

家族性副甲状腺機能亢進症 2 家系における HRPT2 遺伝子変異の解析

吉本勝彦*¹ 水澤典子*¹ 岩田武男*¹
 長尾大輔*² Hossain Md. Golam*¹ 露口 勝*⁴
 佐野壽昭*³ 内野真也*⁵

*¹ 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部分子薬理学分野

*² 同 口腔顎顔面補綴学分野

*³ 同 人体病理学分野

*⁴ 徳島市民病院外科

*⁵ 野口病院外科

はじめに

原発性副甲状腺機能亢進症のほとんどは散発性に認められるが、稀に多発性内分泌腫瘍症 (multiple endocrine neoplasia, MEN) 1 型・2A 型、顎腫瘍を伴う遺伝性副甲状腺機能亢進症 (hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome, HPT-JT)、家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症 (familial hypocalciuric hypercalcemia, FHH)、家族性孤立性副甲状腺機能亢進症 (familial isolated hyperparathyroidism, FIHP) などの遺伝性疾患の一部を形成することがある。

HPT-JT は副甲状腺腫瘍と顎腫瘍の組み合わせで腫瘍性病変を生じる疾患であり、常染色体優性遺伝の形式をとる。HPT-JT においては、副甲状腺腫瘍のうち約 15% に副甲状腺癌を合併する。また、30% の患者の上顎あるいは下顎に骨形成性あるいはセメント質骨形成性線維腫を合併する。その他に腎嚢胞 (10%) やウイルス腫瘍、子宮の腫瘍を伴うことが報告されている。HPT-JT の原因遺伝子は、2002 年に 1q25-q31 に位置する HRPT2 であることが発見された¹⁾。これまでに、HPT-JT 家系の約半数において、HRPT2 の不活化を伴う胚細胞変異が見いだされている。

また HRPT2 の遺伝子産物である parafibromin はほとんどの組織で発現していること、RNA の転写に必要な Paf 1 複合体の構成成分であることが報告されている。

本稿においては、臨床的に FIHP と診断された 1 家系²⁾ と HPT-JT の 1 家系³⁾ について、HRPT2 の遺伝子解析を報告する。

家系 1

家系図を図 1 に示す。発端者 (II-1) : 1978 年 (27 歳時) に多飲、多尿、頸部の腫脹で来院。入院時に高カルシウム血症 (15.2 ~ 17.1 mg/dl) および左側の甲状腺部分に 2 × 2 cm の腫瘍を認めた。左の副甲状腺腫瘍 (9g) を摘出したが、高カルシウム血症は改善せず、術後 40 日と 46 日に右および左の大腿骨の病的骨折を認めた。初回手術後 46 日および 53 日に、第 2 回および 3 回の手術が行われ、右上と縦隔上部に正常サイズの副甲状腺組織を摘出したが、高カルシウム血症は改善しなかった。患者は初回手術後 73 日に呼吸不全のため死亡した。剖検にて肺、胸壁への副甲状腺癌の転移を認めた (図 2)。

