



## Combined steroidogenic characters of fetal adrenal and Leydig cells in childhood adrenocortical carcinoma

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2016-11-01 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 坂口, 公祥 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/3046">http://hdl.handle.net/10271/3046</a>

博士(医学) 坂口 公祥

論文題目

Combined steroidogenic characters of fetal adrenal and Leydig cells in childhood adrenocortical carcinoma

(小児副腎皮質癌における胎児副腎とライディッヒ細胞の両者のステロイド産生特性)

論文の内容の要旨

[はじめに]

小児副腎皮質癌は、ブラジル南部において他の地域に比し 10~15 倍の発症頻度を示す。これは、同地域における *TP53* 遺伝子 p.R337H 創始者変異の広がり起因する。さらに、腫瘍組織における腫瘍抑制遺伝子 *CDKN1C* の低発現と、腫瘍増殖遺伝子 *IGF2* の高発現なども知られている。*TP53* 遺伝子変異陽性副腎皮質癌における *HSD3B2* の低発現は、この癌が胎児副腎由来であることを示唆している。しかし、これらの結果だけでは、一部の患者で血清中のテストステロン(T)値が上昇する理由は十分説明できない。今回、*TP53* 遺伝子変異陽性小児副腎皮質癌におけるステロイド産生の特性と腫瘍発生の原因を明らかにした。

[患者]

2 歳 7 か月のブラジル人男児で、二次性徴発来を主訴に来院した。血清デヒドロエピアンドロステロン硫酸抱合体(DHEA-S)値、T 値、ジヒドロテストステロン(DHT)値が高値で、腹部 MRI にて副腎腫瘍を認めた。摘出術実施時に腫瘍とともに萎縮した正常副腎組織も摘出された。腫瘍は組織学的に副腎皮質癌と診断された。術後、患児の血清 DHEA-S 値、T 値、DHT 値は速やかに低下した。

[方法]

本研究は浜松医科大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認のもと、インフォームドコンセントを得て行われた。

患児の血清、副腎皮質癌組織と正常副腎組織のステロイド代謝産物を液体クロマトグラフィー質量分析法で実施した。また、患児の末梢血白血球、副腎皮質癌組織及び正常副腎組織、両親と同胞の末梢血白血球から DNA を抽出し、定量 PCR 法、ダイレクトシーケンス法、マイクロサテライト解析、アレイ比較ゲノムハイブリダイゼーション法、SNP チップ解析、パイロシーケンス法による解析を行った。

[結果]

腫瘍内ステロイド代謝はユニークで、胎児副腎とライディッヒ細胞に共通する  $\Delta 5$  経路、胎児副腎に特徴的なデヒドロエピアンドロステロン(DHEA)→DHEA-S 経路、ライディッヒ細胞に特徴的な DHEA→アンドロステンジオール( $\Delta 5$ A-diol)→T 経路の賦活化を認めた。また、胎児副腎に特徴的な *HSD3B2* 低発現と *SULT2A1* 高発現、ライディッヒ細胞の T 産生に寄与する *HSD17B3* の高発現といった、腫瘍内ステロイド代謝に一致した遺伝子発現プロファイルを認めた。また、ライディッヒ細胞に特徴的な *INSL3* の発現が確認された。T を介さずアンドロスタンジオンやアンドロスタンジオールから DHT を生成する backdoor 経路の賦活化は認めなかった。

患者と母、弟では *TP53* 遺伝子 p.R337H 変異が検出され、父と姉は異常を認めなかつ

た。副腎皮質癌では *TP53* 遺伝子 p.R337H 変異がヘミ接合であり、正常 *TP53* 遺伝子を持つ父由来の 17 番染色体が欠失していた。また、母由来の 11 番染色体の欠失により、染色体 11p15 に存在するインプリンティング領域がヘミ接合状態となり、母性発現する成長抑制因子 *CDKN1C* の著明な低発現と父性発現する成長促進因子 *IGF2* の顕著な高発現が生じていた。その他にはほぼ全ての腫瘍細胞における第 4 番染色体の欠失と第 19 番染色体短腕の重複、一部の腫瘍細胞における 20 番染色体および、X、Y 染色体のコピー数異常が認められた。一方、*TP53* 生殖細胞変異陰性副腎皮質癌の腫瘍発生に関わる *CTNNB1*、*GNAS*、*ZNRF3*、*KREMEN1* 遺伝子の発現量に変化はなかった。

#### [考察]

Δ5 経路の賦活化、DHEA→DHEA-S 経路、Δ5A-diol→T 経路はそれぞれ、胎児副腎とライディッヒ細胞共通、胎児副腎、ライディッヒ細胞の特徴である。このため、ステロイド代謝酵素遺伝子発現プロファイルから小児副腎皮質癌組織は胎児副腎とライディッヒ細胞両者のステロイド代謝特性を有すると考えられる。癌化する際にステロイド産生の多能性を獲得したと考えられる。

また、腫瘍発生に関しては多くの *TP53* 生殖細胞変異陽性小児副腎皮質癌と同様、野生型 *TP53* 遺伝子を持つ 17 番染色体の欠失を認めた。副腎の発生過程における pH の上昇が p.R337H 変異 p53 蛋白の四量体形成を不安定化させ、胎児副腎がアポトーシスを回避し、副腎皮質癌に進展したと推測される。本症例ではさらに母由来の 11 番染色体の欠失による *CDKN1C* の著明な低発現と *IGF2* の顕著な高発現も腫瘍の発生と増殖に寄与したと考えられる。また、ほぼ全ての腫瘍細胞で認められた染色体コピー数異常は腫瘍発生に関与し、一部の腫瘍細胞で認められた染色体コピー数異常は腫瘍発生の結果であると考えられる。なお、*CTNNB1*、*GNAS*、*ZNRF3*、*KREMEN1* 遺伝子発現量の変化が認められなかったことは、*TP53* 生殖細胞変異陰性副腎腫瘍との発生機序の差異を示唆するものである。

#### [結論]

本研究は、世界で初めて *TP53* 遺伝子の生殖細胞変異と接合後の変異によって発生した小児副腎皮質癌が、胎児副腎とライディッヒ細胞の両者のステロイド産生特性を有することを示すものである。さらに、発症機序が従来の *TP53* 遺伝子生殖細胞変異陽性小児副腎皮質癌と同様であることから、このステロイド代謝特性は、これらの小児副腎皮質癌に共通すると推測される。