

## 遺伝性腫瘍学各論

## 内分泌腺腫瘍

## 家族性下垂体腫瘍

吉本勝彦\* 齋藤史郎\*\*

## Familial pituitary tumors

Katsuhiko Yoshimoto<sup>1</sup>, Shiro Saito<sup>2</sup><sup>1</sup>Otsuka Department of Clinical and Molecular Nutrition, <sup>2</sup>The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, The University of Tokushima

## Summary

Familial pituitary tumors are relatively rare. Most commonly, they occur as a part of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1). However, familial pituitary adenomas unrelated MEN 1 (familial pituitary adenomas) are extremely rare. In review of MEN 1 in Japan, 60% of the patients with MEN 1 had pituitary tumors. Only 45 cases of familial pituitary adenomas have been reported from 20 families. In our review of familial pituitary adenomas, 30 (67%) of 45 reported cases are acromegaly or gigantism. This incidence is much higher than 28% in MEN 1 patients with pituitary tumors. Allelic deletions at 11q13 were identified in MEN 1-associated pituitary adenomas and familial pituitary adenomas in two gigantism brothers.

**Key words:** MEN 1, Familial pituitary adenomas, Acromegaly, Prolactinoma, Allelic deletion, 11q13

## はじめに

家族性脳腫瘍は、しばしば神経線維腫症1型 (neurofibromatosis 1, NF1) と2型 (NF2), および von Hippel-Rindau 病などの遺伝性疾患の部分症として認められる。例えば, NF1 には視神経腫瘍が, また NF2 には両側性の聴神経腫, 髄膜腫および上衣細胞腫が認められる。しかし, これらを除外すると脳腫瘍の家族発生はきわめて稀であるが, 組織型では神経膠腫や神経膠芽腫が多い。

下垂体腫瘍の家族発生となると, さらに少なく, このうち多発性内分泌腫瘍症1型 (MEN 1) に伴うものが大部分を占め, 一部に MEN 1 と関連が認められない家族性下垂体腫瘍が存在する。本稿では, MEN 1 に伴う下垂体腫瘍と MEN

1 と関連が認められない家族性下垂体腫瘍 (以下, 家族性下垂体腫瘍と略する) について概説する。

## I. MEN 1 に伴う下垂体腫瘍

MEN 1 は, 下垂体, 副甲状腺, 膵に過形成ないし腫瘍を生じる疾患で, しばしば家族性に発症し, その場合は常染色体優性遺伝の形式をとる。MEN 1 の原因遺伝子は第 11 染色体長腕 13 領域 (11q13) に位置し, 癌抑制遺伝子として作用していると考えられているが, まだ単離されていない (詳細は本特集, 多発性内分泌腫瘍症1型の項を参照)。

## 1. MEN 1 の下垂体腫瘍の特徴

わが国の統計によると, MEN 1 症例は 1966 年から 1989 年の間に 106 例が報告され, 副甲状腺, 膵病変が, それぞれ 88%, 63% の症例に認められるのに対し, 下垂体病変は 60% の症例に認められる<sup>1)</sup>。下垂体病変を有する症例

\* 徳島大学医学部臨床分子栄養学

\*\* 同・第1内科

第11染色体	下垂体		膵		副甲状腺	
	GH null	GHRH	Glu, PP			
HRAS1	○	-	-	○	○	-
PTH	○	-	-	○	●	-
CALCA	○	-	-	○	●	-
D11S151	○	-	-	○	○	-
PYGM	○	○	○	○	○	○
D11S146	○	-	-	○	○	-
D11S534	○	-	-	○	●	-
D11S527	○	○	○	○	●	○
CD3D	○	-	-	○	-	-

図1 MEN 1症例の下垂体、膵および副甲状腺腫瘍に認められた第11染色体のLOH

12年間に外科手術で摘出された下垂体腺腫(GH, GH産生腺腫, null, 非機能性腺腫), 膵腫瘍(GH, RHR, GH放出ホルモン産生腫瘍, Glu, PP, グルカゴン, pancreatic polypeptide産生腫瘍), 副甲状腺過形成の各組織に, MEN 1原因遺伝子と連鎖しているPYGM座位に共通したLOHを認めた<sup>2)</sup>. 下垂体の2個の腺腫は術後の組織学的検査により明らかとなった. ○: LOH, ●: ヘテロ接合性の保持, -: 未検討

の男女比は1:1.8で女性に多い. このうち非機能性腫瘍が最も多く54%を占め, 残りを成長ホルモン(GH)産生腫瘍(28%), プロラクチン産生腫瘍(15%), ACTH産生腫瘍(8%)が占める.

