

## PTEN変異と血管奇形 PTEN mutation and vascular anomaly

自治医科大学血管内治療部

Department of Neuroendovascular Surgery, Jichi Medical University

難波克成、根本繁

Katsunari Namba, Shigeru Nemoto

Key words: PTEN, vascular anomaly, PTEN hamartoma tumor syndrome, Cowden syndrome, Lhermitte-Duclos disease, Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome, Proteus syndrome

PTEN (phosphatase and tensine homolog) 遺伝子は10番染色体長腕 (10q22-23) に存在するがん抑制遺伝子である。近年、PTEN遺伝子の生殖細胞系列変異が全身性に三胚葉由来の多発性過誤腫性病変を生じるいくつかの症候群の原因となっていることが明らかになり<sup>4</sup>、PTEN hamartoma tumor syndromeという新しい概念が提唱されるようになった。PTEN遺伝子変異が原因と考えられる病態にはCowden症候群、Lhermitte-Duclos病、Bannayan-Riley-Ruvalcaba症候群、Proteus症候群などが含まれている。これら症候群の主な表現型は、皮膚粘膜病変、過誤腫、高率な悪性腫瘍の合併であるが、全身の血管奇形も多くみられることが分かってきた。PTEN変異に認められる血管奇形の特徴について自験例を含め、overviewした。

### PTEN遺伝子

PTEN遺伝子は10番染色体長腕 (10q22-23) に存在し、PTEN蛋白の発現に参与する。PTEN蛋白は脂質脱リン酸化酵素、蛋白脱リン酸化酵素の両方の活性をもち、さまざまな経路を介して細胞内信号伝達を制御している。特にホスファチジルイノシトール3-キナーゼ (PI3K) - Akt経路においてホスファチジルイノシトール3リン酸 (PIP3) を脱リン酸化することにより、下流のAktやmTOR (mammarian target of rapamycin) の活性を負に制御し、がん抑制作用を示す。PTEN蛋白の減少で多くの蛋白のリン酸化が亢進し、細胞増殖、血管新生、細胞遊走などが亢進する (Fig. 1) <sup>2,6</sup>。

Figure 1 PI3K/Akt/mTOR pathway  
PTEN蛋白の減少でAkt → mTOR系が亢進し、細胞増殖、血管新生、細胞遊走などが亢進する。

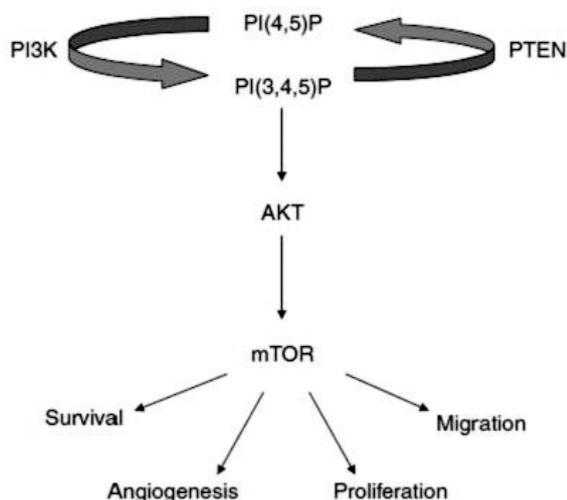
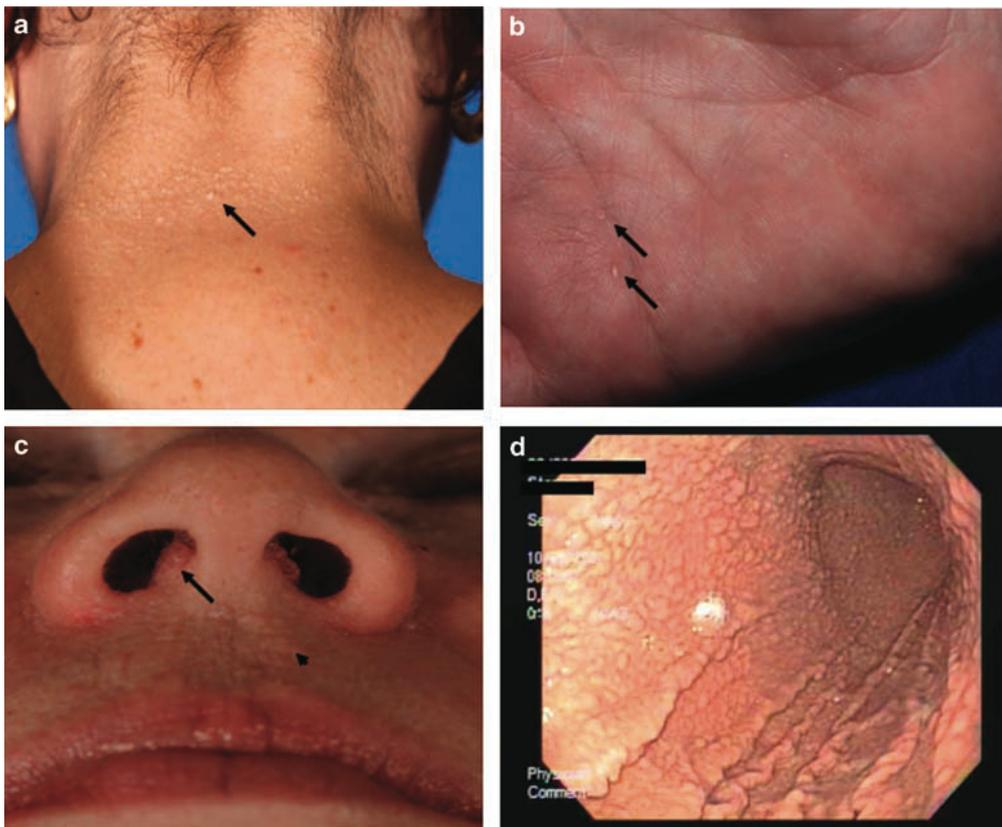


