

図4 初回診断時の診断と転移の有無

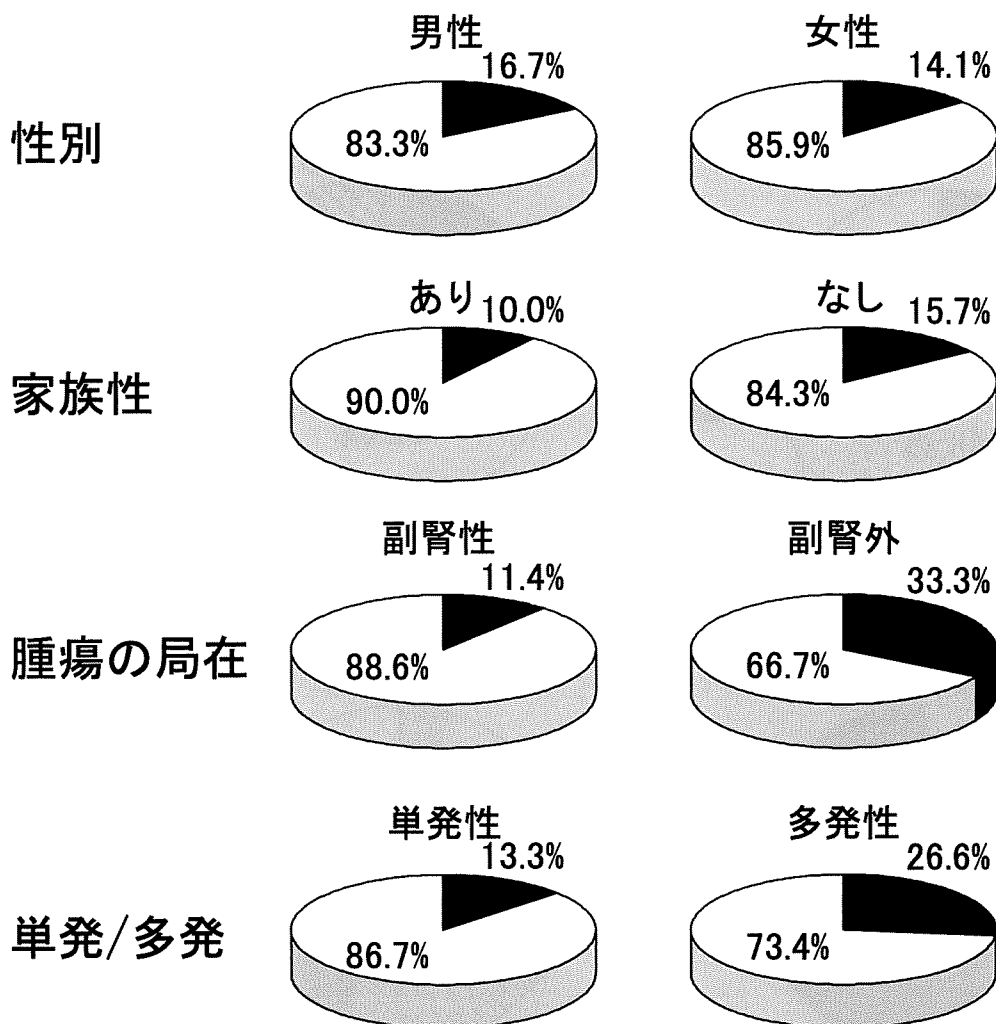
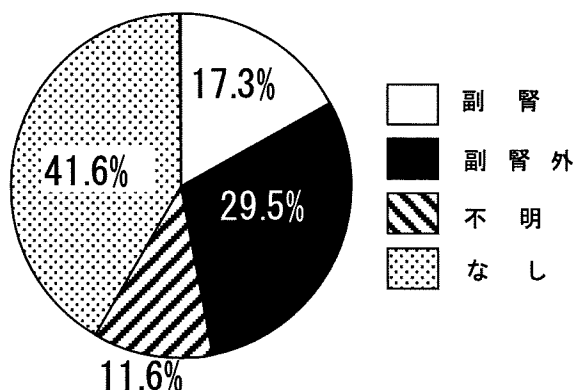


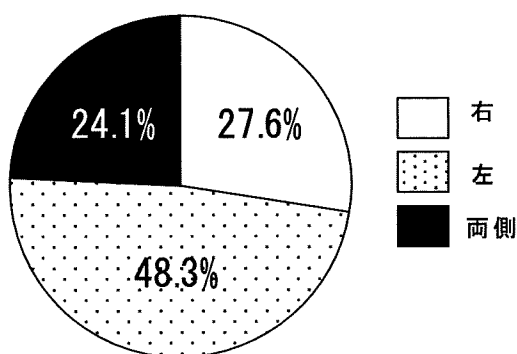
図5 初回診断時の臨床所見別の悪性褐色細胞腫の割合

□ 良性 ■ 悪性

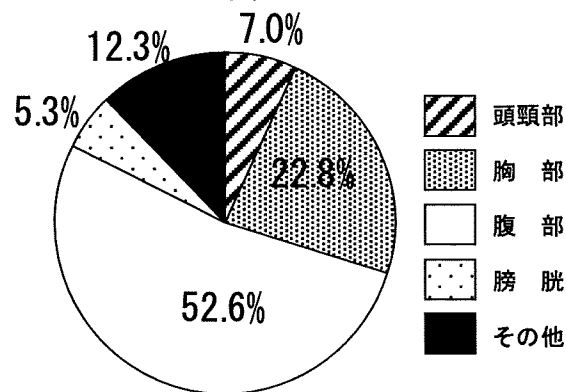
腫瘍の局在  
(クロマフィン組織)



