

徳島大学大学院医歯薬学研究部分子薬理学分野

吉本勝彦、岩田武男、水澤典子

1. Carney complex とは

Carney complex (CNC) は皮膚色素沈着 (77%)、心臓 (53%) や皮膚 (33%) の粘液腫、砂粒小体メラニン産生神経鞘腫 (8%)、原発性色素性結節性副腎疾患 (PPNAD) (26%)、大細胞石灰型セルトリ細胞腫 (男性の 33%)、甲状腺腫瘍 (5%)、先端巨大症 (10%) などを生じる疾患で、常染色体優性の遺伝形式をとる^{1, 2)}。

2. 疾患概念の成立および原因遺伝子の同定

1985年に、J Carneyにより"the complex of myxomas, spotty pigmentation and endocrine overactivity"として報告されたのが最初である。1年後、常染色体優性遺伝を示すことが示され、Carney complex と名付けられた。

1998年、連鎖解析により17q2に原因遺伝子座の一つがあること、2000年に2つのグループにより17q24.2に位置するcAMP-dependent protein kinase A R1 α regulatory subunit (*PRKAR1A*) が原因遺伝子であることが示された^{1, 2)}。未同定であるが2p16領域の遺伝子の関与も示唆されている。

3. *PRKAR1A* 遺伝子変異

PRKAR1A はprotein kinase A (PKA) のホロ酵素を形成する調節サブユニット4種のうちの1つである。細胞内cAMP濃度が増加すると、cAMPが調節サブユニットに結合して触媒サブユニットを解放することにより、PKAのリン酸化活性が出現する。すなわち調節サブユニットである*PRKAR1A*の変異は触媒サブユニットとの結合能を失い、その結果PKA系の過剰シグナルが生じ、腫瘍化に至ると考えられている (図1)。

これまで120種以上の変異が、CNC患者の73%に認められている^{1, 2)}。変異の83%はナンセンス変異を、17%はミスセンス変異を示す。変異の浸透率は高く、50歳時には95%以上に至る。

直接塩基配列決定法で変異陰性であった家系の約20%で、*PRKAR1A*領域の欠失(328 bpから3 Mb)が認められた²⁾。これらの家系では若年発症の傾向がある。我々は約500 kbにわたる胚細胞性欠失の家系を見出した。巨人症を示す発端者に生じたGH産生腺腫において、残存する対立遺伝子に8 bpの欠失による

不活化を認め、腫瘍における両対立遺伝子の不活化を明らかにした³⁾。

最近、PRKAR1A 変異は認めないが、PKA の触媒サブユニットの1つである PRKACB (catalytic subunit β) を含む 1p31.1 領域の 1.6 Mb にわたるゲノムコピー数の増加が報告された⁴⁾。

4. CNC の臨床像

1) 皮膚色素病変

複数の黒子あるいは青色母斑として出現する。黒子は出生時に出現している可能性があるが、思春期に数が増加する。口唇の赤唇縁、眼瞼、耳、外陰部に出現することが多い。

2) 粘液腫

皮膚粘液腫は、特に眼瞼、外耳道、乳頭に認められる。臨床診断は難しく、病理診断での確認を要する。孤発性心臓粘液腫は 40-60 歳の女性の左房に発生しやすいのに対し、CNC では若年者でも発症し、いずれの心房・心室にも生じうる。外科的に摘除しても、再発による再手術の可能性が高い。また心不全や脳梗塞、肺塞栓などの重篤な合併症を伴いやすい。死因の半数以上は心臓粘液腫による。乳房粘液腫は多中心性に発生し、両側に認められることがある。

3) 砂粒小体メラニン産生神経鞘腫

10%程度が悪性化することがある。

4) 内分泌腫瘍

・PPNAD

両側副腎性のクッシング症候群を呈する。平均 10 mm 以下の褐色あるいは黒色を有する小結節が認められるが、副腎自体は正常副腎と大きく変わらないため診断に苦慮することが多い。一般的な副腎性クッシング症候群とは異なり、デキサメサゾン抑制試験によりグルココルチコイド分泌が奇異的に上昇することが診断の参考となる。クッシング症候が明らかであれば両側の副腎切除が望ましい。

・先端巨大症

臨床的に明らかな先端巨大症は CNC 成人患者の約 10%に認められるが、巨人症はまれである。GH およびプロラクチン産生細胞の過形成を基盤に腺腫が発生していると考えられ、多中心性に腺腫が発生している症例が報告されている。

5. 結語

多発性の心臓粘液腫の存在や PPNAD の診断が契機となり、CNC の可能性を

念頭においた全身の検索や家族歴の精査により診断にいたることが多い。診断基準^{1,2)}を参考に診断し、分子診断で確認すると良い。ただし変異検出率は60%であることに留意する必要がある。

文献

1. Kaltsas G, et al. Carney's Complex. In: De Groot LJ, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2013 Jul 31.
2. Stratakis CA et al. Carney Complex. GeneReviews[®] [Internet] ; 2003-2015 Jan 29.
3. Iwata T, et al. Germline deletion and a somatic mutation of the PRKAR1A gene in a Carney complex-related pituitary adenoma. Eur J Endocrinol, 172: K5-10, 2015.
4. Forlino A, et al. PRKACB and Carney complex. N Engl J Med, 370: 1065-1067, 2014.

図の説明

図1. Carney complex における腫瘍化機構

PKA は2つの調節サブユニット (regulatory subunit) と、2つの触媒サブユニット (catalytic subunit) の4量体 (R_2C_2)からなり、通常は、調節サブユニットが触媒サブユニットに結合し不活性型複合体を構成する。細胞内 cAMP が上昇すると、cAMP が調節サブユニットに結合して触媒サブユニットが解放され、PKA が活性化される。従って PRKAR1A の不活化変異があると、調節サブユニットが産生されないため、PKA は常時活性型となり細胞増殖が促進されると考えられている。

図1

