

家族性下垂体腫瘍の基礎と臨床

吉本 勝彦

徳島大学医学部分子栄養学

はじめに

下垂体腫瘍の家族発生は、多発性内分泌腫瘍症1型(multiple endocrine neoplasia type 1, MEN1)がほとんどを占め、一部にMEN1と関連が認められない家族性下垂体腫瘍や成長ホルモン産生腫瘍を伴うCarney complexが存在する。本稿ではMEN1に伴う下垂体腺腫および家族性下垂体腫瘍について概説する。

1. MEN1に伴う下垂体腺腫

1) MEN1の疫学および臨床像

MEN1は、下垂体、副甲状腺、膵に腫瘍性病変が認められ、常染色体優性遺伝の形式をとる腫瘍性遺伝性疾患である。我が国の集計によると、MEN1症例は1966年から1995年の間に143例が報告され、このうち家族歴が明らかなのは27家系59症例で、残りの84例は検討した限り家族歴は不明である¹⁾。このうち、副甲状腺腫瘍は89%、膵内分泌腫瘍は67%、下垂体腫瘍は62%に認められる。この他、副腎皮質腫瘍が20%、甲状腺腫瘍が13%、カルチノイドが8%、脂肪腫が5%に認められる。欧米における下垂体腫瘍の頻度は15-65%と報告者間で大きく異なる。剖検例を含めるか否かなど、対象とする症例の差により異なるものと思われる。我が国においては、下垂体病変のうち非機能性と考えられる腺腫が最も多く46%（無症候28%、視野障害17%、下垂体機能低下症1%）を占め、残りをGH産生腺腫(27%、うち先端巨大症26%、巨人症1%)、プロラクチン産生腺腫(20%)、ACTH産生腺腫(7%)が占める。これらはいずれも臨床診断によるものである。

この集計はMEN1遺伝子の胚細胞変異の有無には基づいておらず、臨床診断でMEN1と報告された例を対象としている。このため、家族歴を有さない症例においては、偶然に2つの内分泌腫瘍が合併しているphenocopy(表現型模写)の可能性がある。欧米ではMEN1の頻度は10万人あたり2-10人と推定されている。上記の結果は、我が国のMEN1は欧米に比べて低頻度である可能性を示しているが、信州大学による長野県地方における頻度の調査や、MEN1遺伝子の発見後、多くの症例が報告されてきていることから、我が国においても稀な疾患ではないと考えられる。

MEN1の浸透率は一般的に高いと報告されている。

Bassettらの、40歳では98%、60歳までには100%の浸透率を示すとの報告がある。それに対して、一部には50歳で50%という比較的低い浸透率の報告もある。

MEN1症例の死因は消化性潰瘍による出血、穿孔が大部分を占めていたが、H₂ブロッカーやプロトンポンプ阻害薬の出現により減少している。この他に膵内分泌腫瘍および悪性カルチノイドなどの悪性腫瘍に伴う悪液質があげられる。

2) 下垂体腫瘍の病理

我が国のMEN1症例の下垂体腫瘍の病理所見では、腺腫が84%に、過形成が14%に認められる²⁾。2%は組織型が不明である。悪性例は報告されていない。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ている。過形成の原因については、一部に膵内分泌腫瘍やカルチノイドにおける異所性GHRH産生の有無が検討されているが、詳細な検討は行われていない症例が殆どである。我が国では非機能性腺腫(54%)が多いのに対して、外国の報告ではプロラクチン産生腺腫(56-63%)の頻度が高く、非機能性腺腫は8-23%と頻度が低い。我が国の症例では臨床的に非機能性腺腫と診断され、しかも免疫組織診断がなされていないのも多いことから、免疫組織診断による詳細な検討がなされた成績とは単純に比較できない。このため非機能性腺腫には男性のプロラクチン産生腺腫が含まれている可能性も考えられる。

MEN1において、同一組織内での腫瘍の多発例は副甲状腺、膵では高頻度で認められるが、下垂体腺腫の多発の報告は非常に少ない。我々は異所性GHRH産生膵腫瘍を伴ったMEN1症例に認められた下垂体腫瘍の術後の組織学的検査において、GH産生腺腫とnull cell adenomaの2個の腺腫が存在することを見いだした。最近、英国のグループから、術前にMRIにて2個の下垂体腫瘍が検出されたとの報告がある。

