

も含む（既往の診断名で当該期間中に受診した患者も含める）。

4) 目標症例数：全体の目標登録例数は分担研究者施設での 2009 年度の報告数から、2010 年度は約 150 例、2011 年度は約 200 例、本研究実施期間中に合計 300 例を予定している。大阪大学では一次調査の症例数を鑑み 6 例を目標数とした。

方法：「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」に準拠し予後調査を実施する。所定の調査期間に外来あるいは入院診療を受けた褐色細胞腫（良性、悪性ともに）の患者において、研究への協力の同意を文書で取得し、UMIN の臨床研究登録システムに患者の基本データ、臨床情報を経時的（初回診断時、患者登録時、1 年毎の追跡調査時）に調査、登録する。更に、複数の内分泌病理専門医による未染色病理標本の集中解析を実施し、臨床所見との対応から病理組織解析による早期診断法を確立する。

（倫理面への配慮）大阪大学臨床試験部倫理審査委員会で審議の上承認を受けた。

C. 結果

本研究計画は約 3 カ月の審査期間を経て平成 24 年 1 月 23 日に大阪大学臨床試験部の倫理審査委員会にて研究承認された。平成 24 年 1 月 31 日現在、1 例の登録がなされた。症例のリストアップは完了しており 3 月 31 日の登録最終までに目標症例数を確保する予定である。また病理組織の標本作成も行い中央解析施設に送付する予定である。

D. 考察

疾患レジストリーにより、褐色細胞腫の長期的、客観的な疾患の経過、患者予後、治療効果の評価が可能になると共に、新規の診断法、治療法開発のデータベースとなり得る。病理組織集中解析結果とレ

ジストリーとの対比から、組織診断による良性・悪性の早期診断法の開発が可能となる。これらを通じて、褐色細胞腫の診断・治療水準の向上に役立つことが期待される。

E. 結論

褐色細胞腫疾患レジストリー（Pheo-J 研究）を大阪大学でも開始した。症例登録による治療成績・予後の解明と、病理組織マーカーによる早期診断法の確立、診療水準の向上を最終目標として研究を進める。

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

神出 計、大石 充、楽木宏実：第 84 回日本内分泌学会学術総会 クリニカルアワー 原発性アルドステロン症の診療ガイドラインの意義と課題：各種負荷試験での診断率の比較

平成 23 年 4 月 21 日 神戸

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

研究協力者

神出 計 大阪大学老年・腎臓内科学講師

大石 充 大阪大学老年・腎臓内科学講師

大月 道夫 大阪大学 内分泌代謝内科講師

下村 伊一郎 大阪大学内分泌代謝内科教授

池田純一郎 大阪大学 病態病理学助教

青笹 克之 大阪大学 病理病態学教授

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

カテコールアミン合成酵素遺伝子発現におけるグルココルチコイドの役割に関する研究

研究分担者 岩崎 泰正 高知大学保健管理センター 教授
研究協力者 井樋 慶一 東北大学大学院情報科学研究科 教授

研究要旨

我々はカテコールアミン合成酵素遺伝子発現におけるグルココルチコイドの役割を、ヒト neuroblastoma 由来 BE(2)C 細胞を用いた *in vitro* の系で解析した。その結果、カテコールアミンの合成に関与する 4 種類の酵素 (TH, AADC, DBH, PNMT) 遺伝子において、グルココルチコイドは核内受容体 (グルココルチコイド受容体; GR) 依存性に、従来から知られている PNMT のみならず TH, AADC の発現に対しても促進的に作用した。また GR 特異的阻害剤 RU38486 は上記の効果に完全に拮抗した。褐色細胞腫の腫瘍細胞においてグルココルチコイド作用を抑制的に制御することが可能であれば、ホルモン分泌抑制のための薬物療法の開発に繋がる可能性がある。

A. 研究目的

副腎髄質細胞におけるカテコールアミン (主としてアドレナリン) の合成には副腎皮質由来のグルココルチコイドが重要な役割を果たしている。特に最終段階でノルアドレナリンをアドレナリンに変換する酵素である

phenylethanolamine N-methyltransferase (PNMT) 遺伝子の発現はグルココルチコイドに強く依存している。しかし PNMT を含め、カテコールアミンの合成に関与する 4 種類の酵素 [tyrosine hydroxylase (TH), aromatic acid decarboxylase (AADC), dopamine- β -hydroxylase (DBH), PNMT] をコードする遺伝子の転写調節機構におけるグルココルチコイドの役割に関しては、未だ詳細に検討されていない。

今回我々は、ヒトゲノム由来の上記 4 遺伝子を対象として、各々の 5' プロモーター領域 (各 1-2 kb) をクローニングし、それらの転写調節におけるグルココルチ

コイドの役割を、ヒト neuroblastoma 由来細胞株 BE(2)C を用いた *in vitro* の実験系において解析した。

B. 研究方法

前述の 4 遺伝子転写調節領域を luciferase レポーターに組み込んだコンストラクトを作成し、BE(2)C 細胞に一過性に導入した。この実験系において、GR 発現下におけるグルココルチコイドホルモンが各遺伝子の 5' - プロモーター活性に及ぼす効果を luciferase assay により評価した。

(倫理面への配慮)

細胞培養株を用いた実験のため、該当なし。

C. 研究結果

BE(2)C 細胞において、合成グルココルチコイド (dexamethasone, 100 nM) は PNMT 遺伝子の転写活性を強力に誘導し (>15 倍の効果)、従来の報告と一致する結果であった。それに加え、今回の我々の検討により、グルココルチコイドは TH

ならびに AADC 遺伝子の転写活性に対しても、有意の増強効果を発揮した（各々約 2.5 倍および 4 倍の増加）（図 1）。一方 GR 特異的阻害剤 RU38486 (1 μ M) は、上記の効果を完全に阻害した（図 2）。

