

MEN 症例登録条件

MEN1/MEN2 共通

- ・過去のすべての症例（死亡例，行方不明例を含む）を対象とする
- ・現在他院で治療中の症例も対象とする．ただし現在 MEN コンソーシアム会員の施設で加療が続けられていることが明らかな場合は，当該施設に登録を依頼してもよい
- ・個々の病変が診断された場所は問わないが，極力診療録や病理記録などで確認を行なう．

MEN1

- ・原発性副甲状腺機能亢進症，下垂体腫瘍，膵消化管神経内分泌腫瘍の主要 3 病変のうち 2 つが確認されたもの
- ・家族歴があり，上記病変の 1 つ以上が確認されたもの
- ・*MEN1* 遺伝子もしくは *CDKN1B* 遺伝子に病的遺伝子変異が確認されたもの（家族スクリーニングにより変異が確認された未発症者も含む）

MEN2

- ・甲状腺髄様癌に加えて褐色細胞腫または副甲状腺機能亢進症が確認されたもの
- ・MEN2 の家族歴があり，上記病変の 1 つ以上が確認されたもの
- ・*RET* 遺伝子変異が確認されたもの（家族スクリーニングにより変異が確認された未発症者も含む）
- ・明らかな家族性甲状腺髄様癌（遺伝子変異の有無を問わない）

その他

- ・明らかな家族性副甲状腺機能亢進症（遺伝子変異の有無を問わない）
- ・その他 MEN1，MEN2 に分類されない内分泌腫瘍多発例
- ・明らかな他の内分泌腫瘍症候群（フォンヒッペル・リンドウ病，家族性褐色細胞腫など）は対象としない

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
「わが国における多発性内分泌腫瘍症の診療実態把握とエビデンスに基づく診療指針の作成」研究班

多発性内分泌腫瘍症シンポジウム

「診療ネットワーク・情報ネットワークの構築のために」

頻度が少なく、多臓器に腫瘍が発生するこれらの家族性腫瘍の診療では、診療科・病院間の連携や情報の共有がきわめて重要になります。本シンポジウムではMENの診療の現状や、実態把握のための情報集積、ネットワーク構築のありかたについて考えていきます。



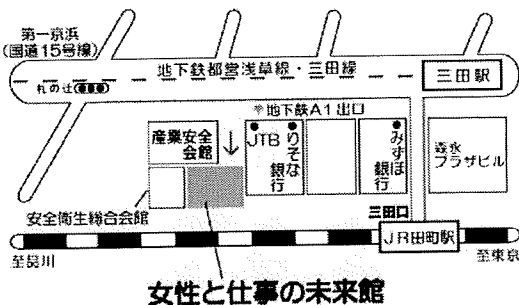
● 期日・会場

2009年11月14日(土) 14:00-16:30
女性と仕事の未来館 4階 ホール
〒108-0014 東京都港区芝5-35-3
tel:03(5444)4151

● プログラム (演題名は変更になることがあります)

- | | |
|--------------------|-----------------|
| 1. よりよいMEN診療実現のために | 櫻井晃洋(信州大学) |
| 2. MEN1の診断と治療 | 堀内喜代美(東京女子医科大学) |
| 3. MEN2の診断と治療 | 今井常夫(名古屋大学) |
| 4. 患者の立場から:患者からの要望 | 患者会代表 |
| 5. 疾患登録の意義と課題 | 鈴木眞一(福島県立医科大学) |
| 6. まとめ | 岡本高宏(東京女子医科大学) |

参加無料 定員200名



【締切日】
平成21年10月31日(土)

【申込方法】
裏面の参加申込書をご記入の上FAXいただくか、
下記e-mailにて受け付けております。

FAX: **03-5269-7341**
e-mail: men3tokyo@endos.twmu.ac.jp

【事務局】
東京女子医科大学 内分泌外科 担当:神森
〒162-8666 新宿区河田町8-1 TEL:03-3353-8111(内31131)

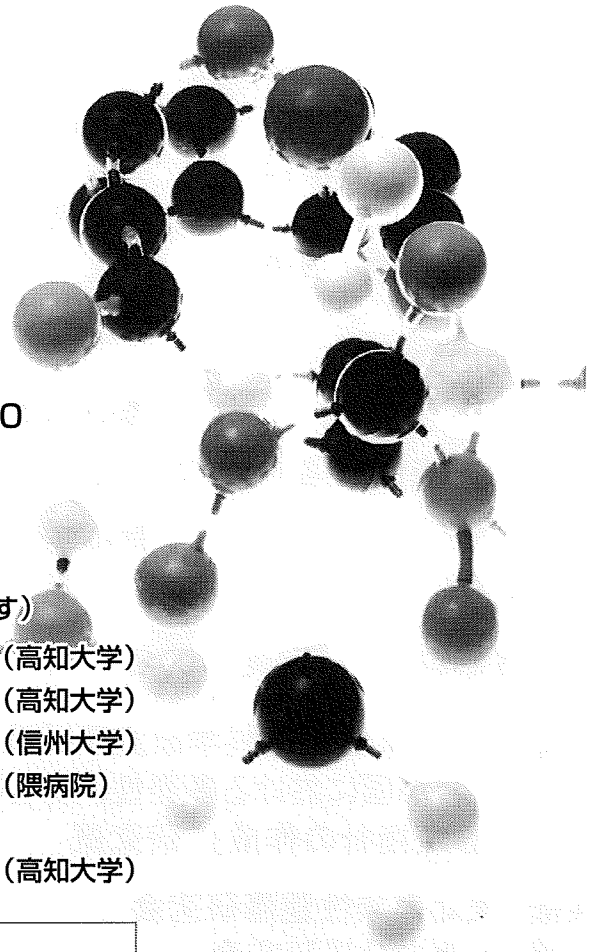
厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

「わが国における多発性内分泌腫瘍症の診療実態把握とエビデンスに基づく診療指針の作成」研究班
「フォンヒッペル・リンドウ病の病態調査と診断治療系確立の研究」研究班 合同開催

四国家族性腫瘍シンポジウム

「診療ネットワーク・情報ネットワークの構築のために」

平成21年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業に「多発性内分泌腫瘍症」と「フォンヒッペル・リンドウ病」が採択されたのを機に、両疾患を中心とした家族性腫瘍に関するシンポジウムを開催いたします。頻度が少なく、多臓器に腫瘍が発生するこれらの家族性腫瘍の診療では、診療科・病院間の連携や情報の共有がきわめて重要になります。本シンポジウムでは四国という地域特性を生かしたネットワーク構築について考えていきます。



● 期日・会場

2009年11月28日(土) 15:00-18:00

サンポートホール高松 61会議室

〒760-0019 香川県高松市サンポート2番1号

tel:087(825)5000

● プログラム (演題名は変更になることがあります)

1. 基調講演:シンポの趣旨など 執印太郎(高知大学)
2. VHLの診断と治療:現状と課題 執印太郎(高知大学)
3. MEN1の診断と治療:現状と課題 櫻井晃洋(信州大学)
4. MEN2の診断と治療:現状と課題 木原 実(隈病院)
5. 患者の立場から
6. 疾患登録の意義と課題 花崎和弘(高知大学)

