

HEXIM1 のタンパク発現量は組織によって大きく異なっていることから、各組織のグルココルチコイド応答性遺伝子発現は HEXIM1 の発現量によって規定されている可能性も考えられる。

すでに、組織特異的グルココルチコイド応答性の制御に関して、GR 量、リガンドの細胞内代謝 (不活性化)、転写共役因子の組織特異的発現、ヒストンクロマチンレベルにおける遺伝子の修飾、など、多くのメカニズムが提唱されている。しかし、いずれか単独のみでは複雑なホルモン応答のコントロールには不十分であり、HEXIM1 による制御を含めて、複数の調節系が精緻にグルココルチコイドに対する応答を制御し、細胞の合目的的応答や恒常性維持につながっているものと推測される。その一方で、HEXIM1 の発現量制御によるグルココルチコイド応答性制御は、核内における GR の標的遺伝子プロモーターへのアクセスを阻害するというユニークなメカニズムを介していることから、グルココルチコイドの副作用の制御などへの応用も含め、薬理学的視点からの研究の進展も望まれる。今後、遺伝子改変動物を用いてグルココルチコイド作用調節における HEXIM1 の意義をより明確にすることによって、グルココルチコイドの臨床が発展する可能性がある。

E. 結論

HEXIM1 の発現量は組織ごとに大きく異なっていた。とくに、肝臓に比して腎臓では発現が低く、*atpla1*、*scnn1a* 遺伝子のグルココルチコイド応答性 mRNA 発現誘導の臓器差 (肝臓では無く腎臓では誘

導ある) との関連が示唆された。したがって、HEXIM1 はその発現量によって組織のグルココルチコイド応答性を制御する機構の一つとして生理的意義を有すると考えられた。

F. 健康危険情報

とくになし

G. 研究発表

1. 論文発表

Takuya Fukazawa, Yutaka Maeda, Mary L. Durbin, Toru Nakai, Junji Matsuoka, Hirotohi Tanaka, Yoshio Naomoto, and Noriaki Tanaka

Pulmonary adenocarcinoma-targeted gene therapy by a cancer- and tissue-specific promoter system.

Mol. Cancer Ther. 2007;6(1):244-252

Inamoto S, Iwata S, Inamoto T, Nomura S, Sasaki T, Urasaki Y, Hosono O, Kawasaki H, Tanaka H, Dang NH, Morimoto C.

Crk-associated substrate lymphocyte type regulates transforming growth factor-beta signaling by inhibiting Smad6 and Smad7.

Oncogene. 2007;26(6):893-904

Sano M, Izumi Y, Helenius K, Asakura M, Rossi DJ, Xie M, Taffet G, Hu L, Pautler RG, Wilson CR, Boudina S, Abel ED, Taegtmeier H, Scaglia F, Graham BH, Kralli A, Shimizu N, Tanaka H, Makela TP, Schneider MD.

Menage-a-Trois 1 Is Critical for the Transcriptional Function of PPARgamma

Coactivator 1.
Cell Metab. 2007;5(2):129-142

Ohnuma K, Uchiyama M, Yamochi T,
Nishibashi K, Hosono O, Takahashi N,
Kina S, Tanaka H, Lin X, Dang NH,
Morimoto C.
Caveolin-1 triggers T-cell activation
via CD26 in association with CARMA1.
J Biol Chem. 2007;282(13):10117-10131

Makino Y, Uenishi R, Okamoto K, Isoe T,
Hosono O, Tanaka H, Kanopka A,
Poellinger L, Haneda M, Morimoto C.
Transcriptional up-regulation of
inhibitory PAS domain protein gene
expression by hypoxia-inducible
factor 1 (HIF-1): a negative feedback
regulatory circuit in HIF-1-mediated
signaling in hypoxic cells.
J Biol Chem. 2007;282(19):14073-14078

