

令和 4 年 6 月 7 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K17504

研究課題名(和文) 中間径フィラメントに着目し、深層学習を用いたCushing病の新規治療戦略の探索

研究課題名(英文) Novel strategies for the treatment of Cushing disease using machine learning techniques targeting intermediate filaments

研究代表者

荒井 誠 (Arai, Makoto)

東北大学・医学系研究科・JSPS特別研究員(PD)

研究者番号：10865059

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：Cushing病はACTH産生下垂体腺腫による高コルチゾール血症が、高血圧・糖尿病・感染症・骨粗鬆症など様々な合併症を引き起こす疾患である。手術・放射線療法のみでは制御困難な場合も珍しくないが、一方で現状の薬物療法の効果は限定的である。そこで本研究ではCushing病に対する薬物療法の新規標的探索を目的とした。そして、病理学的検索の結果、中間径フィラメント(サイトケラチン)の染色パターンが通常の腺腫や高悪性度亜型とは異なる特徴を示す一群が存在することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Cushing病に対する薬物療法の研究はこれまでも行われてきた。しかし従来の研究では、他の臓器の腫瘍に用いられている薬剤をCushing病にも転用しようという主旨のものがほとんどであり、それ故か、アンメット・ニーズはアンメットのままであった。本研究はCushing病に特有の病態を見出すことでそれを標的とした治療法の基盤を構築したいという考えに端を発している。今回明らかになったサイトケラチンの特徴はCushing病の病理像および臨床的特徴とも関連が認められたことから、ここを足掛かりとした今後の研究が期待される。

研究成果の概要(英文)：Cushing disease is caused by ACTH-producing pituitary adenomas, leading to hypercortisolemia and its related comorbidities such as hypertension, diabetes, infection and osteoporosis. It is often difficult to cure Cushing disease solely by surgical resections or radiation therapies, but the effects of medications against Cushing disease are also limited. Here I aimed to search for therapeutic targets of Cushing disease from pathological perspectives. The analyses of the resected adenomas revealed the staining of cytokeratin showed distinguished patterns in some cases which were different from typical adenomas or known subtypes.

研究分野：内分泌

キーワード：Cushing病 中間径フィラメント 内分泌 機械学習

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

Cushing 病は ACTH 産生下垂体腺腫による高コルチゾール血症が、高血圧・糖尿病・感染症・骨粗鬆症など様々な合併症を引き起こす疾患である。Cushing 病は下垂体疾患における代表的疾患のひとつであるが、治療に最も難渋する疾患である。

根治的治療は手術による腫瘍摘出であるが、微小腺腫のために同定が困難なことも多い。また逆に大きな腫瘍は周囲への浸潤や腫瘍の位置(重要な脳神経や血管の近傍)のために完全摘出が困難であることも珍しくない。放射線治療も、周囲の神経や血管に近接・浸潤している場合には適応が限られる。手術・放射線療法が不適の場合には薬物療法が選択されるが、現状の Cushing 病の薬物療法には大きな余地が残されている。

第一に、メチラポンなどの副腎を標的とした高コルチゾール血症是正目的の薬剤は下垂体腫瘍の縮小を狙った治療ではない。第二に、下垂体腫瘍を標的としたドパミン受容体アゴニスト、ソマトスタチン受容体アナログやテモゾロミド(適用外)は、腫瘍における受容体の発現パターンによっては効果が期待できない患者群が存在し、また仮に効果が期待できる群であっても、その腫瘍縮小効果は一時的かつ限定的なケースがしばしばである。

こうした背景を踏まえると、Cushing 病の薬物療法における進展は、手術・放射線療法が不適の患者さんの治療や、手術前の腫瘍縮小療法における大きな福音となる。

2. 研究の目的

Cushing 病に対する薬物療法の研究はこれまでも行われてきた。しかし従来の研究では、他の臓器の腫瘍に用いられている薬剤を Cushing 病にも転用しようという主旨のものがほとんどであり、それ故か、アンメット・ニーズはアンメットのままであった。

そこで本研究では Cushing 病に対する薬物療法の新規標的探索を含めた治療戦略の提案を目的とした。その際に Cushing 病に特有の病態を見出すことで、それを標的とした治療法の基盤を構築したいと考えた。

3. 研究の方法

下垂体手術で得られた病理検体を検索することで、形態学および免疫組織化学的な特徴を探索した。そして、そのようにして得られた病理学的特徴を個々の臨床情報と照らし合わせることで、病理と臨床の関連を探索した。

4. 研究成果

まずは下垂体腫瘍の病理検体を検索することで、Cushing 病に特有の病態を把握することに努めた。そして、その特徴を中間径フィラメント(サイトケラチン)に見出した。

Cushing 病とは異なる、これもまた代表的な下垂体腺腫である成長ホルモン産生下垂体腺腫の一部のタイプでは、fibrous body と呼ばれる中間径フィラメント(サイトケラチン)が球状に凝集した細胞質内の構造物が特徴的とされている。

今回この fibrous body が ACTH 産生下垂体腺腫である Cushing 病にも存在することを腫瘍組織の免疫染色から見出した。つまり、通常の腺腫(集団 1)や高悪性度亜型である Crooke cell adenoma(集団 2)の他に、fibrous body の目立つ集団 3 の存在が明らかになった。

そして、サイトケラチンの染色パターンを複数項目で評価し、それぞれのパターンが切片内で占める割合を各症例に対して算出した。その情報を基にして多症例の組織像に対してクラスタリングを行うと、上記の集団 3 の存在が決してまればないことが明らかとなった。

さらにこれらの病理学的所見を個々の臨床情報と照らし合わせた。すると、fibrous body の形成には過去の下垂体手術や下垂体への放射線治療、メチラポン使用など高コルチゾール血症を是正したことが関連していた。このことから、fibrous body の形成には ACTH、コルチゾールをはじめとしたホルモン動態の関与が示唆された。

こうして、中間径フィラメント(サイトケラチン)がCushing 病の治療戦略における重要因子の候補として浮かび上がってきた。

今後は腫瘍検体を用いた RNA-seq などの網羅的な遺伝子発現解析を行うことで、中間径フィラメントを介したシグナル伝達に注目して発現変動のある遺伝子を探索したい。そしてそのようにして選抜した遺伝子の作用機序を細胞実験などを通して解明し、その後の創薬ターゲットの基盤としたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Makoto Arai
2. 発表標題 Stable Serum Potassium After Intracerebral Hemorrhage Is Predictive Of Primary Aldosteronism.
3. 学会等名 米国内分泌学会（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 荒井 誠
2. 発表標題 高血圧性脳出血からの原発性アルドステロン症(PA)の拾い上げ
3. 学会等名 第30回 臨床内分泌代謝Update
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 荒井 誠
2. 発表標題 骨細胞の長鎖ノンコーディングRNAがWnt/ カテニン経路を介して骨形成を制御する
3. 学会等名 第93回 日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2020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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------