参加無料 定員100名



【締切日】

平成21年11月20日(金)

【申込方法】

裏面の参加申込書をご記入の上FAXいただくか、
下記e-mailにて受け付けております。

FAX: **088-880-2371**

e-mail: **im31@kochi-u.ac.jp**

【事務局】

高知大学医学部 外科学講座外科1

〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮 TEL: 088-880-2370(直通)

多発性内分泌腫瘍症東北シンポジウム

期日 2010年1月23日(土) 15時-17時

会場 仙台国際センター

〒980-0856 仙台市青葉区青葉山無番地

TEL: 022-265-2211

プログラム

1. よりよいMEN診療実現のために
櫻井晃洋 (信州大)
2. MEN1の診断と治療
鈴木真一 (福島医大)
3. MEN2の診断と治療
内野真也 (野口病院)
4. 患者の立場から
患者代表
5. 東北家族性腫瘍ネットワークとの連携
野水整 (星病院)

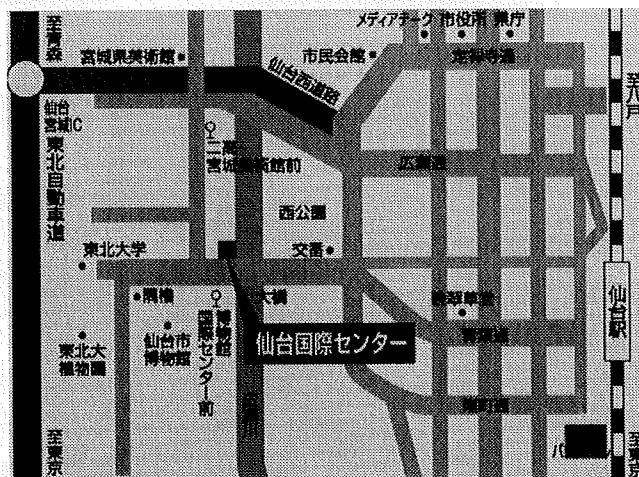
6. まとめ

参加費無料 定員 100名

主催 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
「わが国における多発性内分泌腫瘍症の診療実態把握とエビデンスに基づく
診療指針の作成」 研究班

共催 東北家族性腫瘍研究会
後援 東北内分泌研究会

事務局
福島県立医科大学
器官制御外科学講座



厚生労働科学研究費補助金 難病性疾患克服研究事業
日本内分泌学会 臨床実証課題
「多発性内分泌腫瘍症の診療実態調査と診療指針の作成」

よくあるご質問 このサイトについて プライバシーポリシー お問い合わせ

MEN-Net.org 多発性内分泌腫瘍症情報サイト

MENについて
一般情報 [enter]

医療関係者の方へ
症例登録のお願い
研究情報 [enter]

患者様・ご家族様へ
MEN患者会

MEN(エムイーエヌ:多発性内分泌腫瘍症)
をご存知ですか?

PICKUP



イベント案内
シンポジウム
交流会など



「むくろじ」
患者様・ご家族向
けニュースレター



研究班の趣旨
研究班の運営と
コンソーシアム

新着情報

- '10.02.22 - むくろじNo.22号を発行しました
 - '10.01.23 - 東北シンポジウムが開催されました
 - '09.12.14 - 難治性疾患克服研の来年度予算
- 新着ニュースを見る

サイト内検索

(c)多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアム 2009 All Rights Reserved.

医療者向けページ表紙



MEN-Net.org
多発性内分泌腫瘍症情報サイト

よくあるご質問 このサイトについて プライバシーポリシー お問い合わせ

検索

新着ニュース MENについて 医療関係者の方へ イベント情報 関連サイト

医療関係者の方へ

- ▶ 研究班の趣旨
- ▶ 研究メンバー
- ▶ コンソーシアムについて
- コンソーシアムへのお誘い
- 登録方法とデータ利用
- ▶ 疫学データ
- ▶ 論文リスト

患者様・ご家族様へ
MEN患者会

信州大学医学部附属病院
MEN専門外来

信州大学医学部附属病院臨床遺伝
外来では、毎月1回MEN専門外来を
開設しています。詳しくはこちらをご
覧ください。

信州大学医学部附属病院
セカンドオピニオン外来

信州大学医学部附属病院セカンドオ

top>医療関係者の方へ

医療関係者の方へ

多くの先生方のご協力が必要です。
MENの実態把握・周知活動に是非ご参加下さい。

多発性内分泌腫瘍症(MEN)の置かれている状況

- MENは診療の根拠となるエビデンスが十分に得られていません
- 日本における患者実態・治療実態も把握されていません
- 見過されている症例も少なくないと考えられます
- 患者の早期発見は本人の早期治療だけでなく、血縁患者の早期発見、早期治療にもつながります
- 実態把握に基づき標準的診断・治療法の確立が急がれます

Picup



コンソーシアム
へのお誘い

より信頼性・学術価値の高いデー
タ/バンク構築のためにご協力くだ
さい。



新着情報
多発性内分泌腫瘍
症1型・2型について

現在準備中です。



疫学データ
MENに関する疫学
調査結果

現在準備中です。

多発性内分泌腫瘍症診療指針（案）

本指針（案）は、これまでに海外で報告されている以下の診療指針ならびに総説に準拠したものである。ただし、診断や治療、定期検査等の具体的な内容について独自の検証はなされていない。将来的には日本人患者の自然歴、治療成績、利用可能な診断・治療法などを考慮した、エビデンスレベルの高い指針を策定する必要がある。

本指針（案）は今後の多発性内分泌腫瘍研究グループが診療指針を作成する際に、基準となるべき項目を一例として示したものである。

参考とした主要な海外の診療指針ならびに総説

- Brandi ML et al. J Clin Endocrinol Metab 86: 5658, 2001.
- American Thyroid Association Guidelines Task Force. Thyroid 19: 565, 2009.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Neuroendocrine Tumors. V.2.2009
<http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp>
- Falchetti A et al. "Multiple endocrine neoplasia type 1" in GeneReviews.
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=men1>>
- Wiesner GL et al. "Multiple endocrine neoplasia type 2" in GeneReviews.
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=men2>>

多発性内分泌腫瘍症 1 型（MEN1）

1. 臨床診断

以下の 3 病変のうち 2 病変が存在することが診断の基準となる。これらの腫瘍はホルモンの過剰産生もしくは腫瘍の増殖自体によって明らかとなる。

- 副甲状腺機能亢進症：最も頻度が高くかつ初発病変であることが多い。患者の半数は 20 歳代で発症しているが無症状であるため、家系内の発端者の平均診断時年齢は 40 歳前後。
- 下垂体腫瘍：約 25% の患者で診断のきっかけとなる。プロラクチノーマと非機能性腫瘍が多いため、女性では無月経で気づかれることがある。
- 膵消化管内分泌腫瘍：未成年での発症はほとんどないが、インスリノーマのみは未成年でも発症し、低血糖発作で気づかれることがある。

