

甲状腺がんのゲノム異常と予後

甲状腺検査評価部会
近藤哲夫

濾胞上皮由来甲状腺がんのゲノム異常

	乳頭癌	濾胞癌	低分化癌	未分化癌
<i>RET</i> 遺伝子再構成	13-43%	0%	0-13%	0%
<i>NTRK</i> 遺伝子再構成	5-13%			
<i>BRAF</i> 点突然変異 (<i>BRAF</i> p.V600E)	29-69%	0%	0-13%	10-35%
<i>RAS</i> 点突然変異	0-21%	40-53%	18-27%	20-60%
<i>PPARG</i> 遺伝子再構成	0%	25-63%	0%	0%
<i>TP53</i> 点突然変異	0-5%	0-9%	17-38%	67-88%

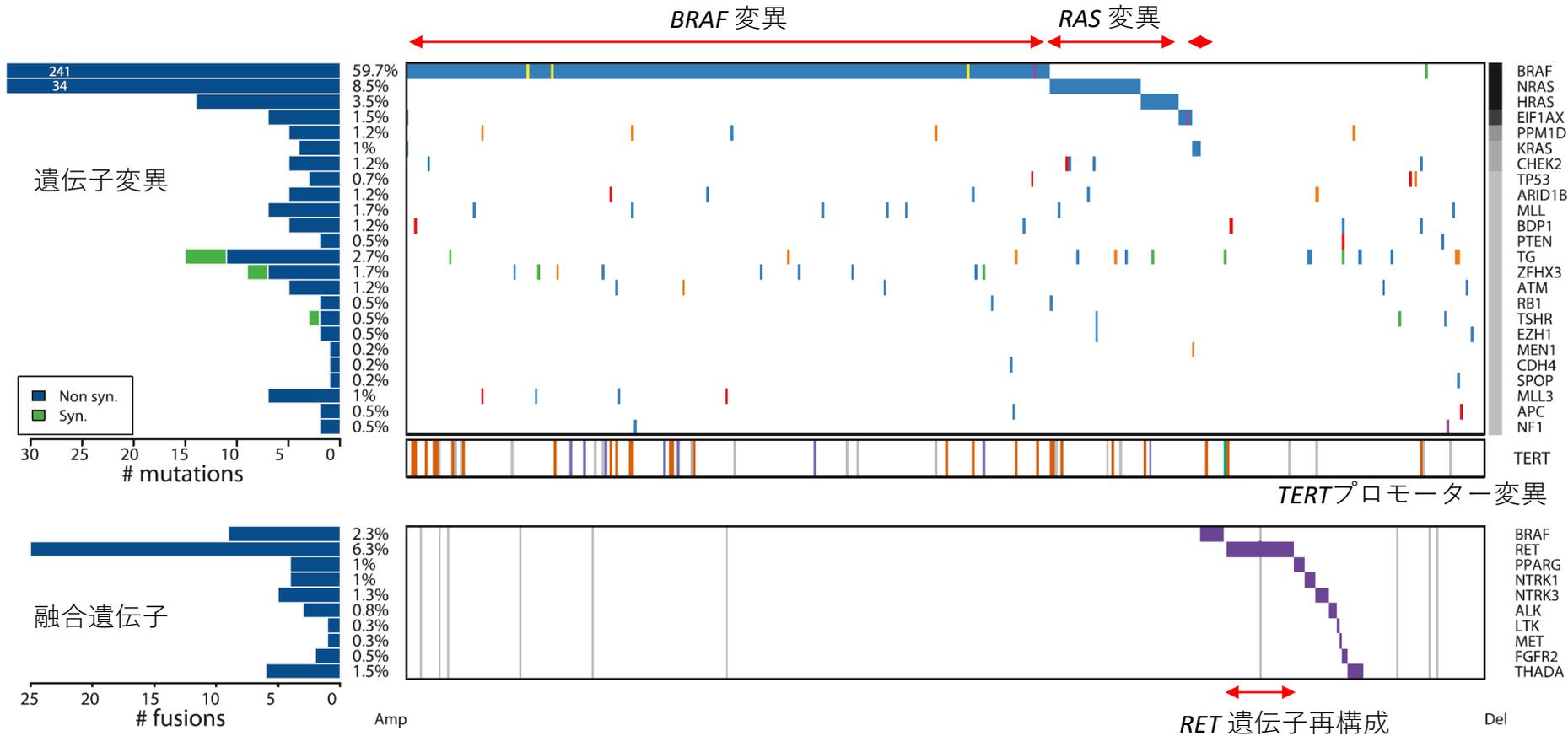
甲状腺がんでは組織型と遺伝子異常に相関がある

Kondo T, et al. Nat Rev Cancer 2006

Kondo T, et al. Hum Pathol 2007

Nakazawa T, Kondo T et al. Cancer 2005

甲状腺乳頭癌の網羅的ゲノム解析



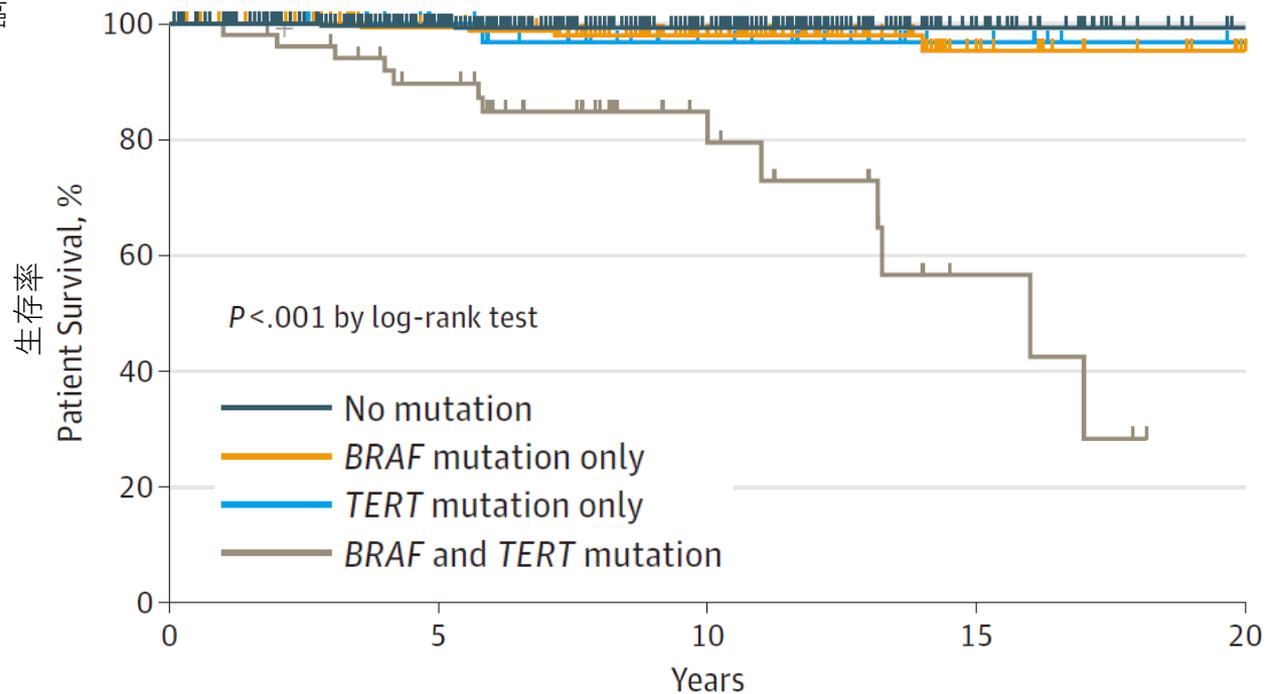
ドライバー変異 (*BRAF*, *RAS*, *RET*) は相互排他的
乳頭癌の一部にTERTプロモーター変異を認める

