

- 30 Ahmad I, Doolley CM, Thoreson WB et al. In vitro analysis of a mammalian retinal progenitor that gives rise to neurons and glia. *Brain Res* 1999;831:1-10.
- 31 Tropape V, Coles BL, Chiasson BJ et al. Retinal stem cells in the adult mammalian eye. *Science* 2000;287:2032-2036.
- 32 Klassen HJ, Ng TF, Kurimoto Y et al. Multipotent retinal progenitors express developmental markers, differentiate into retinal neurons, and preserve light-mediated behavior. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:4167-4173.
- 33 Yokoyama A, Yang L, Itoh S et al. Microglia, a potential source of neurons, astrocytes, and oligodendrocytes. *Glia* 2004;45:96-104.
- 34 Tanaka R, Komine-Kobayashi M, Mochizuki H et al. Migration of enhanced green fluorescent protein expressing bone marrow-derived microglia/macrophage into the mouse brain following permanent focal ischemia. *Neuroscience* 2003;117:531-539.
- 35 Eglitis MA, Mezey E. Hematopoietic cells differentiate into both microglia and macroglia in the brains of adult mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:4080-4085.
- 36 Zhang Y, Caffe AR, Azadi S et al. Neuronal integration in an abutting-retinas culture system. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4936-4946.
- 37 Zhang Y, Kardaszewska AK, van Veen T et al. Integration between abutting retinas: Role of glial structures and associated molecules at the interface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:4440-4449.
- 38 Akita J, Takabashi M, Hojo M et al. Neuronal differentiation of adult rat hippocampus-derived neural stem cells transplanted into embryonic rat explanted retinas with retinoic acid pretreatment. *Brain Res* 2002;954:286-293.
- 39 Zahir T, Klassen H, Young MI. Effects of ciliary neurotrophic factor on differentiation of late retinal progenitor cells. *STEM CELLS* 2005;23:424-432.
- 40 Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* 2005;105:1815-1822.
- 41 Beyth S, Borovsky Z, Mevorach D et al. Human mesenchymal stem cells alter antigen-presenting cell maturation and induce T-cell unresponsiveness. *Blood* 2005;105:2214-2219.
- 42 Alvarez-Dolado M, Pardoll R, Garcia-Cardena JM et al. Fusion of bone-marrow-derived cells with Purkinje neurons, cardiomyocytes and hepatocytes. *Nature* 2003;425:968-973.
- 43 Weimann JM, Johansson CB, Trejo A et al. Stable reprogrammed heterokaryons form spontaneously in Purkinje neurons after bone marrow transplant. *Nat Cell Biol* 2003;5:959-966.
- 44 Pochampally RR, Neville BT, Schwarz EJ et al. Rat adult stem cells (marrow stromal cells) engraft and differentiate in chick embryos without evidence of cell fusion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:9282-9285.
- 45 Cogle CR, Yachnis AT, Laywell ED et al. Bone marrow transdifferentiation in brain after transplantation: A retrospective study. *Lancet* 2004;363:1432-1437.
- 46 Tremain N, Korkko J, Ibberson D et al. MicroSAGE analysis of 2,353 expressed genes in a single cell-derived colony of undifferentiated human mesenchymal stem cells reveals mRNAs of multiple cell lineages. *STEM CELLS* 2001;19:408-418.
- 47 Seshi B, Kumar S, King D. Multilineage gene expression in human bone marrow stromal cells as evidenced by single-cell microarray analysis. *Blood Cells Mol Dis* 2003;31:268-285.
- 48 Woodbury D, Reynolds K, Black IB. Adult bone marrow stromal stem cells express germline, ectodermal, endodermal, and mesodermal genes prior to neurogenesis. *J Neurosci Res* 2002;69:908-917.
- 49 Hori J, Ng TF, Shatos M et al. Neural progenitor cells lack immunogenicity and resist destruction as allografts. *STEM CELLS* 2003;21:405-416.
- 50 Klassen H, Imfeld KL, Ray J et al. The immunological properties of adult hippocampal progenitor cells. *Vision Res* 2003;43:947-956.

別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.1 (2006年5月28日発行) 別刷

内分泌症候群(第2版)

I

—その他の内分泌疾患を含めて—

III. 副 腎

そ の 他

副腎の発生異常

田中藤樹 堤 裕幸 梅澤明弘

III 副 腎

その他

副腎の発生異常

Abnormalities in the development of adrenal gland

Key words : 副腎皮質, ACTH, 発生異常, 副腎幹細胞

田中藤樹¹
堤裕幸²
梅澤明弘¹

はじめに

視床下部-下垂体-副腎系において30以上もの単一遺伝子疾患が同定されている。

本稿では副腎の発生およびその異常, 副腎の発生に関する遺伝学的特徴を述べる。

1. 副腎の発生

副腎は中胚葉から発生する皮質(cortex), および外胚葉から発生する髄質(medulla)の2つの要素から形成される。発生5週に入り背側腸間膜の基部と発生中の生殖腺との間で中皮細胞が増殖をはじめ, 下層の間葉に侵入し, 左右両側に間葉細胞の集団として6週中に初めて認められる。胎児皮質(fetal cortex)は後腹壁を覆う中皮から発生し, 好酸性器官すなわち原始皮質(primitive cortex)を形成し, 生後には網状帯に分化する最外層を除き, 急速に退縮する。副腎皮質の形成中に, 交感神経から由来する神経堤細胞が副腎の内方に進入し副腎髄質となる。この細胞はクロム親和性細胞(chromaffin cell)とも呼ばれ, クロム塩で黒褐色に染まる¹⁾。

副腎皮質はステロイド合成の場であり, 個体の生命維持などの調整に重要である。先天性の形態学的異常としては, 腎あるいは肝との癒合や副腎の両側癒合, 片側欠損などが報告されているが, 臨床的には問題とならない。ただし, 副腎摘出術などの際にはそのような無症候例の存在を念頭に入れておく必要がある。

副腎皮質組織は発生の段階で迷入して異所

性に存在することがあり, 副副腎(accessory adrenals)と呼ばれる。副腎皮質と性腺はその原基が胎生期には近接して存在しているので, 性腺組織に異所性に発生した副腎皮質組織が, 卵巣, 精巣の発生過程における移動とともに, その経路沿いに副副腎を発生させることが多い。男性では精索沿いに小結節が認められ, ときに精巣上体や本来の副腎付近にも認められる。女性では広靭帯, ときに卵巣や副腎周囲にも認められる。またそのほかにも肺, 脊髄, 脳でも副副腎の発生が報告されている。発生の頻度は剖検例において10-30%程度存在しているとの報告がある。正常の副腎皮質細胞に類似した組織学的構造をとっており, 一般に本来の副腎の位置に近いところに存在するほど正常副腎と類似した分化を示し, 副腎皮質ホルモン合成酵素を発現しており, コルチゾール, アルドステロン合成などコルチコステロイド産生能を有していると考えられる²⁾。

2. 副腎の発生異常

視床下部-下垂体-副腎系における発生および機能異常についてその原因遺伝子が解明されてきている(表1)³⁾。副腎皮質低形成はその原因により, ①下垂体ホルモン複合欠損症, ②ACTH欠損症, ③副腎皮質ACTH不応症, ④先天性副腎皮質低形成に分けられる。

