

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K18745

研究課題名（和文）頸動脈小体腫瘍の発症、進展に関わる遺伝子・蛋白発現の解明

研究課題名（英文）Elucidation of gene and protein expression involved in the onset and progression of carotid body tumors

研究代表者

中村 伸太郎（Nakamura, Shintaro）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・共同研究員

研究者番号：30649976

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：頸動脈小体腫瘍は遺伝性腫瘍として知られるが、日本における遺伝学的な特徴は十分解明されていない。本研究では、頸動脈小体腫瘍患者から採取した DNA を解析することにより、4 種類の原因遺伝子が判明した。また、その他のがん関連遺伝子にも DNA の変化を検出した。さらに頸動脈小体腫瘍のタンパク発現の解析を行った結果、一部には遺伝子変異を発症の原因とする腫瘍がある一方、その他の発症原因の存在を示す腫瘍も認められた。本研究グループが今回明らかにした頸動脈小体腫瘍の臨床遺伝学的背景は、今後の研究の発展により新たな治療法の開発に応用できる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究グループが明らかにした CBT の臨床遺伝学的背景は、本腫瘍の正確な診断と遺伝カウンセリングに活用できる。さらに 2022 年には、頭頸部に発生する傍神経節腫を対象として「日本頭頸部傍神経節腫研究会」を立ち上げた。CBT を始め、迷走神経傍神経節腫やグロムス腫瘍をふくめた頭頸部に発生する傍神経節腫全体に研究を拡大することで、腫瘍の発症や進展に関わるメカニズムの解明を目指す。これらの成果が将来には新規の治療法開発につながることを期待する。

研究成果の概要（英文）：Carotid body tumor is known as a hereditary tumor, but its genetic characteristics in Japan have not been fully elucidated. In this study, four types of causative genes were identified by analyzing DNA collected from carotid body tumor patients, and they also detected DNA alterations in other cancer-associated genes. Furthermore, as a result of analyzing the protein expression of carotid body tumors, some tumors were caused by gene mutation, while other tumors showed the existence of other causes.

The clinical genetic background of carotid body tumor clarified by this research group may be applied to the development of new treatment methods through the development of future research.

研究分野：耳鼻咽喉科・頭頸部外科

キーワード：頸動脈小体腫瘍 CBT SDH 遺伝性腫瘍

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

頸動脈小体腫瘍 (Carotid Body Tumor; 以下 CBT と表記) とは、1 年あたり約 1000 万人に 1 人が頸部に発症するまれな腫瘍である。頸動脈は脳に血流を送る重要な血管であり、CBT が増大すると頸動脈を取り囲むように進行し、脳血流障害や神経障害を引き起こす可能性がある。CBT を根治する方法は手術による切除のみであったが、手術には大量出血・脳梗塞・神経障害などのリスクが伴う。従って年齢や基礎疾患によってはハイリスクな手術に耐えることができない場合がある。また、非常に大きくなった CBT では、頸動脈以外にも周囲を走行する脳神経や頭蓋底骨を取り除く必要が生じることがあるため、手術時に合併症を生じるリスクが高く、摘出術を行うことが出来なくなることがある。さらに、CBT の一部の症例ではリンパ節および遠隔転移を認め、転移を伴う症例の 5 年生存率は 50% と予後不良であると知られている。転移例や手術困難で根治方法がない CBT に対しての薬物治療や放射線治療などの効果は限定的で、今後は新規治療の開発が必要であり、その糸口となる新たな病態の解明が待たれている。

2. 研究の目的

CBT は遺伝性腫瘍としての側面も知られており、その約 10% は常染色体顕性 (優性) 遺伝の形式が想定される家族発症であると知られている。CBT を含めた頭頸部傍神経節腫の発症には、コハク酸脱水素酵素 (Succinate dehydrogenase; 以下 SDH と表記) のサブユニットタンパク発現に必要な遺伝子をはじめ、いくつかの遺伝子の変異が関与するとされている。SDH はミトコンドリア内膜上に存在するタンパクで、SDHA、SDHB、SDHC、SDHD の 4 つのサブユニットタンパクからなり、それぞれ SDHA、SDHB、SDHC、SDHD という遺伝子が発現を司っている。これらの遺伝子の変異が細胞内の疑似的な低酸素を引き起こし、腫瘍を発生させるという仮説が報告されている。しかし、CBT の原因遺伝子がこの SDH だけなのか、他の遺伝子がどの程度関わっているのか、その頻度などについてまだ十分解明されていない。加えて遺伝性腫瘍は地域や人種による遺伝学的特徴の差異があると考えられている。日本での CBT の臨床疫学的な特徴は、全国施設の症例登録により行われた全国調査 (JCBTRG-1) により報告されたが、遺伝学的背景を含めた検討はない。遺伝学的検査を行った報告も症例報告に留まっており、日本およびアジアにおける遺伝学的特徴の解明が望まれている。