D. 考察

今回の我々の検討により、グルココルチコイドは PNMT のみならず、DBH 以外の catecholamine 合成酵素遺伝子発現に対しても促進的に作用することが示唆された。しかしながら、その作用の程度は PNMT に対する効果と比較して軽度で、また特に TH に関しては 48 時間で有意の上昇を認めるなど時間経過も緩徐であること、また TH および AADC 遺伝子のプロモーター上に GRE 配列を認めないこと、などの点を考慮すると、グルココルチコイドは GRE を介した直接的な作用というよりは、GR により誘導された他の蛋白による間接的な作用を介して効果を発揮しているものと推察される。一方で、PNMT 以外の catecholamine 合成遺伝子の発現もグルココルチコイドに部分的に依存している事実は、クロマフィン細胞においてグルココルチコイド作用を阻害することにより catecholamine 合成系全般を抑制しうる可能性を示唆するものである。

E. 結論

副腎髄質由来細胞における catecholamine 合成系において、グルココルチコイドが複数の合成酵素遺伝子の発現に重要な役割を果たしていることを明らかにした。GR を分子標的とした薬剤の開発は、褐色細胞腫における catecholamine 合成・分泌を制御する治療法の開発に繋がることが期待される。

F. 研究発表 (2010. 04. 01 ~ 2012. 03. 31 発表)

1. 論文発表

投稿準備中

2. 学会発表

1) 横橋悠、内田克哉、布施俊光、岩崎泰正、木下賢吾、岡崎 彰、ダス ゴーパル、澤田圭介、田中千晶、富田博秋、大原慎司、小林和人、井樋慶一。橋領域ノルアドレナリン作動性ニューロン発現遺伝子の網羅的解析に基づく新規 catecholamine 合成酵素転写調節因子の同定—チロシン水酸化酵素プロモーター下緑色蛍光蛋白質発現マウス胎仔を用いた検討。第 34 回日本神経科学大会。2011 年 9 月 14 日～17 日。横浜市。

2) Yokohashi H, Fuse T, Uchida K, Sawada K, Aiyoshizawa A, Das G, Tomita H, Tanaka C, Kinoshita K, Kobayashi K, Iwasaki Y, Itoi K. A FACS-array analysis of transcripts expressed in fetal pontine noradrenergic neurons and identification of transcription factors regulating the enzyme genes involved in catecholamine synthesis. 第 34 回日本分子生物学会年会。2011 年 12 月 13 日～16 日。横浜市。

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 該当事項なし

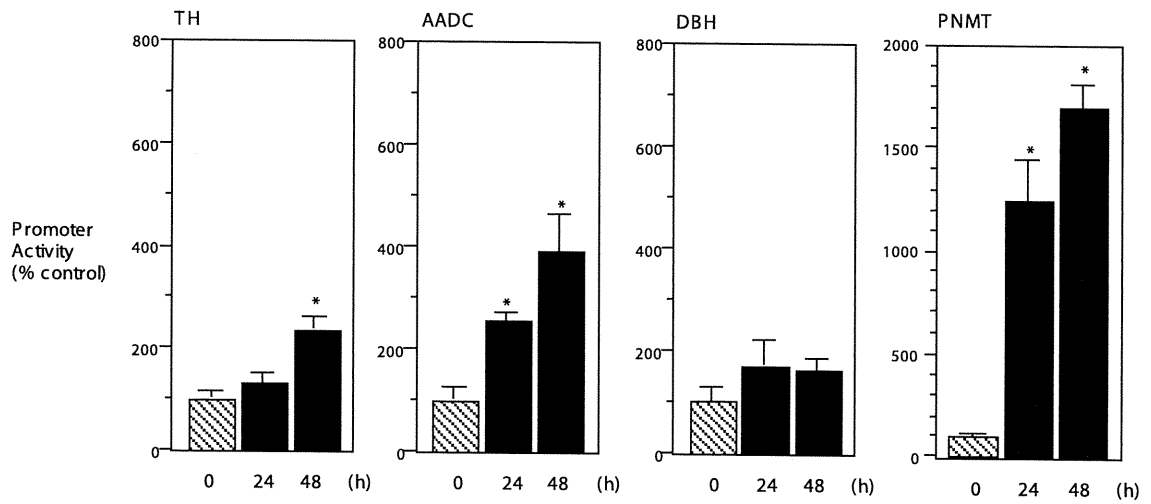


図1 グルココルチコイド (dexamethasone, 100 nM) がカテコールアミン合成系遺伝子転写活性に及ぼす時間依存効果

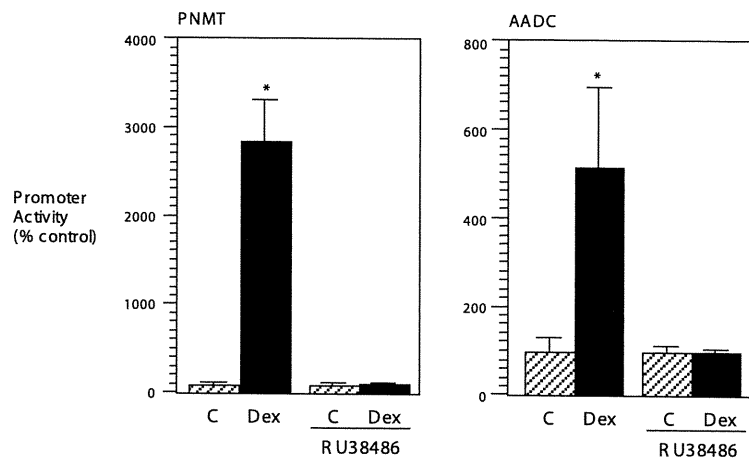


図2 グルココルチコイド受容体拮抗剤 (RU38486, 1 μ M) がグルココルチコイド依存性 PNMT, AADC 遺伝子転写誘導作用に及ぼす効果

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

「褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究」

研究分担者 高柳 涼一 九州大学大学院病態制御内科 教授

研究要旨

褐色細胞腫の発症機序は不明な部分が多く、初回手術時の病理診断で良悪性の鑑別が困難である。そのうち悪性褐色細胞腫は 10% 程度にみられ、効果的な治療法を含めた診療指針も未確立なままである。したがって、褐色細胞腫の診療指針の作製が急務であり、そのための基盤確立を目的として患者実態調査を行った。