3) MEN1遺伝子

第11染色体長腕13領域(11q13)に位置し、癌抑制遺伝子であるMEN1遺伝子の胚細胞変異は約90%のMEN1症例に認められ、腫瘍においては、もう一方の対立遺伝子の欠失(LOH)が認められる。特に変異頻度が高いhot

spotは存在せず、エクソン2から10まで広範囲に変異が認められる。これまでのMEN1遺伝子の胚細胞変異は22%がナンセンス変異、48%がフレームシフトを生じる欠失あるいは挿入、8%がインフレームの欠失または挿入、5%がスプライシング部位の変異、17%がミスセンス変異である⁹⁾。MEN1遺伝子領域が広範囲に胚細胞レベルで欠失している症例が1例に報告されている。また、父や母には変異が認められず、その症例に新たに生じたde novoの変異が10%に認められた。この変異は次世代に伝えられる。変異の種類には多様性があり、また部位も散在している。コドン83および84、コドン119、コドン209-211、コドン514-516の変異は比較的高頻度に認められ全体の19%を占める。変異が検出されない症例においては、プロモーター領域の変異、エクソンからかなり離れた部位のスプライスに關与する塩基の変異、大きな欠失の存在の可能性は否定できないが、プロモーター部位の変異は報告されていない。変異の部位や種類と臨床症状の間に明らかな関連は認められない。腫瘍の種類や重症度などの表現型に関しては、同じ変異を有しても、家系間や同一家系内の構成員においても大きく異なることから、他の腫瘍抑制遺伝子や癌遺伝子の体細胞変異や修飾遺伝子の変化が個々の症例の病変の経過に影響を与えている可能性がある。

腫瘍組織においてはMEN1遺伝子の胚細胞変異および副甲状腺、膵、下垂体腫瘍ともに11q13領域のヘテロ接合性の消失(LOH)が認められる。当初、下垂体腫瘍では11q13のLOHは認められないとされていたが、我々が初めてGH/PRL産生下垂体腺腫においてLOHの存在を明らかにした。また1症例において副甲状腺、膵、下垂体の3内分泌腺腫瘍ともに11q13領域の共通したアレルが欠失していることを明らかにし、下垂体も他の2腺と同じ機序で腫瘍化する可能性を示した。

4) Meninの機能

MEN1遺伝子産物であるmeninは主に核に局在する。MeninはJunDと複合体を形成し、JunDによる転写を抑制することが報告されている。Meninは下垂体、副甲状腺、膵内分泌細胞のみならず、広範な組織で発現している。Meninの機能が詳細に解明されれば、3内分泌腺に腫瘍が限局して発生する機構が明らかになる可能性がある。

5) Prolactinoma variant of MEN1

原発性副甲状腺機能亢進症(88-100%)およびプロラクチノーマ(37-75%)が高頻度を示し、一方ガストリノーマは25-12%と低頻度を示すprolactinoma variant of MEN1と呼ばれる3家系が北米で報告されている。3家系のうち2家系は、Y312XおよびR460Xの変異を有していること、もう1家系は、変異は検出されないが、MEN1領域と強く連鎖していることが報告されている。

我々は5人の保因者のうち4人がプロラクチノーマを初発症状とした家系を認めた⁹⁾。このため、当初は家族性プロラクチノーマの可能性を考えていたが、遺伝子変異検討の結果、まれなMEN1のタイプであることが判明した。MEN1の初発症状としては原発性副甲状腺機能亢進症によるものが最も多いが、本家系ではプロラクチノーマによる症状が初発症状である。この家系の変異は357del4であることが判明し、家系員についてMEN1の他の病変を詳細に検討する契機となった。このように遺伝子変異の検討は、MEN1のまれなタイプの症例や家系の診断に非常に有用であることが明らかとなった。また、この357del4変異は比較的高頻度に検出され、この変異と表現型との間に関連は認められないことから、プロラクチノーマが高頻度に認められるという表現型には他の遺伝子が関与している可能性がある。

6) MEN1 phenocopy

我々はプロラクチノーマと副甲状腺機能亢進症を合併した女性症例についてMEN1遺伝子の変異を解析した。この症例は内分泌腫瘍の家族歴は有さない。MEN1遺伝子の胚細胞変異は検出されなかったが、副甲状腺腺腫においてエクソン2におけるK119delおよびエクソン4における864del8を検出した。この2つの変異がMEN1対立遺伝子の別々のアレルに存在して、両アレルを不活化しているか否かについては不明である。このように本症例はプロラクチノーマと副甲状腺機能亢進症が偶然に合併した可能性が高いと考えられる。我が国の症例の検討によると、MEN1のphenocopyには、50歳以上で副甲状腺機能亢進症とGH産生下垂体腺腫との組み合わせが多いとの報告がある。