II-4: 1994 年に頸部腫瘍と高カルシウム血症 (15.5 ~ 16 mg/dl) で来院。高 intact PTH 血症

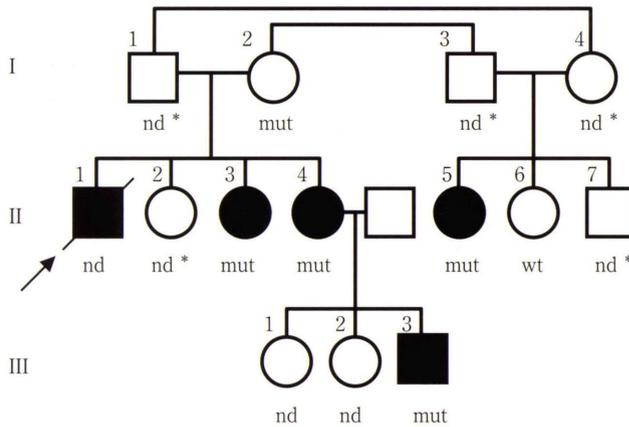
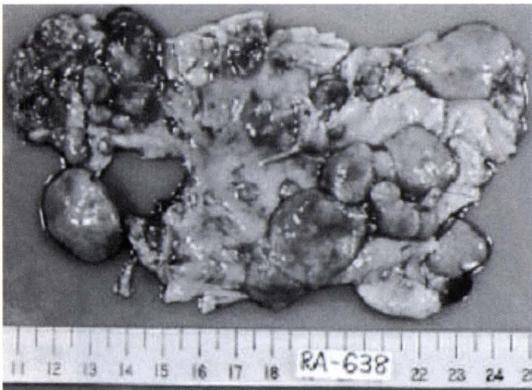
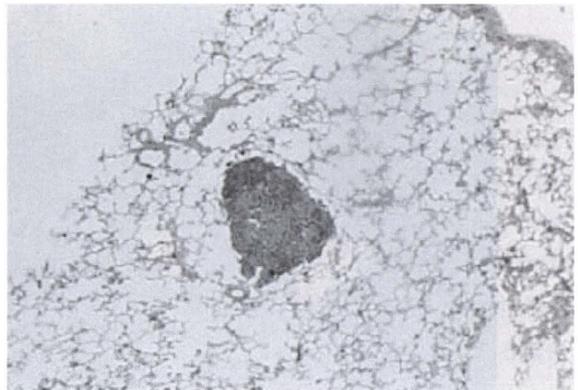


図1 家系1の家系図

黒塗り, 患者; 白抜き, 原発性副甲状腺機能亢進症および顎腫瘍を認めない; *, 生化学的検査・画像診断未施行; 矢印, 発端者; wt, *HRPT2* 変異なし; mut, *HRPT2* 変異あり; nd, 遺伝子検査未施行



A. 壁側胸膜への転移



B. 肺実質への転移

図2 家系1 II-1の副甲状腺癌

(822 pg/mL) および頸部 CT の結果より原発性副甲状腺機能亢進症と診断し, 2 腺の腫瘍を摘出した. 摘出された右上 (5 g) および左上 (0.4 g) の副甲状腺腫瘍は, それぞれ異型腺腫, 腺腫と診断された. 術後はビタミン D およびカルシウムが補充されている.

II-3: 1994 年, 家系員のスクリーニング時に, 原発性副甲状腺機能亢進症であることが判明した

(血清カルシウム 12.7~13 mg/dL, 血清 intact PTH 560 pg/mL). 左下の副甲状腺腺腫 (8.5 g) を摘出した. 原発性副甲状腺機能亢進症の再発は認められていない.

II-5: 家系員のスクリーニング時に, 原発性副甲状腺機能亢進症であることが判明した (血清カルシウム 12.3 mg/dL, 血清 intact PTH 191 pg/mL). 胸部 X 線にて両肺野に多発性小結節陰

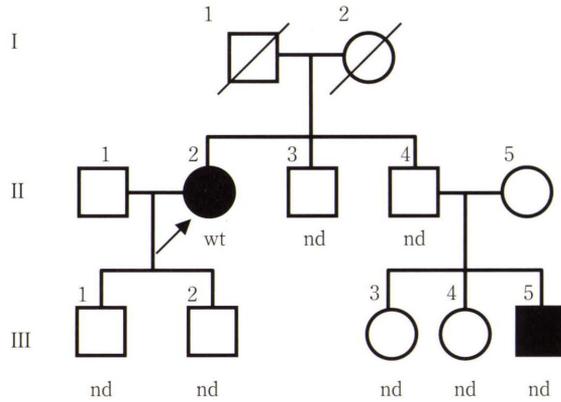
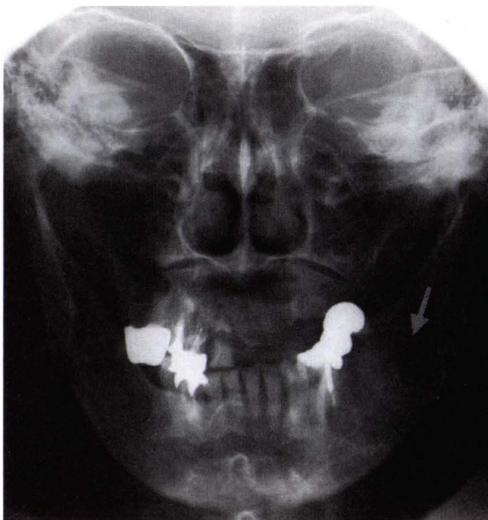
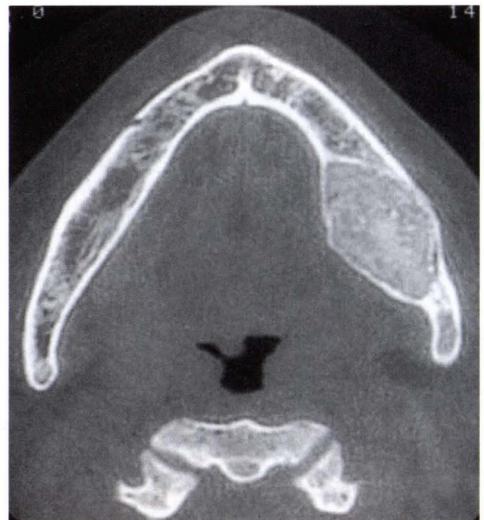