A. 研究目的

九州大学における褐色細胞腫の実態調査を行い、診療指針作製の基盤構築を目的として、各症例とくに悪性褐色細胞腫症例の臨床像を解析した。

B. 研究方法

前年度調査終了翌日の 2010 年 10 月 1 日より 2011 年 9 月 31 日の間に九大病院内分泌代謝・糖尿病内科に新規に入院した褐色細胞腫患者は 2 名で、2011 年 8 月 9 日に PHEO レジストリー調査票を送付した。2008 年 4 月 1 日より 2011 年 9 月 31 日の間に PHEO レジストリーへ登録した患者総数は 26 名（悪性 3 名）であり、そのうち 13 例（悪性 2 例）に関して PHEO-J「病理組織集中解析」に組織標本の提出を行う準備中である（患者同意取得済み）。

（倫理面への配慮）

本研究は診療録を基に情報収集を行い、個人情報保護には法令を遵守し、十分な配慮を行った。

C. 研究結果

今年度の調査では新規の悪性褐色細胞腫は見られなかった。悪性褐色細胞腫症例の経過を述べる。

症例 1 は 50 才男性。12 才時に左副腎褐

色細胞腫を摘出。その後、42 才時に頸部リンパ節の転移巣を摘出。右副腎、腹腔内リンパ節へ転移を認め、ここ 1 年間に右副腎の腫瘍は 17mm から 25mm に増大、内部の壊死が目立ってきている。その他の転移巣に経時的変化はなし。CA 高値（尿中メタネフリン総量 2.21mg/日）であるがカルデナリン 3mg, アダラート CR20mg にて血圧コントロール良好である。しかしながら、入浴後や飲酒後に低血圧症状（ふらつき、目眩）を認めている。

症例 2 は 77 才女性。平成 21 年 7 月初診時すでに両側副腎褐色細胞腫、腹腔内多発リンパ節転移を認め、同年 9 月に両側副腎褐色細胞腫を摘出。術後も CA 軽度高値（尿中 NMN590 μ g/日）であったが内服加療にて血圧コントロールは良好であった。平成 23 年になり血圧上昇、心拡張能の低下を認めた。画像再評価では IVC 背側に径 3cm 大のリンパ節転移を認め、MIBG 陽性。同年 7 月に開腹摘出手術を受ける。その後降圧剤は全て中止可能となり現在外来経過観察中である。

症例 3 は 74 才女性。70 才時に左副腎褐色細胞腫（10cm 大）を摘出。4 年後に多発骨転移にて再発し、CVD 療法を 4 クール

D. 考察

悪性褐色細胞腫の臨床経過には多様性が見られる。幼少期に発症し、初回手術から40年近く経過し病状が比較的安定している症例や、高齢発症で初回手術から短期間で多発性骨転移がみられる症例が存在した。悪性褐色細胞腫の発生起源は様々であり、組織学的、遺伝学的にも多様性が見られるためと考えられる。症例の蓄積、遺伝子診断等により予後予測、ならびに治療効果予測が可能となることが望まれる。また、高齢者であったが、褐色細胞腫の転移巣の摘出を行い、その後経過良好な症例も存在した。再発であってもCA値の低下、腫瘍量の減少を図る目的で積極的に腫瘍摘出を考慮すべきと考えられる。

E. 結論

新規2名の褐色細胞腫を登録した。3例の悪性褐色細胞腫症例全例で病状の進行が見られた。転移巣の摘出により血圧コントロールが劇的に改善した症例がある一方で、治療方針の決定に苦慮する症例もある。悪性褐色細胞腫自体は予後不良の難治性疾患であるが、個々の症例の検討により、可能であれば腫瘍摘出を積極的に行って行く必要がある。本研究の必要性があらためて明らかとなった。

F. 健康危険情報（総括研究報告書にてまとめ記載）

G. 研究発表

1. 論文発表

Int J Urology 2012, in press

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

研究協力者

野村政壽 九州大学病態制御内科 講師

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

「褐色細胞腫の診断及び治療法の推進」に関する研究

研究分担者 竹内 靖博 虎の門病院内分泌センター 部長

研究要旨

稀少疾患かつ難治性疾患である褐色細胞腫に関して、2010 年度に引き続きその臨床像を明らかにすることを目的に取り組んだ。今回は、内分泌学的には褐色細胞腫と診断されずに副腎摘除術を受けた2例の臨床的特徴を検討した。その結果、内分泌検査や核医学検査からは活動性がないと判断されても、画像検査、特に MRI 画像で副腎の神経原性腫瘍を疑わせる所見を認める場合には、褐色細胞腫を疑う必要があることが明らかとなった。しかしながら、内分泌学的に非活動性の場合には、術前に α 遮断薬による治療を実施せずとも術中の血圧変動は小さいことが示唆された。

A. 研究目的

褐色細胞腫の多くは良性のホルモン産生腫瘍であるが、一部は悪性の経過を辿り難治性疾患となる。一方で、内分泌学的に非活動性であり術後病理検査により褐色細胞腫と診断される例も存在する。本年度は、非活動性褐色細胞腫の臨床的特徴を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

当院内分泌科で術前評価し、非機能性と診断した副腎腫瘍例のうち、術後病理検査により褐色細胞腫と診断された2例についてその術前臨床検査成績を後方視的に検討した。

(倫理面への配慮)

日常診療で得られた検査成績を後方視的に研究するものであり、倫理的な問題はない。

C. 研究結果

2 症例とも男性。いずれも血中ドパミン濃度の上昇を認めた。1 例では尿中総メタネフリン排泄量において基準値上限を25%超えていた。いずれも血圧や心拍数に異常を認めなかった。腫瘍径は 20 mm

と 30 mm であり、MRI の T2 強調画像で一部に高信号を認めた。いずれも術中の血圧変動は小さく、手術および麻酔に影響はなかった。

D. 考察

MRI の T2 強調画像高信号は、副腎においては褐色細胞腫の可能性を示すものであることが確認された。一方、内分泌学的に非活動性であれば、術前 α 遮断薬治療は不要である可能性が示唆された。

E. 結論

内分泌学的に非活動性の褐色細胞腫は術前内科治療は必要ない可能性がある。

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：第 76 回日本泌尿器科学会東部総会 2011 年 10 月 20-22 日 横浜市

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし（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

