

## 特集

## 知っておきたい先天性・遺伝性内分泌疾患

## 家族性副甲状腺機能亢進症\*

吉本勝彦\*\*  
水澤典子\*\*  
岩田武男\*\*  
小野信二\*\*

**Key Words** : familial isolated hyperparathyroidism, familial hypocalciuric hypercalcemia, hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome, CDC73, parafibromin

## はじめに

多くの副甲状腺機能亢進症は散発性に生じるが、遺伝性疾患として家族性副甲状腺機能亢進症(FIHP)、多発性内分泌腫瘍症1型(MEN1)、多発性内分泌腫瘍症2A型(MEN2A)、家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症(FHH)、副甲状腺機能亢進症-顎腫瘍症候群(HPT-JT)がある(表1)。

本稿では、主にFIHPとFHHの概要と、HPT-JTの臨床的特徴およびHPT-JT原因遺伝子産物であるパラフィブロミンの機能に関する知見を解説する。MEN1およびMEN2については本特集の「多発性内分泌腫瘍1型」、「多発性内分泌腫瘍症2型」を参考にして頂きたい。

## FIHP

FIHPは原発性副甲状腺機能亢進症の約1%の頻度を占め、これまでに100家系以上の報告がある。FIHPの診断基準は、①発端者と少なくとも一親等の1名に原発性副甲状腺機能亢進症が認められる。②少なくとも1名において組織学的に異

常な副甲状腺を確認できる。③原発性副甲状腺機能亢進症以外の臨床症候を欠く(isolated hyperparathyroidism)。FIHPは、MEN1、HPT-JTあるいはFHHの亜型(原因遺伝子は同一であるが、副甲状腺機能亢進症の症候のみを認める状態)と未同定の原因遺伝子(HRPT1)によるものからなる。FIHP症例における、既知遺伝子の変異例については文献1のSupplementary Table 2を参考にして頂きたい<sup>1)</sup>。2p13.3-14領域に原因遺伝子座が位置する可能性が示されているが、同定には至っていない。

## FHH

FHHは高カルシウム血症による症状は稀で、腎結石をきたすことも少ない。FHH患者では24時間尿カルシウム/クレアチニンクリアランス比は1%未満と低値を示す<sup>2)3)</sup>。副甲状腺は軽度の過形成を示すが、副甲状腺摘出によって血清カルシウム値は正常化せず、原則的には治療を要しない。副甲状腺の腫大を伴う症例報告もある。

FHH1の原因遺伝子であるカルシウム感知受容体(CASR)遺伝子は、これまでに130種以上の機能消失型のミスセンス変異が報告されている。変異型のCASR蛋白は野生型に対して優性阻害的に作用することにより細胞外カルシウム反応性の低下をひき起こす。CASRの胚細胞変異は約

\* Familial hyperparathyroidism.

\*\* Katsuhiko YOSHIMOTO, M.D., Ph.D., Noriko MIZUSAWA, Ph.D., Takeo IWATA, Ph.D. & Shinji ONO, B.D.S.: 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[〒770-8504 徳島県徳島市蔵本町3-18-15]; Department of Medical Pharmacology, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima 770-8504, JAPAN

表 1 家族性副甲状腺機能亢進症

疾患名	MEN1	MEN2A	HPT-JT	FHH1	FHH2	FHH3	FIHP
OMIM#	131100	171400	145001	145980	145981	600740	145000
遺伝形式	常染色体 優性	常染色体 優性	常染色体 優性	常染色体 優性	常染色体 優性	常染色体 優性	常染色体 優性
遺伝子座位	11q13	10q11.2	1q31.2	3q13.3-21	19p13.3	19q13.3	
原因遺伝子	<i>MEN1</i>	<i>RET</i>	<i>CDC73</i> <sup>1)</sup>	<i>CASR</i> <sup>2)</sup>	<i>GNA11</i> <sup>3)</sup>	<i>AP2S1</i> <sup>4)</sup>	未同定
遺伝子産物	menin	RET	parafibromin	calcium sensing receptor	Gα11	adaptor protein 2 sigma subunit	
合併する腫瘍	下垂体腫瘍, 膵内分泌腫瘍, 他の内分泌・ 非内分泌腫瘍	甲状腺髄様癌, 褐色細胞腫	顎の骨形成性 線維腫, 腎・ 子宮の腫瘍				

