

家族性先端巨大症 2 家系における AIP 遺伝子変異の検討

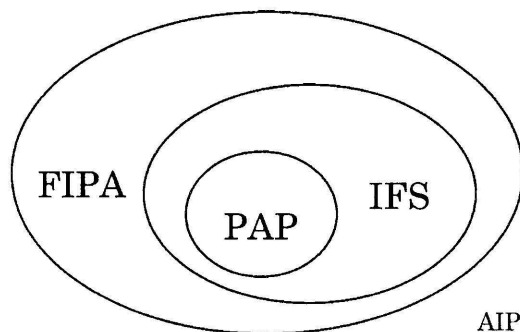
公益財団法人 田附興風会 医学研究所 北野病院 糖尿病内分泌センター¹⁾
 虎の門病院 間脳下垂体外科²⁾
 徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 分子薬理学分野³⁾

藤本 寛太¹⁾ 浜本 芳之¹⁾ 松岡 敦子¹⁾ 森 可南子¹⁾ 龍岡 久登¹⁾
 河崎祐貴子¹⁾ 本庶 祥子¹⁾ 山田 正三²⁾ 岩田 武男³⁾ 吉本 勝彦³⁾
 越山 裕行¹⁾

まえがき

家族性下垂体腺腫のうち、MEN1 型や Carney 症候群を除いたものは Familial Isolated Pituitary Adenoma (FIPA) と呼ばれる。そのなかで、家系内に 2 例以上の先端巨大症を認めるものは Isolated Familial Somatotropinoma (IFS) と呼ばれており、Aryl hydrocarbon receptor Interacting Protein (AIP) 遺伝子や Carney 症候群の原因遺伝子である PRotein Kinase A Regulatory subunit type 1A (PRKARIA) 遺伝子との関連が報告されている。AIP 遺伝子は FIPA の原因遺伝子として報告され¹⁾、FIPA のうち 15-20%、IFS のうち 40-50% に AIP 遺伝子変異を認めるとされている。Aaltonen らは、AIP 遺伝子変異陽性の FIPA を Pituitary Adenoma Predisposition (PAP) と呼ぶことを提唱している(図 1)¹⁾。

今回、家族性先端巨大症 2 家系において、AIP 遺伝子ならびに PRKARIA 遺伝子の変異を検索したので報告する。



AIP変異

FIPA: familial isolated pituitary adenoma	15-20%
IFS: isolated familial somatotropinoma	40-50%
PAP: pituitary adenoma predisposition	100%

図 1. 家族性下垂体腺腫の疾患概念

1. 症例 1

【症例】36歳 女性

【主訴】四肢末端肥大

【現病歴】12年前に先端巨大症にて経蝶形骨洞下垂体腫瘍切除術(TSS)を実施し、腫瘍残存のため6年前にも再度TSSを実施した。現在は内服加療中である。

【既往歴】パニック障害

【家族歴】母：先端巨大症(内服加療中)、娘：原発性無月経

【内服薬】カベルゴリン 0.25mg 隔日

【身体所見】身長 167cm、体重 73kg。血圧 117/56mmHg、脈拍 70/分。頭頸部：下顎突出、鼻翼拡大、口唇肥大、巨大舌あり。甲状腺腫大なし、頸部リンパ節腫脹なし。胸部：心音、肺音に異常なし、乳汁分泌なし。腹部：腫瘤ふれず。四肢：四肢先端肥大、手掌湿潤、多汗あり。浮腫なし。神経学的所見：両耳側半盲あり。

【内分泌学的検査】血清 GH 3.65ng/ml、IGF-1 330.0ng/ml と高値を示し、他の下垂体ホルモン値は正常範囲内であった。また他の内分泌腫瘍を示す所見も認めなかった。各種負荷試験では、75gOGTT で血清 GH の抑制は不十分であり、TRH 負荷において血清 GH の奇異反応およびオクトレオチド負荷において血清 GH の抑制を認めた。

【画像検査】下垂体造影 MRI では、下垂体左側に造影不良な 5mm の領域を認めた。

【臨床経過】本患者の母(66歳)も先端巨大症であり、家族性先端巨大症と診断した。母は30年前に診断されるも手術は希望せずカベルゴリンの内服加療中であり、先端巨大症様顔貌、両耳側半盲を認め、血清 GH 2.69ng/ml、IGF-1 344ng/ml であった。家族性先端巨大症であったため、本人、母、息子、娘について AIP 遺伝子ならびに PRKARIA 遺伝子変異の解析を行った(家系図：図 2)。

【遺伝子解析結果】AIP 遺伝子解析の結果、本人、母、息子、娘とも胚細胞変異は認めなかったが、本人と息子に c.516 C > T の SNP (一塩基多型) を認めた。PRKARIA 遺伝子解析の結果でも、本人、母、息子、娘とも胚細胞変異は認めなかった。

