第 17 回
PitNET とは？

鳥取大学医学部脳神経医科学講座・脳神経外科学分野
黒﨑 雅道

IPPC で議論される「PitNET」という名称

今年 5 月 21 日～ 24 日に、映画『ジョーズ』の撮影地としても有名なマサチューセッツ州マーサズ・ヴィニヤード島のバインヤード・ヘブンで開催された第 18 回 IPPC (International Pituitary Pathology Club) に、虎の門病院の西岡先生とともに参加した。IPPC は 1981 年に創設された、下垂体腫瘍を専門とする国際的な学術グループである。病理医だけでなく、内分泌医、脳神経外科医、基礎研究者が一堂に会し、下垂体腫瘍の病理。分子生物学、診断、治療について議論する専門性の高い国際会議である。2016 年にフランスの Annecy で開催された第 14 回 IPPC では「PitNET」とい名称が提唱された [1]。その後、WHO 分類にもこの名称が取り入れられたが、「pituitary adenoma（下垂体腺腫）」を「pituitary neuroendocrine tumor (PitNET)」と呼ぶことが本当に適切なのかについては、現在も議論が続いている。

WHO 分類で「pituitary adenoma」から「PitNET」へ

2022 年の内分泌腫瘍 WHO 新分類（第 5 版）では、従来の「pituitary adenoma」に代わる名称として「pituitary neuroendocrine tumor (PitNET)」が用いられるようになった。日本語では「下垂体腺腫」に代わって「下垂体神経内分泌腫瘍」、あるいは「下垂体腫瘍」となる。PitNET の組織亜型は、転写因子である PIT1、TPIT 、SF-1 と前葉ホルモン（GH、PRL、βTSH、ACTH、βLH、βFSH、αサブユニット）、低分子量サイトケラチン（CAM5.2）などの発現を組合わせて分類される。これは基本的に 2017 年 WHO 分類（第 4 版）[2] の考え方を踏襲したものである。

Pituitary carcinoma（下垂体癌）は、髄膜播種や遠隔転移を認めることで臨床的に定義される。したがって、通常の病理組織学的所見だけで「癌」と診断することができず、形態学的異型や KI-67 labeling index (LI) などの細胞増殖活性のみから悪性化を診断することも困難である。

2004 年 WHO 分類（第 3 版）では悪性化する可能性のある腺腫を「atypical adenoma（異型性腺腫）」として分類していた。しかし、その後の研究によって、atypical adenoma という診断と臨床的な予後との明確な相関は示されなかった。そのため、2017 年 WHO 分類（第 4 版）ではこの分類は廃止された。一方、PitNET のなかには臨床的に浸潤性が強く、再発を繰り返したり、治療抵抗性を示したりする腫瘍が存在する。2017 年 WHO 分類ではそのような aggressive な経過をとることが多い腫瘍として、sparsely granulated somatotroph adenoma、男性 の lactotroph adenoma、Crook cell adenoma、silent corticotroph adenoma、plurihormonal PIT-1 positive adenoma などが挙げられていた。これらは浸潤性の macroadenoma として発見することが比較的多い組織型であり、この考え方は 2022 年 WHO 分類（第 5 版）にも基本的に引き継がれている。なお、従来に「pituitary carcinoma」と呼ばれていたものは、WHO 第 5 版では metastatic PitNET という表現が用いられるようになった。

膵臓や消化管の神経内分泌腫瘍（NET）では、細胞増殖能などをもとに生命予後と関連する grade 分類が確立している。一方、PitNET には、膵・消化管 NET のような予後を直接反映する確立した grade 分類は存在しない。PitNET のなかには、浸潤性が強く、再発を繰り返し、まれには転移に至るものも存在する。しかし、その一方で大部分の PitNET は臨床的に非常に緩徐な経過をたどり、良性腫瘍としての性格が強い．このように PitNET を NET と呼ぶことには、生物学的な特徴と臨床経過との間に、まだ整理すべき問題が残されている。

DNA メチル化から見た PitNET の「正体」

今回の IPPC ではこの問題に正面から取り組んだ非常に興味深いドイツからの発表があった。研究の問いはシンプルである。「従来、下垂体腺腫と呼ばれてきた腫瘍を PitNET と呼ぶことは、生物学的に本当に妥当なのか？」