家族 MEN1 は、MEN1 罹患者で 1 病変を有する者が一度近親者に少なくともひとりいる場合、もしくは 1 病変を有し MEN1 遺伝子変異が同定されている場合、と定義されている。

MEN1 では上記以外に以下の内分泌・非内分泌腫瘍も合併する。

- 副腎皮質腫瘍 多くは非機能性
- 胸腺・気管支の神経内分泌腫瘍 胸腺原発腫瘍は男性喫煙者に多く悪性度が高い
- 皮膚腫瘍
 - ◇ 顔面血管線維腫
 - ◇ 結合組織母斑

- ◇ 脂肪腫 多くは皮下腫瘍であるが、内臓に発生することもある。
 - ・ 中枢神経系
- ◇ 髄膜腫 多くは無症状で60%は増殖傾向を示さない。
- ◇ 上衣腫 1%の患者に生じるとの報告がある。
 - ・ 平滑筋肉腫 平滑筋肉由来の良性腫瘍。

2. 病因

MEN1の原因遺伝子としてMEN1が知られている。一部の家系ではCDKN1B遺伝子の変異が報告されている。シーケンス解析ではMEN1遺伝子変異は家族性MEN1発端者の80-90%、孤発例の約65%に同定できる。シーケンス解析で検出される変異の約45%は小さな欠失変異であり、約15%は小さな挿入変異である。

3. 遺伝学的検査

1. の条件を満たさない症例（すなわち1病変のみを認める症例）のうち、以下の条件を満たす場合には積極的な遺伝学的検査が確定診断に有用と考えられる。遺伝学的検査の施行にあたっては、十分に時間をかけて遺伝カウンセリングを行う必要がある。

- ・ 30歳未満の副甲状腺機能亢進症
- ・ 副甲状腺の複数腺の過形成
- ・ 副甲状腺機能亢進症の家族歴
- ・ 副甲状腺機能亢進症の再発
- ・ ガストリノーマ（ガストリノーマの25%はMEN1による）
- ・ 多発性膵内分泌腫瘍
- ・ 未成年のインスリノーマ

発症前診断 家系内に発症した患者で病的変異が同定されていれば、血縁者に対する発症前診断を施行することが可能である。未成年者に対して発症前診断を施行する適切な時期については海外の指針も明確な言及をしていない。未成年者に対する発症前診断を不必要に早期に行うのは適切ではないが、一方で早期に発症する病変の診断や治療に遅れを生じるほど先延ばしをするのも好ましくない。

4. 治療

- ・ **副甲状腺機能亢進症：**
高カルシウム血症、骨密度低下および骨折、消化性潰瘍、尿路結石を認める場合は外科治療が選択される。MEN1による副甲状腺機能亢進症の手術方法にはいまだに議論がある。手術方法としては副甲状腺全摘術（副甲状腺組織の7/8を切除）を行って副甲状腺組織を凍結保存する方法と、副甲状腺全摘術を行って一部を自家移植する方法がある。
- ・ **下垂体腫瘍：**
プロラクチノーマ治療の第一選択はドパミン作働薬による薬物治療である。成長ホルモン産生腫瘍、ACTH産生腫瘍では手術（経蝶骨洞手術）による腫瘍の摘出を行なう。成長ホルモン産生腫瘍の残存に対してはソマトスタチン誘導体、放射線照射が行われる。ホルモン過剰のコントロールが困難な場合にはペグビソマンも適用となる。非機能性腫瘍も同様に手術が行なわれるが、腫瘍が小さく臨床

症状や下垂体機能障害をきたさない場合には経過観察される場合もある。

▪ 膵消化管内分泌腫瘍：

MEN1 に伴うガストリノーマは多くの場合十二指腸の膨大部か下行部に多発する。これに対する薬物治療と外科治療の優位性に関しては議論がある。非機能性膵腫瘍に対する早期手術の有用性については議論がある。その他の機能性腫瘍の大部分は手術の適応である。

- MEN1 において悪性腫瘍が発生する可能性が高い臓器、すなわち十二指腸、膵、肺は予防的切除には適さない。予防的手術が行える唯一の臓器は胸腺である。副甲状腺機能亢進症の手術に際して予防的胸腺摘出を考慮すべきと主張するグループもある。

5. 定期スクリーニング

- すでに臨床診断がついている場合には、MEN1 関連臓器に対して定期的（生化学検査は年 1 回、未発症臓器の画像検査は 3 年に 1 回）なスクリーニングを行う。
- 未発症者に対する定期スクリーニングの開始時期については、Brandi らは過去に報告された症例のうち最も若年で発症した患者の発症時年齢を基準に開始年齢を提唱している。

多発性内分泌腫瘍症 2 型 (MEN2)

1. 臨床診断

MEN2 は臨床的に以下の 3 病型に分類される。

MEN2A：甲状腺髄様がん、褐色細胞腫あるいは副甲状腺機能亢進症を発症する。

MEN2B：甲状腺髄様がんの他に口唇や舌の粘膜神経腫、有髄角膜炎神経線維、厚い口唇を伴う特徴的な顔貌、マルファン様体形を認める。副甲状腺機能亢進症は伴わない。

FMTC（家族性甲状腺髄様癌）：家系内に甲状腺髄様がんを有し、かつ褐色細胞腫や副甲状腺機能亢進症を伴わない患者のみを認める。

- 甲状腺髄様癌：甲状腺髄様癌は甲状腺傍濾胞細胞から発生する。甲状腺腫瘍以外の臨床症状はなく、血中カルシウム値の高値で診断される。ほぼ全例が成人前に発症しているが、家系内の発端者は 30-40 歳代で診断されることが多い。
- 褐色細胞腫：臨床症状は散発性褐色細胞腫と同じであるが、両側性の場合には本症を含めた遺伝性褐色細胞腫を強く疑う。悪性化する例は少ない。
- 副甲状腺機能亢進症：臨床的には散発性副甲状腺機能亢進症と大きく異なる点はない。
- 粘膜神経腫：MEN2B でのみ認める。眼瞼や口唇、舌に発生し、特徴的な顔貌を呈する。

2. 病因

MEN2/FMTC の原因遺伝子として RET が知られている。変異は特定のコドンにのみ生じ、遺伝子型と臨床型の相関が明瞭である。

- MEN2A：約 95% の MEN2A 家系では RET 遺伝子のエクソン 10 または 11 に変異を有する。コドン 634 のシステイン残基の変異が約 85% の家系に認められる。残りの家系ではエクソン 10, 11 に存在する他のシステイン残基であるコドン 609, 611, 618, 620 に変異が認められる。他のまれな変異もいくつか単一家系で報告されている。
- MEN2B：約 95% の MEN2B 患者では RET 遺伝子のコドン 918 (エクソン 16) に変異 (M918T) を認める。

M918T 変異を認めない患者の一部ではエクソン 15 のコドン 883 に A883F 変異が同定されている。

- FMTC : FMTC 家系の約 85% で RET 遺伝子変異が認められる。これらの変異はコドン 609, 611, 618, 620, 634 のシステイン残基のいずれかに生じる・エクソン 13, 14 の変異も少数で認められる。その他のコドンの変異も少数の家系で同定されている。