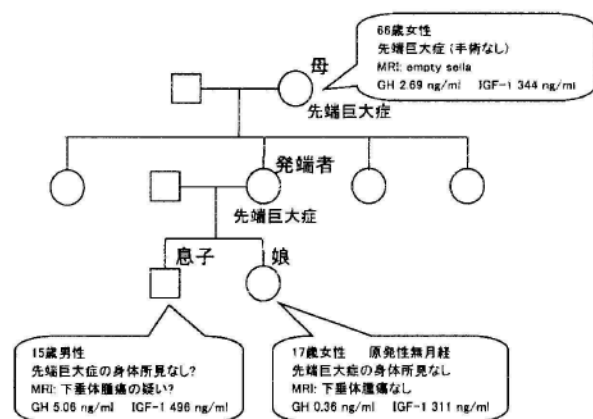


図 2. 症例 1 の家系図

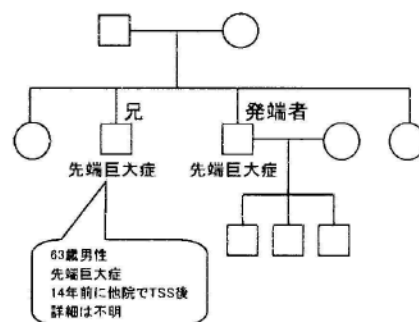


図 3. 症例 2 の家系図

2. 症例 2

【症 例】61 歳 男性

【主 訴】口渇、多尿

【現病歴】10 年前より糖尿病にて近医通院中であつたが、1 年前より HbA1c が上昇したため紹介された。身体所見、検査所見から先端巨大症が疑われた。

【既往歴】糖尿病、脂質異常症

【家族歴】兄：先端巨大症にて 14 年前に TSS 後

【内服薬】グリベンクラミド 7.5mg、メトホルミン 750mg、ボグリボース 0.6mg、プラバスタチン 10 mg

【身体所見】身長 166cm、体重 60kg。血圧 126/72mmHg、脈拍 68/分。頭頸部：下顎突出、鼻翼拡大、口唇肥大、巨大舌あり。甲状腺腫大なし、頸部リンパ節腫脹なし。胸部：心音、肺音に異常なし、乳汁分泌なし。腹部：腫瘤ふれず。四肢：四肢先端肥大、手掌湿潤、多汗あり。浮腫なし。神経学的所見：両耳側半盲あり。

【内分泌学的検査】血清 GH 13.9ng/ml、IGF-1 664.0ng/ml と高値を示し、他の下垂体ホルモン値は正常範囲内であった。また他の内分泌腫瘍を示す所見も認めなかった。各種負荷試験では、75gOGTT で血清 GH は抑制されず、TRH 負荷および LHRH 負荷にて血清 GH の奇異反応を認め、オクトレオチド負荷およびプロモクリプチン負荷にて血清 GH の抑制を認めた。

【画像検査】下垂体造影 MRI では、トルコ鞍内から鞍上部にかけて内部が不均一に造影される 17×15mm の下垂体腫瘍を認めた。

【臨床経過】下垂体腫瘍に対し TSS を施行し、GH 産生下垂体腺腫と診断した。術後の血清 GH 1.6ng/ml、IGF-1 255ng/ml と低下し、75gOGTT では血清 GH の抑制を認めた。TRH 負荷および LHRH 負荷において奇異反応は消失し、糖尿病は投薬なしで HbA1c (NGSP) 6.5% と改善した。本患者の兄 (63 歳) も先端巨大症であり、家族性先端巨大症と診断した。兄は 14 年前に他院で TSS 後であるが、詳細は不明であった。家族性先端巨大症であったため、本人、兄について AIP 遺伝子ならびに PRKARIA 遺伝子変異の解析を行った (家系図：図 3)。

【遺伝子解析結果】AIP 遺伝子解析の結果、本人、兄とも胚細胞変異は認めなかったが、本人に c.516 C > T の SNP を、兄に c.516 C > T と c.1053 G > C の SNP を認めた。PRKARIA 遺伝子解析の結果でも、本人、兄とも胚細胞変異は認めなかった。

3. 考 察

AIP 遺伝子は家族性下垂体腺腫の原因遺伝子として報告され、GH、PRL 産生細胞に主に発現がみられる。AIP は phosphodiesterase (PDE) 4A5 と相互作用し、腫瘍抑制分子として働いているとされ、生殖細胞の AIP 遺伝子に変異が起こり、さらに体細胞レベルで AIP 遺伝子の欠失や変異が起こり、その結果 AIP 活性が失活し下垂体腺腫が発症するといわれている¹⁾。AIP 遺伝子は 11 番染色体長腕に存在し exon 1 ~ 6 からなるが、変異のパターンは様々である。現時点で AIP 遺伝子の変異として約 25 種類の報告があり、多くは変異により短い長さの AIP 蛋白を生じる truncated mutation によるものである (図 4)²⁾。AIP 遺伝子変異の浸透率は、一般的に 30% 程度とされている。

