

2021年9月27日

報道関係者各位

国立大学法人筑波大学

褐色細胞腫・パラグングリオーマ患者は、 家族歴なしでも4人に1人が遺伝性～日本初の大規模調査で判明～

褐色細胞腫・パラグングリオーマ（以下、PPGL）は、副腎や傍神経節から発生する腫瘍です。多くはアドレナリンなどのホルモンを産生し、高血圧や発汗など多彩な症状を呈します。肺や骨などに遠隔転移することもあり、世界保健機関（WHO）は潜在的な悪性腫瘍と位置付けています。欧米の研究で、遺伝性の割合が高いとされていましたが、日本人を対象とした包括的研究はありませんでした。

本研究では、日本人のPPGL患者370人を対象に遺伝子検査などを行った結果、患者全体の32.4%で発症原因となる遺伝子変異（病的バリエーション）を生まれつき保有していたことが判明しました。また、驚くべきことに、家族歴や特徴的な随伴疾患がなく散発性と思われていた患者の約4人に1人（24.8%）も病的バリエーションを生まれながらに保有していました。さらに、病的バリエーションを保有している患者は、バリエーション陰性だった患者に比べて転移性の頻度が高く、特にSDHBと呼ばれる変異を持つ患者の36.8%が転移性でした。

PPGLの患者の診断後、早期に病的バリエーションの有無を確認することは遠隔転移のリスクを把握し、術後の適切なフォローアップにつながります。また、未発症血縁者におけるPPGLの早期発見や早期治療につながる可能性があります。本研究結果は、欧米のガイドラインで推奨されているPPGL患者の遺伝子検査を裏付ける内容でした。

本研究は日本人の患者を対象とした初の包括的調査であり、PPGLに対する遺伝学的検査の保険収載に向けて、貴重な基盤データになると考えられます。

研究代表者

筑波大学医学医療系
竹越 一博 教授

研究の背景

褐色細胞腫・パラグングリオーマ(pheochromocytoma・paraganglioma:以下, PPGL)はそれぞれ、副腎および傍神経節から発生する腫瘍です。褐色細胞腫や交感神経由来のパラグングリオーマの多くはアドレナリンやノルアドレナリンなどのホルモンを産生します。そのため、患者は高血圧や頭痛、動悸、発汗などの多彩な症状を呈し、ときに心臓や脳などに急激な障害をきたすことがあります(褐色細胞腫クリーゼ)。一方、ホルモンの産生が弱い、あるいは産生がない腫瘍も存在し、健診で実施された超音波(エコー)検査やCT検査で偶然、見つかることがあります。また、PPGLは肺や肝臓、骨などに遠隔転移する症例(転移性PPGL)があることから、2017年のWHOの内分泌腫瘍分類において、潜在的な悪性腫瘍と位置づけられています。

PPGLのもう一つの特徴として、生殖細胞系列バリエント^{注1、2)}の保有頻度が高い遺伝性腫瘍であることが欧米の研究で明らかになってきました。また、PPGLを引き起こすドライバー遺伝子は一つではなく、多数の遺伝子(2021年現在、少なくとも20以上)の報告が相次いでいます。そのため、海外のガイドラインではPPGLを発症した全ての患者で遺伝子検査を考慮すべきとされています。

しかし、アジア、特に日本におけるPPGL患者の生殖細胞系列バリエントの保有率は明らかになっておらず、PPGLに対する遺伝学的検査は保険適用になっていません。本研究では、全国56施設の協力のもと、PPGLと診断された患者における代表的な七つのドライバー遺伝子のバリエント保有率を明らかにしました。そして、ドライバー遺伝子と遠隔転移頻度との関連性について検討しました。

研究内容と成果

2007年2月から2020年3月までに国内においてPPGLと診断され、遺伝カウンセリングを実施の上で検査に同意が得られた370人の患者を対象に遺伝子検査を実施しました。*MAX*、*SDHB*、*SDHC*、*SDHD*、*TMEM127*、*VHL*、*RET*の7遺伝子を解析し、生殖細胞系列バリエントの保有率を調査しました。なお、バリエントが同定された場合には世界標準のガイドラインにしたがって病的バリエントか良性のバリエントか病的意義が未確定のバリエントかを分類しました。

