

リノーマを発症することはまれではないが、これは再発よりも別のクローンによる新規発生のことが多い。

3. その他の機能性腫瘍

グルカゴノーマ、ソマトスタチノーマ、VIP産生腫瘍の治療も腫瘍径にかかわらず治療は腫瘍の摘出および所属リンパ節郭清である。術前に全身状態を改善するための治療を要することが多い。

4. 非機能性腫瘍

非機能性 NET の治療目的は悪性化の予防であるが、MEN1 では生涯の間に腫瘍が異時性に再発することや術後の糖尿病を含む QOL (quality of life) 低下など考慮すべき点があり、手術適応についてはさまざまな意見がある。より積極的な治療を推奨するグループがある一方で¹⁰⁾、比較的慎重な方針を提唱しているグループは、径 20 mm 以下の腫瘍に対する外科治療は予後の改善に貢献しないと報告している¹¹⁾。原則として 10 mm 以下の腫瘍は経過観察を行い、10~20 mm の腫瘍については、他の症状や増殖速度などを考慮して総合的に判断する。

また日本人を含むアジア人はもともと白人や黒人に比べてインスリン分泌能が低いため¹²⁾、膵切除術後の糖尿病罹患リスクは高い。術後の糖尿病管理が的確にできるか否かも手術判断において検討しなければならない事項の一つである。

5. 手術以外の治療法

切除不能な進行性 P-NET に対しては抗腫瘍薬、局所療法、支持療法が考慮される。その適応は基本的に散発例と同様である。

抗腫瘍薬によるおもな治療はホルモン過剰分泌による臨床症状の改善と腫瘍増殖抑制であ

り、臨床症状の改善薬として以前からオクトレオチドの有効性が示されている。最近、分子標的治療薬であるスニチニブとエベロリムスの有効性が証明され、後者については保険収載された。

6. 経過観察

P-NET に対して部分切除術や核出術を受けた MEN1 患者の 16~20% に腫瘍の再発を認める。異なる機能性腫瘍が新規に発生する可能性があるため、経過観察では初発腫瘍の種類にかかわらず、画像診断および機能性腫瘍を検出する複数のホルモン測定の実行が必要である。検査の頻度に関して NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ガイドラインでは、上記 3 病変については術後 3~6 カ月後に 1 回、長期的には手術を行った腫瘍が機能性であった場合は関連ホルモンの生化学検査を術後 3 年までは半年ごと、4 年目以降は年 1 回測定することを推奨している。画像検査については、NCCN ガイドラインでは必要に応じて撮影することが推奨されているが、経過観察を行っている場合は 1~2 年ごとの検査を継続するのが妥当と考えられる。

おわりに

以上、MEN1 の診断と治療について概説した。現在わが国では厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「多発性内分泌腫瘍症診療の標準化と患者支援、新たな治療開発に関する研究」班(研究代表者：櫻井晃洋)による MEN の診療ガイドラインが、また厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)「がん診療ガイドラインの作成(新規・更新)と公開の維持およびその在り方に関する研究」班(研究代表者：札幌医科大学 平田公一教授)による「膵・

消化管内分泌腫瘍診療ガイドライン作成委員会」(委員長：関西電力病院学術顧問 今村正之先生)によるガイドラインの作成が進められており、このなかでもMEN1のGEPNETが取り上げられている。いずれもまもなく公開される予定になっており、実際の診療にあたっては、これらの指針を参考にしていきたい。

文 献

- 1) Imamura, M., Komoto, I., Ota, S., et al. : Biochemically curative surgery for gastrinoma in multiple endocrine neoplasia type 1 patient. *World J. Gastroenterol.* 17 ; 1343-1353, 2011
- 2) Sakurai, A., Yamazaki, M., Suzuki, S., et al. : Clinical features of insulinoma in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 : analysis of a database of MEN Consortium of Japan. *Endocr. J.* (in press)
- 3) Ito, T., Sasano, H., Tanaka, M., et al. : Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J. Gastroenterol.* 45 ; 234-243, 2010
- 4) Sakurai, A., Suzuki, S., Kosugi, S., et al. : Multiple endocrine neoplasia type 1 in Japan : establishment and analysis of a multicentre database. *Clin. Endocrinol. (oxf.)* 76 ; 533-539, 2012
- 5) Eller-Vainicher, C., Chiodini, I., Battista, C., et al. : Sporadic and MEN1-related primary hyperparathyroidism : differences in clinical expression and severity. *J. Bone Miner. Res.* 24 ; 1404-1410, 2009
- 6) Hirschowitz, B. I., Simmons, J. and Mohnen, J. : Clinical outcome using lansoprazole in acid hypersecretors with and without Zollinger-Ellison syndrome : a 13-year prospective study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 3 ; 39-48, 2005
- 7) Wilcox, C. M. and Hirschowitz, B. I. : Treatment strategies for Zollinger-Ellison syndrome. *Expert Opin. Pharmacother.* 10 ; 1145-1157, 2009
- 8) Norton, J. A., Fraker, D. L., Alexander, H. R., et al. : Surgery increases survival in patients with gastrinoma. *Ann. Surg.* 244 ; 410-419, 2006
- 9) Bartsch, D. K., Fendrich, V., Langer, P., et al. : Outcome of duodenopancreatic resections in patients with multiple endocrine neoplasia type 1.

Ann. Surg. 242 ; 757-764, 2005

- 10) Kouvaraki, M. A., Shapiro, S. E., Cote, G. J., et al. : Management of pancreatic endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. *World J. Surg.* 30 ; 643-653, 2006
- 11) Triponez, F., Dosseh, D., Goudet, P., et al. : Epidemiology data on 108 MEN1 patients from the GTE with isolated nonfunctioning tumors of the pancreas. *Ann. Surg.* 243 ; 265-272, 2006
- 12) Fukushima, M., Usami, M., Ikeda, M., et al. : Insulin secretion and insulin sensitivity at different stages of glucose tolerance : a cross-sectional study of Japanese type 2 diabetes. *Metabolism* 53 ; 831-835, 2004

参考 URL (2012 年 11 月現在)

- 1) 日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」2011年2月
<http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.pdf>

Summary

Pancreatic and Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors Associated with Multiple Endocrine Type 1 Neoplasias

Akihiro Sakurai*

Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) is an autosomal dominantly inherited neoplastic disorder which leads to development of various endocrine and non-endocrine tumors. Approximately 60% of patients with MEN1 develop pancreatic NET (P-NET), while 10% of all patients with P-NET develop MEN1. Since P-NET accompanying MEN1 displays characteristic clinical features when compared to sporadic P-NET, those features help to provide a diagnosis of MEN1 early. Early diagnosis of MEN1 enables us to provide patients with appropriate management and makes it possible to provide presymptomatic diagnosis of MEN1 to relatives of patients.

Key words : hereditary disease, genetic testing, presymptomatic genetic testing, SACI (selective arterial calcium injection) test

*Department of Molecular Genetics, Shinshu University School of Medicine, 3-1-1 Asahi, Matsumoto, Nagano 390-8621, Japan

MEN1 遺伝子に同定された塩基置換：変異か多型か？

信州大学医学部 遺伝医学・予防医学¹⁾

信州大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌代謝内科²⁾

国立がん研究センター研究所 家族性腫瘍研究分野³⁾

信州大学医学部附属病院 臨床検査部⁴⁾

櫻井 晃洋^{1), 2)} 永村優央子³⁾ 山崎 雅則²⁾ 島津 智子³⁾ 佐野 健司⁴⁾ 塚田 俊彦³⁾

まえがき

多発性内分泌腫瘍症 1 型 (Multiple endocrine neoplasia type 1; MEN1) は、比較的まれな常染色体優性遺伝性疾患であり、副甲状腺機能亢進症、下垂体腫瘍、膵消化管内分泌腫瘍を 3 徴とする¹⁾。副甲状腺機能亢進症は生涯罹病率がほぼ 100% で、通常は初発病変となる。平均発症年齢は 20 歳代で、散発例に比べ、約 30 年早く発症する^{2), 3)}。下垂体前葉腫瘍は 40-60% の患者に発症し、機能性腫瘍ではプロラクチン産生腫瘍が最も頻度が高く、次いで成長ホルモン産生腫瘍が多い。膵消化管内分泌腫瘍は約 60% の患者に発生する。機能性腫瘍としてはガストリノーマ、次いでインスリノーマが多い。それ以外の腫瘍としては副腎皮質腫瘍、胸腺・気管支神経内分泌腫瘍、皮膚腫瘍などがある。

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^{4), 5)}。1997 年の遺伝子の同定から今日までに 500 種類を超える生殖細胞系列変異が同定されている。頻度的に多いのはナンセンス変異やフレームシフト変異で、これら変異ではタンパクの機能は喪失すると予測される。またスプライス変異や大規模な欠失変異も報告されている。これに対し、約 20% はミスセンス変異であり、これらについては病原性の証明が問題となる。

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⁶⁾⁻¹⁰⁾。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ができるが、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¹¹⁾⁻¹³⁾。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がのちに良性多型とみなされることも生じうる¹⁴⁾。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。

他の腫瘍関連遺伝子と同様、MEN1 は腫瘍抑制遺伝子に分類され、遺伝子変異による腫瘍発生は、Knudson の 2 ヒット理論によって説明される³⁾。すなわち MEN1 遺伝子変異をヘテロで有する細胞では、正常の MEN1 遺伝子の機能が体細胞変異によって失われるために腫瘍化が誘導される。実際 MEN1 患者の腫瘍細胞では、正常アレルは体細胞変異(多くは欠失)によって失われている¹⁵⁾⁻¹⁷⁾。この結果、細胞内には機能するメンタンパクが存在しないことになる。

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^{18), 19)}。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。

私達は最近、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ので報告する。

1. 症 例

症例 1

56 歳の女性が信州大学医学部附属病院糖尿病・内分泌代謝内科を紹介されて受診した。患者は 45 歳時に副甲状腺機能亢進症と診断され、腫大した 3 腺の摘出を受けている。4 腺目は同定されなかった。その後前医で定期的な検査を受けていたが、腹部 CT 検査で膵に複数の早期濃染像を認め、MEN1 が疑われたため紹介となった。来院時に施行した血液検査ではカルシウム、PTH、ガストリン、インスリン等、MEN1 関連内分泌機能に異常は認めなかった。本人の承諾のもとに施行した遺伝学的検査では、MEN1 遺伝子にこれまでに報告のないミスセンス変異(c.1118C>T)が同定された。この変異はエクソン 8 に存在し、アミノ酸コドン 373 をプロリンからロイシンに置換すると予想される。患者の母は 80 歳で、69 歳時に原発性副甲状腺機能亢進症の診断で単腺摘出を受けているが、その後カルシウム代謝異常はない。同じ変異は患者の母にも同定された。

症例 2

妊娠 24 週の 33 歳女性が重症高カルシウム血症 (17.5mg/dL) のため、信州大学医学部附属病院糖尿病・内分泌代謝内科に紹介された。著明な高 PTH 血症 (1,425pg/mL、基準値; 10–65pg/mL) を伴っており、原発性副甲状腺機能亢進症と診断された。頸部画像診断では甲状腺右葉背側に嚢胞変性を伴う腫大した副甲状腺を認め、同院乳腺内分泌外科にて摘出術を施行した。術後血中 PTH 濃度、カルシウム濃度は正常化した。術後に行った下垂体、腭消化管の画像検査、ホルモン検査では異常を認めなかったが、家族のスクリーニングを実施したところ、68 歳の父にも原発性副甲状腺機能亢進症を認めた (Ca 10.9mg/dL、インタクト PTH 125.3pg/mL)。若年発症の副甲状腺機能亢進症であること、家族歴があることから本人の承諾のもとに *MEN1* 遺伝学的検査を行ったところ、これまでに報告のないミスセンス変異、c.824G>T が同定された。この変異の位置はエクソン 5 の最後の塩基であるが、もしスプライシングに影響しない場合は、アミノ酸コドン 275 のアルギニンをメチオニンに置換すると予測された。父は遺伝子解析を拒否した。