Sano M, Tokudome S, Shimizu N,
Yoshikawa N, Ogawa C, Shirakawa K, Endo
J, Katayama T, Yuasa S, Ieda M, Makino
S, Hattori F, Tanaka H, Fukuda K (equal
last authors).
Intramolecular control of protein
stability, subnuclear compartmentali-
zation, and coactivator function of
PGC-1alpha.
J Biol Chem. 2007;282(35):25970-25980

H. 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。

図1 HEXIM1発現量の組織差

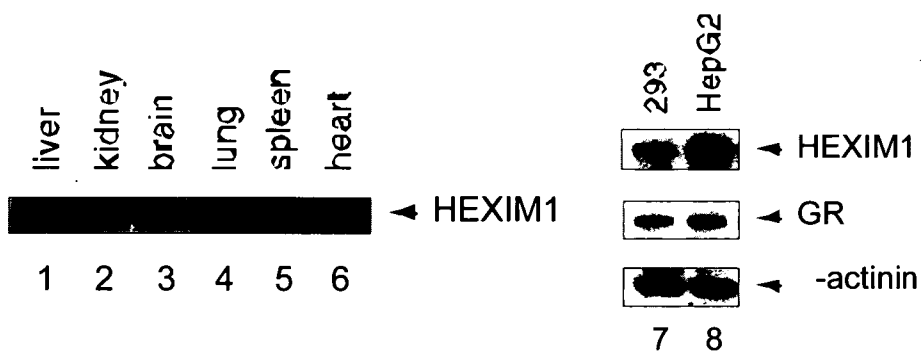


図2 グルコルチコイド応答性遺伝子発現の組織差

