

令和 8 年 7 月 17 日

下垂体癌の分子病態に関わる ゲノム異常を発見 ～染色体不安定性と *MEN1* 遺伝子変異の関与を示唆～

<研究成果のポイント>

- 下垂体癌は、通常は良性の経過をたどる下垂体神経内分泌腫瘍（PitNET）が、頭蓋脊髄内や全身の離れた部位へ転移した場合に診断される、極めて稀で治療が難しい疾患です。
 - 多施設共同研究により 4 症例 5 検体を集積し、全エクソーム解析を実施しました。5 検体中 3 検体で全ゲノム規模の低倍数性（near-haploidy）、3 検体で *MEN1* 遺伝子変異を認めました。
 - 染色体不安定性と *MEN1* 遺伝子変異が、下垂体癌における分子学的特徴となる可能性を示しました。
- ※本研究成果は、Neuro-Oncology Advances 誌に 2026 年 6 月 2 日にオンライン公表されました。

<概要>

浜松医科大学脳神経外科学講座の貴田覚医師（筆頭著者）、小泉慎一郎特任准教授、黒住和彦教授、国立がん研究センター研究所 脳腫瘍連携研究分野の鈴木啓道分野長らの研究グループは、国内多施設から集積した下垂体癌の腫瘍組織を対象に、国立がん研究センターの協力のもと、全エクソーム解析およびデータ解析を行いました。

下垂体神経内分泌腫瘍（PitNET）の多くは良性の経過をたどりますが、非連続性の頭蓋脊髄転移または遠隔転移をきたした場合には下垂体癌と診断されます。下垂体癌は PitNET 全体の約 0.12%と極めて稀である一方、予後不良な疾患です。本研究では、4 例 5 検体の下垂体癌組織を解析し、3 検体で近半数体化を示す全ゲノム規模の低倍数性、3 検体で *MEN1* 遺伝子変異を認めました。これらの結果から、染色体不安定性と *MEN1* 遺伝子変異が下垂体癌の分子病態に関与する可能性が示されました。

<研究の背景>

PitNET は下垂体に発生する代表的な腫瘍で、多くは良性に経過します。しかし、まれに頭蓋脊髄腔内または全身へ転移し、下垂体癌として診断されます。下垂体癌は病理組織像だけでは良悪性を判断しにくく、転移の存在によって診断される点が特徴です。発症頻度が極めて低いため、まとまった症例を対象にした分子解析は限られており、悪性化や転移を予測する確立したバイオマーカーもありません。

近年、次世代シーケンサーを用いたゲノム解析により、希少腫瘍の発生・進展機序を明らかにする研究が進んでいます。本研究では、全国の共同研究施設から下垂体癌症例の腫瘍組織を収集し、全エクソーム解析により下垂体癌に特徴的な遺伝子変異および染色体コピー数異常を探索しました。

<研究手法・成果>

2000 年 4 月から 2024 年 3 月までに下垂体癌と診断され、腫瘍検体が利用可能であった症例を対象としました。多施設共同研究の枠組みで原発巣および転移巣のホルマリン固定パラフィン包埋標本を収集し、DNA を抽出した後、全エクソーム解析を実施しました。得られたシーケンスデータを用いて、体細胞変異の同定およびコピー数異常の評価を行い、一部については FISH 解析により染色体コピー数を確認しました。

解析対象は 4 症例由来の計 5 検体で、対象患者は全例男性、平均年齢は 57.5 歳でした。遺伝子変異解析では、2 症例 3 検体から *MEN1* 遺伝子変異が検出され、下垂体癌における反復性変異として存在しうることが示されました。また、コピー数解析では 2 症例 3 検体で全ゲノム規模の低倍数性が観察され、FISH 解析の結果から近半数体化と考えられる所見が確認されました。これらの結果から、下

垂体癌では全ゲノム規模の染色体不安定性と *MEN1* 遺伝子変異が分子病態に関与する可能性が示されました。

<今後の展開>

本研究は、症例数が限られる希少腫瘍を対象とした探索的研究であり、直ちに診断法や治療法として臨床応用できるものではありません。一方で、近半数体化を示す染色体不安定性と *MEN1* 遺伝子変異に着目することで、PitNET から下垂体癌へ進展する機序を理解する新しい視点となるかもしれません。

今後は、さらに症例を集積し、正常組織との比較を含む解析、トランスクリプトーム・エピゲノム・プロテオームなどの多層的なオミックス解析を進めることで、早期診断マーカーや治療標的の同定につながることを期待されます。

<用語解説>

- 1) 下垂体神経内分泌腫瘍 (PitNET) : 従来「下垂体腺腫」と呼ばれていた下垂体由来の腫瘍です。多くは良性に経過しますが、一部は再発・浸潤性増殖を示します。
- 2) 下垂体癌 : 下垂体由来の神経内分泌癌を指して用いられることのある用語です。下垂体腫瘍では、頭蓋脊髄腔内または全身への転移を伴う腫瘍を下垂体癌または **metastatic PitNET** (転移性 PitNET) と表現することがあります。本リリースでは、一般向けに「下垂体癌」としています。
- 3) 全エクソーム解析 (WXS) : ゲノムのうち、主にタンパク質をコードする領域 (エクソン) を網羅的に解析し、疾患に関わる遺伝子変異を調べる方法です。
- 4) 近半数体化 (near-haploidy) : 通常 2 セットある染色体の多くが 1 セットに近い状態となる染色体異常です。がん細胞における大規模な染色体不安定性を示す所見の一つです。
- 5) *MEN1* 遺伝子 : 多発性内分泌腫瘍症 1 型に関与する遺伝子として知られます。
- 6) 染色体不安定性 : がん細胞で染色体の数や構造が不安定になり、遺伝情報の増減や変化が蓄積しやすくなる状態です。腫瘍の進展や治療抵抗性に関与することがあります。

