

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

副腎ホルモン産生異常に関する調査研究

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 藤 枝 憲 二

平成18年 3 月

目次

I.	序文	1
II.	研究班構成員名簿	2
III.	総括研究報告書	3
	旭川医科大学小児科 主任研究者 藤枝憲二	
IV.	分担研究報告書	
(1)	副腎発生・分化、ステロイド合成	
1.	P450 oxidoreductase (POR) 異常症	7
	旭川医科大学小児科 藤枝憲二、向井徳男 北海道大学大学院医学研究科小児科 田島敏広	
2.	尿ステロイドプロファイルによる P450 oxidoreductase 異常症の 生化学的診断	14
	慶応義塾大学医学部小児科 長谷川奉延 慶応大学医学部中央臨床検査部 本間桂子	
3.	副腎皮質の発生初期過程に関する解析	23
	自然科学研究機構基礎生物学研究所性差生物学 諸橋憲一郎	
4.	ステロイドホルモンレセプターの 転写制御メカニズムの解明に関する研究	26
	東京大学分子細胞生物学研究所核内情報 加藤茂明	
5.	塩誘導性キナーゼ (SIK) 機能不全時の ステロイド合成酵素の発現異常	31
	大阪大学大学院生命機能研究科細胞ネットワーク 岡本光宏	

6. StAR 蛋白質のステロイドホルモン産生における ステロイドスルファターゼ関与の可能性.....	38
北海道大学大学院医学研究科分子医科学 菅原照夫	
7. 副腎における HDL 受容体 CLA-1 の転写調節機構.....	43
香川大学医学部内分泌・代謝内科 村尾孝児、井町仁美、曹 聞銘、郁 暁、高原二郎、石田俊彦	
8. 内分泌攪乱物質アトラジンによる SF-1 依存性副腎性アロマターゼ転写活性化機構	50
九州大学大学院医学研究院病態制御内科 柳瀬敏彦、范 吳強 基礎生物学研究所性差生物学研究部門 小松朋子、諸橋憲一郎 九州大学大学院医学研究院病態制御内科 高柳 涼一 九州大学大学院医学研究院 名和田新	

(2) グルココルチコイド

9. 胎生期を起点としたメタボリックシンドローム発症と 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase による組織特異的なグルココルチコイド代謝について ～糖尿病合併妊娠モデルを中心に～.....	58
浜松医科大学小児科 大関武彦、藤澤康子、中川祐一、中西俊樹	
10. ヒト骨芽細胞におけるグルココルチコイドによる Wnt シグナルの抑制機構	65
九州大学大学院医学研究院老年医学 高柳涼一、大中佳三、河手久弥	
11. GR 発現量からみたグルココルチコイド抵抗性獲得機構の解析.....	70
大阪大学大学院医学系研究科内分泌・代謝内科学 笠山宗正、大月道夫	
12. HEXIM1 による GR 機能制御に関する研究	74
東京大学医科学研究所先端医療研究センター免疫病態分野 田中廣壽	

(3) アルドステロン

13. アルドステロンによる MDM2 遺伝子を介するヒト血管平滑筋細胞の増殖と
その臨床的意義に関する研究…………… 79
東北大学大学院医学系研究科病理診断学
笹野公伸
14. ラット肥大心筋における蛋白の発現と
アルドステロンブロッカーの影響…………… 85
福井大学医学部病態制御医学 (第三内科)
宮森 勇、范 春元、河合康幸
15. 脳虚血におけるアルドステロンの意義と
アドレノメジュリンの治療的効果…………… 88
京都大学大学院医学研究科内分泌代謝内科
伊藤 裕、宮下和季、小山田尚史
16. アルドステロン産生腺腫における
組織レニン・アンジオテンシン系の病態生理学的役割…………… 91
金沢大学大学院医学系研究科血管分子遺伝学 (第2内科)
武田仁勇、織田展成、米田 隆
17. 原発性アルドステロン症の有効な診断方法の検討
：経口食塩負荷試験の有用性…………… 96
慶應義塾大学保健管理センター
柴田洋孝
18. CT 画像陰性の原発性アルドステロン症に関する検討…………… 102
横浜労災病院内分泌・代謝内科
西川哲男、斉藤 淳、平山 翠、松澤陽子、伊藤 謙、伊藤浩子

