

家族性下垂体腺腫を呈した1家族の遺伝子解析

山田正三*1 吉本勝彦*2 佐野寿昭*3

高田浩次*4 板倉光夫*5 臼井雅昭*6 寺本 明*7

*1 虎の門病院脳神経外科医長

*2 徳島大学医学部臨床分子栄養学助教授

*3 徳島大学医学部第一病理学教授

*4 虎の門病院脳神経外科医員

*5 徳島大学医学部臨床分子栄養学教授

*6 虎の門病院脳神経外科部長

*7 日本医科大学脳神経外科教授

はじめに

家族性下垂体腺腫は通常多発性内分泌腫瘍症1型(MEN1)で認められる¹⁾。MEN1は常染色体優性遺伝の形式をとり、その原因遺伝子は第11染色体長腕13領域(11q13)上にあることが連鎖解析より明らかとなった²⁾。また近年孤発性下垂体腺腫においても時に11q13領域に欠失が認められることが報告されている³⁾。一方MEN1に属さない家族性下垂体腺腫が稀ながら報告され⁴⁾、独立した疾患群の可能性が示唆されてきたが、その遺伝学的背景は現在のところ不明である。今回我々はMEN1に属さない家族性先端巨大症の1家系を経験しその遺伝子解析を行ったので報告する。

1. 対象と方法

3兄弟の次男、三男およびその伯父(母方)の計3人が先端巨大症を呈し、今回この3人と長男および両親の計6人を対象とした。

(次男) 26歳。10歳頃より急激な身長増加を認め1993年11月当院入院。理学的には先端巨大症(身長204.5cm, 体重117.5kg)を呈し、GH基礎値13.1 $\mu\text{g/L}$ 、IGF1値888.4 $\mu\text{g/L}$ 、

PRL 3.8 $\mu\text{g/L}$ 。GHはTRH負荷(17.2→31.5)、GRF負荷(14.2→25.6)で増加しプロモクリプチン投与で軽度抑制(14.2→9.1)された

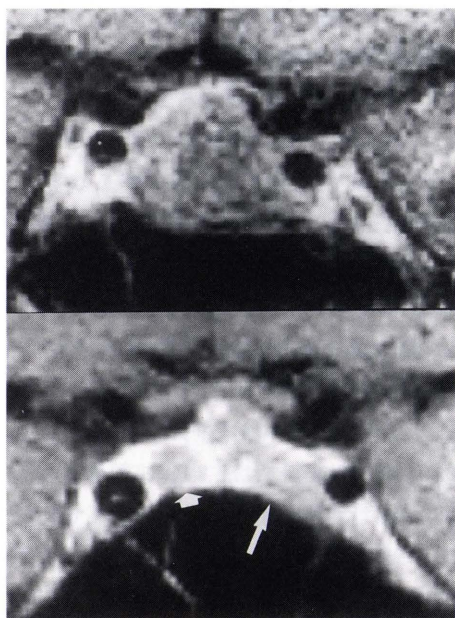


図1 術前造影T₁強調MRI

上(次男)、下(三男)。次男では軽度鞍上伸展と左海綿静脈洞浸潤を伴う腫瘍が認められる。三男では正中～左へ伸展する腫瘍(↑)とこれより小さい右側に位置する(▲)計2個の腫瘍が認められる。

が100 gGTTでは抑制されなかった。腫瘍は軽度鞍外伸展を伴うinvasive macroadenomaであった(図1上)。同年12月8日経蝶形骨洞的腫瘍摘出術が施行された。

(三男) 22歳。身長181.5 cm, 体重78.5 kg.