HESX1, LHX4, LHX3は下垂体の転写因子であり, それらの変異は下垂体ホルモン複合欠損症を引き起こす。その一部としてACTH産生下

¹Toju Tanaka, Akihiro Umezawa: Department of Reproductive Biology and Pathology, National Center for Child Health and Development 国立成育医療センター 生殖医療研究部 ²Hiroyuki Tsutsumi: Department of Pediatrics, Sapporo Medical University School of Medicine 札幌医科大学医学部 小児科

表1 ヒト副腎皮質低形成における遺伝子異常

蛋白質	遺伝子	遺伝子座	OMIM	蛋白質ファミリー	遺伝形式	疾患, 症状
下垂体ホルモン複合欠損症						
HESX1	<i>HESX1</i>	3p21	601802	Homeodomain TF	常 劣	中隔視覚異形成症, 下垂体ホルモン複合欠損症
LHX4	<i>LHX4</i>	1q25	602146	Homeodomain TF	常 劣 常 優	下垂体ホルモン複合欠損症 GH 単独欠損症
PROP1	<i>PROP1</i>	5q35	601538	Homeodomain TF	常 劣	下垂体ホルモン複合欠損症 (LH, FSH 欠損を除く) 小脳扁桃転位
ACTH 欠損症						
POMC	<i>POMC</i>	2p23.3	176830	Pro-hormone	常 劣	肥満, 赤毛
Tpit	<i>TBX19</i>	1q23-24	604614	T-box TF	常 劣	
PC1	<i>PCSK1</i>	5q15-21	162150	Endopeptidase	常 劣	肥満, 低ゴナドトロピン性性腺機能低下症, 下痢
副腎皮質 ACTH 不応症						
MC2R(ACTHR)	<i>MC2R</i>	18p11.2	607397	G-protein coupled receptor	常 劣	高身長
ALADIN	<i>AAAS</i>	12q13	605378	WD-repeat motif protein	常 劣	アカラシア, 無涙液症, 神経学的異常
先天性副腎皮質低形成						
DAX1	<i>NROB1 (AHC)</i>	Xp21	300200	Orphan nuclear receptor	X連鎖性	精子発生異常を伴う原発性副腎不全
SF1	<i>NR5A1 (FTZF1)</i>	9p33	184757	Orphan nuclear receptor	常優/常劣	原発性副腎不全, 性分化異常, ミューラー管遺残(46, XY)
					常 優	原発性副腎不全(46, XX)

OMIM: online mendelian inheritance in man

MC2R(ACTHR): melanocortin-2 receptor(adrenocorticotropin receptor)

SF1: steroidogenic factor-1

下垂体細胞 corticotroph の発生異常による ACTH 分泌不全が二次性の副腎皮質低形成を引き起こす。PROP1 は corticotroph において発現してはいるが, ACTH 分泌不全を生じることが知られている。下垂体ホルモン複合欠損症を呈した数年後に ACTH 分泌不全を呈してくる症例もあり, 下垂体の肥大により二次的に ACTH 分泌不全を引き起こしているとの報告もある(図1)。proopiomelanocortin(POMC)は, ACTH や α -MSH, β -MSH, β -endorphin の前駆体であり, その異常は ACTH 欠損とともに肥満, 赤毛を呈する。また POMC のプロモーター内 T-box に結合している Tpit 異常でも ACTH 欠損を生じる。

PC1(pro-hormone/pre-hormone convertase 1) は *PCSK1* 遺伝子(PC1, subtilisin/kexin type 1) によりコードされており, その変異は ACTH の成熟を阻害する(図2)。ACTH レセプターをコードする *MC2R* 遺伝子の変異により生じる1型家族性グルココルチコイド欠損症と *AAAS* 遺伝子変異によるトリプル A 症候群(achalasia, Addison disease, alacrima: Allgrove syndrome)では, ACTH 不応となるためグルココルチコイド産生が失われる。

核受容体である DAX1 をコードする *NROB1 (AHC)* 遺伝子の変異により先天性副腎皮質低形成が生じる。X染色体性遺伝で多くは新生児期

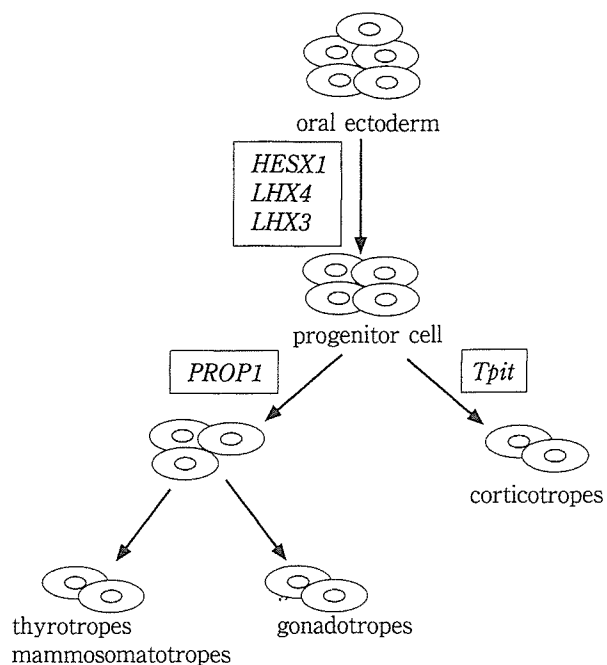


図1 下垂体の発生

遺伝子変異によるホルモン欠損は以下である。

HESX1, *LHX4*, *LHX3* 変異：下垂体ホルモン複合欠損症, *PROP1* 変異：下垂体ホルモン複合欠損症 (ACTH を除く), *Tpit* 変異：ACTH 単独欠損症, oral ectoderm: 外胚葉, progenitor cell: 前駆細胞, corticotropes: ACTH 産生下垂体細胞, thyrotropes: TSH 産生下垂体細胞, mammosomatotropes: プロラクチン・成長ホルモン産生下垂体細胞, gonadotropes: ゴナドトロピン産生下垂体細胞。

に発症するが、成人発症型もまれに存在する。また、核受容体である I 型ステロイド生成因子：SF1 は *NR5A1* 遺伝子によりコードされ、生殖機能と副腎の発達とステロイド生成に中心的役割を果たす。SF1 変異は常染色体劣性遺伝であり、46, XY では男性化徴候の欠如、原発性副腎機能不全、ミューラー管の遺残を呈し、46, XX では原発性副腎機能不全を呈するが、生殖機能の異

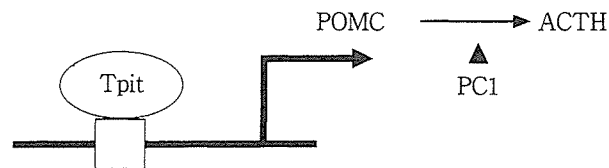


図2 ACTHの発現とプロセッシング

Tpit 異常により ACTH は発現されない。

プロホルモンである POMC の異常やその分解酵素である PC1 異常によっても ACTH 欠損が生じる。

POMC: proopiomelanocortin, PC1: pro-hormone/pre-hormone convertase 1.