Figure 1 Schematic representation of the PI3K/Akt/mTOR pathway.

Namba

## Cowden症候群<sup>2,6</sup>

Cowden症候群は全身性の過誤腫病変を認める常染色体優性遺伝性疾患で、約80%にPTEN遺伝子の生殖細胞系列変異が認められる。過誤腫は全ての器官に認められるが、特に皮膚粘膜と消化管に多い。皮膚粘膜病変は顔面の外毛根鞘腫、四肢末端部の角化症、口腔粘膜の乳頭腫が多く、30歳までにほぼ全例に認められる (Fig. 2) <sup>2</sup>。消化管過誤腫はポリープの形とることが多く、全消化管にわたって多発性に認められる (Fig. 2)。良性甲状腺病変は75%に認められ、腺腫、過誤腫、multinodular goiter、橋本病を呈することが多い。50%の罹患女性に乳房病変が認められ、広範囲かつ両側性に存在する場合がある。また、罹患女性の約半数は30歳までに子宮筋腫やfibroidを発症する。この他、脂肪腫、線維腫、血管異常、大頭症も高率に認められる。



Cowden症候群罹患患者は乳房、甲状腺、子宮内膜の悪性腫瘍を発症するリスクが一般健康人と比較して高い。罹患女性の乳がん発症率は50%であり、一般健康人の11%より高率である。若年発症 (平均36-46歳) でinvasive ductal adenocarcinomaが多い。甲状腺がん発症率は罹患患者の10%に対し、一般健康人は1%である。組織はfollicular carcinomaが多く、papillary thyroid cancerもみられる。子宮内膜がんは罹患女性の5-10%に発症するとされている。この他、悪性黒色腫、腎細胞がん、グリオーマ合併も報告されている。

診断はNational Cancer Comprehensive Networkで公開され、pathognomonic criteriaとして成人型Lhermitte-Duclos病、皮膚粘膜病変 (顔面の外毛根鞘腫、四肢末端部の角化症、口腔粘膜の乳頭腫) があげられている。大基準として乳がん、甲状腺がん、大頭症、子宮内膜がん、小基準としてその他の甲状腺病変、精神発達遅滞、消化管過誤腫、脂肪腫、乳房fibrocystic disease、子宮fibroids、線維腫、泌尿・生殖器腫瘍、奇形があげられ、この組み合わせで診断が行われる (Table 1)。

