

下垂体腫瘍を中心とした内分泌腫瘍の発症機構の解明 —— 散発性 TSH 産生下垂体腫瘍の全エクソン解析 ——

堀口 和彦¹

1 群馬県前橋市昭和町 3-39-15 群馬大学医学部附属病院内分泌糖尿病内科

文献情報

投稿履歴：

受付 平成29年11月27日

採択 平成29年12月7日

論文別請求先：

堀口和彦

〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-15

群馬大学医学部附属病院内分泌糖尿病内科

電話：027-220-8122

E-mail: k-hori@gunma-u.ac.jp



はじめに

下垂体腫瘍のうち甲状腺刺激ホルモン (TSH) 産生下垂体腫瘍の発症率は人口 100 万人に 1 人と稀な疾患であり、これまで腫瘍発症機構の詳細は、一部遺伝性に起こるもの以外多くが不明であった。我々はこれまで、下垂体腫瘍発症や治療効果に関する研究を行い、散発性の成長ホルモン産生下垂体腫瘍において細胞周期制御に関与する MLL-CDKN1B 経路の異常が腫瘍発症に関与し、さらにソマトスタチンアナログであるオクトレオチドが、同経路の発現異常を回復することにより腫瘍抑制効果発現している可能性について明らかとした。¹ また、オクトレオチドの腫瘍抑制効果発現にはソマトスタチン受容体サブタイプ 2 の発現に加えてサブタイプ 5 の発現が重要であることを解明した。² そこで今回は、網羅的な遺伝子異常解析により、散発性 TSH 産生下垂体腫瘍の発症原因となる遺伝子異常について検討を行なった。

方法

散発性下垂体 TSH 産生下垂体腫瘍 8 検体より、ゲノム DNA を抽出し、ゲノムワイドジェノタイピングアレイを用いたコピー数多型解析を行った。その中から、ヘテロ接合性の消失 (LOH) を認めない、あるいは少ない症例 4 例を選び、腫瘍か

らのゲノム DNA と末梢血白血球より抽出したゲノム DNA をペアとして次世代シーケンサーを用いて全エクソン解析を行い、腫瘍細胞でのみ認められる体細胞性 DNA バリエントを検索した。得られた結果を 1,000 Genome, dbSNP などのデータベースと比較し、新規の DNA バリエントを検索した。

結果

コピー数多型解析の結果、図 1 に示すように様々なコピー数変化が起こっていることが判明した。³ 常染色体短腕 (p) や長腕 (q) の全体に及ぶ大きなコピー数の増加が 8 例中 5 例 (62.5%) で認められた。頻度が高い染色体部位として、4p, 5p, 7p, 19p は 4 例でコピー数の増加が見られ、4q, 15q, 16p, 19p, 21q は 3 例でコピー数の増加が認められた。また、染色体腕全長に及ばない限局性のコピー数の増加が 106 領域に認められた。染色体全長に及ぶコピー数に変化のないヘテロ接合性の消失 (cnLOH) については、8 例中 5 例で認められた。部位としては、1 番染色体と 8 番染色体の短腕にのみ、複数の症例に共通して cnLOH が見られた。

コピー数異常が少ない症例 4 例の全エクソン解析による体細胞変異の網羅的な検索の結果、これまで下垂体腫瘍発生に関わる既知の遺伝子変異は認めなかったが、TSH 産生下垂体腫瘍の新規原因遺伝子変異候補が 6 遺伝子 (CWH43,