乳頭癌における予後因子としての遺伝子異常

B Patients with conventional PTC

Kaplan-Meier 曲線

通常型の乳頭癌



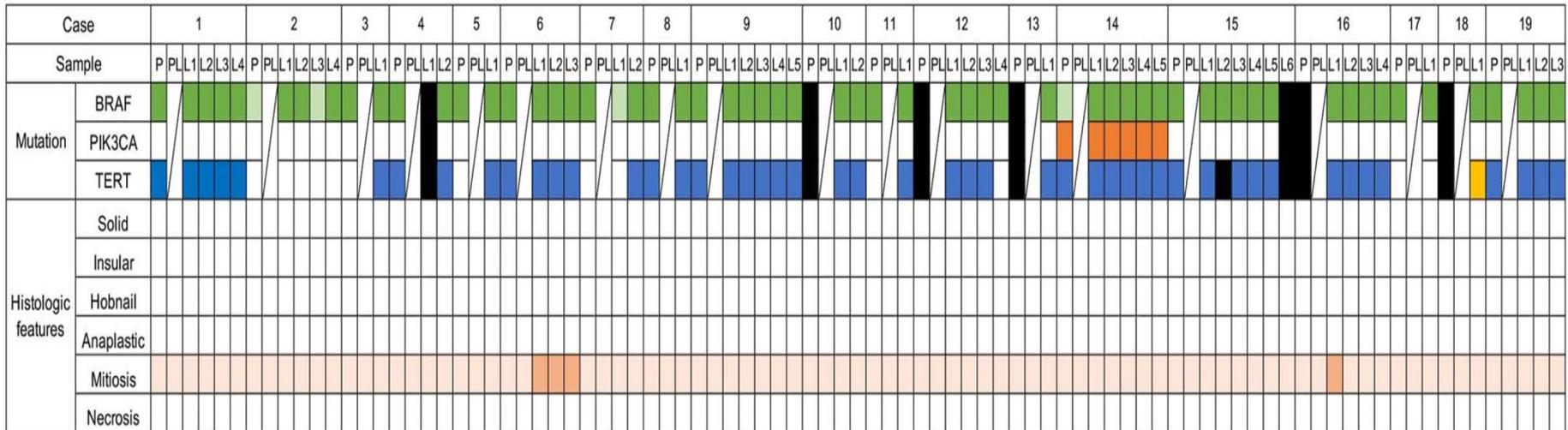
No. at risk

No mutation	442	288	155	50	15
<i>BRAF</i> mutation only	256	165	82	22	8
<i>TERT</i> mutation only	41	33	19	8	2
<i>BRAF</i> and <i>TERT</i> mutation	54	39	16	4	0