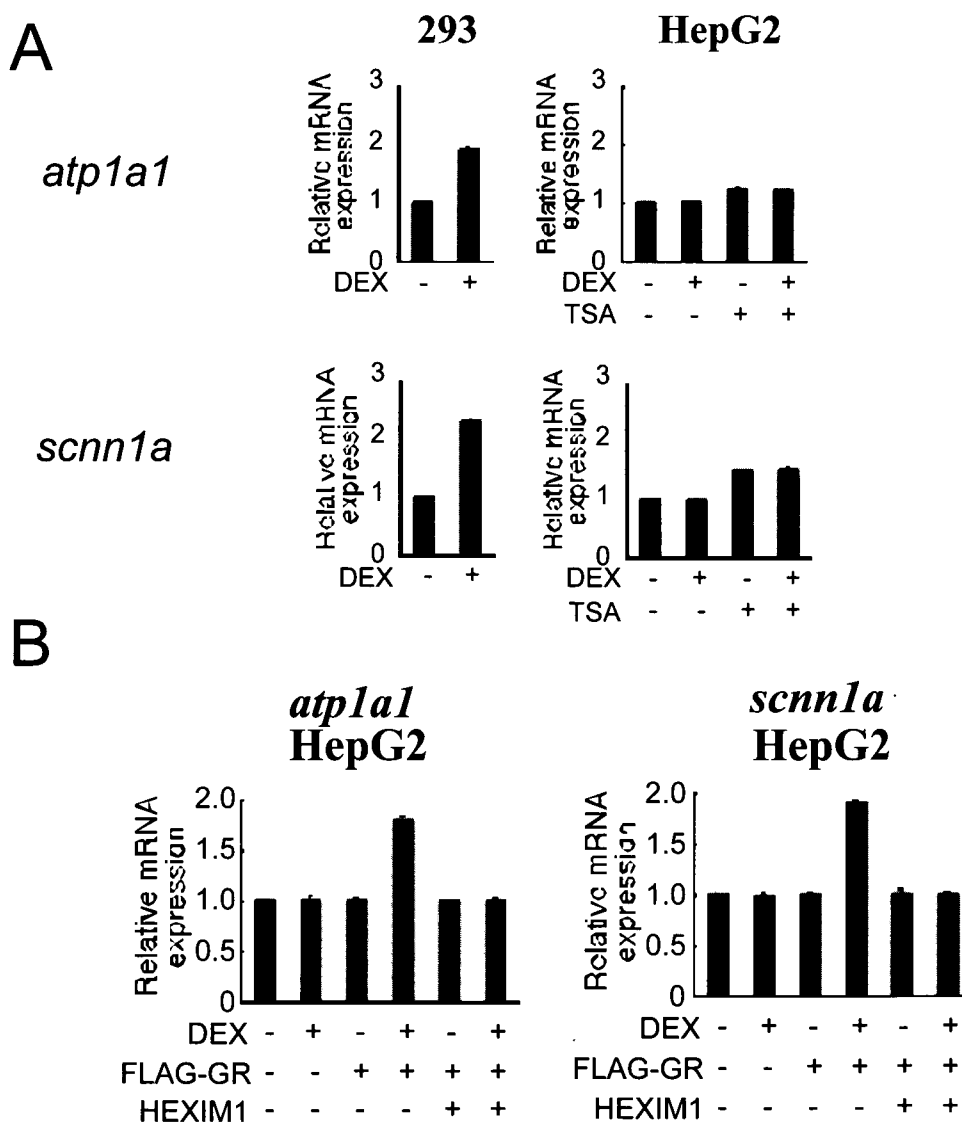


図3 グルココルチコイド応答性遺伝子発現に与えるHEXIM1ノックダウンの影響

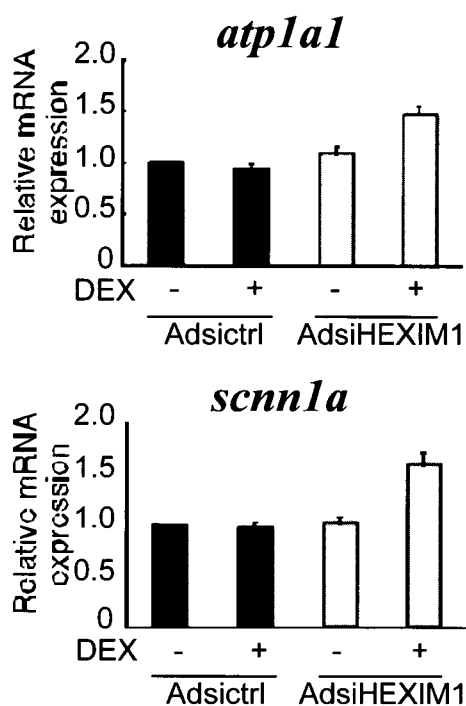


図4 グルココルチコイド応答性遺伝子発現に与えるHEXIM1各種変異体の影響

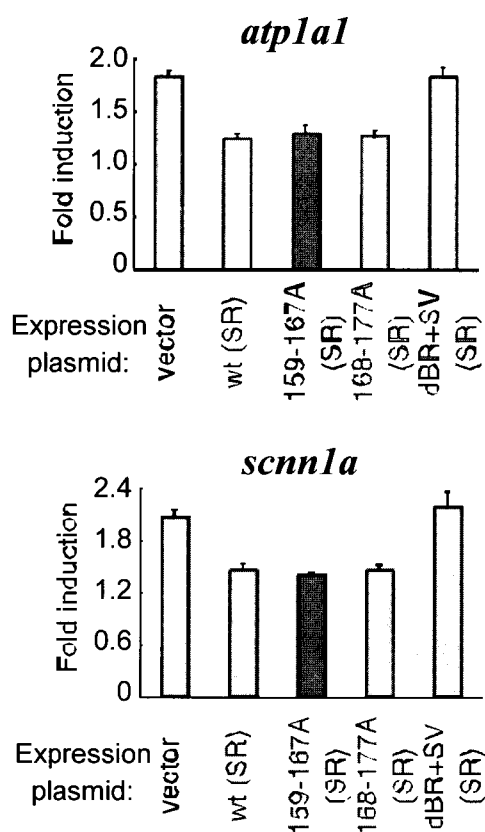


図5 atp1a1遺伝子プロモーターへのGRのリクルートに与えるHEXIM1

とその変異体の影響



V. 診療ガイドライン

先天性副腎過形成症の診断基準の改定

- a. 先天性リポイド過形成症
- b. 3β -水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症
- c. 17α -水酸化酵素欠損症
- d. 21 -水酸化酵素欠損症
- e. $11-\beta$ 水酸化酵素欠損症
- f. P450 オキシドレダクターゼ (POR) 欠損症

