

多様な予後を示す甲状腺がん：病態理解から治療戦略へ

正木 千恵^{1,2}¹伊藤病院外科²がん研究所病理部

Thyroid Cancer with Diverse Outcomes: From Understanding the Disease to Treatment Strategies

Chie Masaki^{1,2}¹Department of Surgery, Ito Hospital²Department of Pathology, Cancer Institute Hospital of Japanese Foundation for Cancer**Key words:** thyroid cancer, STAT3, risk stratification, *BRAF* p.V600E, *TERT* promoter mutation

1. はじめに

甲状腺癌は比較的予後良好な分化癌（乳頭癌と濾胞癌）を中心とする疾患群であるが、その臨床経過は必ずしも一様ではない。多くの症例は手術および適切な補助療法により良好な経過をたどる一方、局所再発、リンパ節再発、遠隔転移を来す症例や、病理学的には分化癌であっても生物学的に高悪性度の挙動を示す症例が存在する。近年、超低リスク乳頭癌に対する active surveillance¹の導入や NIFTP（noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features、非浸潤性被包型乳頭状甲状腺腫瘍）をはじめとする低リスク病変の再分類²により、甲状腺癌診療は「いかに治すか」だけでなく「いかに過剰治療を避けるか」を重視しつつある。また2014年に分子標的治療が適応されて以降、進行癌の治療戦略は進歩しつつづけている。

このような背景のもと、病理組織像や病期だけでは捉えきれない個々の腫瘍の特徴を説明するために、分子病理学的情報を組み込んだリスク層別化が注目されている³。*BRAF*、*RAS*、*RET*、*NTRK*などのドライバー変異と称されるゲノム異常は、甲状腺癌において高頻度に検出される。これらは甲状腺癌の発生や進展に深

く関わるだけでなく、治療の選択にも影響を与える⁴。*TERT* プロモーター（*TERTp*）変異はドライバー変異に加わることで腫瘍の悪性度を上昇させる代表的なリスク変異であり、加齢とともに検出頻度が上昇する。これらの遺伝子変化のほかに、我々は腫瘍細胞の増殖、浸潤、代謝、免疫応答を統合的に制御するシグナル分子である STAT3（Signal transducer and activator of transcription 3、シグナル伝達兼転写活性化因子3）に注目している。

本稿では、甲状腺癌のリスク層別化と標準治療、主要なゲノム異常に関する知識を整理したうえで、層別化マーカー開発の一例として乳頭癌における STAT3 発現の検討結果を示し、今後の個別化医療におけるその意義と課題について考察する。

2. 甲状腺癌のリスク層別化と標準治療

甲状腺癌の予後はきわめて多様であり、長期にわたり良好な経過を示す低リスク症例から、再発、遠隔転移、がん死に至る高リスク症例まで幅広い臨床像を呈する。そのため、診断時点で適切にリスクを評価することは、手術範囲、リンパ節郭清の要否、術後補助療法、経過観察方針など、その後の治療戦略を決定するうえで重要である。特に分化癌では腫瘍径、被膜外浸

Correspondence to Chie Masaki, Department of Surgery, Ito Hospital, 4-3-6 Jingu-mae, Shibuya-ku, Tokyo 150-8308, Japan

E-mail: c-masaki@ito-hospital.jp

Journal Website (<https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/>)

潤, リンパ節転移の最大径, リンパ節転移の個数, 遠隔転移, などを総合して再発リスクを評価する⁵. また, 年齢は甲状腺癌において強い予後因子である. これを反映し, UICC TNM 分類では第7版から第8版への改定において年齢カットオフ値が45歳から55歳に引き上げられ, より明瞭にリスク層別化された. 乳頭癌の予後因子とリスク分類については「甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2024」⁵が参考となる. 55歳以上の高リスク症例の疾患特異的生存率および遠隔無再発生存率がとくに不良である. さらに, ATA (American Thyroid association) ガイドライン 2025⁶では, 診断時点における初期リスク層別化に加え治療後の反応に応じてリスクを再評価する dynamic risk stratification の考え方が重視されつつある.

