

## AIP 遺伝子と下垂体腫瘍

吉本 勝彦\* 岩田 武男\* 水澤 典子\* 小野 信二\*

## はじめに

家系員に2名以上の下垂体腺腫症例が認められ、他の内分泌病変を伴わない疾患を familial isolated pituitary adenoma (FIPA) と呼ぶ。FIPA 以外に家族性 GH 産生腺腫 (isolated familial somatotropinomas, IFS) がある。これに加えて AIP (aryl hydrocarbon receptor-interacting protein) 変異を有する家族性下垂体腺腫がある (AIP 遺伝子を同定した Aaltonen らは本疾患を Pituitary adenoma predisposition (PAP) と呼ぶことを提唱している。しかし Korbonits らが提唱する AIP-related FIPA の名称がわかりやすい) (図1)。本稿においては、AIP-related FIPA を中心に概説する。

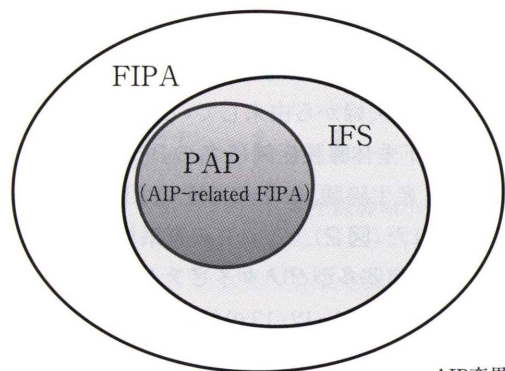
## 1 FIPA の歴史的背景

文献上、1897年に Schwoner が家族性巨人症として報告したのが最初とされる。1932年には、Atkins が1319例の先端巨大症症例のうち8例が家族性であることを報告し、1974年には高い血清 GH 値を確認できた家族性先端巨大症家系が

報告された。最近の FIPA の状況に関しては、2006年の Daly らによる報告が詳しい<sup>1)</sup>。FIPA は下垂体腺腫の約2%を占める。64家系の FIPA 症例のうち、30家系は同じタイプの下垂体腺腫 (homogeneous)、34家系は同一家系内に異なるタイプの下垂体腺腫 (heterogeneous) を有した。さらに IFS は18%の症例に認められた。

## 2 FIPA の臨床的特徴

FIPA は、散発性 (孤発性ともいう) の下垂体腺腫症例に比べて、平均して4年早く診断されている<sup>2,3)</sup>。Homogeneous FIPA の内訳は、GH 産生腺腫 (58.4%)、PRL 産生腺腫 (32%)、非機能性腺腫 (7.2%)、ACTH 産生腺腫 (1.6%)、ゴナドトロピン産生腺腫 (0.8%)、heterogeneous FIPA では



AIP変異

FIPA, familial isolated pituitary adenoma	20%
IFS, isolated familial somatotropinoma	36%
PAP, pituitary adenoma predisposition (AIP-related FIPA)	100%

図1 家族性下垂体腺腫

\* 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

Katsuhiko Yoshimoto: The AIP gene and pituitary tumors.

Department of Medical Pharmacology, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School.

GH 産生腺腫 -PRL 産生腺腫 (42.2%), 非機能性腺腫 -PRL 産生腺腫 (21.7%), 非機能性腺腫 -GH 産生腺腫 (16.9%), GH 産生腺腫 -PRL 産生腺腫 -非機能性腺腫 (8.4%), その他の組み合わせ (10.8%) である。散発性下垂体腺腫と比較すると PRL 産生腺腫が少なく, GH 産生腺腫が多い傾向にある。heterogeneous FIPA に認められる PRL 産生腺腫は散発性腺腫よりも浸潤性が高い。非機能性腺腫は主に heterogeneous FIPA に認められ, 散発性腺腫に比べて浸潤性を示すものが多い。

### ③ FIPA の原因遺伝子の同定

我々は, 巨人症を呈する兄弟例の下垂体腺腫を解析し, 2 人の腺腫に 11q13 アレルのヘテロ接合性の消失 (LOH) を認めた<sup>4)</sup>。欠失アレルは健康な父親由来で, 残存アレル (原因遺伝子の変異が予想される) は巨人症を示した母方の叔父のアレルと同一であった。11q13 領域に位置する *MEN1* には胚細胞変異は認められないことより, *MEN1* 近傍の遺伝子の関与が予想された<sup>5)</sup>。

