1NF の発現パターンが異なることを見出し、癌細胞での自然発症性 DSB すなわち GIN の分子マーカーとなることを報告した。本研究では PMC の 53BP1 発現パターンと BRAF 変異、甲状腺外組織浸潤、リンパ節転移との関連を解析した。

対象と方法

病理診断に供された PMC 13 例（女/男：11/2；平均年齢 45.9±6.0；平均最大径 8.4±1.4mm）と PTC23 例（女/男：17/6；平均年齢 41.3±14.8；平均最大径 25.9±11.2mm）が対象で、全例、外科切除されたホルマリン固定パラフィン包埋切片である。組織亜型として、classic type と follicular variant に分類した。各々 DNA を抽出し、コドン 600 を挟む 170bp の領域に PCR プライマーを設定し、直接塩基配列決定により BRAF 変異を解析した。53BP1 発現は蛍光免疫染色により解析した。発現型は、NF のない安定型、2 個以下の低 DDR 型、3 個以上の高 DDR 型、核が不均一に強く染色される異常型に分類した。53BP1 発現型と組織亜型、BRAF 変異やリンパ節転移など臨床病理学的因子との関係を、t 検定または χ^2 検定により統計学的に解析した。

結 果

- 1) PMC と PTC の間の臨床病理学的因子および 53BP1 発現：甲状腺外組織浸潤、リンパ節転移と 53BP1 異常型／高 DDR 型発現の頻度は、各々 15.4 vs. 69.6% (p=0.002)、23.1 vs. 82.6% (p=0.004) と 53.8 vs. 91.3% (p=0.009) で、PTC に有意に高く、組織亜型の follicular variant と BRAF 変異は、各々 38.5 vs. 30.4% (p=0.624) と 46.2 vs. 60.9% (p=0.393) で、有意差は認めなかった。
- 2) BRAF 変異と臨床病理学的因子／53BP1 発現：PMC では follicular variant の頻度が有意に低く (0 vs. 71.4%, p=0.008)、53BP1 の異常型／高 DDR 型発現の頻度が有意に高かったが (100 vs. 14.3%, p=0.002)、年齢、腫瘍径、甲状腺外組織浸潤やリンパ節転移との有意な関連は認めなかった。一方、PTC では平均年齢が有意に高く (49.4 vs. 28.7 才, p<0.001)、follicular variant の頻度が有意に低かったが (7.1 vs. 66.7%, p=0.003)、腫瘍径、甲状腺外組織浸潤、リンパ節転移や 53BP1 発現との有意な関連は認めなかった。
- 3) 53BP1 異常型／高 DDR 型発現と臨床病理学的因子／BRAF 変異：PMC では follicular variant の頻度が有意に低く (0 vs. 83.3%, p=0.003)、BRAF 変異の頻度が有意に高かったが (85.7 vs. 0%, p=0.002)、年齢、腫瘍径、甲状腺外組織浸潤やリンパ節転移との有意な関連は認めなかった。一方、PTC では甲状腺外組織浸潤の頻度が有意に高かったが (76.2 vs. 0%, p=0.025)、年齢、腫瘍径、組織亜型、リンパ節転移や BRAF 変異との有意な関連は認めなかった。

考 察

BRAF 変異は乳頭癌の発症年齢や組織亜型と関連するが、甲状腺外組織浸潤やリンパ節転移といった予後因子との関連は明らかではなく、既報告の結果と矛盾しない。一方、53BP1 異常型／高 DDR 型発現は BRAF 変異の他、PMC の classic type や PTC の甲状腺外組織浸潤と関連することが判明した。53BP1 異常型／高 DDR 型発現は、乳頭癌早期での BRAF 変異を有する乳頭状／索状組織構造 (classic type) と後期での甲状腺外組織浸潤能の獲得に関与することが示唆される。