2. 材料と方法

変異メニンの安定性

細胞内におけるミスセンスメニ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^{18), 19)}。野生型メニンと変異メニンに 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。

末梢単核球中の mRNA 解析

末梢血から RNA を抽出したのち、DNase 処理を行い、ここから市販のキットを用いて cDNA を合成した。合成した cDNA を鋳型にして *MEN1* 遺伝子のエクソン 3–7 を PCR により増幅し、シーケンス解析に用いた。

3. 結果

変異メニンタンパク、P373L と R275M の安定性

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ニンタンパク、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ニンタンパク、L22R を用いた。結果を図 1 に示す。P373L の安定性は野生型メニン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、野生型メニン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¹⁹⁾。

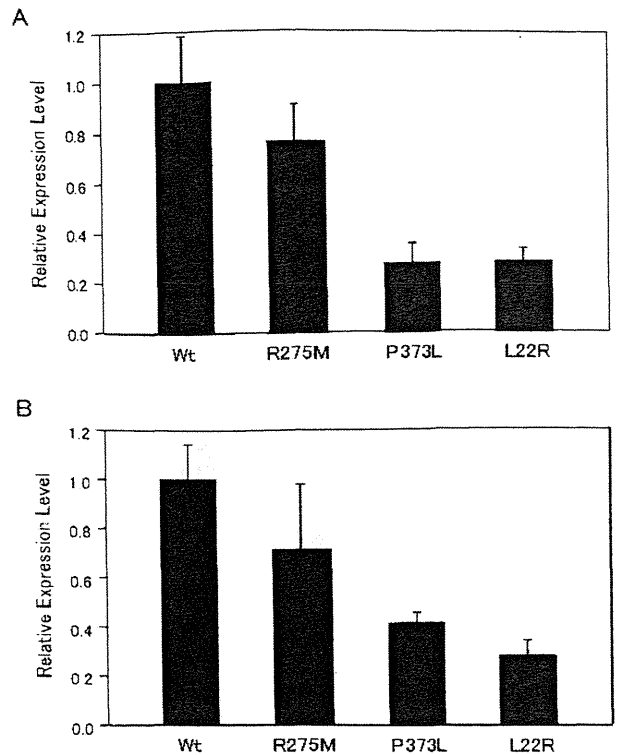


Fig. 1. Stability of missense mutant menin

Mutant menin proteins were coexpressed with wild type menin in culture cells by transfection of a bicistronic plasmid vector expressing either FLAG-tagged wild type and Myc-tagged mutant menin (A) or FLAG-tagged mutant and Myc-tagged wild type menin (B). The relative expression levels of mutant to wild type menin were compared with those of control plasmid expressing FLAG-tagged and Myc-tagged wild type menin proteins (Wt). The thin bars represent standard error of the mean of three independent transfection experiments.

c.824G>T 変異を有する患者の末梢血 mRNA

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、健常対照検体では 400 塩基の単一の増幅断片が確認されるのに対し、症例 2 ではスメア状に複数の増幅断片が確認された (図 2)。これらの増幅断片の塩基配列をシーケンス解析によって確認したところ、健常対照に見られたのと同様の 400 塩基の断片では野生型塩基配列のみが検出された。これに対し、360 塩基、480 塩基、690 塩基の過剰断片のシーケンス解析では図 2C に示すようなさまざまなスプライス異常が認められ、かつ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。690 塩基の断片ではエクソン 3 の下流に位置するイントロン配列が転写されていたが、こうした離れた部位のスプライスに影響を与える変異は過去にも報告されている²⁰⁾。これらの結果から、c.824G>T 変異はスプライス異常の原因となり、転写される mRNA は正常長のメニンタンパクを生成しないと結論した。

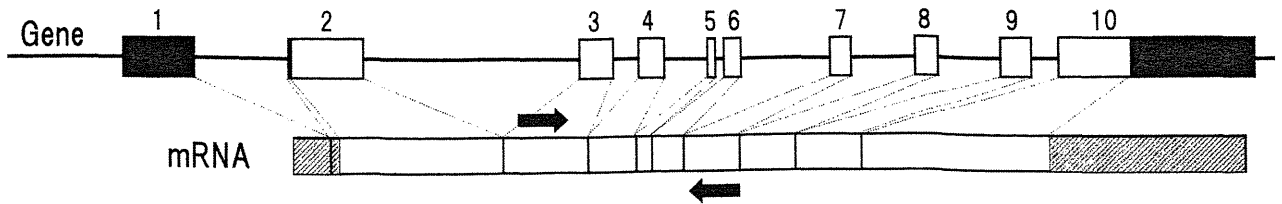


Fig.2A

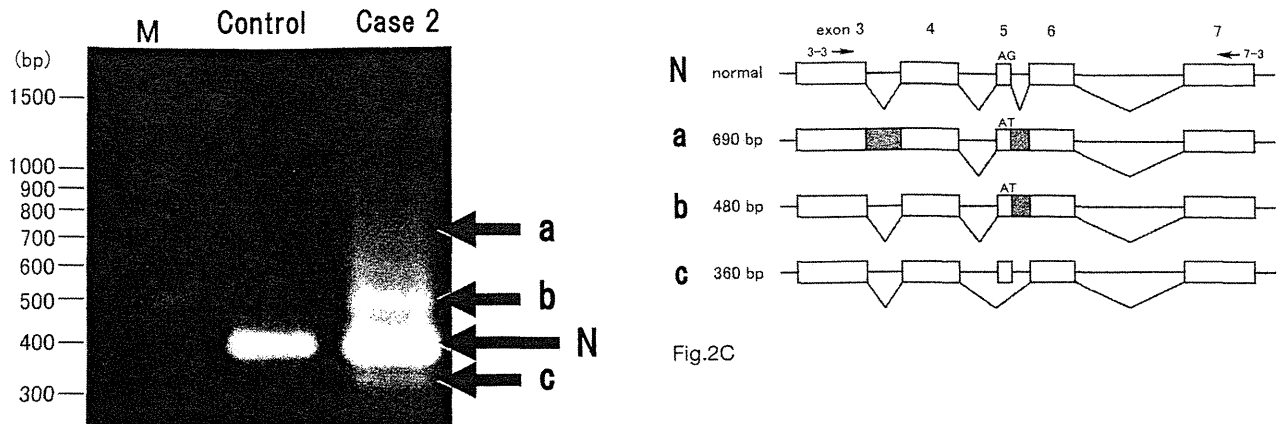


Fig.2B

Fig.2. *MEN1* mRNA in the patients with c. 824G>T mutation.

A. Schematic representation of amplification of *MEN1* mRNA obtained from patient's blood cell. Arrows on exons 3 and 7 indicate position of primers for PCR. B. Amplified fragments were separated on agarose gel (case 2) along with that from a normal subject (control). The PCR product of the normal size (N) and abnormal PCR products (a, b, c) were excised and subjected to either direct sequencing (N) or sequencing after cloning (690-bp, 480-bp and 360-bp abnormal fragments). M: size marker. C. Structures of normal-sized, 690-, 480- and 360-bp cDNA. Open boxes and closed boxes indicate exons and unspliced introns, respectively. V-shaped lines below each diagram indicate the splicing events that give rise to each mRNA. Normal-sized cDNA contained only the wild type sequence (AG) at the exon-intron junction while the 690- and 480-bp cDNAs contained only the mutant sequence (AT).

腫瘍細胞における *MEN1* 遺伝子

c.824G>T 変異が病原性を有することを確認するため、症例 2 の副甲状腺腫瘍細胞から DNA を抽出し、*MEN1* 遺伝子のシーケ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。

4. 考 察

1997 年に NIH のグループによって *MEN1* 遺伝子が同定され、本症でも遺伝学的診断が可能になった。特に関連腫瘍を 1 病変しか発症していない場合の確定診断や、遺伝子情報による血縁者の早期診断や発症前診断が可能となったことは、本症の診断プロセスを大きく変化させ、現在では遺伝学的検査は *MEN1* 診断の一部として標準化されつつある。私達は、わが国の *MEN1* 患者の臨床情報を集積、解析した結果を報告しているが²¹、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^{21, 22}、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^{23, 27}。今回の報告では、私達は今回、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。

症例 1 は副甲状腺機能亢進症と隣内分泌腫瘍があり、臨床的には *MEN1* の診断は確定している。したがって本症例で確認されたミスセンス変異は病原性変異であると判断して差し支えないかもしれない。しかしながら、症例の母も副甲状腺機能亢進症の既往があるが、母が診断されたのは 69 歳という高齢で、かつ単腺摘出のみ施行されたにもかかわらず、その後高カルシウム血症の再発は認めていないし、80 歳となった現在も他の *MEN1* 関連腫瘍の発症も認めていない。これは *MEN1* としては非典型的な経過であり、それゆえ症例 1 と母に見つかったミスセンス変異を即座に病原性と判断することはためらわれた。今回の検討では P373L ミスセンスメニ

ンタンパクは明らかに不安定であり、この結果を根拠に私達は c.1118C>T 変異を病原性変異であると結論した。

症例 2 では患者は副甲状腺機能亢進症のみを発症しており、他の MEN1 関連腫瘍は認めていない。患者の父にも副甲状腺機能亢進症が認められている。ただし父はそれ以上の検査を拒否しているため、他の MEN1 関連腫瘍の有無は明らかではない。したがって、この家系では MEN1 もしくは家族性副甲状腺機能亢進症の可能性が考えられる。家族性副甲状腺機能亢進症で同定される MEN1 遺伝子変異の約半数はミスセンス変異もしくはインフレーム欠失であると報告されているが²²⁾、当然ながらこれを根拠に今回同定された変異を病原性変異と結論できるわけではない。最初に行ったメニン安定性試験では、R275M 変異タンパクは比較的安定性が高かったが、白血球 mRNA を用いた検討で、私達は c.824G>T 変異がミスセンス変異ではなくスプライス変異であることを明確に示すことができた。この結果は患者に対して今後 MEN1 関連腫瘍のサーベイランスを勧める根拠となる。

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^{6)~10)}。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^{28)~32)}。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ン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^{18)・19)}。

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。

この研究は厚生労働省「第 3 次対がん 10 カ年総合戦略」、厚生労働省「難治性疾患克服研究事業」、ならびに国立がん研究センター「がん研究開発費」の支援を受けた。