Soares らは, 8 家系の家族性先端巨大症・巨人症における腫瘍の LOH 解析による欠失マッピングから, 11q13.3 の約 2.21Mb 内に原因遺伝子が存在する可能性を示したが, 同定には至らなかった<sup>6)</sup>。

Vierimaa らはフィンランド北部の家族性下垂体腺腫 3 家系の解析を行った<sup>7)</sup>。家系の系譜をたどると, 3 家系のうち 2 家系は 1763 年と 1770 年生まれの 1 組の夫婦から由来していた。その 1 家系には 11 名の下垂体腺腫症例 (5 名の PRL 産生腺腫, 4 名の GH 産生腺腫, 2 名の GH・PRL 産生腺腫) が確認された (図 2)。これらの家系員に対して, 全ゲノム一塩基多型ゲノタイピングを行い, 原因遺伝子の座位を 11q12-13 の約 7Mb の範囲に限定した。この範囲に存在する 295 種の遺伝子の中から, 下垂体腺腫症例の末梢血細胞における発現が有意に低下している 27 種類を絞り込んだ。このうち *AIP* 遺伝子 (別名 *XAP2/ARA9*) において, 2 家系の下垂体腺腫症例において c.40C>T (p.Q14X)

の変異およびイタリアの GH 産生腺腫の兄弟例において c.910C>T (p.R304X) 変異を認めた。これらの下垂体腺腫では *AIP* 領域の LOH が認められたため, *AIP* が原因遺伝子の 1 つであることが示された。

### ④ FIPA 家系における *AIP* 変異

211 家系の FIPA (127 家系の homogenous FIPA と 84 家系の heterogeneous FIPA) の検討では, *AIP* 変異は 20.4% にしか認められない<sup>2, 3)</sup>。homogenous FIPA においては 29 家系, heterogeneous FIPA では 14 家系に変異が認められる。GH 産生腺腫家系のみ (IFS) に限ると 36.1% に変異がみられる。PRL 産生腺腫家系, ACTH 産生腺腫家系, ゴナドトロピン産生腺腫家系では変異が認められていない。

両親に胚細胞変異を認めず, 発端者から胚細胞変異が認められる *de novo* 変異は 1 例報告されている。78% の症例が 30 歳前までに, 11.5% が 30 歳代に診断されている。最も早期に診断されたのは 6 歳で, この時すでに 30mm 大の GH 産生腺腫を有していた。

*AIP* 変異を有する GH 産生腺腫の 36% で巨人症を示す。また腺腫のサイズが大きく鞍外進展を示すものが多い, 血清 PRL 高値を示す症例が多い, 再手術が必要な症例が多い, などの特徴を有する。また組織学的には sparsely granulated type がほとんどを占める。

浸透率は 20 ~ 30% とされている。散発性下垂体腺腫と診断されている症例で変異が検出されることは, この低い浸透率を反映している。

創始者変異 (ある集団の最初の 1 人の変異が子孫集団に広がっているもの) は, フィンランド, 北部アイルランド, イタリアで見られる。北部アイルランドの巨人症患者であった Charles Byne (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おり, Chahal らはその歯からゲノム DNA を抽出し, *AIP* 遺伝子の c.910C>T (p.R304X) 変異を同定した。*AIP* 遺伝