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

「褐色細胞腫の診断及び治療法の推進」に関する研究

研究分担者	松田 公志	関西医科大学	泌尿器科	教授
研究分担者	河 源	関西医科大学	泌尿器科	講師
研究分担者	滝澤 奈恵	関西医科大学	泌尿器科	助教

研究要旨

2008年4月以後に外来あるいは入院診療を受けた褐色細胞腫（良性、悪性ともに）の患者において、研究への協力の同意を文書で取得し、UMINの臨床研究登録システムに患者の基本データ、臨床情報を経時的（初回診断時、患者登録時、6ヶ月毎の追跡調査時）に調査、登録する。さらに、複数の内分泌病理専門医による未染色病理標本の集中解析を実施し、臨床所見との対応から病理組織解析による早期診断法を確立する。

A. 研究目的

褐色細胞腫は副腎髄質、傍神経節などに存在するクロム親和性細胞より発生するカテコールアミン産生腫瘍である。多くは適切な手術により完治するが、良性か悪性かの鑑別が難しく、当初、良性と診断されたにもかかわらず後年になり転移巣が発見され悪性と判明する症例がある。悪性褐色細胞腫の臨床経過は1-15年（平均7.4年）と長く、緩徐かつ進行性に増悪するが、有効な治療法が未確立の難治性疾患で、早期診断法、有効な治療法の確立が急務である。2009年度の全国疫学調査を基盤に、症例登録による治療成績・予後の解明と、病理組織マーカーによる早期診断法の確立、診断水準の向上を目的とする。

B. 研究方法

「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」に準拠し予後調査を実施する。当院にて外来あるいは入院診療を受けた褐色細胞腫（良性、悪性ともに）の患者において、研究への協力の同意を文書で取得し、UMINの臨床

研究登録システムに患者の基本データ、臨床情報を経時的（初回診断時、患者登録時、6ヶ月毎の追跡調査時）に調査、登録する。さらに、複数の内分泌病理専門医による未染色病理標本の集中解析を実施し、臨床所見との対応から病理組織解析による早期診断法を確立する。

（倫理面への配慮）

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て、患者個人の人権は擁護される。診療情報の調査・登録は連結可能匿名化とし、被験者個人のプライバシー保護に配慮する。

C. 研究結果

2011年4月1日時点で、患者14名が登録されており、2011年4月1日以後2011年11月1日現在までに8名を追加し、現在計22名の登録が完了している（2011年11月1日現在）。今後、手術予定患者を含め、さらに4名登録予定である。現在登録が完了している患者22名の患者背景としては、年齢34-74歳、副腎原発19例（右12例、左5例、両側2例）、副腎外原発（パ

ラングリオーマ) 3 例である。悪性例は副腎原発 15 例中 2 例、副腎外原発 3 例中 3 例であり、副腎の 2 例については初回手術よりそれぞれ 3 年後、11 年後に、副腎外原発の 3 例は、初回手術からそれぞれ 1 年半後、4 年後、7 年後に再発転移をきたし悪性と診断されている。悪性例 5 例中 4 例は他院で初回手術施行されているが、いずれも初回手術時は悪性との診断はされていなかった。1 例のみ当院での手術症例であるが、術中被膜損傷があったため、厳重にフォローしていたところ初回手術より 3 年後に局所再発を認め、これに対し後腹膜腫瘍摘除術を施行、術後 2 ヶ月目から CVD (シクロフォスファミド cyclophosphamide、ビンクリスチン vincristine、ダカルバジン dacarbazine) 療法 4 コースを補助化学療法として施行した。術後 18 ヶ月現在、再発なく経過している。

D. 考察

諸家が報告しているように、初回手術時には良悪性の判断がつかず、術後 10 年以上後に再発転移をきたすものがある。再発、転移をきたした場合、確立された治療はなく、悪性褐色細胞腫の予後は 5 年生存率 50% 未満と言われており不良である。外科的に切除することが唯一根治の望める治療法であり、早期発見、早期診断が重要と考えられる。

E. 結論

今後、随時対象患者については新規登録を行い、既登録患者については引き続き追跡調査をしていく予定である。今回の全国規模の研究により、症例のデータを集中解析し悪性例の早期診断、治療につながるようなデータが得られることが期待される。

F. 健康危険情報 (総括研究報告書にてまとめ記載)

G. 研究発表 (2011.04.01 ~ 2012.03.31 発表)

1. 論文発表

・Takizawa N, Muguruma K, Sasano H. ; Pheochromocytoma and subclinical Cushing' s syndrome with focal adrenocortical hyperplasia. Int J Urol. 2011 Jul;18(7):548-549. Epub 2011 Apr 11.

2. 学会発表

・滝澤奈恵, 河 源, 乾秀和, ほか. ; 副腎原発褐色細胞腫の術後再発症例の臨床的検討. 日本泌尿器科学会雑誌. 2011 ; 102 (2) : 488. (第 99 回 日本泌尿器科学会総会にて発表)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

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

「 ^{131}I -MIBG による悪性褐色細胞腫の内照射療法」に関する研究

研究分担者 絹谷 清剛 金沢大学医薬保健研究域医学系核医学 教授

研究要旨

平成 23 年度に、のべ 17 例の悪性褐色細胞腫・傍神経節腫に対して ^{131}I -MIBG 内照射療法を行った。特に有害事象なく施行可能であった。

A. 研究目的

悪性褐色細胞腫・傍神経節腫に対する選択的放射線治療である ^{131}I -MIBG 内照射療法（以下 MIBG 治療）の安全性・有効性を評価する。また、シンチグラムにより腫瘍集積性を観察する。治療を行った症例を PHEO-J 登録した。

B. 研究方法

平成 23 年度中に、悪性褐色細胞腫・悪性傍神経芽腫のべ 17 例（治療計画中のものを含む）の MIBG 治療を行い、PHEO-J 登録した。

投与量は、標準的には骨髄機能が治療後に補助なく回復する範囲内（全身線量で 2 Gy まで）である 200 mCi である。投与後の副作用を観察した。なお、治療効果判定時期に至っていない症例が複数存在するため、本報告では治療効果に関しては割愛する。

治療時に得られた ^{131}I -MIBG シンチグラフィと治療前に得られた診断 ^{123}I -MIBG シンチグラフィを比較し、診断精度を検証した。また、撮像に断層撮影（SPECT）を追加する意義を検討した。

（倫理面への配慮）

本治療は、臨床試験として金沢大学附属病院 IRB により承認されている。また、本臨床試験は厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針に則り、UMIN に登録されて