7) MEN1に伴う腫瘍における遺伝子異常

1p, 3q13, 3q21, 9p22, 9q13-q22, 16q24, 22の部位にLOHが報告されている。またcomparative genomic hybridization (CGH)法によると、染色体1, 4, 5, 6, 9, 11, 18のlossが報告されている。それぞれの内分泌腺腫瘍に特徴的な変化は認められていない。MEN1症例の下垂体腺腫に認められた遺伝子異常として、我々はGH/PRL産生腫瘍の1例においてGs α 遺伝子の変異を見いだした。しかし、この変異は他のMEN1症例のGH産生腺腫においては検出されていない。

8) MEN1の遺伝子診断

MEN1における遺伝子診断の適応は、散発性の内分泌腫瘍の症例において、1) 2種以上のMEN1関連腫瘍を有する症例、2) 複数の副甲状腺腫瘍を有する症例、3) 散発性ガストリノーマの症例(15-40%はMEN1に属すると考えられる)がMEN1における遺伝子診断の適応となると考えられる。オーストラリアのグループはMEN1の大家系について解析し、臨床的にはMEN1の基準を満

たしている71人のうち、MEN1遺伝子の胚細胞変異が認められなかった7人を報告している。このうち4人は副甲状腺機能亢進症、2人は非機能性下垂体腺腫、1人は副甲状腺機能亢進症とプロラクチノーマの組み合わせであった。このような例では遺伝子診断は臨床診断を確定するのに非常に有用である。

9) 散発性下垂体腺腫

散発性副甲状腺腺腫の13%およびガストリノーマの39%。インスリノーマの17%にMEN1遺伝子の体細胞変異が認められる。我々が散発性下垂体腺腫について第11染色体のLOHと体細胞変異の有無を検討したところ、3% (1/31) にのみ変異と11q13領域のLOHを認めた⁵⁾。他のグループからの報告もこの成績と同様に0-5%と低頻度であることを示している。体細胞変異が認められる場合は、通常MEN1領域のLOHを伴っており、meninの不活化が認められる。また、副甲状腺腺腫や膵内分泌腫瘍の場合、11q13領域にLOHが認められても、MEN1遺伝子の体細胞変異が認められるのは1/2-1/3であることが示されている。また我々は第11染色体のLOHの検討の経過において、31例中2例の腫瘍に第11染色体トリソミーの可能性を見いだした。第11染色体トリソミーはinterphase FISH法により確認された⁵⁾。しかし第11染色体トリソミーと腫瘍化との関連については不明である。

2. 家族性下垂体腺腫

家族性下垂体腺腫はMEN1やCarney complexを示さず、家系内に少なくとも2名以上の下垂体腺腫症例が存在する家系と定義されている。家族性下垂体腺腫は稀で、我々の集計によると、これまでに36家系85症例が報告されている⁹⁾。家族性下垂体腺腫は常染色体優性遺伝の形式をとり、組織型はいずれも腺腫である。家族性下垂体腺腫においてはGH産生腺腫が74%、プロラクチン産生腺腫が20%、非機能性腺腫が6%を占め、ACTH産生あるいはTSH産生腺腫の報告は認められない。すなわち家族性下垂体腺腫ではGH産生腺腫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産生腺腫のみの家系が64%と最も多くisolated familial somatotropinomas (IFS)と呼ばれる。続いてプロラクチン産生腺腫のみの家系が19%、非機能性腺腫のみの家系が3%を占める。GH産生腺腫の症状として、MEN1では下垂体性巨人症が6%にしか認められないのに対して、家族性下垂体腺腫では13%に認められる。IFSでは、70%の症例は30歳以前に診断されているが、浸透率は不完全で遺伝子変異を有すると考えられる症例でも未発症のことがある。このように典型的なMEN1家系に比べて、1家系内で下垂体腺腫を有する家系員数は少ないことが多い。