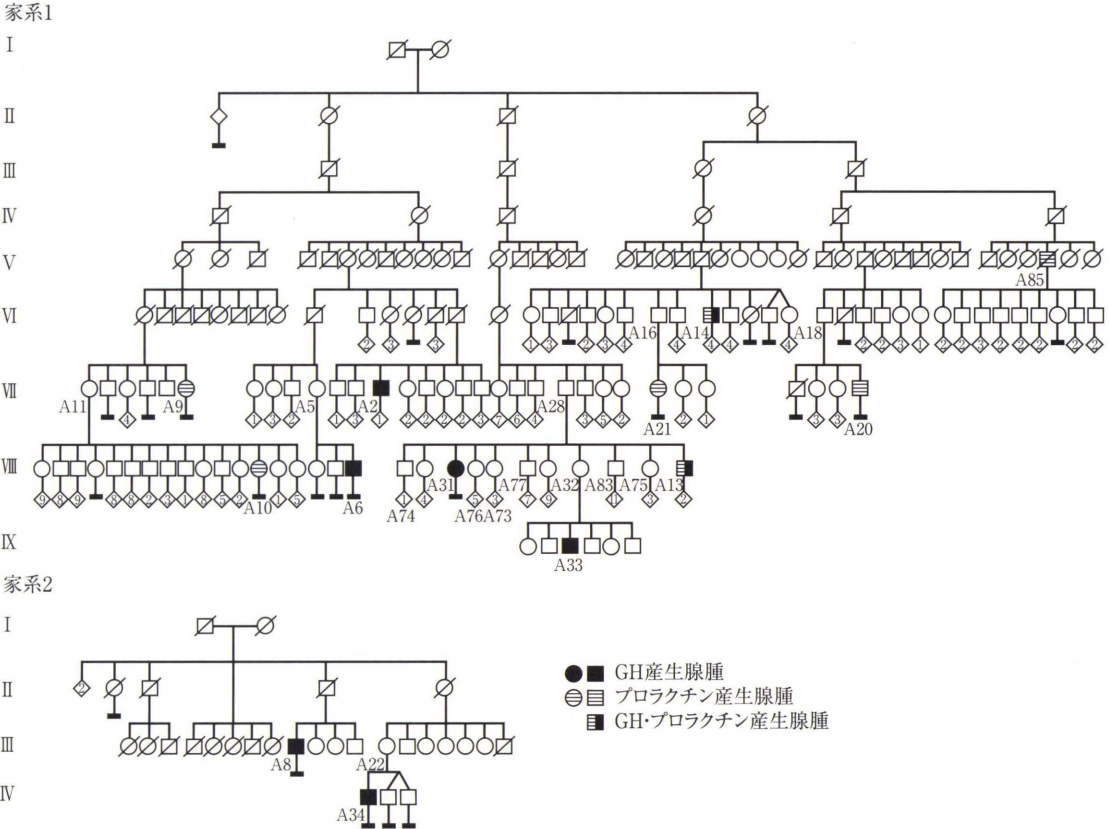


図2 北部フィンランドのFIPA家系(文献7の図を一部改変)

子近傍のハプロタイプは、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(57~66世代前, 1425~1650年前)に由来していることがわかった<sup>8)</sup>。

Kasukiらは、AIP免疫染色はKi-67染色よりも有用な浸潤性を示すマーカーであること、AIP蛋白発現が低いとソマトスタチン・アナログに反応しにくいことを示した<sup>9)</sup>。Jaffrain-Reaらは、GH産生腺腫において、ソマトスタチン・アナログはGsa変異の有無に関わらずAIP発現を増強すること、腺腫でのAIP低発現は浸潤性や鞍外進展と正の関連があることを示した<sup>10)</sup>。

AIP変異を有するGH産生腺腫は、ソマトスタチン・アナログに対して、比較的抵抗性を示す<sup>2)</sup>。AIP変異陽性細胞ではソマトスタチン受容体1-3および5の発現減少は認められず、AIPはZAC1

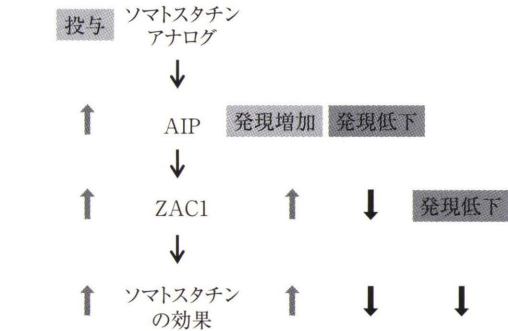


図3 ソマトスタチンのGH産生腺腫縮小効果に対する仮説  
ソマトスタチンはAIP, ZAC1を介して効果を発揮する。  
Trends Endocrinol Metab, 24 : 238-246, 2013  
の図を一部改変

(別名LOT1/PLAGL1, ソマトスタチンの効果を増強する作用を持つ)発現を誘導し、AIP発現抑制はZAC1発現を減少させる<sup>11)</sup>(図3)。

