

2023年3月1日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

## 遺伝性疾患の頸動脈小体腫瘍の日本における

### 遺伝学的特徴と発症の仕組みを解明

#### ー遺伝子およびタンパク発現の解析から新規治療法の糸口を探るー

慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科学の小澤宏之教授、吉浜圭祐医師らの研究グループは、東京医療センター聴覚・平衡覚研究部の松永達雄部長ら、慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センターの小崎健次郎教授らとの共同研究にて、頸動脈小体腫瘍の遺伝学的検査およびタンパク発現の解析を行い、その臨床遺伝学的な背景を解明しました。

頸動脈小体腫瘍は増大や転移により手術困難となると根治方法がなく、薬剤などの新規治療を開発する糸口となる新たな病態の解明が待たれています。頸動脈小体腫瘍は遺伝性腫瘍としても知られますが、日本における遺伝学的な特徴は十分解明されていません。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ました。また、その他のがん関連遺伝子にもDNAバリエーション（DNAの変化）を検出しました。さらに免疫組織化学（注1）を用いて頸動脈小体腫瘍のタンパク発現の解析を行った結果では、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あることがわかりました。

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、本疾患の正確な診断と遺伝カウンセリングに活用できることに加え、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ります。

本研究成果は、2023年1月3日（米国時間）に *Clinical Genetics* 誌オンライン版に掲載されました。

#### 1. 研究の背景と概要

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す。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ります。CBTを根治する方法は手術による切除しかありませんが、手術には大量出血・脳梗塞・神経障害などのリスクが伴います。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ります。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ります。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ます。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ます。

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ます。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）（注 2）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ます。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* という遺伝子とその発現を司っています。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ます。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ません。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ます。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）により報告されましたが、遺伝学的背景を含めた検討はありません。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ます。

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いました。

## 2. 研究の成果と意義

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ました。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%）でした。さらに、その他のがん関連遺伝子に合計 68 か所の病気との関係が不明な DNA バリエーションを検出しました。現時点で病気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ります。

*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）でしたが、その他の遺伝子を原因とする 12 名に CBT の家族発症例はありませんでした。*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ました。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 の検査を行いました。その結果、末梢血 DNA でみられたものと同じ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ませんでした。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（注 3）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ります。

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いました（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ました (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した。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ました。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した。

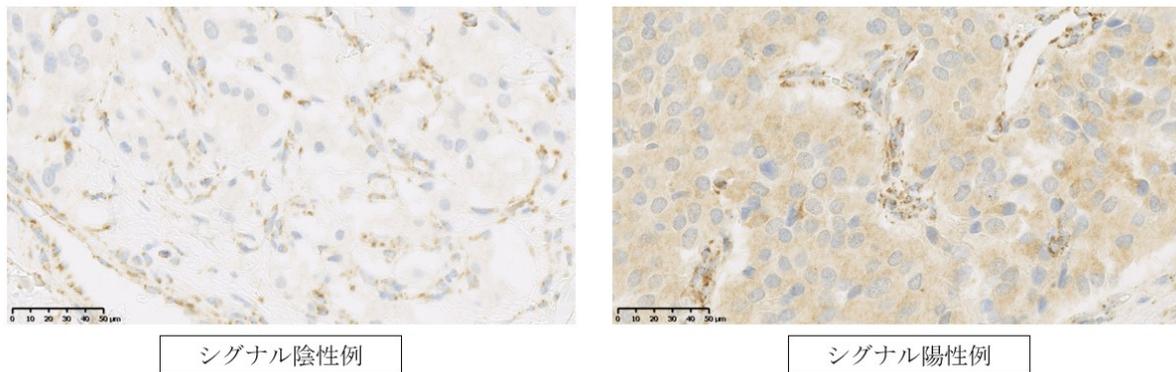


図1：SDHB免疫組織化学を用いたタンパク発現評価

手術で摘出した CBT の腫瘍に対して、SDHB 免疫組織化学を行った。シグナル陽性例では細胞内に SDHB タンパクを標識した茶色の着色が確認できるが、シグナル陰性例では着色が確認できない。