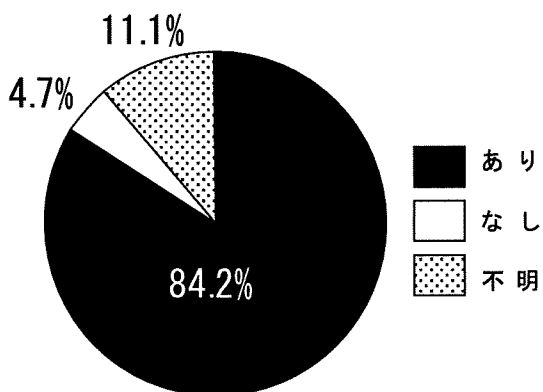
副腎病変  
の局在



副腎外病変  
の局在



転移の有無



転移の部位

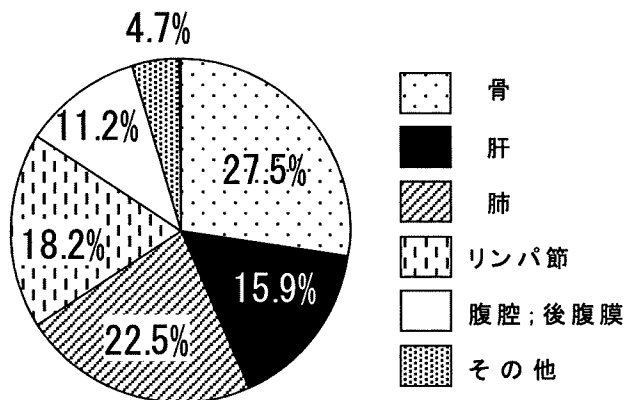


図6 悪性褐色細胞腫(本調査時)の腫瘍局在と転移

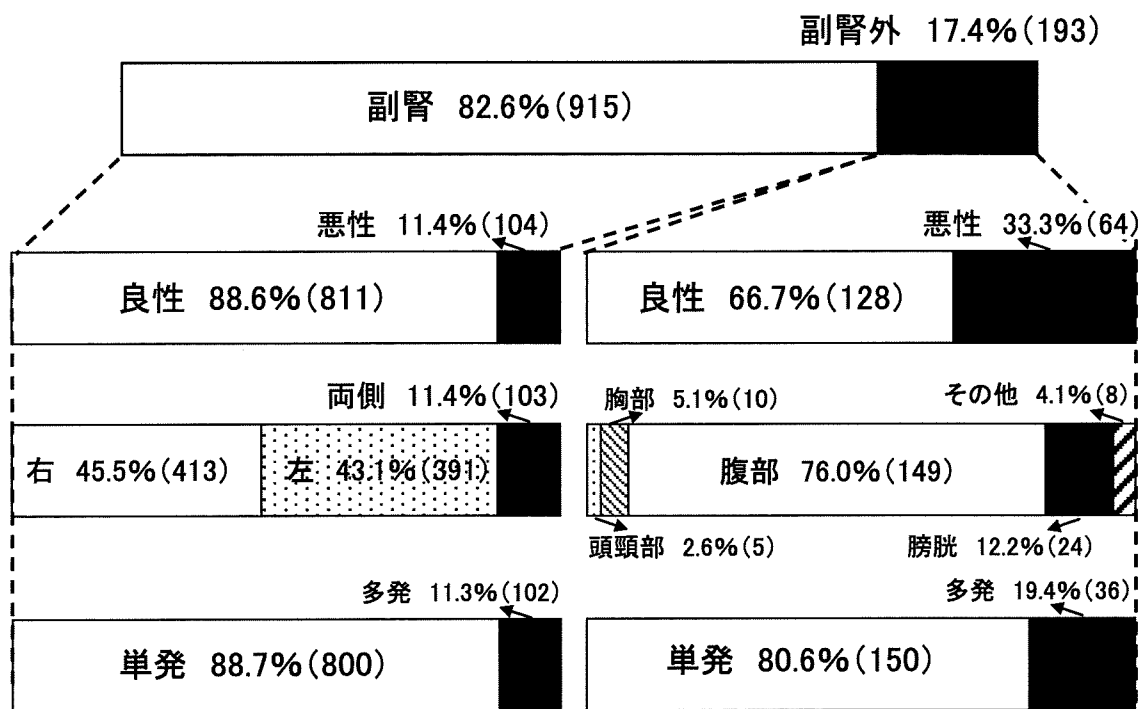


図7 褐色細胞腫の副腎内外の分布と悪性の割合、腫瘍の局在、多発性の割合（不明例を除いた集計）

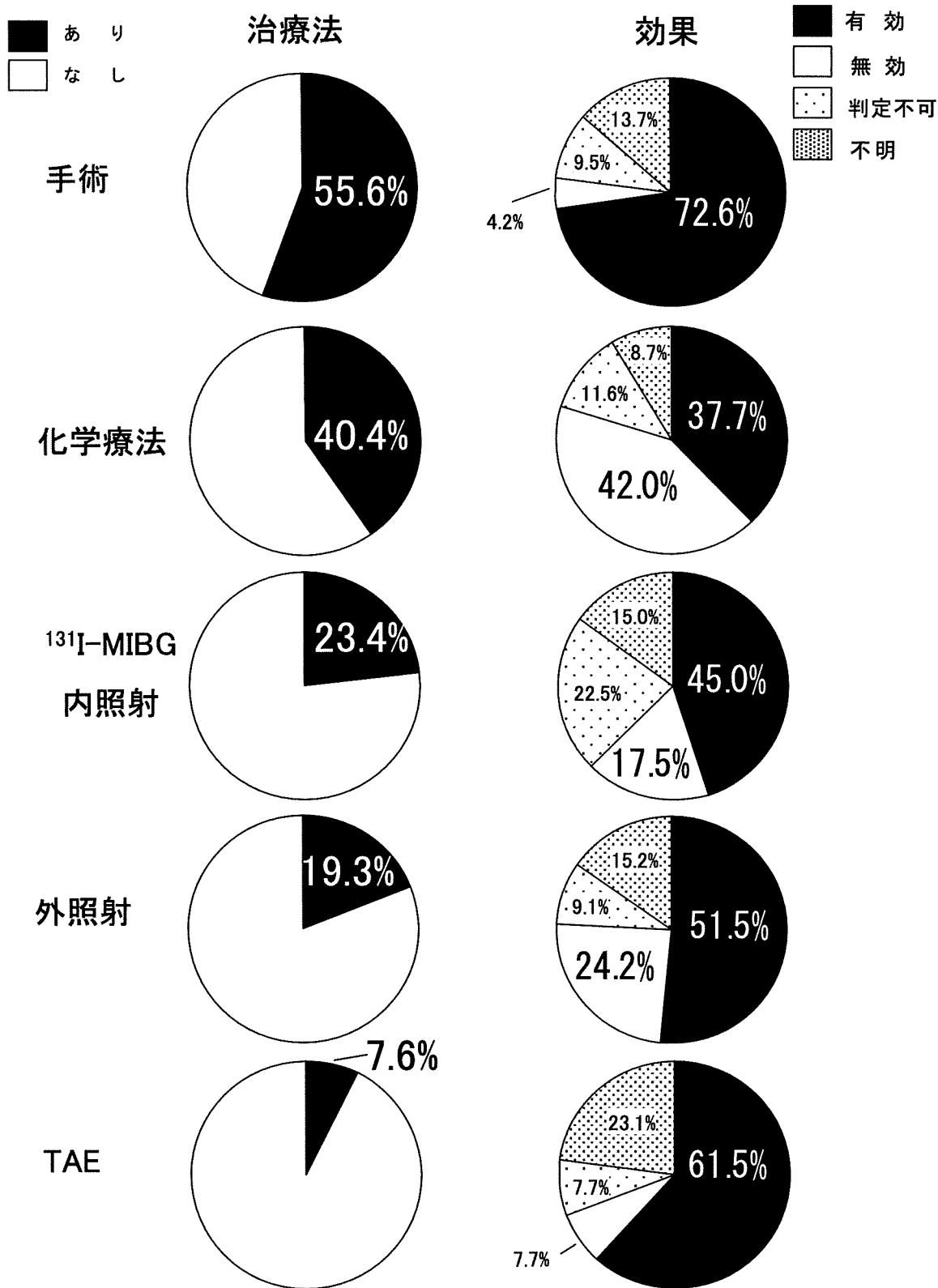


図8 悪性褐色細胞腫の治療法と効果  