Table 1. International Cowden Consortium Diagnostic Criteria

<i>Pathognomonic criteria</i>	<i>Major criteria</i>	<i>Minor criteria</i>
成人型Lhermitte-Duclos病	乳がん	その他甲状腺病変 (adenoma, multinodular goiter)
皮膚粘膜病変：	甲状腺がん（特にfollicular）	精神発達遅滞 (IQ≤75)
顔面外毛根鞘腫	大頭症	消化管過誤腫
四肢角化症	子宮内膜がん	脂肪腫
線腫様病変		乳房fibrocystic disease
		子宮fibroids
		線維腫
		泌尿・生殖器腫瘍、奇形

診断：

皮膚粘膜病変

- ・ 顔面丘疹6個以上（うち外毛根鞘腫3個以上）
- ・ 顔面丘疹＋口腔粘膜乳頭腫
- ・ 口腔粘膜乳頭腫＋四肢角化症
- ・ 四肢角化症6ヶ所以上

Major criteria 2つ以上

Major criteria 1つ＋minor criteria 3つ

Minor criteria 4つ

## Lhermitte-Duclos病

成人型小脳異形成神経節細胞腫はCowden症候群の1表現型と考えられている。Zhou<sup>12</sup>らは成人型Lhermitte-Duclos病に罹患した15患者のPTEN変異を調べ、100%に変異を認めた。

## Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS) 症候群<sup>2,10</sup>

大頭症、良性過誤腫、男性では亀頭部の色素沈着、脂肪腫、血管腫、精神発達遅滞を主徴とする症候群で、約60%にPTEN遺伝子の生殖細胞系列変異を認める。Cowden症候群とBRRSは表現型が異なっても、全く同じ遺伝子変異を示す場合があり、この2つの症候群は表現型が異なるのみの同一疾患とする概念が提唱されている。BRRSの明確な診断基準は存在しないが、Marsh<sup>3</sup>らは大頭症、脂肪腫、血管腫、陰茎の色素沈着のうち3つを認めた場合にBRRSの臨床的診断とした。Paris<sup>5</sup>らは大頭症、過誤腫（脂肪腫、血管腫、消化管ポリープのいずれか）、陰茎の色素沈着のうち2つを認めたときに診断可能であるとしている。Cowden症候群と同様にがん発生（乳がん、甲状腺がんなど）のリスクがあると考えられている。

Namba

## Proteus症候群

Moasic growth dysregulation (進行性、非対称性、非均整なovergrowth) を特徴とする非常に稀で多様性を示す症候群である。Proteus症候群とPTEN遺伝子の生殖細胞系列変異との関係は、関係あるとする報告<sup>7,11</sup>とそうでない報告とがあり<sup>1,9</sup>、議論の分かれるところである。Cerebriform connective tissue nevi、表皮性母斑、解剖学的に関連性のない種々な器官の進行性かつ非均整な過成長、脂肪組織沈着、子宮cystadenoma、耳下腺腺腫、血管奇形、肺嚢胞、顔面奇形などが認められる。

PTEN遺伝子変異と関連症候群のまとめをTable 2に示す。

Table 2. PTEN hamartoma tumor syndromes

Syndrome	PTEN mutation	Clinical manifestation	Associated malignancy
Cowden syndrome	80%	外毛根鞘腫、皮膚粘膜乳頭腫、巨頭症	乳房、甲状腺、子宮内膜
Lhermitte-Duclos disease	83%	失調、脳圧亢進	なし
Bannayan-Riley-Ruvalcava syndrome	60%	巨頭症、精神発達遅滞、消化管過誤腫、脂肪腫、血管腫、亀頭の色素沈着	なし
Proteus syndrome	??	奇形、tissue overgrowth, epidermal nevi, hyperostosis	なし

## PTEN変異と血管奇形 (vascular anomaly) <sup>8</sup>

2007年にTanらはPTEN変異にみられるvascular anomaly について詳細な検討を行い、以下のような特徴を報告した。

PTEN変異の認められた26患者のうち、14患者 (54%) に血管奇形を認め、そのうち5例 (57%、5/14) はmultipleであった。血管奇形の86%はfast-flowであり、draining veinのfocal segmental dilatation を伴っていることが特徴的であった (Fig. 4) <sup>8</sup>。