## ⑤ 散発性下垂体腺腫における AIP 変異

フィンランド北部で散発性 GH 産生腺腫と診断された 45 例のうち、7 例に AIP の胚細胞変異を認めた<sup>7)</sup>。しかし、我々の 40 例の散発性 GH 産生腺腫の解析においては、AIP 胚細胞変異を認めなかった<sup>12)</sup>。その後、460 例の下垂体腺腫症例のうち 9 例 (2%) に、148 症例のうち 1 例に、443 症例のうち 16 例 (3.6%) と変異の頻度は低いとの報告がある<sup>2)</sup>。

一方、散発性下垂体腺腫における AIP の体細胞変異は認められていない<sup>12)</sup>。

## ⑥ 若年者における AIP 変異

フィンランドからの初報では、35 歳以下での 15 症例中 6 例 (40%) に AIP 胚細胞変異が認められた<sup>7)</sup>。その後、30 歳以下で 163 例中 19 例 (11.7%)、18 歳以下で 39 例中 8 例 (20.5%)、18 歳以下で 23% と比較的高頻度に変異を認めている報告がある一方、18 歳以下で 36 症例中 2 例 (5.6%) という報告がある<sup>2)</sup>。このように若年で発症した散発性下垂体腺腫症例における胚細胞変異の頻度は報告者によって異なる。

## ⑦ AIP 変異の種類

これまでに 113 種類の AIP 遺伝子変異が報告されている<sup>3)</sup>。このうち 52 種類の変異は発病性を有する (pathogenic) と考えられている (文献 3 表 1)。ほとんどは中途終止コドンを起こす変異や大きなゲノムの欠失により、正常サイズの AIP 蛋白ができなくなる。発病性が少ない変異は、「健常者においても認められるもの」、「下垂体腺腫で LOH が認められないもの」、「*in vitro* assay で正常を示すもの」、「家系において変異と下垂体腺腫症例が一致しないもの」などが挙げられる。特にミスセンス変異の場合、発病性と関連するかの判断は難しい。

AIP 遺伝子には、変異のホットスポットが数カ所ある<sup>2, 3)</sup>。多くは CpG の配列を示す部位

で、c.40C>T (p.Q14X)、c.241C>T (p.R81X)、c.811C>T (p.R271W)、c.910C>T (p.R304X)、c.911G>A (p.R304Q) などが挙げられる。

## ⑧ AIP 変異のスクリーニング

変異スクリーニング対象者の候補は、1) 2 名以上の下垂体腺腫症例を有する家系で、多発性内分泌腫瘍症 1 型や Carney complex の症候を示さないもの (約 20% に変異陽性)、2) 30 歳以前に macroadenoma として診断された症例 (約 12% に変異陽性)、3) 18 歳以前に下垂体腺腫と診断された症例 (約 20% に変異陽性) である<sup>3)</sup>。

AIP 変異陽性の FIPA 家系において変異を引き継ぐ可能性がある家系員に対しては、4 歳頃から変異の有無を検討すべきとの考えがあるが<sup>3)</sup>、統一された見解はない。

血清ホルモン値の異常を認めない変異陽性小児症例では、鎮静を必要としなくなる 10 歳頃より 5 年毎に MRI を撮ることが勧められている。成人の場合は、ホルモン基礎値の測定と MRI 撮影を行い、その後毎年 1 回、血清ホルモン値を測定する。30 歳を越えると検査の頻度を減らす。

## ⑨ 自験例

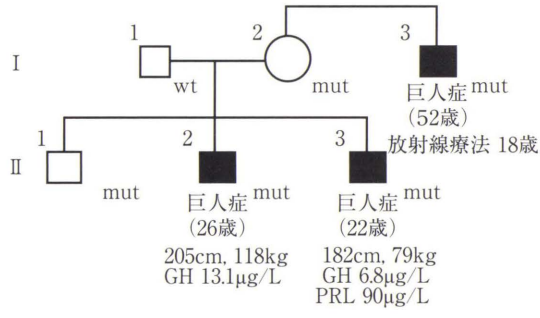
我々は、巨人症を呈する兄弟例<sup>4)</sup>の下垂体腺腫について解析し AIP の胚細胞変異 (c.286\_287delGT, p.V96PfsX32) を検出した (図 4)<sup>12)</sup>。この家系においては、遺伝子変異を有する母親や長兄には GH 産生腺腫の症候が認められず、浸透が不完全であることを示している。また、三男の下垂体腺腫に *MEN1* の体細胞変異が認められた。この腫瘍では AIP および *MEN1* がともに両アレルとも不活化されていることを示す。最近、父親と叔父が先端巨大症の家族歴を有する高校生の先端巨大症症例において、発病性を有する AIP 胚細胞変異を検出した。