3. 遺伝学的検査

甲状腺髄様癌の 30-40% は背景に MEN2 が存在する。甲状腺髄様癌と診断された患者に対しては、全例で RET 遺伝子の変異解析を検討すべきである。甲状腺髄様癌は成人前に発症しているため、褐色細胞腫を発症した成人患者でカルシトニンが上昇していなければ MEN2 はほぼ否定できる。

発症前診断 甲状腺髄様癌が小児期に発症するので、発端者の子に対しては発症前遺伝子診断を積極的に検討する。

4. 治療

- 甲状腺髄様癌：甲状腺全摘と所属リンパ節郭清を行なう。
- 褐色細胞腫：治療方針は散発性の場合と同じ。予防的手術は行わない。
- 副甲状腺機能亢進症：甲状腺全摘時に副甲状腺合併摘除を行なうか否かについては議論がある。

予防的甲状腺全摘術 発症前診断で RET 遺伝子変異が確認された小児に対しては予防的甲状腺全摘術が考慮される。欧米のガイドラインでは小児期早期の発症前診断と予防的全摘術が推奨されている。日本の医療機関では、カルシウム負荷検査を行ってカルシトニンの病的上昇を認めた段階で手術を行っているところが多い。

5. 定期スクリーニング

- 甲状腺全摘後もカルシトニンによる定期検査が必要である。
- 褐色細胞腫に対しては年 1 回の生化学検査と画像診断を行う。
- 副甲状腺機能亢進症に対しては年 1 回の生化学検査を行う。

厚生労働科学研究費補助金

分担研究報告書

研究分担報告書
MEN1における遺伝子型と臨床型の連関

研究分担者 小杉 眞司 京都大学大学院医学研究科健康管理学 教授

研究要旨：MEN1におけるgenotype-phenotype correlationについて、日本人患者データベースから検討した。変異を認めない患者は副甲状腺と下垂体の病変を有している例が多かった。また変異陽性例ではexon 2に変異を有する例では下垂体腫瘍の頻度が高く、exon 10に変異を有する例では膵病変の頻度が低かった。

A. 研究目的

多発性内分泌腫瘍症1型（MEN1）は、主に副甲状腺、膵十二指腸、下垂体前葉においてさまざまな組み合わせで多発性に内分泌腫瘍が生じる家族性腫瘍のひとつである。日本においては、MEN1の自然歴や臨床像に関連した情報についての包括的な集積はこれまで十分にされていなかった。MEN1の臨床診断における「家族性（MEN1）」と「散発性（MEN1）」との間に、臨床的特徴の違いがあるかを明らかにするために、「家族性」と「散発性」における臨床像を比較し、遺伝子変異との関係性、臨床像と遺伝子変異部位との関係性を検討することを目的とした。

B. 研究方法

「MENコンソーシアム」データベースを用いた。登録された11施設、313症例を対象とした。臨床症状の頻度と遺伝子変異について、「家族性」と「散発性」に分けて比較をした。遺伝子変異に関しては、その変異部位を把握した後に臨床症状との関連性を解析した。

C. 研究結果

「家族性」は全体の83.6%、「散発性」は16.4%であった。症状の頻度の高いものから、副甲状腺機能亢進症、膵消化管腫瘍、下垂体腫瘍、副腎皮質腫瘍、胃十二指腸カルチノイド、胸腺気管支カルチノイドであった。「家族性」と「散発性」での臨床症状の検討では、特徴として、下垂体腫瘍についての違いが抽出された。「家族性」では下

垂体腫瘍自体の頻度は低かったが、その中ではPRL（プロラクチン）産生腫瘍の頻度が高かった。

「散発性」では、下垂体腫瘍の頻度が高く、その中でもGH（成長ホルモン）産生腫瘍の頻度が、遺伝子変異を認めない場合に特に高かった。遺伝子変異の検出率は「家族性」で91.1%、「散発性」で45.5%であった。遺伝子変異の部位と臨床像との関係については、exon2で下垂体腫瘍の頻度が高く、exon10で膵消化管腫瘍の頻度が低いことが見出された。

D. 考察

MEN1遺伝子変異を認めた場合、生涯を通して発症する可能性（浸透率）は高く、100%に近いと考えられている。しかし必ずしもすべてのMEN1患者にMEN1遺伝子変異を認めるわけではなかった。特に「家族性」に比べ「散発性」では検出率が低く、「散発性」で遺伝子変異を認めなかった症例の約半数に下垂体においてGH産生腫瘍を認めるといった特徴がみられた。これが本来のMEN1とは異なった臨床像（phenocopy）であるのか、今後のデータ蓄積が期待される。

E. 結論

① 研究内容：上記。目標達成度：データベースに集積された300例以上のMEN1本邦症例の遺伝子変異と臨床像についてその全体像を明らかにすることができ、21年度当初の目的を達成することができた。

② 学術的・国際的・社会的意義：散发性MEN1で遺伝子変異が検出されない症例においては、他の大半のMEN1とは臨床的特徴に明らかな違いがみられることが日本人多数症例で明らかとなった。また、MEN1遺伝子exon2及びexon10の変異において、phenotype-genotype relationshipがある可能性が示唆された。これらは、MEN1遺伝子検査結果を臨床管理に役立てることができる情報として、極めて有意義なものである。

③ 今後の課題：より多数例についてMEN1 phenocopyを裏付ける。exon2及びexon10の変異において、phenotype-genotype relationshipを確認する。未報告MEN1遺伝子変異を一括してpublishするとともに、詳細な臨床データを付記した本邦症例の遺伝子変異マップを作成する。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 小杉眞司：遺伝性内分泌腫瘍の遺伝子診断の実際。ホルモンと臨床 57: 205-210, 2009

2. 学会発表

1) 小野晶子, 鳥嶋雅子, 浦尾充子, 小杉眞司：遺伝リスク伝達から京都大学医学部附属病院遺伝子診療部への来談に至る過程における血縁者の家族歴認識の影響 半構造化面接による帰納的分析。第15回日本家族性腫瘍学会学術集会 東

京

2) 鳥嶋雅子, 小野晶子, 浦尾充子, 荒井優気, 桐林和代, 小杉眞司：家族性腫瘍における家族間遺伝リスク伝達についての“伝え手”と“受け手”の捉え方に関する帰納的分析。第15回日本家族性腫瘍学会学術集会 東京

3) 中野妙, 平石喜一郎, 関澤直子, 谷祐至, 神山隆治, 泉山肇, 土井賢, 七里眞義, 明石巧, 有井滋樹, 小杉眞司, 平田結喜緒メラノーマの精査を契機に診断に至ったMEN1型の一例。第19回臨床内分泌代謝Update 東京

4) 桐林和代, 鳥嶋雅子, 小野晶子, 櫻井晃洋, 小杉眞司：多発性内分泌腫瘍症1型(MEN1)における臨床経過と遺伝子型の検討。第33回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 西宮