先天性リポイド過形成症

臨床症状

1. 副腎不全症状
哺乳力低下、体重増加不良、嘔吐、脱水、意識障害、ショックなど。
2. 皮膚色素沈着
全身のび慢性の色素沈着。
口腔粘膜、口唇、乳輪、臍、外陰部に強い色素沈着。
3. 外性器所見（注 1）
ほぼ全例女性型外性器。

参考検査所見

1. 画像検索による副腎皮質の腫大（注 2）
2. 血漿 ACTH 高値
3. PRA 高値
4. 尿中ステロイドプロファイルにおいて、ステロイド代謝物の全般的低下。
特に新生児期の胎生皮質ステロイド異常低値（注 3）
5. 低 Na 血症、高 K 血症

染色体検査

遺伝子診断

- ・ Steroidogenic acute regulatory protein (StAR) 遺伝子の異常
(90%以上の症例で同定される)
- ・ コレステロール側鎖切断酵素 (P450_{scc}) 遺伝子 (CYP11A) の異常

除外項目

- ・ 先天性副腎低形成症
- ・ ACTH 不応症
- ・ 21-水酸化酵素欠損症
- ・ 3 β 水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症

(注 1) 本症では殆どが外性器は女性型であるが、一部外性器の軽度の男性化を示す 46、XY 女性例 (StAR 異常、P450_{scc} 異常)、外性器が完全な男性型を示す 46、XY 男子例 (StAR 異常症) が存在する。

- (注2) 先天性リポイド過形成症（とくに P450scc 異常）でも副腎の腫大を認めない場合があり、その場合先天性副腎低形成との鑑別は難しい。特に治療開始後に副腎の腫大を認めない際に、本症を否定することはできない。遺伝子診断を参考に診断する。
- (注3) 国内ではガスクロマトグラフ質量分析－選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロファイル（保険未収載）が可能であり、診断に有用である。（ただし本検査のみで先天性リポイド過形成症と先天性副腎低形成症との鑑別は不可）。

<診断基準>

除外項目を除外した上で、

- 3つの臨床症状、副腎の腫大を認めた場合は、診断可能。特に副腎 CT における fat density を伴う副腎腫大は診断的価値が高い。
- 注1、注2にあるように非典型例では臨床症状、各種検査所見を組み合わせる。但し副腎不全をきたしているときは治療が優先される。ステロイド補充は各種内分泌検査、染色体検査の結果を待たずに行う。症状が落ち着いてから、各種検査結果を総合して診断を確定する。必要であれば遺伝子診断を行う。

3β-水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症

臨床症状

1. 副腎不全症状
哺乳力低下、体重増加不良、嘔吐、脱水、意識障害、ショックなど。
2. 皮膚色素沈着
全身のび慢性の色素沈着。
口腔粘膜、口唇、乳輪、臍、外陰部に強い色素沈着。
3. 外性器所見
46, XY 症例では尿道下裂、停留精巣などの不完全な男性化。
46, XX 症例では正常女性型から軽度の陰核肥大、陰唇癒合（軽度の男性化）。

参考検査所見

1. 血漿 ACTH 高値
2. PRA の高値
3. Pregnenolone/Progesterone、17-OH pregnenolone/17-OH progesterone、DHEA/ Δ 4-androstenedione 比の上昇（注1）
4. 低 Na 血症、高 K 血症

