

者にとって非常に早い時期からの検査が必要となり、負担が大きい。また検査開始時期についてのエビデンスレベルの高い前向き研究は存在していない。このため、われわれのアルゴリズムでは、年齢についての記載はあまり具体的には設定しなかった。具体的に設定することにより、そこからはずれる症例でのサーベイランスが不十分になることを危惧したためである。

作成したアルゴリズムは「MEN 診断アルゴリズム（案）」として、現在日本内分泌学会に送付されている。学会の臨床重要課題委員会で査読と校正を加えたのち、研究班と学会の連名で公開する予定となっている。

D. 考察

MEN 患者では単一の疾患が診断され、治療を受けながら、細分化、専門化した縦割り医療の中で他の関連病変の検索が十分に行われず、結果として診断が遅れている症例が非常に多い。こうした症例を少しでも減らすべく、今回診断アルゴリズムを作成した。本症の診療経験があまりない医師でも遺漏なく診断に至ることができるよう、その内容は極力簡潔になるように心がけた。今後はこのアルゴリズムの使用が本症患者の早期診断にどの

程度貢献できているか、前向きの調査を行っていく必要がある。

E. 結論

MEN の単一病変を発症した患者の中から効率的にかつ診断もれを生じずに MEN 患者の診断を可能にすることを目指したアルゴリズムを作成した。今後は治療についてのアルゴリズムも作成していく予定である。

F. 健康危険情報（総括研究報告書にてまとめて記載）

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sakurai A, Suzuki S, Kosugi S, Okamoto T, Uchino S, et al., Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 in Japan: Establishment and Analysis of a Multicentre Database.: Clin Endocrinol (Oxf) 76: 533-539, 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況 該当せず

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
「多発性内分泌腫瘍症1型および2型の診療実態調査と診断治療指針の作成」に関する研究
分担研究報告書

MEN1患者の診断契機に関する研究

研究分担者 鈴木真一 福島県立医科大学乳腺・内分泌・甲状腺外科 教授
研究協力者 山崎雅則 信州大学糖尿病・内分泌代謝内科 助教

研究要旨

MENには疾患特異的な臨床症状はなく、かつ病変が多数の診療分野に関連しているため、診断のきっかけとなる症状を最初に診察する医師も多岐にわたる。このことは本症のように患者の少ない疾患において、疾患の認知の不十分さゆえに適切な臨床診断が遅れる可能性を示唆する。患者がどのような臨床症状で発症したか、その症状の出現から最終的なMENの診断までの程度期間を要したかを検討した。

A. 研究目的

MENの罹病率は、海外の報告によれば、MEN1、MEN2のそれぞれについて3万人から4万人にひとり程度と推測されている。この数字をそのまま日本人にあてはめれば、全国でMEN1およびMEN2の患者はそれぞれ3000-4000人程度いると予測される。わが国では本症に対する疫学調査は行なわれていないため、正確な患者数は不明であるが、現在把握されている患者は上記の予測よりもかなり少ないと考えられる。この理由としては、正確な診断がなされないままになっている患者が多い可能性があげられる。この仮説を検証するため、すでに診断が確定している患者の診断契機を確認した。MENには疾患特異的な臨床症状はなく、かつ病変が多数の診療分野に関連しているため、診断のきっかけとなる症状を最初に診察する医師も多岐にわたる。このことは本症のように患者の少ない疾患において、疾患の認知の不十分さゆえに適切な臨床診断が遅れる可能性を示唆する。患者がどのような臨床症状で発症したか、その症状の出現から最終的なMENの診断までの程度期間を要したかを検討した。

B. 研究方法

MENコンソーシアムに登録されたMEN1症例

560例のデータをエクセルファイルに転記し、患者の診断時年齢、初発症状と出現時年齢、症状発現から診断確定までの期間、診断の契機などについて全例の検討をおこなった。

（倫理面への配慮）

患者データはすべて匿名化されており、個人が特定できないようにデータ処理がなされている。

C. 研究結果

①初発症状の出現

MEN1に関連した臨床症状の出現頻度は30歳で36.9%、40歳で59.4%、50歳で76.5%、60歳で92.3%であった。症状は発端者よりもすでに発端者がMEN1と診断されている血縁者で早い傾向が認められた。

②診断のタイミング

副甲状腺、下垂体、膵の3主要病変について、累積発症率を求めたが、発症年齢に大きな差はなかった。副甲状腺機能亢進症の累積診断率は20歳、30歳、40歳、50歳でそれぞれ4.3%、22.6%、43.9%、65.2%であった。MEN1の累積診断確定率は20歳、30歳、40歳、50歳でそれぞれ6.7%、24.4%、44.7%、64.4%であった。いずれも血縁者のほうが発端者よりも早期に診断されていた。

③症状の出現から診断の確定まで

個々の病変について、臨床症状の出現から診断に至るまでの期間、さらにそこからMEN1と診断されるまでの期間について検討した。

消化性潰瘍から副甲状腺機能亢進症診断までの期間は、35.7%の患者では1年以内であったが、30.4%は10年以上を要していた。しかし、ひとたび副甲状腺機能亢進症と診断されるとMEN1の診断に至るまでは短期間であった。平均所要期間は消化性潰瘍発症から副甲状腺機能亢進症診断が7.3年、副甲状腺機能亢進症診断からMEN1診断が0.4年であった。