いる。文書で、利益及び危険性、臨床研究への参加は自由意思によるもので、参加を随時拒否・撤回できることなど、被験者が不利な扱いを受けないことなどを患者に明示した。

C. 研究結果

消化器症状（放射線宿酔）が誘発されたものの、制吐剤投与によりよくコントロール可能であった。体内で生じる遊離 ^{131}I による唾液腺症状はほとんど認められなかった。カテコールアミン遊離による昇圧発作などは生じなかった。

骨髄抑制は軽微であり、輸血、G-CSF 投与が必要となった例はなかった。

放射線治療病室からの退出は、平均的には MIBG 投与の 3-4 日後であった。

全例において既知病巣への MIBG 集積が確認された。また複数例において、治療前諸検査で認められていなかった病巣が治療時のシンチグラムで確認され、治療時 ^{131}I -MIBG シンチグラフィが必須であることが示された。また、SPECT 撮影を適宜追加することにより、診断精度が向上することが合わせて判明した。

D. 考察

MIBG 治療は、重篤な有害事象を誘発することなく可能である。治療時シンチグラムにより、新規病巣が認められることがある。

E. 結論

MIBG 治療は安全に施行可能である。また、診断 ^{123}I -MIBG シンチグラフィには限界があることを認識することが重要である。

F. 健康危険情報（総括研究報告書にてまとめ記載）

高度の有害事象は発生しなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kayano D, Taki J, Fukuoka M, wakabayashi H, Inaki A, Nakamura A, Kinuya S. Low-dose

^{123}I -metaiodobenzylguanidine diagnostic scan is inferior to ^{131}I -metaiodobenzylguanidine posttreatment scan in detection of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. Nucl Med Commun 2011;32:941-6.

2. Fukuoka M, Taki J, Mochizuki T, Kinuya S. Comparison of diagnostic value of I-123 MIBG and high-dose I- ^{131}I MIBG scintigraphy including incremental value of SPECT/CT over planar image in patients with malignant pheochromocytoma/paraganglioma and neuroblastoma. Clin Nucl Med 2011;36:1-7.

3. 絹谷清剛. 第5章 副腎および関連疾患—I 褐色細胞腫 3. MIBG シンチグラフィ. 内分泌画像検査・診断マニュアル、成瀬光栄、織内 昇、平田結喜緒編集. 診断と治療社 2011年4月

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

「褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究」

研究分担者 織内 昇 JA 長野厚生連 佐久総合病院 放射線科
群馬大学大学院医学系研究科 客員教授

研究要旨

褐色細胞腫の診断ならびに治療法の推進を目的として、 ^{131}I -MIBG による悪性褐色細胞腫の内用療法の治療効果の評価における ^{18}F -FDG PET の有用性を検討した。治療前後の ^{18}F -FDG の集積変化は血清カテコールアミン値の変化や CT による腫瘍の大きさの変化よりも鋭敏に治療効果を反映しており、 ^{18}F -FDG PET は ^{131}I -MIBG による悪性褐色細胞腫の内用療法の治療効果の評価に有用な可能性が示唆された。

A. 研究目的

悪性褐色細胞腫は褐色細胞腫の約 10% を占め転移を有する場合には予後不良である。悪性褐色細胞腫に対する治療法の一つとして ^{131}I -MIBG による悪性褐色細胞腫の内用療法が行われる。 ^{131}I -MIBG は褐色細胞腫に特異的に集積するため、副作用の少ない治療法であるが、悪性褐色細胞腫は放射線に対する感受性が不高くないため、治療効果の判定には腫瘍の縮小に替わる指標のほうに適していると考えられる。

^{18}F -FDG PET は腫瘍のブドウ糖代謝を評価するため、治療効果の判定に有用である可能性があると考え、悪性褐色細胞腫の ^{131}I -MIBG による治療効果の評価における ^{18}F -FDG PET の有用性を明らかにすることを目的として研究を行った。

B. 研究方法

2006 年 4 月から 2010 年 2 月までに群馬大学医学部附属病院で ^{131}I -MIBG による治療を行った 11 例の悪性褐色細胞腫を対象とした。 ^{131}I -MIBG の投与量は 3.7 MBq が 3 例、5.5 MBq が 2 例、7.4 MBq が 6 例であった。治療後 6 ヶ月以降に症状、CT、

MRI、 ^{131}I -MIBG シンチグラフィを総合的に判断して治療効果を判定した。PET を含めた画像診断で新たな病巣が認められた場合には他の所見によらず非奏効とした。

治療前後に ^{18}F -FDG PET と同時に生化学検査や CT を行い、血清カテコールアミン値や腫瘍の大きさの変化と比較した。標的病変の ^{18}F -FDG 集積を Standardized Uptake Value (SUV) で定量的に表し、腫瘍内の最大値 SUVmax で代表させた。生化学検査は、血清および 24 時間蓄尿中のアドレナリン、ノルアドレナリン、ドーパミンおよびそれらの代謝産物の尿中排泄量を測定した。CT は標的病変の最大径を測定した。

治療前後の SUVmax、腫瘍径、カテコールアミン値の比を奏効群と非奏効群の間で比較した。

(倫理面への配慮)

本研究は群馬大学医学部附属病院臨床試験審査委員会で承認された試験計画に則り患者のインフォームドコンセントを取得しヘルシンキ宣言を遵守して実施した。

C. 研究結果

治療効果は5例が奏効、6例が非奏効と判定された。治療前後の腫瘍径の比は両群間で有意差を示さなかったが、SUVmaxの比とカテコールアミン値の比には有意差を認めた。SUVmaxの比はカテコールアミン値の比よりも両群間の差が大きかった。

D. 考察

悪性褐色細胞腫は化学療法や放射線治療に対する反応が良くないため転移を有する場合には難治性であり、比較的若年での発症が多いこともあり、診断ならびに治療法の確立が臨床的に大きな課題である。

¹³¹I-MIBGはノルエピネフリンの類似体であり副腎髄質や交感神経組織に取り込まれるMIBGに治療効果のあるβ線を放出する¹³¹Iを結合した放射性化合物である。褐色細胞腫に特異的に集積するため、¹³¹I-MIBGによる内用療法は副作用の少ない治療法である。しかし悪性褐色細胞腫は放射線に対する感受性が低いいため大きな治療効果は得られないことが多く、治療後の腫瘍の縮小を指標とするRECISTによる効果判定は必ずしも有用ではないと考えられる。¹⁸F-FDG PETは腫瘍のブドウ糖代謝を評価する機能画像であるため、悪性褐色細胞腫の治療効果の判定に有用な可能性があると考え、本治療法の効果の評価における¹⁸F-FDG PETの有用性を検討した。