3. 研究の方法

本研究グループは今回、慶應義塾大学病院での CBT 症例を対象にその遺伝学的背景を探り、さらに免疫組織化学を用いたタンパク発現の評価と臨床所見の解析を行った結果から解明された分子遺伝学的な病態について報告を行った。

慶應義塾大学病院にて研究に同意された CBT 患者 30 名を対象に、末梢血 DNA の遺伝学的検査を行った結果、15 名 (50%) に原因とみられる病的なバリエーションが検出された。原因と判明した遺伝子は SDHB (7 例, 23%), SDHA (4 例, 13%), SDHD (3 例, 10%), SDHAF2 (1 例, 3%) であった。さらに、その他のがん関連遺伝子に合計 68 ヶ所の病変との関係が不明な DNA バリエーションを検出した。現時点で病変との関係が不明と判断された DNA バリエーションについては、今後の研究を継続することで新たに CBT 発症や進展に関連について判明する可能性がある。

4. 研究成果

SDHD 遺伝子を原因とする 3 名は全員が CBT の家族発症例 (うち 2 名は同じ家系) であったが、その他の遺伝子を原因とする 12 名に CBT の家族発症例は認めなかった。SDHD 遺伝子変異の保因者は他の原因遺伝子に比べて CBT の生涯発症率が高い可能性が示唆された。また、病的バリエーションが検出された症例の中で、腫瘍切除を行った 3 例では、腫瘍組織から抽出した DNA の検査を行った。その結果、末梢血 DNA でみられたものと同一のバリエーションを認めたものの、腫瘍細胞が新たに獲得した体細胞変異は検出されなかった。これは常染色体顕性 (優性) 遺伝の遺伝性腫瘍の多くが持つ Knudson の 2 ヒット仮説に合致しない結果であり、今回の検査方法で検出できなかった何らかの体細胞変異が存在する可能性がある。

さらに、対象患者のうち手術治療を受けた腫瘍に対しては、SDHB タンパク発現を評価するための免疫組織化学を行った (図 1)。その結果、14 例中 9 例で SDHB タンパク発現が陰性であり、うち 5 例が末梢血 DNA に SDHB の発現に影響する可能性のある遺伝子バリエーションを保有していた (図 2)。これは SDH に何らかの異常が生じると SDHB 発現が消失するとして欧米での既報の通りであった。SDHB 免疫組織化学が陰性で末梢血 DNA に病的なバリエーションを保有しなかった 4 例では、本研究で検討したものの他に何らかの SDH 発現を抑制する原因が存在する可能性が示唆された。一方、SDHB 免疫組織化学が陽性であった残りの 5 例は、全て末梢血 DNA に原因とみられるバリエーションを検出せず、SDH の機能低下によらない新たな CBT の発症原因の存在を示すものであった。

