



「クッシング症候群の原因となる遺伝子変異を発見」

1. 発表のポイント

- ◆ACTH 非依存性クッシング症候群の原因となる遺伝子変異を発見し、副腎腫瘍からコルチゾールが持続的に産生されるメカニズムを解明した。
- ◆ACTH 非依存性クッシング症候群の原因はこれまで知られていなかったが、*PRKACA* 遺伝子が高率に変異していることを見出し、その結果生じる機能的な異常も明らかとした。
- ◆本研究の成果が、ACTH 非依存性クッシング症候群の診断や治療に活用されることが期待される。

2. 発表概要：

クッシング症候群は、副腎から持続的かつ過剰にコルチゾール（注1）が分泌されることにより、糖尿病や高血圧など多彩な症状を引き起こす疾患です。このうち副腎腫瘍が、脳下垂体からの制御に従わず勝手にコルチゾールを産生するタイプを、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）非依存性クッシング症候群と呼びますが、これまでその原因は分かっていませんでした。

京都大学大学院医学研究科 腫瘍生物学講座 教授 小川誠司および東京大学大学院医学系研究科（医学部附属病院 泌尿器科・男性科）教授 本間之夫を中心とする共同研究チームは、ACTH 非依存性クッシング症候群の半数以上において *PRKACA* 遺伝子の変異が生じていることを明らかとし、さらにこの変異によって副腎腫瘍が持続的にコルチゾールを産生するメカニズムを解明しました。

本研究の成果は、2014年5月23日（米国東部時間）に、米国科学雑誌「Science」電子版にて公開されます。なお、本研究は、文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究「システムの統合理解に基づくがんの先端的診断、治療、予防法の開発」ならびに内閣府／日本学術振興会 最先端研究開発支援プログラム（FIRSTプログラム）の一環として行われました。

3. 発表内容：

【研究の背景】

クッシング症候群は、副腎からコルチゾール（ステロイドホルモンの一種、注1）が過剰かつ持続的に産生されることにより、多彩な症状を引き起こす疾患で、20代～40代の女性に多く発生します。コルチゾールは生命活動の維持に必須なホルモンであり、起床時に多く分泌され、就寝時には分泌量が低下します。ところが、クッシング症候群では常に多量のコルチゾールが分泌されてしまい、それによって糖尿病や高血圧、肥満、骨粗鬆症、うつなどのさまざまな症状が出現します。

コルチゾールは、脳下垂体から分泌される副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）によって副腎が刺激を受けた時に産生されます。そして、クッシング症候群での持続的なコルチゾール分泌には大きく分けて次のような2つのパターンがあります。1つ目は脳下垂体の腫瘍が原因となり、ACTHが多量に分泌され、それに反応して副腎がコルチゾールを産生するタイプで、これをACTH依存性クッシング症候群と呼びます（図1）。もう1つは、副腎腫瘍が原因となり、ACTHによる刺激がなくても勝手にコルチゾールを産生するタイプで、こちらをACTH非依存性クッシング症候群と呼びます（図1）。ACTH非依存性クッシング症候群において、どのようなメ

カニズムでコルチゾールが持続的に産生されているのかは、これまで明らかではありませんでした。

【研究内容】

今回、京都大学大学院医学研究科腫瘍生物学講座 小川誠司、東京大学大学院医学系研究科外科学専攻(医学部附属病院泌尿器科・男性科)教授 本間之夫を中心とする研究チームは、ACTH非依存性クッシング症候群をきたした副腎腫瘍を対象として遺伝子変異解析を行い、半数以上の症例に生じている遺伝子変異を同定しました。さらに、変異した遺伝子の機能の変化を明らかとすることにより、コルチゾールが持続的に産生されるメカニズムを解明しました。

<ACTH非依存性クッシング症候群の変異解析>

ACTH非依存性クッシング症候群の原因となる遺伝子変異を明らかにするために、まず8例のDNA(副腎腫瘍から採取)について、タンパク質をコードする領域(エクソン)の全塩基配列を解読し、これらの症例において、副腎腫瘍で生じている遺伝子変異を検索しました。

