

令和元年6月17日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08961

研究課題名(和文) NGSを用いた褐色細胞腫の遺伝的背景の解明-精密医療・先制医療を目指して

研究課題名(英文) Genetic testing in pheochromocytomas/ paragangliomas (including tentative study NGS) in Japan.

研究代表者

川上 康 (kawakami, yasushi)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：70234028

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：褐色細胞腫は、交感神経節由来の腫瘍で副腎髄質に発生する。特に副腎髄質以外の傍神経節から発生する腫瘍を傍神経節腫パラグングリオ-マ)と呼ぶ。本分野は内分泌疾患の中で、その進歩において最も著しく、今世紀になって全く概念が変化した疾患である。その理由は遺伝的なバックグラウンドが急速に解明され、遺伝子解析が診断や治療に不可欠となった点である。今世紀になり新しい原因遺伝子の発見が相次ぎ、現時点では少なくとも17種類の原因遺伝子が同定されている。それに伴い遺伝性の頻度は全体の40%と見積もられている。ただし、本邦においては遺伝性の背景は研究されていない。

研究成果の学術的意義や社会的意義

筑波大学で解析を施行したpheochromocytoma/ paraganglioma の2007年から2019年4月までの結果は以下の通りである。1) 398例解析済みである。発端者340例中変異陽性は130例で、変異陽性率は38.2%(130/340) (内訳: SDHB.54例, SDHD.32例, VHL.20例, SDHC.2例, SDHA.1例, RET.8例, TMEM1127.7例, MAX.6例)。2) SDHB変異陽性患者49例中54例が腹部パラグングリオ-マが初発(90.7%)であり、悪性化した例が20例(20/54=37.0%)であった。

研究成果の概要(英文)：Introduction: Great progress has been achieved in the fields, especially genetics in pheochromocytomas/ paragangliomas. Major aim of this study is to investigate genetic background in Japan. Results: 1) We have carried out genetic testing in 398 cases in Japan. In 340 index cases, we found 130 cases whose genetic mutations are positive and summarized herein: SDHB 54 cases, SDHD 32 cases, VHL 20 cases, RET 8 cases, TMEM 127 7 cases, MAX 6 cases. Consequently, notably high degree (130/340=38.2%) of patients carry genetic mutation, similar to those of previous reports from USA and Europe. 2) Growing evidence suggest that mutation of SDHB is highly associated with abdominal paraganglioma and the following distant metastasis. In the present study, analysis of blood taken from 57 cases of malignant pheochromocytomas in Japanese subjects led to the identification of 17 SDHB mutations (20/57=35.1%).

研究分野：内分泌・代謝

キーワード：褐色細胞腫 次世代シーケンサー 遺伝子パネル

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

褐色細胞腫(Pheochromocytoma)は、交感神経節由来の腫瘍で副腎髄質に発生する。特に副腎髄質以外の傍神経節から発生する腫瘍を傍神経節腫(paraganglioma:パラガングリオーマ)と呼ぶ。pheochromocytoma/ paraganglioma の分野は内分泌疾患の中で、その進歩において最も著しく、今世紀になって全く概念が変化した疾患である。その理由は遺伝的なバックグラウンドが急速に解明され、遺伝子解析が診断や治療に不可欠となった点である。今世紀になり新しい原因遺伝子の発見が相次ぎ、現時点では少なくとも17種類の原因遺伝子が同定されている。それに伴い遺伝性の頻度は全体の40%と見積もられている。この40%という割合はヒトの全て腫瘍性疾患の中でも際立って高値であり、pheochromocytoma/ paraganglioma は遺伝性腫瘍と認識されるようになった。ただし、本邦においては遺伝性の背景は研究されていない。さらに、遺伝的な背景を明らかにして、遺伝子変異毎に分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬の治療開発につなげる検討も全くない。

2. 研究の目的

上記の進歩にも係らず、本邦におけるPPGLの遺伝的背景のまとまった報告は皆無である。今回、発表者らが筑波大学で解析を担当した約12年の解析結果について報告したい。

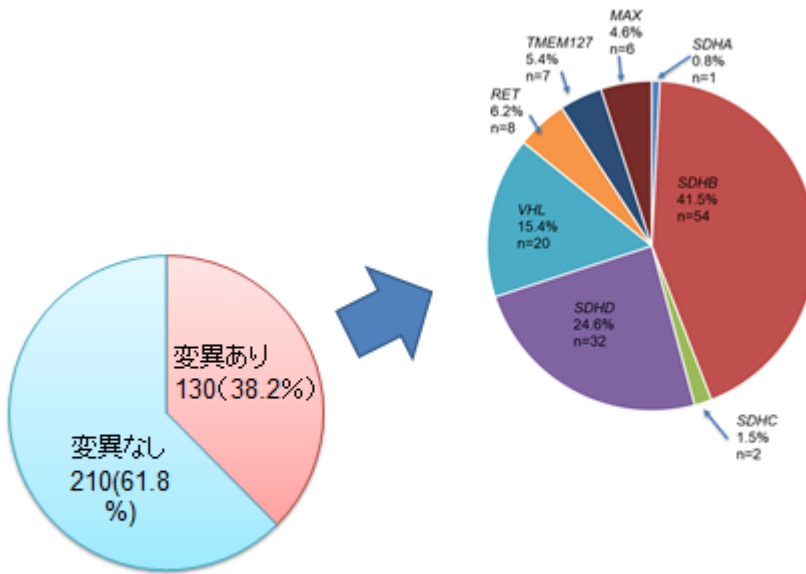
3. 研究の方法

申請者らを実施責任者とするHPPS関連遺伝子解析研究は既に筑波大学「医の倫理委員会(ヒトゲノム遺伝子解析研究)」で審査され、筑波大学人間総合科学研究科長によって承認されている(課題名「遺伝性褐色細胞腫・パラガングリオーマ症候群(HPPS)の遺伝子解析の方法と評価に関する研究」、実施責任者:竹越一博,筑波大学:平成19年通知番号119号)。その後期間延長申請してきたが、昨年(2014年度10月1日)新たな解析法として次世代シーケンサー(NGS)による変異パネルを用いることを修正申請して承認されている(119-2(2)-2号)。

