

家族性内分泌腫瘍・下垂体腫瘍 Update

徳島大学大学院 医歯薬学研究部 分子薬理学分野

教授 吉本勝彦

はじめに

私が内分泌腫瘍の研究をライフワークとするきっかけとなった症例を紹介する。大学院（医学部附属酵素研究施設酵素病理学部門、市原明教授）を終え、徳島大学第一内科に入局した1983年頃、齋藤史郎教授（元徳島大学長・故人）の指導下で、齋藤晴比古先生（検査部、現・徳島通信病院院長）、山崎柳一先生らが成長ホルモン放出ホルモン（GHRH）のラジオイムノアッセイ系を確立した（Lancet, 2 (8399) :401-402, 1984）。各種疾患患者における血漿GHRH値を測定した過程で、本来の産生部位である視床下部ではなく、膵腫瘍から産生されたGHRHにより先端巨大症が生じている多発性内分泌腫瘍症1型（MEN1）症例を見出した。この症例では異所性GHRH産生により下垂体GH細胞過形成が生じ、血漿GH高値を示したと考えられた。膵尾部に2個の腫瘍を認め、摘出した（図1）。術後、血漿GHRH値は正常化した。血漿GH値は低下したものの正常化には至らなかった。摘出した腫瘍のうち1個において、免疫組織化学でGHRH陽性細胞と腫瘍組織中にGHRH免疫活性をラジオイムノアッセイで確認した。異所性ホルモン産生の確実な証拠として当該遺伝子のmRNAの確認が求められ始めていた

時代であったため、当時、国立がんセンター研究所・腫瘍遺伝子研究部（関谷剛男部長、現・日本学士院会員）で分子生物学の研究を行っていた私に解析の依頼があった。当時としては最先端の方法であるノーザンブロット解析で腫瘍におけるGHRH mRNAの存在を証明した（Endocrinol Jpn. 35:97-109, 1988）。その後、MEN1型の原因遺伝子解明へのアプローチを試みた症例でもある（Cancer Res, 49:2716-2721, 1989, Endocrine J, 42:331-340, 1995）（図2）。

また、国立がんセンター研究所では異所性副甲状腺ホルモン（PTH）産生腫瘍の研究も行った。意識障害をきたすほどの高カルシウム血症および高PTH血症を示す肺小細胞癌の症例について、徳島県立中央病院内科（手束卯一郎部長・故人、坂井秀樹先生）から相談が寄せられた齋藤史郎教授は、血漿PTHの異常高値および剖検で副甲状腺が正常との所見から、異所性PTH産生腫瘍を強く疑い、私の所に腫瘍が送られてきた。幸いに、腫瘍におけるPTH mRNAの存在を確認でき、世界第一例目の異所性PTH産生腫瘍として報告した（J Clin Endocrinol Metab, 68:976-981, 1989）。その後、米国ボストンにあるマサチューセッツ総合病院内科 Andrew Arnold博士のグループから異所性PTH産生卵巣癌（N Engl J Med 323:1324-1328, 1990）が報告され、これまでに20例以上の異所性PTH産生腫瘍症例が報告されている。本症例の報告が縁となり、1996



図1

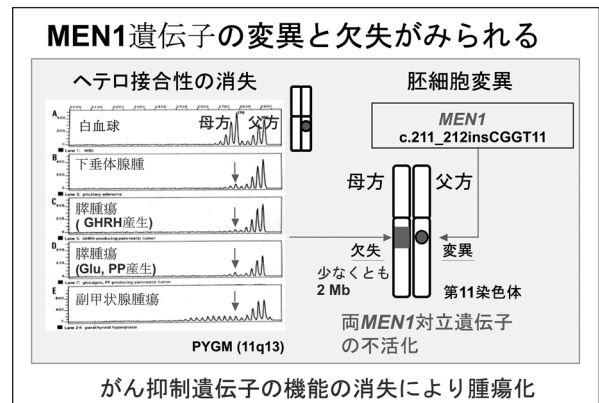


図2

年から1997年にかけてマサチューセッツ総合病院で研究する機会に恵まれた。

本稿では、私たちが経験した家族性・遺伝性を示す内分泌腫瘍について概説する。

1. 多発性内分泌腫瘍症

多発性内分泌腫瘍症 (multiple endocrine neoplasia, MEN) は複数の内分泌腺に特定の組み合わせで腫瘍性病変を生じる疾患であり、腫瘍の発生する臓器の違いによりMEN 1型、MEN 2 A型、MEN 2 B型の3種類に分類される。本疾患の特徴は、常染色体優性遺伝を示す家族性腫瘍であること、複数の内分泌腺に腫瘍を形成するのみならず、1つの内分泌組織においても多中心性に腫瘍が認められること、腫瘍からのホルモン産生過剰あるいは腫瘍自体による症状を示す点にある。