その結果、8例中4例に*PRKACA*遺伝子の変異を検出しました。*PRKACA*遺伝子はプロテインキナーゼA(PKA、注2)の触媒サブユニット(PRKACA)をコードしています。PKAは2つのPRKACAと2つの調節サブユニットから成り、PRKACAが活性化することで細胞の代謝の調節などに関与します。通常PRKACAは調節サブユニットが結合することで不活性の状態となっていますが、ACTHの刺激により細胞内のサイクリックAMP(cAMP、注2)の濃度が上昇すると、触媒サブユニットが調節サブユニットから離れることによって活性化した状態となり、コルチゾールの産生を促すと言われていました(図2)。また、cAMPの産生に関わる遺伝子である、*GNAS*遺伝子の変異を8例中1例に認めました。*GNAS*遺伝子は、他の疾患ではしばしば変異することが知られており、変異によって細胞内のcAMPの濃度が持続的に上昇すると言われていました(図2)。

そこで、これら2つの遺伝子に注目し、さらに57例を追加して(合計65例)変異の有無を調べました。すると、65例中34例(52%)に*PRKACA*遺伝子の変異を、11例(17%)に*GNAS*遺伝子の変異を認めました。両者の変異が共に生じている症例はなく、合計で45例(69%)の症例に、cAMPとPKAを介する経路の異常が生じていることが示唆されました。また、興味深いことに、*PRKACA*遺伝子の変異は特定のアミノ酸(206番目のロイシン)に対応する塩基にのみ生じていました(図3)。

<変異型PRKACAの機能>

そこで研究チームは、*PRKACA*遺伝子の変異により、どのようにしてコルチゾールが持続的に産生されるのか、そのメカニズムを解明するために、野生型PRKACAタンパク(変異なし)および変異型PRKACAタンパクを用いた実験を行いました。野生型PRKACAは、調節サブユニットを加えると両者が結合してPRKACAの活性が下がり、これにさらにcAMPを加えると調節サブユニットが離れ、再びPRKACAが活性化することが確認できました(図4)。これに対して、変異型PRKACAの場合は、調節サブユニットを加えても結合せず、cAMPの有無に関わらずPRKACAが活性化した状態を維持していることが分かりました(図4)。このことから、ACTH非依存性クッシング症候群のうち半数以上の症例では、*PRKACA*遺伝子の変異することにより、調節サブユニットによるPRKACAの抑制が不可能となるため、ACTHの刺激によるcAMP濃度の上昇がなくても持続的にコルチゾールの産生が促されるものと結論付けました(図2)。

本研究の成果をふまえ、今後の研究により ACTH 非依存性クッシング症候群の新たな診断方法や治療法の開発が進んでいくことが期待されます。

本研究は、京都大学大学院医学研究科 腫瘍生物学講座 小川誠司教授、東京大学大学院医学系研究科 泌尿器外科 本間之夫教授、同 病理学専攻 深山正久教授、東京大学大学院理学系研究科 生物科学専攻 濡木理教授、東京大学医科学研究所附属 ヒトゲノム解析センター 宮野悟教授らによる共同研究チームによって遂行されました。

4. 発表雑誌：

雑誌名：Science（電子版）2014年5月23日号に掲載予定

論文タイトル：Recurrent somatic mutations underlie corticotropin-independent Cushing's syndrome

著者：Yusuke Sato, Shigekatsu Maekawa, Ryohei Ishii, Masashi Sanada, Teppei Morikawa, Yuichi Shiraishi, Kenichi Yoshida, Yasunobu Nagata, Aiko Sato-Otsubo, Tetsuichi Yoshizato, Hiromichi Suzuki, Yusuke Shiozawa, Keisuke Kataoka, Ayana Kon, Kosuke Aoki, Kenichi Chiba, Hiroko Tanaka, Haruki Kume, Satoru Miyano, Masashi Fukayama, Osamu Nureki, Yukio Homma* and Seishi Ogawa*

5. 用語解説：

<注1：コルチゾール>

副腎皮質から分泌される代表的なステロイドホルモンの1つ。糖やタンパク質の代謝に関与し、生体にとって必須のホルモンである。

<注2：サイクリック AMP/プロテインキナーゼ A>

サイクリック AMP は、アデニル酸シクラーゼによって ATP（アデノシン三リン酸）から合成される。細胞に対する外部からの刺激（ホルモンなど）によって合成が促され、それを細胞内に伝達することから、セカンドメッセンジャーと呼ばれる。プロテインキナーゼ A はサイクリック AMP によって活性化される代表的な分子で、標的となるタンパク質をリン酸化することで細胞の代謝の調節などに関与する。