文 献

- 1) Marx SJ, Stratakis CA: Multiple endocrine neoplasia--introduction. *J Intern Med.* 2005; 257: 2-5
- 2) Trump D, Farren B, Wooding C, Pang JT, Besser GM, Buchanan KD, Edwards CR, Heath DA, Jackson CE, Jansen S, Lips K, Monson JP, O'Halloran D, Sampson J, Shalet SM, Wheeler MH, Zink A, Thakker RV: Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *QJM.* 1996; 89: 653-69
- 3) Marx S, Spiegel AM, Skarulis MC, Doppman JL, Collins FS, Liotta LA: Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic topics. *Ann Intern Med.* 1998; 129: 484-94
- 4) Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Collins FS, Emmert-Buck MR, Debelenko LV, Zhuang Z, Lubensky IA, Liotta LA, Crabtree JS, Wang Y, Roe BA, Weisemann J, Boguski MS, Agarwal SK, Kester MB, Kim YS, Heppner C, Dong Q, Spiegel AM, Burns AL, Marx SJ: Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science.* 1997; 276: 404-7
- 5) Lemos MC, Thakker RV: Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Hum Mutat.* 2008; 29: 22-32
- 6) Agarwal SK, Lee Burns A, Sukhodolets KE, Kennedy PA, Obungu VH, Hickman AB, Mullendore ME, Whitten I, Skarulis MC, Simonds WF, Mateo C, Crabtree JS, Scacheri PC, Ji Y, Novotny EA, Garrett-Beal L, Ward JM, Libutti SK, Richard Alexander H, Cerrato A, Parisi MJ, Santa Anna AS, Oliver B, Chandrasekharappa SC, Collins FS, Spiegel AM, Marx SJ: Molecular pathology of the MEN1 gene. *Ann N Y Acad Sci.* 2004; 1014: 189-98
- 7) Gracanin A, Dreijerink KM, van der Lijft RB, Lips CJ, Hoppener JW: Tissue selectivity in multiple endocrine neoplasia type 1-associated tumorigenesis. *Cancer Res.* 2009; 69: 6371-4
- 8) Hendy GN, Kaji H, Canaff L: Cellular functions of menin. *Adv Exp Med Biol.* 2009; 668: 37-50
- 9) Tsukada T, Nagamura Y, Ohkura N: MEN1 gene and its mutations: basic and clinical implications. *Cancer Sci.* 2009; 100: 209-15
- 10) Balogh K, Patocs A, Hunyady L, Racz K: Menin dynamics and functional insight: take your partners. *Mol Cell Endocrinol.* 2010; 326: 80-4
- 11) Sakurai A, Katai M, Itakura Y, Nakajima K, Baba K, Hashizume K: Genetic screening in hereditary multiple endocrine neoplasia type 1: absence of a founder effect among Japanese families. *Jpn J Cancer Res.* 1996; 87: 985-94
- 12) Kassem M, Kruse TA, Wong FK, Larsson C, Teh BT: Familial isolated hyperparathyroidism as a variant of multiple endocrine neoplasia type 1 in a large Danish pedigree. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 165-7

- 13) Villablanca A, Wassif WS, Smith T, Hoog A, Vierimaa O, Kassem M, Dwight T, Forsberg L, Du Q, Learoyd D, Jones K, Stranks S, Juhlin C, Teh BT, Carling T, Robinson B, Larsson C: Involvement of the MEN1 gene locus in familial isolated hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2002; 147: 313-22
- 14) Roberts PS, Ramesh V, Dabora S, Kwiatkowski DJ: A 34 bp deletion within TSC2 is a rare polymorphism, not a pathogenic mutation. *Ann Hum Genet.* 2003; 67: 495-503
- 15) Dong Q, Debelenko LV, Chandrasekharappa SC, Emmert-Buck MR, Zhuang Z, Guru SC, Manickam P, Skarulis M, Lubensky IA, Liotta LA, Collins FS, Marx SJ, Spiegel AM: Loss of heterozygosity at 11q13: analysis of pituitary tumors, lung carcinoids, lipomas, and other uncommon tumors in subjects with familial multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 1416-20
- 16) Debelenko LV, Zhuang Z, Emmert-Buck MR, Chandrasekharappa SC, Manickam P, Guru SC, Marx SJ, Skarulis MC, Spiegel AM, Collins FS, Jensen RT, Liotta LA, Lubensky IA: Allelic deletions on chromosome 11q13 in multiple endocrine neoplasia type 1-associated and sporadic gastrinomas and pancreatic endocrine tumors. *Cancer Res.* 1997; 57: 2238-43
- 17) Pannett AA, Thakker RV: Somatic mutations in MEN type 1 tumors, consistent with the Knudson "two-hit" hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 4371-4
- 18) Yaguchi H, Ohkura N, Takahashi M, Nagamura Y, Kitabayashi I, Tsukada T: Menin missense mutants associated with multiple endocrine neoplasia type 1 are rapidly degraded via the ubiquitin-proteasome pathway. *Mol Cell Biol.* 2004; 24: 6569-80
- 19) 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.* 2011; 102: 2097-102
- 20) Kishi M TT, Shimizu S, Hosono K, Ohkubo T, Kosuge T, Sugano K, Kanbe K, Obara T, Yamaguchi K.: A novel splicing mutation (894-9 G->A) of the MEN1 gene responsible for multiple endocrine neoplasia type 1. *Cancer Lett.* 1999; 142: 105-10
- 21) 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).* 2012; 76: 533-9
- 22) Lemos MC, Thakker RV: Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Hum Mutat.* 2008; 29: 22-32
- 23) Pinna G, Orgiana G, Carcassi C, Alba F, Cetani F, Pardi E, Marcocci C, Mariotti S: A novel germline mutation of MEN 1 gene in a patient with acromegaly and multiple endocrine tumors. *J Endocrinol Invest.* 2004; 27: 577-82
- 24) Ozturk M, Chiu CY, Akdeniz N, Jenq SF, Chang SC, Hsa CY, Jap TS: Two novel mutations in the MEN1 gene in subjects with multiple endocrine neoplasia-1. *J Endocrinol Invest.* 2006; 29: 523-7
- 25) Balogh K, Hunyady L, Patocs A, Gergics P, Valkusz Z, Toth M, Racz K: MEN1 gene mutations in Hungarian patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007; 67: 727-34
- 26) Choi H, Kim S, Moon JH, Lee YH, Rhee Y, Kang ES, Ahn CW, Cha BS, Lee EJ, Kim KR, Lee HC, Jeong SY, Kim HJ, Lim SK: Multiple endocrine neoplasia type 1 with multiple leiomyomas linked to a novel mutation in the MEN1 gene. *Yonsei Med J.* 2008; 49: 655-61
- 27) Hou R, Manwaring LP, Moley JF, A W: A novel missense mutation in the MEN1 gene in a patient with multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocr Pract.* 2011; 17: e63-7
- 28) Namihira H, Sato M, Murao K, Cao WM, Matsubara S, Imachi H, Niimi M, Dobashi H, Wong NC, Ishida T: The multiple endocrine neoplasia type 1 gene product, menin, inhibits the human prolactin promoter activity. *J Mol Endocrinol.* 2002; 29: 297-304
- 29) Lacerte A, Lee EH, Reynaud R, Canaff L, De Guise C, Devost D, Ali S, Hendy GN, Lebrun JJ: Activin inhibits pituitary prolactin expression and cell growth through Smads, Pit-1 and menin. *Mol Endocrinol.* 2004; 18: 1558-69
- 30) Sowa H, Kaji H, Kitazawa R, Kitazawa S, Tsukamoto T, Yano S, Tsukada T, Canaff L, Hendy GN, Sugimoto T, Chihara K: Menin inactivation leads to loss of transforming growth factor beta inhibition of parathyroid cell proliferation and parathyroid hormone secretion. *Cancer Res.* 2004; 64: 2222-8
- 31) Karnik SK, Chen H, McLean GW, Heit JJ, Gu X, Zhang AY, Fontaine M, Yen MH, Kim SK: Menin controls growth of pancreatic beta-cells in pregnant mice and promotes gestational diabetes mellitus. *Science.* 2007; 318: 806-9
- 32) Mensah-Osman EJ, Veniaminova NA, Merchant JL: Menin and JunD regulate gastrin gene expression through proximal DNA elements. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011; 301: G783-90

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

櫻井晃洋*

日本を含むアジア諸国では、西欧諸国に比べ多発性内分泌腫瘍症に対する認識が十分とはいえず、このため患者の臨床像や治療の実態についての包括的な調査も行われたことがなかった。このため著者らは2008年にMENコンソーシアムを設立し、1) わが国における診療実態の把握と診療指針の作成、2) 基礎研究の推進、3) 診断・治療法の向上、4) 遺伝医療の普及啓発活動、5) 患者支援、などを柱として活動を続けてきた。症例登録については、これまでにMEN1、MEN2のそれぞれで約500例の詳細な臨床情報が登録されるにいたった。これはアジアでは最大、世界でも有数の症例数と情報量を有するデータベースである。今後はこれらの情報を解析し、広く利用できるような形での情報公開をするべく準備を進めている。日本人MEN患者の診療実態を明確にしていくことは、将来的な本症の診療の向上に不可欠であり、MENコンソーシアムは、自らの活動がその一端を担うことを目指して活動している。

キーワード：データベース、遺伝子解析、診療指針、患者会、国際共同研究

I. はじめに

多発性内分泌腫瘍症 (multiple endocrine neoplasia: MEN) は種々の内分泌臓器を中心に過形成性病変、腫瘍性病変が多発する常染色体優性遺伝性疾患であり、その臨床像から1型 (MEN1)、2型 (MEN2) に大別される。MEN2はさらにその臨床像や家系内での発症病変に基づきMEN2A、MEN2B、家族性甲状腺髄様癌 (familial medullary thyroid cancer: FMTC) に細分される。MEN1とMEN2は病名の類似性ゆえに一緒に論じられることが多いものの、本来は原因も臨床像も異なる別個の疾患である。MEN1、MEN2ともに浸透率の高い常染色体優性遺伝性疾患で、患者の子は50%の確率で変異遺伝子を受け継ぎ、変異遺伝子を有する場合の生涯発症率はほぼ100%である。海外の報告ではいずれの疾患も罹病率は3~4万人にひとり程度とされている¹⁾。日本人においても過去にいくつかの疫学的検討がなされているが、罹病率に関する知見は得られていない。1980年、1990年代に行われた患者調査では国内で約100例程度の患者を把握できたにすぎず²⁻⁶⁾、調査対象が限定されていたことも理由のひとつとしてあるものの、おしなべて本症の認識は低かったのが実情である。

MENは特徴的な臨床所見がないこと、個別の内分泌腫瘍例からMEN症例を特定する感度の高い指標がないこと、治療の根拠となる情報が乏しい、もしくは十分に浸透していないこと、希少疾患ゆえに個々の施設の経験には限りがあり、症例経験が豊富な医療機関はごくわずかにすぎないこと、などの理由により、診断や治療の方針決定に悩む内分泌症候群のひとつである。2001年には海外のグループによって診療ガイドラインが公開されたが、これは原因遺伝子の同定から間もなく作成されたもので、エビデンスに乏しい部分もあった。このため、海外ではその後も患者情報の集積によってエビデンスを構築する取り組みが続けられてきた。これに対してわが国ではこのような取り組みは行われておらず、個々の医療機関での診療の実態についてもまとまった調査がなされたことはなかった。本症の診療を向上させるためには、日本におけるMENの診療実態を明らかにするとともに、患者の自然歴を長期にわたって追跡できる体制を整備する必要がある。その目的で、筆者らは2008年に多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアム (MENコンソーシアム) という私的な研究グループを組織した (代表世話人 信州大学 櫻井晃洋)。当初15施設の医師が参加し、各施設の症例情報を集積したデータベースを作成した。その後参加施設が27まで増えるとともに、この活動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」研究班として採択されるとともに、日本内分泌学会の臨床重要課題にも指定され、現在まで活動を継続している。本稿ではこれまでのMENコンソーシアムの活動のうち、データベース構築と解析について紹介する。なお、今回紹介するデータのうち、MEN1について

*信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座

連絡先：櫻井晃洋 〒390-8621 松本市旭3-1-1 信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座