常に関する原因は不明である。また、視床下部-下垂体-副腎系の活性化亢進により副腎機能やステロイド生成に異常が生じる様々な疾患が報告されている (表 2)⁴⁾。

3. 副腎の再生

副腎機能不全に対し、ステロイド補充療法が臨床の場で確立されてきている。しかし、補充は一生継続する必要がある、また副作用にも注意を払わなければならない。そのため、新規治療法の開発が望まれている。現在、副腎の再生について、ステロイド産生細胞、組織への分化再生についての研究が進んでいる。

Gondo らは、ウシ SF1 によりマウス長期培養骨髄細胞から多様なステロイドが産生され、更に ACTH により用量依存性に SF1 が導入された骨髄細胞のステロイド産生は増加しており、生体内での生理的 ACTH 調節下におけるステロイド産生の可能性を報告している^{5,6)}。球状・束状層の未分化層では SF1 が発現しており、副腎幹細胞と推測されている。自家移植による骨髄由来幹細胞が副腎幹細胞層に定着するといった遺伝子細胞治療の開発が待たれる。

■ 文 献

- 1) Moore K, Persaud T: The developing human; clinically oriented embryology, 6th ed (ed by William Schmitt), p339-340, WB Saunders Company, Pennsylvania, 1998.
- 2) 笹野公伸: 副腎皮質の発生異常. 別冊日本臨牀 内分泌症候群(上), p545-547, 日本臨牀社, 1993.
- 3) Lin L, Achermann JC: Inherited adrenal hypoplasia: not just for kids! Clin Endocrinol 60: 529-537, 2004.

表2 視床下部-下垂体-副腎系の活性化亢進による異常

疾患	蛋白質	機序
Cushing 症候群	ACTHR/MC2R	体細胞変異による活性増強(F278C)
McCune-Albright 症候群	Gs α subunit	G 蛋白質シグナルの活性化
Carney 複合	PRKAR1A	protein kinase シグナルの増強
Beckwith-Wiedemann 症候群 (副腎腫瘍)	11p15 locus	11p15 におけるインプリンティング または過剰発現
褐色細胞腫	NF1, VHL, RET(MEN2), SDHB/D	神経発生と癌抑制遺伝子にかかわる 様々な機序
多嚢胞性卵巣症候群	11 β -hydroxysteroid de- hydrogenase type 1 hexose-6-phosphate de- hydrogenase	コルチゾン還元酵素欠損および小胞 体内 NADPH 産生障害

PRKAR1A=protein kinase cAMP-dependent regulatory type 1 α , NF1=neurofibromatosis 1, VHL=von Hippel-Lindau syndrome, MEN=multiple endocrine neoplasia, SDHB=succinate dehydrogenase complex, subunits B/D.

- 4) Lin L, Achermann JC: The adrenal. Horm Res 62(Suppl 3): 22-29, 2004.
- 5) Gondo S, et al: SF-1/Ad4BP transforms primary long-term cultured bone marrow cells into ACTH-responsive steroidogenic cells. Genes Cells 9: 1239-1247, 2004.
- 6) 柳瀬俊彦: 副腎の発生と再生. 医学のあゆみ 213: 397-400, 2005.

別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.1 (2006年5月28日発行) 別刷

内分泌症候群(第2版)

I

—その他の内分泌疾患を含めて—

I. 視床下部・下垂体

その他

下垂体発生異常

右田王介 梅澤明弘

I 視床下部・下垂体

その他

下垂体発生異常

Disorders of pituitary gland development

Key words : 下垂体, 転写調節因子

右田王介
梅澤明弘

1. 下垂体の発生

視床下部と下垂体の領域は内分泌腺を制御する内分泌系の‘コントローラー’であり、神経系と内分泌系とを結びつける重要な役割を果たす部位となっており、視床下部および下垂体から放出されるホルモンは、成長、発育、代謝、ホメオスタシスなど生体の重要な調節にかかわっている。下垂体は、腺細胞の集まりである前葉と、脳神経の続きである後葉からなる。

胎生およそ3週に口腔外胚葉細胞は陥入し間脳腹側部(ventral diencephalon)の神経外胚葉と接触することでラトケ嚢(Rathke's pouch)を形成する。この過程が下垂体の分化開始の重要なステップと考えられている¹⁾。マウスでは神経外胚葉から分泌されるBmp4(bone morphogenetic protein 4), Fgf8(fibroblast growth factor 8), Wnt4などの液性因子によって両者の接触が誘導される。同時に、口腔外胚葉細胞からも液性因子や転写因子が分泌され、下垂体原基の形成にかかわっていることが知られている。また、これらの液性因子は濃度勾配を形成する。複数の因子の濃度勾配が引き続く転写因子の発現パターンを決定し、最終的な細胞分化へと進ませると考えられている²⁾。また、Fgf8発現の更に上流の遺伝子である転写因子Nkx2.1のノックアウトマウスでは、腺性下垂体にこの遺伝子が発現しないにもかかわらず神経性下垂体も腺性下垂体も形成されない。これらの因子は、脳の下垂体の形成のみならず脳腹側正中部の構造形成にもかかわっているためと考えられている。

2. 下垂体ホルモン産生細胞の分化

ラトケ嚢に由来する下垂体の前葉には、成長ホルモン(GH), プロラクチン(PRL), 甲状腺刺激ホルモン(TSH), 副腎皮質刺激ホルモン(ACTH), 卵胞刺激ホルモン(FSH), 黄体形成ホルモン(LH)の少なくとも6種類のホルモンを産生する5種の細胞がある。これら下垂体前葉のホルモン産生細胞は共通の前駆細胞から分化すると考えられている。これら下垂体前葉細胞は、ホルモン産生という特有の形質によって発生における機能分化の同定が容易であるため、分泌物質を指標に細胞分化モデルとして研究が進められ、下垂体細胞の分化系譜が体系化されつつある。細胞分化の側面から下垂体前葉細胞は、GH-PRL-TSH系, POMC(ACTH)系およびgonadotrope系の主として3つの細胞系譜に分化していることが明らかにされてきた。マウスでは、胎生9.5-11.5日にProp1(prophet of Pit1)やPax6(paired box gene 6)などの転写因子が発現する。これらが、ラトケ嚢での下垂体前葉細胞の分化へのシグナルとなる。これらの刺激が、ACTH産生細胞やLH/FSH産生細胞へ分化させる。更にPit1(pituitary-specific transcription factor)が発現し分化が促進され、TSH, PRL, GH産生細胞が形成されると考えられている^{3,4)}(図1)。一つ一つの因子は、分化の一時期にのみ働くのではなく、複数の時期に異なる役割をもつと考えられている。更に、これらの因子の発現によって活性化された液性因子の濃度勾配による下垂体の細胞の位置特異的な機能分化にも