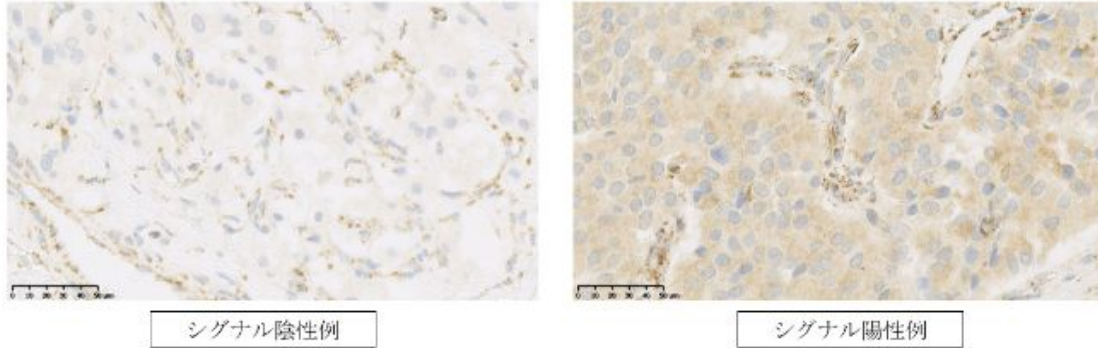


図1：SDHB免疫組織化学を用いたタンパク発現評価

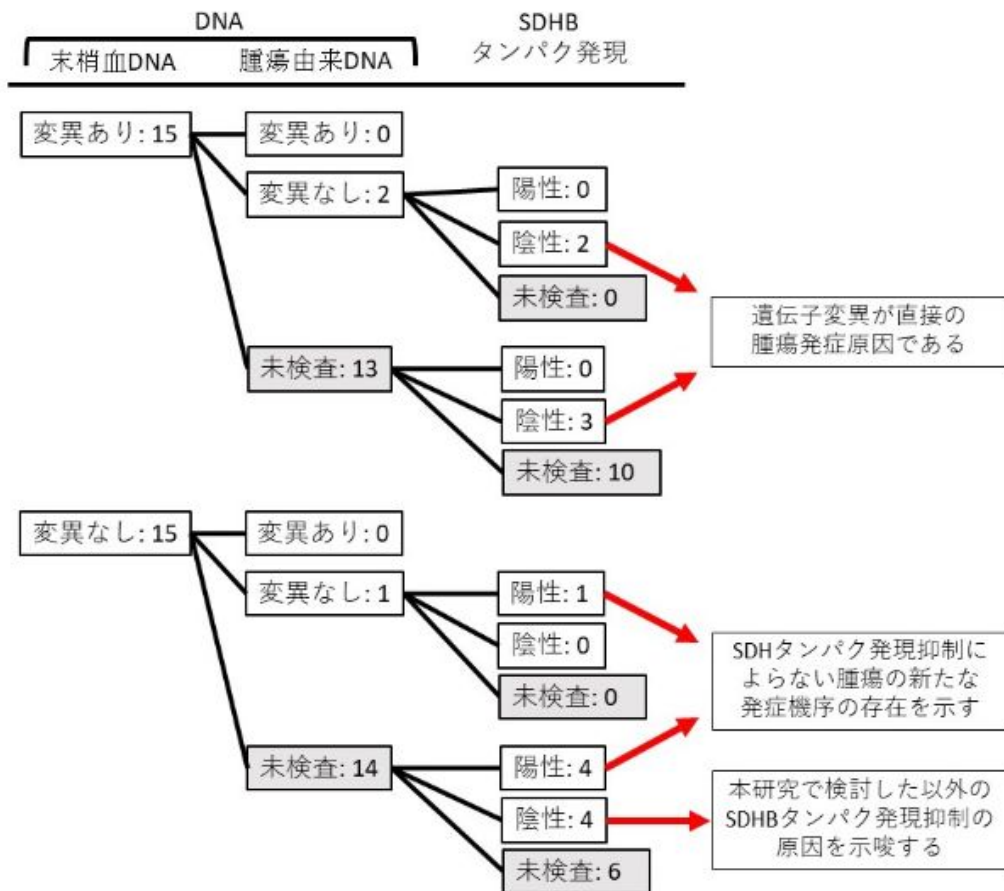


図2：遺伝子およびタンパク発現の評価結果まとめ

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nakamura Shintaro, Ozawa Hiroyuki, Sekimizu Mariko, Ikari Yuichi, Nakahara Nana, Saito Shin, Yoshihama Keisuke, Nishiyama Yuri, Ogawa Kaoru	4. 巻 131
2. 論文標題 Transoral Removal of Tumors of the Dorsal Aspect of the Soft Palate: A Technical Note	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Laryngoscope	6. 最初と最後の頁 2011～2014
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/lary.29457	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshihama Keisuke, Mutai Hideki, Sekimizu Mariko, Ito Fumihiro, Saito Shin, Nakamura Shintaro, Mikoshiba Takuya, Nagai Ryoto, Takebayashi Akiko, Miya Fuyuki, Kosaki Kenjiro, Ozawa Hiroyuki, Matsunaga Tatsuo	4. 巻 103
2. 論文標題 Molecular basis of carotid body tumor and associated clinical features in Japan identified by genomic, immunohistochemical, and clinical analyses	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical Genetics	6. 最初と最後の頁 466～471
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cge.14294	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Shintaro Nakamura, Hiroyuki Ozawa, Juntaro Yamasaki, Shogo Okazaki, Momoko Yoshikawa, Tomoya Soma, Seiji Asoda, Osamu Nagano, Mariko Sekimizu, Shin Saito, Keisuke Yoshihama, Takuya Mikoshiba, Kaoru Ogawa, Hideyuki Saya
2. 発表標題 Pimozide combined with paclitaxel demonstrates a significant antitumor effect in head and neck squamous cell carcinoma
3. 学会等名 American Association for Cancer Research（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 14) 吉浜圭祐、小澤宏之、関水真理子、中原奈々、斎藤真、中村伸太郎、小川郁
2. 発表標題 頸動脈小体腫瘍症例の Germline DNA に検出した SDHA バリエーションの検討
3. 学会等名 第43回日本頭頸部癌学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 13)小澤宏之、関水真理子、中原奈々、齋藤真、吉浜圭祐、中村伸太郎、小川郁
2. 発表標題 当院における頸動脈小体腫瘍手術症例の検討
3. 学会等名 第43回日本頭頸部癌学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 1)中村伸太郎、小澤宏之、関水真理子、猪狩雄一、中原奈々、齋藤真、吉浜圭祐、北村友理、小川郁
2. 発表標題 軟口蓋背側に発生した腫瘍に対する摘出の工夫
3. 学会等名 第29回日本頭頸部外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 19)中村伸太郎、小澤宏之、関水真理子、中原奈々、齋藤真、吉浜圭祐、小川郁
2. 発表標題 頸動脈切除再建を行った進行甲状腺乳頭癌の手術例
3. 学会等名 第43回日本頭頸部癌学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	小澤 宏之 (Ozawa Hiroyuki)		

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	吉浜 圭祐 (Yoshihama Keisuke)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関