



プレスリリース

Press Release

Date : 2016. 12.2

下垂体の TSH 産生腫瘍の全エクソン領域の遺伝子異常と 染色体コピー数多型を解明

背景

下垂体は脳の中央にある 1 cm ほどの臓器で、人間が生きてく上では必須の副腎皮質ホルモン、甲状腺ホルモン、成長ホルモンや性ホルモンなどの産生を調整するホルモンを出している司令塔です。下垂体の腫瘍は稀と考えられがちですが、小さな腫瘍を入れると実は成人の約 15% で認められます。そのうち下垂体から分泌されるホルモンを産生する腫瘍ができると、調整されているホルモンが過剰になり様々な症状が出現します。その中で甲状腺からのホルモンの産生を調整している甲状腺刺激ホルモン(TSH)を産生する下垂体腫瘍は、全下垂体腫瘍の 0.5-2.8% と非常に稀な腫瘍ですが、腫瘍ができると、甲状腺ホルモンが過剰になりバセドウ病のような動悸や発汗過多などの症状が出現し、腫瘍が大きい場合、視野の異常や頭痛といった症状が出現します。TSH 産生腫瘍は、これまで、関連が疑われる遺伝子の異常が世界中で検索されてきましたが、稀な病気であり多数例の検討が極めて難しいことから、明らかな原因となる遺伝子異常は明らかとなっていないままでした。近年、次世代シーケンサーという機械を使って、遺伝子の中の蛋白質の設計図となる部分全てを一度に解析する全エクソン解析という手法で原因となる遺伝子の異常を明らかとすることが出来るようになってきました。そこで今回、私たちは TSH 産生下垂体腫瘍においてまず染色体のコピー数多型解析を行い、その後全エクソン解析をおこなったところ、新たな疾患原因遺伝子変異となりうる 6 種類の遺伝子変異を発見し、また、遺伝子コピー数の異常を明らかとしました。本研究は、国際雑誌 *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* に 2016 年 11 月 17 日にオンライン掲載されました。

概要

群馬大学大学院医学系研究科 病態制御内科学の山田正信教授、堀口和彦医員、サントス サブコッタ大学院生のグループは、群馬大学大学院医学系研究科 脳神経外科学の登坂雅彦講師、虎の門病院間脳下垂体外科山田正三副院長との共同研究により、TSH 産生下垂体腫瘍における新たな疾患原因遺伝子変異となりうる 6 種類の遺伝子変異を発見し、また、遺伝子コピー数の異常を中心とした遺伝学的な背景を明らかとしました。

甲状腺刺激ホルモン(TSH)産生下垂体腫瘍は、全下垂体腫瘍の0.5-2.8%と非常に稀な腫瘍ですが、TSHの分泌が増加することにより甲状腺からの甲状腺ホルモンの過剰による動悸、発汗過多などの症状が出現し、腫瘍が大きい場合、視野の異常や頭痛といった症状が出現します。遺伝性の腫瘍を起こす疾患の一部でTSH産生腫瘍が起こることは知られていましたが、遺伝性のない(散発性)TSH産生腫瘍では、これまで、関連が疑われる遺伝子の変異検索が行われてきましたが、非常に稀な病気であり、多数例を使用した検討が極めて難しいことから、明らかな原因となる遺伝子異常はまったく不明でした。

そこで今回、私たちはTSH産生下垂体腫瘍12例を用いて、染色体コピー数の多型と全エクソン解析を行ないました。まず、8例の腫瘍におけるコピー数多型解析を行なったところ、TSH産生下垂体腫瘍では、染色体上で正常よりも遺伝子コピー数が

増加している部位が多数あることがわかりました。また、コピー数が減少しないヘテロ接合性の消失(LOH)を大きな遺伝子領域に持つ腫瘍が8例中4例にも見られ、これらの例では、この領域に含まれる

遺伝子の発現量が変化することにより腫瘍の発生へ関与している可能性が考えられました(図1)。次にLOHのない4例について、血液より抽出したDNAと、

腫瘍細胞から抽出したDNAの全エクソン解析を行い、腫瘍細胞の中でのみ起こっている遺伝子変異を検索したところ、蛋白質の合成に影響を与え、これまで報告のない新しい遺伝子変異が6種類の遺伝子を発見しました(表1)。これらの遺伝子変異については、他の12例のTSH産生下垂体腫瘍において検索を行ないまし