TAE; 経カテーテル塞栓術

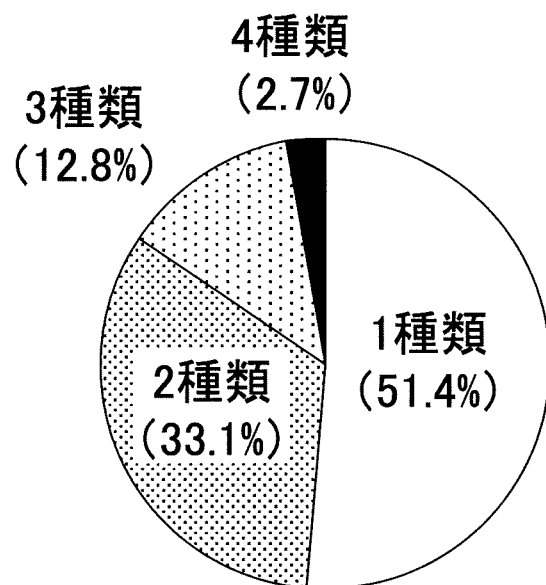


図9 悪性褐色細胞腫における異なる治療法の組み合わせ数

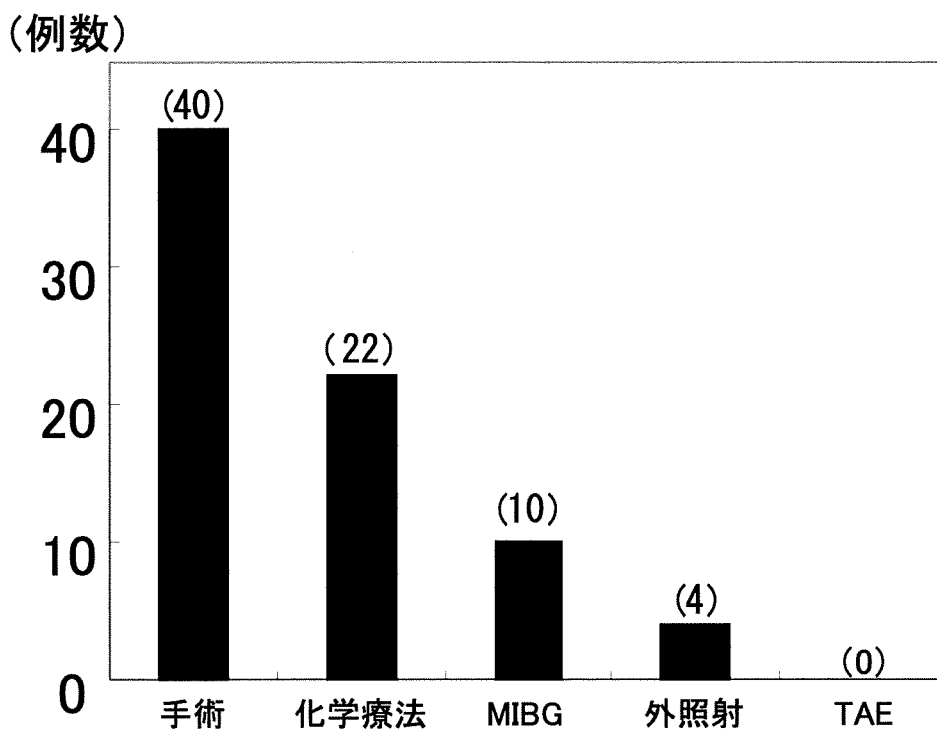


図10-1 悪性褐色細胞腫の治療法(1種のみ)

(例数)

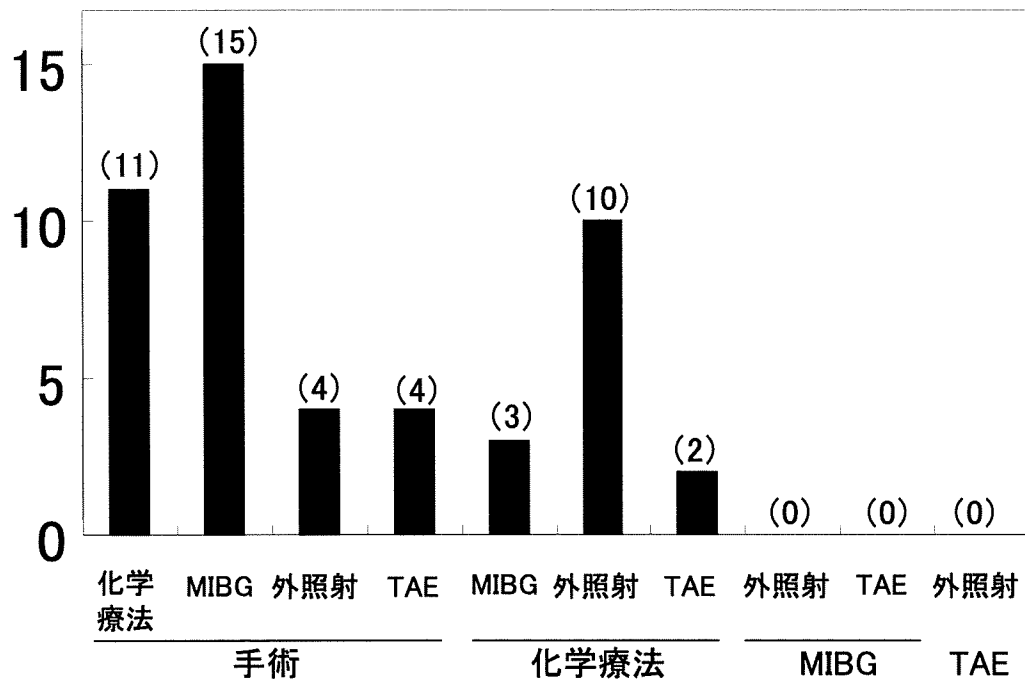


図10-2 悪性褐色細胞腫の治療法(2種の組み合わせ)

(例数)

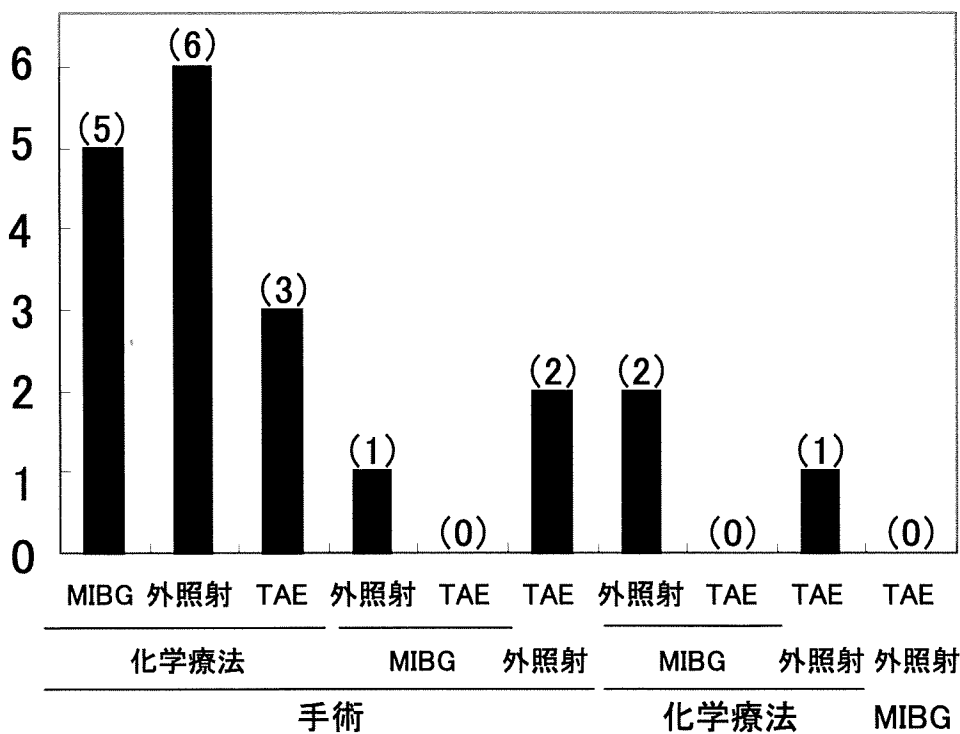


図10-3 悪性褐色細胞腫の治療法(3種の組み合わせ)

(例数)