膵腫瘍でもガストリノーマによって消化性潰瘍が生じるが、消化性潰瘍発症からガストリノーマ診断までの平均所要期間は9.6年であった。多くの症例ではガストリノーマ診断以前にMEN1と診断されており、ガストリノーマ診断からMEN1診断までの期間は計算できなかった。

尿路結石も副甲状腺機能亢進症の主要な臨床徴候であるが、結石発症から1年以内に副甲状腺機能亢進症と診断されたのは36.6%で、31.7%は10年以上を要していた。副甲状腺機能亢進症の診断後は71.2%の患者で1年以内にMEN1の診断がなされていた。

インスリノーマに伴う低血糖については、53.9%が低血糖発作出現後1年以内にインスリノーマと診断されていた一方、12.8%の患者は診断に10年以上を要していた。平均所要期間は低血糖からインスリノーマ診断までが3.3年、インスリノーマ診断からMEN1診断までが4.2年であった。

無月経は女性患者で下垂体腫瘍、特にプロラクチノーマを発症した時に出現する症状であるが、患者は通常婦人科を受診するため、ここで下垂体腫瘍の可能性を疑った検索がなされるかどうか早期発見に大きく影響する。無月経の発症からプロラクチノーマの診断、プロラクチノーマの診断からMEN1の診断までの平均所要期間はそ

れぞれ7.0年、4.1年であった。

D. 考察

今回の解析では、個々の病変による症状の出現から腫瘍の診断に至るまで、さらにはMEN1の診断に至るまでかなりの時間を要している症例が少なくないことが明らかとなった。MEN1関連腫瘍は多くが良性ではあるが、病変の進行は治療による負担をより大きいものにする。また膵腫瘍では悪性化のリスクを高め、生命予後の悪化にも直結する。

もっとも重要なことはMEN1関連病変の認識を医療者の間で高めることに他ならないが、たとえば消化性潰瘍を主に診療するのは消化器内科、消化器外科の医師であり、主にMEN1の診療に従事する内分泌内科、内分泌外科医ではない。同様に尿路結石や無月経も泌尿器科や婦人科が治療の入口となることが多く、MEN1の早期診断を実現するためには、これら非内分泌系診療科の医師に対して、MEN1関連病変の認知を高めしていく必要がある。

E. 結論

MEN1患者の症状出現から診断までの期間を調査した。臨床症状を呈していても最終的に適切な診断までに長期間を要している患者が少なくない。医療者間での本症の認知を高めしていく必要がある。

F. 健康危険情報（総括研究報告書にてまとめて記載）

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 鈴木眞一．多発性内分泌腺腫瘍症(MEN)多発性内分泌腺腫瘍症の病理．日本臨床 69 増刊：674-680, 2011.
- 2) 櫻井晃洋：MEN 1 型の診断と治療．肝胆膵 63: 285-291, 2011.
- 3) 櫻井晃洋：家族性内分泌腫瘍症候群．病理と臨床 29: 460-465, 2011.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当せず

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
「多発性内分泌腫瘍症 1 型および 2 型の診療実態調査と診断治療指針の作成」に関する研究
分担研究報告書

地域における遺伝性腫瘍診療体制構築に関する研究

研究分担者 花崎和弘 高知大学外科学教室外科 1 教授

研究要旨

高知県は 2010 年に「健康長寿日本一を目指す」政策を掲げた。ただし高知県に多発する肝細胞癌や膵癌を含めて県民の医療に対する関心はまだ低いのが現状である。

今回は厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「多発性内分泌腫瘍 1 型および 2 型の診療実態調査と診療指針の作成」研究班の活動の一つとして今後の患者登録がより多く行われることを期待して、多発性内分泌腫瘍 1 型および 2 型疾患を含めて、高知県で行われた第 40 回中四国甲状腺研究会で特別講演を開催した。

A. 研究目的

厚生労働科学研究費補助金、難治性疾患克服研究事業「多発性内分泌腫瘍 1 型および 2 型の診療実態調査と診断治療指針の作成」研究班の活動の一つとして第 40 回中四国甲状腺研究会で「内分泌疾患と遺伝医療」と題して本疾患を中心にエキスパートの講師の先生をお迎えし、エビデンスに基づいた医療情報提供を行い、疾患に対する理解を深めていただき、県内の医療レベルの向上に貢献することを目的とした。

B. 研究方法

第 40 回中四国甲状腺研究会で下記の特別講演を企画した。

特別講演 「内分泌疾患と遺伝医療」
櫻井 晃洋 先生 信州大学医学部 遺伝医学・予防医学講座 准教授

C. 研究結果

当日は日常診療に当たられている多数の先生方の参加であった。

厚生労働科学研究費補助金、難治性疾患克服研究事業「多発性内分泌腫瘍 1 型および 2 型の診療実態調査と診断治療指針の作成」研究班の活動の現状と今後の展望についても触れていただき、遺伝情報の取り扱いなど、日常診療で必ず直面する問題について講演い