1) Carpten JD, et al. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Nat Genet* 2002 ; 32 : 676. 2) Pollak MR, et al. Mutations in the human Ca<sup>2+</sup>-sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Cell* 1993 ; 75 : 1297. 3) Nesbit MA, et al. Mutations affecting G-protein subunit α11 in hypercalcemia and hypocalcemia. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 2476. 4) Nesbit MA, et al. Mutations in AP2S1 cause familial hypocalciuric hypercalcemia type 3. *Nat Genet* 2013 ; 45 : 93.

65%のFHH症例に認められる。

最近、FHH3の原因遺伝子がアダプター蛋白質2(AP2)σサブユニット(AP2S1)であることが明らかにされた。AP2S1のp.Arg15Cys, p.Arg15His, p.Arg15Leuの変異はCASR発現細胞の細胞外カルシウム感知能を低下させる。これらの変異はCASR変異陰性FHH症例の20%以上に検出される。

CASRにカルシウムが結合すると、GαqやGα11を介してホスホリパーゼCが活性化しシグナル伝達が生じる。副甲状腺細胞や腎細胞でのG蛋白質Gα11をコードするGNA11がFHH2の原因遺伝子である。

## HPT-JT

Jackson (*Ann Intern Med* 1958 ; 49 : 829)による報告が最初である。2世代にわたり6名に副甲状腺機能亢進症が認められ、うち4名が顎腫瘍を伴っていた。顎病変は副甲状腺機能亢進症に伴う褐色腫(出血性の骨融解性変化を伴う非腫瘍性病変, brown tumors)とは異なる腫瘍性病変であった。また1987年Melletteら (*Ann Intern Med* 1987 ; 107 : 54)は4名が嚢胞性の副甲状腺腺腫を伴う家系を報告した。このうち3名は顎腫瘍を伴っていた。

その後、わが国でも同じ症候を示す家系が報告された。Kakinumaら (*Intern Med* 1994 ; 33 :

123)は、3名の副甲状腺機能亢進症の姉妹例のうち、1名が副甲状腺癌で肺転移を伴い38歳で死亡、他の1名は副甲状腺腺腫(60歳時)と顎腫瘍、さらに他の1名は副甲状腺腺腫(60歳時)、ウィルムス腫瘍(53歳時、肺転移あり)、子宮筋腫(25歳時に子宮摘出)を伴っていることを認めた。Inoueらは、53歳女性に副甲状腺過形成と顎腫瘍、19歳の甥に副甲状腺腺腫を認める家系を報告した。Fujikawaら (*Eur J Endocrinol* 1998 ; 138 : 557)は、2名の姉妹とその弟からなる家系を報告した。長姉は22歳時に左上顎洞を充満した腫瘍(骨形成性線維腫)および、副甲状腺腺腫(右上・右下の2腺)の摘出、24歳時両側の下顎の腫瘍(骨化性線維腫)の摘出、30歳時に腺筋腫様ポリープで子宮摘出を受けた。次女は30歳時、副甲状腺腺腫(右上・右下の2腺)摘出を受け、子宮の腺筋腫様ポリープが認められている。弟は17歳時に右下の副甲状腺腺腫摘出を、20歳時に、左下の副甲状腺腺腫摘出を受けている。長姉は22年を経て左下の副甲状腺腺腫が認められ摘出した。その際、遺伝子変異が確認された(私信)。