¹⁸F-FDGの集積の半定量的指標であるSUVmaxの治療前後の比は、治療奏効群と非奏効群の間に有意差があり、腫瘍の大きさやカテコールアミン値の変化よりも両群間の差が大きく、治療効果を鋭敏に反映する可能性が示唆された。

E. 結論

¹⁸F-FDG PETは¹³¹I-MIBGによる悪性褐色細胞腫の内用療法の治療効果の評価に有用な可能性が示唆された。

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

あり

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

「褐色細胞腫の診断及び治療法の推進」に関する研究

研究分担者 吉永 恵一郎 北海道大学大学院医学研究科分子イメージング講座
特任教授

研究要旨

褐色細胞腫の中でも、全身に転移病変を生じる悪性褐色細胞腫の予後は不良であり、各種治療介入をした場合でも 5 年生存率が 50% 程度と報告されている。そのため治療指針の確立が急務である。放射性 ^{131}I metaiodobenzylguanitidine (MIBG) を用いた内照射療法は放射性薬品からの β 線による抗腫瘍効果がある。欧州で一般診療として治療に用いられている。当施設でも治療応用を開始し研究期間内に 9 例の治療を実施し、8 例の生存を確認している。予後評価を行うためのベースラインの検討および第 1 回目の予後調査を実施した。

A. 研究目的

褐色細胞腫の中でも予後不良である悪性褐色細胞腫の治療指針の作成を目的とし患者背景および特徴に関して検討を行った。

B. 研究方法

2008 年 4 月～2011 年 12 月まで当院にて放射性 ^{131}I metaiodobenzylguanitidine (MIBG) による内照射療法を施行した悪性褐色細胞腫（悪性傍細胞腫を含む）症例の臨床背景、治療内容について検討した。（倫理面への配慮）

治療については当医学研究科および大学病院、医の倫理委員会にて承認を受けている。

C. 研究結果

10 症例にて治療を実施した。内訳は男性 3 例、女性 7 例。悪性褐色細胞腫が 6 例で悪性傍細胞腫が 4 例であった。平均年齢 54 ± 15 歳（28 歳から 71 歳）。転移病変は骨のみ 2 例、臓器・リンパ節 4 例、骨及び臓器転移が 4 例。原発病変および切除可能な転移病変を含む手術回数は平

均 1.9 ± 0.6 回であった。MIBG 治療前に CVD 療法を施行していた症例が 2 例存在した。

MIBG 治療は平均 4.2 ± 2.3 回実施した。10 例中内臓および骨転移の 1 例が死亡し、その他 9 例が研究期間終了時に生存していた。

D. 考察

MIBG 治療の適応となった例は他の悪性腫瘍と比べ比較的若年者が多く、内臓臓器に多発の転移を認める例が多かった。MIBG 治療は欧州では普及しているが本邦では普及していない。本邦での普及のためにはまず、今後治療成績の検証が必要である。本研究は今後の治療成績を評価するための基盤となるものである。

E. 結論

悪性褐色細胞腫に対する放射性 MIBG 内照射療法は褐色細胞腫の治療の選択肢になる可能性がある。本研究のベースラインデータおよび追跡データを活用し、今後長期の治療成績を評価していくことが必要である。

F. 健康危険情報（総括研究報告書にてまとめ記載）

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) Tamaki N, Yoshinaga K. Novel iodinated tracers, MIBG and BMIPP for nuclear cardiology. J Nucl Cardiol 2010;18:135-43.

(2) 吉永恵一郎, 志賀哲, 玉木長良: 悪性褐色細胞腫の内照射療法. 現状から今後の発展性 臨床放射線 56(7): 827-34, 2011

2. 学会発表

(1) Yosinaga. K , C. Katoh , O. Manabe, K. Kasai, S. Chiba , K. Nisizima , N. Tamaki
Characterization of myocardial ¹²³I metaiodobenzylguanidine (MIBG) distribution in comparison with ¹¹C hydroxyephedrine PET in normal subject. SNM 2011 Annual Meeting-San Antonio, Texas June4-8 2011 No. 1120

(2) N. Hattori, C. Katoh, K. Kasai, K. Magota, K. Yosinaga, N. Tamaki
Sympathetic function of pancreas and its correlation with metabolic profiles. SNM 2011 Annual Meeting-San Antonio, Texas June4-8 2011 No. 216

(3) 吉永恵一郎 加藤千恵次 真鍋 治 葛西 克彦 千葉 知 西嶋剣一 玉木長良 :¹¹C hydroxyephedrine PET との比較による ¹²³I metaiodobenzylguanidine (MIBG) SPECT の心筋局所集積の特徴 . 第 51 回日本核医学会学術総会 つくば国際会議場 (エポカルつくば) 2011. 9. 28

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

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

「褐色細胞腫の診断及び治療法の推進」に関する研究

研究分担者 櫻井 晃洋 信州大学医学部 准教授

研究要旨

褐色細胞腫の約 30%は遺伝性であると言われ、数種類の原因遺伝子が同定されている。その中で *RET* 遺伝子の機能獲得型変異による多発性内分泌腫瘍症 2 型 (MEN2) は褐色細胞腫全体の約 5%を占めると言われている。国内の MEN2 患者のデータベースから、日本人患者における褐色細胞腫の特徴を解析した。

A. 研究目的

褐色細胞腫の一部は遺伝性に発生する。遺伝性腫瘍と判明している場合は、疾患に特徴的な臨床像から今後の臨床経過を予測できるとともに、血縁者が同一の疾患を発症する可能性を予測して、早期の対応が可能となる。今回は MEN2 に伴う褐色細胞腫の臨床的特徴を明らかにするため、日本人 MEN2 患者データベースを解析した。

B. 研究方法

多発性内分泌腫瘍症コンソーシアム (MEN コンソーシアム) が日本内分泌学会、日本内分泌外科学会、日本甲状腺学会を通じて全国の臨床医に MEN2 患者の登録を依頼し、これによってデータベースに登録された患者のうち、同一患者の重複登録を除いたものを解析データとして用いた。