図3 家系2の家系図
略号は図1と同じ



A. X線検査 矢印は腫瘍の位置を示す



B. CT検査

図4 家系2 II-2の顎腫瘍

影を認めたため、副甲状腺癌の肺転移を疑ったが、胸腔鏡下での生検により肺類上皮血管内皮腫と判明した。左下の嚢胞を伴う副甲状腺異型腺腫(1.1g)を摘出した。原発性副甲状腺機能亢進症の再発は認められていない。

III-3: 2004年、尿路結石を主訴に来院。血清カルシウム 13.7 mg/dL, 血清 intact PTH 460 pg/mL,

および右の副甲状腺腫大により原発性副甲状腺機能亢進症と診断した。経尿道的尿管碎石術を施行後、右上の副甲状腺腺腫を摘出した。原発性副甲状腺機能亢進症の再発は認められていない。

どの症例も、下垂体腺腫、腭腫瘍や顎腫瘍は認められなかった。

表 1 家系 1

家系員	年齢		副甲状腺腫瘍	腫瘍		腫瘍の合併
	現在	手術時		LOH	体細胞変異	
II-1	死亡	27	癌			
II-3	46	36	腺腫	-	-	子宮筋腫, 乳癌
II-4	44	34	異型腺腫	-	-	
			腺腫	-	70-73 del	
II-5	39	29	異型腺腫	-	95-102 del	肺類上皮血管内皮腫
III-3	17	17	腺腫	-	-	

HRPT2 の germline mutation : 518-521 del

表 2 家系 2

家系員	年齢		副甲状腺腫瘍	顎腫瘍	腫瘍の合併
	現在	手術時			
II-2	71	53	過形成 (4 腺)	セメント質骨形成性線維腫	子宮筋腫, 甲状腺乳頭癌
III-5	30	19	腺腫		

家 系 2

家系図を図 3 に示す。発端者 (II-2) : 53 歳時 (1987 年) に尿路結石を主訴に来院。血清カルシウム 13.3 mg/dL, 血清 intact PTH 95 pg/mL および 3 腺の副甲状腺腫大にて、原発性副甲状腺機能亢進症と診断した。全副甲状腺摘出および副甲状腺組織の一部の前腕への移植を行った。病理診断では過形成であった。その後、術後はビタミン D およびカルシウムが補充されている。生化学的検査および画像診断にて MEN 1 を示唆する結果は得られていない。54 歳時に、数年前より気づいていた左下顎腫瘍の摘出術を受けた (図 4)。病理診断ではセメント質骨形成性線維腫であった。

III-5: 家系員のスクリーニングの結果、甥 (19 歳) に原発性副甲状腺機能亢進症が認められ、右下の腺腫を摘出した。その後、原発性副甲状腺機能亢進症の再発や顎腫瘍の発生を認めていない。他の家系員 6 名については、原発性副甲状腺機能亢進症を示唆する結果は得られなかった。

方 法

白血球からゲノム DNA を抽出し、HRPT2、MEN 1、FHH の原因遺伝子である CASR の変異の有無を検討した。また、腫瘍における HRPT2 座位のヘテロ接合性の消失 (LOH) および HRPT 2 の体細胞変異を検討した。変異を有する腫瘍については、RT-PCR 後の PCR 産物をプラスミドにクローニングして塩基配列を検討した。