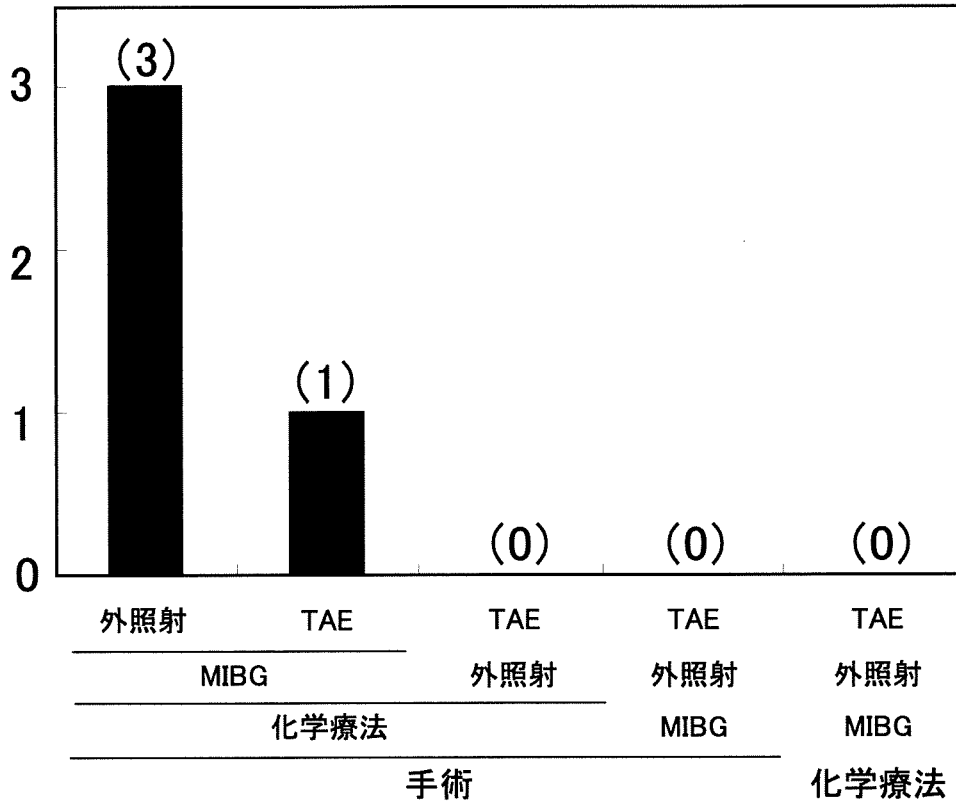


図10-4 悪性褐色細胞腫の治療法(4種の組み合わせ)

# OPEN-PHEONET

## ◆ Open-pheonetとは？

褐色細胞腫に関する情報交換を目的としたメーリングリスト

## ◆ 目的・機能は？

検討委員会の活動の広報・情報提供、医師同士の情報交換、臨床研究の提案、学会・研究会の情報、症例の相談など

## ◆ 現在の参加者は？

57施設、81名の先生方がご参加中

## ◆ 参加登録するには？

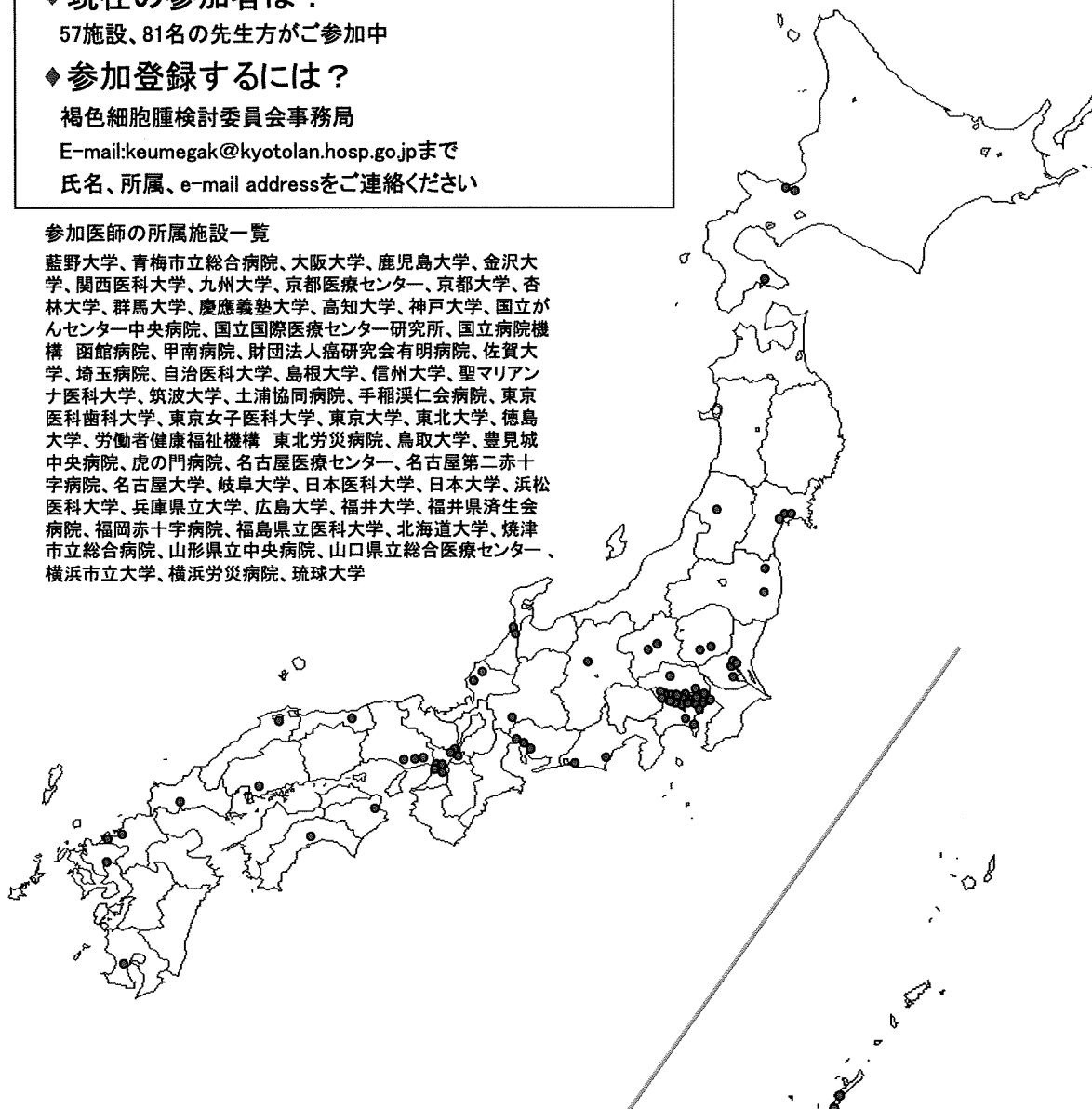
褐色細胞腫検討委員会事務局

E-mail: keumegak@kyotolan.hosp.go.jpまで

氏名、所属、e-mail addressをご連絡ください

## 参加医師の所属施設一覧

藍野大学、青梅市立総合病院、大阪大学、鹿児島大学、金沢大学、関西医科大学、九州大学、京都医療センター、京都大学、杏林大学、群馬大学、慶應義塾大学、高知大学、神戸大学、国立がんセンター中央病院、国立国際医療センター研究所、国立病院機構 函館病院、甲南病院、財団法人癌研究会 有明病院、佐賀大学、埼玉病院、自治医科大学、島根大学、信州大学、聖マリアンナ医科大学、筑波大学、土浦協同病院、手稲溪仁会病院、東京医科歯科大学、東京女子医科大学、東京大学、東北大学、徳島大学、労働者健康福祉機構 東北労災病院、鳥取大学、豊見城中央病院、虎の門病院、名古屋医療センター、名古屋第二赤十字病院、名古屋大学、岐阜大学、日本医科大学、日本大学、浜松医科大学、兵庫県立大学、広島大学、福井大学、福井県済生会病院、福岡赤十字病院、福島県立医科大学、北海道大学、焼津市立総合病院、山形県立中央病院、山口県立総合医療センター、横浜市立大学、横浜労災病院、琉球大学