5) 荒井優気, 浦尾充子, 沼部博直, 村上裕美, 鳥嶋雅子, 小杉眞司遺伝子診療部における遺伝カウンセリングの特性。第33回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 西宮

6) 各務好美, 沼部博直, 浦尾充子, 漆原尚巳, 荒井優気, 鳥嶋雅子, 小杉眞司未成年者に対する発症前遺伝子検査の考え方についての調査。第33回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 西宮

H. 知的所有権の出願・取得状況

該当なし

分担研究報告書

MEN1におけるガストリノーマの臨床的特徴

研究分担者 今村 正之 大阪府済生会野江病院 院長

研究分担者 河本 泉 大阪府済生会野江病院 部長補佐

研究要旨：MEN1に発生するガストリノーマについてわが国での臨床情報を集積するため、患者情報入力フォーマットの内容について検討した。またわが国で保険診療として実施可能な診断・治療について海外の状況との比較を行い、問題点を整理した。

A. 研究目的

ガストリノーマをはじめとする膵消化管内分泌腫瘍は、自律的過剰分泌されるホルモン症状のコントロールと転移・浸潤など悪性腫瘍としてのコントロールが重要である。その治療は外科切除が基本となるが、外科切除で十分なコントロールが得られない場合や切除困難な場合は薬剤治療が必要となってくる。

ガストリノーマはMEN1に伴う機能性膵消化管内分泌腫瘍の中では最も頻度の高い腫瘍で比較的若年から発症する傾向にある。MEN1に伴うガストリノーマは十二指腸に多発し高率にリンパ節転移を伴う傾向がある。また、MEN1はガストリノーマ以外の膵消化管内分泌腫瘍も高率に合併し、十二指腸、膵に種類・数とも同時性・異時性に多発する傾向にある。これらの非家族性(MEN1ではない)ガストリノーマと違いを考慮し、ホルモン症状のコントロール、生命予後および生活の質を考慮した術式の選択が必要である。しかしながら、患者数が少ない疾患であることから、まとまった臨床報告がほとんど無くその治療方針は医師によってまちまちである。

本研究をとおして広く患者情報を集積することは、2007年にItoらにより報告された本邦における膵消化管内分泌腫瘍の特徴と併せて、本邦でのMEN1に伴う膵消化管内分泌腫瘍の患者の実態を明らかにするとともに、各施設での経験をまとめることで、患者の予後に貢献する治療方針を示すことを目指す。

B. 研究方法

これまでMENコンソーシアムで使用していた症例入力フォーマットに関して、ガストリノーマに関する入力データの内容を検討した。また海外の状況と日本の現状について調査した。

C. 研究結果

1) 入力フォーマットの改訂

これまでの症例情報入力フォーマットにおける膵消化管内分泌腫瘍の入力項目は、診断年、診断時年齢、産生するホルモン、手術の有無と施行時年齢、初回の術式、病理像、遠隔転移の有無と転移時期・転移部位、薬剤治療の有無とその内容、となっていた。これ自体かなり詳細なデータであるが、将来まで追跡可能なデータベースとするため、さらに入力情報を追加して新しい入力フォーマットを作成した。具体的に追加した情報は、腫瘍数、腫瘍径、腫瘍の部位、再手術の有無とその理由、免疫染色の結果、薬剤以外のインターベンションなどである。

2) 海外における診療指針と日本の現況

2006年に米国のNational Comprehensive Cancer Network(NCCN)より膵消化管内分泌腫瘍のガイドラインが発表されており、この中に多発性内分泌腺腫症(MEN)に関するガイドラインも含まれている。現在、海外ではソマトスタチン受容体シンチグラフィや血中クロモグラニンA測定などがその診断に用いられている。しかし、本邦では未だ保険承認されておらず、一般には利用でき

ない検査である。また治療についても、欧米では膵消化管内分泌腫瘍の化学療法剤として一般的に用いられているストレプトゾシンが本邦では保険承認になっていない点や、ソマトスタチンアナログ徐放製剤の適応疾患に制限があるなど使用に限りがあるのが現状である。

このように、本邦では標準となるべき検査法・治療法とも海外と比較して制限があり海外のガイドラインを参考にできないのが現状である。

D. 考察

本研究班でMEN 1型およびMEN 2型の全国レベルの症例登録を進めており、相当数の症例登録が進んでいる。今後も本研究会の活動内容と重要性を周知してもらえよう努めていき、症例登録施設と登録数を増やしていくことがMENの現状を把握するためには重要である。また、より多くの情報を共有することで国内の実情にあった診療・治療指針の作成を進め、診療・治療の標準化を目指して医療レベルの向上を図る必要がある。

E. 結論

MEN1の膵消化管腫瘍について、データベースの見直しを行い、長期追跡に耐えるフォーマットを作成した。また膵消化管腫瘍の診療について海外と日本の現状比較を行なった。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ito T, Sasano H, Tanaka M, Osamura RY, Sasaki I, Kimura W, Takano K, Obara T, Ishibashi M, Nakao K, Doi R, Shimatsu A, Nishida T, Komoto I, Hirata Y, Nakamura K, Igarashi H, Jensen RT, Wiedenmann B, Imamura M: Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Gastroenterol* 45: 234-243, 2010
- 2) Imamura M, Komoto I: Gastrinoma. Hubbard JGH, Inabnet WB, Lo C-Y eds. In: *Endocrine Surgery Principles and Practice*. pp. 507-521, Springer, 2009
- 3) 今村正之: 消化器神経内分泌腫瘍の診断と治療 *日本消化器病学会雑誌* 107: 365-373, 2010
- 4) 鈴木眞一, 櫻井晃洋, 内野眞也, 宮内昭, 今村正之: MENコンソーシアムの設立からみた本邦

のMEN1について. *内分泌外科* 26: 208-212, 2009
5) 河本泉, 今村正之: 転移をきたした膵消化管内分泌腫瘍に対する集学的治療. *消化器外科* 32: 2005-2010, 2009

2. 学会発表

- 1) Suzuki S, Sakurai A, Uchino S, Imamura M, MEN Consortium of Japan: Multiple endocrine neoplasia (MEN) type 1 in Japan. 14th International Congress of Endocrinology. Kyoto, Japan.
- 2) Suzuki S, Sakurai A, Uchino S, Imamura M, MEN Consortium of Japan: Multiple endocrine neoplasia (MEN) type 1 in Japan. 9th Asia Oceania Thyroid Association Congress. Nagoya, Japan.
- 3) Imamura M, Komoto I, Ota S, Hiratsuka T, Kosugi M, Doi R: Resection surgery for gastrinoma in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 guided by selective arterial secretagogue injection test. International Surgical Week 2009, Adelaide, Australia.
- 4) Sakurai A, Uchino S, Suzuki S, Imamura M, MEN Consortium of Japan: Establishment of Study Group of Multiple Endocrine Neoplasia in Japan (MEN Consortium of Japan). 41th European Society of Human Genetics Conference. Wien, Austria.
- 5) 櫻井晃洋, 内野眞也, 鈴木眞一, 小杉眞司, 福嶋義光, 今村正之: 多施設共同の多発性内分泌腫瘍症データベースの構築. 第16回日本遺伝子診療学会大会 札幌
- 6) 鈴木眞一, 櫻井晃洋, 内野眞也, 今村正之: MENコンソーシアムの設立による本邦のMEN 1における膵消化管内分泌腫瘍の検討. 第64回日本消化器外科学会総会 大阪
- 7) 櫻井晃洋, 内野眞也, 鈴木眞一, 今村正之: 多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアムの活動状況報告. 第15回日本家族性腫瘍学会学術集会 東京