染色体検査

遺伝子診断

タイプ II 3β HSD 遺伝子 (HSD3B2) の異常

除外項目

- ・ 21-水酸化酵素欠損症
- ・ 11β-水酸化酵素欠損症
- ・ 17α-水酸化酵素欠損症
- ・ POR 欠損症

(注1) 内分泌学的に Δ 5-/ Δ 4-ステロイド比の上昇がマーカーになるが17-OHP、 Δ 4-androstenedioneの上昇を認める場合もある。いくつかの検査項目は保険収載されていないが、一部の民間検査機関で測定可能である。ただし生後6ヶ月までは、免疫化学的測定-直接法による血中ステロイドホルモン測定は診断に必ずしも有用ではない。(測定に胎生皮質ステロイドの影響を受けるからである。)

<診断基準>

除外項目を除外した上で

- 3つの臨床症状を認める場合は診断可能。
- 染色体検査は時間がかかるため、副腎不全をきたしている場合は治療が優先される。この場合症状が落ちついてから、各種検査結果を総合して診断を確定する。必要があれば遺伝子診断を行う。

17 α -水酸化酵素欠損症

臨床症状

主症状

1. 高血圧
DOC や B の過剰産生による若年性高血圧（注 1）
2. 性腺機能低下症（注 2）
外陰部は女性型。原発性無月経，乳房発育不全などの二次性徴の欠落。
男女とも性毛（腋毛、恥毛）の欠如。

副症状

ミネラルコルチコイド過剰による低 K 血症に伴い、筋力低下を認めることがある。

参考検査所見

1. PRA 低値、血漿 ACTH 高値ではない
2. 血清 DOC、コルチコステロン(B)の基礎値、ACTH 負荷後のこれらの高値
3. 血清テストステロン、エストロゲンの低値
4. 尿中 17-OHCS、17KS の低値
5. 尿ステロイドプロファイルにおける progesterone、DOC、corticosterone 代謝物の高値（注 3）

染色体検査

遺伝子診断

P450c17 遺伝子 (CYP17) の異常

除外項目

- ・ 21-水酸化酵素欠損症
- ・ 11 β -水酸化酵素欠損症
- ・ POR 欠損症

(注 1) まれに高血圧の認められない症例が存在する。

(注 2) 軽症 46、XY 症例で外性器の男性化を認める症例もある。軽症 46、XX 症例では月経を認める症例もある。

(注 3) 国内ではガスクロマトグラフ質量分析-選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロファイル（保険未収載）が可能であり、診断に有用である。

<診断基準>

除外項目を除外した上で

- 主症状を認める場合は各種検査を参考にして診断する。
- 主症状のうち 1、3 を認める場合は副症状、各種検査を参考にして診断する。

21-水酸化酵素欠損症

臨床症状

1. 副腎不全症状

哺乳力低下、体重増加不良、嘔気・嘔吐、脱水、意識障害、ショックなど。

2. 男性化徴候

女兒における陰核肥大、陰唇癒合、共通泌尿生殖洞。女性における多毛。

男子における伸展陰茎長の増大。男性における無精子症。

3. 皮膚色素沈着

全身のび慢性の色素沈着。

口腔粘膜、口唇、乳輪、臍、外陰部に強い色素沈着。

4. 低身長

男女とも副腎アンドロゲンの過剰は早期身長発育を促すが、早期骨端線閉鎖により最終的には低身長をきたす。

検査所見

血清 17-OHP の高値

参考検査所見

1. 尿中 PT 高値 (注1)

2. 尿中 Pregnanetriolone (Pt1) 高値。

尿中 11-hydroxyandrostosterone (11-OHAn)/Pregnanediol (PD) 高値 (注2)。

3. 尿中 17KS 高値、尿中 17-OHCS 高値 (注3)。

4. 血漿 ACTH 高値

5. PRA 高値

6. 低 Na 血症、高 K 血症

染色体検査

遺伝子診断

P450c21 遺伝子 (CYP21A2) の異常

除外項目

- ・ 3β 水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症
- ・ P450 オキシドレダクターゼ (POR) 欠損症
- ・ 11β-水酸化酵素欠損症

(注1) 新生児期においては特異性が低い。

(注2) 国内では尿Pt1はガスクロマトグラフ質量分析－選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロファイル（保険未収載）で測定可能であり、診断に有用である。いっぽう、ガスクロマトグラフ法では偽高値となる。