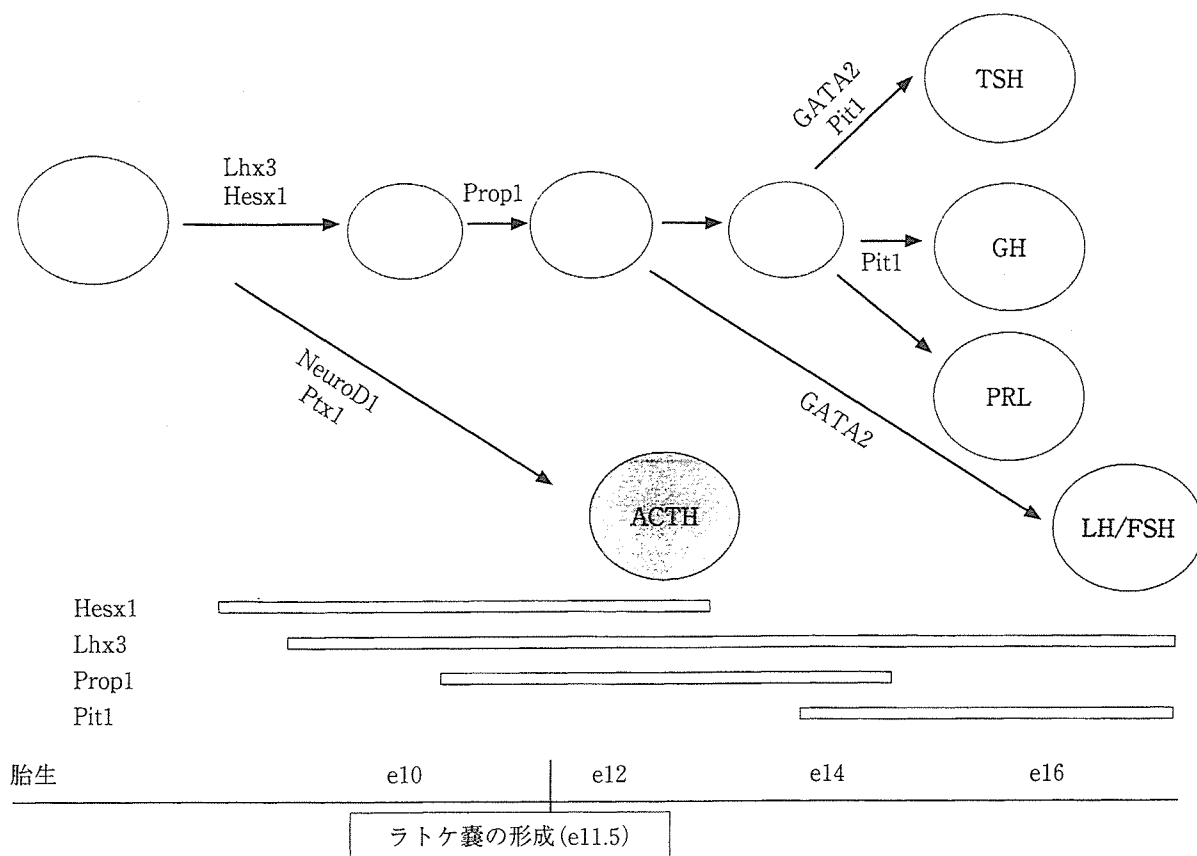


図1 マウス発生段階における下垂体細胞の分化

下垂体前葉細胞の機能分化は転写因子によって決定されていると考えられている。

neurogenic differentiation 1: NeuroD1, pituitary homeobox 1: Pit1, GATA-binding protein 2: GATA2. (Eur J Endocrinol 152: 12, 2005. および最新医学 57(12): 2623, 2002. より改変引用)

かかわると推測されている。

3. 下垂体機能低下症

下垂体前葉の発生・分化に関する多くの液性因子や転写因子群から、下垂体機能低下症の一部が、転写因子の異常に基づく疾患として整理されつつある^{5,6)}(表1)。1988年にPit1がラットの下垂体細胞の蛋白抽出物より、成長ホルモン、プロラクチンを活性化するものとして発見された^{7,8)}。その後、GH、PRL、TSHを産生する細胞の分化、維持、増殖に関与することが明らかになり、下垂体の発生・分化過程に関与する転写因子と考えられるようになった。このような転写因子としてPROP1、LHX3(LIM/homeobox gene 3)、HESX1(homeobox expressed in ES cells 1)などが同定されている(図1)。

先天性下垂体ホルモン複合欠損症は、分娩な

どの外的要因による下垂体茎切断によるものと遺伝子異常による発生異常によるものがある。遺伝子異常、特に転写因子の異常による複合型下垂体機能低下症(combined pituitary hormone deficiency: CPHD)では、異常のある転写因子と関連したホルモン異常がみられることがわかってきている(表1)。以下に各遺伝子異常と先天性下垂体異常について述べる。これらの診断については、『間脳下垂体機能異常症の診断と治療の手引き(2003)』(厚生労働省特定疾患対策事業)に詳しい(表2)。

a. PIT1(POU1F1)遺伝子異常症 (MIM+173110)

PIT1遺伝子(POU domain, class 1, transcription factor 1: POU1F1)は、ヒト染色体3q11に位置する。1992年にGH、PRL、TSHの欠損を認める症例が解析され、この遺伝子の異常によ

表1 複合型下垂体機能低下症と転写因子(日小会誌 107(6): 878, 2003. より改変)

転写因子	PIT1	PROP1	LHX3	HESX1
ホルモン				
GH	欠損	欠損	さまざま	欠損
PRL	欠損	低下～欠損	さまざま	欠損
TSH	欠損	低下～欠損	さまざま	欠損
LH・FSH	正常	低下～欠損	さまざま	欠損
ACTH	正常	正常～低下	さまざま	正常
ADH	正常	正常	さまざま	正常
下垂体の形態	低形成～正常	低形成～腫大	低形成(異所性後葉)	低形成～腫大
その他			SOD	短頸, 頸部回転障害

SOD: septo-optic dysplasia.

表2 遺伝子異常による複合下垂体機能低下症の診断の手引き(厚生労働科学研究費補助金 間脳下垂体機能障害に関する調査研究 平成14年度総括・分担研究報告書 p143-144 より)

1. PIT1 遺伝子異常による複合下垂体機能低下症の診断

I 主症候

1. 生下時のGH欠乏に伴う特徴的な顔貌(前頭部突出, 鞍鼻, 顔面正中部の低形成)と生後の重症成長障害^{注1)}
2. 甲状腺機能低下症の臨床症候^{注2)}