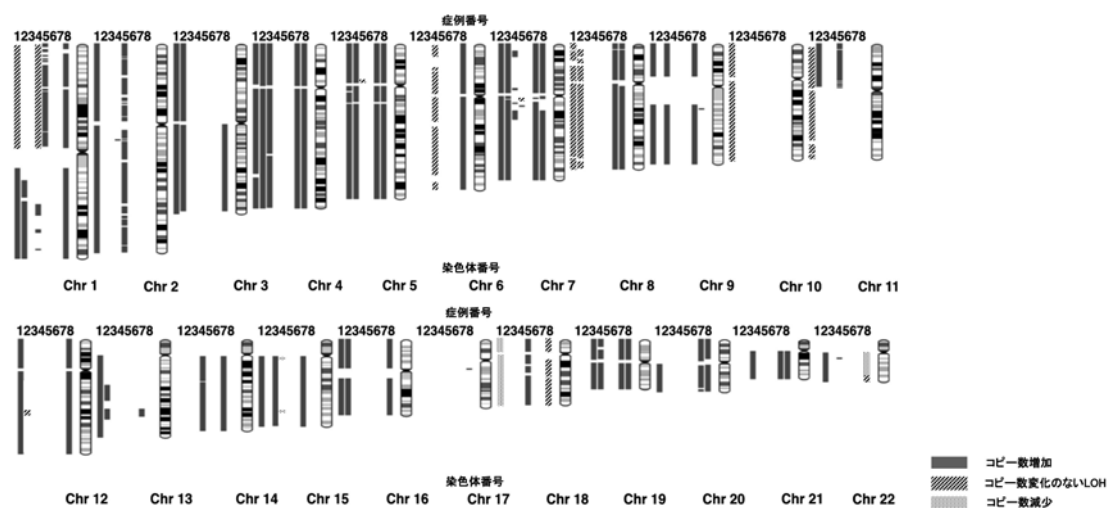


図1 TSH産生下垂体腫瘍における遺伝子コピー数変化

表1 TSH産生下垂体腫瘍における新規体細胞性DNAバリエーション

遺伝子シンボル	遺伝子名	ヌクレオチド変化	アミノ酸変化	変異の種類
CWH43	Cell wall biogenesis 43 C-terminal homolog	c. G1240A	A414T	ミスセンス
ZSCAN23	Zinc finger and SCAN domain containing 23	c. C1069T	G357R	ミスセンス
SYTL3	Synaptotagmin-like 3	c. A158G	N53S	ミスセンス
ASTN2	Astrotactin 2	c. C1508T	W503STOP	ナンセンス
R3DHM2	R3H domain containing 2	c. G1276A	P426S	ミスセンス
SMOX	Spermine oxidase	c. T944C	V315A	ミスセンス

ZSCAN23, SYTL3, ASTN2, R3DHM2, SMOX) 発見された (表1)。これらの遺伝子変異については、さらに全症例数12例で検索を行なったが、症例間で共通するものではなく、これらの遺伝子変異が腫瘍発症の原因となる可能性は10%未満と稀であることが示唆された。

考察

複数の症例で共通したコピー数の増加を認めた領域の中には、ACTH産生下垂体腫瘍の原因遺伝子USP8遺伝子⁴が存在する15q、ゴナドトロピン産生下垂体腫瘍と関連が報告されているBRINP3遺伝子⁵のある1qや、GH産生下垂体腫瘍の原因遺伝子GNAS遺伝子が存在する20pが含まれており、腫瘍発症に関与している可能性が考えられた。

また、全エクソン解析の結果得られた6つの体細胞遺伝子変異は複数の症例で共通するものはなかったが、SMOXは酸化的DNA損傷に関わり、SYTL3はRab発現制御に関与し癌化に関連することが報告されており、腫瘍発症機構へ関与が示唆された。

結語

本研究では、TSH産生下垂体腫瘍の発症原因となる可能性のある遺伝子異常を網羅的に明らかとしたが、今回の解析では単一の異常によりTSH産生下垂体腫瘍発症機構を説明できる原因遺伝子は明らかとならなかった。今後、これまで蓄積されてきた知見に加え、さらに多数例を用い

た遺伝子の網羅的解析や、エピジェネティクスやトランスクリプトームなどの解析により、TSH産生下垂体腫瘍発症の原因が明らかとなることが期待される。

謝辞

平成29年度北関東医学会奨励賞を頂くにあたり、ご推薦ならびにご指導頂きました群馬大学大学院医学系研究科内分泌代謝内科学 山田正信教授をはじめ、教室員の方々、ならびに貴重な検体を提供頂いた群馬大学大学院医学系研究科脳神経外科学 登坂雅彦先生、虎の門病院間脳下垂体外科 山田正三先生に深く感謝申し上げます。

引用文献

- Horiguchi K, et al. Transcriptional Activation of the MLL - p27^{Kip1} Pathway by a Somatostatin Analogue. *Clin Can Res* 2009; 15: 2620-2629.
- Horiguchi K, et al. Somatostatin Receptor Subtypes mRNA in TSH-Secreting Pituitary Adenomas: A Case Showing a Dramatic Reduction in Tumor Size During Short Octreotide Treatment. *Endocr J* 2007; 54: 371-378.
- Santosh S, et al. Whole-Exome Sequencing Study of Thyrotropin Secreting Pituitary Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 566-575
- Ma ZY, et al. Recurrent gain-of-function USP8 mutations in Cushing's disease. *Cell Res* 2015; 25: 306-317.
- Shorts-Cary L, et al. Bone morphogenetic protein and retinoic acid-inducible neural specific protein-3 is expressed in gonadotrope cell pituitary adenomas and induces proliferation, migration, and invasion. *Endocrinology* 2007; 148: 967-975.