2010年1月現在



## Ⅲ 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」に関する研究

研究分担者 島本 和明 札幌医科大学内科学第二講座 教授

研究要旨

褐色細胞腫は内分泌高血圧の中でも悪性の頻度が高い疾患であるが、手術時点での良・悪性の病理診断が極めて困難で、術後、長期間経過後に遠隔転移の出現で悪性であることが判明することが少なくない。比較的若年者に多く進行性に増悪し予後不良であるにも拘わらず、有効な治療法は確立されていない。そこで、全国の医療機関の関連診療科を対象に同疾患の患者数および診療情報を調査、さらに二次調査として個々の患者の診療情報の調査、三次調査としてその予後を検討する。早期診断法や治療法の確立を目標とし、診療指針の作成、追加・改定を行い、広く一般及び医療従事者に啓蒙し社会に貢献することを目指す。

A. 研究目的

平成 9 年に厚生省副腎ホルモン産生異常調査研究班により全国疫学調査が実施されたが、その後現在に至るまで実施されておらず、医療技術や医学の進歩による現在の実態は明らかではない。本研究では疫学調査、追跡調査などから有効な早期診断法と治療法の確立を目標として、わが国における褐色細胞腫ならびに悪性褐色細胞腫の患者数、人口集約特性、基本的臨床像、予後の実態を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

全国の医療機関の関連診療科を対象に褐色細胞腫・悪性褐色細胞腫の患者数および診療情報を調査する。一次調査は 2008 年 4 月 1 日から 2009 年 3 月 31 日までの 12 ヶ月間に来院した患者数（良性、悪性）を調査、二次調査では個々の患者に関する診療情報の調査、さらに一年後に三次調査を実施し、予後を調査する。（倫理面への配慮）

一次調査は「疫学研究に関する倫理指針」

に基づき、二次調査は「人体から採取された試料を用いない」「既存資料等のみを用いる」「研究対象者からインフォームドコンセントを受けることを必ずしも要しない」研究に該当する。収集される情報は患者の氏名その他を容易に同定できる情報を含まないため、個人情報保護法上の個人情報には該当しない。しかしながら、「疫学研究に関する倫理指針」に基づき、研究代表者の所属施設である国立病院機構京都医療センターの倫理審査委員会の承認に加え、札幌医科大学倫理委員会の承認（承認済み）のもと実施する。

C. 研究結果

北海道では一次調査で良性 35 名、悪性 12 名という結果であった。調査期間中の当科での褐色細胞腫患者は 2 名で、いずれも病理組織では良性と診断されている。現在も定期的に通院しているが、再発や悪性を疑わせる所見は得られていない。

D. 考察

全国では約 13%が悪性であった。北海道では約 25%と頻度が多い傾向であったが

当施設では調査期間中の悪性と診断された患者はいなかった。悪性の頻度に地域性があるか否か、更に検討が必要と思われる。また長期追跡中に悪性所見が明らかになる場合もあり、今後継続した研究が望まれる。

#### E. 結論

継続して追跡調査を行うことが重要と思われる。

F. 健康危険情報（総括研究報告書にてまとめて記載）

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

現在のところ、予定していない

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

「18F-FDG PET/CT による副腎腫瘍の鑑別診断」に関する研究

研究分担者 伊藤 貞嘉 東北大学大学院 教授

研究要旨

一部の腫瘍を除き、腫瘍性病変の良悪性鑑別に際し、FDG-PET/CT の有用性が確立されつつある。内分泌機能及び量悪性の鑑別の観点から評価を行う。

A. 研究目的

副腎腫瘍の質的診断、特に良悪性の鑑別診断における 18F-FDG/PET-CT の有用性を検討した。

B. 研究方法

病理診断の確定した副腎腫瘍の自験 62 症例を対象とした（内訳：コルチゾル産生腺腫 33 例・アルドステロン産生腺腫 7 例・非機能性腺腫 13 例・副腎皮質癌 5 例・副腎非ホジキンリンパ腫 4 例）。副腎皮質癌は Weiss criteria に拠り診断した。18F-FDG/PET-CT は、Biograph LS0 DUO PET/CT Scanner (Siemens) により核種投与後 60 分にて撮像、Multimodality computer platform (Siemens) により ROI を設定し SUV max を測定した。Kruskal-Wallis H 検定・Dunnet 多重比較検定を実施し  $P < 0.05$  を有意水準とした。また、相関は Spearman 順位相関係数による検定を行った。

C. 研究結果

SUV max の中央値は、コルチゾル産生腺腫 2.4、アルドステロン産生腺腫 1.8、非機能性腺腫 2.1、副腎皮質癌 7.6、副腎非ホジキンリンパ腫 16.0 を認め、アルドステロン産生腺腫と非機能性腺腫において副腎皮質癌に比し有意差を認めた。副腎皮質腫瘍を対象とした検討では、SUV max と腫瘍径に有意な相関を認めた ( $r =$

0.4,  $P = 0.0013$ )。加えて、副腎皮質腺腫と副腎皮質癌を対象に ROC 曲線による解析の結果、SUV max 6.0 をカットオフ値として、感度 99.5%・特異度 98.2% を認めた。

D. 考察

副腎皮質腫瘍（腺腫と癌）における SUVmax と腫瘍径の間に、有意な相関を認め FDG 取込と腫瘍増殖能に関連があることが示唆される。転移性副腎腫瘍の評価においては、原発巣の FDG 取込能が転移巣においても反映される可能性があり、その解釈に注意を要する。

E. 結論

副腎腫瘍、特に皮質腫瘍における良悪性の鑑別診断において、18F-FDG/PET-CT による SUV max の検討が有用である可能性が示唆された。今後、更なる症例の蓄積と解析による検討が必要である。

F. 健康危険情報（総括研究報告書にてまとめて記載）

G. 研究発表 現在なし

1. 論文発表
2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

現在なし

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働省難治性疾患克服研究事業）  
（総括・分担）研究報告書

褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成に関する研究

研究分担者 橋本 重厚 福島県立医科大学 第三内科  
（現 腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科）

研究要旨

福島県立医科大学第三内科にて受診した褐色細胞腫の10.3%（29例中3例）が悪性であった。転移・再発は、1例では診断時、他の2例では8及び10年後に認めた。長期の経過観察・治療継続が必要で、患者の経済的・肉体的・精神的負担が大である。

A. 研究目的

有効な早期診断法と治療法の確立を目標として、わが国における褐色細胞腫並びに悪性褐色細胞腫の患者数、人口集約特性、基本的臨床像、予後の実態を明らかにすることを目的とする疫学調査のうち福島県立医科大学第三内科における本疾患の疫学調査を分担する。