II 検査所見

1. PIT 遺伝子の異常^{注3)}
2. 血中GH, PRLの低値と分泌刺激試験で無反応
3. 血中TSHの低値と分泌刺激試験で低ないし無反応
4. 画像検査で下垂体は低形成あるいは正常の大きさ

診断の基準

確実例 IおよびIIを満たす。

疑い例 IおよびIIの2, 3, 4を満たす。

^{注1)}GH欠乏が原因と考えられる症候性低血糖をきたすことがある。

^{注2)}クレチン症から青年期に軽度の甲状腺機能低下症を呈するものまで様々である。

^{注3)}常染色体劣性および優性遺伝形式

2. PROP1 遺伝子異常による複合下垂体機能低下症の診断

I 主症候

1. 生後の成長障害^{注1)}
2. 甲状腺機能低下症の臨床症候^{注1)}
3. 性腺機能低下症の臨床症候^{注1)}

II 検査所見

1. PROP1 遺伝子の異常^{注2)}
2. 血中GH, PRL, TSH, LH, FSHの低値と分泌刺激試験で無反応ないし低反応

III 参考所見

1. 約1/3の患者でACTH分泌低下を伴う^{注1)}
2. 画像検査で下垂体は低形成から過形成まで様々

診断の基準

確実例 IおよびIIを満たす。

疑い例 IおよびIIの2, 3を満たす。

^{注1)}成長障害や甲状腺機能低下症, 性腺機能低下症, 副腎皮質機能低下症の程度は様々で, 加齢と共に進行する。

^{注2)}常染色体劣性遺伝形式

表2つづき

3. *LHX3* 遺伝子異常による複合下垂体機能低下症の診断

I 主症候

1. 生後の重症成長障害
2. 甲状腺機能低下症の臨床症候
3. 二次性徴の欠如, 小陰茎, 包茎など性腺機能低下症の臨床症候
4. 両肩挙上と前傾, 頸部の回転制限

II 検査所見

1. *LHX3* 遺伝子の異常^{#1)}
2. 血中 GH, TSH, PRL, TSH, LH, FSH の低値と分泌刺激試験で低反応ないし無反応
3. 画像検査による頸椎の形状異常

III 参考所見

1. 画像検査で下垂体は低形成から過形成

診断の基準

確実例 I および II を満たす.

疑い例 I および II の 2, 3 を満たす.

^{#1)}常染色体劣性遺伝形式

4. *HESX1* 遺伝子異常による複合下垂体機能低下症の診断

I 主症候

1. 生後の成長障害
2. 甲状腺機能低下症の臨床症状
3. 性腺機能低下症の臨床症状
4. 副腎皮質機能低下症の臨床症状

II 検査所見

1. *HESX1* 遺伝子の異常
2. 血中 GH の低値と分泌刺激試験で低ないし無反応
3. 血中 TSH, ACTH, LH, FSH のいずれかの低値と分泌刺激試験で低反応ないし無反応
4. 画像検査で視神経低形成, 脳梁欠損, 透明中隔欠損の何れかが認められる

診断の基準

確実例 I の 1 と 2-4 の一つ以上, および II を満たす.

疑い例 I の 1 と 2-4 の一つ以上, および II の 2, 3 を満たす.

^{#1)}典型的な *HESX1* 変異例では GH, TSH, ACTH, LH, FSH の欠乏症を認め, 重症例では新生児期に低血糖症状を来す. ホルモン欠損症は新生児期には認めず, 学童期以降に加齢に伴い発症, 増悪する場合がある. 常染色体半優性遺伝形式を示し, 浸透率が低いため, ヘテロ接合体ではホルモン複合欠損症を含む軽度の SOD(septo-optic dysplasia)を示すものから GH 単独欠損症のみで他の中枢所見を認めないものや無症状に見える例もある. ホモ接合体で重度のホルモン複合単独欠損症と脳梁欠損, 透明中隔欠損を含む SOD を発症し, 常染色体劣性遺伝形式に見える家系もある.

5. *TRH* 受容体遺伝子異常による複合下垂体機能低下症の診断

I 主症候

1. 甲状腺機能低下症の臨床症候

II 検査所見

1. *TRH* 受容体遺伝子の異常^{#1)}
2. 血中 TSH の低値と分泌刺激試験での血中 TSH と PR の低反応ないし無反応

診断の基準

確実例 I および II を満たす.

疑い例 I および II の 2 を満たす.

^{#1)}常染色体劣性遺伝形式

るものがあると報告された⁹⁾。この遺伝子は、核内転写調節因子としての機能を持ち、ラトケ嚢から成人に至るまで発現がみられ、下垂体特異的な遺伝子の発現にかかわっている。PIT1 遺伝子に異常がある際に、GH, PRL, TSH 産生細胞の分化・増殖障害が起こると推察され、複合的な分泌不全を伴う下垂体機能低下症を呈する。多くの症例が GH を欠損する一方、TSH の分泌不全の程度には症例により差異が認められている。劣性遺伝子として発症するものと、優性変異として発症するものがある。遺伝子異常として PIT1 遺伝子の exon6 に存在する R271W 変異がホットスポットとされている。

b. PROP1 遺伝子異常症 (MIM+601538)

5q35 に位置する。Pit1 異常のあるマウスと同様の症状を呈する Ames dwarf マウスにポジショナルクローニング法により Prop1 の異常が同定された¹⁰⁾。Pit1 遺伝子を制御する遺伝子という意味で Pit1 の預言者 (prophet) と名付けられた。1998 年に、成長障害、甲状腺機能低下症、性腺機能低下症といったヒトの複合下垂体機能低下症の罹患者に、ヒトのホモログである PROP1 遺伝子の異常が認められることが報告された¹¹⁾。同遺伝子異常により、GH, TSH, PRL, LH, FSH, ACTH の複合型欠損を来すことが明らかになっている。一方で、これまでに同定された遺伝子変異と症状から、同じ変異であっても臨床上に差があることが明らかになっており、下垂体前葉の低形成を来す症例がある一方、下垂

体前葉の過形成を来した症例もあり、臨床症状のメカニズムはいまだ不明な点もある。

c. LHX3 異常症 (MIM * 600577)

LHX3 遺伝子は 9q34 に位置する。LHX3 遺伝子異常症は、2つの LIM ドメインと LIM 型ホメオドメインをもつ転写因子 Lhx3 の不活化変異に起因する疾患である。マウス Lhx3 は間脳からの FGF8 の刺激に反応してラトケ嚢形成時期に発現し、ラトケ嚢の完成に必須と考えられている。LHX3 遺伝子異常症は、ACTH 以外の下垂体前葉ホルモン、すなわち GH, TSH, PRL, LH, FSH の複合欠損症を示す。肩関節の異常やずんぐりした首と頸部の回旋の制限がみられることがある。下垂体の極度の低形成や腫大を引き起こす場合がある。

d. HESX1 遺伝子異常症 (MIM * 601802)

HESX1 遺伝子は、3p21 に位置する。転写因子 Hesx1/Rpx の活性低下を引き起こし、視神経の低形成や下垂体形成不全といった脳の前正中構造の形成異常症である septo-optic dysplasia (SOD) あるいは de Morsier syndrome (MIM #182230) が引き起こされる。劣性遺伝する変異により機能喪失を来した症例では、出生当日から低血糖症状で発症し、先天性 ACTH, GH, TSH, LH, FSH 複合欠損を認める。更に、脳梁欠損、透明中隔欠損、視神経低形成の中隔-視覚異形成症を合併する。優性遺伝と考えられる変異であっても、様々な症状を示す不完全浸透の存在が指摘されている。