MEN 1型およびMEN 2 A型、MEN 2 B型が独立した疾患として認識されたのは20世紀の後半になってからのことである。その後、免疫アッセイ、画像診断法、分子遺伝学の進歩がMENの病態の理解に有用であった。1988年にMEN 1型の原因遺伝子が第11染色体長腕に位置する癌抑制遺伝子であること、1993年にはMEN 2 A型がRET遺伝子の変異による活性化で生じること、1994年にはMEN 2 B型も同じRET遺伝子の別のドメインにおける変異で起こることが明らかにされた。1997年にはMEN 1型の原因遺伝子 (MEN 1) が単離された。今日では、遺伝子検査による確定診断および保因者診断が、診療方針の決定に重要な役割を担っている。

MEN 1型は、下垂体、副甲状腺 (基本的には4腺すべて)、膵内分泌細胞に腫瘍性病変を認める。わが国での発症者の診断時平均年齢は48歳 (11~75歳) で、副甲状腺機能亢進症による初発症状が最も多いが、18%は無症候で診断されている。副甲状腺腫瘍94%、膵内分泌腫瘍59%、下垂体腫瘍50%、副腎皮質腫瘍20%、前腸カルチノイド8%の頻度で認められる。生化学的な徴候を含めると50歳代までに98%の浸透率 (遺伝子の異常を持っている場合に実際に発病する率のこと) を示す。死因は悪性膵内分泌腫瘍や悪性カルチノイド (特に胸腺) であることが多い。

MEN 2型は甲状腺髄様癌、褐色細胞腫 (基本的には両側) を2大病変とし、病型としては、2 A型、2 B型 (以前は3型と呼ばれたことがある) がある。MEN 2 A型では、原発性副甲状腺機能亢進症、MEN 2 B型では、舌・口唇や腸管の粘膜神経腫を伴う。MEN 2型は甲状腺髄様癌が先行して発見され、その後褐色細胞腫が発見されるパターンが多い。未発症のRET変異保有者に対して予防的甲状腺全摘術が推奨されている。

2. Carney complex

Carney complex (CNC) は皮膚色素沈着 (70%)、心臓 (32%) や皮膚 (20%) の粘液腫、神経鞘腫 (8%)、原発性色素性副腎結節性異形成 (25%)、大細胞石灰型セルトリ細胞腫 (男性の41%)、甲状腺濾胞腺腫 (25%) などのほかに、先端巨大症 (12%) を生じる疾患で、常染色体優性遺伝の形式をとる。診断時平均年齢は20歳で、死因の半数は心粘液腫による。CNC全体では高い浸透率 (98%) を示す。CNCの原因遺伝子として17q24.2に位置するcAMP-dependent protein kinase A R1 α regulatory subunit (PRKAR1A) が同定されている。

以下にCNCの臨床像を示す。皮膚色素病変は、複数の黒子あるいは青色母斑として、口唇の赤唇縁、眼瞼、耳、外陰部に出現することが多い。皮膚粘液腫は、眼瞼、外耳道、乳頭に多く認められる。心臓粘液腫は若年者でも発症し、いずれの心房・心室にも生じうる。外科的に摘除しても、再発による再手術の可能性が高い。また心不全や脳梗塞、肺塞栓などの重篤な合併症を伴いやすく、死因の半数以上は心粘液腫による。内分泌腫瘍として、原発性色素性結節性副腎皮質病変を伴い、両側副腎性のクッシング症候群を呈する。ま

た、臨床的に明らかな先端巨大症はCNC成人患者の約10%に認められる。

3. 家族性下垂体腺腫

家族性下垂体腺腫には家族性下垂体腺腫 (familial isolated pituitary adenoma : FIPA、GH産生腺腫以外のタイプの腺腫も含む) と家族性成長ホルモン産生腺腫 (isolated familial somatotropinoma : IFS) がある。フィンランドの研究グループは、GH産生腺腫やプロラクチノーマを有する家族性下垂体腺腫2家系の解析により、11q13.2に位置するaryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) が原因遺伝子であることを見出した。AIP変異陽性症例はFIPAの15~20%、IFSの40~50%に認められる。

診断時の平均年齢23歳と若年発症であり、約80%にGH産生腺腫が認められ、1/3で巨人症を示す。また腺腫のサイズが大きくトルコ鞍外進展を示すものが多い、再手術が必要な症例が多い、などの特徴を有する。浸透率は約30%と考えられている。

北部アイルランド巨人症患者であったCharles Byne氏 (身長2.33m, 1761-1783) の骨格標本がロンドンのハンテリアン博物館に保管されている。英国およびドイツの研究グループはその歯からゲノムDNAを抽出し、AIP遺伝子のp.R304X変異 (304番目のアルギニンがストップコドンに変化) を同定した。AIP遺伝子近傍のハプロタイプ (同じ染色体に存在し一緒に遺伝する傾向を示すという密接に連鎖する遺伝子マーカーのセット) は、同じAIP遺伝子変異を有する4家系の北部アイルランドのFIPA家系に引き継がれていることより、本変異は共通の祖先 (57から66世代前、1,425から1,650年前) に由来していることがわかった。