### 1. 臨床的特徴<sup>4)</sup>

#### (a) 副甲状腺病変

副甲状腺機能亢進症での腫瘍の多くは良性であるのに対し、HPT-JTでは副甲状腺腫瘍のうち10%から15%に副甲状腺癌を合併する。また

MEN1でみられる過形成ではなく、1腺の腺腫が多い。腺腫で異型性や嚢胞性変化は高頻度みられる。

最も若年での発症は7歳である。また、副甲状腺癌の発症は20歳が、転移を伴う副甲状腺癌は26歳が最も早い。しかし、60歳代での発症例も認められる。

ほとんど1腺病変であることから病変の腺のみを摘出し、定期的に経過観察することが多い。副甲状腺癌が強く疑われる場合には、同側の甲状腺葉を含めて摘出する。

#### (b)骨形成性線維腫

30%の患者の上顎あるいは下顎に骨形成性線維腫を合併する。10歳代の発症が多い。

本病変は、骨やセメント質様硬組織の形成を伴う線維性結合組織の増生からなる良性腫瘍である。以前はセメント質形成線維腫またはセメント質骨形成線維腫と呼ばれていたが、最近では骨形成性線維腫の名称が汎用される。

本腫瘍は組織発生的に、セメント芽細胞にも骨芽細胞にも分化しうる歯根膜の細胞から発生するため、歯のある部位にしか発症しないとされる。X線所見では腫瘍は境界明瞭な単房性骨透過像を呈し、その像内には硬組織形成量に応じて種々の量の不透過像がみられる。境界が明瞭であり、外科的治療が可能である。

#### (c)腎病変

約20%の症例で、腎病変が認められる。ほとんどは嚢胞であるが、過誤腫やウィルス腫瘍の合併がある。ウィルス腫瘍は3例で報告されている。

#### (d)子宮病変

子宮腺筋症、腺線維腫、子宮内膜増殖症、平滑筋腫、腺肉腫、腺筋腫様ポリープが報告されている。

## 2. 原因遺伝子

Jacksonは自分たちの報告家系とMaletteらの報告家系を用いて連鎖解析を行い、本疾患の原因遺伝子が、MEN1, MEN2A, MEN2Bの原因遺伝子とは異なることを示した。その後、SzaboらやTehらは原因遺伝子が1q21-q32に位置することを明らかにした。

2002年、Carptenらは、さらに範囲を12 cM内

に狭め、その領域の67種の遺伝子の塩基配列を決定した。そのうちC1orf28遺伝子に病気特異的な遺伝子変異があることを見出した(遺伝子名HRPT2, 最近ではCDC73と呼ばれる)。

CDC73遺伝子は、17個のエクソンで構成され、531残基のアミノ酸からなる核蛋白質パラフィプロミン(parathyroidとfibromaより命名)をコードする。CDC73は、どの細胞にも発現が認められる。パラフィプロミンは既知の蛋白と相同性が認められないが、C端の200アミノ酸は酵母のCdc73蛋白と27%の一致率を有する。このC端部分はRas様ドメインを有する。核移行シグナルが1か所に、核小体移行シグナルと推定される塩基配列が3か所に認められる。

HPT-JT家系では、CDC73の不活化変異[ほとんどがframe shift変異(約50%)やナンセンス変異(約25%)など短縮型パラフィプロミンを生じる変異]が約半数に認められる<sup>5)</sup>。変異はエクソン1, 2および7に頻度高く認められるが、各変異と表現型間に明らかな相関はない。HPT-JTの副甲状腺腫瘍でのCDC73遺伝子領域のヘテロ接合性の消失(loss of heterozygosity; LOH)の頻度は、MEN1に伴う副甲状腺腫瘍におけるMEN1遺伝子のLOHに比べて低い。また、直接塩基配列決定法により変異が検出されなかった症例の7%に1つのエクソン以上のヘテロ欠失が報告されている。またプロモーター部分の変異やCpG部分における高メチル化は認められない。

FIHPでは約7%にCDC73遺伝子変異が認められる。

浸透率は80~90%と推定されている。表現促進(世代を経るごとに発症年齢が若年化し、症状が重症化する現象)は報告されていない。

両親に胚細胞変異を認めず、発端者から胚細胞変異が認められるde novo変異(精子あるいは卵子に変異が生じた結果起こる。親の年齢が高いほど、頻度が高くなる)はHPT-JTにおいて3例報告されている。