病理所見では, 腺腫が84%を占め, 過形成が14%に認められる. 過形成例はいずれも剖検例で, その20%は先端巨大症の症候を示した. また腺腫と過形成が混在した例も認められる. しかし, わが国では悪性例は報告されていない. また同一組織内での腫瘍の多発例は副甲状腺や膵には高い頻度で認められるが, 下垂体腺腫の多発の報告例は非常に少ない. わが国では剖検時に直径5mm程度の数個の腺腫の存在が剖検時に発見された例と, われわれが報告した2個の腺腫(1個はGH産生腺腫, 他の1個は非機能性腺腫)<sup>2)</sup>の2症例である.

## 2. MEN 1に伴う下垂体腫瘍の腫瘍化機構

われわれは, 副甲状腺や膵腫瘍と同様に, 下垂体腫瘍にもMEN 1原因遺伝子が位置する第

11染色体にヘテロ接合性の消失(LOH)が存在することを初めて明らかにした<sup>3)</sup>. また上記の症例の2個の下垂体腺腫(GH産生腺腫と非機能性腺腫)においても, 共通したLOHの存在を報告した(図1)<sup>2)</sup>. このように, 下垂体, 副甲状腺, 膵の3内分泌腺の腫瘍化は, MEN 1原因遺伝子の機能消失を共通の基盤に発生することが確認された. また, 各組織の腫瘍化にはMEN 1原因遺伝子の変化のみならず, 第2, 第3の遺伝子変化が必要と考えられるが, p53遺伝子やras遺伝子の変異は認められなかった. しかし1例のみではあるが, GH・プロラクチン産生下垂体腺腫において, Gsa遺伝子の変異を認めた<sup>4,5)</sup>. しかし同症例の副甲状腺腫瘍, 膵腫瘍には変異を認めず, 下垂体腺腫の腫瘍化に特異的に関与していることが示唆された.

MEN 1原因遺伝子の同定が進められ, フォスホリパーゼCβ3がその有力な候補にされている. 現在, スウェーデンのグループによりMEN 1症例の胚細胞レベルでの本遺伝子の変異の有無についての検討が進行中である. またカナダのニューファウンドランド地方において, プロラクチノーマと副甲状腺腫瘍, カルチノイドを伴い, 常染色体優性遺伝形式をとる疾患が認められているが, 連鎖解析の結果よりMEN 1の原因遺伝子座が存在する11q13領域のマーカーと強く連鎖することより, 本疾患はMEN 1の亜型と考えられている<sup>6)</sup>.

## II. 家族性下垂体腫瘍

### 1. 家族性下垂体腫瘍の特徴

MEN 1と関連が認められない家族性下垂体腫瘍一すなわち, 家系内に副甲状腺腫瘍や膵内分泌腫瘍が認められず, 家族性に下垂体腫瘍のみ生じる疾患一は, これまでに20家系45症例が報告され(表1), 組織型はいずれも腺腫である.

下垂体腫瘍の種類に関しては, MEN 1に伴う下垂体腫瘍では非機能性のものが54%と最も頻度が高く, 次いでGH産生腫瘍が28%を占めるのに対し, 家族性下垂体腫瘍においてはGH産生が67%, プロラクチン産生が27%, 非

表1 家族性下垂体腺腫の報告例

著者(発表年)	症 例	診 断
Linquette et al. (1967) <sup>10)</sup>	母, 娘	プロラクチノーマ
Levin et al. (1974) <sup>11)</sup>	兄, 弟	先端巨大症
氷室ら(1976) <sup>12)</sup>	姉, 妹	姉: 先端巨大症 妹: 非機能性腺腫
Kurisaka et al. (1981) <sup>13)</sup>	一卵性双生児 (男性)	兄: 先端巨大症 弟: 下垂体性巨人症
Jones et al. (1984) <sup>14)</sup>	叔父, 甥	先端巨大症
Abbrassioun et al. (1986) <sup>15)</sup>	3人の兄弟	先端巨大症
Pastell et al. (1989) <sup>16)</sup>	3世代にわたる5名	4名: 先端巨大症 1名: プロラクチノーマ
Yuasa et al. (1990) <sup>17)</sup>	2家系 姉, 弟 父, 娘	非機能性腺腫 先端巨大症 プロラクチノーマ
McCarthy et al. (1990) <sup>18)</sup>	3家系 兄, 妹 母, 息子 母, 息子	先端巨大症 先端巨大症 先端巨大症
Tamburrano et al. (1992) <sup>19)</sup>	兄, 弟, 妹	先端巨大症
Matsuo et al. (1994) <sup>7)</sup>	姉, 妹	下垂体性巨人症
垣屋ら(1994) <sup>20)</sup>	父, 娘	先端巨大症
山田ら(1994) <sup>8)</sup>	兄, 弟	下垂体性巨人症
Berezin et al. (1995) <sup>21)</sup>	4家系 父, 娘 父, 息子 父, 娘 姉, 妹	プロラクチノーマ プロラクチノーマ プロラクチノーマ プロラクチノーマ