(4) 副腎腫瘍、DHEA

19. Disabled-2 の副腎皮質における機能と副腎腺腫での発現…………… 109
岐阜大学大学院医学系研究科内分泌代謝病態学
宗 友厚、諏訪哲也、村松 学、武田 純
20. 副腎偶発腫瘍の全国調査 —診断・治療指針の作成—…………… 113
東邦大学医学部内科学糖尿病・代謝・内分泌科
上芝 元、一城貴政、山本奈津子、廣井直樹

21. Dehydroepiandrosterone (DHEA)の抗糖尿病作用に関する研究	119
横浜市立大学医学部分子内分泌・糖尿病内科 寺内康夫、青木一孝	
(5) 副腎移植・再生	
22. 副腎皮膜移植による皮質再生のメカニズムの検討に関する研究.....	124
北海道大学大学院医学研究科小児科 田島敏広	
23. 骨髄幹細胞からのステロイド産生細胞の作製に関する研究.....	129
福井大学医学部分子生体情報学 宮本 薫	
V. 会議記録	
平成17年度研究報告会プログラム.....	133
VI. 研究成果の刊行に関する一覧表	140

I. 序 文

厚生労働省科学研究費補助金による難治性疾患克服研究事業の「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」班は、主任研究者として名和田新教授の下で昨年度までの3年間で終了しました。今後3年間の予定で伝統ある本研究班の主任研究者を担当し、研究を継続させて頂くこととなりました。

研究の方向性としてはこれまでの研究を継続し、さらに発展させることを目指しており、以下の項目に重点を注いでいきたいと考えております。

- 1) 副腎発生・分化、ステロイド合成：先天性副腎過形成、先天性副腎低形成
- 2) 副腎腫瘍
- 3) アルドステロン：原発性アルドステロン症
- 4) ステロイド受容体：ステロイドホルモン不応症
- 5) 副腎再生

これらの研究領域を専門にご活躍の先生方にお願ひし、分担研究者6名と研究協力者16名を構成員とさせていただきました。これまでに培われてきた研究内容を引き継いでいくと同時に、更なる発展を目指す研究班を考えております。

平成17年12月15日(木)に「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」班の研究報告会を東京で開催いたしました。研究班発足初年度にして多くの成果が挙げられました。

新しくスタートさせていただいた研究班の目標に向かってご尽力いただきました分担研究者ならびに研究協力者の方々に心から感謝申し上げますとともに、多くのご助言を賜りました厚生労働省健康局疾病対策課難病調査係の方々に厚く御礼申し上げます。

平成18年3月

「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」班

主任研究者 藤 枝 憲 二

II. 研究班構成員名簿

II. 「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」班

構成員名簿

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
主任研究者	藤枝 憲二	旭川医科大学医学部小児科	教授
分担研究者	岡本 光弘	大阪大学大学院生命機能研究科細胞ネットワーク	教授
	諸橋 憲一郎	自然科学研究機構基礎生物学研究所性差生物学研究部門	教授
	加藤 茂明	東京大学分子細胞生物学研究所核内情報研究分野	教授
	柳瀬 敏彦	九州大学大学院医学研究院病態制御内科	助教授
	田中 廣壽	東京大学医科学研究所先端医療研究センター免疫病態分野	助教授
	柴田 洋孝	慶應義塾大学 保健管理センター	講師
研究協力者	笹野 公伸	東北大学大学院医学系研究科病理診断学	教授
	宮森 勇	福井大学医学部第3内科	教授
	宮本 薫	福井大学医学部生命情報医科学講座分子生体情報学	教授
	大関 武彦	浜松医科大学小児科	教授
	高柳 涼一	九州大学大学院医学研究院老年医学	教授
	寺内 康夫	横浜市立大学大学院医学研究科分子内分分泌糖尿病内科	教授
	笠山 宗正	大阪大学大学院医学系研究科分子病態内科	助教授
	伊藤 裕	京都大学大学院医学研究科内分泌代謝科	助教授
	宗 友厚	岐阜大学大学院医学研究科内分泌代謝病態学	助教授
	長谷川 奉延	慶應義塾大学医学部小児科	助教授
	上芝 元	東邦大学医学部内科学糖尿病代謝内分泌科	講師
	武田 仁勇	金沢大学大学院医学系研究科血管分子遺伝学 (第2内科)	講師
	村尾 孝児	香川大学医学部第1内科	講師
	田島 敏広	北海道大学大学院医学研究科小児科	助手
	菅原 照夫	北海道大学大学院医学研究科分子生化学	助手
	西川 哲男	横浜労災病院内分泌代謝内科	副院長
事務局	向井 徳男	旭川医科大学医学部小児科 〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1-1 TEL: 0166-68-2481 FAX: 0166-68-2489 E-mail: mukai5p@asahikawa-med.ac.jp	助手
経理事務担当	同上	同上	

III. 総括研究報告書

III. 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究

総括研究報告

主任研究者

藤枝 憲二

旭川医科大学小児科

1. 研究目標

厚生労働省科学研究費補助金による難治性疾患克服研究事業として本年度より「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」班の編成が認められ、その班長として研究班を発足させた。当研究班として次の対象疾患を取り上げ、分子生物学的および発生工学的な手法を用いてその病態を明らかにし、それに基づいて診断法ならびに治療法を開発することを研究目標とした。

(1) 先天性副腎過形成症 (CAH) (副腎酵素欠損症)、先天性副腎低形成症

ステロイド産生組織である副腎皮質の形成メカニズムの過程を明らかにしていくことで、種々の副腎疾患、中でも先天性副腎疾患の原因解明や、副腎皮質再生に向けた基礎的な取り組みを開始する。

日本人に比較的多く発症するリポイド CAH の原因として StAR ならびに P450_{scc} が報告されているが、新たな病因候補として StAR 蛋白と相互作用する因子を新たに探索・同定し、疾患との関連や機能について検討する。また、CAH の出生前診断・出生前治療に関する実態調査を行い、統一的な治療ガイドライン作成を試みる。遺伝子の cAMP 依存的な転写を制御する新たなシグナル伝達分子である SIK (塩誘導性キナーゼ) の作用の分子機構を詳細に解明することにより SIK の機能異常と副腎皮質におけるステロイド合成異常の相関を明らかにする。

(2) 副腎腫瘍

副腎腫瘍の自律的ホルモン産生機構獲得および癌化のメカニズム解明をめざす。これら基礎的知見を下に臨床的な診断・治療への応用を検討していく。副腎偶発腫瘍についての疫学的長期予後に関する全国調査を連続して行い、国際的な EBM を展開していく。

(3) 原発性アルドステロン症

原発性アルドステロン症 (PA) の有効な診断方法とホルモン産生異常の分子機構を解明する。

(4) ステロイドホルモン不応症

副腎機能に関連するグルココルチコイドレセプター (GR) 等と相互作用する転写共役因子群の取得、特にリガンド依存的な転写抑制複合体の解明を試みる。

グルココルチコイド (GC) 作用調節機構、臨床的 GC 抵抗症ならびに GC 療法抵抗性疾患の病態を解明するとともに、その成果により GR を分子標的とした副作用のない

治療法開発の分子基盤確立に結実させることを目指す。

(5) 副腎再生

骨髄間葉系細胞への Ad4BP/SF-1 の遺伝子導入により副腎細胞や性腺系細胞への分化誘導ならびにその細胞の同種移植に伴う再生医療の確立をめざし、その基盤的研究を行う。また、Ad4BP/SF-1 の遺伝子導入に依存しないステロイド産生細胞の再生研究も平行して行う。これら研究を通じて、副腎、性腺系細胞への分化調節機構を解明する。

2. 研究成果

(1) 先天性副腎過形成症（副腎酵素欠損症）、先天性副腎低形成症

Ad4BP/SF-1 遺伝子中に同定した胎児副腎皮質特異的エンハンサーは、解析した結果、胎仔副腎（X-zone）と呼ばれる層に特異的なエンハンサーであることが明らかになった。また、胎児副腎皮質エンハンサーの制御下に Ad4BP/SF-1 を発現するトランスジェニックマウスにおける副腎皮質の形成を調べたところ、副腎皮質の大幅な増大が確認された。この増大は副腎皮質の形成初期（マウス胎齢 10.5 日）に始まり、胎生後期には副腎より頭部側に散在性に発現陽性細胞が認められる。マーカー遺伝子の発現を検討したところ、これらの散在性の細胞は副腎皮質であることが分かった。（諸橋）

ステロイド合成酵素の遺伝子発現調節におけるフィードバック機構の存在とそれを担う塩誘導性キナーゼ（SIK）の重要性が再確認された。SIK が機能しない場合は過剰のステロイド産性に繋がるものと予想された。（岡本）

StAR 蛋白質の増加は翻訳の増加と 37kDa の StAR 蛋白質の前駆体の半減期が延長した結果であり、ステロイドスルファターゼは StAR 蛋白質を増やして、ステロイドホルモンの生産を促進する。（菅原）

ヒト HDL 受容体 CLA-1 に変異を導入した Decoy CLA-1 は、副腎細胞におけるステロイドホルモン合成に影響を与えず、細胞増殖の抑制、アポトーシスの促進作用を示した。また CLA-1 転写を促進する転写因子として PREB を同定した。（村尾）

世界で最も頻用されている除草剤である atrazine の生態系への影響が懸念されている。atrazine/simazine によるヒト aromatase 遺伝子の転写活性化機構を検討したところ、その転写活性化は aromatase promoter II を介して転写レベルで起こり、その転写活性の刺激には SF-1 の高発現が、必須であった。atrazine と SF-1 の直接的結合が認められたことから、atrazin は SF-1 の外因性リガンドとして作用している可能性が示唆された。（柳瀬）

複合型ステロイド合成障害と外陰部異常を伴う Antrey-Bixler 症候群（ABS）の責任遺伝子を同定し新しい疾患単位であることを報告したが、これら症例に留まらず、骨病変がなくステロイド合成障害と外陰部異常を呈する症例においても P450 oxidoreductase（POR）遺伝子異常を同定し、病態に多様性があることを示した。従って、POR 遺伝子異常症は独立した遺伝子異常症という疾患概念が必要と考えられる。さらに、新生児マススクリーニングで異常を指摘され、先天性副腎過形成症（CYP21 異常症）と診断されている症例の中には POR 異常症が混在している可能性があると考えられた。（藤枝）

POR 異常症は、尿ステロイドプロファイル検査により、新生児から成人いずれの年齢にお

いても対照と鑑別可能であり、新生児・乳児期には、臨床症状や血中 17-OHP 検査で鑑別できない 21-hydroxylase 欠損症あるいは一過性高 17-OHP 血症との鑑別も可能である。(長谷川)

(2) 副腎腫瘍

副腎皮質の Disabled-2 (Dab2) の発現がアンジオテンシン II (AII) にコントロールされていることが観察された副腎皮質においては、Dab2 の発現は球状層特異的に AII シグナルによって制御される可能性が強く示唆された。Dab2 の副腎皮質細胞のアルドステロン産生性への意義は、今後の検討課題である。(宗)

これまでの 5 年間の継続調査を元に解析を行い、わが国における副腎偶発腫の実態を報告すると共に、本研究の目的であった診断・治療指針の一案を示した(上芝)

(3) 原発性アルドステロン症

アルドステロンによる血管障害機序の解明に焦点をあて、MDM2 がミネラルコルチコイド受容体 (MR) を介して誘導されることが証明され、ヒト血管でのリモデリングに関与する可能性が示唆された。(笹野)

心筋においてアルドステロンと NaCl は NADPH oxidase の活性化を介して活性酸素種を誘発する。さらにアルドステロンが誘導する NADPH oxidase の活性化は MR を介している。これらの結果は心肥大進展にアルドステロンが誘発する活性酸素の関与を示すものであり、心肥大抑制にアルドステロン受容体拮抗薬や NADPH oxidase 阻害薬の有用性が期待できる。(宮森)

アルドステロンは虚血脳においてアポトーシスを惹起して脳虚血障害を増悪させる可能性が示唆され、スピロラクトンやアドレノメデュリンはアルドステロンの作用に拮抗することで、脳卒中、脳血管性痴呆、血管性パーキンソン病など脳虚血障害において治療効果を発揮する可能性が示唆された。(伊藤)

アルドステロン産生腺腫 (APA) におけるアルドステロン分泌には副腎内レニン-アンジオテンシン系の関与は少ないものと考えられた。しかし APA におけるアルドステロン産生過剰の機序に一部 AT2R が関与している可能性が示唆された。(武田)

原発性アルドステロン症 (PA) のスクリーニングは、ARR 高値のみならず、経口食塩負荷により尿中 Na 排泄 > 170 mmol/日の時の尿中アルドステロン排泄 > 12 mg/日の際に、PA と確定診断することが有用であることが示唆された。(柴田)

CT 陰性 PA でも副腎静脈採血 (AVS) により診断は可能であり、片側性病変では病側副腎切除が有効であることが示された。従って PA の診断に際しては、画像検査による片側腫瘍の存在のみに重点を置かず、CT 陰性でも AVS などを用いた積極的な診断と早期治療を考慮するべきと考えられた。(西川)

(4) ステロイドホルモン不応症

ミネラルコルチコイド受容体 (MR) の転写制御メカニズムに関連して、核内受容体転写共役因子複合体同定法により RHA/CBP 複合体がリガンド選択的に MR の N 末端側 AB 領域に結合し、転写制御する事を明らかにした。さらに、心血管領域で注目されている酸化還元刺激による影響と MR の転写の関係について検討し、酸化還元刺激が MR の転写に影響し、その一因として RHA/CBP 複合体の関与を明らかにした。(加藤)

1 型糖尿病ラットより出生した仔ラットをその後 12 週齢まで追跡したところ、糖代謝は

10 週齢ですでに変化していた。体重の変化は性差があり、胎児発育が障害されなかった群（ヒトでの糖尿病合併妊娠と共通）では、メスで過体重傾向が明らかとなった。グルココルチコイド標的臓器の代表である肝臓・脂肪組織において、 11β HSD1 の発現に性差が認められた。オスにおいて肝臓・脂肪における 11β HSD1 mRNA の発現増強が確認されており、グルココルチコイド代謝の変化の存在が示唆されたが、組織におけるグルココルチコイド濃度、アディポネクチンの遺伝子発現はともに低下していた。（大関）

新しい骨形成制御系として注目される Wnt シグナル経路に対するグルココルチコイドの影響についてヒト培養骨芽細胞を用いて検討し、臨床的に用いられる濃度のグルココルチコイドが標準的 Wnt シグナルを抑制することを見出した。このため、グルココルチコイドはヒト骨芽細胞において標準的 Wnt シグナル経路を抑制する結果、骨形成を抑制する可能性が示唆された。（高柳）

グルココルチコイドによる GR の発現量変化は標的細胞によって異なること、血管内皮細胞ではグルココルチコイドによる GR 発現低下がグルココルチコイド抵抗性に関連すること、が示された。（笠山）

HEXIM1 は、P-TEFb 抑制と GR との結合を介した GR 転写調節機能抑制、2つの経路によってグルココルチコイド応答性遺伝子発現を制御する。（田中）

DHEA(S) は、db/db マウスにおいて肝糖放出を抑制し抗糖尿病作用を有しており、その作用機序は血中インスリン値の上昇及び DHEA(S) の直接作用によるものと考えられた。この結果は、ヒトへの投与（ホルモン補充療法）にあたり非常に有用な基礎的検討で充分役立つものと思われる。（寺内）

（5）副腎再生

ラット副腎皮質自家移植にて副腎皮質の球状層、束状層の再生が認められ、免疫組織染色の結果などから血管内皮細胞増生因子（VEGF）およびその受容体 Flk-1、Flt-1 は副腎皮質再生過程における血管、類洞の形成、増生に関与していると考えられた。（田島）

骨髄由来の間葉系幹細胞は *in vivo* ならびに *in vitro* でステロイドホルモン産生細胞に分化する能力を有していることが示された。将来的な副腎ホルモン産生異常に関わる疾患への再生医療の可能性を示すものと思われる。（宮本）

IV. 分担研究報告書

(1) 副腎発生・分化、ステロイド合成

P450 oxidoreductase (POR) 異常症

藤枝 憲二、向井 徳男
旭川医科大学小児科

田島 敏広
北海道大学大学院医学系研究科小児科

【研究要旨】

先天性骨系統疾患の一つである Antley-Bixler 症候群 (ABS) は外陰部異常を伴う群と、伴わない群とに大別される。外陰部異常を伴う ABS は常染色体劣性の疾患でしばしばステロイド合成障害を合併することがこれまで報告されているがその原因は長らく不明であった。複合型ステロイド合成障害と外陰部異常を伴う ABS 症例において P450 oxidoreductase (POR) 遺伝子変異 (複合ヘテロ変異) を同定し、昨年報告した。POR に依存するミクロゾーム酵素である CYP21A2、CYP17A1、CYP19A1 などの酵素活性が低下し、これにより複合型ステロイド合成障害、外陰部異常を呈することがその病因と考えられた。さらに、外陰部異常を有し、新生児マススクリーニングにてステロイド合成障害が発見された症例において、POR 異常症患者を同定した。この症例では明らかな骨病変が認められないことから、POR 異常症には骨病変を伴わずにステロイド合成障害を呈する患者群が存在すると考えられた。新生児マススクリーニング等で先天性副腎皮質過形成症 (CAH) と診断されながらも CYP21 遺伝子異常が同定されない症例に関しては POR 異常症を念頭に置いた診断を考慮すべきと考えられた。

A. 研究目的

先天性骨系統疾患の一つである Antley-Bixler 症候群 (ABS) は外陰部異常を伴う群と伴わない群とに大別される。外陰部異常を伴わない ABS は常染色体優性の疾患で、FGFR2 のヘテロ変異が同定されている。他方、外陰部異常を伴う ABS は常染色体劣性の疾患でしばしばステロイド合成障害を合併することがこれまで報告されているが、その原因は不明であった。我々は複合型ステロイド合成障害と外陰部異常を伴う ABS 症例においてミクロゾームに存在する P450 酵素の活性化に必須とされる P450

oxidoreductase (POR) 遺伝子の変異 (複合ヘテロ変異) を同定し、昨年報告した。POR に依存するミクロゾーム酵素である CYP21A2、CYP17A1、CYP19A1 などの酵素活性が低下し、これにより複合型ステロイド合成障害、外陰部異常を呈することがその病因と考えられた。今回、骨病変がなく、外陰部異常を有し、新生児マススクリーニングにてステロイド合成障害が発見された症例に対して POR 遺伝子の解析を行い、その病因への関与を検討する。

症例は 5 歳、女児。生下時より外陰部異常 (陰核肥大、陰唇癒合、共通泌尿生

殖洞) を指摘されていた。皮膚色素沈着はなく、骨病変も認めない (図 1)。新生児マススクリーニングにおいて異常を指摘され、以後 17α -OHP の軽度上昇 (4.0-17.0ng/ml) が持続するため先天性副腎皮質過形成症と診断され、ストレス時のステロイド剤内服を指示されていた。

B. 研究方法

P450 oxidoreductase (POR) の遺伝子解析を既報告の方法に準じて direct sequence 法にて行った。

(倫理面への配慮)

患者および両親に対して十分な説明を行い、インフォームドコンセントを得た後に当該遺伝子の解析を行った。

C. 研究結果

1. direct sequence

患者では POR の exon 11 においてコドン 457 のアルギニンがヒスチジンに変換するミスセンス変異 (R457H) と、exon 13 においてコドン 580 のグルタミン酸がグルタミンに変換するミスセンス変異 (E580Q) をそれぞれヘテロ接合性に認め (図 2)。これらコドン 457 と 580 はいずれも動物種間での相同性が高いことが判る (図 3)。

D. 考察

症例において複合ヘテロ接合性に POR 遺伝子変異を同定することができた。本症例のように骨病変がないため臨床的には ABS とは診断されず、外陰部異常とステロイド合成障害を呈する場合にも POR 遺伝子異常症の患者が存在しうることが示された。この結果から、臨床的には必ずしも ABS とは関連するとはいえないため、ステロイド合成障害を呈する患者群

の中に POR 異常症が少なからず存在することが示唆される。このため、今後は独立した疾患単位として考えていく必要があると思われた。その意味で、新生児マススクリーニングで発見された先天性副腎皮質過形成症で、CYP21 異常等の遺伝子診断を行っても遺伝子異常が同定されない症例を主な対象に、POR 遺伝子異常の有無を検討していくべきであると考えられた。

E. 結論

複合型ステロイド合成障害と外陰部異常を伴う ABS 症例だけに留まらず、骨病変がなく、ステロイド合成障害と外陰部異常を呈する症例、すなわち ABS とは診断されない症例においても POR 遺伝子異常を同定した。このため、POR 遺伝子異常症は独立した遺伝子異常症という疾患概念が必要と考えられる。本症例のように新生児マススクリーニングにおいて異常を指摘され、先天性副腎過形成症 (CYP21 異常症) と診断されている症例の中には POR 異常症が混在している可能性があり、CYP21 等に遺伝子異常を同定できていない症例においては、改めて診断を見直す必要がある。

今後は遺伝子異常による活性残存度と臨床症状との相関の有無などについての検討が必要と思われる (図 4)。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fujieda K, Tajima T: Molecular basis of adrenal insufficiency. *Pediatr Res.* 2005; 57: 62R-69R
- 2) Pandey AV, Fluck CE, Huang N, Tajima T, Fujieda K, Miller WL: P450 oxidoreductase deficiency: a new disorder of steroidogenesis

- affecting all microsomal P450 enzymes.
Endocr Res. 2004; 30: 881-888
- 3) Tajima T, Tsubaki J, Fujieda K:
Two novel mutations in the thyroid peroxidase gene with goitrous hypothyroidism.
Endocr J. 2005; 52: 643-645
- 4) Tajima T, Satoh K, Okuhara K, Tsubaki J, Fujieda K:
Hypomagnesemia in a patient with Barth syndrome.
J Pediatr Endocrinol Metab. 2005; 18: 52
- 5) Matsuyama M, Mizusaki H, Shimono A, Mukai T, Okumura K, Abe K, Shimada K, Morohashi K: A novel isoform of Vinexin, Vinexin gamma, regulates Sox9 gene expression through activation of MAPK cascade in mouse fetal gonad.
Genes Cells. 2005; 10:421-434
- 6) Franzese A, Brunetti-Pierri N, Spagnuolo MI, Spadaro R, Giugliano M, Mukai T, Valerio G:
Inappropriate tall stature and renal ectopy in a male patient with X-linked congenital adrenal hypoplasia due to a novel missense mutation in the DAX-1 gene.
Am J Med Genet A. 2005; 135: 72-74
- 7) 藤枝憲二、向井徳男：新生児スクリーニング対象疾患と最近の話題 先天性副腎過形成症
周産期医学、2005; 35(9)：1245-1248
- 8) 藤枝憲二：【内科疾患の診断基準 病型分類・重症度】 内分泌 副腎ステロイド合成酵素異常症の診断基準・病型分類・重症度
内科、2005; 95(6)；1835-1839
- 9) 藤枝憲二、田島敏広、向井徳男：先天性副腎皮質ステロイド合成異常症の分子基盤
医学のあゆみ、2005; 213(5)；401-407
- 10) 楠田聡、立花克彦、税所純敬、横田一郎、五十嵐良雄、諏訪城三、藤枝憲二：日本小児内分泌学会マスキリーニング委員会報告 新生児マスキリーニングで発見された先天性副腎過形成症(21-水酸化酵素欠損症)の治療指針(1999年改訂)の追加項目 経口維持療法における酢酸コルチゾンの使用について
日本小児科学会雑誌、2005; 109(3)；431-432
- 11) 藤枝憲二、向井徳男：先天性副腎過形成症
周産期医学、2005; 35: 1245-1248
- 12) 藤枝憲二、向井徳男：偽性低アルドステロン症
内分泌・糖尿病科、2005; 21: 603-609
- 13) 藤枝憲二：副腎ステロイド合成酵素異常症の診断基準・病型分類・重症度
内科、2005; 95: 1835-1839
- 14) 中江淳、伊藤善也、藤枝憲二：リポイド過形成症、成長曲線は語る、藤枝憲二編集
診断と治療社、2005; pp184-187
- 15) 藤枝憲二、向井徳男、田島敏広：先天性副腎過形成症
先端医療シリーズ 34 小児科の新しい流れ、柳澤正義、衛藤義勝、五十嵐隆編集、先端医療技術研究所、2005; pp51-56
2. 学会発表
- 1) Fujieda K, Mukai T, Okuhara K, Tajima T: Transcription factors and adrenal development.
ESPE/LWPES 7th Joint Meeting

Paediatric Endocrinology, Sep
21-24, 2005, Lyon, France (Horm Res
64:9, 2005)

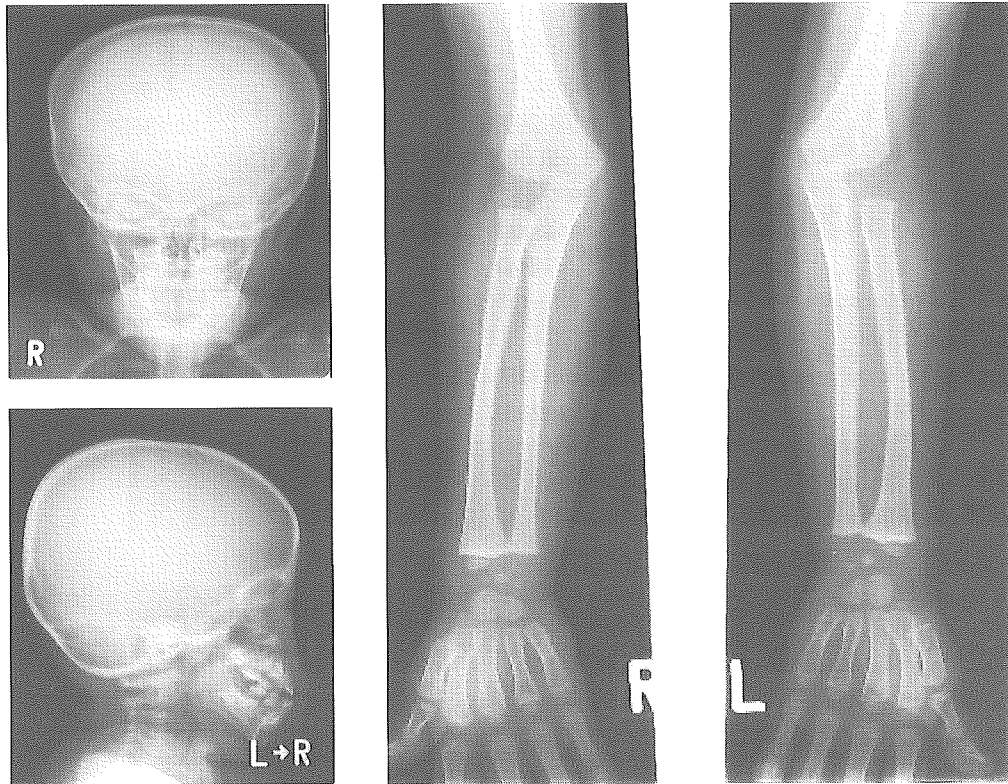
- 2) Tajima T, Tsubaki J, Okuhara K,
Ogawa E, Fujieda K: Two Japanese
patients caused by P450
oxidoreductase (POR) deficiency.
ESPE/LWPES 7th Joint Meeting
Paediatric Endocrinology, Sep
21-24, 2005, Lyon, France (Horm Res
64:340, 2005)
- 3) 田島敏広、藤枝憲二：P450 と内分泌
疾患-先天性副腎皮質過形成症を中心
に
第 15 回臨床内分泌代謝 Update、札幌
2005/3/12-13
- 3) 田島敏広、藤枝憲二：先天性副腎過
形成症の遺伝子診断と出生前診断/治
療
第 108 回日本小児科学会、東京
2005/4/22-24
- 4) 田島敏広：先天性副腎疾患の病態解
明と新しい治療法の開発
第 78 回日本内分泌学会学術総会、東
京 2005/7/1-3
- 3) 向井徳男：性成熟異常症の最近の進
歩 AHC(DAX-1)異常症
第 78 回日本内分泌学会学術総会、東

京 2005/7/1-3

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 : なし
2. 実用新案登録 : なし
3. その他 : なし

(图 1)



(图 2)