6. 添付資料：

図1 クッシング症候群の2つのタイプ

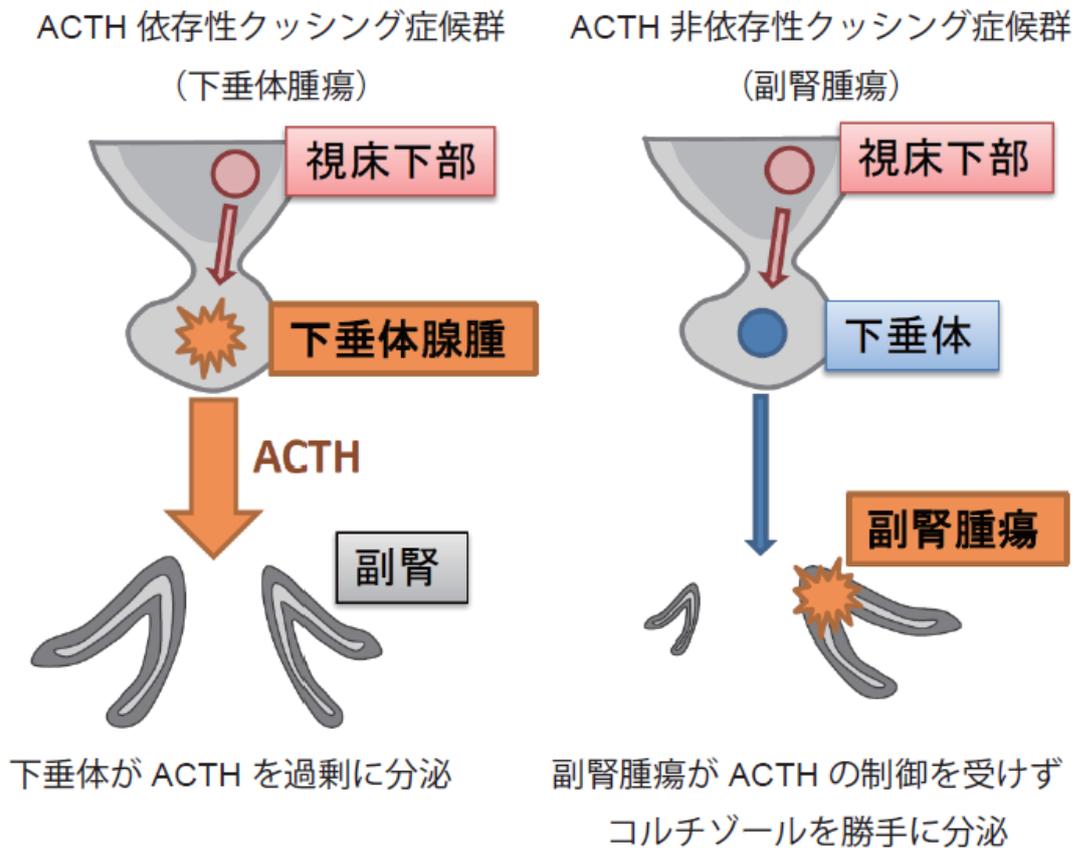


図2 コルチゾールの合成経路と、PRKACA/GNAS 変異

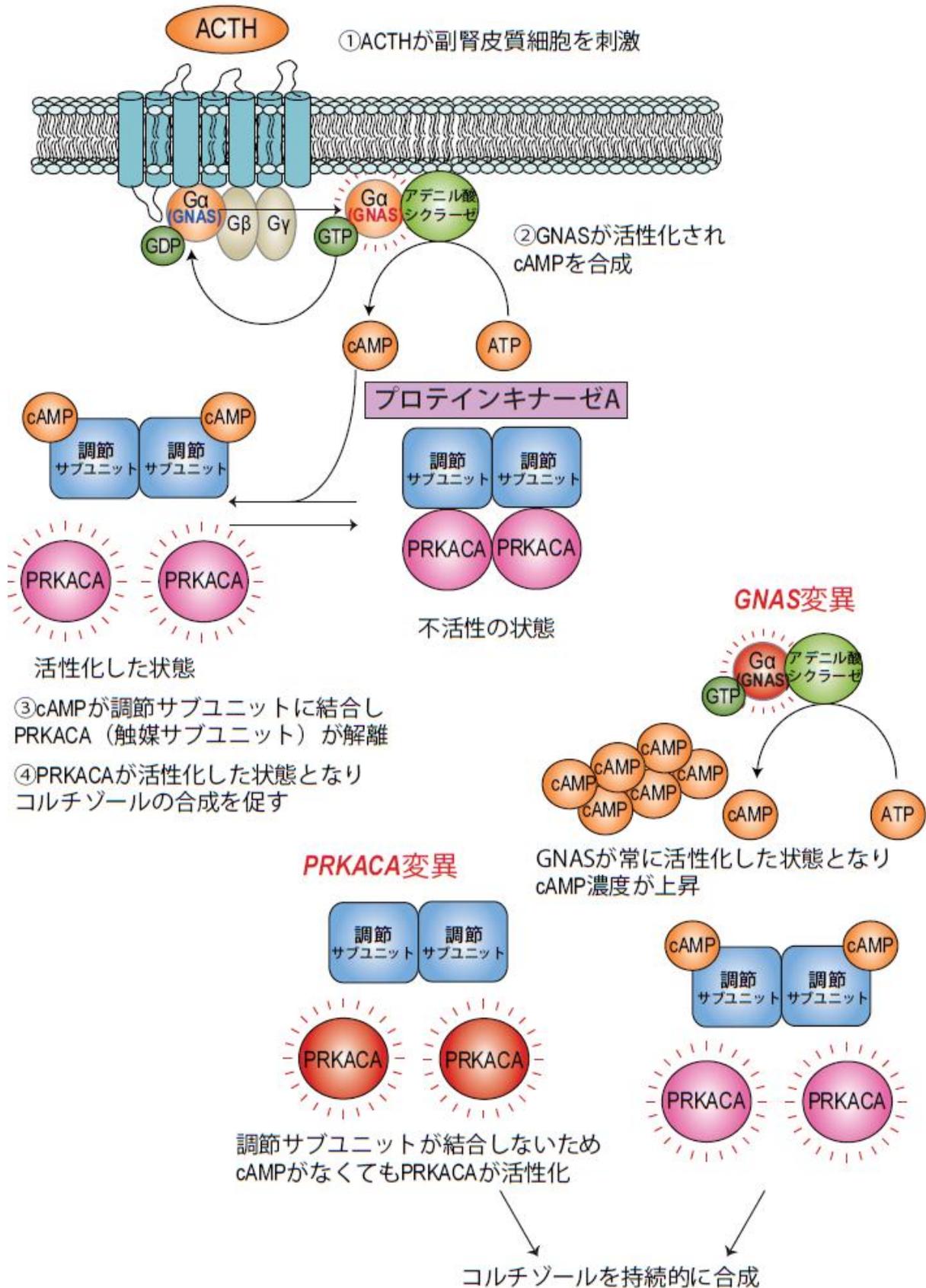


図3 PRKACA に生じていた変異

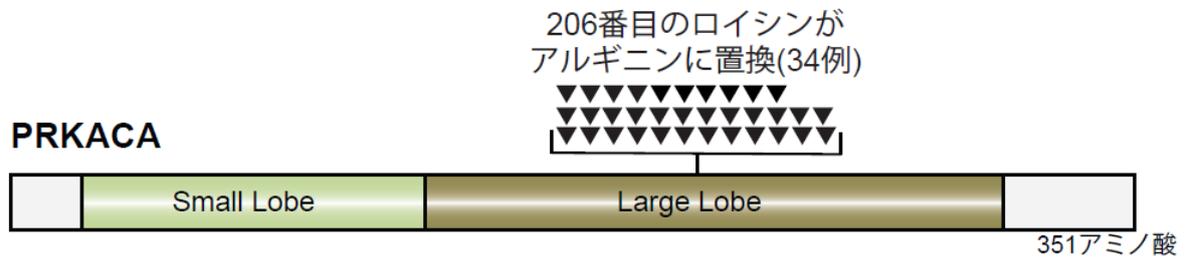


図4 変異型 PRKACA は調節サブユニットを加えても、活性が抑制されない