たが、同じ遺伝子変異は発見できませんでした。しかし、本研究において、非常に稀な病気であるTSH産生下垂体腫瘍の原因となる可能性のある新規遺伝子変異を発見し、また、遺伝子全体のコピー数の異常が明らかとなりました。

社会的意義とこれからの展望

本研究により非常に稀な病気であるTSH産生下垂体腫瘍における病気の原因となりうる新規遺伝子変異を発見し、また、染色体のコピー数の異常などの遺伝学的な背景が明らかとなり、今後のさらなる病気の原因の解明につながり、新たな治療法や診断法の開発の端緒となることが期待されます。

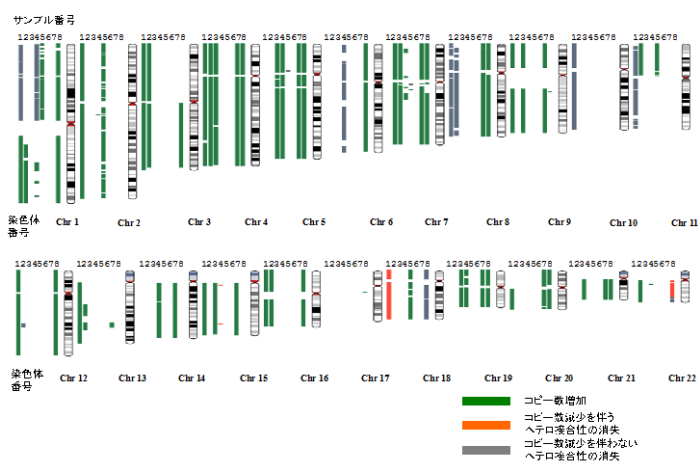


図1. TSH産生下垂体腫瘍における遺伝子コピー数の変化

表1. TSH産生下垂体腫瘍において新たに発見された新規遺伝子体細胞変異

遺伝子シンボル	遺伝子名	遺伝子変異	蛋白質変化
CWH43	Cell wall biogenesis 43 C-terminal homolog	c. G1240A	A414T
ZSCAN23	Zinc finger and SCAN domain containing 23	c. C1069T	G357R
SYTL3	Synaptotagmin-like 3	c. A158G	N53S
ASTN2	Astroctactin 2	c. C1508T	W503STOP
R3HDM2	R3H domain containing 2	c. G1276A	P426S
SMOX	Spermine oxidase	c. T944C	V315A

掲載論文

雑誌名：The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (2016年11月17日オンライン掲載)

Whole-Exome Sequencing Study of Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas

Santosh Sapkota, Kazuhiko Horiguchi, Masahiko Tosaka, Syozo Yamada, and Masanobu Yamada# (#責任著者)

本研究は科学研究費助成事業(科学研究費補助金)、国立研究開発法人日本医療研究開発機構研究費による支援を受けて行なわれました。

用語解説

* バセドウ病

免疫の異常により、甲状腺を刺激する抗体が体の中で作られることにより、甲状腺ホルモンが過剰に作られる病気で、動悸、汗の増加、体重減少、手指のふるえ等の症状がおきる。

* 次世代シーケンサー

以前の遺伝子配列を読み取る装置(シーケンサー)と比較して、低コストで短時間に多くの遺伝情報を読み出せる装置。ヒトゲノム情報の全てを数日間で解析可能とした。

* コピー数多型解析

通常、人の細胞には父方、母方それぞれ1個ずつ計2個(2コピー)の遺伝子を持つ。しかし、個人によってはこのコピー数が少なかったり(1コピー)、あるいは3コピー以上存在する多型があることが知られている。正常でもこれらの多型が存在しますが、一部のコピー数多型は病気の発症と関係があると言われている。コピー数多型解析は、この遺伝子コピー数を遺伝子全体で検出することができる解析方法である。

本件に関しますお問い合わせ先

(研究について)

国立大学法人群馬大学大学院医学系研究科

病態制御内科学 教授 山田 正信 (やまだ まさのぶ)

(取材対応窓口)

国立大学法人群馬大学昭和地区事務部総務課

広報係長 池守 善洋 (いけもり よしひろ)

