

AIP mutation in pituitary adenomas in the 18th century and today

Chahal HS, Stals K, Unterländer M, Balding DJ, Thomas MG, Kumar AV, Besser GM, Atkinson AB, Morrison PJ, Howlett TA, Levy MJ, Orme SM, Akker SA, Abel RL, Grossman AB, Burger J, Ellard S, Korbonits M

N Engl J Med 364 : 43-50, 2011

若年発症の先端巨大症において、先端巨大症や巨人症、プロラクチノーマなどの家族歴をもつ例が知られている。このような家族性先端巨大症における原因として、AIP (the aryl hydrocarbon-interacting protein) 遺伝子の変異が報告されている。北アイルランドの家族性下垂体腺腫の4家系において、同一のAIP 遺伝子変異 (c.910C → T) が知られており、共通の祖先をもつものと推測されていた。この遺伝子産物であるAIPの働きはまだ明確ではないが、腫瘍制御に関わると考えられており、遺伝子変異に起因する蛋白末端の欠失によりAIPが不活化するとされている。

18世紀の北アイルランドに、Irish Giantとして知られる巨人 (1761-1783) がいた。身長は約231 cmであったと伝えられる。彼の死後、全身骨格標本がロンドンのハンテリアン博物館に保管展示された。1909年、Harvey Cushingが

彼の頭蓋骨を調査してトルコ鞍の拡大を指摘し、下垂体腺腫による巨人症と報告した。

現代の4家系は、何世代くらい遡ると共通の祖先に至るかを調べるためにcoalescent theoryを適用し、Rutgers mapとHapMapを用いて解析した。また、Irish Giantの骨格標本から歯を2本採取してDNAを抽出し、PCR法で増幅して、これも検討した。

Irish Giantの歯から得られたDNAはすべて、共通するAIP 遺伝子変異 (c.910C → T) を示した。また4家系の共通祖先は、Rutgers mapで57世代前、HapMapで66世代前と推定された。一世代25年として1425～1650年くらい前と見積もられる。ただし95%信頼区間は各々15～132世代、17～150世代と幅が広い。

この研究では18世紀の巨人症例が、現代の家族性下垂体腺腫と共通の遺伝子変異を有していたことが示され、この4家系と同じ家系の一人であったことが示唆される。現代の4家系内では、51人のAIP 遺伝子変異carrierと、14人の下垂体腺腫患者が確認されている。真の浸透率は不明だが、知られていないcarrierが多くいると推測されるため、実際にはもっと低いものと考えられる。

【コメント】従来、巨人症は先天の疾患と考えられてきたが、この研究は、同一の遺伝子変異を有する家族性下垂体腺腫が巨人症の原因となることを示しており、その仮説が部分的には正しいことを示唆している。また、歴史上の人物と同じ遺伝子変異が、現代もその家系の中に受け継がれているという事実はたいへん興味深い。

(廣畑倫生 東京大学医学部脳神経外科)

Common carotid artery intima-media thickness progression as a predictor of stroke in Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis

Polak JF, Pencina MJ, O'Leary DH, D'Agostino RB

Stroke 42 : 3017-3021, 2011

頸動脈超音波検査にて測定されるcarotid artery intima-media thickness (IMT)は、動脈硬化を評価する項目として汎用され、脳卒中発症の予測因子として有用といわれている。本研究はIMT値そのものではなく、IMTの経時的な変化が脳卒中発症と関連するかどうかを調査したものである。対象は、2000年7月から2002年8月にMulti-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)に登録(6施設)された6,814人のなかで、虚血性心疾患や心房細動、左室肥大などの心疾患や脳卒中の既往のない5,028人(人種はwhite, black, Chinese, and Hispanic)。平均2.5年の間隔で右総頸動脈のIMTを測定し、測定部位は総頸動脈分岐部より5 mm以上中枢側の、プラークの存在しない正常血管とした。2回目のIMTをbaseline IMTとし、baseline IMT, IMT変化率

(mm/year)とその後の脳卒中発症の関連性を評価した。リスクファクターの評価として、2回目測定時に年齢や性別、喫煙、糖尿病、収縮期血圧、LDLコレステロール、HDLコレステロールおよび高血圧治療の有無を確認した。その結果、評価対象は平均64.2歳、男性48%、人種はwhite 39.5%, blacks 25.7%, Hispanics 22%, Chinese 12.8%であった。平均3.2年のフォローアップ中に、42人に初回の脳卒中を認めた。各リスクファクター因子を調整したCox比例ハザードモデルにて、baseline IMTは脳卒中発症と相関を認めず(Stroke vs. No Stroke=0.79±0.17 mm vs. 0.71±0.19 mm, p>0.05)、IMT変化率は脳卒中発症と有意に相関を認めた[0.04±0.07 mm/year vs. 0.01±0.05 mm/year, hazard ratio (HR)=1.23 per 0.05 mm/year; p=0.03]。特に、IMT変化率の大きい四分位範囲(0.0264 to 0.472 mm/year)は、その他(-0.367 to 0.0264 mm/year)に比べて2倍以上の脳卒中発症の危険率を認めた(HR=2.18 per 0.05 mm/year, p=0.03)。

【コメント】総頸動脈IMTは、動脈硬化の程度や脳卒中発症の危険性を簡便な検査により把握することが可能であるため、外来や脳ドックなど多くの臨床現場で評価されている。IMTの値そのものも重要であるが、個人差もあるため、脳卒中発症の予測や動脈硬化の管理においては、IMTの経時的な評価が重要である。

(石川 治 東京大学医学部脳神経外科)