ただいた。重要な問題について例をあげながらわかりやすく講演いただき好評であった。

D. 考察

厚生労働科学研究費補助金、難治性疾患克服研究事業「多発性内分泌腫瘍 1 型および 2 型の診療実態調査と診断治療指針の作成」研究班の活動の一つとして日常診療に当たられている先生方が参加する学会で特別講演を開催した。難治性疾患克服研究事業において更なる患者登録を進めていくためにも日常診療に当たっている先生方の関心を高めることが何よりも大切である。今後こうした講演を広く行うことで多くの先生方に本事業をご理解いただき、疾患の理解と患者登録を含めた活動を展開していくことが本疾患の克服のための第一歩となる意義の高い活動と考えられる。

E. 結論

厚生労働科学研究費補助金、難治性疾患克服研究事業「多発性内分泌腫瘍 1 型および 2 型の診療実態調査と診断治療指針の作成」研究班の活動の一つとして第 40 回中四国甲状腺研究会において特別講演を開催した。本疾患を中心に日常診療で直面する遺伝医療の問題について検討する機会となった。

F. 健康危険情報（総括研究報告書にてまとめて記載）

G. 研究発表

1. 論文発表

- 2) Tsukamoto Y, Okabayashi T, Hanazaki K. Progressive artificial endocrine pancreas: The era of novel perioperative blood glucose control for surgery. *Surg Today* 41: 1344-1351, 2011.
- 3) Maeda H, Hanazaki K. Pancreatogenic diabetes after pancreatic resection. *Pancreatology* 11: 268-276, 2011.
- 4) Yatabe T, Yamazaki R, Kitagawa H,

Okabayashi T, Yamashita K, Hanazaki K, Yokoyama M. The evaluation of the ability of closed-loop glycemc control device to maintain the blood glucose concentration in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 39: 575-578, 2011.

- 5) Mibu K, Yatabe T, Hanazaki K. Blood glucose control using an artificial pancreas reduces the workload of ICU nurses. *J Artif Organs* 15: 71-76, 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当せず

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

「多発性内分泌腫瘍症 1 型および 2 型の診療実態調査と診断治療指針の作成」に関する研究 分担研究報告書

患者が求める支援に関する調査研究

研究分担者 福嶋義光 信州大学医学部遺伝医学予防医学講座 教授

研究要旨

多発性内分泌腫瘍症 1 型(MEN1)は継続的な検査や治療が必要な遺伝性疾患であるが、患者や家族が必要とする支援についてこれまでに十分な検討がなされていない。また遺伝性疾患において患者の配偶者が求める支援について焦点をあてた研究もほとんどない。今回、MEN1 の患者とその配偶者を対象に、現在の診療の状況や患者・家族の思い、当事者が望む支援などについて質問紙票によるアンケート調査を実施した。患者、配偶者とも、診断されてから時間が経過するにともない、多くの場合はさまざまな不安が次第に軽減する一方で、子どもの遺伝に関する問題や病状の進行にともなう心配が増していた。患者や配偶者が必要としている支援は、時間の経過とともに疾患や医療に関する情報提供から人的支援へと推移していく傾向がみられた。

A. 研究目的

MEN1 患者や家族にとって、病像の理解が難しくかつ生涯にわたって検査と治療が続くことは大きな負担となる。また MEN1 は自覚症状ではなく、健診などで異常を指摘された結果から診断につながる事が多く、それまで健康に対し不安を持っていなかった人が精査を進めるうちに「多くの腫瘍がある」、「聞いたことのない病名を言われる」、「手術を要する」、「他の臓器にもこれから腫瘍ができる可能性がある」、「子どもにも遺伝する可能性がある」などの情報をごく短期間の間に告げられることになる。たとえ医療者側の説明が時間をかけた丁寧なものであっても、こうした事実を即座に受け止めるのは容易でない 6)。

また遺伝性疾患の患者に対する診療と心理社会的支援についてはさまざまな調査や取り組みがなされているが、患者とは血縁がないものの問題を常に共有する立場にある配偶者がどのように疾患を受け止め、支援を求めているかについての調査研究はごくわずかしかない 7)。家族が患者の遺伝性疾患をどう理解し、患者にどう接しようとしているかは、その後の遺伝カウンセリングや診療に大きな影響を与える 8,9)。

このような状況にかんがみ、今回私達は MEN1

患者・家族に対する支援のあり方を考えるために、MEN1 の患者とその配偶者を対象にしたアンケート調査を計画、実施した。特に疾患に対する不安や理解、医療に対する要望に患者と配偶者で差があるかどうか、またこうした理解や要望が時間経過とともに変化していくかどうかに焦点を当てた質問により、これらの実際を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

無記名自記式によるアンケート調査であり、2006 年 4 月から 2008 年 9 月までの期間に信州大学医学部附属病院を受診している患者、または信州大学医学部附属病院遺伝子診療部で発行している MEN 患者を対象としたニュースレター「むくろじ」の読者を対象とした。受診者については成人であることと調査当時に入院中でないことを条件とし、他に選択基準は設けなかったが、患者である親が罹患している子への依頼を拒否した場合は、子がすでに成人に達している場合でも対象から除外した。この結果対象となる受診者は 29 人であった。またニュースレターの読者は 44 人であった。このうち信州大学医学部附属病院に通院し、かつニュースレターの読者でもある患者が 19 人おり、実際の対象者