著者ら（図１）は、この問題を DNA メチル化、すなわちエピゲノムの観点から検証した。DNA メチル化とは、DNA 配列そのものを変化させることなく、遺伝子の働き方を調節する仕組みの一つである。特に CpG と呼ばれる DNA 配列におけるメチル化パターンは、細胞の分化状態や細胞の「identity」を反映することが知られている。

そこで著者らは、公開されている DNA メチル化データを用いて、PitNET が一般的な NET と一般的な adenoma（腺腫）のどちらにエピゲノム的に近いのかを比較した。18 報の研究から、100 例の NET、100 例の PitNET、100 例の他臓器の adenoma について DNA メチル化データを収集し、比較解析を行った。その結果、PitNET 100 例の DNA メチル化パターンは、adenoma よりも NET のグループに近いことが示された（図２）。 さらに、遺伝子の発現調節に重要なプロモーター領域の CpG メチル化に注目して解析しても PitNET には神経内分泌細胞への分化を反映すると考えられるエピゲノム上の特徴が認められた。つまり、この研究からは「PitNET は単なる adenoma というよりも、エピゲノムの特徴からみると NET に近い」という結果が得られたのである。

図 1　Dottermusch 氏と於マーサズ・ヴィニヤード島

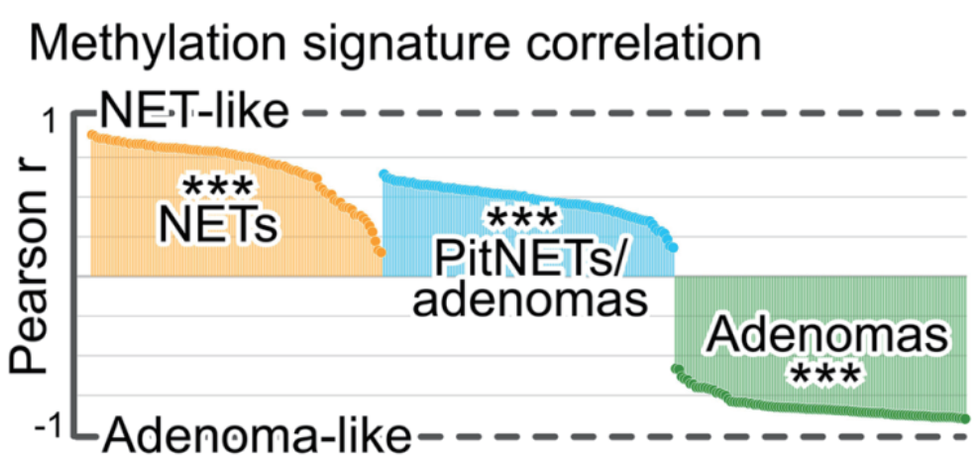

図 2　Dottermusch M. Endocr Pathol 2025 Oct 8;36(1):35. より転載 [3)]

この研究は、PitNET という名称が臨床的に正しいかどうかを直接証明したものではない。しかし、少なくともDNA メチル化というエピゲノムの情報からみると、従来の「adenoma」という名称だけではとらえきれない、神経内分泌腫瘍としての生物学的特徴を PitNET が持つ可能性を示している。著者らは、この結果から「PitNET」という名称の方が、生物学的には「pituitary adenoma」より適切であると結論している。

今後、DNA メチル化を含むゲノム解析や遺伝子解析がさらに進むことで、「PitNET」という名称が下垂体腫瘍の生物学的実態をどこまで正確にあらわしているのか、明らかになっていくものと思われる。

【参考文献】

1)　Asa SL, Casar-Borota O, Chanson P, et al. From pituitary adenoma to pituitary neuroendocrine tumor (PitNET): an International Pituitary Pathology Club proposal. Endocr Relat Cancer. 2017 Apr;24(4):C5-C8. doi: 10.1530/ERC-17-0004.PMID: 28264912.

2)　Osamura RY, Lopes MBS, Grossman A, et al. Pituitary adenoma. In: Lloyd RV, et al. Editors. WHO classification of tumours of endocrine organs (4th ed). Lyon: IARC Press; 2017. p. 14-18.

3)　Dottermusch M. Pituitary neuroendocrine tumor or pituitary adenomas? Let's ask the epigenome! Endocr Pathol. 2025 Oct 8;36(1):35. doi: 10.1007/s12022-025-09879-8.PMID: 41060331