## 3. 散発性副甲状腺腫瘍および散発性顎腫瘍におけるCDC73遺伝子変異

散発性の副甲状腺癌と診断されているものの中に、CDC73遺伝子の胚細胞変異が認められることがある。これは臨床的に家族性であること

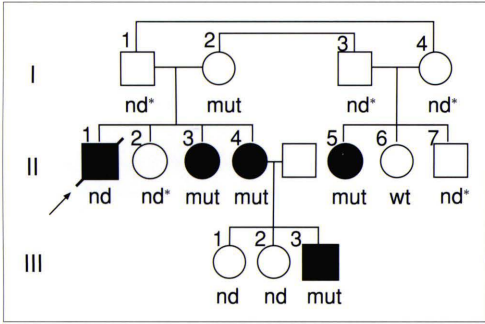


図1 家系1の家系図

黒塗り；患者，白抜き：原発性副甲状腺機能亢進症および顎腫瘍を認めない，\* 生化学的検査・画像診断未施行，矢印：発端者，wt：CDC73変異なし，mut：CDC73変異あり，nd：遺伝子検査未施行[Yoshimoto K, et al. Familial isolated primary hyperparathyroidism with parathyroid carcinomas : clinical and molecular features. Clin Endocrinol (Oxf) 1998 ; 48 : 67, 文献より引用]

が見逃されていたものと考えられる。また，副甲状腺癌ではCDC73体細胞変異が高頻度に認められ，2つのアレルがともに不活化されている例がある。しかし，散発性副甲状腺腺腫では体細

胞変異は認められない。骨形成性線維腫においては1例に体細胞変異が認められているのみである。

4. パラフィブロミン免疫組織化学

免疫組織化学の実施により副甲状腺癌の診断補助に用いる試みがなされている。核でのパラフィブロミンが陰性的の場合，副甲状腺癌と診断できる感度は67～96%，特異度82～99%と報告により差がある。副甲状腺癌の診断補助において，CDC73遺伝子変異検出法が免疫組織化学法より優れている。

5. 治療

MEN1のような全副甲状腺摘出は勧められていない。これは1ないし2腺摘出後，長期にわたって再発を認めない例がある点を考慮している。しかし，19歳時に1腺の腺腫を切除後，27年後にもう1腺の腺腫が認められた症例が報告されているので長期にわたる経過観察が必要である。