結 果

HRPT2 の胚細胞変異 家系 1 において 518-521 del の胚細胞変異を認めた。この結果フレイム・シフトが生じ、短縮型の parafibromin が生成される (表 1)。家系 2 においては、HRPT2、MEN 1 および CASR には変異を認めなかった (表 2)。

HRPT2 の体細胞変異 家系 1 より得られた 5 個の副甲状腺腫瘍について、HRPT2 の体細胞変異の有無を検討した。このうち 2 個にフレイム・

シフトを生じる変異 (70-73 del および 95-102 del) を認めた (表 1). また, この体細胞変異を有する 2 個の腫瘍から抽出した RNA を解析したところ, 胚細胞変異である 518-521 del と体細胞変異 (70-73 del および 95-102 del) はそれぞれ別々の対立遺伝子上に存在していることを認めた. また, 5 個の腫瘍すべてにおいて *HRPT2* 座位の LOH を認めなかった.

考 察

MEN 1 型に認められる下垂体腺腫や睪内分泌腫瘍, HPT-JT に認められる顎腫瘍の合併がなく, 原発性副甲状腺機能亢進症のみを呈する家系は FIHP と命名されているが, その原因遺伝子は同定されていない. これまでの解析において, 臨床的に FIHP と診断されていても, *MEN 1*, *CASR*, *HRPT2* の胚細胞変異が認められる家系が報告されている. すなわち家族性副甲状腺機能亢進症の家系には MEN 1 型, FHH, HPT-JT の典型的な症状を示さない家系が一部含まれていることが明らかにされている. そこで, 本研究においては, 臨床的に FIHP あるいは HPT-JT と診断された 2 家系において *MEN 1*, *CASR*, *HRPT2* の変異の有無を検討した.

HPT-JT において, 臨床的に重要なことは副甲状腺癌の発症頻度が多いことがあげられる. MEN 1 型では副甲状腺癌の出現頻度が約 1% であるのに対し^{4,5)}, 家族性副甲状腺機能亢進症家系では約 15% に合併する¹⁾. 家系 1 の発端者である II-1 は 27 歳時に副甲状腺癌のために死亡している. 本家系においては, 副甲状腺癌の他に異型性の高い副甲状腺異型腺腫が 2 例に認められている. また, HPT-JT は cementifying fibroma や ossifying fibroma などの良性顎腫瘍を合併する

が, 家系 1 の調査では顎腫瘍の発症は認められなかった. しかし顎腫瘍の出現頻度は約 30% と低いことより, HPT-JT の可能性を考慮し, *HRPT2* の変異を検討したところ, 胚細胞変異を認めた.

MEN 1 型の浸透率が 100% 近いのに対し, HPT-JT では保因者であっても 10~30% は発症が認められない. 家系 1 の I-2 は保因者であるが, 原発性副甲状腺機能亢進症および顎腫瘍の発症は認められていない.

また, 家系 1 における 2 個の副甲状腺腫瘍において, 体細胞変異を認め, しかも胚細胞変異と体細胞変異が別々の対立遺伝子に存在していることを確認した. この結果は, *HRPT2* の両対立遺伝子の機能を消失することにより腫瘍を生じているという, 癌抑制遺伝子のツーヒット説を支持するものである.

家系 2 に関しては, 臨床的に HPT-JT と診断したが, *HRPT2* の変異を認めなかった. Carpten によると 1q26-q31 領域に連鎖が認められる HPT-JT 家系の約半分に, 変異が認められなかったと報告している¹⁾. 家系 2 においては, *HRPT2* のプロモーター領域の解析も行ったが, 変異は検出されなかった.

ま と め

家族性副甲状腺機能亢進症家系において, 副甲状腺癌を併発しやすい HPT-JT を遺伝子解析により鑑別することが望ましい.

文 献

- 1) Carpten JD, et al: Nature Genet 32: 676, 2002.
- 2) Yoshimoto K, et al: Clin Endocrinol 48: 67, 1998.
- 3) Inoue H, et al: Clin Endocrinol 43: 225, 1995.
- 4) 吉本勝彦, 齋藤史郎: 日内分泌会誌 67: 764, 1991.
- 5) Yoshimoto K: J Med Invest 47: 108, 2000.