

特集

ホルモン依存性腫瘍, ホルモン産生腫瘍の分子機構

副甲状腺ホルモン産生腫瘍*

吉本勝彦**

Key Words: MEN1, MEN2A, HPT-JT, cyclin D1, ectopic PTH-producing tumors

はじめに

副甲状腺機能亢進症は副甲状腺ホルモン(PTH)の過剰分泌により生じる高カルシウム血症を特徴とし, 腺腫, 癌, 原発性過形成, 二次性過形成などの病態で発症する. これらの遺伝性が認められない散発性副甲状腺腫瘍における遺伝子異常についても知見が蓄積されつつある. そのほかに多発性内分泌腫瘍症(multiple endocrine neoplasia; MEN)1および2A, hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome(HPT-JT), 家族性副甲状腺機能亢進症などの遺伝性腫瘍疾患の構成成分に副甲状腺腫瘍が含まれる. また非常にまれではあるが, 副甲状腺以外の組織においてPTH産生・分泌により高カルシウム血症を生じる「異所性PTH産生腫瘍」がある. 本稿では, 副甲状腺の腫瘍化機構および異所性PTH産生腫瘍におけるPTH産生機構について概説する.

遺伝性副甲状腺腫瘍

1. MEN1

MEN1における副甲状腺腫瘍は, わが国における調査によると89%に認められ, 初発症状であることが多い¹⁾. この副甲状腺腫瘍は散発性副甲

状腺腫瘍に比べて若年に発症し, 4腺すべてに病変が存在する. また散発性の原発性副甲状腺機能亢進症は女性に多いのに対し, MEN1では男女間に罹患率の差がみられない. 従来は保因者のスクリーニングとして血清カルシウム値の測定が重要視されてきたが²⁾, 現在ではMEN1遺伝子の遺伝子診断による保因者診断が可能である. 内野らは散発性副甲状腺腫瘍と診断された5%にMEN1遺伝子の胚細胞変異を認め, MEN1の一部が散発性副甲状腺腫瘍として診断, 治療されている可能性を指摘している²⁾. MEN1の詳細は, 本特集「多内分泌腺腫瘍症1型および2型」および文献1, 3を参照して頂きたい. 最近, MEN1遺伝子のノックアウトマウスが作製され, ヘテロ欠損マウスにおいて, 副甲状腺腫瘍, プロラクチノーマ, インスリノーマが発生すること, また腫瘍における正常のMEN1遺伝子の欠失が観察されて, 両対立遺伝子の不活化が明らかにされている³⁾. これらのマウスでは副甲状腺腺腫や副甲状腺癌が認められたが, 血清カルシウム値には変化は認められなかったと報告されている.

2. MEN2

MEN2は甲状腺髄様癌(MTC)と褐色細胞腫を特徴とする遺伝性疾患で, 副甲状腺機能亢進症を伴うことがあるMEN2Aと副甲状腺機能亢進症を伴わず, 粘膜神経腫を有するMEN2Bに分類される⁵⁾. 両疾患は同じRET遺伝子の異なった変異

* Parathyroid hormone-producing tumors.

** Katsuhiko YOSHIMOTO, M.D.: 徳島大学医学部分子栄養学(大塚)講座(☎770-8503 徳島市蔵本町3-18-15); Otsuka Department of Molecular Nutrition, School of Medicine, The University of Tokushima, Tokushima 770-8503, JAPAN

により生じる疾患である。MEN2Aの約10%に副甲状腺腫瘍が認められる。しかし、血清カルシウム値は正常なものが多く、1-2腺の副甲状腺の腫大のことが多い。RET遺伝子のcysteineからarginineに置換するコドン634の変異は、副甲状腺腫瘍発生と関連するとの報告があるが⁵⁵⁾、一致した見解は得られていない。MEN2の詳細は、本特集「多内分泌腺腫瘍症1型および2型」および文献3を参照して頂きたい。

3. hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome (HPT-JT)

Cementifying fibromaやossifying fibromaなどの良性顎腫瘍を合併するHPT-JTはその遺伝子座が1q25-q31に位置することが明らかにされた⁶⁾。臨床的には副甲状腺癌の発症頻度が多いことが特徴で、まれにWilms腫瘍、腎嚢胞、腎過誤腫を合併する。最近Hobbsらは、原因遺伝子(*HPRT2*)の領域を0.7cMにまで狭めたと報告した⁷⁾。しかし、詳細な検討を行うと、*HPRT2*の領域はまだ広く、14.0cMのあいだに存在するとの報告がある。合併する腎過誤腫や一部の副甲状腺腫瘍においてヘテロ接合性の消失(LOH)が認められることから、*HPRT2*は腫瘍抑制遺伝子である可能性が高いと考えられているが、癌遺伝子の可能性も否定できない。

4. 家族性副甲状腺機能亢進症

原発性副甲状腺機能亢進症のみを呈する家系が報告されており、そのほとんどは常染色体優性遺伝の形式をとる。家族性副甲状腺機能亢進症の一部は*MEN1*の変異が原因であり、*MEN1*の一亜型と考えられる。このほか、明らかな顎腫瘍を伴わないがHPT-JTの範疇に属するものと、HPT-JTおよび*MEN1*のどちらにも属さない家族性副甲状腺機能亢進症の3つのグループに分類されると考えられる。

散発性副甲状腺腫瘍

1. *MEN1*遺伝子

*MEN1*とは関連が認められない散発性副甲状腺腫瘍の12~21%に*MEN1*の体細胞変異が同定されている^{8)~10)}。すなわち点突然変異などの小さな変異に加え、もう一方の対立遺伝子の欠失(LOH)という組み合わせで*MEN1*が不活化されている。し

かし、*MEN1*体細胞変異は11q13のLOHを有する腫瘍のすべてに認められるわけではない。最近、われわれは、11q13のLOHが認められない3例の散発性副甲状腺腫瘍において、それぞれ2種の異なる体細胞変異を検出した。Long PCRを用いて解析した結果、いずれの腫瘍においても、2種の変異は異なる対立遺伝子に存在することを明らかにした¹¹⁾。この結果は、頻度は少ないが、2つの*MEN1*対立遺伝子がともに変異にて不活化されていることを意味する。

2. RET 遺伝子

散発性副甲状腺腫瘍において、RET遺伝子の発現は認められるが、体細胞変異は認められない¹²⁾。

3. カルシウム感受容体遺伝子

副甲状腺腫瘍や二次性副甲状腺機能亢進症に伴う副甲状腺過形成組織においては、カルシウム感受容体(CaR)の発現低下が報告されている¹³⁾。しかし、腫瘍組織におけるCaRの遺伝子異常は認められない¹⁴⁾。

4. 他の遺伝子異常

ras, *gsp*, *p53*遺伝子の変異は稀である³⁾。また、腫瘍抑制遺伝子として作用しうると考えられる*RAD51*, *RAD54*, *p15*, *p16*, *p18*の異常も認められない¹⁵⁾。腫瘍のマイクロサテライト解析およびcomparative genomic hybridization (CGH)によって7, 16p, 19pの増幅, 1p, 11p, 11q, 6q, 9p, 9q, 13q, 15q, 17, 22の欠失が存在することが明らかにされている^{16)~18)}。

5. 副甲状腺癌における遺伝子異常

CGH解析において、1p, 13q, 9p, 6q, 4q24, 17の欠失が、また19p, Xq, 9q, 1q, 16p, 5の増幅が認められた。この変化を腺腫の結果と比較すると、1p, 4q, 13qの欠失および1q, 9q, 16p, 19p, Xqの増幅は、癌において頻度高く認められた。一方、11q13の欠失は、腺腫では高頻度に認められるが、癌ではまったく認められなかった¹⁸⁾¹⁹⁾。この結果は、副甲状腺癌は腺腫を経ずに、de novoに癌化している可能性を示唆している。また副甲状腺癌では*RB*遺伝子の発現異常およびLOHや*p53*遺伝子の異常が認められるとの報告があるが³⁾、われわれは*p53*の異常は腺腫においても認められることを見出しており²⁰⁾、どの程度癌に特異