数は54名であった。これら対象者に電話もしくは電子メールによって調査協力を依頼し、承諾が得られた30人(承諾率55.6%)とその配偶者24人に対して患者本人用と配偶者用の自記式調査票と返信用封筒を郵送し、回収した。配偶者用の調査票は配偶者がいる対象者にのみ送付した。本研究の内容については、研究開始前に信州大学医学部医倫理委員会に研究計画を申請し、審査の上承認を得た。

C. 研究結果

回答者は、患者、配偶者とも広い年齢層に分布しており、男女比はほぼ半々だった。診断時の状況では、家族歴や遺伝学的検査が診断の根拠となった患者はそれぞれ全体の79%、52%であった。診断を告知された時点では、患者、配偶者とも驚きや不安とともに、具体的な心配として「子どもへの遺伝」、「今後の症状」、「今後の治療」をあげる回答が多く、時間が経過するにともない、不安が軽減したという回答が多かったが、一方で子どもの遺伝に関する問題や病状の進行にともなう心配は増していくことが推測された。患者や配偶者が必要としている支援では、診断当初は病気に関する情報や医療に関する情報を求める割合が多かったが、時間の経過とともにこれらは徐々に減少し、治療以外の日常生活や人的支援を求める傾向がみられた。配偶者も患者と同じ傾向を示した。

D. 考察

今回の調査では、血縁はないが患者とともに人生を歩んでいく者として配偶者に焦点をあて、MEN1に関連した思いや悩み、要望を調査したが、配偶者においても患者と同様のさまざまな問題を抱えていることが明らかになった。通常の診療の中では、とかく患者本人に対する治療や支援に目が向きがちであるが、患者だけでなく家族に対する支援も同様に重要であることを示唆している。MEN1患者の配偶者の理解や態度が患者の疾患認識や自己決定にどのように影響を与えるか

について検討した報告はないが、家族性乳がんのリスクがある患者を対象にした調査では、配偶者は患者の同胞と同等もしくはそれ以上に患者の自己決定に影響を与えており(12)、また配偶者の支援の程度が患者の心理的負担の軽減に大きく関与していたと報告されている(13)。今回の研究では患者と配偶者の回答を夫婦ごとに比較しなかったため、一方の理解や不安が配偶者のそれらにどう影響しているかを検討できなかったが、配偶者への適切な情報提供や支援は配偶者本人への支援にとどまらず、間接的に患者の生活設計にも影響することを認識しておく必要がある。

E. 結論

MEN1のように罹病が長期にわたる遺伝性疾患では、病変の治療のみでなく、患者・家族のさまざまな思いや要望に応じることができるといえるような支援体制が必要である。特に本症のように患者数が少ない疾患において、居住地に関係なく支援が行える(支援がえられる)ためにはどのような体制が望ましくかつ実現可能であるか、今後検討を重ねていく必要がある。

F. 健康危険情報(総括研究報告書にてまとめて記載)

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 丸山史織, 櫻井晃洋, 福嶋義光: 多発性内分泌腫瘍症1型患者とその家族への支援のあり方について—患者および配偶者の思いに関する調査—. 日本遺伝カウンセリング学会誌 32: 149-156, 2011.

H. 知的財産権の出願・登録状況 該当せず

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
「多発性内分泌腫瘍症 1 型および 2 型の診療実態調査と診断治療指針の作成」に関する研究
分担研究報告書

機能の不明な MEN1 ミスセンス変異の機能解析に関する研究

研究分担者 宮内昭 神甲会隈病院 院長

研究協力者 塚田俊彦 国立がん研究センター研究所 家族性腫瘍研究分野 分野長

研究要旨

MEN1 遺伝子は腫瘍抑制遺伝子に分類されるが、その生理機能は多彩であり、機能を定量的に評価できる方法はない。したがって患者に MEN1 ミスセンス変異が同定された場合、それが病原性変異かまれな多型であるかの判断は慎重を要する。今回 2 種類のミスセンス変異について、タンパクの不安定性とスプライス異常の証明によって病原性であることを確認した。

A. 研究目的

MEN1 の原因遺伝子である *MEN1* は 610 アミノ酸からなるメンタンパクをコードしており、MEN1 患者の大多数で生殖細胞系列変異が同定される。メンタンパクは既知のタンパクとの相同性がなく、その生理機能にはまだ解明されていない部分が多い。さらに、その広範な発現にもかかわらず、臓器特異的な腫瘍発生にかかわる分子機構はその多くが不明である。一般に、ミスセンス変異が同定された場合には、その変異が病原性であるか否かを判断するために、コードされるミスセンス変異タンパクの機能を評価する必要がある。しかしながらメンタンパクの場合には、その機能を評価する有用な指標が存在しない。このような状況では家系内での連鎖解析によって病原性を間接的に評価する方法をとることもできるが、そのためには複数の患者と非罹患者を得ることが必要となる。こうした理由から、当初病原性変異として報告された変異のちに良性多型とみなされることも生じうる。逆に、当初はまれな多型と考えられた塩基置換がのちに低浸透率の病原性変異であると判明する場合もありうる。