その結果、患者全体の32.4%(120人)で7遺伝子のいずれかに病的バリエントを保有することが明らかになりました(図A)。頻度の高いドライバー遺伝子のトップ3は*SDHB*(57人、15.4%)、*SDHD*(27人、7.3%)、*VHL*(18人、4.9%)でした。驚くべきことに、PPGLの家族歴や特徴的な随伴疾患がなく、一見すると遺伝性が疑われない患者に限定しても、約4人に1人の患者が(24.8%, 81/327)生殖細胞系列バリエントを保有していました(図B)。腫瘍部位別にみると、片側の褐色細胞腫ではバリエント保有率が9.2%とやや低めですが、それ以外の両側褐色細胞腫、頭頸部や胸腹部のパラグングリオーマ、多発性PPGLでは32.2~69.0%といずれも高頻度にバリエントが認められました(図D)。病的バリエントが同定された患者は、病的バリエント陰性患者に比べて転移性PPGLの頻度が統計学的に有意に高く(24.2%対13.4%)、特に*SDHB*バリエントを保有する患者の3人に1人以上(36.8%)が転移性PPGLでした(図C)。以上の結果から、日本人PPGL患者においても生殖細胞系列病的バリエント保有率の高さが実証され、*SDHB*バリエントが転移性PPGLの高リスク群であることが確認されました。

今後の展開

PPGL患者において病的バリエントの有無を診断後早期に確認することは、遠隔転移のリスクを把握し、術後の適切なフォローアップにつながります。実際に、PPGL診断後早期から遺伝子毎の転移性リスクを勘案してフォローした*SDHB*や*VHL*バリエント保持者では、遺伝子検査が遅れた群と比較して臨床転帰が良いことが報告されています。また、PPGLのドライバー遺伝子の多くは常染色体優性遺伝形式を

とるため、第1度近親者（親・子）は50%、第2度近親者（孫、祖父母など）は25%の可能性で患者と同じバリエントを保有している可能性があります。患者の血縁者において、PPGLを発症していない時点で遺伝子バリエントを保有していることがわかれば（未発症保因者診断）、速やかに定期的なスクリーニングを開始することで早期発見・早期治療へと発展する可能性があります。本研究で示された日本人PPGL患者における病的バリエントの保有頻度の高さは、遺伝学的検査の臨床的妥当性を示す一つの根拠となります。そのため、本研究成果は、PPGLに対する遺伝学的検査が日本で保険収載されるための重要な基盤論文となると考えられます。

さらに本研究チームは、次世代シーケンサーを用いて12遺伝子を一度に包括的に検索するPPGL遺伝子パネル検査を「つくばi-Laboratory LLP」と共同で開発し、2021年4月より運用を開始しています。この研究により、これまでバリエント陰性と考えられていた患者においてまれなドライバー遺伝子のバリエントが同定され、遺伝性PPGLの頻度の高さがより明らかになる可能性があります。また、最新の遺伝子編集技術を用いてSDHBバリエントを保有するPPGLを模倣した細胞株モデルを作成しました。遠隔転移を引き起こすメカニズムやバリエントを有するPPGLに対する治療ターゲットの解明を目指しています。