Tel: 0263-37-2618 Fax: 0263-37-2619

E-mail: aksakura@shinshu-u.ac.jp

2011年9月26日受理

家族性腫瘍 第12巻 第1号 (2012年) p.2-6

の詳細は最近別誌に報告した⁷⁾。

II. MEN データベースの構築と解析

1. 症例の集積

MEN コンソーシアム会員施設からの症例以外にも全国の症例を可能な限り多数把握することを目的に、MEN の診療実態調査を依頼するパンフレットを作成し、2010年1月に日本内分泌学会代議員または日本内分泌外科学会会員に該当する1,376名に送付した。一次調査ではMEN (家族性副甲状腺機能亢進症を含む)、MEN2 (MEN2A, MEN2B, FMTC) のそれぞれについて、患者診療経験の有無とその人数の報告を依頼した。報告は、ファクスまたはMEN コンソーシアムが運営するホームページ (<http://men-net.org>) 上の報告欄から行うように設定した。報告は信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座内の事務局が管理し、症例ありの報告があった場合には事務局で患者ごとに匿名符号を付与した上で症例の詳細を報告する二次調査票を報告人数分送付し、記載後の返送を依頼した。2010年12月末までに全国の医師から報告された症例経験について、重複例を除いてMEN1 560例、MEN2 493例について臨床情報の詳細が登録された。

2. 患者属性

MEN1では男性42.5%、女性55.4%で、家族例が71.8%、散发例が16.8%、残りの11.4%は家族性についての記載がなかった。MEN2では男性38.9%、女性61.1%で、家族例が85.2%、散发例が9.8%、5.0%は記載がなかった。本来発症に男女差のない常染色体優性遺伝性疾患であるが、海外の報告をみても常に女性患者数のほうが多くなっている。この理由としては各病変の発症率の性差よりも、受診行動の性差のほうが大きく影響している可能性が考えられるが、検証はされていない。

MEN1における発端者および散发例の診断時年齢は47.5 ± 13.5歳 (11 ~ 75歳)、血縁者では38.5 ± 15.4歳 (6 ~ 78歳)であった。MEN2では、発端者および血縁者の診断時年齢は47.3 ± 15.2歳 (11 ~ 86歳)、36.2 ± 18.6歳 (5 ~ 89歳)であった。

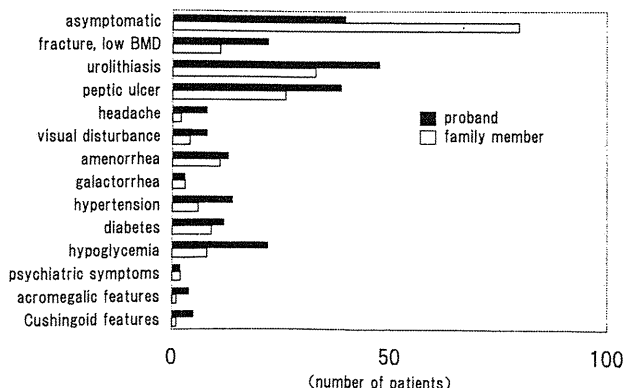


Fig. 1. Clues to diagnosis of MEN1.

3. 罹患病変

1) MEN1 三大病変である副甲状腺機能亢進症、膵消化管内分泌腫瘍、下垂体腫瘍について、発症前診断により診断された例を除外したあとの罹患率はそれぞれ95.4%、58.6%、49.6%であり、これまでの海外の報告と差を認めなかった。副腎皮質腫瘍は20.1%、胸腺・気管支腫瘍 (カルチノイド) は8.4%に認められた。

2) MEN2 登録患者の病型はMEN2A 83.7%、MEN2B 5.1%、FMTC 8.1%、不明 2.1%であった。三大病変である甲状腺髄様癌、褐色細胞腫、副甲状腺機能亢進症について、発症前診断例を除外したあとの罹患率はそれぞれ97.5%、56.4%、11.3%であった。

4. 診断の契機

1) MEN1と診断された契機となった臨床症状を、発端者と血縁者に分けてFig. 1に示す。発端者では無症状のまま、偶然に高カルシウム血症や膵内分泌腫瘍を指摘され、精査の結果MEN1の診断に至った例が少なくない。有症状例では尿路結石、消化性潰瘍、骨密度低下・骨折といった副甲状腺機能亢進症に関連した臨床所見を呈していた例が多かった。

2) MEN2と診断されるに至った契機をFig. 2に示す。発端者では甲状腺腫瘍の指摘が最も多い。周辺リンパ節への転移が契機となった例もある。これらは発端者の診断時年齢が高いことと関連しており、かなり進行してからの診断例が多いことをうかがわせる。血縁者では生化学・画像診断や遺伝学的検査によって無症状のうちに診断される例が多いが、こうして診断された血縁者のうち69%はすでに関連病変を発症しており、その大部分は甲状腺髄様癌であった。

5. 症状出現から診断までの期間 (MEN1)

上述のようにMEN1では診断時にすでに関連病変による臨床症状を自覚していた例が多い。この臨床症状の出現からMEN1の診断までに要した期間を、尿路結石、消化性潰瘍、無月経についてまとめ、Fig. 3に示す。いずれの症状についても臨床症状の出現からただちに関連病変の診断にいたった例は30%台に過ぎない。診断までに10年を超える期間を要した例はそれぞれの症状について26~36%に達しており、臨床症状が適切な原因病変の診断に

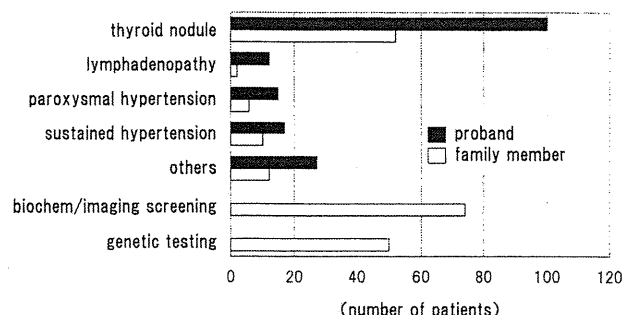


Fig. 2. Clues to diagnosis of MEN2.

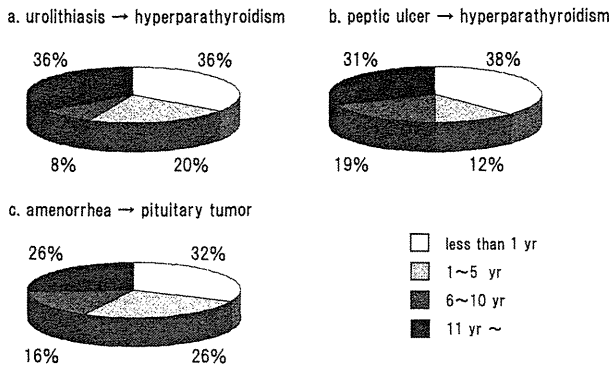


Fig. 3. Duration between appearance of symptoms to diagnosis of diseases.

つながっていない現状がうかがえる。ただし、これらの症例がどの時点で医療機関を受診したかについては調査していないため、自覚症状がありながら自己判断で医療機関を受診しなかった例も含まれていると予想される。

6. 遺伝学的検査

1) MEN1では登録症例全体の77.3%で遺伝子解析が施行されており、そのうち81.3%で変異が同定されていた。変異陽性率は家族例で91.7%（陰性5.8%、不明2.5%）、散発例では49.3%（陰性49.3%、不明1.4%）であった（Fig. 4）。変異の種類としては数塩基の小欠失が最も多く、これに小挿入とナンセンス変異を加えた truncating mutation が大部分を占める。またこれまでに報告のない8種の新規変異を同定した。これまでも多くの報告がなされているように、変異は全コード領域に分散しており、遺伝型と臨床像の関連は認められない。

2) MEN2では登録症例の81.6%で解析が施行されており、ほぼ全例で変異が同定されている。変異はすべてこれまでに報告されているものであり、海外でも最も頻度の高いコドン634のミスセンス変異が家系数でも患者数でも約半数を占めている。またRETでは明瞭な遺伝子型-表現型連関が知られているが、登録症例でもこれまで報告された連関に矛盾する症例や家系はみられなかった。

7. 生命予後

臨床情報が登録された症例のうち、MEN1の32例、MEN2の41例はすでに死亡していた。MEN1における疾患関連死は19例であり、原因病変としては、膵内分泌腫瘍や胸腺腫瘍の肝転移・多発転移が12例（63%）を占めていた。MEN2における疾患関連死は23例であった。MEN2の褐色細胞腫は非遺伝性の褐色細胞腫と異なり、悪性例がほとんどないのがひとつの特徴であるが、明らかにカテコラミン過剰によると思われる死亡が5例認められており、患者・血縁者の早期診断と綿密な管理の重要性を示している。

III. 考察

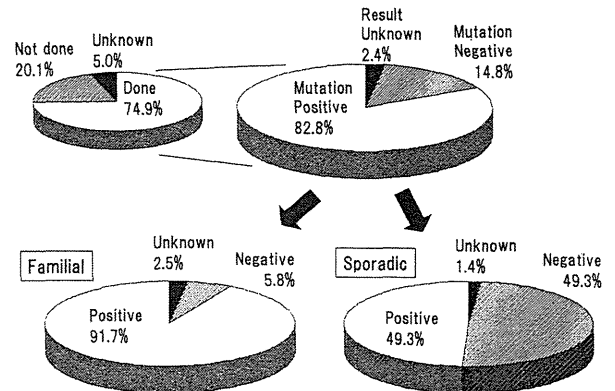


Fig. 4. Germline mutation of the MEN1 gene.

1. データベース構築の意義

多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアム（MENコンソーシアム）は、2008年にわが国のMENの診療実態を把握し、患者を長期的に追跡でき、かつ多くの臨床医への有用な情報提供を可能にすることを目的に、患者情報の収集を進めてきた。これまでにMEN1、MEN2の両者を合わせ、約1,000例の臨床情報が集積され、今回その概要を報告した。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3,000~4,000人程度いると予測される。本研究は疫学調査ではないため、罹病率に関する情報は得られないが、登録症例数は最も登録患者数の多い欧州のデータベースに匹敵し、日本人患者の特性を把握するに足る症例数の蓄積がなされていると考えられる。まだ予備的な解析の段階であるが、特定の病変について発症年齢や男女比などで海外の報告とは異なる傾向が認められている。今後は集積されたデータの詳細な解析を進め、それらを公開する方針である。

2. データベースの限界

こうした症例登録は登録を行う担当医の臨床判断に基づいており、共通の診断基準がない疾患においては登録情報の質的なばらつきが生じてくるのはある程度やむを得ない部分がある。特にMENのように診断・治療が多診療科にわたる疾患においては、担当医の専門領域以外の部分についての情報を正確かつ遺漏なく収集することは容易でない。また患者の臨床経過が長くなるため、診断・治療に関する古い情報がすでに入手困難になっている場合も多いと予測される。今後このデータベース運用を長期にわたって継続し、質の高いエビデンスを構築していくためには、診断時期や情報の質による重みづけをするなどの配慮が必要かもしれない。

3. 今後の展開

今後は今回集積された情報の解析をもとに、日本人患者の実態に即した診療指針を作成する予定である。MENに

についてはすでに海外で診療指針が公開されているが、海外の指針をそのまま日本人患者にあてはめることが適切かどうかの検討が必要である。また診断・治療薬の中には日本で用いることができないものも含まれることや、発症前の予防的外科治療はわが国の医療保険制度には組み込まれないなど、日本の医療体制も配慮する必要がある。

MEN コンソーシアムとしては、将来的には画像や組織、血清なども含めた総合的なデータバンク構築を実現させ、より質の高い情報発信・研究活動を目指している。MEN 診療にかかわっている、あるいは新たに MEN 患者の診療を経験した医療者の協力を得て、最終的に本疾患の克服の実現に寄与できる環境を作っていきたいと考えている。

本研究は MEN コンソーシアムおよび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」研究班の成果であり、筆者が代表して第 17 回日本家族性腫瘍学会学術集会（遺伝医学合同学術集会 2011）において発表したものである。以下は本研究の共同研究者である（五十音順）。