<発表雑誌>

Neuro-Oncology Advances

DOI : 10.1093/noonl/vdag146

公開日 : 2026 年 6 月 2 日 (Advance Access)

<論文タイトル>

Possible involvement of genome-wide near-haploidy and *MEN1* mutation in the molecular pathogenesis of pituitary carcinoma: Analysis by whole exome sequencing

<著者>

Satoru Kida, Takuma Nakashima, Satoshi Baba, Shinichiro Koizumi, Miho Yamashita, Sumihito Nobusawa, Chie Inomoto, Hiroyoshi Kino, Eiichi Ishikawa, Kazuhito Takeuchi, Tetsuya Nagatani, Ryuta Saito, Shingo Fujio, Ryosuke Hanaya, Joji Ishida, Shota Tanaka, Isao Date, Yasuyuki Kinoshita, Akira Taguchi, Yoshitaka Narita, Hiromichi Suzuki, and Kazuhiko Kurozumi

<研究グループ>

本研究は、浜松医科大学脳神経外科学講座を中心に、国内多施設から集積した下垂体癌症例を対象として、国立がん研究センター、浜松医科大学病理診断科、内分泌・代謝内科、群馬大学、東海大学、筑波大学、名古屋大学、日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院、鹿児島大学、岡山大学、広

島大学などとの共同研究として行われました。全エクソーム解析およびデータ解析は、国立がん研究センターの協力を得て実施しました。

<研究支援>

本研究は、浜松医科大学の研究費支援を受けて実施されました。

<本件に関するお問い合わせ先>

国立大学法人 浜松医科大学 脳神経外科学講座

〒431-3192 浜松市中央区半田山 1-20-1

教授 黒住 和彦

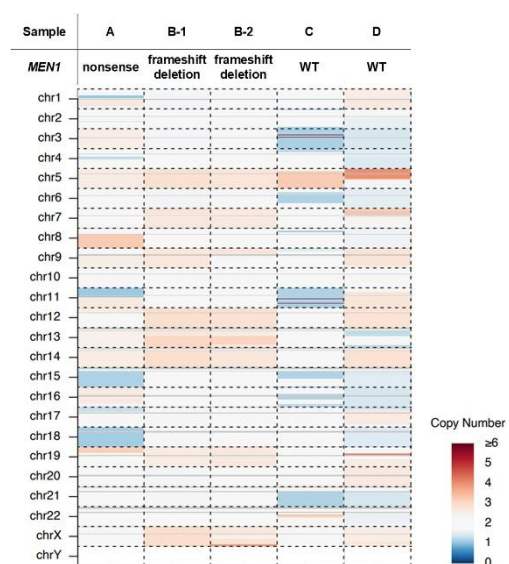
Tel : 053-435-2283

Fax : 053-435-2282

E-mail : kurozu20@hama-med.ac.jp

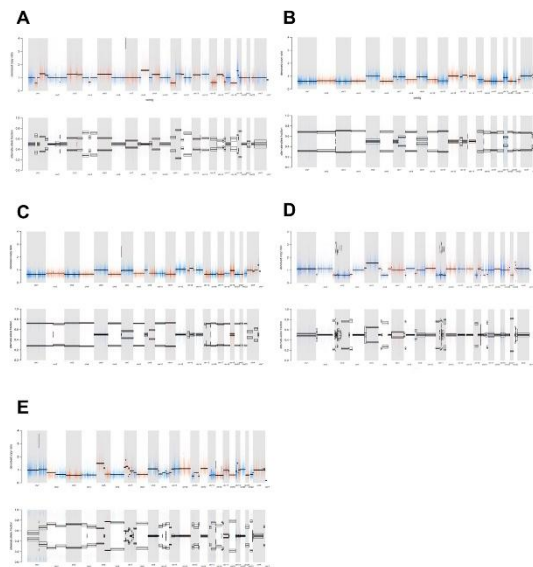
<参考図>

図 1 下垂体癌検体に認められた分子異常



5 つの腫瘍検体について、**MEN1** 遺伝子変異の有無と各染色体のコピー数の変化を一覧で示しています。複数の検体で **MEN1** 遺伝子変異が認められ、一部の検体では広い範囲にわたるコピー数の異常がみられました。

図 2：下垂体癌検体の染色体コピー数解析



5 つの腫瘍検体について、染色体ごとのコピー数の増減を示しています。下垂体癌 5 検体のうち 3 検体で、染色体数が全体的に減少する近半数体化（near-haploidy）が認められました。この所見は、下垂体癌の進展に染色体不安定性が関与する可能性を示しています。

下垂体癌症例の全エクソーム解析により、近半数体化を示す染色体不安定性と *MEN1* 遺伝子変異が、転移・悪性化に関わる可能性が示されました。