標準治療の中心は組織型に依らず手術である (図1). 超低リスク乳頭癌では腫瘍の大きさ, 位置, 患者背景を踏まえ, 手術に代えて active surveillance が選択肢となる¹. 一方で中高リスク症例では, 甲状腺全摘あるいは葉切除とリンパ節郭清を行い, 術後には放射性ヨウ素内用療法, TSH 抑制療法, 画像および腫瘍マーカーによる経過観察を組み合わせる⁵.

同じ病期や同じ術式でも再発様式は一律ではない. 甲状腺乳頭癌には長期間無再発で経過する例だけでなく再発を繰り返す例や短期間に再発進行する例が存在する. この差は腫瘍の形態学的特徴だけでは十分に説明できず, 分子異常の組み合わせや, 宿主の免疫応答などを含む腫瘍微小環境によって規定されると考えられている. したがって, 標準治療の適応判断においても, 従来の病理学的指標に分子マーカーを加えることでリスクの層別化や適切な治療へ結びつくことが期待されている.

3. 甲状腺癌のゲノム異常

甲状腺癌の発生と進展 (表1) には, MAPK 経路と PI3K/AKT 経路を中心としたゲノム異常²が関与する. MAPK 経路は乳頭癌を中心とした BRAF 系腫瘍が, PI3K/AKT 経路は濾胞癌を中心とした RAS 系腫瘍が関与している経路である. とくに乳頭癌では BRAF p.V600E 変異が高頻度に認められ, 腫瘍の発生だけでなく, 局所進展や再発とも関連しうる. 欧米では BRAF p.V600E 変異単独でも悪性度上昇に関与するとされるが, 本邦をはじめとしたアジア諸国では必ずしも悪性度上昇に関与していない⁷. TERTp 変異が共存するとその臨床的意義はより強まる⁸. 我々のグループでは蛭名らにより, BRAF p.V600E と TERTp

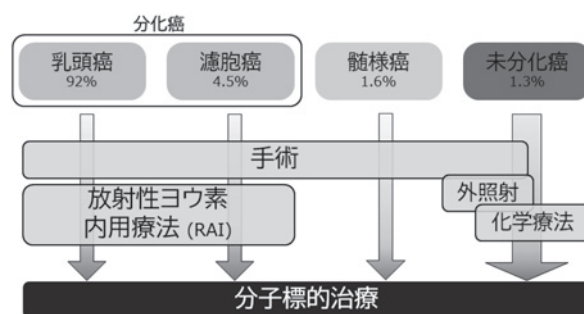


図1 甲状腺癌の標準治療

甲状腺癌の標準治療は, 組織型を問わず手術が基本である. 未分化癌では, 手術, 外照射, 化学療法などを組み合わせた集学的治療が行われる. 分化癌 (乳頭癌と濾胞癌) では, 手術後に残存する甲状腺組織や遠隔転移に対し放射性ヨウ素内用療法が行われる. また, 進行例や放射性ヨウ素抵抗性症例では, 延命や病勢制御を目的とした分子標的治療が適応される.

変異の共存が甲状腺外浸潤, 進行病期, 高リスク臨床病理所見と強く結びつくことを示した⁷. TERTp 変異の把握は積極的な画像モニタリングや治療介入の指標となる. RET や NTRK 融合 (再構成) は, 比較的低頻度ながらも分子標的治療の観点において重要である. これらの遺伝子異常をもつ症例に対する選択的阻害薬は高い有効性が示されており, 注目されている. 一方で濾胞性腫瘍の代表的な遺伝子異常である RAS 変異は単に悪性腫瘍のラベリングとなるものではない. リスク変異の加算により濾胞腺腫から遠隔転移をきたすような濾胞癌, さらに高悪性度の低分化癌/未分化癌まで様々な病態・リスクを示すと考えられている³. このように, 甲状腺癌のゲノム異常は単なる発癌イベントではなく, 診断・予後予測・治療選択をつなぐ重要な情報となっている.

4. STAT3: 層別化マーカーとしての可能性

STAT3 は JAK-STAT 経路の中心的転写因子 (図2) であり, サイトカインや増殖因子の刺激に応答してリン酸化され, 核内へ移行し, 種々の標的遺伝子の発現を調節する. 腫瘍の増殖, 抗アポトーシス, 浸潤, 血管新生, 免疫回避, 代謝再構成, 幹細胞性維持などに関与する多機能分子として理解されている. 甲状腺癌でもこの経路の異常活性化が示唆され, STAT3 の層別化マーカーとしての有用性が検討されてきた^{9,10}.