H. 知的所有権の出願・取得状況

該当なし

研究分担報告書

MEN1における悪性病変

研究分担者 鈴木 眞一 福島県立医科大学乳腺・内分泌・甲状腺外科 教授

研究要旨：MEN1における副甲状腺以外の病変についてその頻度を日本人患者のデータベースから検討した。日本人では欧米からのデータに比べ、膵腫瘍のうちインスリノーマの占める割合が高かった。また、海外の報告と同様、膵腫瘍の悪性化や胸腺腫瘍が生命予後を決定する重要な因子となっていた。

A. 研究目的

MEN1では膵や胸部の腫瘍が悪性化することがあり、これが予後決定因子となる。そのため、これらについて日本人MEN1患者における実態を把握し、将来の有用な診療指針作成のための基礎資料を得る必要がある。本研究ではこれら腫瘍の臨床的特徴を明らかにする。

B. 研究方法

本研究班にて集積されたデータからMEN1の副甲状腺以外の病変について情報を抽出し、これを解析した。

C. 研究結果

解析時に登録が終了していた208例について検討した。膵臓十二指腸腫瘍は110例(53%)、下垂体腫瘍94例(45%)、副腎皮質腫瘍44例(21%)、胸腺腫瘍16例(7.7%)に認められた。膵臓十二指腸腫瘍でのホルモン産生はガストリン29%、インスリン23%、グルカゴン6%、ソマトスタチン2%、膵ポリペプチド12%、非機能性33%であった。転移例は15例(14%)で、所属リンパ節と肝に多く、産生ホルモンとしてはガストリンと非機能性が多かった。薬物治療は26例(23%)に行われH2遮断薬14例とプロトンポンプ阻害薬13例、octreotide5例、interferon1例であった。下垂体でのホルモン産生はプロラクチン45%、成長ホルモン11%、非機能性39%、ACTH 4%であった。副腎皮質腫瘍では非機能性が78%と大半を占め、コルチゾール産生19%、アルドステロン産生が3%であ

った。手術治療は、膵十二指腸の56%、下垂体の32%、副腎の30%、胸腺の100%に施行されている。転帰としては、MEN関連死10例の半数は膵十二指腸腫瘍、胸腺も含めたカルチノイド腫瘍に関連するものであった。

D. 考察

MEN1は古典的には副甲状腺、下垂体、膵消化管内分泌腫瘍を三主徴とするが、個々の腫瘍で好発年齢に差がある。副甲状腺機能亢進症は初発病変であることが多く、平均発症年齢は20歳代前半であるが、当初は無症状のことが多いため、発端者では下垂体腫瘍や膵島消化管腫瘍が発見のきっかけになることも多い。臨床像は腫瘍が産生するホルモンによって患者ごとに異なり、同一家系内でも個人差が大きい。多数の臓器に腫瘍を発生するために頻回の検査、手術を受ける必要があり患者は多大な負担を強いられるが、基本的に生命予後は良好な疾患である。ただし膵島腫瘍や胸腺・気管支カルチノイドが悪性化した場合には他の悪性腫瘍と同様予後は不良となる。特に胸腺カルチノイドは有効な治療法がなく、また発見されたときはすでに遠隔転移をきたしていることが多い。胸腺カルチノイドが発生した場合の10年生存率はほぼ0である。

MEN1の臨床診断については、1997年の第7回国際MENワークショップで採択された診断ガイドライン、①副甲状腺機能亢進症、下垂体腺腫、膵島内分泌腫瘍のうち2つを認める場合にMEN1と診断する、②上記3病変のうち2つを認め、かつ第一度

近親者（親，子，同胞）に上記3病変のうち少なくとも1つを認める場合に家族性MEN1と診断する，がよく用いられている．しかしながら副甲状腺病変以外については生涯発症しない患者も多いことや中高年以降になって発症してくる場合もあるため，この診断基準のみでは早期発見にはあまり有効ではなく，臨床医が積極的にMEN1を疑って検索を行う必要がある．特にMEN1を疑わせる所見としては，30歳以前の多発性副甲状腺腫瘍（過形成），再発する副甲状腺機能亢進症，ガストリン産生腫瘍（年齢を問わない），多発性膵島腫瘍，家族性副甲状腺機能亢進症などがあげられる．顔面の血管線維腫についてはMEN1患者に高率に認められることが報告されており，最近4個以上の血管線維腫や結合組織母斑を1病変とみなした場合の診断感度，特異度は下垂体腫瘍や膵島内分泌腫瘍よりも高いという報告がなされている．この報告が今後どのように扱われるかは明らかではないが，顔面血管線維腫の出現頻度は少なくとも日本人においては欧米の報告ほど高くない．それ以外の病変については人種による発症頻度の違いは知られていない．

臨床的に確実なMEN1患者の90%以上でMEN1遺伝子の変異が同定され，またMEN1遺伝子変異を有する人の生涯発症率（浸透率）も100%に近いと考えられることから，MEN1における遺伝子検査の意義は高いとみなすことができ，臨床的にMEN1が疑われるが確定診断にいたらない患者に対して遺伝子検査を提案することは，早期発見・早期治療によって膵腫瘍や胸腺腫瘍の悪性化を防ぐためにも意味のあることと考えられる．

E. 結論

海外の遺伝子変異に基づいた臨床指針は極めて明確である．術前術後の指針も詳細明確であり，それらの指針に沿った日本人の臨床データの分析が急務である．それらのデータに基づくガイドラインの作成は極めて重要な臨床課題である．

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 鈴木眞一，櫻井晃洋，内野眞也，宮内昭，今村正之：MENコンソーシアムの設立からみた本邦のMEN1について．内分泌外科 26：208-212，2009
- 2) 角田ますみ，鈴木眞一，小池哲史，中野恵一，大木進司，福島俊彦，野水整，竹之下誠一：「がんの遺伝外来」におけるチームアプローチ．家族性腫瘍 9：38-42，2009