最近、早期発症型小児巨人症 (5歳前に発症) 症例に、Xq26.3領域の染色体の微小重複が認められ、その領域に位置するGPR101 (7回膜貫通性の受容体の一種) の過剰発現が病因に関与している可能性から、X-linked acroigantism (X-LAG : X連鎖先端肥大巨人症) の疾患概念が提唱された。

4. 副甲状腺機能亢進症-顎腫瘍症候群

原発性副甲状腺機能亢進症における腫瘍の多くは良性であるのに対し、副甲状腺機能亢進症-顎腫瘍症候群では副甲状腺腫瘍のうち10%から15%に副甲状腺癌を合併する。ほとんど1腺病変であることから病変の腺のみを摘出し、定期的に経過観察することが多いが、副甲状腺がんが強く疑われる場合には、同側の甲状腺葉を含めて摘出する。

約30%の患者の上顎あるいは下顎に骨形成性線維腫を合併し、10歳代の発症が多い。本病変は骨やセメント質様硬組織の形成を伴う線維性結合組織の増生からなる良性腫瘍である。以前はセメント質形成線維腫 (cementifying fibroma) またはセメント質骨形成線維腫 (cemento-ossifying fibroma) と呼ばれていたが、最近では骨形成性線維腫 (ossifying fibroma) の名称が汎用される。本腫瘍はセメント芽細胞にも骨芽細胞にも分化しうる歯根膜の細胞から発生するため、歯のある部位にしか発症しないとされる。境界が明瞭であり外科的治療が可能である。

2002年に原因遺伝子 (遺伝子名はHRPT2、最近ではCDC73と呼ばれる) が単離された。常染色体優性遺伝の形式をとり、浸透率は80% - 90%と推定されている。

5. 腫瘍化機構

MEN2 A型2 B型の原因遺伝子であるRETは、いずれにおいてもがん遺伝子として作用する。このため、父親あるいは母親由来から受け継いだ2つの配列 (アレル、対立遺伝子) のうち一方に変異があるとRETを産生している甲状腺C細胞や副腎髄質が腫瘍化する。一方、MEN1、PRKAR1A、AIP、CDC73はがん抑制

遺伝子として作用する。すなわち、患者である父親あるいは母親から引き継いだ変異を有する対立遺伝子に加え、本来は異常を認めなかった一方の対立遺伝子に変異や欠失が生じて、2つの対立遺伝子ともに正常な機能を果たさなくなり腫瘍化に至る。

おわりに

家族性・遺伝性内分泌腫瘍疾患を見逃さないコツ

MEN 1型は内科と脳神経外科、消化器外科、内分泌外科と、MEN 2型は内科と内分泌外科と、Carney complexは内科と小児科、皮膚科、心臓血管外科、脳神経外科、内分泌外科と、副甲状腺機能亢進症－顎腫瘍症候群は内科と内分泌外科、歯科にまたがる疾患であるため、的確な診断が行われにくい状況にあったが、それぞれの原因遺伝子の解明とともに、疾患自体の周知が進んでいる。一般的に、1) 若年発症、2) 一つの臓器に複数の腫瘍を認める多中心性の腫瘍の存在（長年にわたって発生することがある）、3) 複数の内分泌腺の腫瘍の存在を認める場合は、遺伝性内分泌腫瘍を念頭において診療に臨んでいただきたい。

参考文献

1. 吉本勝彦：Multiple endocrine neoplasia, MEN. 日本内科学会雑誌. 91:119-123, 2002
2. 吉本勝彦、山田正三：家族性成長ホルモン産生腫瘍の基礎と臨床. ホルモンと臨床. 57:263-268, 2009
3. 水澤典子、岩田武男、吉本勝彦：家族性副甲状腺機能亢進症の基礎と臨床. ホルモンと臨床. 57:255-261, 2009
4. 吉本勝彦、岩田武男、水澤典子：遺伝性・家族性下垂体腫瘍. p200-201 300頁. 下垂体疾患診療マニュアル 編集：平田結喜緒、山田正三、成瀬光栄. 診断と治療社. 2012年4月20日
5. 吉本勝彦、岩田武男、水澤典子、小野信二：AIP 遺伝子と下垂体腫瘍. ホルモンと臨床. 60:51-56, 2012
6. 吉本勝彦、岩田武男、水澤典子、小野信二：アクロメガリーの発症にかかわる遺伝子異常. p39-44. 改訂版 Acromegaly Handbook. 監修：千原和夫、寺本 明、島津 章. メディカルレビュー社 2013年7月1日
7. 吉本勝彦、水澤典子、岩田武男、小野信二：家族性副甲状腺機能亢進症. 内分泌・糖尿病・代謝内科. 37:380-386, 2013
8. 吉本勝彦、岩田武男、水澤典子、小野信二：Carney complex (CNC). 臨床画像. 31増刊号：31-32, 2015