電話 : 027-220-7895 FAX : 027-220-7720

E-mail: m-koho@jimu.gunma-u.ac.jp

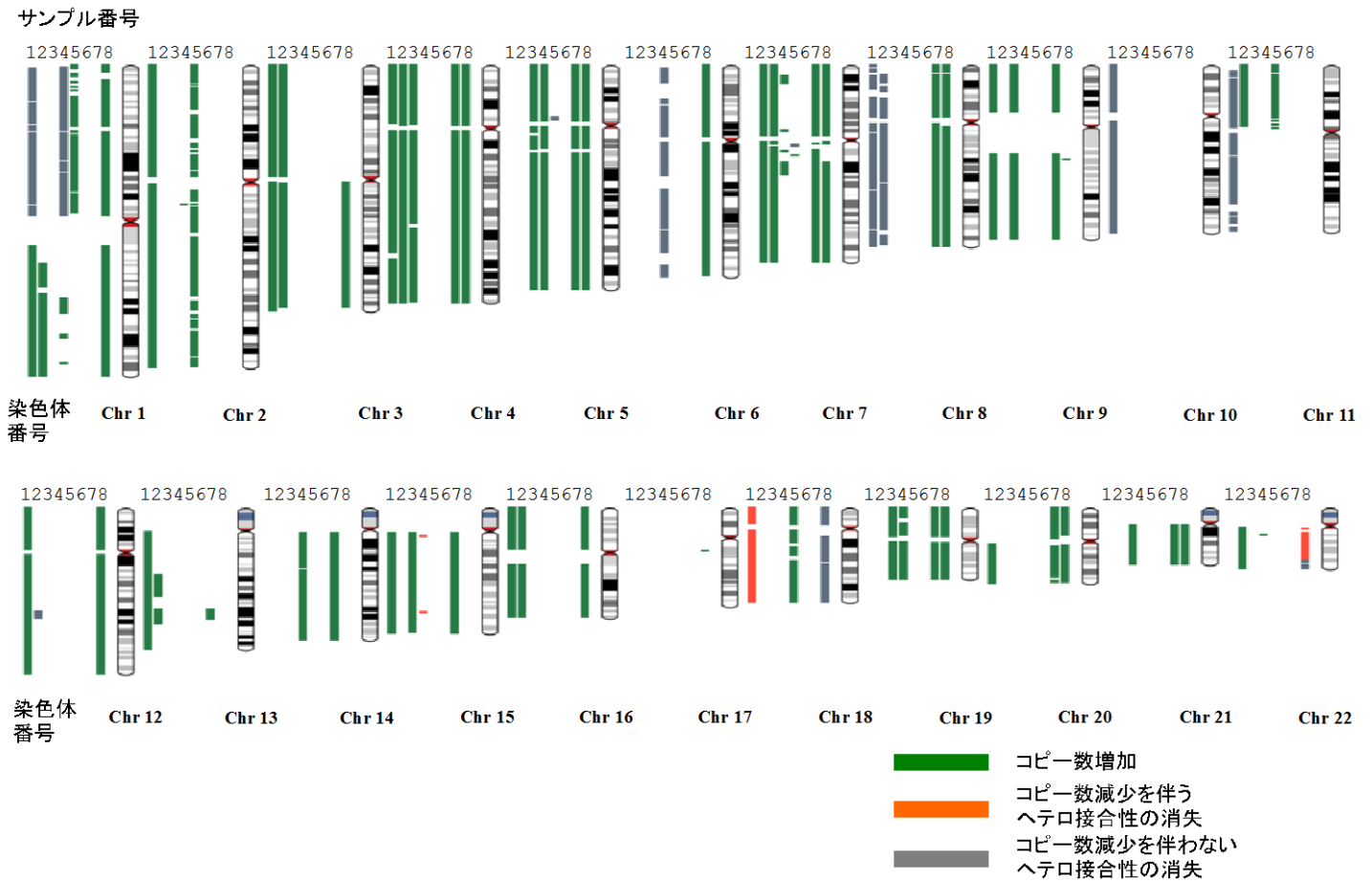


図1. TSH産生下垂体腫瘍における遺伝子コピー数の変化

表1. TSH産生下垂体腫瘍において新たに発見された新規遺伝子体細胞変異

遺伝子シンボル	遺伝子名	遺伝子変異	蛋白質変化
CWH43	Cell wall biogenesis 43 C-terminal homolog	c. G1240A	A414T
ZSCAN23	Zinc finger and SCAN domain containing 23	c. C1069T	G357R
SYTL3	Synaptotagmin-like 3	c.A158G	N53S
ASTN2	Astrotactin 2	c.C1508T	W503STOP
R3HDM2	R3H domain containing 2	c.G1276A	P426S
SMOX	Spermine oxidase	c.T944C	V315A