新井正美（がん研有明病院）、飯原雅季（東京女子医科大学）、五十嵐健人（日本医科大学）、今井常夫（名古屋大学）、今村正之（関西電力病院）、岩谷胤生（虎の門病院）、臼井 健（国立病院機構京都医療センター）、内野真也（野口病院）、宇留野隆（伊藤病院）、岡本高宏（東京女子医科大学）、小澤厚志（群馬大学）、片井みゆき（東京女子医科大学）、方波見卓行（聖マリアンナ医科大学）、梶博史（近畿大学）、神森真（金地病院）、菊森豊根（名古屋大学）、木原実（隈病院）、小泉茂樹（勤医協中央病院）、河本泉（関西電力病院）、小杉真司（京都大学）、佐藤亜位（信州大学）、清水一雄（日本医科大学）、杉谷巖（がん研有明病院）、杉野公則（伊藤病院）、鈴木真一（福島県立医科大学）、武山浩（東京慈恵会医科大学）、田中雄一郎（聖マリアンナ医科大学）、塚田俊彦（国立がん研究センター研究所）、鳥嶋雅子（京都大学）、中谷中（三重大学）、中野正吾（愛知医科大学）、中山智祥（日本大学）、沼部博直（京都大学）、花崎和弘（高知大学）、平川昭平（横浜市立大学）、福島俊彦（福島県立医科大学）、福島義光（信州大学）、堀内喜代美（東京女子医科大学）、松田公志（関西医科大学）、三浦大周（虎の門病院）、緑川早苗（福島県立医科大学）、宮章博（隈病院）、宮内昭（隈病院）、宮部理香（東京クリニック）、宗景匡哉（高知大学）、村尾孝児（香川大学）、村上裕美（京都大学）、山内恵史（長野赤十字病院）、山崎雅則（信州大学）、山田正信（群馬大学）。

謝 辞

以下の施設から MEN 症例の報告・登録をいただきました。ご協力いただいた担当医の先生方に深謝いたします。北海道：勤医協中央病院、旭川医科大学、札幌医科大学、北海道大学、足寄国民健康保険病院、帯広厚生病院、札幌厚生病院、国立病院機構函館病院、宮城：大崎市民病院、国立病院機構仙台医療センター、秋田：秋田大学、福

島：福島県立医科大学、茨城：筑波大学、東京医科大学茨城医療センター、日立製作所日立総合病院、栃木：獨協医科大学、群馬：群馬大学、細野医院、埼玉：防衛医科大学校、みさと健和病院、千葉：千葉大学、東京：東京女子医科大学、東京慈恵会医科大学、日本医科大学、伊藤病院、金地病院、がん研有明病院、虎の門病院、杏林大学、帝京大学、東京大学、東京医科歯科大学、東邦大学、日本大学、生全会池袋病院、青梅市立総合病院、がん研究センター中央病院、山王クリニック、築根クリニック、東京都がん検診センター、神奈川：聖マリアンナ医科大学、横浜市立大学、神奈川県立がんセンター、横浜労災病院、山梨：山梨大学、新潟：新潟県立中央病院、長野：信州大学、長野赤十字病院、前澤病院、富山：富山県立中央病院、石川：金沢大学、金沢医科大学、福井：福井大学、福井県済生会病院、静岡：東泉クリニック、はかまた内科医院、愛知名古屋大学、藤田保健衛生大学、総合大雄会病院、名古屋掖済会病院、名古屋第一赤十字病院、岐阜：朝日大学、岐阜大学、岐阜県総合医療センター、滋賀：滋賀医科大学、京都：京都大学、国立病院機構京都医療センター、京都市立病院、大阪：大阪府済生会野江病院、関西電力病院、大阪大学、関西医科大学、近畿大学、国立病院機構大阪南医療センター、愛染橋病院、すみれクリニック、高松内科クリニック、千船病院、兵庫：神戸大学、隈病院、県立加古川医療センター、神戸市立中央病院、和歌山：和歌山県立医科大学、島根：島根大学、松江市立病院、岡山：岡山大学、国立病院機構岡山医療センター、山口：山口大学、香川：香川大学、徳島：徳島大学、愛媛：愛媛大学、高知：高知大学、福岡：九州大学、長崎：長崎大学、熊本：熊本大学、大分：野口病院、大分大学、宮崎：宮崎大学、延岡市医師会病院、鹿児島：鹿児島大学

文 献

- 1) Marx SJ, Stratakis CA : Multiple endocrine neoplasia - Introduction. *J Intern Med* 2005; 257 : 2-5.
- 2) 宮内昭, 高井新一郎 : 多内分泌腺腫瘍症 本邦症例の集計. *内分泌外科* 1986 ; 3 : 433-439.
- 3) 吉本勝彦, 斎藤史郎 : 本邦における多発性内分泌腺腫瘍症 1 型の実態調査. *日本内分泌学会雑誌* 1991 ; 67 : 764-774.
- 4) 岡本高宏, 小原孝男 : 日本での MEN1 型と原発性副甲状腺機能亢進症. *外科* 1997 ; 59 : 1737-1740.
- 5) Katai M, Sakurai A, Itakura Y, et al. : Multiple endocrine neoplasia type 1 is not rare in Japan. *Endocr J* 1997 ; 44 : 841-845.
- 6) Kameyama K, Takami H : Medullary thyroid carcinoma: nationwide Japanese survey of 634 cases in 1996 and 271 cases in 2002. *Endocr J* 2004 ; 51 : 453-456.
- 7) Sakurai A, Suzuki S, Kosugi S, et al. : Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 in Japan: Establishment and Analysis of a Multicenter Database. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011 (in press) .

MEN Consortium of Japan: Its Achievement and the Future

Akihiro Sakurai *

* *Department of Medical Genetics, Shinshu University
School of Medicine*

Multiple endocrine neoplasia (MEN) is not as well recognized in Asian countries, including Japan, as in Western countries. Clinical features of MEN and management conditions have yet to be clarified in Japan. Thus, we established a MEN study group, designated the "MEN Consortium of Japan", in 2008. Its missions are : 1) to clarify the current status of clinical management of MEN, 2) promote basic research, 3) improve the diagnosis and treatment of MEN, 4) promote public relations to increase awareness of MEN, 5) support and

collaborate with patient advocacy groups, and so on. Clinical and genetic information on more than 1,000 patients were collected and analyzed. The database established by the MEN Consortium of Japan is the first such database for Asian patients, and is one of the most extensive databases for MEN worldwide. This is anticipated to promote clarification of the current status of MEN in Japan and improve future clinical management.

Key words : database, genetic analysis, guideline, patient advocacy group, international collaboration
(J Fam Tumor 2012 ; 12 : 2-6)

国内における多発性内分泌腺腫瘍症(MEN)の 遺伝学的検査の現状と新しい治療法

内野真也* 伊藤亜希子** 渡邊陽子** 脇屋滋子**
首藤 茂*** 野口志郎*

多発性内分泌腺腫瘍症1型(MEN1)は、副甲状腺過形成・膵胃十二指腸神経内分泌腫瘍・下垂体腫瘍・副腎過形成・胸腺神経内分泌腫瘍などを発生する常染色体優性遺伝性疾患であり、原因遺伝子は *MEN1* 遺伝子である。また多発性内分泌腺腫瘍症2型(MEN2)は、甲状腺髄様癌・副腎褐色細胞腫・副甲状腺過形成を発生する常染色体優性遺伝性疾患であり、原因遺伝子は *RET* 遺伝子である。またMEN1では膵内分泌腫瘍が、MEN2では甲状腺髄様癌が予後を既定する重要な疾病であり、これら進行転移例に対しては有効な治療法がこれまでにはなかった。そこで、国内におけるMENの遺伝学的検査の現状と期待される今後の新しい薬剤(エベロリムス、スニチニブ、バンデタニブ)について最新の知見を整理した。

キーワード：多発性内分泌腺腫瘍症1型，多発性内分泌腺腫瘍症2型，*MEN1* 遺伝子，*RET* 遺伝子，エベロリムス，バンデタニブ

I. はじめに

MEN1とMEN2の原因遺伝子がそれぞれ *MEN1* 遺伝子と *RET* 遺伝子であることが同定されてから今年で15年、19年になり、両遺伝子診断は欠かすことのできないものとして臨床現場に認知されてきた。そこでまず国内における両遺伝子診断の現状を述べる。次に両疾患でみられる膵胃十二指腸神経内分泌腫瘍や甲状腺髄様癌の進行転移例に対する新しい治療法として現在期待されている薬剤についてその現状を述べる。

II. MEN1 に対する遺伝学的検査

MEN1の原因遺伝子である *MEN1* 遺伝子は1997年に単離同定された癌抑制遺伝子であり、染色体11q13上に位置し、10のエクソンから構成され、610アミノ酸のmenin蛋白をコードしている。*MEN1* 遺伝子変異はコード領域であるエクソン2-10に認められるが、特定の部位に集中することはない(図1)。変異の約70%はフレームシフト変異・ナンセンス変異・スプライス部位の変異であり、残りの約30%はミスセンス変異・インフレーム変異である¹⁾。したがって遺伝子診断ではエクソン2-10をシーケンス解析にて調べなければならない。ミスセンス変異

が見られた場合は、多型との区別が必要となる。変異の部位やタイプによりMEN1の発症部位を推定することはできない。

副甲状腺、膵十二指腸、下垂体腫瘍の組み合わせが発端者を含めて血縁者にもみられる家系では約90%に変異が認められる。上記腫瘍の組み合わせが発端者のみにみられ家族歴のない症例では約50%にしか変異が認められない。変異が認められない場合は大欠失の場合があるので、MLPA法にてエクソン単位でdeletionの有無を検索するとよい²⁾。家族歴がなく、副甲状腺、膵十二指腸、下垂体腫瘍のうち一つしか腫瘍がみられない一見散发性の場合で *MEN1* 変異が証明される場合がある。副甲状腺機能亢進症の場合では、初回手術でMEN1と認識されずに単腺しか切除されていない場合、高カルシウム血症が存続し、再手術が必要となつてはじめてMEN1を認識されることがある³⁾。インスリノーマは20歳以下の若年で発症することがあるので、インスリノーマが若年で初発の場合にはMEN1を疑う。またガストリノーマが十二指腸に多発している場合もMEN1を疑う。また両親の *MEN1* 遺伝学的検査で変異を認めない *de novo* 症例も存在する。

MEN1に対する予防的治療が明らかになっていないため、家系の血縁者では何歳から遺伝学的検査を勧めればよいかは定かではない。MEN ワークショップの consensus statement では、5歳以下ではいずれかの疾病の徴候を示すことはないとされている⁴⁾。臨床検査を開始する時期として、pHPTは8歳から、ガストリノーマは20歳から、インスリノーマは5歳から、他の膵内分泌腫瘍は20歳から、下垂体腫瘍は5歳から、カルチノイドは20歳から始め、その後生化学検査は年に1回、部位によって画像検査は3年に1回行うことを提案している。これはそれぞれの疾患