■ 文 献

- 1) Sasaki F, et al: Embryonic development of the pituitary gland in the chick. Cells Tissues Organs 173: 65-74, 2003.
- 2) Scully KM, Rosenfeld MG: Pituitary development: regulatory codes in mammalian organogenesis. Science 295: 2231-2235, 2002.
- 3) Mullis PE: Genetic control of growth. Eur J Endocrinol 152: 11-31, 2005.
- 4) Tremblay JJ, et al: The pan-pituitary activator of transcription, Ptx1 (pituitary homeobox 1), acts in synergy with SF-1 and Pit1 and is an upstream regulator of the Lim-homeodomain gene Lim3/Lhx3. Mol Endocrinol 12: 428-441, 1998.
- 5) Sheng HZ, Westphal H: Early steps in pituitary organogenesis. Trends Genet 15: 236-240, 1999.
- 6) Watkins-Chow DE, Camper SA: How many homeobox genes does it take to make a pituitary gland? Trends Genet 14: 284-290, 1998.
- 7) Bodner MCJ, et al: The pituitary-specific transcription factor GHF-1 is a homeobox-contain-

- ing protein. *Cell* 55: 505-518, 1988.
- 8) Ingraham HACR, et al: A tissue specific transcription factor containing a homeodomain specifies a pituitary phenotype. *Cell* 55: 519-529, 1988.
 - 9) Ohta K, et al: Characterization of the gene encoding human pituitary-specific transcription factor, Pit-1. *Gene* 122: 387-388, 1992.
 - 10) Sornson MW, et al: Pituitary lineage determination by the Prophet of Pit-1 homeodomain factor defective in Ames dwarfism. *Nature* 384: 327-333, 1996.
 - 11) Wu W, et al: Mutations in PROP1 cause familial combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet* 18: 147-149, 1998.

内分泌症候群(第2版)

I

—その他の内分泌疾患を含めて—

I. 視床下部・下垂体

その他

下垂体発生異常

右田王介 梅澤明弘

1 視床下部・下垂体

その他

下垂体発生異常

Disorders of pituitary gland development

Key words : 下垂体, 転写調節因子

右田王介
梅澤明弘

1. 下垂体の発生

視床下部と下垂体の領域は内分泌腺を制御する内分泌系の‘コントローラー’であり、神経系と内分泌系とを結びつける重要な役割を果たす部位となっており、視床下部および下垂体から放出されるホルモンは、成長、発育、代謝、ホメオスタシスなど生体の重要な調節にかかわっている。下垂体は、腺細胞の集まりである前葉と、脳神経の続きである後葉からなる。

胎生およそ3週に口腔外胚葉細胞は陥入し間脳腹側部(ventral diencephalon)の神経外胚葉と接触することでラトケ嚢(Rathke's pouch)を形成する。この過程が下垂体の分化開始の重要なステップと考えられている¹⁾。マウスでは神経外胚葉から分泌されるBmp4(bone morphogenetic protein 4), Fgf8(fibroblast growth factor 8), Wnt4などの液性因子によって両者の接触が誘導される。同時に、口腔外胚葉細胞からも液性因子や転写因子が分泌され、下垂体原基の形成にかかわっていることが知られている。また、これらの液性因子は濃度勾配を形成する。複数の因子の濃度勾配が引き続き転写因子の発現パターンを決定し、最終的な細胞分化へと進ませると考えられている²⁾。また、Fgf8発現の更に上流の遺伝子である転写因子Nkx2.1のノックアウトマウスでは、腺性下垂体にこの遺伝子が発現しないにもかかわらず神経性下垂体も腺性下垂体も形成されない。これらの因子は、脳の下垂体の形成のみならず間脳腹側正中部の構造形成にもかかわっているためと考えられている。

2. 下垂体ホルモン産生細胞の分化

ラトケ嚢に由来する下垂体の前葉には、成長ホルモン(GH), プロラクチン(PRL), 甲状腺刺激ホルモン(TSH), 副腎皮質刺激ホルモン(ACTH), 卵胞刺激ホルモン(FSH), 黄体形成ホルモン(LH)の少なくとも6種類のホルモンを産生する5種の細胞がある。これら下垂体前葉のホルモン産生細胞は共通の前駆細胞から分化すると考えられている。これら下垂体前葉細胞は、ホルモン産生という特有の形質によって発生における機能分化の同定が容易であるため、分泌物質を指標に細胞分化モデルとして研究が進められ、下垂体細胞の分化系譜が体系化されつつある。細胞分化の側面から下垂体前葉細胞は、GH-PRL-TSH系, POMC(ACTH)系およびgonadotrope系の主として3つの細胞系譜に分化していることが明らかにされてきた。マウスでは、胎生9.5-11.5日にProp1(prophet of Pit1)やPax6(paired box gene 6)などの転写因子が発現する。これらが、ラトケ嚢での下垂体前葉細胞の分化へのシグナルとなる。これらの刺激が、ACTH産生細胞やLH/FSH産生細胞へ分化させる。更にPit1(pituitary-specific transcription factor)が発現し分化が促進され、TSH, PRL, GH産生細胞が形成されることが考えられている^{3,4)}(図1)。一つ一つの因子は、分化の一時期にのみ働くのではなく、複数の時期に異なった役割をもつと考えられている。更に、これらの因子の発現によって活性化された液性因子の濃度勾配による下垂体の細胞の位置特異的な機能分化にも