私達は以前、MEN1 の原因となるミスセンス変異によって生成されるミスセンスメンタンパクが不安定で、ユビキチンプロテアソーム経路によって急速に分解されること、一方で病原性のないミスセンスタンパクは野生型と同等に安定であることを示した。ミスセンス変異タンパク生理機能のいかんにかかわらず、タンパクの不安定性は変異タンパ

クの機能喪失と同様の影響を及ぼすと考えられる。

今回私達は、これまでに報告のない c.824G>T と c.1118C>T の 2 種類の MEN1 ミスセンス変異を原発性副甲状腺機能亢進症患者で同定し、これらの病原性について検討した

B. 研究方法

細胞内におけるミスセンスメンタンパクの安定性は、定量的免疫蛍光法によって評価した。野生型メンタンパクと変異メンタンパクに FLAG と Myc の異なるフラグを付け、これらをタンデムに配置したプラスミドで WI38VA13 細胞をトランスフェクトし、48 時間後にそれぞれのタンパク量を標識抗体を用いて定量した。

C. 研究結果

2 種類のミスセンス変異、c.1118C>T と c.824G>T によって生成されると予測されるミスセンスメンタンパク、すなわち P373L および R275M について、その細胞内安定性を検討した。不安定タンパクの陽性対照として、病原性が明らかなミスセンスメンタンパク、L22R を用いた。結果を図 1 に示す。P373L の安定性は野生型メンタンパクに比べて有意に低下しており ($p < 0.05$)、L22R とは有意差がなかった。この結果から P373L を生じる c.1118C>T 変異は病原性であると推測された。一方 R275M タンパクでは安定性の低下は軽度で、野生型メンタンパクと比較して有意差を認めなかった。したがって、タンパク安定性のみの評価ではこの変異を病原性と判断するの

は困難と考えられた。

c.824G>T 変異はエクソンの最終塩基に存在するため、この変異が正常のスプライシングに影響を与える可能性が考えられた。そこで症例2の末梢血から mRNA を抽出し、RT-PCR によって MEN1 mRNA から cDNA を合成したところ、健常者では単一のバンドが合成されたのに対し、患者ではスメア状に多数のバンドが合成された。これらの断片はすべて変異アレルから転写されたものであった。c.824G>T 変異が病原性を有することを確認するため、症例の副甲状腺腫瘍細胞から DNA を抽出し、MEN1 遺伝子のシークエンス解析を行ったが、腫瘍細胞では変異アレルのみが確認され、野生型アレルは失われていた。これは Knudson の 2 ヒット理論に合致するものであり、c.824G>T の病原性を裏付けるものと考えられた。

D. 考察

私達は、わが国の MEN1 患者の臨床情報を集積、解析しているが、登録された患者の 75% で MEN1 遺伝子解析が実施されていた。同定された変異がフレームシフト変異やナンセンス変異、大規模な欠失変異の場合には、こうした変異を病原性変異と判断することは容易である。一方、ミスセンス変異の場合、病原性の判断はそれほど単純ではない。これまでに知られている MEN1 変異の約 20% はミスセンス変異であるが、その病原性についての証明がなされていない報告も少なくない。今回の報告で私達は、これまでに報告のない 2 種類の MEN1 ミスセンス変異について、その病原性を検証した。

メニンは数多くの細胞内タンパクと機能的に関連しており、細胞周期、転写、DNA 修復、アポトーシスなど広範な機能にかかわっている。また組織特異的な内分泌機能や細胞増殖への関与も報告されている。メニンの生理機能を検討した研究は数多く報告されているが、これらは広範なメニンの機能の一部を検討したものであり、包括的な機能評価を行う方法は実際には存在しない。今回私達が用いたメニン安定性試験はタンパクの機能という質的評価ではなく量的評価を行うものであり、より明確に変異タンパクの病原性を確認することができる。もちろんタンパクの安定性は細胞・組織によって異なる可能性が

あり、私達が用いた細胞は内分泌細胞由来ではないという問題はあるが、臨床的な表現型とミスセンスメニタンパクの安定性の間に明らかな相関があることはすでに示したとおりである。

今回の私達の検討法は臨床現場で容易に実施できるものではないが、ミスセンス変異の病原性を評価する手段として臨床的有用性が高いものである。ミスセンス変異の安定性についてさらにデータを蓄積することで変異メニンの分子病理機構の理解を深めることにつながると考えている。

E. 結論

病原性の明らかでない 2 種類の MEN1 遺伝子変異を同定した。コードされるメニタンパクの不安定性とスプライス異常の存在によってその病原性を証明できた。

F. 健康危険情報（総括研究報告書にてまとめて記載）

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Nagamura Y, Yamazaki M, Shimazu T, Sano K, Tsukada T, Sakurai A: Novel splice mutation of the MEN1 gene identified in a patient with primary hyperparathyroidism. *Endocr J*, in press.