* 医療法人野口記念会野口病院外科

** 医療法人野口記念会野口病院研究検査科

*** 医療法人野口記念会野口病院診療記録管理室

連絡先：内野真也 〒874-0932 大分県別府市野口中町6-33

医療法人野口記念会野口病院外科

Tel: 0977-21-2151 Fax: 0977-21-2155

2012年1月14日受理

家族性腫瘍 第12巻 第1号 (2012年) p.7-11

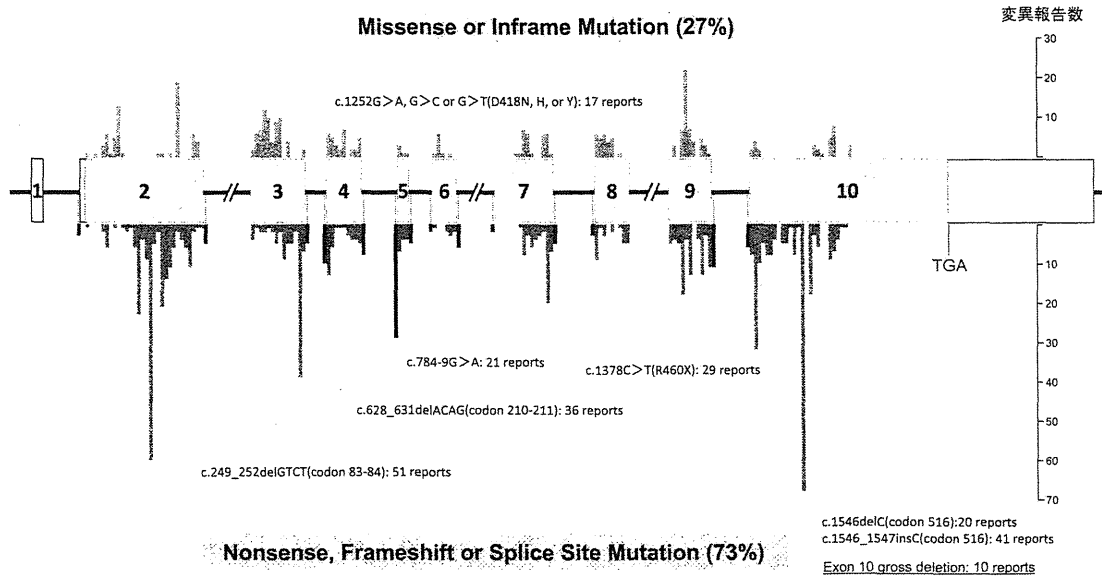


図1. 過去に報告された *MEN1* 遺伝子変異の分布.

boxの番号1-10は *MEN1* 遺伝子の exon を示す. exon 1 は非コード領域であり, exon 2-10 がコード領域. 図は文献1)に列記された1135変異を独自に集計して図式化した. 15塩基幅を1カラム幅に設定し, 各カラム領域内における変異報告数の和を bar の高さとした.

が発見された最低年齢を考慮したものと考えられるが, 現実的に5歳で遺伝学的検査を行って, 5歳から疾病の早期発見・治療を行うことが, どの程度意味があるものかは疑問である. *MEN1* では gene carrier に対してどのような検査をどの程度の間隔で行うと効果的になるかを証明することは難しい. また発症する可能性のあるすべての臓器に対して検査を続けていかなければならない.

MEN1 遺伝学的検査はまだ保険適用に認められていない. 当院は2010年に *MEN1* 遺伝学的検査を先進医療に申請したが, 薬事法未承認薬使用が理由で返戻になった. プライマー以外はまったく同じ試薬を使用し同じ機器で同じ検査法で行っている *RET* 遺伝学的検査が先進医療に認可されているにもかかわらず, 薬事法を理由に *MEN1* 遺伝学的検査が承認されないということは理解困難な事態といえてよい.

III. *MEN2* に対する遺伝学的検査

MEN2 の原因遺伝子である *RET* 遺伝子は1993年に原因遺伝子であることが判明した癌遺伝子である. 染色体10q11.2上に存在し, 21のエクソンからなり, チロシンキナーゼ受容体の *RET* 蛋白をコードしている. *RET* の生殖細胞系列変異はミスセンス変異がほとんどであり, 遺伝性髄様癌の98%以上に変異が証明できる.

変異は病型によって特定の部位に集中し, *MEN 2A* は膜貫通型受容体である *RET* 蛋白の細胞外ドメイン (exon 10, 11) に, *FMTC* は細胞外と細胞内ドメイン (exon 10, 11, 13, 14, 15) に, *MEN 2B* は細胞内チロシンキナーゼドメイン(exon 16)に集中している (表1). したがって変異の検索では exon10, 11, 13-16 を直接シーケンスすればよい⁵⁾. 変異はミスセンス変異が多いため, 遺伝子多型と

の区別が重要であり, 中でも exon 13 コドン 769 は多型が高頻度にみられる部位であり, *FMTC* 変異としてみつかると隣接しているために, 変異と混同されて取り扱われた事例があるため, 注意を要する.

髄様癌や褐色細胞腫の家族歴がなく, 一見散発性と思われる髄様癌症例の約10~15%は, *RET* 検査を行うと変異が見つかり, 実は遺伝性と判明する. 甲状腺外科診療ガイドライン2010年版では, 甲状腺髄様癌では家族歴や他の徴候を認めなくても全例遺伝性の可能性があると考え, 術前に *RET* 遺伝学的検査を行うことが強く勧められた (推奨グレードA)⁶⁾. 当然のことであるが, 本検査を行うにあたっては, 遺伝カウンセリングを行った上で文書にて同意を得る手続きが必要であることが記載されている. 褐色細胞腫が合併した状態で手術や出産などのストレスが加わると, 突発性高血圧から脳出血をおこし生命に危険を及ぼす可能性がある. したがって遺伝性と判明した場合は, 術前に副腎褐色細胞腫の有無を必ず検査しておく必要があり, 副腎褐色細胞腫の合併が明らかな場合は副腎手術を優先して行う⁷⁾.

小児に対して *RET* 遺伝学的検査が行われるようになって, 欧米を中心に予防的甲状腺全摘を行う時代に突入した. 何歳から *RET* 検査を勧めるかどうかは, 甲状腺髄様癌の進行・予後を考慮して考えるようになった. 甲状腺髄様癌の生涯浸透率はほぼ100%で, 2Bは2Aに比べてより若年で発症する傾向があり, コドン634変異ではそのほとんどが20歳までに髄様癌が発症すると考えられる⁸⁾. *FMTC* の変異では髄様癌が比較的高齢になってから発症する場合もあり, 進行は比較的緩徐な場合が多い. Brandiらは *RET* 変異の部位により, 髄様癌を三つのリスクグループ (レベル1・コドン609, 768, 790, 791, 804, 891, レベル2・コドン611, 618, 620, 634, レベル3・コドン

表 1

エクソン	コドン	塩基置換	アミノ酸置換	家系数	病型
10	611	TGC → TAC	Cys → Tyr	2	MEN 2A (2)
		TGC → AGC	Cys → Ser	2	MEN 2A (1), FMTC (1)
	620	TGC → TTC	Cys → Phe	2	MEN 2A (1), FMTC (1)
		TGC → CGC	Cys → Arg	2	MEN 2A (1), FMTC (1)
		TGC → GGC	Cys → Gly	1	MEN 2A (1)
		TGC → TCC	Cys → Ser	5	MEN 2A (2), MEN 2A / FMTC (3)
11	634	TGC → TAC	Cys → Tyr	1	MEN 2A (1)
		TGC → AGC	Cys → Ser	2	MEN 2A (1), MEN 2A / FMTC (1)
	634+641	TGC → GGC	Cys → Gly	3	MEN 2A (2), MEN 2A / FMTC (1)
		TGC → CGC	Cys → Arg	8	MEN 2A
		TGC → TAC	Cys → Tyr	6	MEN 2A (5), MEN 2A / FMTC (1)
	634+641	TGC → TCC	Cys → Ser	2	MEN 2A (1), MEN 2A / FMTC (1)
		TGC → TTC	Cys → Phe	10	MEN 2A (6), MEN 2A / FMTC (4)
		TGC → CGC	Cys → Arg	1	MEN 2A
		GCT → ACT	Cys → Thr		
		13	768	GAG → GAC	Glu → Asp
GAG → GAT	Glu → Asp			1	FMTC
14	804	GTG → ATG	Val → Met	3	FMTC
		GTG → TTG	Val → Leu	1	FMTC
15	891	TCG → GCG	Ser → Ala	2	FMTC
16	918	ATG → ACG	Met → Thr	1	MEN 2B

1996-2011.4 に野口病院で実施した解析結果で、外部依頼検査を含む

883, 918, 922) に分類して、悪性度の程度に応じて甲状腺全摘の時期を考慮すべきであるとした⁴⁾。レベル1に対しては、統一したコンセンサスはなく、5歳あるいは10歳までに全摘すればよいという考えと、カルシトニン誘発刺激試験を定期的に行って異常高値が得られた場合に全摘を勧める考えがある。レベル2に関しては、5歳までに全摘を勧め、レベル3に関しては、生後1か月までの全摘が望ましいが、生後6か月までに全摘を行うことを勧めている。さらに米国甲状腺学会から髄様癌に関するガイドラインが2009年に発表された⁹⁾。ここでは髄様癌のリスクレベルをA～Dの4段階に分類した。レベルAの変異(コドン768, 790, 791, 804, 891, その他稀な変異を含む)は髄様癌の悪性度としては最も穏やかで、カルシトニン基礎値が正常もしくは誘発刺激試験が正常で、頸部超音波検査にて異常がなく、進行した髄様癌の家族歴がない場合で、家族の選択に基づいて甲状腺全摘は5歳を超えて行ってもよいとした。レベルBの変異(コドン609, 611, 618, 620, 630, その他稀な変異を含む)では、5歳までに手術を考慮しているが、レベルAに準じた対応も認めた。レベルCはコドン634の変異で、5歳までに全摘をすべきであるとした。レベルDの変異(コドン883, 918)はできるだけ早期で生後1年以内に全摘をすべきであるとした。これらのガイドラインは欧米のデータを基に安全域を広くとるために、過去に髄様癌が最も早く発症した年齢から策定されたという経緯があり、盲目的にそのまま手術時年齢をあてはめるわけにはいかないとと思われる。

RET 遺伝学的検査はまだ保険適用に認められていない。しかし当院は2008年にRET 遺伝子検査を先進医療に申請し認可を得た¹⁰⁾。現在までに、甲状腺髄様癌患者30例(発端者19例、血縁者11例)に対し、同先進医療を行っ

表 2.

番号	先進医療技術名	都道府県	実施している医療機関の名称
72	RET遺伝子診断	大分県	財団法人野口記念会野口病院 発端者診断 111,750円 保因者診断 80,190円
		群馬県	国立大学法人群馬大学医学部附属病院 発端者診断 44,250円 保因者診断 9,900円
		東京都	財団法人癌研究会 有明病院 発端者診断 107,000円 保因者診断 67,000円

第2項先進医療技術 95 種、1018件 (平成24年1月時点)
(厚生労働省HPより抜粋、診断料追記)

た。2012年1月現在で同先進医療を認可されている施設は、国内では3施設である(表2)。しかし、各施設で料金を独自に設定可能であるため、遺伝カウンセリング料を含むか含まない等の違いにより、料金に大きな違いが生じてしまうという新たな問題に直面している。

IV. 進行膵内分泌腫瘍に対する治療

エベロリムスは、細胞分裂、血管新生、細胞代謝の制御において重要な役割を果たすmTOR 蛋白を標的とする。mTOR は、マクロライド系抗生物質ラパマイシンの標的分子として同定されたセリン・スレオニンキナーゼであり、細胞の分裂や成長・生存における調節因子としての役割を果たす¹¹⁾。栄養素やその他の増殖促進経路からのシグナル伝達を制御しており、進行性膵内分泌腫瘍を含む数種のがんの増殖や進行にmTOR 蛋白が関与していることがわかってきた。腫瘍細胞におけるmTOR の活性化は、過剰なEGFR, IGF-1R, VEGFR シグナル伝達, PIK3CA, Ras/Raf, ErbB 受容体およびAbl など、上流のキナーゼにおける機能獲得性突然変異, PTEN およびTSC1/2 の

ような負の調節因子の機能喪失などにより引き起こされる。エベロリムス (RAD-001) はラパマイシン誘導体であり、ラパマイシンと類似した機能を持つがラパマイシンに比べより可溶性が高く、mTOR を特異的に阻害する。