しかしながら, 甲状腺乳頭癌における STAT3 の臨床病理学的意義については, これまでの報告で必ずしも一貫した結果が得られていない. STAT3 蛋白は甲状腺癌組織で高発現し, リンパ節転移と正の相関を示

表1 甲状腺腫瘍における遺伝子解析の考え方

甲状腺腫瘍の遺伝子解析を3段階に分けて理解する。まず遺伝子発現パターンから腫瘍細胞の起源・分化を類推、次にドライバー遺伝子から腫瘍を分類、そしてリスク遺伝子変異の有無から腫瘍の悪性度を推定する。複数のリスク遺伝子が検出されれば高異形度癌や未分化癌の可能性を考慮する。

1. 腫瘍の起源・分化の同定（遺伝子発現解析による）

濾胞上皮細胞、C細胞、唾液腺型、胸腺由来、胎児性、由来不明/その他

2. ドライバー変異の同定（主に濾胞上皮由来腫瘍）

膨大細胞腫瘍	mtDNA mutations, near haploidy
超高分化腫瘍/ 腫瘍様病変	<i>TSHR, GNAS, PRKAR1A, TG, TPO, NIS, DUOX2, EZH1</i>
RAS系腫瘍	<i>N/H/KRAS</i> (p.Q61 etc.), <i>PAX8::PPARG, EIF1AX, DICER1, THADA::IGF2BP3, BRAF p.K601E, PTEN, NF1</i>
BRAF系腫瘍	<i>BRAF p.V600E, CCDC6::RET, NCOA4::RET, NTRK1/3 fusion, ALK fusion</i>

*診断に直結する遺伝子変異の同定：*CRTC1::MAML2, ETV6::NTRK3, APC, CTNNB1, DICER1, PAX8::GLIS3, PAX8::GLIS1*