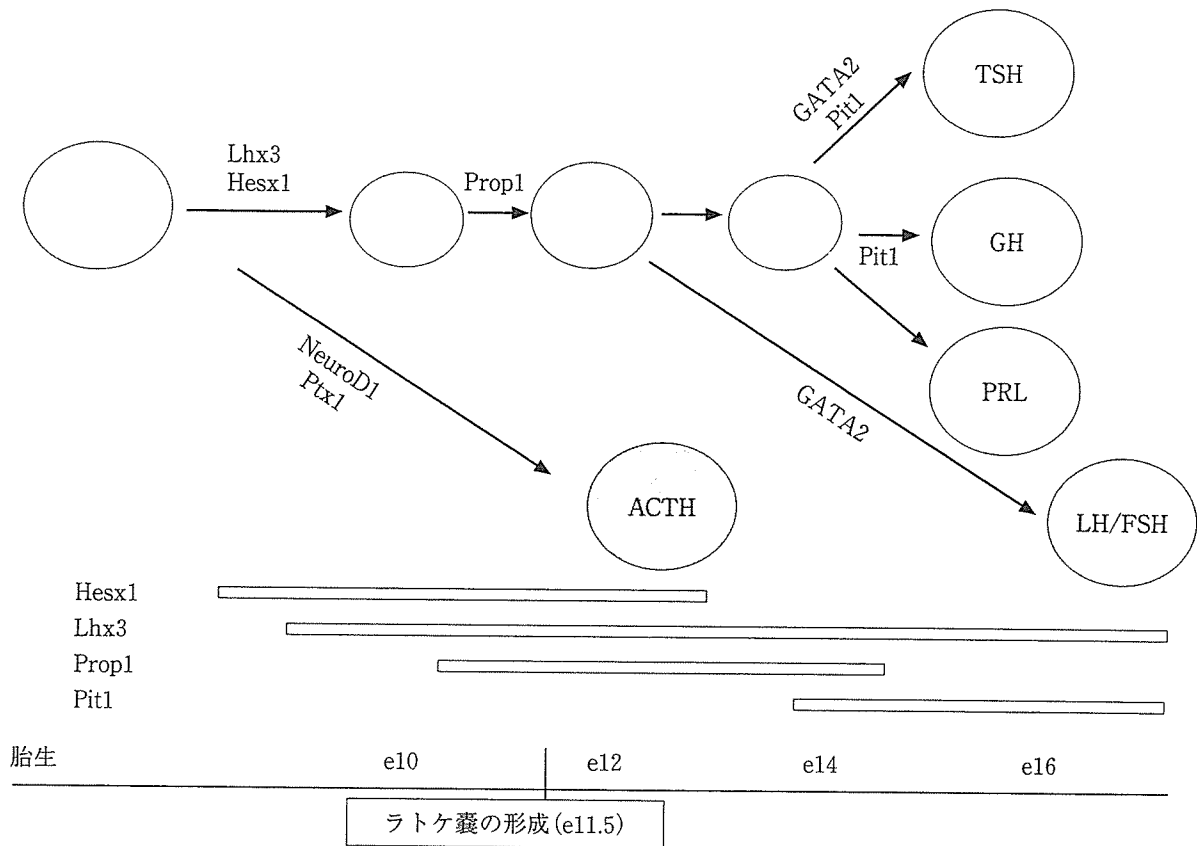


図1 マウス発生段階における下垂体細胞の分化

下垂体前葉細胞の機能分化は転写因子によって決定されていると考えられている。

neurogenic differentiation 1: NeuroD1, pituitary homeobox 1: Ptx1, GATA-binding protein 2: GATA2. (Eur J Endocrinol 152: 12, 2005. および最新医学 57(12): 2623, 2002. より改変引用)

かかわると推測されている。

3. 下垂体機能低下症

下垂体前葉の発生・分化に関する多くの液性因子や転写因子群から、下垂体機能低下症の一部が、転写因子の異常に基づく疾患として整理されつつある^{5,6)}(表1)。1988年にPit1がラットの下垂体細胞の蛋白抽出物より、成長ホルモン、プロラクチンを活性化するものとして発見された^{7,8)}。その後、GH, PRL, TSHを産生する細胞の分化、維持、増殖に関与することが明らかになり、下垂体の発生・分化過程に関与する転写因子と考えられるようになった。このような転写因子としてPROP1, LHX3(LIM/homeobox gene 3), HESX1(homeobox expressed in ES cells 1)などが同定されている(図1)。

先天性下垂体ホルモン複合欠損症は、分娩な

どの外的要因による下垂体茎切断によるものと遺伝子異常による発生異常によるものがある。遺伝子異常、特に転写因子の異常による複合型下垂体機能低下症(combined pituitary hormone deficiency: CPHD)では、異常のある転写因子と関連したホルモン異常がみられることがわかってきている(表1)。以下に各遺伝子異常と先天性下垂体異常について述べる。これらの診断については、『間脳下垂体機能異常症の診断と治療の手引き(2003)』(厚生労働省特定疾患対策事業)に詳しい(表2)。

a. PIT1(POU1F1) 遺伝子異常症 (MIM+173110)

PIT1 遺伝子(POU domain, class 1, transcription factor 1: POU1F1)は、ヒト染色体3q11に位置する。1992年にGH, PRL, TSHの欠損を認める症例が解析され、この遺伝子の異常によ

表 1 複合型下垂体機能低下症と転写因子(日小会誌 107(6): 878, 2003. より改変)

転写因子	PIT1	PROP1	LHX3	HESX1
ホルモン				
GH	欠損	欠損	さまざま	欠損
PRL	欠損	低下～欠損	さまざま	欠損
TSH	欠損	低下～欠損	さまざま	欠損
LH・FSH	正常	低下～欠損	さまざま	欠損
ACTH	正常	正常～低下	さまざま	正常
ADH	正常	正常	さまざま	正常
下垂体の形態	低形成～正常	低形成～腫大	低形成(異所性後葉)	低形成～腫大
その他			SOD	短頸, 頸部回転障害

SOD: septo-optic dysplasia.

表 2 遺伝子異常による複合下垂体機能低下症の診断の手引き(厚生労働科学研究費補助金 間脳下垂体機能障害に関する調査研究 平成 14 年度総括・分担研究報告書 p143-144 より)

1. *PIT1* 遺伝子異常による複合下垂体機能低下症の診断

I 主症候

1. 生下時の GH 欠乏に伴う特徴的な顔貌(前頭部突出, 鞍鼻, 顔面正中部の低形成)と生後の重症成長障害^{注1)}
2. 甲状腺機能低下症の臨床症候^{注2)}

II 検査所見

1. *PIT* 遺伝子の異常^{注3)}
2. 血中 GH, PRL の低値と分泌刺激試験で無反応
3. 血中 TSH の低値と分泌刺激試験で低ないし無反応
4. 画像検査で下垂体は低形成あるいは正常の大きさ

診断の基準

確実例 I および II を満たす。

疑い例 I および II の 2, 3, 4 を満たす。

^{注1)} GH 欠乏が原因と考えられる症候性低血糖をきたすことがある。^{注2)} クレチン症から青年期に軽度の甲状腺機能低下症を呈するものまで様々である。^{注3)} 常染色体劣性および優性遺伝形式2. *PROP1* 遺伝子異常による複合下垂体機能低下症の診断

I 主症候

1. 生後の成長障害^{注1)}
2. 甲状腺機能低下症の臨床症候^{注1)}
3. 性腺機能低下症の臨床症候^{注1)}

II 検査所見

1. *PROP1* 遺伝子の異常^{注2)}
2. 血中 GH, PRL, TSH, LH, FSH の低値と分泌刺激試験で無反応ないし低反応

III 参考所見

1. 約 1/3 の患者で ACTH 分泌低下を伴う^{注1)}
2. 画像検査で下垂体は低形成から過形成まで様々

診断の基準

確実例 I および II を満たす。

疑い例 I および II の 2, 3 を満たす。

^{注1)} 成長障害や甲状腺機能低下症, 性腺機能低下症, 副腎皮質機能低下症の程度は様々で, 加齢と共に進行する。^{注2)} 常染色体劣性遺伝形式

表2つづき

3. *LHX3* 遺伝子異常による複合下垂体機能低下症の診断

I 主症候

1. 生後の重症成長障害
2. 甲状腺機能低下症の臨床症候
3. 二次性徴の欠如, 小陰茎, 包茎など性腺機能低下症の臨床症候
4. 両肩挙上と前傾, 頸部の回転制限

II 検査所見

1. *LHX3* 遺伝子の異常ⁱⁱ⁾
2. 血中 GH, TSH, PRL, TSH, LH, FSH の低値と分泌刺激試験で低反応ないし無反応
3. 画像検査による頸椎の形状異常

III 参考所見

1. 画像検査で下垂体は低形成から過形成

診断の基準

確実例 I および II を満たす.

疑い例 I および II の 2, 3 を満たす.

