

Oncology Reports[®] 掲載論文

「高線量放射線に被曝した原爆被爆者の甲状腺乳頭癌における挟動原体逆位 inv(10)(p12.1;q11.2)による新規 *RET* 再配列(*ACBD5/RET*)」

濱谷清裕、江口英孝、小山和章、向井真弓、中地 敬、楠 洋一郎

“A Novel *RET* Rearrangement (*ACBD5/RET*) by Pericentric Inversion, Inv(10)(p12.1;q11.2), in Papillary Thyroid Cancer from an Atomic-bomb Survivor Exposed to High-dose Radiation”

Oncol Rep 2014 (August); 32:1809-14

(doi: 10.3892/or.2014.3449)

今回の調査で明らかになったこと

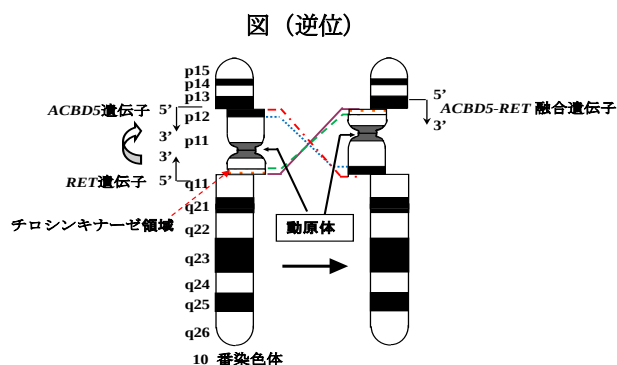
原爆被爆者に発生した甲状腺乳頭癌において同定された新しい型の*RET* 再配列 (*ACBD5-RET* 融合遺伝子) は、他の型の*RET* 融合遺伝子と同様に、MAPKシグナル伝達経路^{*}を恒常的に活性化させ、腫瘍形成能を持つことが示された。

〔注〕^{*}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。

解 説

放射線に関連した甲状腺乳頭癌（例えば、原爆被爆者に発生した成人甲状腺乳頭癌やチェルノブイリ原発事故後に発生した小児甲状腺乳頭癌など）の多くの症例で、逆位あるいは転座により、*RET*遺伝子の再配列、すなわち*RET*遺伝子のチロシンキナーゼ領域が別の遺伝子の一部分と結合した融合遺伝子（*CCDC6-RET*や*NCOA4-RET*など）が頻繁に見られる。そして、このような融合遺伝子は甲状腺乳頭癌に深く関与していると考えられている。

高線量放射線を被曝した原爆被爆者の甲状腺乳頭癌で発見された新しい型の*RET* 再配列（*ACBD5-RET* 融合遺伝子）の構造とその機能の解析を行った。



図は挟動原体逆位によってACBD5-RET 融合遺伝子が形成されたもの。
同一の染色体が2カ所で切断され、生じたDNA断片が本来の向きとは逆向きに融合した状態を「逆位」といい、逆位の内に動原体（染色体のくびれた部分）を含むことを「挟動原体逆位」という。

1. 調査の目的

原爆被爆者の甲状腺乳頭癌において検出されたACBD5-RET 融合遺伝子は、MAPKシグナル伝達経路の活性化を引き起こすのか、また腫瘍形成能を有しているのかどうかを*in vitro* および *in vivo* の実験により明らかにすることである。

2. 調査の方法

- (1) ACBD5-RET 融合遺伝子のcDNA（RNAを鋳型にして逆転写酵素により合成されたmRNAに相補的なDNA）を有する発現ベクター（遺伝子発現に必要なプロモーター配列を持つプラスミドDNA）をマウスのNIH3T3細胞（マウスの皮膚から樹立された不死化線維芽細胞）に導入し、MAPKシグナル伝達経路におけるタンパク質キナーゼのリン酸化が亢進されるかどうかをウェスタンブロット※により解析した。

〔注〕※タンパク質試料を電気泳動で分離した後、メンブレン（ブロッティング用紙）に転写・固定化し、抗原抗体反応を利用して特定のタンパク質を検出する方法。

- (2) ACBD5-RET 融合遺伝子の cDNAをNIH3T3細胞に導入した後、このcDNA を有するNIH3T3細胞をヌードマウスの皮下に注入し、腫瘍形成を調べることにより、ACBD5-RET 融合遺伝子の腫瘍形成能を評価した。

3. 調査の結果

- (1) ACBD5-RET 融合遺伝子は、10番染色体の長腕にあるRET 遺伝子のチロシンキナーゼ領域を含む部分と、同染色体の短腕に位置するACBD5 遺伝子の5'側部分が逆転して結合（挟動原体逆位）することによって形成された融合遺伝子であることが判明した。（図参照）
- (2) ACBD5-RET 融合遺伝子が導入されたNIH3T3細胞では、MAPKシグナル伝達経路におけるタンパク質キナーゼのリン酸化の亢進が観察された。
- (3) ACBD5-RET 融合遺伝子を有するNIH3T3細胞は、ヌードマウスの皮下に注入された後、細胞増殖を続け腫瘍を形成した。

今回の調査において、原爆被爆者の甲状腺乳頭癌で発見された ACBD5-RET 融合遺伝子は、他の RET 融合遺伝子（CCDC6-RET や NCOA4-RET など）と同様に甲状腺乳頭癌の発生に深く関わることを示唆された。比較的高い放射線量に被曝した患者から発生し

た甲状腺乳頭癌では、放射線によって直接的あるいは間接的に誘発される *RET* 遺伝子の再配列が甲状腺乳頭癌の発生に大きく関与するものと考えられる。

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。

§*Oncology Reports* 誌は、腫瘍学の基礎研究ならびに応用研究に寄与する国際的な学術誌で、腫瘍、発がん、転移および疫学に焦点を当てた包括的な査読誌として、毎月出版されている（2012 年のインパクト・ファクター：2.297）。