*BRAF*と *TERT*プロモーターの2つに変異があると予後不良

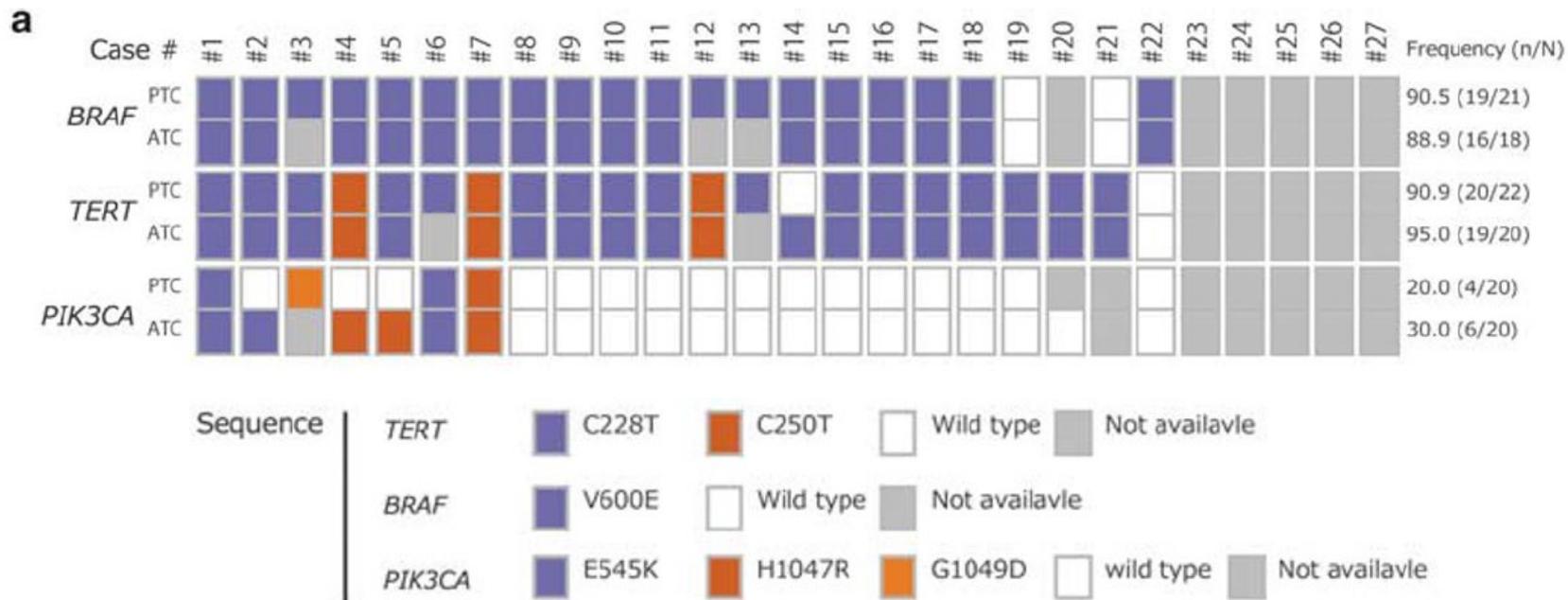
リンパ節再発を繰り返す乳頭癌の遺伝子異常

(B) Recurrent PTC without transformation



リンパ節再発を繰り返す乳頭癌の約9割が
*BRAF*と *TERT*プロモータに変異をもつ

未分化癌転化した乳頭癌の遺伝子異常



未分化癌転化した乳頭癌の約 8 割が
*BRAF*と *TERT*プロモータに変異をもつ

若年者乳頭癌の遺伝子異常の特徴

Table 3 *BRAF* and *TERT* mutation status in pediatric and adult PTCs

	若年者乳頭癌 Pediatric PTCs		成人乳頭癌 Adult PTCs		<i>p</i> value
<i>BRAF</i>					
<u>V600E</u>	44/81	(54)	77/91	(85)	<0.001 ^a
<i>TERT</i> promoter mutation					
<u>All</u>	0/81	(0)	11/85	(13)	0.001 ^a
C250T	0	(0)	3/85	(4)	
C228T	0	(0)	8/85	(9)	

% and *p* values are based on the total number of cases with available data

* Mutant vs wild-type

^a Pearson's Chi-square test

本邦の小児乳頭癌ではTERTプロモーター変異がみられない

福島における若年者乳頭癌の遺伝子異常の特徴

<i>BRAF</i> ^{V600E}		96(69.6)
<i>RET/PTC1</i>		8(5.8)
<i>ETV6/NTRK3</i>		6(4.3)
<i>STRN/ALK</i>		2(1.4)
<i>RET/PTC3</i>		1(0.7)
<i>AFAP1L2/RET</i>		1(0.7)
<i>PPFIBP2/RET</i>		1(0.7)
<i>KIAA1217/RET</i>		1(0.7)
<i>ΔRFP/RET</i>		1(0.7)
<i>SQSTM1/NTRK3</i>		1(0.7)
<i>TPR/NTRK1</i>		1(0.7)
Unknown		19(13.8)

福島の若年者乳頭癌では *BRAF* 変異が最も多い

Iwadate M et al. JCEM 2020

福島の若年者乳頭癌に *TERT* プロモーター変異は検出されていない
乳頭癌63例中 0 例

Mitsutake M et al. Sci Rep 2015

まとめ

- ・ 甲状腺乳頭癌において成人、若年者とも ***BRAF*** 変異が最も頻度の高いドライバー変異である。
- ・ ***BRAF*** 変異と ***TERT*** プロモーター変異を有する乳頭癌は予後不良であることが知られている。
- ・ 若年者乳頭癌で ***TERT*** プロモーター変異の頻度は著しく低い（0%）。
- ・ 福島原発後の若年者乳頭癌において予後不良因子と考えられる ***BRAF*** 変異と ***TERT*** プロモーター変異を有する症例はみつかっていない。