Yao らは第Ⅲ相臨床試験 (RADIANT-3 試験) として二重盲検試験の結果を報告した¹²⁾。これは 410 例の進行膵内分泌腫瘍をエベロリムス 10 mg/日群 207 例とプラセボ群 203 例に割り付け、プライマリーエンドポイントとして無増悪生存期間をみたものである。エベロリムス群はプラセボ群と比較して無増悪生存期間中央値が有意に改善 (11.0 か月 vs 4.6 か月) し、ハザード比は 0.35 (95% 信頼区間: 0.27~0.45, $p < 0.0001$) で、これは腫瘍の増悪を 65% 減じたことに値する。この結果をふまえて、2011 年 5 月、エベロリムスが切除不能・局所進行または転移性進行膵内分泌腫瘍の治療薬として、FDA の承認を取得した。そして厚生労働省は 2011 年 12 月、エベロリムスの進行膵神経内分泌腫瘍への適応拡大を承認し、膵内分泌腫瘍に対し日本で初めて承認された治療薬となった。ただし、重篤な副作用として間質性肺炎が報告されているため、承認条件として全症例を対象とした使用成績調査、適正な流通管理の実施等の条件が付されている。

またチロシンキナーゼ阻害剤であるスニチニブも抗 VEGF 療法として進行膵内分泌腫瘍に対して 2011 年 5 月に FDA 承認を取得した。Raymond らの進行膵内分泌腫瘍 171 例を対象とした第Ⅲ相試験において、スニチニブ群 37.5mg/日服群はプラセボ群と比較して無増悪生存期間が有意に改善 (11.4 ヶ月 vs 5.5 ヶ月) し、ハザード比は 0.42 (95% 信頼区間: 0.26~0.66, $p < 0.001$) であった¹³⁾。プラセボ群では腫瘍縮小効果がみられなかったのに対し、スニチニブ群の奏効率は 9.3% (95% 信頼区間 3.2~15.4, $p = 0.007$) であり、有意に改善した。さらに、最終解析の時点における全生存期間において、死亡例はプラセボ群の 21 例 (25%) に対してスニチニブ群では 9 例 (10%) であった。副作用としては、下痢・嘔気・嘔吐・無力・倦怠感である。しかし本薬剤は日本の進行膵内分泌腫瘍に対してはまだ未承認である。

V. 進行甲状腺髄様癌に対する治療

甲状腺髄様癌の進行例では、頸部縦隔のリンパ節だけではなく、肝・骨・肺へ遠隔転移をひきおこす。カルシトニンは甲状腺髄様癌の特異的腫瘍マーカーであり、進行例あるいは遠隔転移例ではカルシトニンの上昇が必発である。またカルシトニンダブリングタイムは、腫瘍の増大速度の指標であり、また予後をかなり反映していると考えられる。これまで髄様癌の局所進行、全身遠隔転移例に対しては外照射・内照射療法は無効であり、有効な化学療法もなく、残念ながら自然経過をただみていくだけである。

このような進行甲状腺髄様癌に対する新しい治療法として、分子標的治療剤であるバンテタニブ、イマチニブ、スニチニブ、モテサニブ、XL-184、E7080 が RET 蛋白をターゲットとすることからこれら薬剤の効果が期待された。

これらの中から進行甲状腺髄様癌に対する第Ⅱ相臨床試験の結果、バンテタニブが有効な薬剤であることが判明した¹⁴⁾。バンテタニブは RET, VEGFR, EGFR をターゲットとして、これらの蛋白の機能を抑制する薬剤である。

Wells らは第Ⅲ相臨床試験として 331 例の進行甲状腺髄様癌をバンテタニブ 300 mg/日服群 231 例とプラセボ群 100 例に割り付け、プライマリーエンドポイントとして無増悪生存期間をみた¹⁵⁾。バンテタニブ群はプラセボ群と比較して無増悪生存期間の中央値は、プラセボ投与群 16.4 か月に対してバンテタニブ投与群 22.6 か月以上と有意に改善した (ハザード比 0.46 ; 95% 信頼区間: 0.39 ~ 0.61, $p < 0.001$)。遺伝性と散発性、また遺伝性の場合には変異の部位などにより、治療効果の差は認められていない。重篤な副作用としては、間質性肺炎、心不全 (QT 延長) が報告されている。この結果より FDA は、2011 年 4 月に手術不能の進行転移性甲状腺髄様癌の治療薬としてバンテタニブを承認した。甲状腺髄様癌に対し FDA が初めて承認した治療薬である。しかし本薬剤は本邦の甲状腺髄様癌には未承認であるので、今後臨床治験を経て厚生労働省認可へ向けての準備が必要である。

VI. おわりに

MEN1, MEN2 に対する遺伝学的検査は臨床的には欠かすことのできない検査法になっているものの、まだいずれも保険適応ではない。RET 遺伝学的検査は先進医療に認可されているものの、MEN1 遺伝学的検査が認可されないという矛盾を解決しなければならない。また両疾患の生命予後に深く関与している進行膵内分泌腫瘍および進行甲状腺髄様癌の新しい治療法としての分子標的治療剤の登場は、この分野において解決することができなかったジレンマを打開する治療法として期待される。

文 献

- 1) Lemos MC, Thakker RV : Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Hum Mutat* 2008 ; 29 : 22-32.
- 2) Kishi M, Tsukada T, Shimizu S, et al. : A large germline deletion of the MEN1 gene in a family with multiple endocrine neoplasia type 1. *Jpn J Cancer Res* 1998 ; 89 : 1-5.
- 3) Uchino S, Noguchi S, Sato M, et al. : Screening of the MEN1 gene and discovery of germline and somatic mutations in apparently sporadic parathyroid tumors. *Cancer Res* 2000 ; 60 : 5553-5557.
- 4) Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. : Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ; 86 : 5658-5671.
- 5) 村上亜希子, 内野真也, 首藤茂, 他 : RET 遺伝子検査. *家族性腫瘍* 2007 ; 7 : 80-85.
- 6) 日本内分泌外科学会, 日本甲状腺外科学会 : 甲状腺

腫瘍診療ガイドライン 2010年版. 東京: 金原出版, 2010: 102-118.

- 7) 内野真也: 多発性内分泌腺腫症2型 遺伝カウンセリングの実際. ホルモンと臨床 2009; 57: 249-254.
- 8) Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, et al.: Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1517-1525.
- 9) Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al.: Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009; 19: 565-612.
- 10) 脇屋滋子, 内野真也, 渡邊陽子, 他: 甲状腺髄様癌におけるRET遺伝子診断の先進医療. 家族性腫瘍 2010; 10: 59-64.
- 11) Borders EB, Bivona C, Medina PJ: Mammalian target of rapamycin: biological function and target for novel anticancer agents. *Am J Health Syst Pharm* 2010; 67: 2095-2106.
- 12) Yao JC, Shah MH, Ito T, et al.: RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 514-523.
- 13) Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al.: Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 501-513.
- 14) Puxeddu E, Romagnoli S, Dottorini ME: Targeted therapies for advanced thyroid cancer. *Curr Opin Oncol* 2011; 23: 13-21.
- 15) Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al.: Vandetanib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer: A Randomized, Double-Blind Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 134-141.

Current Situation of Genetic Diagnosis And new Drug Therapy for Patients with Multiple Endocrine Neoplasia (MEN) in Japan

Shinya Uchino*, Akiko Ito**, Yoko Watanabe**, Shigeko Wakiya**, Shigeru Shuto***, Shiro Noguchi*
 * Department of surgery, Noguchi Thyroid Clinic and Hospital Foundation
 ** Department of Clinical Laboratory, Noguchi Thyroid Clinic and Hospital Foundation
 *** Department of Medical Record Registration Room, Noguchi Thyroid Clinic and Hospital Foundation

Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) is an autosomal dominantly inherited disease characterized by parathyroid hyperplasia, pancreatoc-gastroduodenal neuroendocrine tumor (NET), pituitary adenoma, adrenal hyperplasia and thymic NET. The causative gene for MEN1 is *MEN1* tumor suppressor gene. Multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN2) is also an autosomal dominantly inherited disease characterized by medullary thyroid carcinoma (MTC), adrenal pheochromocytoma and parathyroid hyperplasia. The causative gene for MEN2 is *RET* oncogene. Prognosis of MEN patients is mainly relied on the presence or absence of progressive/metastatic pancreatic NET or MTC. The effective treatment for these tumors had not been well established. In this paper, we described current situation of genetic diagnosis and new promising drug therapy, everolimus, sunitinib and vandetanib for patients with multiple endocrine neoplasia (MEN) in Japan.

Key words : MEN1, MEN2, *MEN1* gene, *RET* gene, everolimus, vandetanib

(*J Fam Tumor* 2012; 12: 7-11)

多発性内分泌腫瘍症における診療指針の作成について

鈴木 眞一*

わが国における多発性内分泌腺腫瘍症 (MEN) の診療指針 (ガイドライン) の作成は、2008 年に設立された MEN コンソーシアムの第一の目標であった。2009 年からは、櫻井博士が研究代表者である厚生労働省科学研究補助金 (難治性疾患克服事業) 「多発性内分泌腫瘍症 1 型および 2 型における診療実態の把握と診療指針の作成」研究班が発足した。また MEN コンソーシアムは日本甲状腺外科学会、日本内分泌外科学会、日本家族性腫瘍学会からも後援を得ている。さらに、日本内分泌学会の臨床重要課題にも採用され、班研究も 3 年目になり、早急に診療指針を作成していくことが要求された。指針の主な項目作成と、担当責任者および担当者を決定し、それぞれの担当項目につき Clinical Question (CQ) の作成、吟味を開始した。CQ 案の決定およびコラムの選定等の作業を行った。決定した CQ、コラムは MEN1 で 56, 10, MEN2 でそれぞれ 44, 17 である。その後 CQ 案毎に文献を検索し、構造化抄録を作成し、今後はエビデンスに基づいた推奨グレードを決定していく予定である。

本診療指針 (いわゆるガイドライン) の完成は、本邦における MEN 診療および研究に携わるものに、大きな恩恵をもたらすものと考えられる。

キーワード：クリニカルクエスチョン、構造化抄録、診療指針

がなされている。その後参加は 27 施設まで増えている¹⁻³⁾。

I. はじめに

わが国における多発性内分泌腺腫瘍症 (MEN) の診療指針 (ガイドライン) の作成は、2008 年に設立された多発性内分泌腺腫瘍症研究コンソーシアム (MEN コンソーシアム (図 1)) の第一の目標であった^{1, 2)}。2009 年からは、信州大学遺伝診療部櫻井晃洋博士が研究代表者である厚生労働省科学研究補助金 (難治性疾患克服事業) 「多発性内分泌腫瘍症 1 型および 2 型における診療実態の把握と診療指針の作成」研究班が発足した。

また MEN コンソーシアムは日本甲状腺外科学会、日本内分泌外科学会、日本家族性腫瘍学会からも後援を得ている。さらに、日本内分泌学会の臨床重要課題にも採用され、上記班研究も 3 年目になり、早急に診療指針を作成していくことが求められた。このような状況下で指針作成の準備が始まった。

II. MEN コンソーシアムの設立

本邦における MEN の現状把握とエビデンスの確立を目的として、2008 年に櫻井博士と野口病院内野眞也博士と著者の 3 人で設立し、代表世話人である櫻井博士の下、信州大学に事務局を置き、参加施設を募り、症例の集積に努めた。2010 年 6 月には 26 施設の参加があり、MEN1 では 9 施設 208 名、MEN2 では 10 施設 217 名の症例登録

III. 厚労省班研究助成

MEN コンソーシアムの活動は 2009 年に平成 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「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作成」研究班に採択された。MEN コンソーシアム活動の目的である我が国における MEN の現状把握とエビデンスの確立ないし構築という目的から、より具体的に診療指針の作成を目標として、活動が進展した。現在 23 年度まで継続され、コンソーシアム会員以外にも MEN の診療実態調査を日本内分泌学会代議員、日本内分泌外科学会会員に送付しデータ集積を行い、MEN1, 2 共に約 500 例が集積された。