B. 研究方法

2004年4月1日から2009年3月31日の期間に福島県立医科大学第三内科を受診し、悪性褐色細胞腫と診断された症例数と臨床経過を病歴に基づき、調査・報告する。

倫理面への配慮

1. ヘルシンキ宣言および文部科学省・

厚生労働省の疫学研究に関する倫理指針を遵守し、医学研究及び医療行為の対象となる個人の人権を擁護する。診療情報の調査は患者個人の特定が不可能な形式で報告し、患者個人のプライバシーの保護に配慮する。

2. 医学研究及び医療行為の対象となる

個人への利益と不利益

調査対象者は本研究への参加により診療に不利益を受けることはないと同時に、参加による個人への直接的な利益もない。

3. 医学的貢献度

褐色細胞腫患者の実態解明は、本疾患

の診断・治療水準の向上に大きく役立つことが期待される。

4. 医学研究及び医療行為の対象となる

個人に理解を求め同意を得る方法

本調査は人体から採取された試料を用いない既存資料のみの観察研究で、研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しない研究に該当する。収集される情報は、患者の氏名やその他の個人を容易に同定できる情報を含まないため、個人情報保護法上の個人情報には該当しない。しかしながら、「疫学研究に関する倫理指針」に基づき、福島県立医科大学の倫理委員会の審査を受け、その承認を得ている。また本分担研究報告の大本である「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成に関する研究」は研究代表者の所属施設である国立病院機構京都医療センターの倫理審査委員会の承認を得ていることに加えて、京都医療センターおよび主要後援学会である日本内分泌学会のホームページに、当該調査の実施、目的、内容を掲載し情報公開している。

C. 研究結果

当施設においても褐色細胞腫・Paragangliomaのうち、転移を認め明らかに悪性と診断した症例は、3/29（10.3%）

(paragangliomaに限定すると2/6(33%))であった。3例中2例は副腎外褐色細胞腫(膀胱原発、腹部交感神経節原発Paraganglioma), 1例は副腎原発であった。膀胱原発例は原発巣を手術で摘出したものの、診断時既に脊髄への転移を認めた。腹部交感神経節原発例は転移出現まで10年、副腎原発例は局所再発まで8年であった。原発巣に対しては手術による摘出、再発病巣への治療はCVD療法と放射線照射の併用を行った。CVD療法は3例中2例で効果を認めし治療継続中、1例はCVD療法に反応不良で、腫瘍増殖・転移を抑制できず、診断から4年で死亡した(CVD療法奏功の判定は腫瘍サイズの変化、尿中メタネフリン分画排泄量に基づき判定)。3例とも骨転移を認め、疼痛緩和・骨折予防の目的でいずれの症例においても放射線療法を施行し、効果を認めた。血圧は十分な量の $\alpha$ 遮断薬と $\beta$ 遮断薬の投与によりコントロールは可能であった。

#### D. 考察

当施設の成績では、悪性褐色細胞腫は診断時既に転移を認めるものがある一方、8から10年を経て再発或いは転移が出現する症例もあった。悪性の頻度は褐色細胞腫全体では約10%、paragangliomaでは33%であった。この事実は全ての褐色細胞腫症例を術後定期的・永続的に経過観察する必要がある事を示唆する。これは病理組織診断により、良性と悪性とを確実に鑑別診断可能な方法はないことに起因する。当施設ではでは数ヶ月ごとに外来を受診し尿中MN分画の検査、画像診断を行っているが、世界的に統一されたフォローアップ法は確立されていない。今後全国的な症例を集積し、予後調査と種々の分子マーカー、遺伝子変異、病理組織診断を統合して、悪性の診断・予後

推定因子を決定する必要がある。

治療については、CVD療法奏功の判定基準の策定、投与期間、投与量を確立しなおす必要がある。

$^{131}\text{I}$ -MIBG療法は、全国で利用可能な施設が限られている上に、治療薬そのものが保険医療に収載されておらず高額であるため、治療を希望する患者の経済的負担が極めて大きい。適応となる患者が公平に治療機会を享受出来るようにするには公費負担が望まれる。

#### E. 結論

当施設における悪性褐色細胞腫の頻度は約10%、paragangliomaではそれ以上と高頻度であった。現状では病理組織的所見で良性と悪性を鑑別することは困難であって、褐色細胞腫症例は全て定期的で永続的経過観察が必要である。

#### F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

#### G. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

褐色細胞腫の臨床像と合併症に関する研究

研究分担者 山田 正信 群馬大学大学院病態制御内科講師  
研究協力者 田口 亮 群馬大学大学院病態制御内科

研究要旨

褐色細胞腫ではカテコラミンの過剰分泌により多彩な症状を呈し、様々な合併症を引き起こす。今回、本症の臨床像および合併症の頻度を検討した。2004年から2009年までにおいて当科にて診断し得た褐色細胞腫20例を対象に病歴調査を行った。平均年齢は男性54.2歳、女性45.0歳であり、95%で副腎発生であった。<sup>131</sup>I-MIBGシンチグラフィ陽性率は70%であり、診断時における悪性率は10%であった。臨床症状は動悸が70%と最も多かったが、無症状例（偶発腫）も20%認めた。合併症は高血圧症を70%、耐糖能異常を55%、脂質異常症を40%、心電図異常を30%に認めた。一方で肥満症は5%とわずかであった。本解析結果より、動悸などの典型症状や、高血圧症・耐糖能障害などの合併症を高頻度に呈することが改めて示唆された。しかしながら、無症状の偶発腫症例や合併症を認めない症例も少なからず存在しており、今後の更なる診断技術の進歩が期待される。

A. 研究目的

褐色細胞腫はカテコラミンの過剰分泌に伴い、多彩な症状を呈し種々の合併症をもたらす。腫瘍摘出により治療可能な疾患であるが、難治性高血圧や糖尿病として長年に渡り放置されているケースも稀ではない。そこで今回私達は、褐色細胞腫と診断し得た20例につき、臨床像ならびに合併症について解析を行った。

B. 研究方法

2004年から2009年までにおいて、当科精査にて褐色細胞腫と診断し得た症例20例（男/女:12/8、年齢21-85歳）を抽出した。各症例につき、原発部位、腫瘍径、転移の有無、臨床症状等を解析した。また、肥満症、心血管系疾患、糖代謝異常、脂質代謝異常、悪性腫瘍など各種合併症の頻度を検討した。

C. 研究結果

褐色細胞腫20症例の内訳、臨床症状を表1・図1に示す。性別は男性12例、女性8

例であり、平均年齢は男性54.2歳（25-85歳）、女性45.0歳（21-78歳）であった。原発部位は傍大動脈の1例を除き、残りは副腎（左9例、右10例）であった。平均腫瘍径は38.9mm（27-125）であった。<sup>131</sup>I-MIBGシンチグラフィでは陰性例が6例と陽性率は70%であった。また、転移陽性例を2例認め、診断時における悪性率は10%であった。臨床症状は動悸が70%と最も多く、頭痛45%、発汗35%、起立性低血圧が25%と続いた。無症状で健診等にて偶然発見された副腎偶発症例は20%であった。

褐色細胞腫におけるBMIの分布を図2に示す。平均BMIは男性22.3kg/m<sup>2</sup>、女性が21.0kg/m<sup>2</sup>であった。BMI25kg/m<sup>2</sup>以上の肥満は男性で1例のみと、肥満傾向は認められなかった。

褐色細胞腫に認められた合併症を表2に示す。高血圧症が70%と最も多く、そのうち71%（10/14）が降圧治療中であった。

境界型を含む耐糖能異常を 55% で認め、そのうち 36%(4/11) が当科にて初めて指摘された。その他、脂質異常症が 40%、心電図異常が 30% であり、悪性腫瘍を 15% に認めた。15% でいずれの合併症も認めなかった。

