

平成30年6月16日現在

機関番号：31201

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K15623

研究課題名（和文）家族性頸動脈小体腫瘍家系の遺伝子変異の解明と新規画像診断法を用いた分類法の確立

研究課題名（英文）Analysis of the gene mutations of hereditary carotid body tumors and the establishment of a novel classification using diagnostic imaging

研究代表者

齋藤 大輔 (Saito, Daisuke)

岩手医科大学・医学部・助教

研究者番号：40722715

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：我々は「日本頸動脈小体腫瘍研究会（JCBTRG）」を組織し、まず「頸動脈小体腫瘍の全国調査（JCBTRG-1）」を行った。症例データが提供された150例について詳細な解析を行って論文として発表した（*Oncol Lett* 15:3383, 2018）。次に「頸動脈小体腫瘍症例の遺伝子変異の検索全国調査（JCBTRG-2）」でSDH遺伝子群を始めとする遺伝子変異を解析している。およそ半数以上の症例に遺伝子変異が見つかり、予想以上にHPPS症例が存在することが明らかとなった。頸動脈小体腫瘍の分類は術前の動脈造影検査を基に手術適応を予測できる新たな分類法を考案した。

研究成果の概要（英文）：We organized “Japan carotid body tumor research group (JCBTRG)” and carried out a survey called “Multi-institutional survey of carotid body tumor in Japan (JCBTRG-1)”. We analyzed 150 patients whose clinical data were obtained from their hospitals and published the article (*Oncol Lett* 15:3383, 2018). In the next phase, we have been performing the survey called “Multi-institutional survey of the gene mutations of the patients with carotid body tumor in Japan (JCBTRG-2)” and analyzing their gene mutations mainly in SDH gene family. Our preliminary results suggested that more than half of the patients with carotid body tumor have SDHB or SDHD germ line mutations. We have established a novel classification of the carotid body tumor which can predict the application of the surgery based on the pre-operative angiography of the patients.

研究分野：頭頸部外科学

キーワード：頸動脈小体腫瘍 傍神経節腫 分類 全国調査 遺伝子変異 HPPS

## 1. 研究開始当初の背景

頸動脈小体腫瘍（傍神経節腫）は paraganglion 由来の稀な腫瘍で、その約 10% が悪性、また、全体の約 10% が家族性であるといわれてきた。ところが、最近その遺伝子変異の解析から驚くべき実態が明らかになってきた。10 数年前までその原因は不明であったが、近年のゲノム医学の進歩により、その発症にミトコンドリアの succinate dehydrogenase 遺伝子の変異が関わっていることが最初に明らかとなった。本遺伝子は SDHA, SDHB, SDHC, SDHD の gene family を形成しており、いずれかの遺伝子の変異が関わっている報告が続々と発表された。例えば頸部に発生する傍神経節腫では SDHD 遺伝子変異の割合が高く、続いて SDHB の変異が多いが、悪性の頻度は SDHB に多いと報告されている。我々の研究グループでも宮城県の家族性発症を示した父娘症例（娘症例は悪性）からこれまで発見されなかった新たな SDHD 遺伝子変異を見出した（Ogawa K et al. Am J Med Genetics 2006）。しかしながら本邦における頸動脈小体腫瘍の全貌は明らかになっておらず、遺伝子変異の有無についてもまったく不明であった。

一方、頸動脈小体腫瘍は稀な腫瘍であるが、悪性例もあるため、診断された場合手術適応となり、血流が豊富で手術に工夫が必要な腫瘍である。これまで Shamblin 分類という手術時の肉眼的所見をもとにした分類法で手術の難易度や血管切除・再建術の必要性などが議論されてきたが、より小さい腫瘍であっても手術時に剥離困難で頸動脈の合併切除を要することがあり、手術適応を判断する新たな分類法が待たれていた。