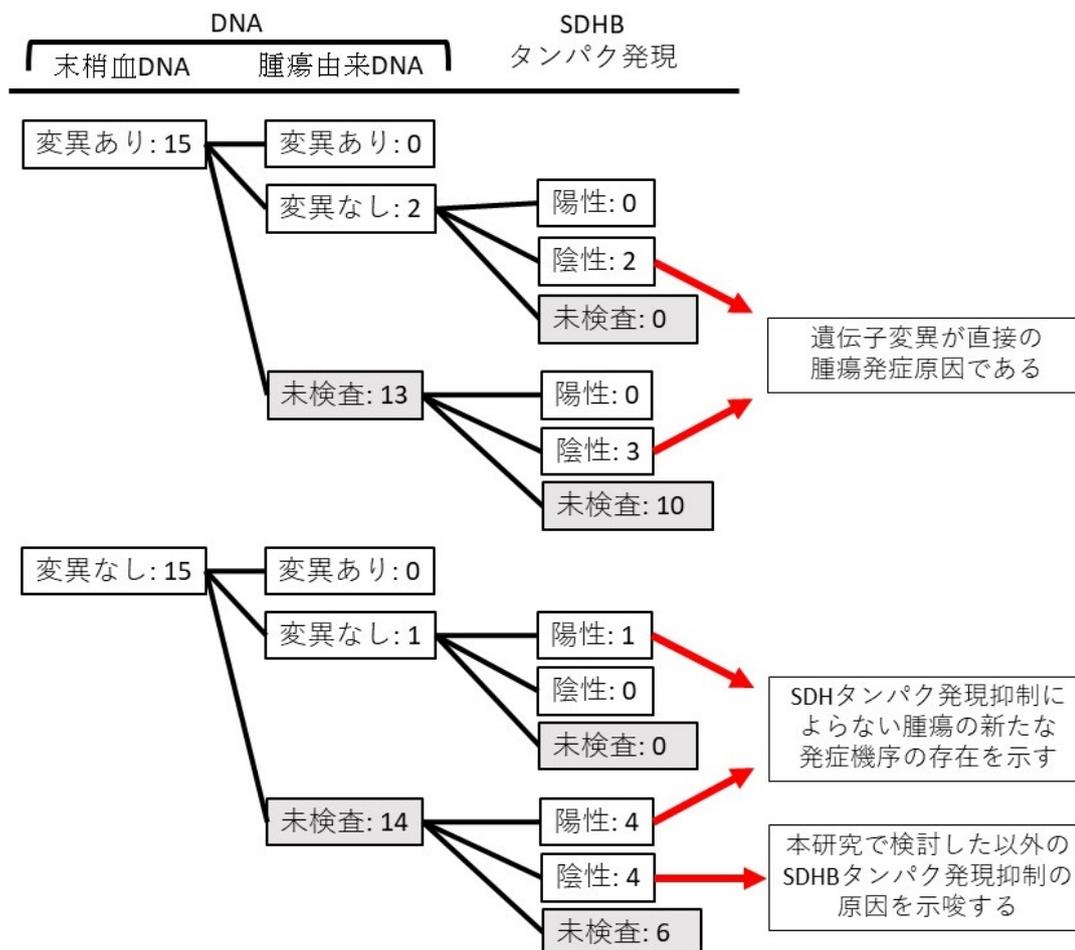


図 2 : 遺伝子およびタンパク発現の評価結果まとめ

SDHB タンパク発現について 14 例中 9 例が陰性であり、うち 5 例が陽性で SDHB の発現に影響する可能性のある遺伝子バリエントを保有していた。

### 3. 今後の展開

今回、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ます。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」を立ち上げました。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、本研究内容をさらに発展させ、腫瘍の発症や進展に関わるメカニズムの解明を目指しています。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しています。

### 4. 特記事項

本研究は JSPS 科研費 JP 19K18745 の支援によって行われました。

### 5. 論文

論文タイトル (英語) : Molecular basis of carotid body tumor and associated clinical features in Japan identified by genomic, immunohistochemical, and clinical analyses

論文タイトル (和訳) : ゲノム、免疫組織化学、臨床解析により明らかになった日本における頸動脈小体腫瘍の分子基盤および関連する臨床的特徴  
 著者名 : 吉浜圭祐、務台英樹、関水真理子、伊藤文展、斎藤真、中村伸太郎、御子柴卓弥、永井遼斗、竹林亜貴子、宮冬樹、小崎健次郎、小澤宏之、松永達雄  
 掲載誌 : *Clinical Genetics* (オンライン)  
 DOI : 10.1111/cge.14294

【用語解説】

(注 1) 免疫組織化学 : 免疫組織化学とは、細胞や組織にある特定のタンパクを検出するための方法です。細胞や組織の持つ標的タンパク (抗原) と、そのタンパクに対する免疫グロブリン抗体が結合する抗原抗体反応を利用しています。抗体を視認できるような処理を行うことで、細胞や組織のタンパクの存在を顕微鏡で確認することができます。今回の研究では、CBT 腫瘍組織に発現したタンパクに結合した抗体を酵素化学反応で着色し、腫瘍組織に標的のタンパクが発現しているか否かを評価しました。