(注3) 新生児において基準値はなく、特異性も低い。

<診断基準>

除外項目を除外した上で、

- 臨床症状を認め、新生児マススクリーニングで17-OHP高値が認められれば診断可能。
- 副腎不全、塩喪失状態を認めない男性化徴候を認める女児では血清17-OHP高値であれば診断可能。ただし、血清17OHP-RIA法の在胎週数別、年齢別基準範囲は必ずしも確立していない。
- 副腎不全、塩喪失状態を認めない男児では血清17-OHP高値で色素沈着を認める場合は診断可能。ただし、血清17OHP-RIA法の在胎週数別、年齢別基準範囲は必ずしも確立していない。
- 新生児期に臨床症状を認めない男児、女児において血清17-OHP上昇のみの場合には、偽陽性、一過性高17-OHP血症、あるいは非古典型の可能性がある。（とくに早期産児の場合偽陽性が多いことに注意）。ガスクロマトグラフ質量分析－選択的イオンモニタリング法による尿Pt1により鑑別診断可能である。

11-β水酸化酵素欠損症

臨床症状

主症状

1. 高血圧
DOC 過剰産生による若年高血圧（注1）
2. 男性化（46、XX 女性）
生下時陰核肥大、陰唇陰囊融合など外性器男性化。
出生後も男性型体型、乳房発育不良、多毛などの男性化症状の進行。
3. 性早熟（46、XY 男性）
男児において性器肥大、陰毛出現などの性早熟。

副症状

低身長（男女とも）。

男女とも副腎アンドロゲンの過剰は早期身長発育を促すが、早期骨端線閉鎖により最終的には低身長をきたす。

参考検査所見

1. 血漿 ACTH 高値
2. PRA 低値
3. 血清 DOC、11-deoxycortisol の基礎値、負荷後 ACTH の高値（注2）。
4. 血清テストステロン高値、DHES (DHEA-S) 高値
5. 尿ステロイドプロフィールにおける DOC・11-deoxycortisol 代謝物高値（注3）。

染色体検査

遺伝子診断

P45011β 遺伝子 (CYP11B1) の異常

除外項目

- ・ 21-水酸化酵素欠損症
- ・ 17α-水酸化酵素欠損症

(注1) まれに高血圧が認められない症例が存在する。

(注2) 生後6ヶ月までは、免役化学的測定-直接法による血中ステロイドホルモン測定は診断に必ずしも有用ではない。測定に胎生皮質ステロイドの影響を受けるからである。

(注3) 国内ではガスクロマトグラフ質量分析-選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロファイル（保険未収載）が可能であり、診断に有用である。

<診断基準>

除外項目を除外した上で

- 主症状のうち 1、2 を認める場合は副症状、各種検査を参考にして診断する。
- 主症状のうち 1、3 を認める場合は副症状、各種検査を参考にして診断する。
- 注1のように高血圧を認めない例では、主症状2または3、副症状、各種検査を参考にして診断する。

P450 オキシドレダクターゼ(POR)欠損症

臨床症状

主症状

1. 外性器異常
女兒における陰核肥大、陰唇の癒合などの外陰部の男性化。
男児における小陰茎、尿道下裂、停留精巣などの不完全な男性化。
2. 骨症状（注1）
頭蓋骨癒合症、顔面低形成、大腿骨の彎曲。
関節拘縮、くも状指。

副症状

1. 二次性徴の欠如、原発性無月経
2. 母体の妊娠中期からの男性化と見出生後の改善
3. 副腎不全

検査所見

血清 17-OHP の高値（注2）

参考検査所見

1. ACTH 負荷試験：CYP21 と CYP17 酵素活性の複合欠損の生化学診断（注3）
ACTH 負荷試験後のプロゲステロン、17-OH pregnenolone、17-OH progesterone、deoxycorticosterone、corticosterone の上昇。
dehydroepiandrosterone (DHEA)、androstenedione ($\Delta 4A$) の上昇は認めない。
2. 尿中ステロイドプロファイルによる CYP21 と CYP17 酵素活性の複合欠損の生化学診断（注4）。新生児期～乳児期早期：尿中 Pregnanetriolone (Pt1) 高値、および 11-hydroxyandrostosterone (11-OHAN)/Pregnanediol (PD) 低値。乳児期後期以降：pregnenolone・progesterone・DOC・corticosterone・17OHP・21-deoxycortisol 代謝物高値。
3. 特徴的骨レントゲン所見（橈骨上腕骨癒合症、大腿骨彎曲など）