今回検索を行った 2 家系で AIP 遺伝子変異は認めなかったが、SNP を認めた。本家系に認められた SNP は健常人においても一定の頻度で認められることから、病態に關与している可能性は低い。AIP 遺伝子変異は家族性先端巨大症で高率に陽性となるとされているが、変異を検出できないこともある。例えば exon がまるごと欠失した変異 (large deletion) は従来の direct sequencing 法では検出が難しい。large deletion を検出する方法として MPLA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) 法が開発されているが、large deletion は AIP 遺伝子変異のうち 5% 以下とされる³⁾。また AIP 遺伝子変異を検索する方法として、下垂体腺腫における AIP 蛋白発現の有無を免疫組織学的に検出する方法も考えられるが⁴⁾、短い長さの AIP 蛋白でも検出されることがあるためスクリーニングには適さない。

AIP 遺伝子変異陽性の先端巨大症は、男性が多い、マ

文 献

- 1) Vierimaa O, Georgitsi M, Lehtonen R, Vahteristo P, Kokko A, Raitila A, Tuppurainen K, Ebeling TM, Salmela PI, Paschke R, Gündogdu S, De Menis E, Mäkinen MJ, Launonen V, Karhu A, Aaltonen LA. Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the *AIP* gene. *Science*. 2006; 312: 1228-30.
- 2) Chahal HS, Chapple JP, Frohman LA, Grossman AB, Korbonits M. Clinical, genetic and molecular characterization of patients with familial isolated pituitary adenomas(FIPA). *Trends Endocrinol Metab*. 2010; 21: 419-27.
- 3) Georgitsi M, Heliövaara E, Paschke R, Kumar AV, Tischkowitz M, Vierimaa O, Salmela P, Sane T, De Menis E, Cannavò S, Gündogdu S, Lucassen A, Izatt L, Aylwin S, Bano G, Hodgson S, Koch CA, Karhu A, Aaltonen LA. Large genomic deletions in *AIP* in pituitary adenoma predisposition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 4146-51.
- 4) Leontiou CA, Gueorguiev M, van der Spuy J, Quinton R, Lolli F, Hassan S, Chahal HS, Igreja SC, Jordan S, Rowe J, Stolbrink M, Christian HC, Wray J, Bishop-Bailey D, Berney DM, Wass JA, Popovic V, Ribeiro-Oliveira A Jr, Gadelha MR, Monson JP, Akker SA, Davis JR, Clayton RN, Yoshimoto K, Iwata T, Matsuno A, Eguchi K, Musat M, Flanagan D, Peters G, Bolger GB, Chapple JP, Frohman LA, Grossman AB, Korbonits M. The role of the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene in familial and sporadic pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 2390-401.
- 5) Daly AF, Tichomirowa MA, Petrossians P, Heliövaara E, Jaffrain-Rea ML, Barlier A, Naves LA, Ebeling T, Karhu A, Raappana A, Cazabat L, De Menis E, Montañana CF, Raverot G, Weil RJ, Sane T, Maiter D, Neggers S, Yaneva M, Tabarin A, Verrua E, Eloranta E, Murat A, Vierimaa O, Salmela PI, Emy P, Toledo RA, Sabaté MI, Villa C, Popelier M, Salvatori R, Jennings J, Longás AF, Labarta Aizpún JI, Georgitsi M, Paschke R, Ronchi C, Valimaki M, Saloranta C, De Herder W, Cozzi R, Guitelman M, Magri F, Lagonigro MS, Halaby G, Corman V, Hagelstein MT, Vanbellin ghen JF, Barra GB, Gimenez-Roqueplo AP, Cameron FJ, Borson-Chazot F, Holdaway I, Toledo SP, Stalla GK, Spada A, Zacharieva S, Bertherat J, Brue T, Bours V, Chanson P, Aaltonen LA, Beckers A. Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germ-line *AIP* mutations and pituitary adenomas: an international collaborative study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: E373-83.
- 6) Cazabat L, Bouligand J, Chanson P. *AIP* mutation in pituitary adenomas. *N Engl J Med*. 2011; 364: 1973-4.
- 7) Tichomirowa MA, Barlier A, Daly AF, Jaffrain-Rea ML, Ronchi C, Yaneva M, Urban JD, Petrossians P, Elenkova A, Tabarin A, Desailoud R, Maiter D, Schürmeyer T, Cozzi R, Theodoropoulou M, Sievers C, Bernabeu I, Naves LA, Chabre O, Montañana CF, Hana V, Halaby G, Delemer B, Aizpún JI, Sonnet E, Longás AF, Hagelstein MT, Caron P, Stalla GK, Bours V, Zacharieva S, Spada A, Brue T, Beckers A. High prevalence of *AIP* gene mutations following focused screening in young patients with sporadic pituitary macroadenomas. *Eur J Endocrinol*. 2011; 165: 509-15.
- 8) Cazabat L, Bouligand J, Salenave S, Bernier M, Gailard S, Parker F, Young J, Guiochon-Mantel A, Chanson P. Germline *AIP* Mutations in Apparently Sporadic Pituitary Adenomas: Prevalence in a Prospective Single-Center Cohort of 443 Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: E663-70.