(注 2) コハク酸脱水素酵素 (Succinate dehydrogenase; SDH)

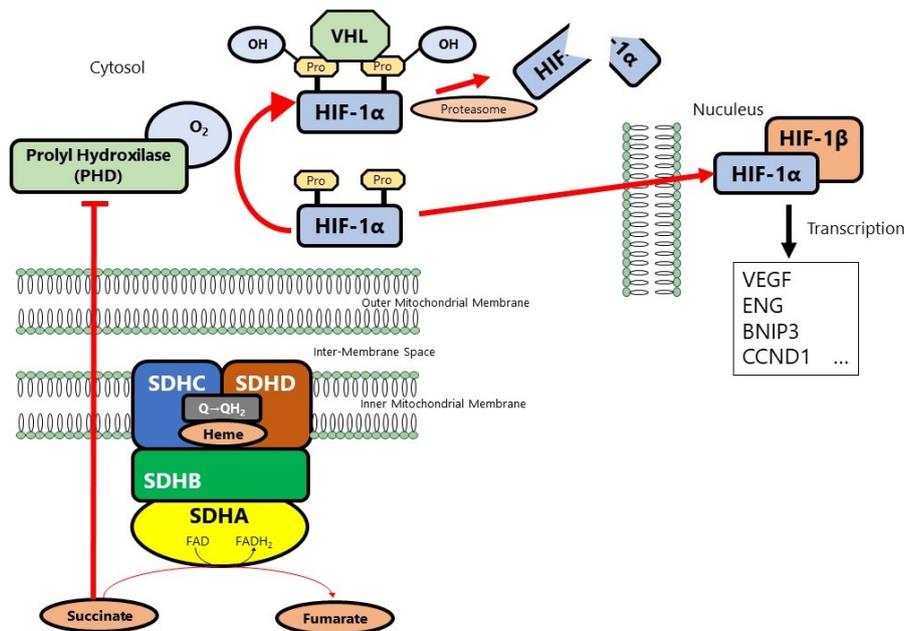


図 3:SDH の構造と分子的機能

SDH はミトコンドリア内膜上に存在する 4 種類のタンパクが結合した 4 量体で、電子伝達系における Complex II としても知られます (図 3)。SDH は細胞内のコハク酸をフマル酸に変換するとともに、放出された電子をコエンザイム Q へ移動することで活性酸素種の生成を抑え、腫瘍産生を抑制する機能を持つと考えられています。SDH の機能が低下すると、細胞内に低酸素誘導因子 (Hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ ; HIF-1 $\alpha$ ) が蓄積することで疑似的な低酸素状態となります。この HIF-1 $\alpha$  が蓄積した疑似的な低酸素状態が傍神経節腫を悪化させるかも知れないと過去の論文では指摘されています。

SDH の 4 つのサブユニットタンパクのうち SDHB タンパクを免疫組織化学で評価すると、SDHB 遺伝子のバリエーションのみならず、SDHD 遺伝子や SDHA 遺伝子のバリエーションによ

でも陰性化することが過去の論文報告から知られています。これは SDH の 1 つのサブユニットが構造の異常をきたすことにより、他のサブユニットもミトコンドリア内膜上に安定して存在できなくなる事によると考えられています。

(注 3) Knudson の 2 ヒット仮説：遺伝性腫瘍の多くでは、がん抑制遺伝子の機能が喪失されることが発症に関与していると考えられています。ただし正常なヒトの体細胞内は同じ染色体を 2 本持っており、一方の染色体 DNA が生まれつきの遺伝子変異により機能を喪失したとしても、もう一方の遺伝子（対立遺伝子）が変異なく保たれていれば遺伝子の機能は完全には失われません。ただしこの変異なく保たれていた対立遺伝子に新たな変異が生じたり、DNA が損傷したりすると、機能を喪失する場合があります。このように、一方が生来の遺伝子変異により機能を失った状態で、その対立遺伝子が機能を喪失するという、2 段階で腫瘍の発症に関与するモデルを Knudson の 2 ヒット仮説と呼びます。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

---

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 耳鼻咽喉科学教室

教授 小澤 宏之（おざわ ひろゆき）

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL：03-5363-3827 FAX：03-3353-1261

<https://ent-otol.med.keio.ac.jp/>

【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課：山崎・飯塚・奈良

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL：03-5363-3611 FAX：03-5363-3612 E-mail：med-koho@adst.keio.ac.jp

<https://www.med.keio.ac.jp>