#### D. 考察

本結果における平均年齢や副腎外発生率、<sup>131</sup>I-MIBG シンチグラフィー陽性率、悪性率等は以前に報告されたものと比較してほぼ相違なかった。平均腫瘍径は 38.9 mm と以前の報告と比べて縮小傾向であったが、健診などの普及により偶発腫として早期発見されるケースが増加したためと思われる。臨床症状としては動悸が最も多く、有症者における割合は 88% (14/16) と非常に高率であった。合併症は高血圧症や耐糖能異常、高脂血症が上位を占めたが、これらは全て日常診療でも頻繁に認められるため、長年に渡り難治性として加療されてきた症例が散見された。一方で、肥満症を呈した症例はわずか 1 例であり、これは過剰に分泌されたカテコラミンによる異化亢進の影響と思われる。

#### E. 結論

本解析結果より、動悸などの典型症状や、高血圧症・耐糖能障害などの合併症を高頻度に呈することが改めて示唆された。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Horiguchi K, Yamada M, Satoh T, Hashimoto K, Hirato J, Tosaka M, Yamada S, Mori M. Transcriptional activation of the mixed lineage leukemia-p27Kip1 pathway by a somatostatin analogue. Clin Cancer Res. 2009 15:2620-2629.

2) 山田正信、堀口和彦、山田正三、森昌朋、TSH 産生腫瘍の病態と治療 ソマトスタチン受容体サブタイプの発現と治療効果、日本内分泌学会雑誌 85 巻 Suppl. 76-77、2009

##### 2. 学会発表

1) 堀口和彦、山田正信、橋本貢士、佐藤哲郎、登坂雅彦、山田正三、森昌朋、gsp 変異とオクトレオチドの MLL/p27Kip1 経路刺激作用、第 36 回日本神経内分泌学会学術集会、北九州、2009

2) 小澤厚志、山田正信、森昌朋、MEN1 遺伝子ヘテロ欠損マウスにおける膵内分泌腺腫瘍の定量的解析、第 82 回日本内分泌学会学術集会、前橋、2009

3) 橋田哲、山田正信、渋沢信行、橋本貢士、佐藤哲郎、森昌朋、再発を繰り返した SDHB 遺伝子変異による家族性 paraganglioma の 1 例、第 82 回日本内分泌学会学術集会、前橋、2009

4) 堀口和彦、山田正信、橋本貢士、佐藤哲郎、森昌朋、オクトレオチドによる MLL 転写制御機構、第 82 回日本内分泌学会学術集会、前橋、2009

5) 山田正信、堀口和彦、小澤厚志、森昌朋、下垂体腺腫 最近の展開 下垂体腺腫薬物療法分子メカニズムと腫瘍発生の接点、第 82 回日本内分泌学会学術集会、前橋、2009

6) Ozawa A, Yamada M, Koibuchi Y, Horiguchi J, Horiguchi K, Shibusawa N, Hashimoto K, Satoh T, Mori M, Expression level of p18, but not p27, is reduced in thyroid tumors, 9th Asia and Oceania Thyroid Association Congress, Nagoya Japan, 2009

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし。



表 1 患者背景

性別	男:12、女:8
平均年齢	男:54.2 歳(25-85)
(診断時)	女:45.0 歳(21-78)
原発部位	副腎 19 例(左 9、右 10) 傍大動脈 1 例
平均腫瘍径	38.9 mm(27-125)
<sup>131</sup> I-MIBG シンチ	陽性:14 例、陰性:6 例
転移	有:2 例、無:18 例

図 1 臨床症状

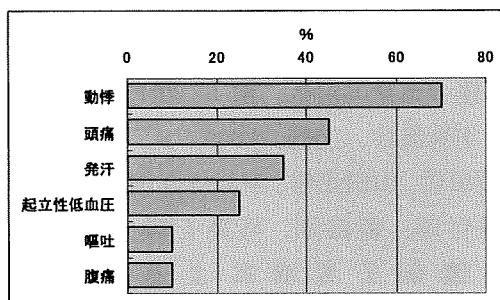


図 2 BMI の分布

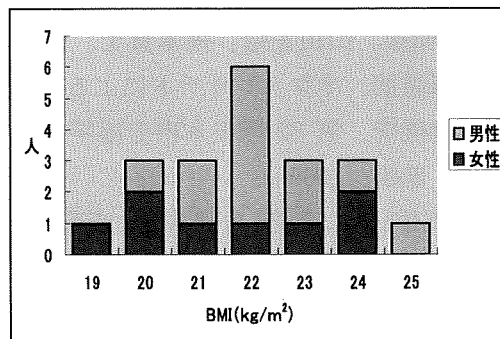


表 2 合併症

心血管系疾患		高脂血症	
高血圧症	70%(14/20)	高 T-Chol	25%(5/20)
心電図異常	30%(6/20)	高 TG	15%(3/20)
狭心症	1 例	悪性腫瘍	
耐糖能異常		胃痛	1 例
DM	40%(8/20)	大腸癌	1 例
IFG/IGT	15%(3/20)	前立腺癌	1 例

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

「良性および悪性褐色細胞腫の臨床像の比較」に関する研究

研究分担者 田辺 晶代 東京女子医科大学第二内科 講師

研究要旨

褐色細胞腫の約 10% は悪性であるが、臨床的に悪性と診断するのは困難である。本研究では自験例の良性および悪性褐色細胞腫の臨床的特徴を解析し比較した。28 例中良性 13 例、悪性 15 例であった。年齢分布、男女比は両者で差がなく、悪性では副腎外原発腫瘍、ノルアドレナリン (NA) 単独産生腫瘍の頻度が有意に高かった。アドレナリン (A) は悪性では全例基準値内、良性では半数の症例で基準値を上回っていた。NA 値は両群ともに基準値を上回っており、NA 平均値は両群間で差を認めなかった。以上より、副腎外原発、NA 単独産生褐色細胞腫は悪性の頻度が高いと考え、長期にわたり再発、転移の有無を経過観察する必要があると考えられた。

A. 研究目的

褐色細胞腫の約 10% は悪性であるが、悪性の診断根拠は多くの症例で非クロマフィン組織への遠隔転移の存在のみである。臨床的、病理学的に悪性と診断するのは困難であり、系統的な治療法も確立されていない。本研究では自験例の良性および悪性褐色細胞腫の臨床的特徴を解析し比較した。

B. 研究方法

平成 15 年 4 月から平成 20 年 3 月までに当施設で診療した 28 例の褐色細胞腫を対象とし、年齢、性別、病変部位、カテコロールアミン値を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究では診療のために集積したデータを匿名化し、後ろ向きに解析するした。本研究の結果から個人が特定されることや患者が利益や不利益を得ることはない。

C. 研究結果

28 例中良性 13 例、悪性 15 例であった。年齢分布、男女比は両者で差を認めなかった。悪性では良性と比較して副腎外原発腫瘍、ノルアドレナリン (NA) 単独産生腫瘍の頻度が有意に高かった。血中および尿中アドレナリン (A) 値は悪性では全例基準値内、良性では半数の症例で基準値を 2-25 倍上回っていた。A 平均値は良

性で有意に高値であった。血中および尿中 NA 値は両群ともに基準値を 1.5-100 倍上回っており、NA 平均値は両群間で差を認めなかった。

D. 考察

年齢、性別、血中および尿中 NA 値は良性と悪性で差を認めず、両者鑑別に際して有用な指標ではなかった。しかし、A 値が正常であること、副腎外原発であることは悪性を疑う根拠となると考えられた。