3. 付加的遺伝子変異の同定（リスク遺伝子変異の検出）

TERT promoter mutation, *PIK3CA, TP53, ATM, CDKN2A, ALK, SWI/SNF, MMR* genes

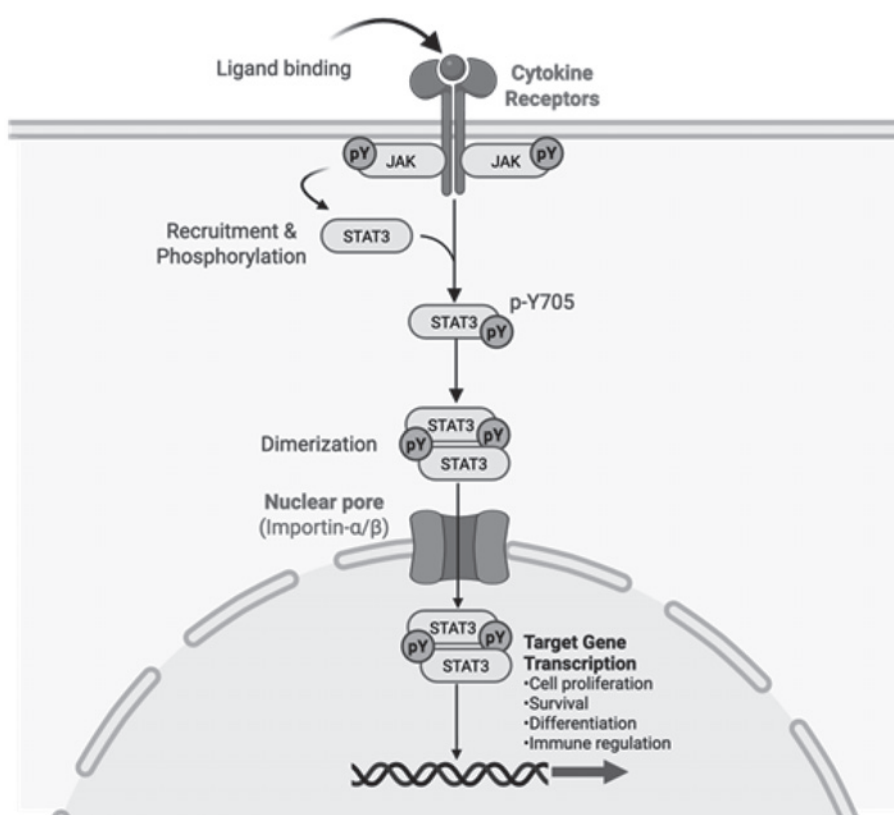


図2 JAK/STAT シグナル伝達経路

サイトカインや成長因子の結合で受容体が二量体化し、JAKが活性化される。活性化JAKは受容体やSTAT3をリン酸化し、STAT3は二量体化して核へ移行する。そこで増殖、生存、分化、免疫調節に関わる遺伝子の転写が誘導される。

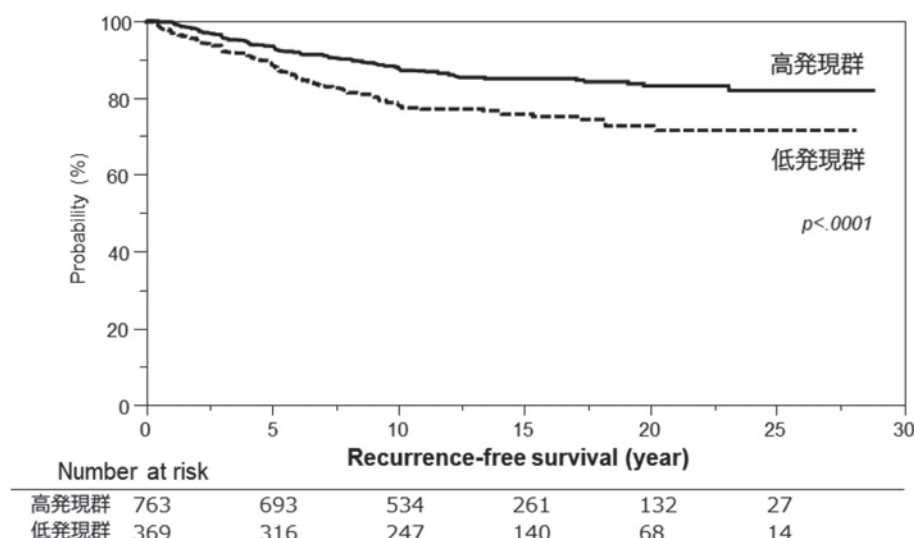


図3 n-STAT3の発現と無再発生存率

n-STAT3のH-scoreをcut off値70で2群に分けた無再発生存率の検討. n-STAT3高発現群のほうが低発現群に比べ有意に無再発生存が良好 ($p < 0.001$) であった.

す一方で、腫瘍径やTNM stageとは逆相関を示すという報告¹¹がある。これは、STAT3発現が腫瘍の進展を促進する可能性を示す。一方で、腫瘍径の大きい症例ではSTAT3活性が低い¹²、STAT3活性の上昇が腫瘍径・遠隔転移の有無と逆相関する¹⁰、といった相反する報告もある。この不一致の背景には、症例数の限界、STAT3蛋白発現と活性化状態の評価対象や評価方法の違いなどが関与している可能性がある。そこで我々は、十分な症例数と長期臨床情報を有する大規模甲状腺乳頭癌コホートをを用いて、STAT3発現と臨床病理学的因子および予後との関連を解析し、層別化マーカーとしての意義を検討した。

我々は、甲状腺乳頭癌1,132例を対象に、核内STAT3 (n-STAT3) の発現と再発・予後との関連を検討した¹³。組織マイクロアレイによる免疫染色にてn-STAT3をH score (0~300点) にて半定量評価した結果、再発例ではn-STAT3のスコア値が有意に低かった。また、n-STAT3高発現群 (≥ 70 点) では腫瘍径が小さく少ないリンパ節転移個数 (< 5) であった。さらに、n-STAT3高発現群は低発現群に比して、無再発生存率が有意に良好であった (図3)。既報の多くがTNM関連因子との関連を中心にSTAT3の意義を評価してきたのに対し、本検討では大規模コホートをを用いて無再発生存率との関連を示した点に新規性がある。