GH基礎値6.8 $\mu\text{g/L}$, IGF 1値867.1 $\mu\text{g/L}$, GHは100 gGTTで抑制されず, TRH, GnRHに無反応でGRH負荷で増加が認められた(5,7→12,3)。本例ではPRL基礎値が90.0 $\mu\text{g/L}$ と高くTRH負荷で軽度増加が認められた(92,4→

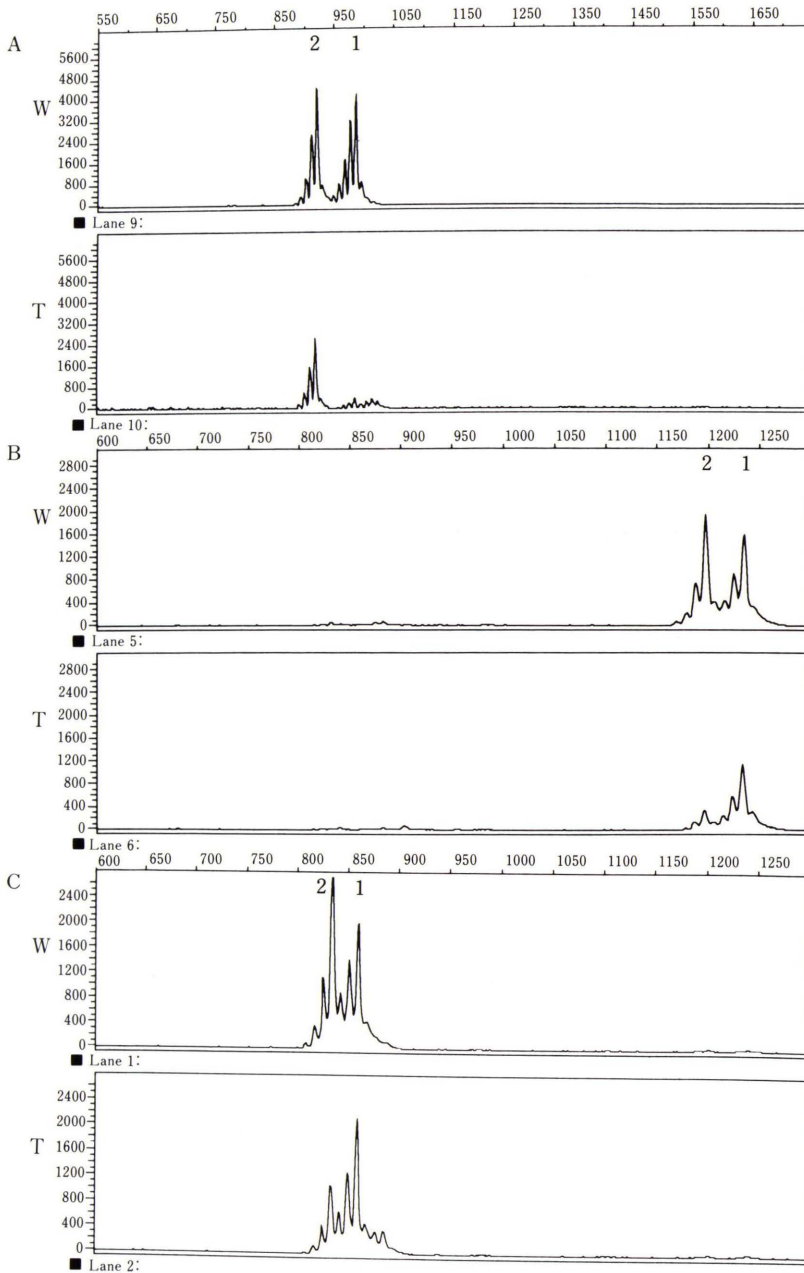


図2 次男における白血球(W)および腫瘍(T)でのPYGM(A), D11S534(B), D11S527(C)のPCR産物のエレクトロフォレトグラム。No 1, 2は各々のアレルに対応し各々のマーカーでLOHが存在することを示している。

121.8). MRI上2個の腺腫が疑われた(正中～左側に1個, 右側に1個)(図1下). 1994年3月2日手術が行われ同時に連続性のない2個の微小腺腫が確認された.