E. 結論

副腎外原発、NA 単独産生褐色細胞腫は悪性の頻度が高いと考え、長期にわたり再発、転移の有無を経過観察する必要がある。

F. 健康危険情報（総括研究報告書にてまとめて記載）

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

田辺晶代、立木美香、渡辺大輔、津曲綾、木村 瞳、成瀬光荣、高野加寿恵：カテコラミンプロフィールから見た褐色細胞腫の臨床像の再評価。第 32 回日本高血圧学会総会抄録集、p314, 2009

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記事項なし

## 褐色細胞腫におけるインクレチン受容体遺伝子発現の検討

研究分担者 平田 結喜緒 東京医科歯科大学大学院分子内分泌内科学（内分泌・代謝内科）教授  
研究協力者 谷 祐至 東京医科歯科大学大学院分子内分泌内科学（内分泌・代謝内科）

### 研究要旨

インクレチン (GLP-1, GIP) は消化管より合成分泌され、インスリン分泌促進、膵β細胞増殖などの膵作用を示す。膵以外にも様々な細胞にインクレチン受容体 (GLP-1R, GIP-R) が発現しており、発現細胞に特有の膵外作用を示す。近年、インスリノーマを含む神経内分泌腫瘍 (NET) でのインクレチン受容体の発現が報告され、NET に属する褐色細胞腫での両受容体発現は明らかではない。今回我々は腫瘍組織でのインクレチン受容体遺伝子発現を RT-PCR 法で解析した。褐色細胞腫では、付属正常副腎と比べて、両受容体は同程度の発現であった。以上より、褐色細胞腫でのインクレチン受容体の発現は低く、クロマフィン細胞におけるインクレチンの作用は少ないと考えられる。

### A. 研究目的

インクレチン (GLP-1, GIP) は栄養素の摂取に伴い消化管より合成分泌され、膵β細胞のインクレチン受容体に作用し、インスリン分泌 (膵作用) を促進する。また、膵β細胞の細胞増殖・アポトーシス抑制、α細胞ではグルコース濃度依存的にグルカゴン分泌抑制などの作用を有する。一方で、GLP-1 受容体は脳、心臓、腎臓、消化管など比較的広範囲に、GIP 受容体は脂肪細胞や骨芽細胞に発現し、インクレチンの膵外作用として多様な生理活性を発揮する。インスリノーマでは GLP-1 受容体の過剰発現から GLP-1 受容体シンチグラフィーの有用性が報告されている。しかし同じ神経内分泌腫瘍である褐色細胞腫でのインクレチン受容体発現については不明な点が多く、今回我々は褐色細胞腫でのインクレチン受容体 (GLP-1R, GIP-R) 遺伝子発現を RT-PCR 法で解析した。

### B. 研究方法

本研究は当院の倫理委員会で承認され、各患者から IC を得た上で実施された。当院で摘出手術を施行した褐色細胞腫 全 9

例 (副腎原発 6 例、副腎外 3 例) の腫瘍組織におけるインクレチン受容体遺伝子 (GLP-1R, GIP-R) の発現を real-time RT-PCR 法で解析し、付属正常副腎髄質組織を対照に比較した。腫瘍組織からの RNA 抽出は、Qiazol (Qiagen) を用い、1<sup>st</sup> starand cDNA synthesis kit (GE Health Care) にて cDNA 合成を行った。primer 配列は、GLP-1R-FW 5' - ctgctttgtcaacaatgaggtc -3', GLP-1R-RV 5' - tcctctggatgtgcaagt -3', GIP-R-FW 5' - ccaagctcggctttgagat -3', GIP-R-RV 5' - tagaggacgctgaccaggaa -3' を使用した。

### C. 研究結果

褐色細胞腫 9 例の平均年齢 (49.8±16.6 歳)、男女比 (5/4)、平均腫瘍径 (45.1±16.7mm) であった。GLP-1R および GIP-R mRNA の発現は付属正常副腎組織と比べ、同程度であった (図 1)。

### D. 考察

膵β細胞ではインクレチンが結合することで、cAMP をセカンドメッセンジャーに作用が発揮され、KATP チャネルの閉鎖による細胞膜の脱分極、細胞内カルシウム濃度上昇などの機序によりインスリン

分泌を刺激する。さらに GLP-1 は、 $\beta$  細胞の発生・分化・機能維持に不可欠な転写因子 PDX-1 の発現を介しインスリン遺伝子発現・合成を促進、 $\beta$  細胞に対する増殖刺激・アポトーシス抑制、 $\beta$  細胞への分化作用を有する。インクレチン受容体は膵  $\beta$  細胞以外にも広範囲に存在することが知られているが、その作用機序については不明な点が多い。褐色細胞腫において GLP-1 受容体は、内分泌腫瘍の中でも高発現しているとの報告 (Körner M et al., J Nucl Med 48: 736, 2007) や、ラット褐色細胞腫株 (PC12) では GLP-1 受容体を介し神経分化に関与するとの報告 (Perry T et al., J Pharmacol Exp Ther 300: 958, 2002) がある。また皮質腫瘍ではあるが、ACTH 非依存性大結節性副腎皮質過形成 (AIMAH) の病因に GIP 受容体の異所性発現も考えられている。しかし、本検討では褐色細胞腫における両受容体の発現は付属正常副腎と同程度であった。また positive control としたインスリノーマでの両受容体の遺伝子発現は褐色細胞腫より著明に (約 20 ~ 120 倍) 増加していた。以上より、クロマフィン細胞でのインクレチン作用は少ないと考えられる。

#### E. 結論

褐色細胞腫でのインクレチン受容体の発現は低く、クロマフィン細胞におけるインクレチンの作用は少ないと考えられる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Tateno T, Kato M, Tani Y, Yoshimoto T, Oki Y, Hirata Y. Processing of high molecular weight form ACTH in human ACTH-secreting

tumor cell line (DMS-79) after transfection of prohormone convertase 1/3 gene. J Endocrinol Invest. 2009 Sep 11. [In press]

2. Tateno T, Kato M, Tani Y, Oyama K, Yamada S, Hirata Y. Differential expression of somatostatin and dopamine receptor subtype genes in adrenocorticotropin (ACTH)-secreting pituitary tumors and silent corticotroph adenomas. Endocr J. 56(4):579-84. 2009.

3. Tsuchiya K, Yoshimoto T, Hirata Y. Endothelial dysfunction is related to aldosterone excess and raised blood pressure. Endocr J. 56(4):553-9. 2009.

4. Tsuchiya K, Akaza I, Yoshimoto T, Hirata Y. Pioglitazone improves endothelial function with increased adiponectin and high-density lipoprotein cholesterol levels in type 2 diabetes. Endocr J. 56(5):691-8. 2009.

5. Akaza I, Yoshimoto T, Tsuchiya K, Hirata Y. Endothelial Dysfunction Associated with Hypercortisolism is Reversible in Cushing's Syndrome. Endocr J. 2009 Dec 20. [Epub ahead of print]

6. Gotyo N, Kida M, Horiuchi T, Hirata Y. Torsade de pointes associated with recurrent ampulla cardiomyopathy in a patient with idiopathic ACTH deficiency. Endocr J. 56(6):807-15. 2009.

7. Sekizawa N, Hayakawa E, Tsuchiya K, Yoshimoto T, Akashi T, Fujii T, Yamada S, Hirata Y. Acromegaly