遺伝子異常の観点では、TERTp変異はn-STAT3低発現と、BRAF変異はn-STAT3高発現と関連していた (図4)。これらの結果は、STAT3がMAPK経路

やTERTp活性化と無関係な独立現象ではなく、むしろ遺伝子異常の蓄積や腫瘍細胞の転写制御ネットワークの変化と関連する可能性を示している。また、STAT3の役割は甲状腺癌において一様ではなく、病態や分子背景に応じて異なる機能を示す両義的な性質を有する可能性がある¹⁴。

本検討においてn-STAT3高発現が予後良好と関連した機序として、STAT3が甲状腺乳頭癌において腫瘍抑制因子として機能する可能性が考察される。STAT3はCCND1, BCL2, MYC, CDKN1A, FOXO1, SMAD3など腫瘍細胞の増殖や生存に関わる多くの遺伝子に影響しうる。しかし、甲状腺乳頭癌ではSTAT3の活性化が必ずしもCCND1, BCL2などの遺伝子の発現誘導につながらず、むしろ腫瘍抑制性に機能する可能性が考えられる。STAT3がHIF1 α 発現を抑制することでワールブルグ効果を阻害し、腫瘍増殖を抑制するという報告¹⁰があり、乳頭癌でもこの代謝再構成によりSTAT3が腫瘍抑制的に機能した可能性がある。

このように、STAT3は甲状腺乳頭癌の多様な臨床経過を理解するうえで重要な候補分子であり、その機能が切り替わるメカニズムを解明することは、複雑な病態理解に大きく資すると考えられる。今後、STAT3を含む分子マーカーを臨床病理学的因子と統合することで、再発予測や治療選択の精度向上に寄与することが期待される。

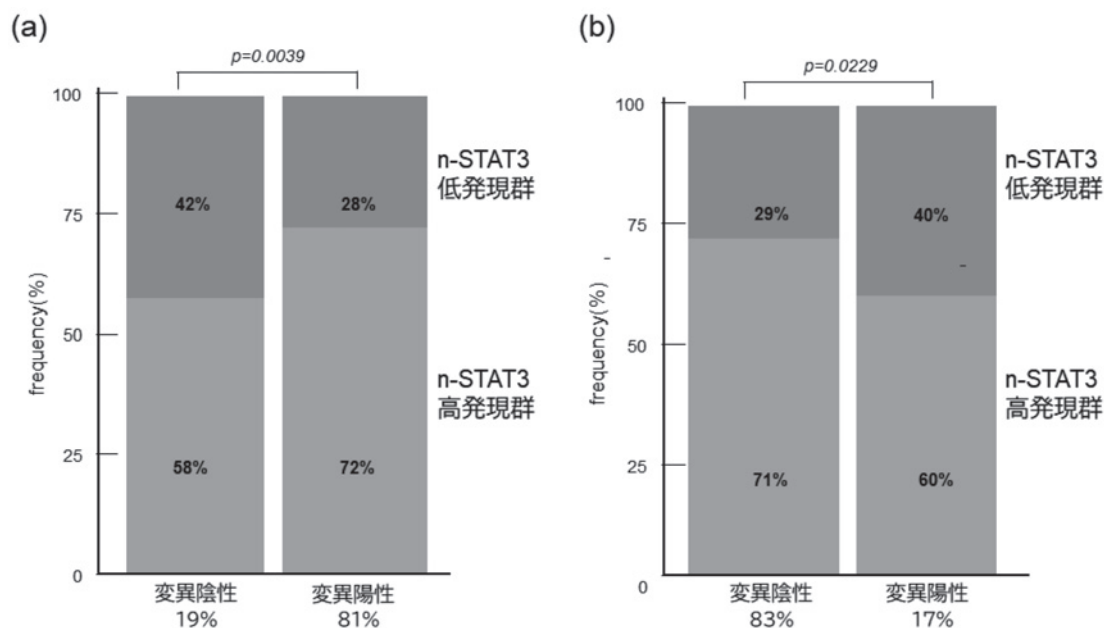


図4 n-STAT3 発現と BRAF p.V600E および TERT プロモーター変異の相関

(a) BRAF p.V600E 変異例. 81% の症例で陽性であり, n-STAT3 高発現症例の割合は BRAF p.V600E 陽性症例 (72%) で陰性症例 (58%) よりも有意に高かった ($p=0.0039$).

