

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

' A7D7 \* X7 A7 88  
>26b0

0( (Pheochromocytoma) c( (X\$H92A)H  
92A ( (X\$ (X\$ paraganglioma 85-  
c pheochromocytoma/ paraganglioma b(5 c(\$Hbp[64L84

--KC (X\$H[66#4G  
604G0 (X\$ [6 (K8

AG b\$ (caCv 17 86AG

84G5827b 40bvBb 40%: mcb

\$Hbp[v7g246~ pheochromocytoma/ paraganglioma c4G\$

1| V STK4e8Z4G66288

4GZG\$ \$xP<b

6\$F0yC8

02b

0b4 LNLE PPGL b4GbrSc

G7MKS( 12 b)BZKS8

I 2b2

I32M HPPS 44G0236M

EG0P2Z11Z8

I84G0U I HPPS b4G0b2

06B2M 19 3 119 b

I3KZAS 2014 10 1 S02KZa

(NGS) 8GG I3KZ11Z8 119-2 2 -2

2>2B

00KS pheochromocytoma/ paraganglioma b 2007 ?

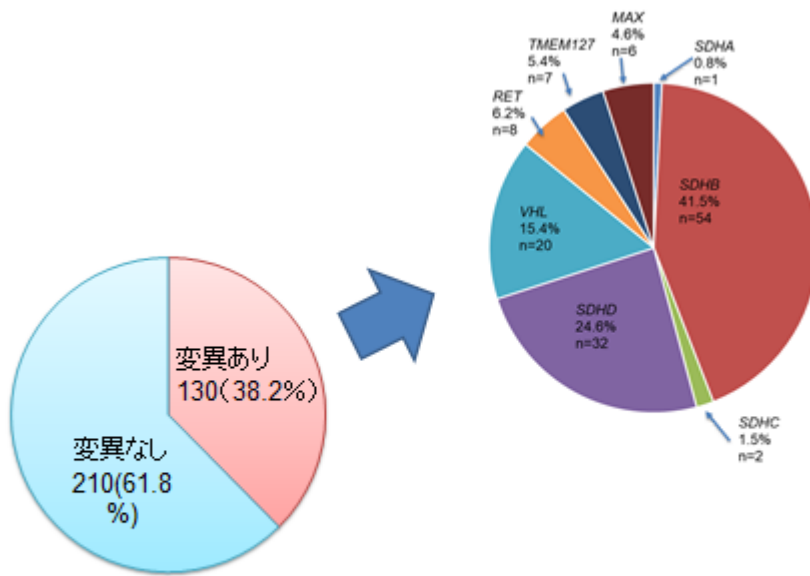
2019 2vr[b4# 12 b)Y10B6

1> # [ 398 [0660 58 [p\$ 340 [p\$gö 130

[ [ \$gE 38.2# (130/340) : SDHB. 54 [ \$ SDHD. 32 [ \$ VHL. 20 [ \$ SDHC. 2 [ \$

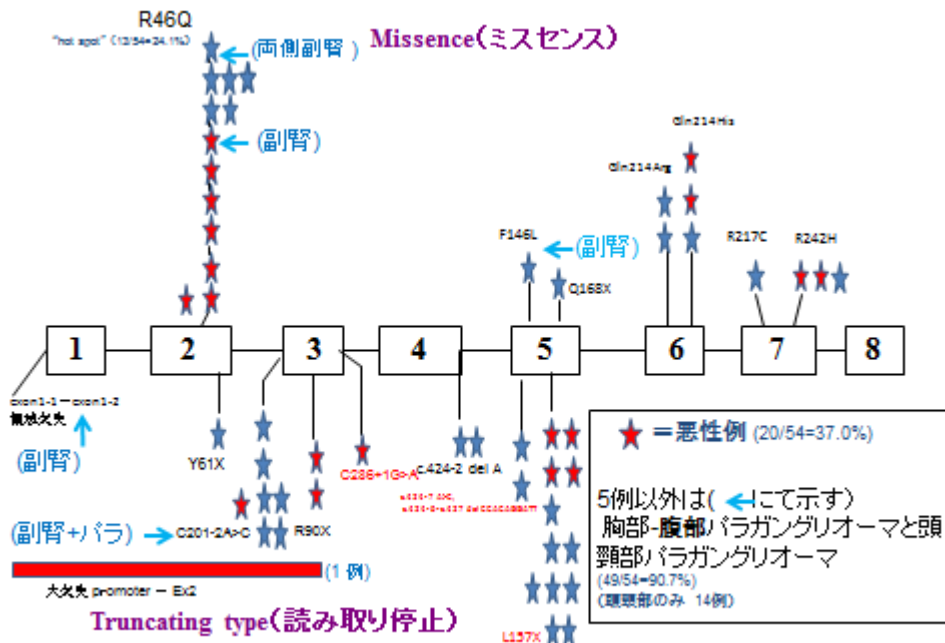
SDHA. 1 [ \$ RET. 8 [ \$ TMEM127. 7 [ \$ MAX. 6 [ > 4e8Z4Göxc~ 10#6?

VGV



日本人発端者における遺伝性の頻度38.2%(130/340)

2 57 [p 20 [ @ SDHB \$g065% 35.1# SDHB \$g06\* 49 [p 54  
 [ @46\$ 90.7%66[@ 20 & 20/54> 37.0#  
 [650)670, (%c SDHB %6AKZ SDHB  
 \$gbc a4650xM8GgM



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

BE50 [74GMO, (%4G%6uVF

028 668

Pro138Pro(CCA CCG) \$ O G\ (b22[ Obk

M #X8Z Z 1e\$KS

Flores SK, (15% ) Takekoshi K, (3% ) Dahi a 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]

s V#0, (y8z4G580u7&7D\_ SDHB

64KZ#3\$2[ B06 b6

8b#AGD 4G0' &G6

b50[0C N6GSKZ (8b8P

2 4G 0\$CH904: (\$4E

MG\BFE[C 4:) ZxYG8[A|

^ cN& 9 i \$b\$ ' > IV 0, (y\_ E 4:)4G0'

CH#84v PMvbA

3 >2 \$fe !..

110 2 6

8E 3 6

WF 3 6

8D 0 6

8  
8  
88  
8  
88  
898

Ng8E 0 6

8  
8  
8  
88

v 8  
198

61  
0.

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

4> 29)°

(1)2(\*

2(8 2z M\$

8 TAKEKOSHI KAZUHIRO

d28 □ □

48 □ (□

8 M

2□ 8□ 40261804

(2)2\* \*

2 f 8

8-

d8 ↓ % c % b 0l \ 2i 8Z Mvb[MSu % b x 28Y b 7t.. \_  
X8Z \ b 0[13:...\_ ö 8vb[c08 28Y \_ 6i M 0b0 x 2i c 2f \_ tM