的なのかについては不明である。

6. PTH/サイクリンD1遺伝子再編成

Arnoldらは散発性副甲状腺腫においてPTH遺伝子の再編成が認められること、切断部位に接する非PTH DNAは本来は第11染色体長腕11q13に存在するサイクリンD1であることを明らかにした²¹⁾。副甲状腺細胞において、第11染色体の腕間逆位が生じ、その結果PTH遺伝子5'調節領域(11p15)とサイクリンD1遺伝子(11q13)が融合し、PTH遺伝子5'調節領域のもとにサイクリンD1遺伝子が恒常的かつ過剰に発現した結果、腫瘍化に至ったと考えられる(図1)。

免疫組織学的検討によれば、約20~40%の副甲状腺腫においてサイクリンD1蛋白の過剰発現が認められることから³⁾、われわれは遺伝子再編成が実際に副甲状腺腫瘍をひき起こすか否かトランスジェニックマウス(Tg)を作成し解析した²²⁾。Tgにおいては血清カルシウム値およびPTH値の増加は緩徐に進行することより、ヒトの原発性副甲状腺機能亢進症のよいモデルとなりうる事が明らかとなった。生後1年のTgにおいては副甲状腺過形成の像を示した。また生後1.5年以上のTgの約4分の1において、腺腫の像が認められた(図2)。

原発性副甲状腺機能亢進症の症例は、単に副甲状腺腫瘍を有するのみならず、副甲状腺からのPTH分泌のセットポイント(PTHの最大分泌を50%抑制する細胞外カルシウム濃度)の異常を有する(図3)²³⁾。副甲状腺細胞は、セットポイントをコントロールする遺伝子の変化あるいは細胞

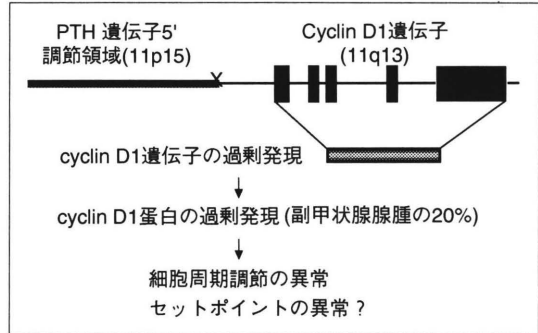


図1 PTH-サイクリンD1遺伝子再編成による副甲状腺腫瘍化機構

周期を調節する遺伝子の変異によって、細胞増殖能を獲得すると考えられる(図4)²³⁾。Parfittは、副甲状腺細胞の細胞分裂速度が遅いことより、セットポイント異常説を提唱している。最初にセットポイントをコントロールする遺伝子の変化が生じる結果、細胞増殖速度が促進し、ひき続いて細胞周期を調節する遺伝子に異常が生じて、腫瘍化に至るという考えである(図4)²³⁾。しかし現時点ではセットポイント異常説の確実な証拠はない。そこで、TgにカルシウムあるいはEDTAを注射し、血清カルシウム濃度を変化させた際の血清PTHを測定したところ、Tgにおいては、ヒトの原発性副甲状腺機能亢進症の症例と同様にセットポイントが右方に変位していることが明らかとなった。またCaRの発現を免疫組織化学で検討したところ、腫瘍における発現低下が確認された。サイクリンD1の過剰発現が副甲状腺細胞の増殖を促し、腫瘍化させるという結