## 2. 研究の目的

これまで全く知られていない我が国の頸動脈小体腫瘍の遺伝子変異の実態を解明し、

患者とその家族の経過観察に役立てるとともに、発症前診断についても貢献する。同時に遺伝子変異の種類や動脈造影のパターン、dynamic CT などの画像診断技術を用いた分類法を確立する。

## 3. 研究の方法

1) まず、全国的に調査を行うための研究組織を樹立する。ゲノム解析を行う研究であるため、各施設の倫理委員会（IRB）には研究計画書を提出し、承認を得る。

### 2) 遺伝子変異の解析

同意の得られた症例から提供された手術検体、血液検体から DNA を抽出し、まず SDH 遺伝子ファミリーである SDHA、SDHB、SDHC、SDHD 遺伝子の他、SDHF2、VHL、NF1、RET、FH、TMEM127、MAX、IHD1、KIF2、HRAS、HIF2、PHD2 の変異の有無について検討を行う。これらの遺伝子について異常が認められなかった症例については NGS（次世代シーケンサー）を用いて whole genome sequence を解析し、原因遺伝子の探索を行う。

胚細胞変異の見られた症例においては、遺伝子解析を希望する血縁者の変異の有無を上記と同様の手法で解析する。また、遺伝子変異の発見された症例には希望に応じて遺伝カウンセリングを行う。

### 3) 頸動脈小体腫瘍の分類

手術症例について手術所見、病理所見と、遺伝子変異の有無や種類との相関について検討する。また、動脈造影所見と dynamic CT で得られた画像所見との比較を行い、新たな頸動脈小体腫瘍の分類を考案、提言する。

## 4. 研究成果

### 1) 研究組織の樹立

2015 年に「日本頸動脈小体腫瘍研究会 Japan Carotid Body Tumor Research Group

(JCBTRG)」を組織した。コアメンバーは岩手医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科、慶応大学医学部耳鼻咽喉科、東京医科歯科大学頭頸部外科、名古屋大学耳鼻咽喉科、神戸大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科、長崎大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科である。この研究会では現在「JCBTRG-1 頸動脈小体腫瘍の全国調査」と「JCBTRG-2 頸動脈小体腫瘍症例の遺伝子変異の検索全国調査」の2つの多施設共同臨床研究が開始されている。JCBTRG-1で全国の日本耳鼻咽喉科学会専門医研修施設を対象に症例の調査を行い、日本における頸動脈小体腫瘍の分布や頻度などを把握するとともに、JCBTRG-2では対象症例から採血したサンプルを用いて遺伝子変異の検索を進めている。さらに「JCBTRG-3 頸動脈小体腫瘍症例家族の遺伝子変異の検索全国調査」が開始された。

## 2) 頸動脈小体腫瘍の全国調査結果 (JCBTRG-1)

本邦における頸動脈小体腫瘍については、症例数が極めて少ないことからその全貌は不明であった。我々は当施設を研究代表とする「日本頸動脈小体腫瘍研究会 (JCBTRG)」を組織し、まず「頸動脈小体腫瘍の全国調査 (JCBTRG-1)」を全国約600施設の日本耳鼻咽喉科学会専門医制度の認定研修施設を対象に行った。その結果、回収率約50%で、20年間に経験された頸動脈小体腫瘍は約400例であった。そのうち、症例のデータが提供された25施設からの150例について詳細な解析を行って論文として発表した (Oncol Lett 15:3383, 2018)。女性が約6割と多く、94例が手術をしており、Shamblin分類毎の手術時間や出血量なども明らかになった。その結果、予想通り Shamblin 分類の I, II, III では頸動脈を完全に巻き込む Type III の出血量・手術時間とも他に比べ有意に多

く、頸動脈切除・再建を要していた。また、栄養動脈で最多は上行咽頭動脈であり、次が上甲状腺動脈、後頭動脈の順であることも明らかとなった。術前に多くの症例で栄養動脈塞栓術を行っていたが、Type II で術前塞栓術は出血量を有意に減少させていることも明らかとなった。初発症状や病脳期間、手術合併症なども明らかにすることができた。少なくない症例が悪性で転移を示しており、希少がんといえる側面も明らかとなった。この中で家族例は18例であった。