4. 研究成果

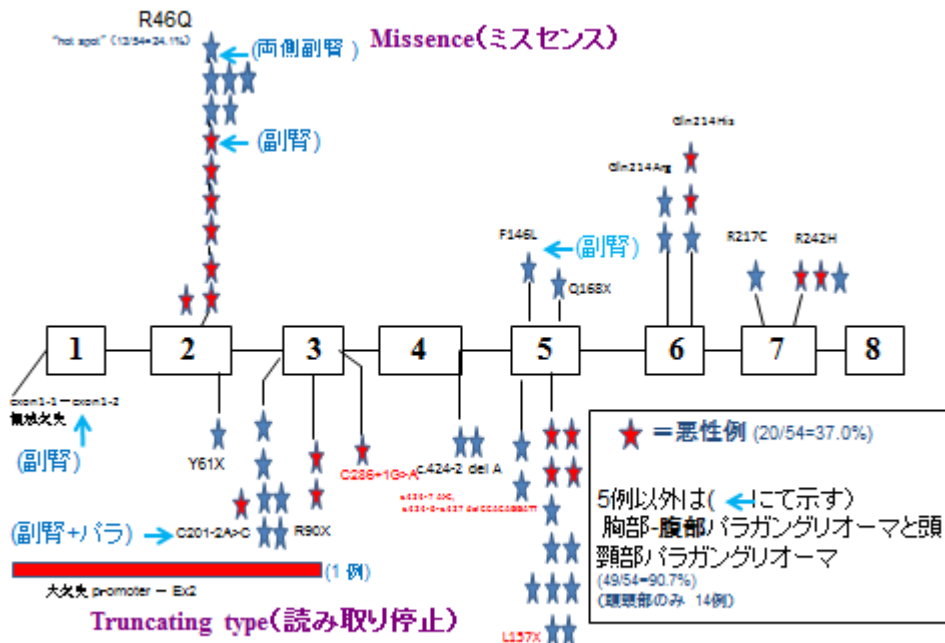
①筆者らが筑波大学で解析を施行したpheochromocytoma/ paragangliomaの2007年から2019年4月までの過去12年の結果は以下の通りである。

1)現時点で398例解析済みである(家系診断58例を含む)。発端者340例中変異陽性は130例で、変異陽性率は38.2%(130/340)(内訳:SDHB.54例,SDHD.32例,VHL.20例,SDHC.2例,SDHA.1例,RET.8例,TMEM127.7例,MAX.6例)。本邦においても遺伝性はやはり10%を遥かに上回っている。



日本人発端者における遺伝性の頻度38.2%(130/340)

2) 悪性例 57 例中 20 例が SDHB 変異陽性であった (35.1%)。SDHB 変異陽性患者 49 例中 54 例が腹部パラガングリオーマが初発 (90.7%) であり、悪性化した例が 20 例 (20/54=37.0%) であった。この結果は、日本においても悪性褐色細胞腫は SDHB 変異と密接に関連しており、SDHB 変異陽性の場合には腹部パラガングリオーマが初発で悪性化しやすいことを示す。



SDHB 変異を有する54例の褐色細胞腫/パラガングリオーマ患者

3) NGSを用いた主要9遺伝をカバーする褐色細胞腫遺伝子パネルを日本で初めて立ち上げて試験的な運用を開始している。

②上記解析を通じて同定したしたVHL遺伝子のアミノ酸置換を伴わない変異：

Pro138Pro(CCA→CCG)に病的が意義があることを米国の研究者と共同研究で見出し、同変異を有する日本の症例について加えて論文を発表した。

Flores SK, (15人省略) Takekoshi K, (3人省略) Dahia PLM. A synonymous VHL variant in exon 2 confers susceptibility to familial pheochromocytoma and von Hippel-Lindau disease. J Clin Endocrinol Metab. 2019 Apr 4. [Epub ahead of print]

③ 以上、日本の褐色細胞腫においても、遺伝性の頻度は極めて高くかつ悪性例にSDHB変異が関連している事が申請者らの研究で明らかにされた。今後、原因遺伝子毎のサーベイランス法、治療法の発展が期待できることから、今後更に遺伝子診断（遺伝学的検査）の重要性は増すはずである。ことに治療に関しては、分子標的薬の作用機序がさらに明らかになり、遺伝子診断を用いた症例ごとの個別化が可能になれば、最適な分子標的薬を選択することで、副作用だけでなく適切な投与量や期待される効果も正確に判定できるようになるはずである（個別化医療への発展）。従って、褐色細胞腫における適切な遺伝子診断は患者と家族にとって有用であり、かつ医科学の進展にもさらに貢献するものと思われる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 2 件）

〔学会発表〕（計 3 件）

〔図書〕（計 3 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年：

国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等
<http://tsukuba-laboratorymedicine.com/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：竹越一博

ローマ字氏名：TAKEKOSHI KAZUHIRO

所属研究機関名：筑波大学

部局名：医学医療系

職名：教授

研究者番号（8桁）：40261804

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。