散発性 GH 産生腺腫症例で認めた p.V49M は、腺腫で LOH を伴わないことから発病性を有さない変異と考えている<sup>12)</sup>。また、腫瘍最大径が 40mm

を超える散発性下垂体腺腫の26症例(7~49歳)のうち、2例で発病性を有すると考えられる変異と腺腫におけるLOHを認めた。2名とも小児例であった。

10 AIP遺伝子

AIP 遺伝子は11q13.3に位置し、6エクソンより構成され、330個のアミノ酸からなる蛋白をコードする。N末端側にFK506-binding protein (FKBP) 相同領域があり、C末端側には蛋白間相互作用を担う3個の tetratricopeptide repeats (TPR)が存在する<sup>2)</sup>(図5)。AIPは immunophilin であるFKBP 51およびFKBP 52と構造が類似している。多くの immunophilin はFK506のような免疫抑制薬にて peptidyl-propyl cis-trans isomerase 活性が抑制されるが、AIPは isomerase 活性やFK506に対する親和性を有さない。AIPは程度の差こそあれ、ほとんどの組織で発現している。AIPは細胞質で aryl hydrocarbon receptor (AHR, アリール炭化水素受容体, 別名ダイオキシン受容体), HSP90, シャペロン補助因子である p23 と複合体を形成する(図5)。ダイオキシン



AIP: c.286\_287delGT, V96PfsX32

図4 家族性GH産生腺腫家系におけるAIP変異II-2およびII-3の腺腫においてMEN1およびAIPが位置する11q13領域のLOHを認めた。さらにII-3の腺腫にMEN1の不活化を伴う体細胞変異が認められた。wt, 野生型; mut, 変異

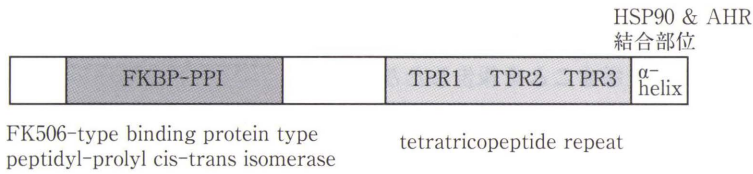
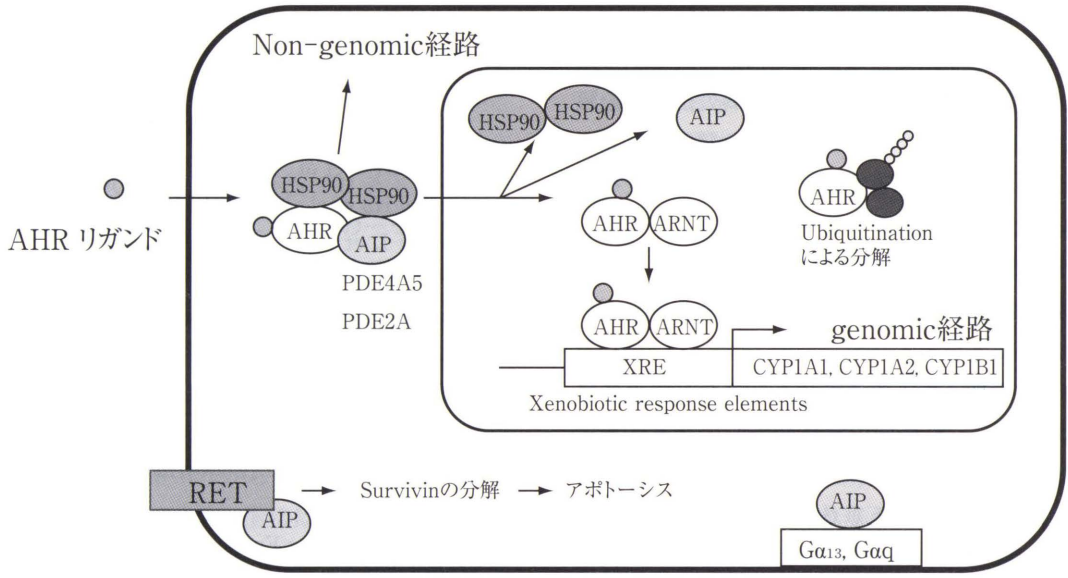