機能性が7%を占め、ACTH産生あるいはTSH産生腫瘍の報告は認められない。すなわち、家族性下垂体腫瘍では、GH産生が最も多いのが特徴である。

家系内での下垂体腺腫の種類については、GH産生のみ家系が55%、プロラクチン産生のみ家系が25%、非機能性のみ家系が5%に認められ、そのほか、GH産生とプロラクチン産生の混在が10%、GH産生と非機能性の混在が5%に認められる。またGH産生による症状として、MEN 1では下垂体性巨人症が6%にしか認められないのに対し、家族性下垂体腫瘍では17%に認められる。

## 2. 自 験 例

母親および息子に非機能性腺腫が認められた症例を示す。

[症例 1] A.K. 57歳, 女性, 主訴: 視力障害,

既往歴: 55歳 虫垂炎の手術, 現病歴: 昭和51年(57歳)頭痛, 視力障害が出現, 現症: 身長153cm, 体重59kg, 血圧108/70mmHg, 視力右0.6, 左0.04, 両耳側半盲, 検査成績: ホルモン検査 下垂体機能低下, 気脳造影にてトルコ鞍内に腫瘍を認める。手術所見: 右前頭開頭術により, 腫瘍の亜全摘を行った。組織学的診断は嫌色素性腺腫。術後経過: 術後, 放射線療法を施行。視力は右0.6, 左0.8まで回復した。

[症例 2] A.K. 29歳, 男性, 主訴: 視力障害, 既往歴: 特記すべきことなし, 家族歴: 父 腎癌, 母 下垂体腺腫, 現病歴: 昭和61年(29歳)急激な右視力の低下をきたした。現症: 身長175cm, 体重72kg, 血圧122/60mmHg, 視力 右0.4, 左1.2, 視野異常なし, 検査成績: ホルモン検査 インスリン負荷に対するACTHの低反応, TRH負荷に対するTSHの低反応を認めた。