(倫理面への配慮)

登録に際し、患者氏名、カルテ番号など個人を特定できる情報は施設外へ持ち出し禁止とし、個人情報管理者をおいた上で連結可能匿名化番号によって情報を管理した。

C. 研究結果

MEN2 は 464 例が登録されており、MEN2 では男性 38.9%、女性 61.1%で、家族例が 85.2%、散发例が 9.8%、5.0%は記載がなかった。MEN2 では、発端者および血縁者の診断時年齢は 47.3 ± 15.2 歳 (11–86 歳, 中央値 50 歳)、 36.2 ± 18.6 歳 (5–89 歳, 中央値 31 歳) であった。血縁者の診断について、生化学・画像検査によった例と遺伝子診断を行った例を分けて比較してみると、前者の診断時年齢は、 39.1 ± 15.5 歳 (10–89 歳, 中央値 37 歳)、後者は、 31.9 ± 20.7 歳 (5–86 歳, 中央値 25 歳) であった。今回は MEN2 のうち、全体の約 85%を占める MEN2A のみについて解析した。登録された MEN2A 患者は 341 例で、男性 142 例、女性 196 例、記載なし 3 例であった。副腎褐色細胞腫は 180 例に認められた。うち 83 例は両側に発症していた。診断時年齢は 15 歳から 83 歳と幅広く、平均年齢は 40.9 ± 15.9 歳であった。手術は両側を同時に施行したのが 61 例、両側を別の時期に行ったものが 22 例であった。遠隔転移を認めたのは 1 例のみであった。しかしながら、明らかにカテコラミン過剰によると思われる死亡が 5

例認められた。

D. 考察

今回は MEN2A に伴う褐色細胞腫について、日本人データベースからの解析を行った。MEN2 における褐色細胞腫の発症頻度は 50-60%と報告されているが、日本人患者においてもほぼ同様の成績であった。また悪性例が少ないこと、副腎外の発生がほとんどないことも共通の特徴として認められた。MEN2 であれば悪性化の懸念がほぼ不要であることは、臨床管理上望ましい特徴であると言える。しかしながら褐色細胞腫は病理学的な悪性度とは別に、常にクリーゼという致命的なイベントを発生するリスクを有しており、適切な対応が重要であることはいささかも減弱するものではない。

E. 結論

MEN2 に伴う褐色細胞腫の臨床的特徴をまとめた。非遺伝性褐色細胞腫に比べて発症年齢は早く、副腎に原発し、悪性化の頻度は低いことを明らかにした。

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（2011.04.01～2012.03.31 発表）

1. 論文発表

1. 櫻井晃洋, 多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアム: 日本人における多発性内分泌腫瘍症の実態調査. 日本内分泌学会雑誌 87 Suppl.: 73-76, 2011.

2. 櫻井晃洋, 竹越一博: 家族性腫瘍研究—最近の話題から 1) 遺伝性褐色細胞腫. Biotherapy 25: 543-549, 2011.

3. 櫻井晃洋: 多発性内分泌腺腫瘍症の疫学. 日本臨牀増刊「内分泌腺腫瘍」 69: 669-673, 2011.

4. 櫻井晃洋: 多発性内分泌腺腫瘍症の検査・診断と治療 2) MEN2. 日本臨牀増刊

「内分泌腺腫瘍」 69: 690-694, 2011.

5. 櫻井晃洋: 家族性内分泌腫瘍症候群. 病理と臨床 29: 460-465, 2011.

2. 学会発表

1. 多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアム, 櫻井晃洋: 日本人における多発性内分泌腫瘍症の実態調査. 第 20 回臨床内分泌代謝 Update. (日本内分泌学会雑誌 87 Suppl.: 73-76, 2011)

2. 今井常夫, 櫻井晃洋, 鈴木眞一, 内野眞也, MEN コンソーシアム: 本邦多発性内分泌腫瘍症 2 型における褐色細胞腫の特徴 MEN コンソーシアムのデータ解析報告. 第 84 回日本内分泌学会学術総会 (日本内分泌学会雑誌 87 :288, 2011.)

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

褐色細胞腫の新規原因遺伝子 *TMEM127* の変異同定と頻度に関する研究

研究分担者 竹越 一博 筑波大学大学院人間総合科学研究科 准教授

研究要旨

今世紀に入り、以下の3点が見出され、遺伝性褐色細胞腫という概念が確立した。①近年の *SDHB* および *SDHD* の発見、②臨床的に散発性でも潜在的な遺伝性である可能性があること、③悪性化と関係する遺伝子（*SDHB*）が判明した事。現在、褐色細胞腫の原因遺伝子として、*SDHB*・*SDHD*・*SDHC*・*VHL*・*RET*・*NF1* の6種類に、ここ1～2年で発見された *TMEM127*、*SDHAF2*、*SDHA*、*MAX* を加え10種類が関与しているとされている。

今回、最近同定された mTOR を負に制御しているタンパクをコードしている *TMEM127* の変異による褐色細胞腫について本邦で検討した。結果、本邦の74例中、異なる地域からの両側副腎性褐色細胞腫の2症例で（2.7%）、同一の *TMEM127* の変異（c.116_119delTGTC, p.Ile41ArgfsX39）を同定し、さらに腫瘍組織で LOH を証明し得た。本変異は既にブラジルの家系で報告されている。一方、本邦における初めての症例である。

A. 研究目的

今世紀に入り、以下の3点が見出され、遺伝性褐色細胞腫という概念が確立した。①近年の *SDHB* および *SDHD* の発見、②臨床的に散発性でも潜在的な遺伝性である可能性があること、③悪性化と関係する遺伝子（*SDHB*）が判明した事。

現在、褐色細胞腫の原因遺伝子として、*SDHB*・*SDHD*・*SDHC*・*VHL*・*RET*・*NF1* の6種類に、ここ1～2年で発見された *TMEM127*^{1,2,3)}、*SDHAF2*、*SDHA*、*MAX* を加え10種類が関与しているとされている。

今回、最近同定された mTOR を負に制御しているタンパクをコードしている *TMEM127* の変異による褐色細胞腫について、本邦での頻度を知るべく新たな検出系を立ち上げた。