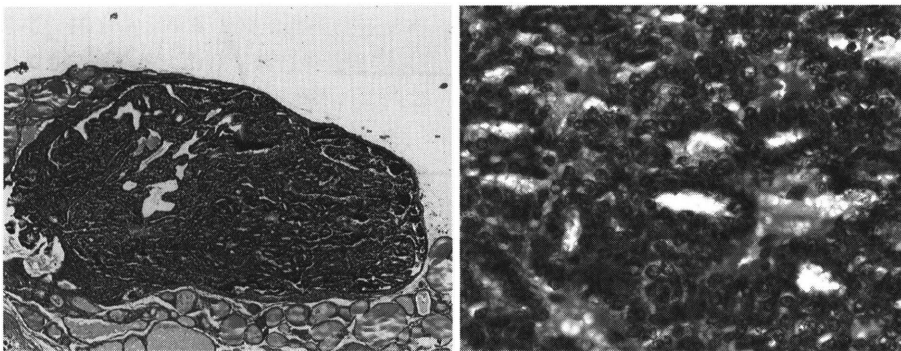


図2 PTH-サイクリンD1トランスジェニックマウスにおける副甲状腺腺腫の発生
左：弱拡大，右：強拡大のHE染色像を示す。生後22か月の雌に認められた腺腫を示す。副甲状腺細胞は腺管様配列を示し、核の大きさも不均一である。

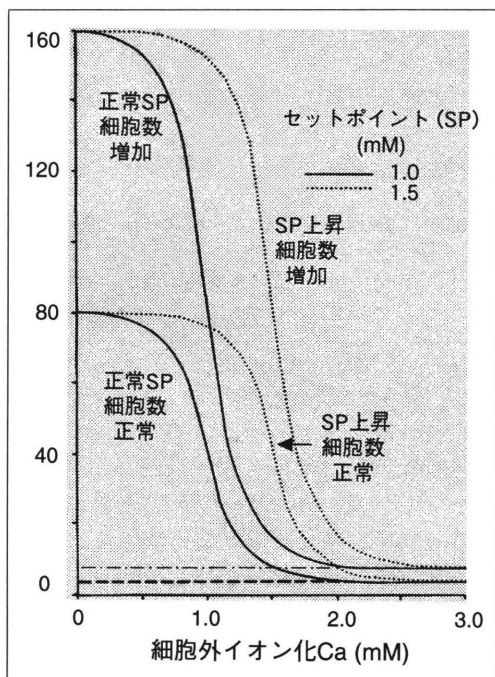


図3 細胞外Ca²⁺濃度の変化に伴う血清PTH濃度の変化
副甲状腺腫瘍においては、副甲状腺細胞数の増加とセットポイントの右方への変位が認められる。
(文献²³⁾より一部改変)

果は、セットポイント異常が腫瘍化に伴う二次的変化である可能性が高いことを示唆している。

7. 二次性副甲状腺機能亢進症

従来は二次性副甲状腺機能亢進症に伴う副甲状腺病変はポリクロナルな増殖パターンを示すと考えられてきた。しかしArnoldらは、副甲状腺摘出を必要とした症例の6割の腫瘍はモノクロナルな増殖を示すことを明らかにした²⁴⁾。最近、Taharaらは11q13のLOHおよびMEN1の体細胞変異の頻度は7%および1.2%と低頻度であることを明らかにした²⁵⁾。

異所性PTH産生腫瘍

1940年代から1970年代にかけては、悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症(HHM)は腫瘍からの異所性PTH産生によるものと考えられていた。1980年代になって、HHMの原因因子がPTH関連蛋白(PTHrP)であることが明らかにされ、異所性PTH産生腫瘍は稀か、存在しないものと考えられてきた。近年、PTHおよびPTHrPの正確な測定系の確立および分子生物学方法の進歩により、実際に異所性PTH産生腫瘍が存在することが明らかにされた。われわれの第一例の報告以来、合計6例の報告があるが、実際には未報告の症例