2. 学会発表

1) 櫻井晃洋, 永村優央子, 山崎雅則, 島津智子, 佐野健司, 塚田俊彦: MEN1 遺伝子に同定された塩基置換: 変異か多型か? 第 21 回臨床内分泌代謝 Update 浜松, 2012 年 1 月 27-28 日

2) 櫻井晃洋, 今井常夫, 梶博史, 山田正信, 小澤厚志, 五十嵐健人, 山崎雅則, 内野真也, 鈴木真一, 小杉真司: 多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアムにおける MEN1 遺伝子解析. 遺伝医学合同学術集会 2011 (第 35 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 第 18 回日本遺伝子診療学会大会, 第 17 回日本家族性腫瘍学会学術集会) 京都, 2011 年 6 月 16-19 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当せず

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
「多発性内分泌腫瘍症 1 型および 2 型の診療実態調査と診断治療指針の作成」に関する研究
分担研究報告書

MEN患者の支援の医療の質向上を目指した患者手帳作成に関する研究

研究分担者 山田正信 群馬大学医学部病態制御内科 講師

研究要旨

多発性内分泌腫瘍症は、診療を行う医師にとっても患者・家族にとっても疾患全体の把握や個々の病変の管理を行うことが容易ではない疾患である。患者の理解を助け、診療を円滑に進められるようにすることを目的として、患者が携行する手帳型の健康管理記録を作成した。

A. 研究目的

多発性内分泌腫瘍症(MEN)は、発症する病変が多岐にわたり、かつ罹病期間も生涯にわたる。また個々の病変の多くは一般の人にはなじみが薄く、このため患者が自身の治療経過や現在の状態を正確に把握していない場合も少なくない。一方、MEN患者の診療に携わる医師も、ひとりの患者の診療を複数の医師が行う場合は医師間の情報共有が不十分になりがちであるし、ひとりの医師が担当する場合には、配慮すべき検査や治療が多くなり、計画的な診療にしばしば困難を生じる。また担当医が交代した時も前の医師の情報が十分次の医師に伝わらない可能性がある。こうした患者と医療者双方の問題を解決するため、私達は患者が診療時に持参し、医師とともに利用する手帳型冊子「MEN1 パスポート」、 「MEN2 パスポート」を制作した。「パスポート」という名前には、MEN患者が医療機関で適切かつ円滑な検査や治療を受ける助けになり、かつ患者が自身の旅路の舵を自ら取っていけるように、という願いを込めている。

B. 研究方法

研究班内に MEN パスポート作成ワーキンググループを結成し、MEN1、MEN2 のそれぞれについて、手帳に掲載すべき内容を検討した。素案を作成ののち、研究班の全員でその内容について検討を加え、さらに患者会の意見も取り入れて最終案を作成した。

C. 研究結果

MEN1 パスポート、MEN2 パスポートはいずれも 32 ページからなる。内容としては、まえ

がき、MEN1 もしくは MEN2 の簡単な解説、患者の氏名・生年月日、住所、連絡先、かかりつけ医などを記入する基本情報ページ、関連病変についての既往歴記載ページ、臨床症状についての既往歴記載ページ、遺伝学的検査受検の有無、家族に関する記載ページ（自由記載）、処方薬記載ページ（自由記載）、手術の記録記載ページ、手術以外の治療の記載ページ、血液検査結果を経時的に記入するページ、画像検査の結果を記入するページ、患者会からのメッセージと参加した患者会活動についての記入ページ、からなる。

完成した冊子は MEN1、MEN2 のそれぞれについて 2000 冊作成し、すでに診断を受けている患者に配布するほか、さまざまな機会でご本冊子を紹介し、患者と医師の本症の認識を高める媒体としても活用していく予定である。

D. 考察

家系内の発端者が遺伝性内分泌腫瘍と診断されるプロセスはさまざまであろうが、当初から遺伝性内分泌腫瘍が疑われることは少なく、特定の単一病変を疑って精査を進めていくうちに遺伝性疾患であることが判明する 경우가大部分であると思われる。MENはその典型例といえる。患者にとっては、医師が検査を進めるたびに（それも患者本人にとって何ら問題を自覚していない臓器に対して）次々と異常を指摘され、かつ異常を指摘された臓器の名称も機能もイメージしにくい。これは一般の人たちが、家族性大腸がんや家族性乳がんの発生部位である大腸や乳腺という名称やその機能をイメージするこ

とと、本特集で取り上げられた腫瘍症候群の発生部位である副甲状腺や脳下垂体、あるいは副腎という名称とその機能をイメージすることの差を考えてみるとよい。情報の不足は不安を招く。この病名を告げられた時点で、すでに患者にとっては単に病気に罹患したという以上の不安が生じていると認識すべきである。診断に際し、こうした患者の不安を十分に想定した上で、病態や自然経過、治療法、予後などについて十分でかつわかりやすい情報を提供するのには、基本的には担当医によって行なわれるべきことである。提供すべき情報は数多くあり、一度に患者に理解を求めるのは無理がある。患者の理解度に応じて繰り返し説明を重ねることも必要になる。ただし、時間の制約が多い日常診療の中で、こうした業務を外来や病棟の担当医がすべてをこなすのはきわめて難しいのも事実である。今回作成したMENパスポートが臨床医、患者・家族においてどのように利用され、どのような便益が得られるかについて、今後調査していく予定である。