(b) TERT プロモーター変異陽性例. 17% の症例で陽性であり, n-STAT3 高発現症例の割合は陽性症例 (60%) で陰性症例 (71%) よりも有意に低かった ($p=0.0229$).

5. おわりに

甲状腺癌診療は, 病理組織像に基づく一律の治療 (one fit all) からリスクに応じた個別化医療 (risk-adapted management) へ, そして形態診断から遺伝子診断の上乗せへと大きく変化している. 低リスク症例に対する active surveillance の導入や, 高リスク症例における遺伝子異常を踏まえた積極的治療はその象徴的な対応である.

これらの幅広い予後を示す甲状腺癌において, 現在様々な分子マーカーの検討が進められている. これらは診断時に個々の病態をより正確に把握し, リスクに応じた治療戦略を選択する一助となる. 今後は, 分子マーカーと臨床・病理学的特徴を統合した精度の高い層別化に基づき個々の症例に最適な治療を構築していくことが求められる.

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし.

文 献

1. Sugitani I, Ito Y, Takeuchi D, et al: Indications and Strategy for Active Surveillance of Adult Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma: Consensus Statements from the Japan Association of Endocrine

Surgery Task Force on Management for Papillary Thyroid Microcarcinoma. Thyroid 2021; 31: 183-192.

2. Chiba T: Molecular Pathology of Thyroid Tumors: Essential Points to Comprehend Regarding the Latest WHO Classification. Biomedicines 2024; 12: 712.
3. 菅間 博, 千葉知宏: 甲状腺腫瘍の遺伝子分類—基礎から実臨床まで—. 2025; 金原出版 東京.
4. Gouda MA, Nelson BE, Buschhorn L, et al: Tumor-Agnostic Precision Medicine from the AACR GENIE Database: Clinical Implications. Clin Cancer Res 2023; 29: 2753-2760.
5. 日本内分泌外科学会 甲状腺腫瘍診療ガイドライン作成委員会: 甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2024, 日本内分泌外科学会雑誌 第41巻 増刊号 2024. 大村印刷 東京.
6. Ringel MD, Sosa JA, Baloch Z, et al: 2025 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2025; 35: 841-985.
7. Ebina A, Togashi Y, Baba S, et al: TERT Promoter Mutation and Extent of Thyroidectomy in Patients with 1-4 cm Intrathyroidal Papillary Carcinoma. Cancers (Basel) 2020; 12: 2115.
8. Matsuse M, Yabuta T, Saenko V, et al: TERT promoter mutations and Ki-67 labeling index as a prognostic marker of papillary thyroid carcinomas: combination of two independent factors. Sci Rep. 2017 2; 7: 41752.
9. Sosonkina N, Starenki D, Park JJ: The Role of STAT3 in Thyroid Cancer. Cancers (Basel) 2014; 6: 526-544.
10. Couto JP, Daly L, Almeida A, et al: STAT3

- negatively regulates thyroid tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: E2361–E2370.
11. Zhang J, Gill A, Atmore B, et al.: Upregulation of the signal transducers and activators of transcription 3 (STAT3) pathway in lymphatic metastases of papillary thyroid cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2011; 4: 356–362.
 12. Kim WG, Choi HJ, Kim WB, et al.: Basal STAT3 activities are negatively correlated with tumor size in papillary thyroid carcinomas. *J Endocrinol Invest* 2012; 35: 413–418.
 13. Masaki C, Chiba T, Baba S, et al.: Nuclear STAT3 expression is associated with favorable prognosis in papillary thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J* 2025; 14: e250080.
 14. Masaki C, Inoue N, Chiba T: Roles of STAT3 and STAT Family Proteins and Their Signaling Pathways in Thyroid Cancer. *Cells* 2026; 15: 884.

(受付：2026 年 6 月 30 日)

(受理：2026 年 7 月 21 日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことが出来る。