6. 遺伝子診断

家族性が認められない原発性副甲状腺機能亢進症でも顎腫瘍，副甲状腺癌を伴う場合や副甲

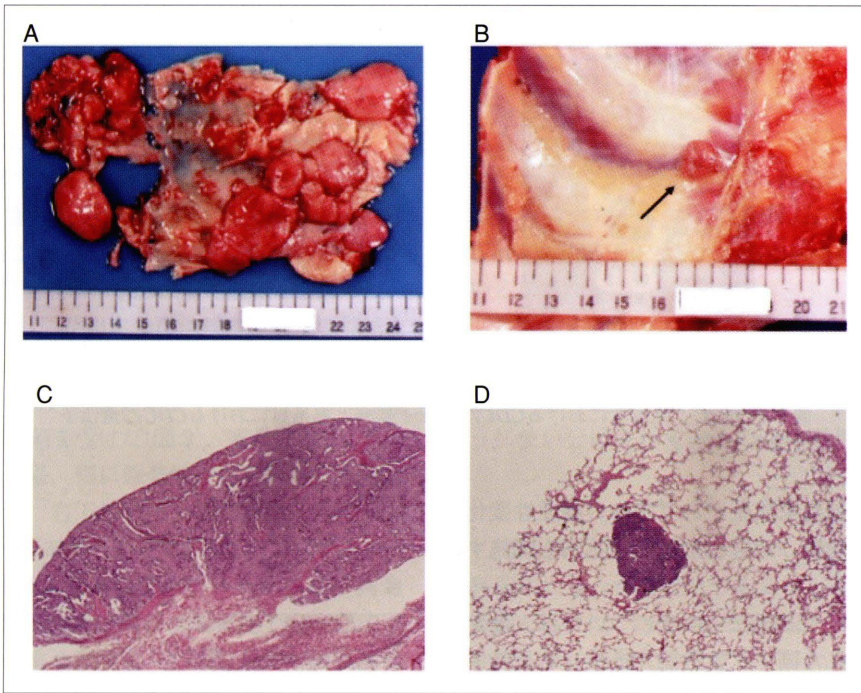


図2 家系1のII-1の副甲状腺癌

A：壁側胸膜への転移，B：肋骨付着部位への転移(矢印部分)，C：胸膜への転移(ルーベ像)，D：肺実質への転移



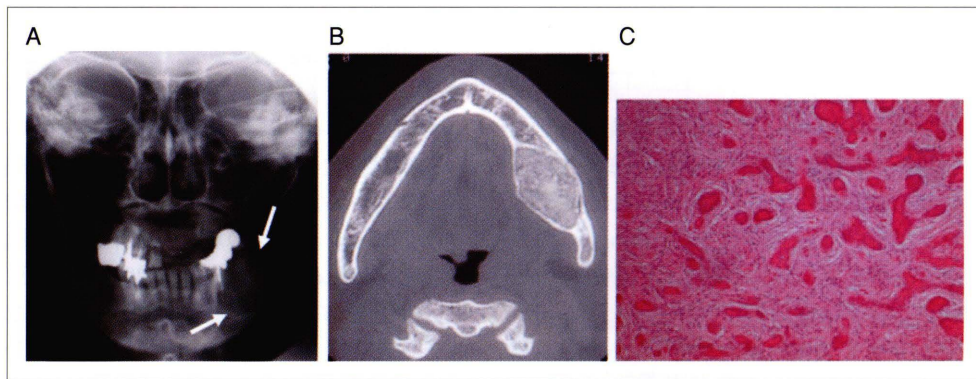


図3 家系2 発端者の顎腫瘍

A : X線検査. 矢印は腫瘍(骨形成性線維腫)の位置を示す, B : CT検査, C : 組織像 [Inoue H, et al. Familial hyperparathyroidism associated with jaw fibroma : case report and literature review. Clin Endocrinol(Oxf) 1995 ; 43 : 225. より引用]

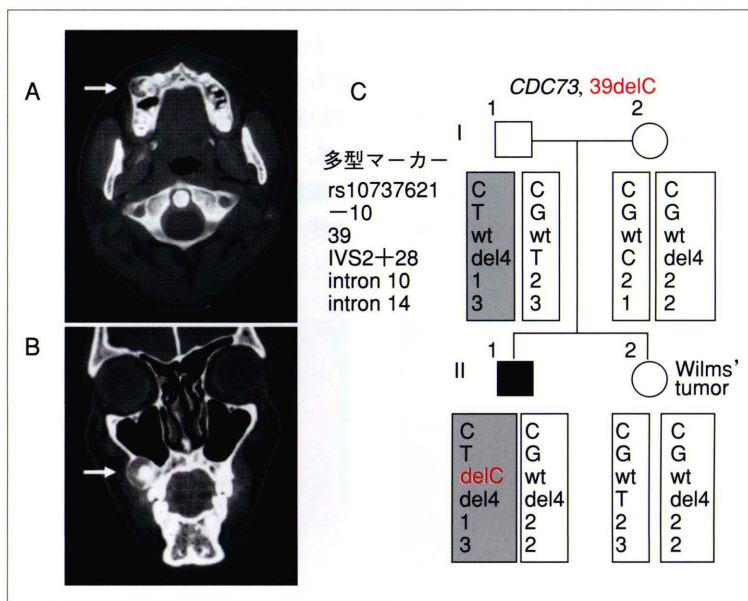


図4 家系3 CDC73のde novo変異

A, B : CT検査. 矢印は右上顎の腫瘍(石灰化を伴う腫瘍, 骨形成性線維腫)の位置を示す, C : 発端者におけるCDC73遺伝子変異と家系員におけるCDC73遺伝子近傍のハプロタイプ.