E. 結論

MENの患者が携行し、自己管理を行うと同時に医師にとっても効率的な診療が難しいMENの診療の質を向上させることを目的とした患者手帳を作成し、配布した。

F. 健康危険情報（総括研究報告書にてまとめて記載）

G. 研究発表

1. 論文発表

- 3) 丸山史織，櫻井晃洋，福嶋義光：多発性内分泌腫瘍症1型患者とその家族への支援のあり方について－患者および配偶者の思いに関する調査－. 日本遺伝カウンセリング学会誌 32: 149-156, 2011.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当せず

研究成果の刊行に関する
一覧表

英文雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sakurai A, Suzuki S, Kosugi S, Okamoto T, Uchino S, Miya A, Imai T, Kaji H, Komoto I, Miura D, Yamada M, Uruno T, Horiuchi K, Miyauchi A, Imamura M; MEN Consortium of Japan	Multiple endocrine neoplasia type 1 in Japan: establishment and analysis of a multicentre database.	Clin Endocrinol(Oxf)	76	533-9	2012
Mibu K, Yatabe T, Hanazaki K	Blood glucose control using an artificial pancreas reduces the workload of ICU nurses.	J Artif Organs	15	71-76	2012
Nagamura Y, Yamazaki M, Shimazu T, Sano K, Tsukada T, Sakurai A	Novel splice mutation of the MEN1 gene identified in a patient with primary hyperparathyroidism.	Endocr J	in press		2012
Hanazaki K, Sakurai A, Munekage M, Ichikawa K, Namikawa T, Okabayashi T, Imamura M	Surgery for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor (GEPNET) in multiple endocrine neoplasia type 1.	Surg Today	in press		2012
Yoshida M, Hiroi M, Imai T, Kikumori T, Himeno T, Nakamura Y, Sasano H, Yamada M, Murakami Y, Nakamura S, Oiso Y	A case of ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia associated with multiple endocrine neoplasia type 1.	Endocr J	58	269-77	2011
Imamura M, Komoto I, Ota S, Hiratsuka T, Kosugi S, Doi R, Awane M, Inoue N.	Biochemically curative surgery for gastrinoma in multiple endocrine neoplasia type 1 patients.	World J Gastroenterol	17	1343-53	2011
Inoue Y, Hendy GN, Canaff L, Seino S, Kaji H.	Menin interacts with β -catenin in osteoblast differentiation.	Horm Metab Res	43	183-7	2011

Tsukamoto Y, Okabayashi T, Hanazaki K	Progressive artificial endocrine pancreas: The era of novel perioperative blood glucose control for surgery.	Surg Today	41	1344-51	2011
Yabuta T, Tsushima Y, Masuoka H, Tomoda C, Fukushima M, Kihara M, Inoue H, Higashiyama T, Takamura Y, Ito Y, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A	Ultrasonographic features of intrathyroidal parathyroid adenoma causing primary hyperparathyroidism.	Endocr J	58	989-94	2011
Kudo T, Miyauchi A, Ito Y, Yabuta T, Inoue H, Higashiyama T, Tomoda C, Hirokawa M, Amino N	Serum calcitonin levels with calcium loading tests before and after total thyroidectomy in patients with thyroid diseases other than medullary thyroid carcinoma.	Endocr J	58	217-21	2011
Taguchi R, Yamada M, Horiguchi K, Tomaru T, Ozawa A, Shibusawa N, Hashimoto K, Okada S, Satoh T, Mori M	Haploinsufficient and predominant expression of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1)-related genes, MLL, p27(Kip1) and p18(Ink4C) in endocrine organs.	Biochem Biophys Res Commun	415	378-83	2011
Hashimoto K, Matsumoto S, Ishida E, Miura A, Horiguchi K, Ozawa A, Shibusawa N, Satoh T, Yamada M, Yamada S, Mori M	Liver X receptor- α/β expression ratio is increased in ACTH-secreting pituitary adenomas.	Neurosci Lett	494	34-7	2011
Imachi H, Yu X, Nishiuchi T, Miyai Y, Masugata H, Muraio K	Raloxifene inhibits menin-dependent estrogen receptor activation in breast cancer cells.	J Endocrinol Invest	34	813-5	2011
Shimazu S, Nagamura Y, Yaguchi H, Ohkura N, Tsukada T	Correlation of mutant menin stability with clinical expression of multiple endocrine neoplasia type 1 and its incomplete forms.	Cancer Sci	102	2097-102	2011

Ishida E, Yamada M, Horiguchi K, Taguchi R, Ozawa A, Shibusawa N, Hashimoto K, Satoh T, Yoshida S, Tanaka Y, Yokota M, Tosaka M, Hirato J, Yamada S, Yoshimoto Y, Mori M	Attenuated expression of menin and p27 (Kipl) in an aggressive case of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) associated with an atypical prolactinoma and a malignant pancreatic endocrine tumor.	Endocr J	58	287-96	2011
--	--	----------	----	--------	------