ⁱⁱ⁾ 常染色体劣性遺伝形式

4. *HESX1* 遺伝子異常による複合下垂体機能低下症の診断

I 主症候

1. 生後の成長障害
2. 甲状腺機能低下症の臨床症状
3. 性腺機能低下症の臨床症状
4. 副腎皮質機能低下症の臨床症状

II 検査所見

1. *HESX1* 遺伝子の異常
2. 血中 GH の低値と分泌刺激試験で低ないし無反応
3. 血中 TSH, ACTH, LH, FSH のいずれかの低値と分泌刺激試験で低反応ないし無反応
4. 画像検査で視神経低形成, 脳梁欠損, 透明中隔欠損の何れかが認められる

診断の基準

確実例 I の 1 と 2-4 の一つ以上, および II を満たす.

疑い例 I の 1 と 2-4 の一つ以上, および II の 2, 3 を満たす.

ⁱⁱⁱ⁾ 典型的な *HESX1* 変異例では GH, TSH, ACTH, LH, FSH の欠乏症を認め, 重症例では新生児期に低血糖症状を来す. ホルモン欠損症は新生児期には認めず, 学童期以降に加齢に伴い発症, 増悪する場合がある. 常染色体半優性遺伝形式を示し, 浸透率が低いため, ヘテロ接合体ではホルモン複合欠損症を含む軽度の SOD (septo-optic dysplasia) を示すものから GH 単独欠損症のみで他の中枢所見を認めないものや無症状に見える例もある. ホモ接合体で重度のホルモン複合単独欠損症と脳梁欠損, 透明中隔欠損を含む SOD を発症し, 常染色体劣性遺伝形式に見える家系もある.

5. *TRH* 受容体遺伝子異常による複合下垂体機能低下症の診断

I 主症候

1. 甲状腺機能低下症の臨床症候

II 検査所見

1. *TRH* 受容体遺伝子の異常ⁱⁱⁱ⁾
2. 血中 TSH の低値と分泌刺激試験での血中 TSH と PR の低反応ないし無反応

診断の基準

確実例 I および II を満たす.

疑い例 I および II の 2 を満たす.

ⁱⁱⁱ⁾ 常染色体劣性遺伝形式

るものがあると報告された⁹⁾。この遺伝子は、核内転写調節因子としての機能を持ち、ラトケ嚢から成人に至るまで発現がみられ、下垂体特異的な遺伝子の発現にかかわっている。*PIT1* 遺伝子に異常がある際に、GH, PRL, TSH 産生細胞の分化・増殖障害が起こると推察され、複合的な分泌不全を伴う下垂体機能低下症を呈する。多くの症例がGHを欠損する一方、TSHの分泌不全の程度には症例により差異が認められている。劣性遺伝として発症するものと、優性変異として発症するものがある。遺伝子異常として*PIT1* 遺伝子の exon6 に存在する R271W 変異がホットスポットとされている。

b. *PROPI* 遺伝子異常症 (MIM+601538)

5q35 に位置する。*Pit1* 異常のあるマウスと同様の症状を呈する Ames dwarf マウスにポジショナルクローニング法により *Prop1* の異常が同定された¹⁰⁾。*Pit1* 遺伝子を制御する遺伝子という意味で *Pit1* の預言者 (prophet) と名付けられた。1998 年に、成長障害、甲状腺機能低下症、性腺機能低下症といったヒトの複合下垂体機能低下症の罹患者に、ヒトのホモログである *PROPI* 遺伝子の異常が認められることが報告された¹¹⁾。同遺伝子異常により、GH, TSH, PRL, LH, FSH, ACTH の複合型欠損を来すことが明らかになっている。一方で、これまでに同定された遺伝子変異と症状から、同じ変異であっても临床上に差があることが明らかになっており、下垂体前葉の低形成を来す症例がある一方、下垂

体前葉の過形成を来した症例もあり、臨床症状のメカニズムはいまだ不明な点もある。

c. *LHX3* 異常症 (MIM * 600577)

LHX3 遺伝子は 9q34 に位置する。*LHX3* 遺伝子異常症は、2つの LIM ドメインと LIM 型ホームドメインをもつ転写因子 *Lhx3* の不活化変異に起因する疾患である。マウス *Lhx3* は間脳からの FGF8 の刺激に反応してラトケ嚢形成時期に発現し、ラトケ嚢の完成に必須と考えられている。*LHX3* 遺伝子異常症は、ACTH 以外の下垂体前葉ホルモン、すなわち GH, TSH, PRL, LH, FSH の複合欠損症を示す。肩関節の異常やずんぐりした首と頸部の回旋の制限がみられることがある。下垂体の極度の低形成や腫大を引き起こす場合がある。

d. *HESX1* 遺伝子異常症 (MIM * 601802)

HESX1 遺伝子は、3p21 に位置する。転写因子 *Hesx1/Rpx* の活性低下を引き起こし、視神経の低形成や下垂体形成不全といった脳の前正中構造の形成異常症である septo-optic dysplasia (SOD) あるいは de Morsier syndrome (MIM #182230) が引き起こされる。劣性遺伝する変異により機能喪失を来した症例では、出生当日から低血糖症状で発症し、先天性 ACTH, GH, TSH, LH, FSH 複合欠損を認める。更に、脳梁欠損、透明中隔欠損、視神経低形成の中隔-視覚異形成症を合併する。優性遺伝と考えられる変異であっても、様々な症状を示す不完全浸透の存在が指摘されている。

■ 文 献

- 1) Sasaki F, et al: Embryonic development of the pituitary gland in the chick. *Cells Tissues Organs* 173: 65-74, 2003.
- 2) Scully KM, Rosenfeld MG: Pituitary development: regulatory codes in mammalian organogenesis. *Science* 295: 2231-2235, 2002.
- 3) Mullis PE: Genetic control of growth. *Eur J Endocrinol* 152: 11-31, 2005.
- 4) Tremblay JJ, et al: The pan-pituitary activator of transcription, *Ptx1* (pituitary homeobox 1), acts in synergy with SF-1 and *Pit1* and is an upstream regulator of the *Lim*-homeodomain gene *Lim3/Lhx3*. *Mol Endocrinol* 12: 428-441, 1998.
- 5) Sheng HZ, Westphal H: Early steps in pituitary organogenesis. *Trends Genet* 15: 236-240, 1999.
- 6) Watkins-Chow DE, Camper SA: How many homeobox genes does it take to make a pituitary gland? *Trends Genet* 14: 284-290, 1998.
- 7) Bodner MCJ, et al: The pituitary-specific transcription factor *GHF-1* is a homeobox-containing

- ing protein. *Cell* 55: 505-518, 1988.
- 8) Ingraham HACR, et al: A tissue specific transcription factor containing a homeodomain specifies a pituitary phenotype. *Cell* 55: 519-529, 1988.
 - 9) Ohta K, et al: Characterization of the gene encoding human pituitary-specific transcription factor, Pit-1. *Gene* 122: 387-388, 1992.
 - 10) Sornson MW, et al: Pituitary lineage determination by the Prophet of Pit-1 homeodomain factor defective in Ames dwarfism. *Nature* 384: 327-333, 1996.
 - 11) Wu W, et al: Mutations in PROP1 cause familial combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet* 18: 147-149, 1998.