B. 研究方法

本研究は先に研究計画書「副腎褐色細胞腫およびパラガングリオーマの原因遺伝子解析とその臨床的応用に関する研究」

として筑波大学の倫理委員会の承認が得られている（研究責任者：竹越一博：下記参照）。したがって、本研究の共同研究者として、筑波大学で承認された申請書・計画書・開示文章の内容を用いて、各施設の倫理委員会の審査を受けかつ承認された研究者からの検体のみ受け付けることとしている。

対象は、既に遺伝型と診断された症例を除いた症例中、遺伝性褐色細胞腫に多い表現型、すなわち、悪性・家族性・両側性・多発性・若年発症（今回は50歳以下）とした。上記の症例で、インフォームドコンセントが得られた場合に *SDHB*・*SDHD*・*RET*・*NF1* 遺伝子検査を行った。これらの遺伝子変異陰性だった場合、遺伝子検査を行った。*TMEM127* のプライマーについては新しく設計して用いた。

倫理的配慮：申請者を実施責任者とする HPPS 関連遺伝子解析研究は既に筑波大学「医の（ヒトゲノム遺伝子解析研究）倫理

委員会」で審査され、筑波大学人間総合科学研究科長によって承認されている(課題名「遺伝性褐色細胞腫・パラガングリオーマ症候群(HPPS)の遺伝子解析の方法と評価に関する研究」、実施責任者:竹越一博,筑波大学:平成19年通知番号119号)。当然、本研究は、倫理委員会で承認された研究計画書に記してある倫理指針を遵守して行われる。

C. 研究結果

TMEM127 の変異による褐色細胞腫の臨床的な特徴としては、両側副腎性が多いと報告されている^{1,2,3)}。そこで今回、以前に *SDHB*, *SDHD*, *RET*, *VHL* 遺伝子変異陰性だった74例を対象にしたが、特に両側副腎性8例から の検索を行った。その結果、本邦の異なる地域からの両側副腎性褐色細胞腫2症例で、同一な

TMEM127 の変異 (c.116_119delTGTC, p.Ile41ArgfsX39) を同定し得た。また、腫瘍組織でも LOH を証明し得た。頻度は両側性の25% (2/8)、全体の2.7% (2/74)であった(表)。

D. 考察

TMEM127 は mTOR の活性を負に制御している膜タンパクをコードしている遺伝子である。ごく最近、その変異が褐色細胞腫において報告された^{1,2,3)}。

発症機序は、*TMEM127* が癌抑制遺伝子として働くとされ組織で LOH も認められる。臨床的な特徴としては、年齢が45歳前後と比較的高齢、両側副腎性が多い、家族歴は約半数で認める、悪性化は少ない等が挙げられる。

私達は *TMEM127* に (c.116_119delTGTC, p.Ile41ArgfsX39) という同一の変異を、独立した2症例に同定した。それらはいずれも先行研究の報告の通り、両側副腎性である。この欠失により FS (フレーム

シフト) を生じ最終的には終止コドンが生ずる。また腫瘍組織で LOH を証明し得た。したがって病的な意味のある変異と考えられる。本変異は既にブラジルの家系で報告されている³⁾。一方、本邦における初めての症例と思われる。異なる地域からの同一な変異であるため、ハプロタイプの解析による founder effect の確認も興味のある課題である。

E. 結論

日本で初めて *TMEM127* の同一変異による褐色細胞腫を2例同定しえた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Naomi Takeichi, Sanae Midorikawa, Atsushi Watanabe, Hideki Tamura, Toshiko Kano, Hitoshi Sugihara, Sumiko Nissato, Yuria Saito, Yuichi Aita, Kiyo-aki Ishii, Takehito Igarashi, Yasushi Kawakami, Hisato Hara, Kazuo Shimizu, Shinichi Suzuki, Hitoshi Shimano, Masashi Kawamoto, Takashi Shimada, Tsuyoshi Watanabe, Shinichi Oikawa and Kazuhiro Takekoshi

Identical germline mutations in the *TMEM127* gene in 2 unrelated Japanese patients with bilateral pheochromocytoma, submitted.

2. 学会発表

1. 武市奈緒美、田村秀樹、加納稔子、石崎 晃、杉原 仁、渡辺 淳、五十嵐健人、赤須東樹、島田隆、清水一雄、新里寿美子、竹越一博、及川眞一。*TMEM127* 遺伝子に新規生殖細胞変異を認めた両側褐色細胞腫の1症例 第17回日本家族性腫瘍学会学術集会(遺伝医学合同学術学会2011)

規生殖細胞変異を認めた両側褐色細胞腫の1症例 第17回日本家族性腫瘍学会学術集会(遺伝医学合同学術学会2011)2011, 京都

2. 緑川 早苗、竹越 一博、佐藤 博亮、鈴木 眞一、笹野 公伸、渡辺 毅。新規 *TMEM127* 遺伝子変異が同定された両側副腎褐色細胞腫の一例 第17回日本家族性腫瘍学会学術集会(遺伝医学合同学術学会2011)2011, 京都

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

(参考文献)

1. Qin Y, Yao L, King EE, et al. Germline mutations in *TMEM127* confer susceptibility to pheochromocytoma. *Nat Genet.* 2010 ;42(3):229-33.
2. Burnichon N, Lepoutre-Lussey C, et al. A novel *TMEM127* mutation in a patient with familial bilateral pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol.* 2011 ;164(1):141-5.
3. Yao L, Schiavi F, Cascon A, Qin Y, et al. Spectrum and prevalence of *FP/TMEM127* gene mutations in pheochromocytomas and paragangliomas. *JAMA.* 2010 15;304(23):2611-9.

Japan	(n=74)
Age at diagnosis, mean (range),y	48 (16-81)
Sex, No.	
Female	40
Male	33
Unknown	1
Tumor location, No.	
Total adrenal	40
(Bilateral adrenal ^a)	8)
Total extra-adrenal	25
(Extra-adrenal head and neck ^b)	2)
Adrenal and extra-adrenal	6
Unknown	3
Malignancy, No.	15
Familial history, No.	1

^a These samples are included in the adrenal samples. ^b These samples are included in the extra-adrenal samples.

表 症例の内訳