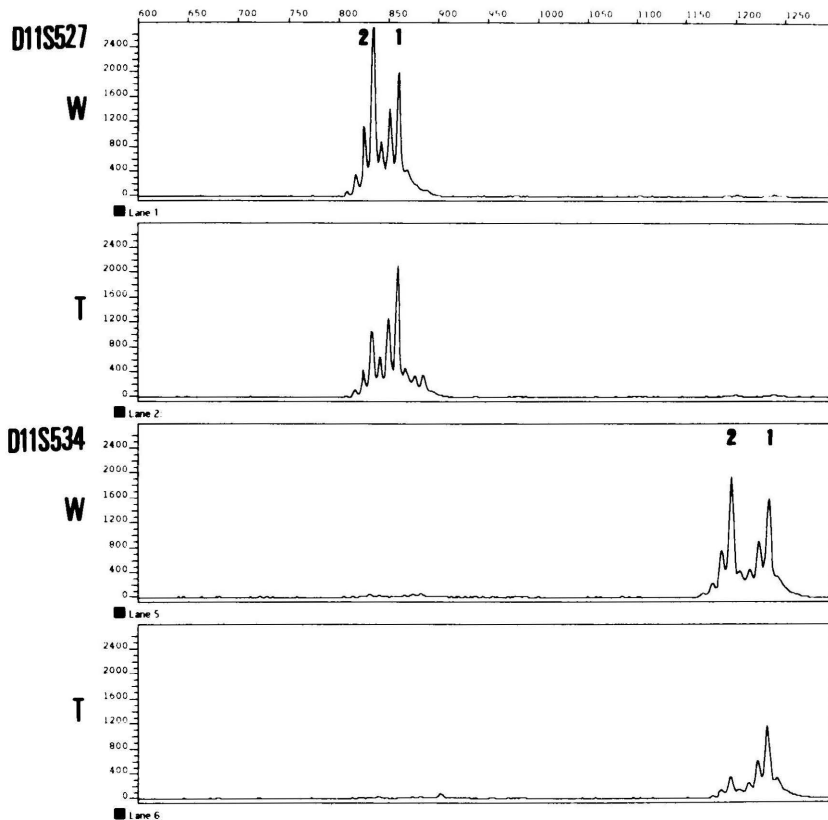


図2 家族性下垂体性巨人症例における下垂体腺腫の11q13領域のLOH

兄(26歳)のGH産生下垂体腺腫において、11q13に位置するD11S527、D11S534のマーカのLOHを認めた。w:白血球、T:腫瘍。縦軸は蛍光強度を、横軸は泳動開始時からのスキャン数を示す。両マーカーともにアレル2が欠失していることを示す。弟(22歳)の腺腫にも、同じアレル2の欠失を認めた。

CTにてトルコ鞍から鞍上部に腫瘍を認める。手術所見:右前頭側頭開頭術により、腫瘍の垂全摘を行った。組織学的診断は嫌色素性腺腫。術後経過:術後、ハイドロコチゾン、甲状腺ホルモンの補充を行っていたが、その後、腫瘍の増大のため昭和63年、平成元年、平成4年の3回にわたって腫瘍の摘出を行った。平成4年放射線療法後は腫瘍の増大は認めていない。

### 3. 家族性下垂体腫瘍の遺伝子解析

家族性下垂体腫瘍の遺伝形式や染色体における原因遺伝子の存在部位については、まだ明らかにされていない。また本疾患が単一疾患なのか、それとも家族性先端巨大症と家族性プロラクチノーマとは異なる疾患なのかについても不

明である。

家族性に甲状腺髄様癌のみを生じる家族性甲状腺髄様癌とMEN 2Aの原因遺伝子は、ともにRET遺伝子であり、しかもその変異部位も同一である。また家族性に副甲状腺機能亢進症のみを示す家族性副甲状腺機能亢進症は、MEN 1と同じ部位に連鎖を示す家系と連鎖を示さない家系が存在する。それゆえ、家族性下垂体腫瘍についても、MEN 1と同じ部位に連鎖を示すのか否かについての検討が、今後必要である。

家族性下垂体腫瘍における遺伝子解析の報告例は1家系にすぎない。松野ら<sup>7)</sup>は、家族性巨人症の姉妹例のGH産生下垂体腺腫におけるGsa遺伝子のコドン201および227における

変異の有無について検討したが、いずれも認められなかったと報告している。また、末梢白血球の染色体核型解析を行い、MEN 1 原因遺伝子が存在する第 11 染色体の異常を認めないこと、および副甲状腺と膵ホルモンの異常を認めないことより、MEN 1 とは関連が認められない家族性下垂体腺腫と診断している。しかし、MEN 1 症例の末梢白血球の染色体核型解析において、一般的に欠失などの明らかな第 11 染色体の異常は認められないことより、染色体解析の結果のみでは、MEN 1 症例であることを否定する根拠とはならない。

われわれは、兄弟(26 歳, 22 歳)ともに下垂体性巨人症を示した下垂体腺腫<sup>8)</sup>より抽出した DNA を用い、MEN 1 原因遺伝子が存在する 11q13 領域内のマイクロサテライトマーカーについて、LOH の有無について検討した。具体的には、蛍光標識したプライマーを用いて、PCR で増幅後、DNA 自動シーケンサーおよび GE NESCANN 672 ソフトウェアによって、電気泳動および増幅 DNA 断片の解析を行い、白血球および腺腫のパターンを比較して、LOH の有無を検討した。その結果、兄弟の GH 産生腺腫ともに D11S527, D11S534 のマーカーにおいて、LOH の存在を認めた(図 2)。しかし、この結果より本症例が MEN 1 症例と診断することはできない。なぜなら、家族性が認められない孤発性下垂体腺腫でも、18%に第 11 染色体の LOH が認められるからである<sup>9)</sup>。いずれにせよ、本腫瘍の腫瘍化に MEN 1 原因遺伝子の不活化が関与しているものと考えられる。