血管奇形の92%は異所性脂肪沈着を伴ったが、脂肪沈着は頭蓋内血管奇形には合併しなかった (Fig. 3) <sup>8</sup>。血管奇形の筋肉内への浸潤を85% (11/13) 認め、筋肥大もしばしば伴った (Fig. 3) 。

造影脳MRIを施行した患者の89% (8/9) にdevelopmental venous anomaly (DVA) を認めた (Fig. 4) 。DVAを認めた患者のうち、4名はDVA以外の血管奇形を認めなかった。DVA患者の1名は硬膜動静脈瘻とsinus pericraniiを伴っていた。

Fast-flow vascular anomalyあるいは多発性のDVAを認める場合、異所性脂肪沈着、筋肥大、流出静脈の異常拡張を伴うような血管奇形がみられる場合はPTEN遺伝子変異を疑い、頭囲計測、皮膚科的精査を行うべきである。PTEN遺伝子変異が確定された場合は悪性腫瘍合併の頻度が高いため、適切なスクリーニングを継続する必要がある、と結論としている。

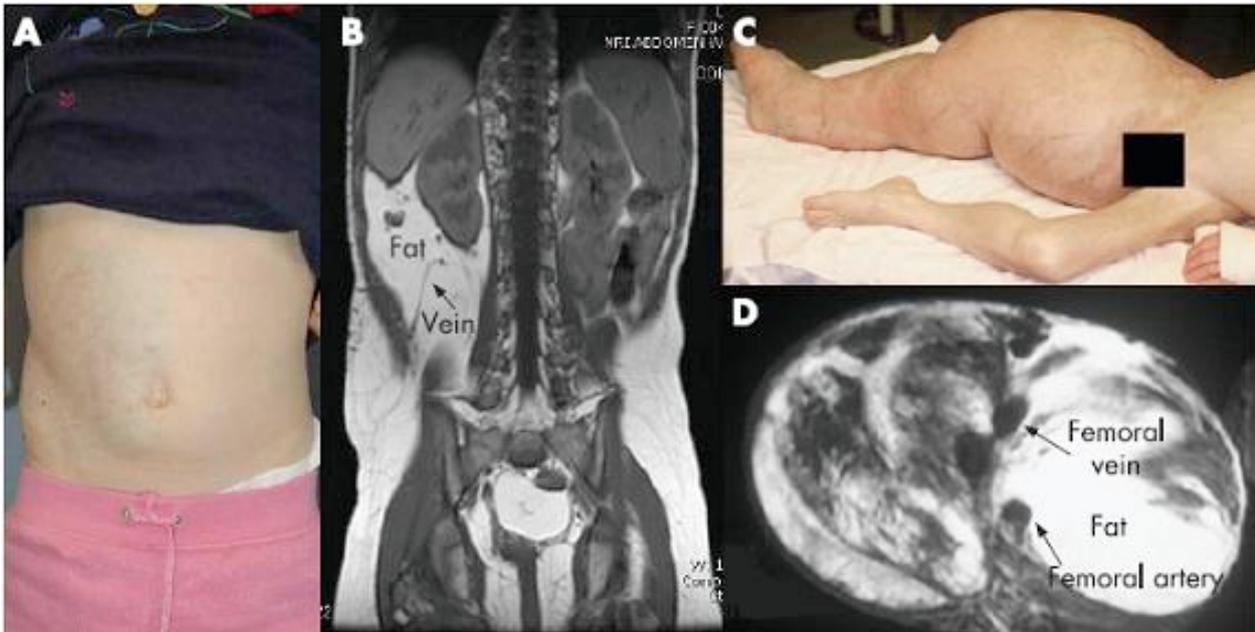


Figure 3

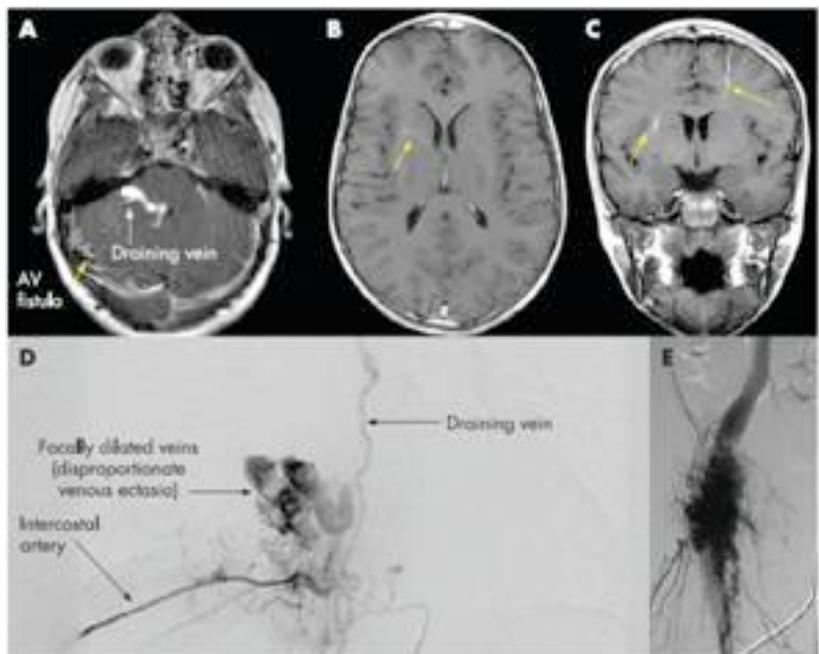
A, B: 右腹部の腫瘤にて来院。皮膚に淡赤-青色の色調変化あり。腹部MRIではfast-flow病変と拡張した流出静脈（矢印）、過剰な脂肪組織を認める。

C, D: 右下肢の血管奇形と表皮母斑。下肢MRIでは過剰な脂肪組織を認める。

Figure 4

A, B, C: 頭蓋内血管奇形。硬膜動静脈瘻と多発性のdevelopmental venous anomaly（矢印）がみられる。

D, E: Paraspinal (D) と右下肢 (E) arteriovenous malformationの血管撮影。流出静脈の著明な拡張が特徴的である。



## References:

1. Biesecker LG, Rosenberg MJ, Vacha S et al.: PTEN mutations and Proteus syndrome. *Lancet* 2002; 358: 2079-2080.
2. Blumenthal GM, Dennis PA: PTEN hamartoma tumor syndromes. *Eur J Hum Genet* 2008; 16:1289-1300.
3. Marsh DJ, Coulon V, Lunetta KL et al.: Mutation spectrum and genotype-phenotype analysis in Cowden disease and Bannayan-Zonana syndrome, two hamartoma syndromes with germline PTEN mutation. *Hum Mol Genet* 1998; 7:507-515.
4. Marsh DJ, Kum JB, Lunetta KL et al.: PTEN mutation spectrum and genotype-phenotype correlations in Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome suggest a single entity with Cowden syndrome. *Hum Mol Genet* 1999; 8:1461-1472.