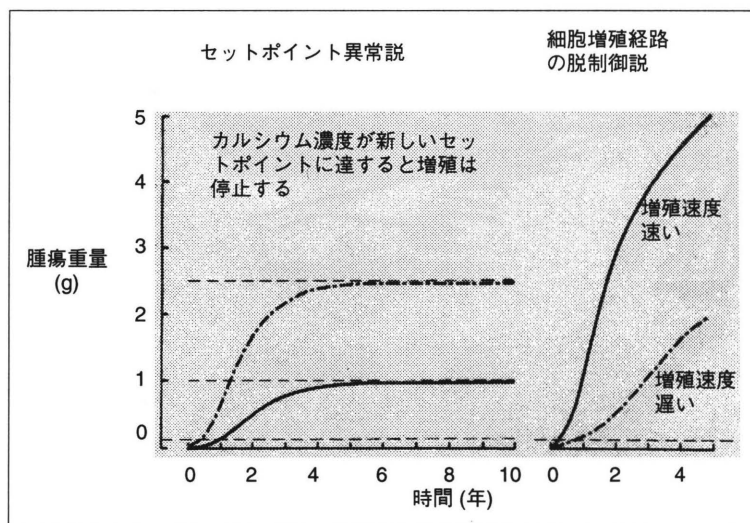


図4 2種の腫瘍化機構に基づく副甲状腺腫瘍の増殖パターン
左のパネルはParfittによるセットポイント異常説。右のパネルは、一般的な腫瘍における細胞増殖経路脱制御説。いずれも実線は典型的な増殖パターンを、破線は非典型的な増殖パターンを示す。
(文献²³⁾より一部改変)

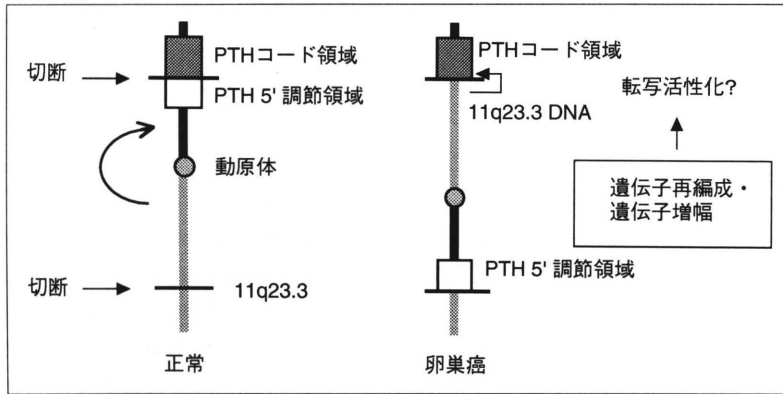


図5 異所性PTH産生卵巢癌における第11染色体のp15およびq23.3間での腕間逆位

が多く埋もれていると考えられる。異所性PTH産生腫瘍は肺小細胞癌²⁶⁾、卵巢淡明細胞癌²⁷⁾、primitive neuroectodermal malignancy²⁸⁾、胸腺腫²⁹⁾、肺扁平上皮癌³⁰⁾、甲状腺乳頭癌³¹⁾とまちまちであり、異所性PTH産生機構についても不明である。

卵巢淡明細胞癌においてはPTH遺伝子の再編成および増幅が認められた²⁷⁾。そこでわれわれは卵巢癌より再編成を起している部分のクローニングを行った。その結果、PTH遺伝子(11p15)の転写開始点より約600bp上流で再編成が生じ、PTH 5' 調節領域が本来は11q23.3に位置するDNAに置換していた(図5)。11q23.3の切断部位に明らかな遺伝子は存在しないが、約20kb上流にsterol C5-desaturase遺伝子が存在することが明らかとなった。Sterol C5-desaturaseは卵巢において発現していることから、同遺伝子のエンハンサーが作用して、PTH遺伝子が発現した可能性がある。このように卵巢癌において第11染色体のp15およびq23.3間での腕間逆位の結果、異所性にPTHが発現したと考えられる。HHMの原因として、きわめて稀であるが異所性PTH産生腫瘍の存在を念頭におき、HHMの診断と治療にあたるのが重要である。