図5 AIPの構造と機能およびAHRシグナリング経路

などのリガンドが AHR に結合すると, HSP90 のダイマーと AIP が複合体から遊離して, AHR は核に移行し, AHR nuclear translocator (ARNT, 別名 HIF1 $\beta$ ) とヘテロ二量体を形成して, ゲノム上の xenobiotic response element (XRE) に結合し, 薬物代謝酵素遺伝子や IL-22 などのサイトカイン遺伝子発現を調節する.

AIP と相互作用する蛋白として, phosphodiesterase (PDE) 4A5, PDE2A, PPAR- $\alpha$ , survivin, RET, ER $\alpha$ , THR $\beta$ 1, TOMM20, EBNA-3, G $\alpha$ 13, G $\alpha$ q などが報告されている. cAMP 刺激が GH 分泌と細胞増殖を促すことから, cAMP 分解酵素である PDE4A5, PDE2A や G $\alpha$ 13 は注目すべきパートナーであるが, 病態との関連性は不明である. 最近, Formosa らは, AIP は cAMP 産生誘導を抑制すること, この抑制には AIP と PDE の相互作用は関与しないことを報告した<sup>13)</sup>.

## II Aip ノックアウトマウス

Aip ホモノックアウトマウスは, 頭部や四肢への血流減少が原因と考えられる胎生致死を示す. また両大血管右室起始症, 心室中隔欠損症, 心膜浮腫を伴うことから, AIP が心臓の発生に重要な役割を担うことを示唆する. また AIP 発現量を低下させたマウスでは, *Ahr* や *Arnt* ノックアウトマウスで認められる静脈管開存を有する. この結果は, 発生における AHR のシグナルに AIP が必須であることを示す.

Raitila らは, *Aip* ヘテロノックアウトマウスに 6 カ月の時点で高率に下垂体腫瘍が生じること, 腫瘍では *Aip* の両アレルが不活化していること, 15 カ月では 100% に下垂体腺腫 (そのほとんどは GH 産生腺腫であるが, GH・PRL 産生腺腫, PRL 産生腺腫, ACTH 産生腺腫も認められる) を生じること, 腺腫を有するマウスは血清 IGF-1 値の高値, 臓器重量の増加を示すことを報告した<sup>14)</sup>.

## おわりに

AIP-related FIPA の臨床的特徴および AIP 遺伝子変異を中心に概説した. 今後, AIP 遺伝子診断が本疾患の早期発見に寄与する可能性がある. 治療法は散発性下垂体腺腫に対するのと同じであるが, AIP-related FIPA 症例では治療に抵抗性を示す症例が多いことに留意する必要がある. また, FIPA 家系の 80%, IFS の 60% は AIP 遺伝子変異が陰性であり, 別の原因遺伝子の関与など今後の検討が必要である.

## 文 献

- 1) Daly AF et al : J Clin Endocrinol Metab 91 : 3316, 2006.
- 2) Beckers A et al : Endocr Rev 34 : 239, 2013.
- 3) Martucci F et al : J Endocrinol Invest 35 : 1003, 2012.
- 4) Yamada S et al : J Clin Endocrinol Metab 82 : 239, 1997.
- 5) Tanaka C et al : J Clin Endocrinol Metab 83 : 960, 1998.
- 6) Soares BS et al : J Clin Endocrinol Metab 90 : 6580, 2005.
- 7) Vierimaa O et al : Science 312 : 1228, 2006.
- 8) Chahal HS et al : N Engl J Med 364 : 43, 2011.
- 9) Kasuki L et al : Endocr Relat Cancer 19 : L25, 2012.
- 10) Jaffrain-Rea ML et al : Endocr Relat Cancer 20 : 753, 2013.
- 11) Chahal HS et al : J Clin Endocrinol Metab 97 : E1411, 2012.
- 12) Iwata T et al : Clin Endocrinol (Oxf) 66 : 499, 2007.
- 13) Formosa R et al : Endocr Relat Cancer 20 : 495, 2013.
- 14) Raitila A et al : Am J Pathol 177 : 1969, 2010.