5. Parisi MA, Dinulos MB, Leppig KA et al.: The spectrum and evolution of phenotypic findings in PTEN mutation positive cases of Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. *J Med Genet* 2001; 38:52-58.
6. Sawada T: Cowden syndrome. *The Journal of Pediatric Practice* 2009; 72 suppl.:285.
7. Smith JM, Kirk EP, Theodosopoulos G et al.: Germline mutation of the tumour suppressor PTEN in Proteus syndrome. *J Med Genet* 2002; 39:937-940.
8. Tan WH, Baris HN, Burrows PE et al.: The spectrum of vascular anomalies in patients with PTEN mutations: implications for diagnosis and management. *J Med Genet* 2007; 44:594-602.
9. Thiffault I, Schwartz CE, Der Kaloustian V, et al.: Mutation analysis of the tumor suppressor PTEN and the glypican 3 (GPC3) gene in patients diagnosed with Proteus syndrome. *Am J Med Genet* 2004; 130:123-127.
10. Ushijima K: Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. *The Journal of Pediatric Practice* 2009; 72 suppl.:280.
11. Zhou X, Hampel H, Thiele H, et al.: Association of germline mutation in the PTEN tumor suppressor gene and Proteus and Proteus-like syndromes. *Lancet* 2001; 358:210-211.
12. Zhou XP, Marsh DJ, Morrison CD et al.: Germline inactivation of PTEN and dysregulation of the phosphoinositol-3-kinase/Akt pathway cause human Lhermitte-Duclos disease in adults. *Am J Hum Genet* 2003; 73:1191-1198.