おわりに

遺伝性の副甲状腺腫瘍および散発性の副甲状腺腫瘍、二次性副甲状腺機能亢進症に伴う副甲状腺腫瘍の腫瘍化機構、および異所性PTH産生

腫瘍について概説した。現在ではMEN1に伴う腫瘍と散発性腫瘍を遺伝子診断にて明確に区別できるようになり、治療の方針決定に有用となってきた。さらに他の遺伝性腫瘍の原因遺伝子の解明が望まれる。またPTH遺伝子の組織特異的発現に関する分子機構の解明が進めば、異所性PTH産生の機序が明らかにされる可能性がある。

文 献

- 1) Yoshimoto, K.: Multiple endocrine neoplasia type 1 : from bedside to benchside. J. Med. Invest., 47 : 108, 2000.
- 2) Uchino, S., Noguchi, S., Sato, M., et al.: Screening of the Men1 gene and discovery of germ-line and somatic mutations in apparently sporadic parathyroid tumors. Cancer Res., 60 : 5553, 2000.
- 3) Arnold, A., Yoshimoto, K.: "Gene Defects and Clinical Disorders of the Parathyroids" Primary Hyperparathyroidism. Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes, 4 : 417, 1997.
- 4) Crabtree, J.S., Scacheri, P.C., Ward, J.M., et al.: A mouse model of multiple endocrine neoplasia, type 1, develops multiple endocrine tumors. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 98 : 1118, 2001.
- 5) Eng, C., Clayton, D., Schuffenecker, I., et al.: The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. JAMA, 276 : 1575, 1996.