状腺機能亢進症家族歴があり腫瘍の嚢腫性変化や異型腺腫を伴う場合には遺伝子診断を実施すべきである。

家系員に対する遺伝子検査については、最年少で認められた副甲状腺機能亢進症は7歳時であることから、5歳から10歳頃からはじめすべきとする報告がある。

### 7. HPT-JT症例

われわれは、これまでに4家系においてCDC73変異を認めた。このうちの1家系(図1, 2)<sup>6)</sup>と臨床的にHPT-JT家系と診断されたがCDC73変異を認めない家系(図3)、さらにde novo変異を生じた症例を示す(図4)<sup>6)</sup>。

A)家系1の家系図を図1に示す。発端者(II-1) : 27歳時に多飲, 多尿, 頸部腫瘍で来院。高

カルシウム血症(15.2~17.1 mg/dl)および左側甲状腺部分に腫瘍を認めた。左の副甲状腺腫瘍(9 g)を摘出したが、高カルシウム血症は改善しなかった。その後、2回の手術を経て初回手術から73日に呼吸不全のため死亡した。剖検で肺、胸壁への副甲状腺癌の転移を認めた(図2)。

II-4:発端者の死亡から16年後、34歳時に頸部腫瘍と高カルシウム血症(15.5~16 mg/dl)で来院。原発性副甲状腺機能亢進症と診断し、2腺の腫瘍を摘出した。摘出された右上(5 g)および左上(0.4 g)の腫瘍は、それぞれ異型腺腫、腺腫と診断された。そこで家系員のスクリーニングを行った。

II-3:スクリーニング時(36歳時)に、原発性副甲状腺機能亢進症であることが判明し、左下の腺腫(8.5 g)を摘出した。

II-5:スクリーニング時(29歳時)に、原発性副甲状腺機能亢進症であることが判明した。また、肺類上皮血管内皮腫の合併が認められた。左下の嚢胞を伴う異型腺腫(1.1 g)を摘出した。

III-3:II-4(母親)の手術後10年を経過して、尿路結石を主訴に来院(17歳時)。原発性副甲状腺機能亢進症と診断し、右上の腺腫を摘出した。

本家系のどの症例も顎腫瘍は認められなかった。本家系において、frame shiftにより短縮型のパラフィブロミンが生じるCDC73のc.518\_521del(p.Ser174LysfsTer27)の胚細胞変異を認めた。I-2は保因者であるが、原発性副甲状腺機能亢進症および顎腫瘍の発症は認められていない。

B)家系2の発端者:53歳時に尿路結石を主訴に来院。原発性副甲状腺機能亢進症と診断した。4腺の副甲状腺摘出および一部の前腕への移植を行った。病理診断では4腺ともに過形成で非定型的であった。54歳時に左下顎腫瘍(骨形成性線維腫)の摘出術を受けた(図3)。家系員のスクリーニングの結果、甥に原発性副甲状腺機能亢進症が認められ、右下の腺腫を摘出した。本家系においてはプロモーター領域を含むCDC73、MEN1およびCASRに変異を認めなかった。

#### C)家族性発症が認められないHPT-JT症例

発端者の右上顎腫瘍(骨形成性線維腫)の手術前検査で副甲状腺機能亢進症が発見され、CDC73遺伝子にc.39delC(p.Ile13ArgfsTer7)の胚細胞変異を検出した。両親には変異は認められなかつ

たが、近傍のハプロタイプ解析により、父親由来の*de novo*変異であることが確認された(図4)。

#### 8. パラフィブロミンおよびPaf1複合体の機能

パラフィブロミンはC末端に酵母Cdc73蛋白と相同性を有する。パラフィブロミンはCdc73のヒトホモログで、Paf1, Ctr9, Leo1のヒトホモログとの複合体(Paf1複合体)を形成する<sup>7)</sup>。ヒトPaf1複合体はRNAポリメラーゼIIのC末端領域の2番目あるいは5番目のSerがリン酸化された部位に結合し、転写開始と転写伸長に関与する。また、Paf1複合体はヒストン2B-K120のモノユビキチン化およびヒストンH3-K4およびK79のメチル化によりHOX遺伝子などの発現を制御する。