染色体検査

遺伝子診断

POR 遺伝子の異常

除外項目

- ・ 21-水酸化酵素欠損症
- ・ 17 α -水酸化酵素欠損症
- ・ 3 β 水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症
- ・ アロマターゼ欠損症

- (注 1) まれに骨奇形が軽度、あるいは認めない症例が存在する。その場合は内分泌検査や遺伝子診断を行い診断する。
- (注 2) 新生児期においては正常上限付近のことが多い。
- (注 3) CYP21 と CYP17 活性の低下を証明する必要がある。いくつかの検査項目は保険収載されていないが、一部の民間検査機関で測定可能である。ただし生後 6 ヶ月までは、免役化学的測定-直接法による血中ステロイドホルモン測定は胎生皮質ステロイドの影響を受け、生化学診断は必ずしも有用ではない。
- (注 4) 国内ではガスクロマトグラフ質量分析-選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロファイル（保険未収載）が可能であり、診断に有用である。

<診断基準>

- 主症状をすべて認め、血清 17-OHP が上昇している場合は診断可能。
- 骨症状および特徴的骨レントゲン所見を認めない場合は検査所見、参考所見を検討し診断する。
- グルココルチコイドの補充方法、量については各症例によって異なる。突然死の報告もあるので、ストレス時のグルココルチコイドの補充について症例毎に必要な性を検討すべきである。

先天性副腎低形成症診断の手引き

- a. DAX-1 異常症 (X 連鎖性)
- b. SF-1/Ad4BP 異常症 (常染色体性)
- c. IMAGe 症候群 (原因不明)

先天性副腎低形成症診断の手引き

A. DAX-1 異常症 (X連鎖性)

I. 臨床症状

1. 副腎不全症状：発症時期は新生児期から成人期までさまざまである
哺乳力低下、体重増加不良、嘔吐、脱水、意識障害、ショックなど。
2. 皮膚色素沈着
全身のび慢性の色素沈着。
3. 低ゴナドトロピン性性腺機能不全
停留精巣、ミクロペニス、二次性徴発達不全（年長児）（注1）
4. 精子形成障害

II. 検査所見

1. 全ての副腎皮質ホルモンの低下
 - (1) 血中コルチゾールの低値
 - (2) 血中アルドステロンの低値
 - (3) 血中副腎性アンドロゲンの低値
 - (4) 尿中 17-OHCS/コルチゾール、17-KS の低値
 - (5) ACTH 負荷試験で全ての副腎皮質ホルモンの分泌低下
 - (6) 尿中ステロイドプロファイルにおいて、ステロイド代謝物の全般的低下、特に新生児期の胎生皮質ステロイド異常低値（注2）
2. 血中 ACTH、PRA の高値
3. 血中ゴナドトロピン低値
4. 画像診断による副腎低形成の証明

III. 遺伝子診断

DAX-1 (NROB1) 遺伝子の異常

IV. 除外項目

- ・SF-1 異常症
- ・ACTH 不応症（コルチゾール低値、アルドステロン正常）
- ・先天性リポイド過形成症

V. 副腎病理所見

永久副腎皮質の形成障害と、空胞形成を伴う巨大細胞で形成された胎児副腎皮質の残存とを特徴とする cytomegalic form を示す。

VI. 参考所見

Duchene 型筋ジストロフィ症に先天性副腎低形成症を合併することがある。
精神発達遅滞、成長障害、glycerol kinase 欠損症を伴う DAX-1 遺伝子欠失