## 3) 頸動脈小体腫瘍症例の遺伝子変異 (JCBTRG-2)

本邦では頸動脈小体腫瘍症例を始めとするいわゆる Hereditary pheochromocytoma-paranglioma syndrome (HPPS) の遺伝子変異の検査体制が整っておらず、JCBTRG-1で検討した症例にどれだけの HPPS 症例が含まれるか不明である。「頸動脈小体腫瘍症例の遺伝子変異の検索全国調査 (JCBTRG-2)」では、これまで40例以上の症例の同意を得て、SDH 遺伝子群を始めとする遺伝子変異を解析した。preliminary な結果ではあるが、およそ半数以上の症例に遺伝子変異が見つかり、これまでの予想以上に HPPS 症例が存在することが明らかとなってきた。

## 4) 頸動脈小体腫瘍の分類

頸動脈小体腫瘍の分類はこれまで前述の Shamblin 分類が使われてきたが、手術の適応に関しては十分とは言えず、術前に手術の容易度や頸動脈の合併切除の必要性などを推し量れる分類が必要である。我々は術前の動脈造影検査を基に手術適応を予測できる新たな分類法を考案した。これは造影中の腫瘍の造影強度、腫瘍と頸動脈との距離、被膜からのしみ出しの三者を点数化

することにより、容易に手術難度を予測できる画期的な方法であり、現在、論文を準備中である。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 2件)

Ikeda A, Shiga K, Katagiri K, Saito D, Miyaguchi J, Oikawa S, Tsuchida K, Asakage T, Ozawa H, Nibu K, Ohtsuki N, Fujimoto Y and Kaneko K. Multi-institutional survey of carotid body tumors in Japan. 査読有 Oncology Letters 15: 3383-3389, 2018.

Tamura A, Nakasato T, Izumisawa M, Nakaya M, Ishida K, Shiga K, Ehara S. Same-day preventive embolization and surgical excision of carotid body tumor. 査読有 Cardiovascular and Interventional Radiology published on line: 08 February 2018.

[学会発表](計 5件)

Shiga K, Saito D, Ikeda A, Miyaguchi J, Tsuchida K, Oikawa S, Katagiri K. Effective preoperative embolization of the feeding arteries just before carotid body tumor resection. ISP2017. Sydney, August 2017.

Ikeda A, Shiga K, Saito D, Katagiri K, Tsuchida K, Oikawa S, Miyaguchi J. Multi-institutional study of carotid body tumors in Japan. ISP2017. Sydney, August 2017.

齋藤大輔、片桐克則、及川伸一、池田文、土田宏大、宮口潤、志賀清人。頸動脈小体腫瘍摘出術における、術前経動脈的栄養動脈塞栓術の有用性。第27回日本頭頸部外科学会総会。2017年2月、東京。

宮口潤、志賀清人、池田文、及川伸一、齋藤大輔、片桐克則。両側頸動脈小体腫瘍の3例。第27回日本頭頸部外科学会総会。2017年2月、東京。

志賀清人、池田文、宮口潤、齋藤大輔、及川伸一、片桐克則。家族生傍神経節腫褐色細胞腫症候群(HPPS)について。第118回日本耳鼻咽喉科学会総会。2017年5月、広島。

[図書](計 件)

[産業財産権]

出願状況(計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

(1)研究代表者

齋藤大輔( SAITOU Daisuke )  
岩手医科大学・医学部・助教  
研究者番号：40722715

(2)研究分担者

志賀清人( SHIGA Kiyoto )  
岩手医科大学・医学部・教授  
研究者番号：10187338

(3)連携研究者

( )

研究者番号：

(4)研究協力者

竹越一博( TAKEKOSHI Kazuhiro )  
筑波大学医学医療系・スポーツ医学・教授