参考図

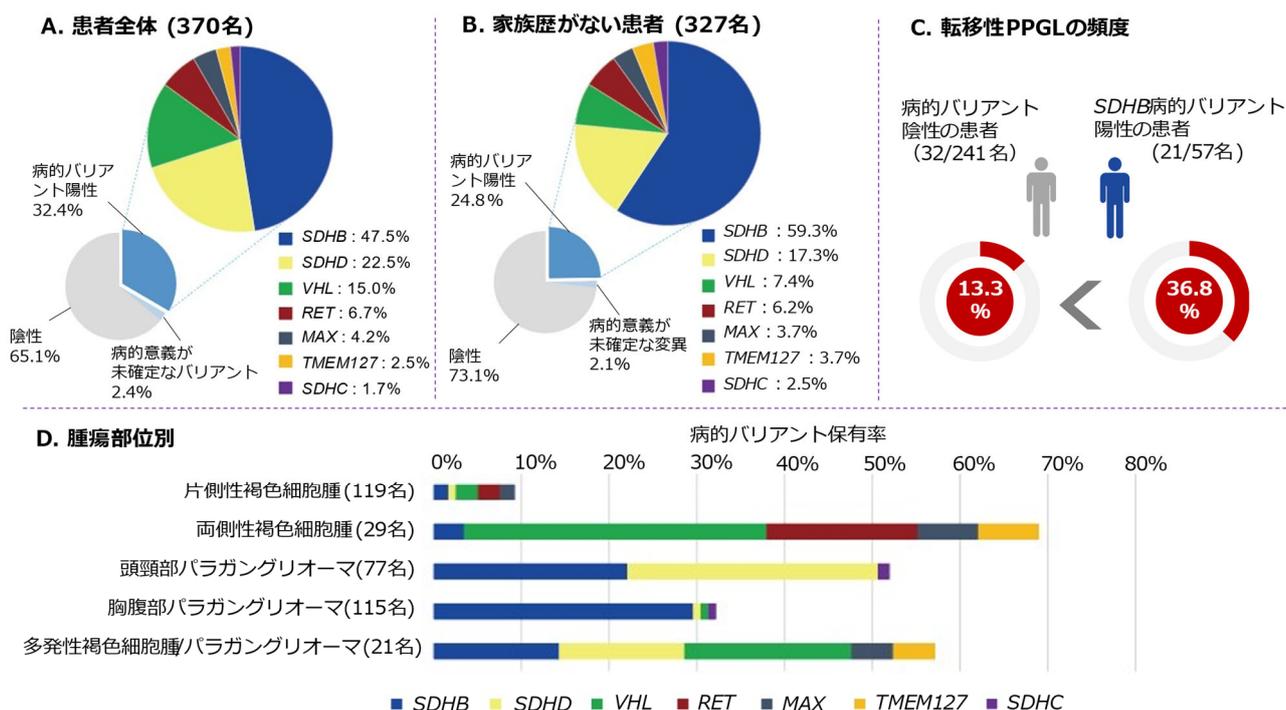


図 本研究の結果の概要

図の説明は本文中に記載しています

用語解説

注1) バリエント、病的バリエント

DNA配列の個人間の違いをバリエント（変異）という。最近では国際的に「mutation（変異）」よりも「variant（バリエント）」と表記することが多くなっており、ここでは「バリエント」に統一した。そのうち、疾患発症の原因となるバリエントを病的バリエントと呼ぶ。国際標準のガイドラインに従って病的バリエントかを評価する必要がある。

注2) 生殖細胞系列バリエーション

生まれつき持っており、生涯変化しない遺伝子配列の違いを指す。がん細胞で起きている遺伝子変化（体細胞バリエーション）とは区別される。血縁者間で一部共有されていることにも留意する必要がある。

研究資金

本研究は、科研費（201128060B, 21591168, 23591889, 25460671, 16K08961, 17H04328）の支援を受けて実施されました。

掲載論文

【題名】 Prevalence of Germline Variants in a Large Cohort of Japanese Patients with Pheochromocytoma and/or Paraganglioma
(日本人褐色細胞腫・パラングリオーマ患者の生殖細胞系列バリエーション保有率に関する大規模コホート研究)

【著者名】 Yonamine M, Wasano K, Aita Y, Sugasawa T, Takahashi K, Kawakami Y, Shimano H, Nishiyama H, Hara H, Naruse M, Okamoto T, Matsuda T, Kosugi S, Horiguchi K, Tanabe A, Watanabe A, Kimura N, Nakamura E, Sakurai A, Shiga K, Takekoshi K.

【掲載誌】 Cancers (Basel)

【掲載日】 2021年8月9日

【DOI】 10.3390/cancers13164014.

問い合わせ先

【研究に関すること】

與那嶺 正人（よなみね まさと）

筑波大学医学医療系 臨床検査医学/スポーツ医学研究室 研究員

URL: <http://tsukuba-laboratorymedicine.com/>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報室

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp