

アロマターゼ過剰症

ー 女性化乳房と性成熟障害をまねく希少疾患 ー

(独)国立成育医療研究センター分子内分泌研究部 部長 深見真紀

はじめに

アロマターゼは、アンドロゲンからエストロゲンへの変換を触媒する P450 酵素である(1)。アロマターゼは、15q21 に位置する *CYP19A1* によってコードされている(1)。2003年 Shozu らによって、アロマターゼ酵素活性の亢進がアロマターゼ過剰症という常染色体優性遺伝疾患を招くことが見出された(2)。アロマターゼ過剰症男性患者では、乳房腫大(女性化乳房)、ゴナドトロピン分泌障害、骨年齢促進と最終身長低下などの症状が認められる(2-4)。女性化乳房患者の一部には、アロマターゼ過剰症患者が含まれていると推測される。女性患者は大部分が無症状であると推測されるが、一部の症例では巨大乳房や月経異常が報告されている(3,4)。

アロマターゼ過剰症の原因は、15番染色体上の *CYP19A1* およびその周辺のゲノム領域の微細構造異常である(2-5)。本症のゲノム構造異常は、*CYP19A1* のコピー数増加、もしくは、*CYP19A1* による広範囲発現性プロモーターの獲得を介して *CYP19A1* の過剰発現を招く。本症に対する治療法は確立されていないが、anastrozole などのアロマターゼ阻害剤が有効であると推測される(2,4)。本稿では、アロマターゼ過剰症の疾患成立機序と臨床像に関する最近の知見を概説する(6)。

アロマターゼ過剰症患者の臨床症状

現在までに、15家系30例の遺伝学的異常が確認されたアロマターゼ過剰症男性患者が報告されている(2-9)。発端者は全例、前思春期もしくは思春期からの女性化乳房によって見出された。その他の臨床症状としては、精巣容量の低下やうすい体毛など軽度男性化不全、および、骨年齢促進と最終身長低下が認められた。本症患者の症状は、アロマターゼ酵素活性の亢進によるエストロゲン過剰産生によって説明される。事実、患者の皮膚線維芽細胞では、*CYP19A1* 過剰発現とアロマターゼ酵素活性の亢進が確認

されている(4)。なお、これらの患者における出生時の外性器形成と妊孕性は正常であった。また、これまで性同一性障害を認めた本症患者の報告はない。

女性患者の臨床症状はこれまで充分検討されていない。大部分の症例は無症状であると推測される。一部の女性患者では、巨大乳房、思春期早発、月経不順、最終身長の低下が報告されている(3,4,8,9)。

アロマターゼ過剰症患者の内分泌所見

本症男性患者に特徴的な内分泌所見は、FSH 優位のゴナドトロピン分泌不全である(4)。FSH は基礎値低値であり、GnRH 負荷に対し無反応である。一方、LH は基礎値正常で、GnRH への反応は高反応から低反応までさまざまである。血中テストステロン (T) は正常もしくは軽度低値、エストラジオール (E2) は正常もしくは高値である。血中 E2/T 比、および、エストロン (E1) は著明高値である。性ホルモン値異常の程度は遺伝子変異の種類によって異なるが、ゴナドトロピン分泌不全の程度は全患者でほぼ同等である。本症患者のゴナドトロピン分泌不全は、視床下部一下垂体系に対するエストロゲンのネガティブフィードバック作用によって説明される。全患者で明らかな FSH 分泌不全が認められることから、比較的軽度の循環血中エストロゲン増加が、下垂体における FSH 分泌を著明に抑制することが示唆される。

重要な点としてわれわれは、乳房腫大と著明な成長率増加を認める前思春期および思春期早期の患者 2 例において、血中 E2 が測定感度以下であることを見出している(9)。また Shozu らは、5 歳前後から乳房腫大を認めた患者を報告している(2)。これらの結果から、思春期前の患者の臨床症状の成立には、性腺における T から E2 への変換亢進の寄与が少ないことが示唆される。前思春期および思春期早期のアロマターゼ過剰症患者では、アンドロステンジオンなどの副腎由来アンドロゲンがアロマターゼの基質として利用される可能性がある。この仮説は、adrenarche (副腎ステロイドの産生増加) が思春期の数年前から生じること(10)、および、アロマターゼ過剰症患者では血中 E1 (アンドロステンジオンからアロマターゼによって変換されるエストロゲン) がきわめて高値であること(4)に基づく。

アロマターゼ過剰症の遺伝子異常

アロマターゼ過剰症の原因は、15q21領域のヘテロ結合性ゲノム微細構造異常である。これまでに本症患者において12種類の染色体異常、すなわち、2種類の重複、4種類の欠失、2種類の逆位、4種類の複雑構造異常が同定されている(図1)(2-9)。これらのうち重複は、*CYP19A1* 翻訳領域またはプロモーター領域を包含しており、*CYP19A1* の転写効率を増加させると推測される。そのほかの異常は、*CYP19A1* 翻訳領域と隣接する遺伝子のプロモーターが結合したキメラ遺伝子を形成する。後者に関しては、少なくとも6つの遺伝子、すなわち *DMXL2*, *CGNL1*, *TLN2*, *MAPK6*, *SEMA6D*, *TMOD3* が *CYP19A1* に対して潜在性プロモーターを提供することが確認されている。これらの遺伝子はすべて広範性発現を示すことから、キメラ遺伝子の形成はアロマターゼの広範性発現を招くと推測される。これまでにヒト先天疾患の発症メカニズムとして、このような多様なゲノム構造異常に起因する遺伝子過剰発現は知られていない。

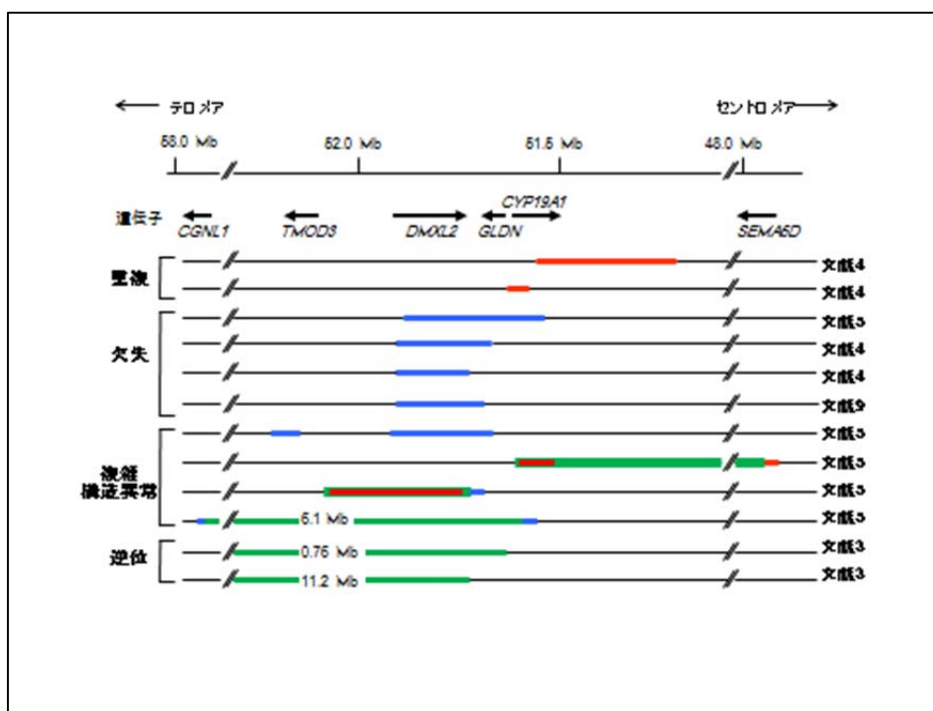


図 1

アロマターゼ過剰症患者において同定されたゲノム構造異常
(文献 5, 9 より引用・改変)

切断点近傍に位置する主要遺伝子の位置と各症例の構造異常を示す。
赤線は重複、青線は欠失、緑線は逆位を表す。

なお、*CYP19A1* 周辺に 12 種類のゲノム構造異常が同定されたことから、この染色体領域はゲノム再構成の好発点である可能性が示唆される。これまでの研究から、アロマターゼ過剰症のゲノム構造異常には複数のメカニズムが関与することが明らかとなっている(5)。第1は、非対立遺伝子間相同組みかえ (non-allelic homologous recombination) であり、これは反復配列間の組み換え異常によって生じる(11)。第2は、非相同末端結合 (non-homologous end-joining) であり、これは2重鎖DNAが切断された際の修復エラーに起因する(11)。第3は数塩基の共通配列 (microhomology) を介したDNA複製時の異常である(12)。なお、切断点周辺の塩基配列の解析から、アロマターゼ過剰症のゲノム構造異常の多くはパリンドロームや反復配列など既知のゲノム再構成誘導モチーフとは無関係であることが示唆された(5,13,14)。また、一般にゲノム再構成は後期複製領域に好発することが知られているが(15)、*CYP19A1* 周辺は早期複製領域であった(5)。したがって、15q21 領域のゲノム構造異常の発生には、何らかの未知の因子が関与していると推測される。

遺伝子型—表現型関連

アロマターゼ過剰症患者の乳房腫大や骨年齢促進の程度は、当該患者のゲノム構造異常の種類によって決定される(図2)(4)。第1に、重複陽性患者はキメラ遺伝子陽性患者に比較して軽度の臨床症状を示す。これは、重複患者では本来の*CYP19A1* 発現領域に限局した過剰発現が生じるのに対し、キメラ遺伝子形成は広範な組織における*CYP19A1* 過剰発現を招くことに一致する。第2に、キメラ遺伝子陽性患者の中では *DMXL2-CYP19A1* 遺伝子を有する患者が軽度の症状を呈する。これは、*DMXL2* 遺伝子のエクソン1にはスタートコドン(ATG)が存在するが、他の5遺伝子のエクソン1はすべて非翻訳領域であることによって説明可能である。*DMXL2-CYP19A1* 遺伝子を有する患者では、*DMXL2* 遺伝子プロモーターから形成される無機能蛋白と *CYP19A1* プロモーターから形成されるアロマターゼ蛋白の両者が存在するが、そのほかのキメラ遺伝子を有する患者では効率よくアロマターゼ蛋白のみが形成されると推測される。このほか、プロモーターと *CYP19A1* のゲノム上の物理的距離など、他の因子も本症の重症度の差に関与している可能性がある。

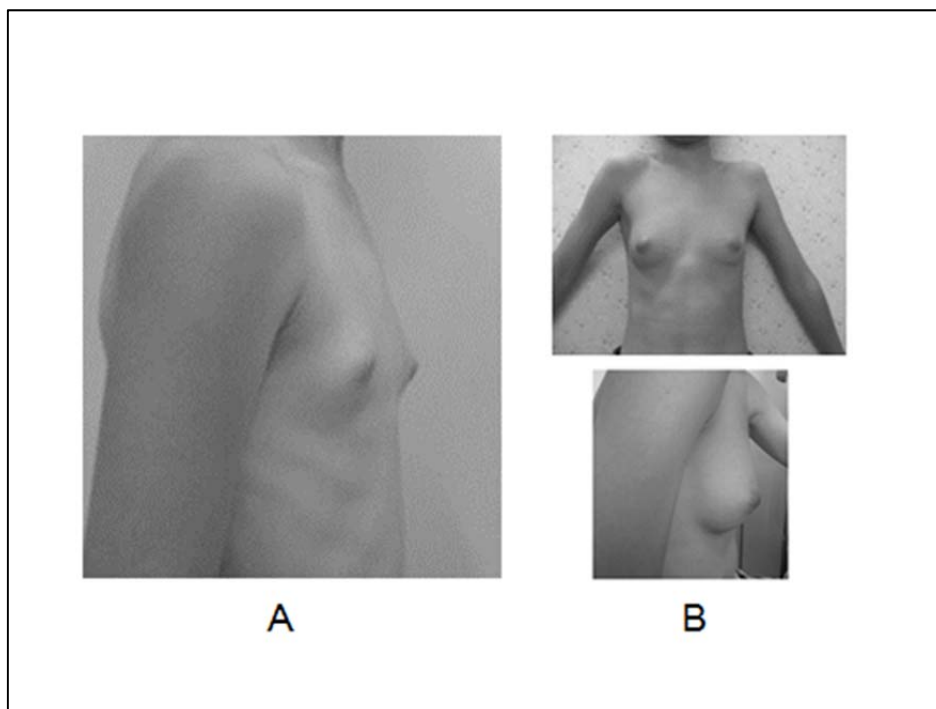


図 2

アロマターゼ過剰症の臨床症状（文献 5,9 より引用・改変）
重複を有する症例（A）では、欠失を有する症例（B）より軽度の乳房腫大を認める。

アロマターゼ過剰症の診断と治療

アロマターゼ過剰症患者は通常、前思春期または思春期からの乳房腫大によって見出される（図 2）(2-9)。本症は、従来原因不明とされている女性化乳房症患者の一部を占めると予想される。なお、常染色体優性遺伝形式の女性化乳房を示す疾患は本症の他には知られていないため、家族歴の聴取は本症の診断に有用である。一方、本症では孤発例も多いことに注意する必要がある。また、常染色体優性遺伝形式が明確でない家族性女性化乳房症では、アンドロゲン受容体異常症など他の遺伝子異常や環境要因に起因する病態を鑑別する必要がある(16,17)。アロマターゼ過剰症は、FSH 分泌不全や E1 高値、もしくは骨年齢促進を合併する女性化乳房患者においてとくに考慮すべきである。なお、アロマターゼ過剰症のゲノム微細構造異常は通常の染色体検査では同定不可能であり、本症の遺伝子診断にはアレイ comparative genomic hybridization や mRNA の解析などの特殊検査が必要である。

現在、アロマターゼ過剰症に対する統一された治療法はない。本症は、生命予後良好で妊孕性が保持される疾患であるため、軽度の症例は必ずしも医学的介入を必要としない。一方、重度の乳房腫大、性腺機能低下、最終身長低下は、患者のQOL低下を招くことがある。重度の女性化乳房に対してしばしば外科的治療が行われている。外科的治療は症状の改善にきわめて効果的であるが、肥厚性瘢痕などの合併症を招くことがある(18)。また外科的治療は、内分泌異常や骨年齢促進の改善効果はない。

薬物治療として、これまで数例に対してアロマターゼ阻害剤である anastrozole が使用されている (2,4)。anastrozole は、これまでに治療されたアロマターゼ過剰症患者全例において乳房腫大とホルモン値の改善に効果的であった。重複例と欠失例では 1 mg/day の量で数カ月以内に症状の改善が認められ、逆位例では 2-4 mg/day が必要であったと報告されている (2,4)。これまでには、明らかな副作用の報告はない。一方、anastrozole は、主として乳がん女性患者の治療に使用されている薬剤であり、小児における安全性は確立されていない。この薬剤の長期安全性は不明である。したがって本症の薬物治療に関しては、今後の検討が必要である。

結語

アロマターゼ過剰症は、ゲノム微細構造異常による遺伝子過剰発現に起因するまれな常染色体優性遺伝疾患である。本症は、女性化乳房を呈する男性の鑑別診断として考慮すべき病態の1つである。本症に特徴的所見として、常染色体優性遺伝の家族歴、特徴的内分泌所見、骨年齢促進が挙げられる。本症の頻度や臨床スペクトラムの解明、および、本症の治療法の確立には、さらなる研究が必要である。

謝辞

本研究に関してご指導いただきました千葉大学生水真紀夫教授、浜松医大緒方勤教授、ならびに下記の臨床医の先生に感謝いたします。

阿部修治先生、稲垣朱実先生、大津成之先生、大山建司先生、神崎晋先生、佐野友昭先生、高木博史先生、長崎啓祐先生、西垣敏紀先生、花木啓一先生、堀川玲子先生、横谷進先生、Drs. G. Binder, K. A. Brown, S. E. Bulun, H. Burger, E. R. Simpson, H. Vollbach, M. Wabitsch.

文献

1. Bhasin S. Testicular disorders. In: Kronenberg HM, Melmed M, Polonsky KS, Larsen PR, eds. Williams textbook of endocrinology. 11th ed. Philadelphia: Saunders, 2011;645-699
2. Shozu M, Sebastian S, Takayama K, Hsu WT, Schultz RA, Neely K, Bryant M, Bulun SE. Estrogen excess associated with novel gain-of-function mutations affecting the aromatase gene. *N Engl J Med* 2003;348:1855-1865
3. Demura M, Martin RM, Shozu M, Sebastian S, Takayama K, Hsu WT, Schultz RA, Neely K, Bryant M, Mendonca BB, Hanaki K, Kanzaki S, Rhoads DB, Misra M, Bulun SE. Regional rearrangements in chromosome 15q21 cause formation of cryptic promoters for the CYP19 (aromatase) gene. *Hum Mol Genet* 2007;16:2529-2541
4. Fukami M, Shozu M, Soneda S, Kato F, Inagaki A, Takagi H, Hanaki K, Kanzaki S, Ohyama K, Sano T, Nishigaki T, Yokoya S, Binder G, Horikawa R, Ogata T. Aromatase excess syndrome: identification of cryptic duplications and deletions leading to gain of function of CYP19A1 and assessment of phenotypic determinants. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1035-1043
5. Fukami M, Tsuchiya T, Vollbach H, Brown KA, Abe S, Ohtsu S, Wabitsch M, Burger H, Simpson ER, Umezawa A, Shihara D, Nakabayashi K, Bulun SE, Shozu M, Ogata T. Genomic Basis of Aromatase Excess Syndrome: Recombination- and Replication-Mediated Rearrangements Leading to CYP19A1 Overexpression. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E2013-2021
6. Fukami M, Miyado M, Nagasaki K, Shozu M, Ogata T. Aromatase Excess Syndrome: A Rare Autosomal Dominant Disorder Leading to Pre- or Peri-pubertal Onset Gynecomastia. *Pediatr Endocrinol Rev* 2013 (in press)
7. Binder G, Iliev DI, Dufke A, Wabitsch M, Schweizer R, Ranke MB, Schmidt M. Dominant transmission of prepubertal gynecomastia due to serum estrone excess: hormonal, biochemical, and genetic analysis in a large kindred. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:484-492
8. Martin RM, Lin CJ, Nishi MY, Billerbeck AE, Latronico AC, Russell DW, Mendonca BB. Familial hyperestrogenism in both sexes: clinical, hormonal, and molecular studies of two siblings. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3027-3034
9. Shihara D, Miyado M, Nakabayashi K, Shozu M, Ogata T, Nagasaki K, Fukami M. Aromatase excess syndrome in a family with upstream deletion of CYP19A1. *Clin Endocrinol* 2013 (in press)

10. Tung YC, Lee JS, Tsai WY, Hsiao PH. Physiological changes of adrenal androgens in childhood. *J Formos Med Assoc* 2004;103:921-924
11. Lupski JR, Stankiewicz P. Genomic disorders: molecular mechanisms for rearrangements and conveyed phenotypes. *PLoS Genet* 2005;1:e49
12. Hastings PJ, Ira G, Lupski JR. A microhomology-mediated break-induced replication model for the origin of human copy number variation. *PLoS Genet* 2009;5:e1000327
13. Gu W, Zhang F, Lupski JR. Mechanisms for human genomic rearrangements. *Pathogenetics* 2008;1:4
14. Shaw CJ, Lupski JR. Implications of human genome architecture for rearrangement-based disorders: the genomic basis of disease. *Hum Mol Genet* 2004;13:R57-64
15. Koren A, Polak P, Nemesh J, Michaelson JJ, Sebat J, Sunyaev SR, McCarroll SA. Differential relationship of DNA replication timing to different forms of human mutation and variation. *Am J Hum Genet* 2012;91:1033-1040
16. Nordt CA, DiVasta AD. Gynecomastia in adolescents. *Curr Opin Pediatr* 2008;20:375-382
17. Hellmann P, Christiansen P, Johannsen TH, Main KM, Duno M, Juul A. Male patients with partial androgen insensitivity syndrome: a longitudinal follow-up of growth, reproductive hormones and the development of gynecomastia. *Arch Dis Child* 2012;97:403-409
18. Lawrence SE, Faught KA, Vethamuthu J, Lawson ML. Beneficial effects of raloxifene and tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia. *J Pediatr* 2004;145:71-76