2. 学会発表

- 1) 角田ますみ，鈴木眞一，中野恵一，大木進司，福島俊彦，野水整，竹之下誠一：家族性腫瘍患者における関係性の中の意思決定．第15回日本家族性腫瘍学会学術集会 東京
- 2) 鈴木眞一，角田ますみ，内野眞也，菊地大輝，渡辺洋平，津田守弘，宮本康太郎，鈴木興太，大河内千代，中野恵一，福島俊彦，竹之下誠一，緑川早苗，橋本重厚，渡辺毅，野水整：単一施設におけるMEN1 30例の検討．第15回日本家族性腫瘍学会学術集会 東京
- 3) 櫻井晃洋，内野眞也，鈴木眞一，今村正之：多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアムの活動状況報告．第15回日本家族性腫瘍学会学術集会 東京
- 4) 菊地大輝，鈴木眞一，津田守弘，鈴木興太，大河内千代，中野恵一，福島俊彦，本間美優樹，緑川早苗，橋本重厚，渡辺毅，竹之下誠一：妊娠後期に診断されたMEN2Aの1治験例．第15回日本家族性腫瘍学会学術集会 東京
- 5) 櫻井晃洋，内野眞也，鈴木眞一，小杉眞司，福嶋義光，今村正之：多施設共同の多発性内分泌腫瘍症データベースの構築．第16回日本遺伝子診療学会大会 札幌
- 6) 鈴木眞一，櫻井晃洋，内野眞也，今村正之：MENコンソーシアムの設立による本邦のMEN1における膵消化管内分泌腫瘍の検討．第64回日本消化器外科学会総会 大阪

H. 知的所有権の出願・取得状況
該当なし

研究分担報告書

遺伝子変異陰性のMEN1患者の臨床的特徴

研究分担者 梶 博史 神戸大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌内科学部門 特任准教授

研究要旨：MEN1患者の一部はMEN1遺伝子変異を同定できないが、こうした患者の臨床的特徴を、日本人MEN1患者のデータベースから検討した。変異陰性例は女性で副甲状腺と下垂体のみに病変を認める場合が多かった。こうした例はMEN1とは別個の症候群を構成している可能性がある。

A. 研究目的

多発性内分泌腫瘍症1型(MEN1)は、発端者の場合、臨床的には副甲状腺腫瘍、膵内分泌腫瘍、下垂体腫瘍のうちのいずれか2つ以上の表現型が存在することにより診断される。しかし、これらのうちいずれか2つのみしか有さない症例も多く、さらに散发例では約30%でMEN1遺伝子の変異を有さないことが海外の文献で報告されている。実地臨床では治療方針決定、経過観察の方法などで、こういった非定型的な症例に対する対応についても基準がないため、困難な症例にしばしば遭遇する。今回の研究では集積したMEN1患者データベースを用いて、本邦でのMEN1非定型症例の特徴を分析し、MEN1診療指針の作成の一部とすることをめざす。

B. 研究方法

MEN1患者データベースより（現在の登録データベースでは240名解析可能）、MEN1変異陽性、陰性例の臨床情報の比較、腫瘍表現型が副甲状腺・下垂体のみ(51例)、副甲状腺・膵のみ(72例)、副甲状腺・下垂体・膵(72例)での臨床情報の比較をおこなう。非定型的症例の臨床的特徴をみいだす。

（倫理面への配慮）

患者情報についてはいずれも匿名化されたものを用いる。

C. 研究結果

約19%の患者でMEN1変異陰性であり、そのうち51%は副甲状腺、下垂体のみの表現型であり、変異陽性例での割合(37%)よりも高かった。男女比

は変異陽性例では1:1であったが、変異陰性例の75%は女性(副甲状腺、下垂体のみでは78%)であった。変異陰性例では散发性が多く(67%)、診断年齢はやや変異陽性例で早い傾向だった。変異陰性例で血中PTHや膵腫瘍の種類に差はなく、下垂体腫瘍ではGH産生腫瘍が多く(変異陽性で4%に対し、43%、ほとんど副甲状腺、下垂体のみの例)、ACTH産生腫瘍は3例のみだがいずれも変異陰性であった。十二指腸カルチノイドは変異陽性例のみに合併したが、副腎腫瘍の合併率は同程度であった。

腫瘍表現型の比較では、副甲状腺・下垂体のみの症例では性比に差がなく、家族性は57%とやや少なかった。下垂体腫瘍はGH産生腫瘍の割合が高く(ACTH産生腫瘍は差がなし)、カルチノイド合併はやや少ない傾向であった。変異陽性率は副甲状腺・下垂体のみ、副甲状腺・膵のみ、副甲状腺・下垂体・膵でそれぞれ62%、89%、80%で変異のタイプに違いはないようであった。

副甲状腺・下垂体のみの症例で変異陰性と陽性例を比較すると変異陰性例で散发例、女性が多く、GH産生腫瘍が多く、PRL産生腫瘍が少なかった。

これらの結果より、副甲状腺、下垂体のみの例、特にGH産生腫瘍合併の散发例は変異陰性例が多く、性比や合併腫瘍など他のMEN1症例とは臨床的特徴に相違がみられることが示唆された。

D. 考察

1) 達成度について

本邦での非定型例での臨床像の概略をつかむこ

とができた。特にGH産生腫瘍についてはさらに症例を増やした解析を要する。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

非定型例の解析についてはまだ論文も少なく、今後英文論文の作成により国際的にも貢献でき、実地臨床に還元できる診断指針の情報を提供することが期待できる。

3) 今後の展望について

症例登録の推進によりさらに解析症例を増やし、本邦での診療指針を作成の一部とする。またMEN1以外のGH産生腫瘍症例にも解析をすすめ、副甲状腺腫瘍、GH産生腫瘍合併例の病態像を臨床的に探究する。

4) 研究内容の効率性について

効果的な研究体制、症例登録体制、データベースの体制により効率的に研究を実施できた。

E. 結論

MEN1遺伝子変異陰性例、副甲状腺腫瘍と下垂体腫瘍のみ（特にGH産生腫瘍合併例）の症例は非定

型例として臨床像に差がみられることが明らかとなった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kaji H, Canaff L, Hendy GN: Role of menin in bone development. In: Balogh K, Patocs A (ed), SuperMEN1: Pituitary, parathyroid and pancreas, Landes Bioscience 668, p59-67, 2009

2) Hendy GN, Kaji H, Canaff L.: Cellular function of menin. In: Balogh K, Patocs A (ed), SuperMEN1: Pituitary, parathyroid and pancreas, Landes Bioscience 668, p37-50, 2009

2. 学会発表

該当なし

H. 知的所有権の出願・取得状況

該当なし

MEN1遺伝子変異陰性患者における新規原因遺伝子解析

研究分担者 山田 正信 群馬大学医学部病態制御内科学 講師

研究要旨：MEN1遺伝子変異陰性のMEN1患者の一部でCDKN1BおよびCDKN2C変異が報告されている。本研究班でも変異陰性患者についてこれら遺伝子の検索が行なえるよう、患者への承諾およびMEN1遺伝子検索と陰性例のみの検体搬送について、その流れを構築した。

A. 研究目的

MEN1遺伝子に変異を認めないMEN1患者の臨床像の特徴を明らかにするとともに、これら患者に対して新規に同定されたMEN原因遺伝子である、CDKN1B、CDKN2Cの変異解析を行う。