#### 9. 癌抑制蛋白質としてのパラフィブロミン

パラフィブロミンはヒストンH3-K9メチル基転移酵素であるSUV39H1をリクルートすることにより、cyclin D1や*c-myc*遺伝子などの転写の不活化を行い、細胞増殖抑制作用を示す。

#### 10. 癌蛋白質としてのパラフィブロミン

われわれはSV40 large T 抗原(LT)存在下でパラフィブロミンを過剰発現させると細胞増殖が促進されることより、パラフィブロミンはLT存在下では癌蛋白質として作用することを示した<sup>8)</sup>。

また、パラフィブロミンはβ-カテニンと相互作用し、Wntシグナルを増強することが明らかにされた<sup>9)</sup>。さらにチロシン脱リン酸化酵素SHP2により脱リン酸化されたパラフィブロミンはβ-カテニンと安定的に結合し、cyclin D1や*c-myc*などのWntの標的遺伝子発現を高めることが報告されている<sup>10)</sup>。

これらの報告はパラフィブロミンが癌蛋白質としての性質を有する強力な証拠となりうるが、癌蛋白質・癌抑制蛋白質としての機能がどのように使い分けされているのかは不明である。

### おわりに

HPT-JTは稀な遺伝性疾患で、内分泌領域と歯科領域にまたがる疾患であることから、的確な診断が行われていないことがある。このため家族性副甲状腺機能亢進症家系において、副甲状腺癌を併発しやすいHPT-JTを遺伝子解析により鑑別することが望ましい。

## 文 献

- 1) Hannan FM, Nesbit MA, Christie PT, et al. Familial isolated primary hyperparathyroidism caused by mutations of the MEN1 gene. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008 ; 4 : 53.
- 2) Hannan FM, Thakker RV. Calcium-sensing receptor (CaSR) mutations and disorders of calcium, electrolyte and water metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013 ; 27 : 359.
- 3) Shinall MC, Dahir KM, Broome JT. Differentiating familial hypocalciuric hypercalcemia from primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 2013 ; 19 : 697.
- 4) Rich TA, Hu MI, Martin JW, et al. CDC73-Related Disorders. *GeneReviews™* [Internet]. Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al, editors. Seattle (WA): University of Washington, Seattle ; 1993-2013 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3789/>).
- 5) Newey PJ, Bowl MR, Cranston T, Thakker RV. Cell division cycle protein 73 homolog (CDC73) mutations in the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome (HPT-JT) and parathyroid tumors. *Hum Mutat* 2010 ; 31 : 295.
- 6) Mizusawa N, Uchino S, Iwata T, et al. Genetic analyses in patients with familial isolated hyperparathyroidism and hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006 ; 65 : 9.
- 7) Tomson BN, Arndt KM. The many roles of the conserved eukaryotic Paf1 complex in regulating transcription, histone modifications, and disease states. *Biochim Biophys Acta* 2013 ; 1829 : 116.
- 8) Iwata T, Mizusawa N, Taketani Y, et al. Parafibromin tumor suppressor enhances cell growth in the cells expressing SV40 large T antigen. *Oncogene* 2007 ; 26 : 6176.
- 9) Mosimann C, Hausmann G, Basler K. Parafibromin/Hyrax activates Wnt/Wg target gene transcription by direct association with beta-catenin/Armadillo. *Cell* 2006 ; 125 : 327.
- 10) Takahashi A, Tsutsumi R, Kikuchi I, et al. SHP2 tyrosine phosphatase converts parafibromin/Cdc73 from a tumor suppressor to an oncogenic driver. *Mol Cell* 2011 ; 43 : 45.

\* \* \*