(伯父) 52歳. 理学的には先端巨大症(身長187cm, 体重92.1kg). 18歳の時, 上記診断(GH 15前後)にて局所放射線療法を数回受けた. 現在GH基礎値0.6 μ g/L, IGF1値189.1 μ g/Lと正常でMRI上もトルコ鞍拡大とempty sellaの状態ではあるが, 明らかな腺腫像は認められなかった. 以上3症例とも血漿Ca, P, インスリン, グルカゴン, ガストリン, PTHは正常範囲で頸部エコー, 腹部エコー, 腹部CT等で腺腫瘍, 副甲状腺過形成を示唆するいずれの所見も得られなかった. また長男・両親でも同様の検査が施行されたが, 下垂体腫瘍および他のMEN1で認められる病変の合併を示唆する所見は得られな

かった.

2. 組織学的・遺伝子解析

2兄弟より得られた計3個の腫瘍に関し光顕, 免疫組織化学, 電顕的検討が加えられた. 一方2個の腫瘍(三男の右側腫瘍では腫瘍が小さく凍結組織が得られなかった)よりDNAが抽出され患者白血球より抽出したDNAと比較しヘテロ接合性の消失の有無がマイクロサテライト多型を使用し検討された. 同時に長男・両親・伯父の白血球よりDNAが抽出され各々ハプロタイプの解析が行われた. 使用マーカーはMEN1領域に近い9個のサテライトマーカー(D11S480, D11S457, D11S449, PYGM, D11S913, D11S1889, D11S987, D11S534, D11S527)⁵⁾が使用され同時に1p31~36, 2p, 3, 4, 6p, 7, 9p21~22, 12p, 19に関してマイクロサテライト解析が行われた(マイクロサテライト解析の詳細は本特集号吉本らによる別項を参照されたし).

3. 結果

病理組織所見 次男から得られた腫瘍は嫌色素性腺腫で, GHのみに陽性像を認めsparsely granulated GH cell adenomaであった. 一方三男の2個の腫瘍は, 正中～左側のものが好酸性一部嫌色素性腺腫でGH, PRLに陽性でGH and PRL cell adenomaで右側のものが嫌色素性腺腫でGHのみ陽性でsparsely granulated GH cell adenomaと診断された.

腫瘍におけるLOHの解析 1p31~36, 2p, 3, 4, 6p, 7, 9p21~22, 12p, 19上のマイクロサテライト解析については, いずれも白血球より得られたDNAとの比較でLOHは認められなかった. 一方11q13領域に関しては次男, 三男ともに腫瘍においてD11S457, D11S449, PYGM, D11S534, D11S527(図3)のマーカーでLOHが認められた.

11q13領域のハプロタイプ解析(図3) 同様の9マーカーを使用し6人での白血球より得られたDNAについてハプロタイプ解析を行ったが,

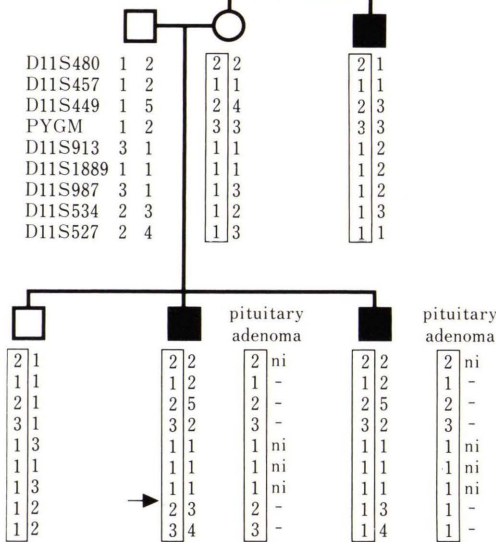


図3 11q13領域のハプロタイプ解析
 検討された6例の結果を示している. 各症例でのハプロタイプは検討された9マーカーに対して示されている疾患の伝達と関連があるハプロタイプを□で囲んである. また矢印は組換えが生じた部位を示している. 同様に次男, 三男における腫瘍でのLOH解析の結果も示されているがLOHがいずれも父親から伝達されたアレルに局限しているのが明らかである. -: LOH, ni: ホモ接合性のために情報が得られない