B. 研究方法

「多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアム」にて立ち上げられた日本人MEN1患者データベースに登録された、MEN1型全患者313例中、MEN1遺伝子に変異を認めなかった症例全32例を対象とし、全32例の、性別、発症様式（家族性・散发性）、診断確定時年齢、死亡時年齢、直接死因、副甲状腺機能亢進症の有無、副甲状腺機能亢進症診断確定時年齢、副甲状腺摘出術の有無、副甲状腺摘出時の年齢、下垂体腺腫の有無、下垂体腺腫診断確定時年齢、下垂体産生ホルモンの種類、膵消化管病変の有無、膵病変確定診断時年齢、膵産生ホルモンの種類、副腎皮質腫瘍の有無、副腎皮質腫瘍確定診断時年齢、カルチノイド腫瘍の有無、カルチノイド腫瘍確定診断時の年齢につき検討した。また上記32例中、1例の患者の血液から抽出したゲノムDNAを用いてCDKN1B遺伝子異常を解析した。

C. 研究結果

(1) これまでにデータベースに登録された、本邦におけるMEN1型患者の総数は313例で、その内、MEN1型の病因遺伝子であるMEN1遺伝子に変異を認めなかった症例数は合計で32例（10.2%）であった。発症様式別では、家族性発症248例中MEN1遺伝子変異を認めない例は14例（5.6%）、散发発症例は全44例中11例（25%）、発

症様式不明例では全21例中7例（33.3%）であった。

(2) データベースに登録された、本邦のMEN1遺伝子変異陰性例は男性11例、女性21例であり、MEN1型の診断確定時の平均年齢は50.0歳であり、発症時最低年齢は30歳、最高年齢は73歳であった。全32例中、死亡例は2例で、死亡時年齢はそれぞれ54歳、80歳であり共に女性であった。直接死因はともにカルチノイド腫瘍の転移であった。副甲状腺機能亢進症は全例で発症を認めていた。副甲状腺機能亢進症の確定診断時の平均年齢は47.0歳であった。副甲状腺摘出術を施行されたのは計22例（68.8%）で、摘出術施行時の平均年齢は45.2歳であった。下垂体腺腫の発症は19例（59.4%）であり、非機能性腺腫が7例、プロラクチン産生腺腫が5例、成長ホルモン産生腺腫が7例、ACTH産生腺腫が1例、TSH産生腺腫が0例であった（重複産生腺腫含む）。これら下垂体腺腫の確定診断時の平均年齢は46.7歳であった。膵消化管腫瘍は全32例中、13例（40.6%）に認め、ガストリン産生腫瘍が6例、インスリン産生腫瘍が2例、非機能性が5例で、発症平均年齢は53.4歳であった。副腎皮質腺腫の発症例は9例（28.1%）で平均発症年齢は54.0歳であった。カルチノイド腫瘍の発症例は2例（6.3%）であり、発症平均年齢は48.5歳であった。

(3) 上記32例中1例（58歳、男性）の血液から抽出したゲノムDNAを用いてCDKN1B遺伝子異常を解析したが変異を認めなかった。

D. 考察

これまで欧米各国から、MEN1型患者におけるMEN1遺伝子変異陰性率とその表現型について

幾つかの報告がなされてきた。しかし、本邦ではこれまでMEN1型患者のデータベースが存在せず、各患者表現型と遺伝学的背景についての疫学的調査が遅れていた。今回、多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアムが設立され、初めて本邦におけるMEN1型患者の全国的なデータベースの構築がなされた。上述したように、欧米各国での報告に基づけばMEN1型患者の約20-30%の症例においては、原因遺伝子であるMEN1遺伝子に変異を認めないことから、本邦におけるMEN1遺伝子変異陰性患者の割合を把握することは、遺伝性疾患の疾患診療ガイドラインを作製するにあたり必須事項であり、国際的、社会的意義は大きい。またMEN1遺伝子変異によるMEN1型の腫瘍発症機序はいまだ不明であり、CDKN1B遺伝子やCDKN2C遺伝子といった新たな病因候補遺伝子の検索を行うことは学術的にも意義がある。

今後の課題として、データベースへの登録件数を増やしMEN1遺伝子変異陰性率とその表現系の関連を検討していく必要がある。また1例のみで施行したCDKN1B遺伝子異常の解析も症例数を増やして検討する。これは新規に同定されたMEN1遺伝子変異陰性のMEN1型患者のみならず、過去に臨床的にMEN1型と診断されかつMEN1遺伝子に変異を認めなかった症例で血液サンプルを再取得し、遺伝子変異検索を施行していく。CDKN2C遺伝子に関しても同様である。

E. 結論

MEN1 遺伝子変異を認めないMEN1患者の臨床像について検討した。CDKN1B, CDKN2C遺伝子解析については、今年度は1名の患者からしか承諾が得られなかったが、今後の研究課題として症例数を増やして検討を続けていく予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Hashimoto K, Ishida E, Matsumoto S, Shibusawa N, Okada S, Monden T, Satoh T, Yamada M, Mori M: A liver X receptor (LXR)-beta alternative splicing variant (LXRBSV) acts as an RNA co-activator of LXR-beta. *Biochem Biophys Res Commun* 390: 1260-1265, 2009

2) Satoh T, Yoshino S, Katano A, Ishizuka T, Tomaru T, Shibusawa N, Hashimoto K, Yamada M, Mori M: Isolation of a novel leptin receptor gene promoter preferentially functioning in neuronal cells. *Biochem Biophys Res Commun* 389: 673-677, 2009

3) Satoh T, Ishizuka T, Yoshino S, Tomaru T, Nakajima Y, Shibusawa N, Hashimoto K, Yamada M, Mori M: Roles of proteasomal 19S regulatory particles in promoter loading of thyroid hormone receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 386: 697-702, 2009

4) Satoh T, Ishizuka T, Tomaru T, Yoshino S, Nakajima Y, Hashimoto K, Shibusawa N, Monden T, Yamada M, Mori M: Tat-binding protein-1 (TBP-1), an ATPase of 19S regulatory particles of the 26S proteasome, enhances androgen receptor function in cooperation with TBP-1-interacting protein/Hop2. *Endocrinology* 150: 3283-3290, 2009

5) Hashimoto K, Ishida E, Matsumoto S, Okada S, Yamada M, Satoh T, Monden T, Mori M: Carbohydrate response element binding protein gene expression is positively regulated by thyroid hormone. *Endocrinology* 150: 3417-3424, 2009

6) Horiguchi K, Yamada M, Satoh T, Hashimoto K, Hirato J, Tosaka M, Yamada S, Mori M. Transcriptional activation of the mixed lineage leukemia-p27Kip1 pathway by a somatostatin analogue. *Clin Cancer Res* 15: 2620-2629, 2009

7) Umezawa R, Yamada M, Horiguchi K, Ishii S, Hashimoto K, Okada S, Satoh T, Mori M. Aberrant histone modifications at the thyrotropin-releasing hormone gene in resistance to thyroid hormone: analysis of F455S mutant thyroid hormone receptor. *Endocrinology* 150: 3425-3432, 2009

8) 小澤厚志, 堀口和彦, 山田正信: 多発性内分泌腫瘍症1型の基礎. *ホルモンと臨床* 57: 225-232, 2009

2. 学会発表

1) 堀口和彦, 山田正信, 橋本貢士, 佐藤哲郎,