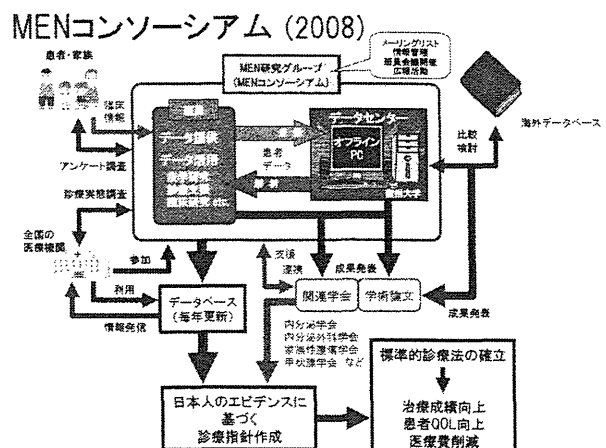


図 1 MEN コンソーシアム (2008)。

* 福島県立医科大学器官制御外科学講座
 連絡先：鈴木眞一 〒960-1295 福島市光が丘1 福島県立医科大学器官制御外科学講座
 2012年2月6日受理
 家族性腫瘍 第12巻 第1号 (2012年) p.12-15

IV. 指針作成

1) 目的

本指針の目的は、MENに悩む患者とその家族の身体的・精神的健康アウトカムを高めることである⁴⁾。

2) 対象

対象は、患者としてはMEN1および2を有する患者およびその家族としている。利用する対象としてはMEN1および2患者の診療に従事する内分泌を専門とする医師を想定している。ただし、専門でない医師にも利用可能なものであることも考慮している⁵⁾。

3) 22年度第1回班会議

NEN2010 (MEN国際ワークショップ2010) がイタリアのグッピオ村で開催され、我々も参加したが、帰国した直後に、「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研究班」の22年度第1回班会議が京都で開催された。

当日は、診療指針作成の準備、指針の主な項目作成、担当責任者および担当者の決定をおこない、それぞれの担当項目につきClinical Question (CQ) を作成、吟味を開始することを確認した。

4) Clinical Question (CQ)

MEN1, 2の診療に関する臨床上の問題につき、1, 2型それぞれにつき「疾患概要」、「疫学」、「臨床診断」、「どのような場合にMENを疑うのか」、「遺伝医療」、「治療」の各項目につきCQを作成する。

5) 目次

表1に示すように、MEN1, MEN2, そして将来の展望についてそれぞれCQ, コラムを作成する(表2, 3, 4)。MEN1におけるCQおよびコラムにつき、具体例として一部抜粋を示す(表5)。ここでは、MEN1における治療(病理, 治療成績を含む)と定期検査のうち副甲状腺についての7つのCQおよび1つのコラムが選択されている。MEN2についても一部抜粋を示す(表6)。ここでは、MEN2における治療(病理, 治療成績を含む)と定期検査のうち甲状腺についての8つのCQと1つのコラムが選択されている。

6) 22年度第2回班会議

22年度班会議は23年1月23日に東京で開催された。

表1. 目次 (MEM1)

1) 疾患概要	1') 疫学
2) 臨床診断	
a) 副甲状腺	
b) 腸消化管	
c) 下垂体	
d) その他	
3) どのような場合にMEN1を疑うか	
4) 遺伝医療(検査の適応, 方法, 変異陽性率, 発症前診断など)	
5) 治療(病理, 治療成績を含む)と定期検査	
a) 副甲状腺	
b) 腸消化管	
c) 下垂体	
d) その他	

CQ案, コラムの決定, さらにキーワード抽出も済んでおり, MEN1ではCQ 56個, コラム10個, MEN2ではCQ 44個, コラム17個の合計CQ 100個, コラム27個を決定した。

表2. 目次 (MEM2)

1) 疾患概要	1') 疫学	内野
2) 臨床診断(臨床症状, 身体所見, 検体検査, 画像診断)		
a) 甲状腺		
b) 褐色細胞腫		
c) 副甲状腺		
d) その他		
3) どのような場合にMEN2を疑うか		
4) 遺伝医療(検査の適応, 方法, 変異陽性率, 発症前診断など)		
5) 治療(病理, 治療成績を含む)と定期検査		
a) 甲状腺		
b) 褐色細胞腫		
c) 副甲状腺		
d) その他		

表3. 目次 (将来への展望・支援)

1) 国内のデータベース
2) 診療ネットワーク体制
3) 開発中の新たな治療法: MEN1
4) 開発中の新たな治療法: MEN2
5) 患者・家族の会(国内および海外の現状)
6) 利用可能なリソース

表4. MEN1におけるCQおよびコラム(一部抜粋)

治療(病理, 治療成績を含む)と定期検査
a) 副甲状腺
CQ
1. MEN1における副甲状腺機能亢進症の自然歴は?
2. MEN1における副甲状腺機能亢進症の手術適応は?
3. MEN1における副甲状腺機能亢進症に対する術式は?
4. MEN1における副甲状腺機能亢進症に対する外科手術以外の治療法は?
5. MEN1における副甲状腺機能亢進症の予後は(短期, 長期含めて)?
6. MEN1における副甲状腺機能亢進症の術後定期検査は?
7. 副甲状腺機能亢進症を発症していないMEN1に対する定期検査の方法は?
コラム
1. MEN1における副甲状腺機能亢進症の病理組織学的特徴は?

表5. MEN2におけるCQおよびコラム(一部抜粋)

治療(病理, 治療成績を含む)と定期検査
a) 甲状腺
CQ
1. MEN2における甲状腺髄様癌の自然歴は?
2. MEN2における甲状腺髄様癌の手術適応は?
3. MEN2における甲状腺髄様癌に対する術式は?
4. MEN2における甲状腺髄様癌に対する外科手術以外の治療法は?
5. MEN2における甲状腺髄様癌の術後治療成績は(短期, 長期含めて)?
6. MEN2における甲状腺髄様癌の術後定期検査は?
7. 甲状腺髄様癌を発症していないMEN2患者に対する定期検査の方法は?
8. 変異キャリアに対する予防的甲状腺全摘術の適応は?
コラム
1. MEN2における甲状腺髄様癌の病理組織学的特徴は?

その後CQ案毎に文献を検索し、構造化抄録を作成し、今後はエビデンスに基づいた推奨グレードを決定していく予定である。

7) キーワード抽出

2010年12月までにキーワードの抽出を行い、医学図書館協会に論文検索依頼し、2000年から2010年のPubMedおよび医中誌を検索し、最終的に2011年1月には一次抽出論文から残った最終抽出論文として、MEN1 PubMed 314編、医中誌209編、MEN2 PubMed 425編、医中

表 6a. 分担執筆者 (敬称略, 50 音順)

櫻井 晃洋	信州大学医学部 遺伝医学・予防医学
今井 常夫	名古屋大学医学部附属病院 乳腺・内分泌外科
内野 真也	野口病院 外科
岡本 高宏	東京女子医科大学 内分泌外科
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
神森 真	金地病院 外科
菊森 豊根	名古屋大学医学部附属病院 乳腺・内分泌外科
河本 泉	大阪府済生会野江病院 外科
小杉 真司	京都大学大学院医学研究科 健康管理学
杉谷 巖	癌研有明病院 頭頸科
鈴木 真一	福島県立医科大学 器官制御外科学講座
花崎 和弘	高知大学教育研究部医療学系臨床医学部門外科1
福島 俊彦	福島県立医科大学 医療工学講座
三浦 大周	虎の門病院 乳腺・内分泌外科
山田 正信	群馬大学医学部附属病院 病態制御内科学

表 6b. 分担執筆協力者 (敬称略, 50 音順)

新井 正美	癌研有明病院 遺伝子診療センター
五十嵐 健人	日本医科大学 外科学
岩谷 胤生	虎の門病院 乳腺・内分泌外科
飯原 雅季	東京女子医科大学 内分泌外科
小澤 厚志	群馬大学医学部附属病院 病態制御内科学
片井 みゆき	東京女子医科大学東医療センター 性差医療部・内科
方波見 卓行	聖マリアンナ医科大学西部病院 内分泌代謝科
木原 実	神甲会隈病院
竹越 一博	筑波大学臨床医学系臨床検査診断学
田中 雄一郎	聖マリアンナ医科大学 脳神経外科
塚田 俊彦	国立がん研究センター研究所 腫瘍内分泌プロジェクト
中山 智祥	日本大学医学部 臨床検査医学
平川 昭平	済生会横浜市南部病院 外科
堀内 喜代美	東京女子医科大学 内分泌外科
松田 公志	関西医科大学 泌尿器科
緑川 早苗	福島県立医科大学内科学第三講座
宗景 匡哉	高知大学医学部附属病院 外科1
村上 裕美	京都大学大学院医学系研究科 博士課程
山崎 雅則	信州大学医学部附属病院 加齢総合診療科

誌122編を決定した。これらの文献を15名の分担執筆者(表6a)および19名の協力者(表6b)に送付し、上記決定した各CQにつき10個以内の構造化抄録の作成を依頼している。構造化抄録フォームを図2に示す。これらはそれぞれのCQにつきエビデンスの批判的吟味を統一して行うために必要である。

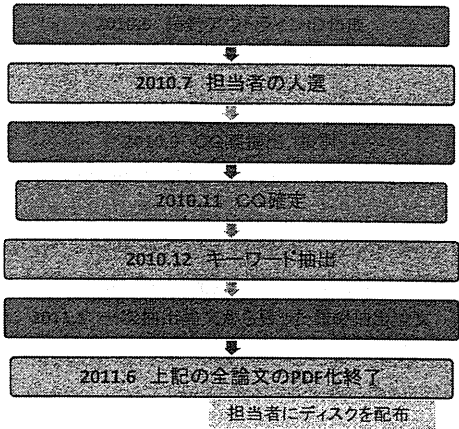


図 3 現在までの経過.



図 4 今後の予定.

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」研究班 MEN診療指針作成用 アブストラクト・フォーム 原著・症例報告用		研究の妥当性 対象者の選択基準と除外基準が記載されている (選択) 研究対象者はふだんの臨床で遭遇する患者群像を反映している (選択) 診断標準が客観的に記載されている (選択) 評価対象となる診断検査法の再現性が記載されている (選択) 検査結果の評価は確定診断法とは独立して行われている (選択) 治療結果/予後は客観的な基準で定義されている (選択) 治療結果判定法/予後評価法の信頼性と妥当性が記載されている (選択) 治療開始時点/追跡開始時点の背景因子に患者群と対照群で差がない (選択) 治療結果/予後評価は全対象者に平等に行なわれている (選択) すべての臨床に重要な転帰が考察されている (選択) 結果は生物学的メカニズムの点で妥当なものである (選択) 結果は実際の患者に適用できる (選択) 予後に関連する因子が報告されている (選択)
記入年月日 記入者氏名 担当章	2011 (選択) (選択) (リストから選択) (リストから選択)	結果 診断: 感度・特異度・精度は 95% 症候区別 治療・予後: 治療効果, 再発率, 死亡率, リスク減少, 95%信頼区 間
文献情報 タイトル 著者名(年号) 掲載誌 Year, Vol, Page - Page 文庫ID (PMID)	(自由記入) (自由記入)	記入者コメント (自由記入)
内容(該当項目をチェック) 研究デザイン 研究対象集団 対象者数 センチング 評価した診断・治療・追跡法 評価する結果 治療・経過観察の追跡期間 追跡率	(リストから選択) (リストから選択) (リストから選択)	

図 2 MEN 診療指針 構造化抄録作成フォーム Ver1.1.