両親で4種のハプロタイプが確認された。その内“212311111”のタイプは伯父および3人の兄弟全例で認められた(次男ではD11S987とD11S534の間で組み換えが認められる)。さらに興味深いことに、腫瘍で認められたアレルの欠失はいずれも疾患と無関係な父親より受け継いだアレルにのみ認められた。

4. 考 察

MEN1に家族性下垂体腫瘍が合併することはよく知られている。本例では詳細な生化学的検討、画像診断により53歳のacrogiantismを呈した伯父を含め検討された6人のいずれにもMEN1を疑わせる所見がないこと、またMEN1では約80%の症例で40歳代までに症状が出現し大半で副甲状腺機能亢進症を呈すること¹⁾を考慮すると本家系はMEN1の不全型とは考えにくく、従来から報告が散見されるMEN1とは関係のない家族性下垂体腫瘍疾患群⁴⁾に属するものと考えられる。本疾患は過去19家系43症例の報告があり、MEN1に合併する下垂体腺腫に比しacromegalyおよびacrogiantismの占める割合が高いのが特徴と考えられている。ただし43症例中2個以上の多発性下垂体腺腫を認めた症例の報告はなく、我々の症例がMEN1と関連のない家族性下垂体腺腫で多発性下垂体腺腫を呈した最初の報告例と考えられる。

本疾患の遺伝形式に関しては現在明らかではない。Pestellらは不完全な浸透度を有する常染色体優性遺伝であると報告し⁶⁾、松野らはacrogiantismを呈した姉妹例の腫瘍のGs α 遺伝子の検討より本GH産生腺腫発生にGs α 遺伝子の活性化は関与していないと報告している⁷⁾。最近Benlianらは同様の家族性下垂体腺腫家系の白血球の11q13領域のハプロタイプの解析より本疾患にMEN1遺伝子は関与しないと報告している⁸⁾。しかしながら癌抑制遺伝子の腫瘍発生における意義を検討するには白血球からのDNAの解析のみならず腫瘍でのDNAとの比較検討によるLOHの有無の検討が必要である。今回我々は11

q13領域の腫瘍におけるLOHを9個のサテライトマーカーを使用し検討した結果、臨床上是MEN1とは独立した疾患と考えられた本症の2例ともに11q13領域のLOHが認められた。また6人のハプロタイプの解析より母親と同じハプロタイプが3兄弟および伯父(母親の弟)で認められた。そしてその内長男・母親では下垂体腺腫が認められないことよりMEN1遺伝子が本疾患の原因遺伝子であるならば、浸透度が不完全である可能性が示唆される。一方、現時点では本症の原因遺伝子は11q13領域以外の他の染色体部位に位置する可能性も否定できない。しかしながら両腫瘍において認められた11q13領域のLOHはいずれも疾患と関係のない父親より伝達されたアレルにのみ認められたことは、11q13領域におけるMEN1遺伝子あるいはこの領域に位置する他の抑制遺伝子の不活性化が本症での下垂体腺腫発生に重要な役割を果たしているものと考えられた。将来MEN1原因遺伝子がクローニングされれば、本患者の胚細胞レベルおよび腫瘍より抽出したDNAについての変異の有無などの比較検討を行うことで、本症で認められた11q13領域のLOHの腫瘍化に果たす役割がより明らかになるものと思われる。

文 献

- 1) 吉本勝彦, 他: 日本内分泌学会誌雑誌, 67: 764, 1991.
- 2) Larsson, C. B., et al.: Nature, 332: 85, 1988.
- 3) Boggild, M. D., et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab., 78: 387, 1994.
- 4) 吉本勝彦, 他: 日本臨床, 53: 2691, 1995.
- 5) James, M. R., et al.: Nature Genet., 8: 70, 1994.
- 6) Pestell, R. G., et al.: Acta Endocrinol., 121: 286, 1989.
- 7) Matsuno, A., et al.: Neurosurgery, 35: 952, 1994.
- 8) Benlian, P. S., et al.: Eur. J. Endocrinol., 133: 451, 1995.