

## 第2回

## PBMAH の分子基盤と病態生理

聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 代謝・内分泌内科  
方波見卓行

多くの領域で疾患の分子基盤が明らかとなり、その臨床的意義や機能・形態との関連が検討されている。副腎皮質も例外でなく、コルチゾール過剰産生をもたらす副腎腺腫、副腎過形成の増殖、ホルモン過剰産生機構の関して多くの知見が集積されつつある。そこで本稿では primary bilateral macronodular adrenal cortical hyperplasia (PBMAH、原発性両側性大結節性副腎皮質過形成) の最近の進歩について簡単に紹介したい。

本疾患は副腎局所における ACTH 産生とパラクリン作用が報告された後、その ACTH 非存性につき疑義が生じ、名称が従来の AIMAH (ACTH independent macronodular adrenal hyperplasia) から現在の PBMAH に変更された。しかしこの命名についても、増殖は遺伝学的に修飾された細胞に生じ、正常細胞の増加を意味する hyperplasia は用いず、bilateral macronodular adrenal cortical disorder と呼ぶべきとの意見もある。

PBMAH の原因遺伝子は多発性内分泌腫瘍症、家族

性大腸腺腫症と関連する *MEN-1*、*APC* の他、PKA シグナル伝達経路と関連する *MC2R*、*GNAS* などの変異の場合もあるが、*ARMC5* (*armadillo repeat containing 5*) の germline 変異が多数を占める。*ARMC5* は 16 番染色体上に存在する癌抑制遺伝子の一つで、apoptosis と cortisol 合成の誘導に関わる (図 1)。その機能喪失には他の癌抑制遺伝子と同様に two hit theory により生ずると考えられており、PBMAH の各副腎結節には *ARMC5* 遺伝子の体細胞変異が認められる。

*ARMC5* の不活化変異により副腎皮質細胞は増殖する一方で、各細胞のコルチゾール合成は低下 (*CYP17*、*CYP21*、*MC2R*、*SF-1* 発現低下、PKA シグナルの負調節等が関与) することから、PBMAH 患者が Cushing 症候群、subclinical Cushing 症候群を併発するには各細胞のコルチゾール産生低下を凌駕する細胞数が必要となる。このような背景から、本症は副腎腺腫による Cushing 症候群と比べて、病変が大きく、診断年齢が高い。

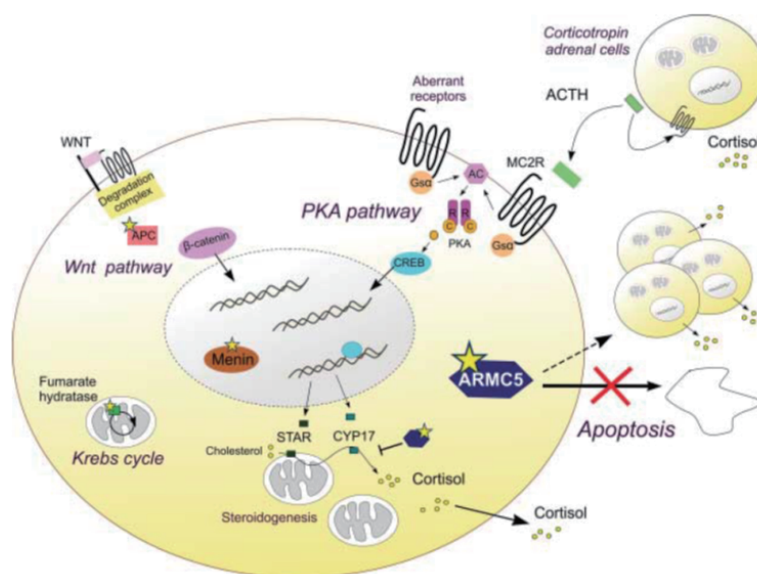


図 1 PBMAH の分子基盤と病態生理  
Eur J Endocrinol 2015 Oct;173(4):M121-M131 より引用

さらに興味深いのは、*ARMC 5*ヘテロノックダウンマウス (*Armc5*<sup>+/-</sup>)でG蛋白共役受容体 (G protein coupled receptor) の異所性発現 ( $\alpha 2$  アドレナリン、AVP1a、5-HT) が観察されたことで、*ARMC5* 不活化変異が直接受容体の異所性発現に関与する可能性が示唆されている。

最後に副腎における ACTH の異所性産生につき触れたい。疾患概念を変える衝撃的な結果として取り上げられたが、他施設からの追試、最も頻度の高い *ARMC 5* 遺伝子変異による PBMAH での報告はなく、今後さらなる検証が必要と考えられる。また、PBMAH では副腎以外の部位に腫瘍を生ずることが多いとされるが、一部の髄膜腫を除き腫瘍発生の機序は未解明で、分子病理学的研究が望まれる。

このように内分泌疾患では患者毎に臨床像、機能・画像検査、分子基盤、genotype-phenotype 関連を包括的に捉え、治療、管理に反映することが重要である。病理標本は臨床医に多くの情報を与える有力なツールであるが、良悪性の判定しかみない医師が皆無とは言えない。診療レベルの向上と臨床と病理の連結にむけ、本学会からの一層の情報発信が求められる。

#### 【関連文献】

Biomedicines. 2021 Oct;9(10):1397

Endocrine. 2021 Mar;71(3):595-603.

Endocr Pathol. 2021 Mar;32(1):102-133.

J Endocr Soc. 2020 4(9):bvaa075.

Horm Metab Res. 2020 Aug;52(8):598-606.

Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2020 May;34(3):101386

Endocrine. 2017 Mar;55(3):959-968

Eur J Endocrinol 2015 Oct;173(4):M121-M131.