和文雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
櫻井晃洋	多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアム：これまでの成果と今後	家族性腫瘍	12	2-6	2012
内野眞也, 伊藤亜希子, 渡邊陽子, 脇屋滋子, 首藤茂, 野口志郎	国内における多発性内分泌腫瘍症(MEN)の遺伝学的検査の現状と新しい治療法	家族性腫瘍	12	7-11	2012
鈴木眞一	多発性内分泌腫瘍症における診療指針の作成について	家族性腫瘍	12	12-15	2012
Grey J, 片井みゆき, 櫻井晃洋	Patients supporting patients with multiple endocrine neoplasia-英国のMEN患者・家族会AMENDの活動-	家族性腫瘍	12	18-20	2012
丸山史織, 櫻井晃洋, 福嶋義光	多発性内分泌腫瘍症1型患者とその家族への支援のあり方について-患者および配偶者の思いに関する調査-	日本遺伝カウンセリング学会誌	32	149-56	2011
櫻井晃洋, 多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアム	日本人における多発性内分泌腫瘍症の実態調査	日本内分泌学会雑誌	87suppl	73-6	2011
櫻井晃洋, 竹越一博	家族性腫瘍研究-最近の話題から 1) 遺伝性褐色細胞腫	Biotherapy	25	543-9	2011
櫻井晃洋	多発性内分泌腺腫瘍症の疫学.	日本臨牀増刊号「内分泌腺腫瘍」	69増刊2	669-73	2011
櫻井晃洋	多発性内分泌腺腫瘍症の検査・診断と治療 2) MEN2.	日本臨牀増刊号「内分泌腺腫瘍」	69増刊2	690-4	2011

櫻井晃洋	フォーラム「遺伝医療と社会」1. 人々は「遺伝」をどうとらえているか.	医学のあゆみ	237	215-7	2011
櫻井晃洋	フォーラム「遺伝医療と社会」2. 「遺伝子を調べる」というビジネス.	医学のあゆみ	237	273-5	2011
櫻井晃洋	フォーラム「遺伝医療と社会」6. 社会への発信: 遺伝関連学会等の取り組み.	医学のあゆみ	238	283-5	2011
内山龍平, 奥山隆平, 櫻井晃洋	血管線維腫を合併した多発性内分泌腫瘍症1型の1例	西日本皮膚科	73	368-70	2011
今村正之, 栗根雅章, 井上直也, 滝吉郎	PNETに対する最近の外科診療.	胆と膵	32	221-6	2011
今村正之, 滝吉郎	膵内分泌腫瘍診療の最近の動向.	腫瘍内科	7	181-3	2011
伊藤鉄英, 五十嵐久人, 中村和彦, 笹野公伸, 田中雅夫, 今村正之	神経内分泌腫瘍の疫学	内分泌外科	28	77-83	2011
伊藤鉄英, 五十嵐久人, 中村和彦, 笹野公伸, 田中雅夫, 今村正之	神経内分泌腫瘍(NET)の疫学と現状	外科	73	799-804	2011
今村正之, 細田洋平, 江壽秀和, 河本泉, 井上直也, 栗根雅章, 滝吉郎	MEN1の膵・消化管NETの診断と治療	内分泌外科	28	116-25	2011
内野眞也, 榎本圭佑, 野口志郎	甲状腺髄様癌とRET遺伝子	JOHNS	27	977-80	2011
内野眞也	MEN2の現状	内分泌外科	28	12-6	2011
内野眞也, 野口志郎	甲状腺髄様癌におけるRET遺伝子変異	病理と臨床	29	486-90	2011

内野眞也, 伊藤亜希子	多発性内分泌腺腫瘍症の検査・診断と治療 2) MEN1.	日本臨牀増刊号「内分泌腺腫瘍」	69増刊2	686-89	2011
岡本高宏, 櫻井晃洋.	多発性内分泌腫瘍症1型および2型の診断治療指針開発.	内分泌外科	28	1-3	2011
河本泉, 栗根雅章, 滝吉郎, 足立幸人, 土井隆一郎, 今村正之	膵 NET に対する外科治療	肝胆膵	63	301-9	2011
土井隆一郎, 河本泉, 今村正之	わが国の神経内分泌腫瘍(NET)診療ガイドラインの作成に向けて	外科	73	864-7	2011
河本泉, 栗根雅章, 滝吉郎, 土井隆一郎, 今村正之	消化管神経内分泌腫瘍(GI-NET)の局在診断と手術療法	外科	73	831-7	2011
鈴木眞一	多発性内分泌腺腫瘍症の病理.	日本臨牀増刊号「内分泌腺腫瘍」	69増刊2	674-80	2011
鈴木眞一	MEN1 の現状	内分泌外科	28	4-11	2011
福嶋義光.	遺伝子研究・診断・治療の倫理.	月刊糖尿病	3-4	114-9	2011
福嶋義光	遺伝医療の基盤整備・均てん化	医学のあゆみ	237	803-5	2011
福嶋義光.	臨床遺伝医療	BioClinica	26	271-5	2011
小澤厚志, 山田正信.	多発性内分泌腫瘍の病態生理と臨床像.	日本臨牀増刊号「内分泌腺腫瘍」	69増刊2	681-5	2011