我々は、acrogigantismを呈する兄弟例の下垂体腺腫について解析し、2人の腫瘍ともに11q13の共通した対

立遺伝子のLOHを認めた⁶⁾。しかも欠失したアレルは健康な父親由来で、残存したアレルはacrogigantismを示した母方の叔父が有していたアレルと同一であった。Gadelhaらも2家系のIFSに生じたすべてのGH産生腺腫に欠失を認めている。この結果はIFSがMEN1のallelic variantであることを強く示唆している。ところが、我々は、これらの家系にはMEN1遺伝子の胚細胞変異は認められないことを初めて報告した⁷⁾。また、1人の下垂体腺腫においては残存しているMEN1遺伝子の体細胞変異を検出した。すなわち、この腺腫においてはmeninはLOHおよび体細胞変異によって不活化されていることを示している。他の数カ所の施設からも家族性下垂体腺腫においては、胚細胞変異は認められないとの結果が報告されている。Gadelhaらは、11q13領域のハプロタイプおよび腫瘍におけるLOHの領域の解析から、原因遺伝子は11q13のD11S1335からIINT2までの8.6cM内に存在する可能性を示した⁸⁾。連鎖解析の結果も本遺伝子は11q13に存在することを示している。我々の結果を加えると原因遺伝子は5.8cM内に存在すると考えられる。また、これまでの研究によりGs α 遺伝子およびGHRH受容体遺伝子はIFSの原因遺伝子としては否定されている。

Carney complex (CNC)は皮膚色素沈着、心臓や皮膚の粘液腫や、副腎皮質小結節性異形成などの他に10-20%の頻度で先端巨大症を生じる疾患で、常染色体優性遺伝の形式をとる。しかもGHの過剰分泌は11-27歳と若年より生じる。CNCは2p15-16および17q24に原因遺伝子が存在すると報告されている。最近、17q24に位置する原因遺伝子はcAMP-dependent protein kinase A (PKA) R1 α regulatory subunitであることが明らかとなった。Gadelhaらは2家系のIFSについて連鎖解析を行い、これらの家系では17q24は除外できたが、2p15-16は除外し切れなかったことより、2p15-16をIFSの第二の原因遺伝子座位の候補としている⁹⁾。

家族性プロラクチノーマに関しては十分な解析がなされていない。母親と娘がプロラクチノーマである2家系で検討されたが、MEN1遺伝子の胚細胞変異は認められなかった。最近、イスラエルの4家系の家族性プロラクチノーマ家系の解析結果が報告された¹⁰⁾。11q13領域のハプロタイプ解析では、11q13領域に原因遺伝子が存在することは否定的である。また、このうち3家系ではいずれもMEN1遺伝子の胚細胞変異は認められなかった。このように、家族性プロラクチノーマとIFSは別の原因遺伝子により生じている可能性が高い。

最後に

MEN1においては遺伝子改変マウスを用いたmeninの機能解析が、また家族性下垂体腺腫においては原因遺伝子の解明が望まれる。

また共同研究者の方々に深く感謝します。

文 献

- 1) Yoshimoto K. Multiple endocrine neoplasia type 1: from bedside to benchside. *J Med Invest* 2000;47:108-117
- 2) 吉本勝彦, 齋藤史郎, 本邦における多発性内分泌腺腫瘍症1型の実態調査, *日内分泌会誌*, 1991;67:764-774
- 3) Pannett AAJ, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocr Relat Cancer* 1999;6:449-473
- 4) Abe T, Yoshimoto K, Taniyama M, Hanakawa K, Izumiyama H, Itakura M, Matsumoto K. An unusual kindred of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) in Japanese. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1327-1330
- 5) Tanaka C, Kimura T, Yang P, Moritani M, Yamaoka T, Yamada S, Sano T, Yoshimoto K, Itakura M. Analysis of loss of heterozygosity on chromosome 11 and infrequent inactivation of MEN1 gene in sporadic pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2631-2634
- 6) Yamada S, Yoshimoto K, Sano T, Takada K, Itakura M, Usui M, Teramoto A. Inactivation of the tumor suppressor gene on 11q13 in brothers with familial acrogigantism without multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:239-242
- 7) Tanaka C, Yoshimoto K, Yamada S, Nishioka H, Ii S, Moritani M, Yamaoka T, Itakura M. Absence of germ-line mutations of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene in familial pituitary adenoma in contrast to MEN1 in Japanese. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:960-965
- 8) Gadelha MR, Une KN, Rohde K, Vaisman M, Kineman RD, Frohman LA. Isolated familial somatotropinomas: establishment of linkage to chromosome 11q13.1-11q13.3 and evidence for a potential second locus at chromosome 2p16-12. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:707-714
- 9) Jakobovitz-Picard O, Olchovsky D, Berezin M, Ghodsizade A, Zahavi Z, Karasik A, Rechavi G, Friedman E. Mutation analysis of the MEN1 gene in Israeli patients with MEN1 and familial isolated hyperprolactinemia. *Hum Mutat* 2000;16:269