## おわりに

保因者の遺伝子診断に関しては、MEN 1 では原因遺伝子と近接したマーカーを用いて、変異遺伝子を受け継いでいるかどうかを間接的に診断することが可能である。しかし条件によっては診断が不可能な場合や座位間の組換えによる誤診の可能性が残されている。将来、MEN 1 原因遺伝子や家族性下垂体腫瘍の原因遺伝子が単離され、その遺伝子変異を同定することにより、保因者診断が正確に行われるのも、あまり

遠くないものと思われる。

最後に症例の資料を提供して頂いた徳島大学脳神経外科 関貫聖二博士に感謝します。

## 文 献

- 1) 吉本勝彦, 斎藤史郎: 本邦における多発性内分泌腫瘍症 1 型の実態調査. 日内分泌誌 **67**: 764-774, 1991.
- 2) Shintani Y, et al: Two different pituitary adenomas in a patient with multiple endocrine neoplasia type 1 associated with growth hormone-releasing hormone-producing pancreatic tumor: Clinical and genetic features. *Endocrine J* **42**: 331-340, 1995.
- 3) Yoshimoto K, et al: Allele loss on chromosome 11 in a pituitary tumor from a patient with multiple endocrine neoplasia type 1. *Jpn J Cancer Res* **82**: 886-889, 1991.
- 4) Hosoi E, et al: A pituitary specific point mutation of codon 201 of the Gs $\alpha$  gene in a pituitary adenoma of a patient with multiple endocrine neoplasia (MEN) type 1. *Endocrinol Jpn* **39**: 319-324, 1992.
- 5) Yoshimoto K, et al: Rare mutations of the Gs alpha subunit gene in human endocrine tumors: Mutation detection by polymerase chain reaction-primer-introduced restriction analysis. *Cancer* **72**: 1386-1393, 1993.
- 6) Petty EM, et al: Mapping the gene for hereditary hyperparathyroidism and prolactinoma (MEN 1<sub>Burin</sub>) to chromosome 11q: Evidence for a founder effect in patients from Newfoundland. *Am J Hum Genet* **54**: 1060-1066, 1994.
- 7) Matsuo A, et al: Gigantism in siblings unrelated to multiple endocrine neoplasia: case report. *Neurosurgery* **35**: 952-956, 1994.
- 8) 山田正三ほか: Acrogigantism を呈した兄弟例. 日内分泌誌 **70**: 728, 1994. (抄録)
- 9) Bogglid MD, et al: Molecular genetic studies of sporadic pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* **78**: 387-392, 1994.
- 10) Linquette M, et al: Adénome à prolactine chez une jeune fille dont la mère était porteuse d'un adénome hypophysaire avec aménorrhée-galactorrhée. *Annales d'Endocrinologie* **28**: 773-780, 1967.

- 11) Levine SR, et al: Hypersomatotropism and acanthosis nigricans in two brothers. *Arch Intern Med* **134**: 365-367, 1974.
- 12) 氷室 博ほか: 下垂体腺腫の家族発生. *脳神経外科* **4**: 371-377, 1976.
- 13) Kurisaka M, et al: Growth hormone-secreting pituitary adenoma in uniovular twin brothers: Case report. *Neurosurgery* **8**: 226-230, 1981.
- 14) Jones MK, et al: Familial acromegaly. *Clin Endocrinol* **20**: 355-358, 1984.
- 15) Abbassioun K, et al: Familial acromegaly with pituitary adenoma. Report of three affected siblings. *J Neurosurg* **64**: 510-512, 1986.
- 16) Pestell R G, et al: Familial acromegaly. *Acta Endocrinol* **121**: 286-289, 1989.
- 17) Yuasa H, et al: Familial pituitary adenoma: Report of four cases from two unrelated families. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **30**: 1016-1019, 1990.
- 18) McCarthy MI, et al: Familial acromegaly: Studies in three families. *Clin Endocrinol* **32**: 719-728, 1990.
- 19) Tamburrano G, et al: L'acromégalie familiale. A propos d'une observation. *Revue de littérature. Annales d'Endocrinologie (Paris)* **53**: 201-207, 1992.
- 20) 垣屋 聡ほか: 家族性先端巨大症の一家系. *日内分泌誌* **70**: 669, 1994. (抄録)
- 21) Berezin M, Karasik A: Familial prolactinoma. *Clin Endocrinol* **42**: 483-486, 1995.