- 6) Szabo, J., Heath, B., Hill, V.M., et al.: Hereditary hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome : The endocrine tumor gene HRPT2 maps to chromosome 1q21-q31. *Am. J. Hum. Genet.*, **56** : 944, 1995.
- 7) Hobbs, M.R., Pole, A.R., Pidwirny, G.N., et al.: Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome : the HRPT2 locus is within a 0.7-cM region on chromosome 1q. *Am. J. Hum. Genet.*, **64** : 518, 1999.
- 8) Heppner, C., Kester, M.B., Agarwal, S.K., et al.: Somatic mutations of the *MEN1* gene in parathyroid tumours. *Nature Genet.*, **16** : 375, 1997.
- 9) Carling, T., Correa, P., Hessman, O., et al.: Parathyroid *MEN1* gene mutations in relation to clinical characteristics of nonfamilial primary hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **83** : 2960, 1998.
- 10) Farnebo, F., Teh, B.T., Kytola, S., et al.: Alterations of the *MEN1* gene in sporadic parathyroid tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **83** : 2627, 1998.
- 11) Tanaka, C., Uchino, S., Noguchi, S., et al.: Biallelic inactivation by somatic mutations of the *MEN1* Gene in sporadic parathyroid tumors. *Cancer Lett.*, **175** : 175, 2002.
- 12) Kimura, T., Yoshimoto, K., Tanaka, C., et al.: Obvious mRNA and protein expression but absence of mutations of the *RET* proto-oncogene in parathyroid tumors. *Eur. J. Endocrinol.*, **134** : 314, 1996.
- 13) Kifor, O., Moore, Jr.F.D., Wang, P., et al.: Reduced immunostaining for the extracellular Ca^{2+} -sensing receptor in primary and uremic secondary hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **81** : 1598, 1996.
- 14) Hosokawa, Y., Pollak, M.R., Brown, E.M., et al.: Mutational analysis of the extracellular Ca^{2+} -sensing receptor gene in human parathyroid tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **80** : 3107, 1995.
- 15) Carling, T.: Molecular pathology of parathyroid tumors. *Trends Endocrinol. Metab.*, **12** : 53, 2001.
- 16) Tahara, H., Smith, A.P., Gaz, R.D., et al.: Genomic localization of novel candidate tumor suppressor gene loci in human parathyroid adenomas. *Cancer Res.*, **56** : 599, 1996.
- 17) Palanisamy, N., Imanishi, Y., Rao, P.H., et al.: Novel chromosomal abnormalities identified by comparative genomic hybridization in parathyroid adenomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **83** : 1766, 1998.
- 18) Agarwal, S.K., Schrock, E., Kester, M.B., et al.: Comparative genomic hybridization analysis of human parathyroid tumors. *Cancer Genet. Cytogenet.*, **106** : 30, 1998.
- 19) Kytola, S., Farnebo, F., Obara, T., et al.: Patterns of chromosomal imbalances in parathyroid carcinomas. *Am. J. Pathol.*, **157** : 579, 2000.
- 20) Yoshimoto, K., Iwahana, H., Fukuda, A., et al.: Role of p53 mutations in endocrine tumorigenesis : mutation detection by polymerase chain reaction-single strand conformation polymorphism. *Cancer Res.*, **52** : 5061, 1992.
- 21) Arnold, A., Kim, H.G., Gaz, R.D., et al.: Molecular cloning and chromosomal mapping of DNA rearranged with parathyroid hormone gene in a parathyroid adenoma. *J. Clin. Invest.*, **83** : 2034, 1989.
- 22) Imanishi, Y., Hosokawa, Y., Yoshimoto, K., et al.: Primary hyperparathyroidism caused by parathyroid-targeted overexpression of cyclin D1 in transgenic mice. *J. Clin. Invest.*, **107** : 1093, 2001.
- 23) Parfitt, A.M.: Parathyroid Growth Normal and Abnormal. In *The Parathyroids* (edited by Bilezikian, J.P., Marcus, R. & Levine, M.A.), Raven Press, New York, 1994, pp. 373~405.
- 24) Arnold, A., Brown M.F., Ureña, P., et al.: Monoclonality of parathyroid tumors in chronic renal failure and primary parathyroid hyperplasia. *J. Clin. Invest.*, **95** : 2047, 1995.
- 25) Tahara, H., Imanishi, Y., Yamada, T., et al.: Rare somatic inactivation of the multiple endocrine neoplasia type 1 gene in secondary hyperparathyroidism of uremia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **85** : 4113, 2000.
- 26) Yoshimoto, K., Yamasaki, R., Sakai, H., et al.: Ectopic production of parathyroid hormone by small cell lung cancer in a patient with hypercalcemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **68** : 976, 1989.
- 27) Nussbaum, S.R., Gaz, R.D. & Arnold, A.: Hypercalcemia and ectopic secretion of parathyroid hormone by an ovarian carcinoma with rearrangement of the gene for parathyroid hormone. *N. Engl. J. Med.*,

- 323 : 1324, 1990.
- 28) Strewler, G.J., Budayr, A.A., Clark, O.H., et al.: Production of parathyroid hormone by a malignant nonparathyroid tumor in a hypercalcemic patient. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 76 : 1373, 1993.
- 29) Rizzoli, R., Pache, J.-C., Didiejean, L., et al.: A thymoma as a cause of true ectopic hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 79 : 912, 1994.
- 30) Nielsen, P.K., Rasmussen, A.K., Feldt-Rasmussen, U., et al.: Ectopic production of intact parathyroid hormone by a squamous cell lung carcinoma in vivo and in vitro. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 81 : 3793, 1996.
- 31) Iguchi, H., Miyagi, C., Tomita, K., et al.: Hypercalcemia caused by ectopic production of parathyroid hormone in a patient with papillary adenocarcinoma of the thyroid gland. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 83 : 2653, 1998.

* * *