

原発性アルドステロン症のスクリーニング法の検討：

アルドステロン/レニン比高値の正常血圧者における分布

柴田 洋孝

慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科

【研究要旨】

原発性アルドステロン症(PA)は高血圧症の5%~15%を占める二次性高血圧症であり、血中アルドステロン/レニン比(ARR)高値によりスクリーニングを行い、内分泌機能検査により確定診断の後に、副腎静脈サンプリングによる局在診断を行って手術適応を決定している。今回、アルドステロン/レニン比の意義を検討するために、健康診断受診者を対象にARR高値の分布を検討した。その結果、ARR高値は全体の8.9%に認め、高血圧者で正常血圧者より有意に多く認めた。高血圧者の中で、ARR高値かつ血漿アルドステロン濃度 $>150\text{pg/ml}$ を示すPAスクリーニング陽性者では陰性者と比べて、血圧値には差がなかったが、左室肥大、蛋白尿を多く認めた。一方、正常血圧者におけるPAスクリーニング陽性者は陰性者と比べて、収縮期血圧および拡張期血圧の高値を認めた。これらの結果から、高血圧の中からARR高値を指標にPAスクリーニングするのは有用であり、正常血圧の中にも臓器障害を伴わない軽症のPAが混在する可能性が示唆された。

A. 研究目的

PAは治療可能な二次性高血圧の主要な疾患である。PAの診断は、高血圧症全例またはPAの高リスク群である重症高血圧($>160/110\text{mmHg}$)、治療抵抗性高血圧、副腎偶発腫瘍、低K血症、40歳以前の脳血管疾患の既往がある症例を対象にして、アルドステロン/レニン比(ARR)高値を指標にスクリーニングすべきとされている。しかし、正常血圧者におけるARRの分布は不明であり、ARRの意義を明らかにするために、職場健康診断の受診者を対象にしてARRの分布と臨床的特徴の関連を検討した。

B. 研究方法

対象は、2005年職場健康診断(男性463名、女性484名、年齢40~65歳(50 \pm 7歳)の計947名とした。高血圧(HBP)は、収縮期血圧 \geq

130mmHgまたは拡張期血圧 $\geq 85\text{mmHg}$ または、降圧薬内服者とした。一方、正常血圧(NBP)は、収縮期血圧 $<130\text{mmHg}$ かつ拡張期血圧 $<85\text{mmHg}$ とした。血漿アルドステロン濃度(PAC)はスパック・S(TFB)、血漿活性レニン濃度(ARC)はレニンIRMA「第一」を用いて測定した。

C. 研究結果

1. 健診受診者の臨床的特徴(表1)

健診受診者の40%がHBP(男性の57%女性の24%)がHBPであった。男女ともに、HBPがNBPと比べて、年齢、BMI、腹囲、心拍数、血糖値、総コレステロール、中性脂肪、BNPが有意に高値であった($P<0.05$)。

2. HBPおよびNBPにおけるARR高値者の分布

次に、男女別にHBPおよびNBPにおける

ARR \geq 40 を示す者の分布を検討した (図1)。全体の8.9%がARR \geq 40であった(男性5.8%,女性11.6%)。また、ARR \geq 40を示したのは、男性ではNBPの3.0%、HBPの7.9%、女性ではNBPの9.5%、HBPの18.3%であり、男女ともにHBPでNBPよりも多く認めた(男性2.6倍、女性1.9倍)(図1)。

3. HBPにおけるPAスクリーニング陽性者の臨床的特徴

PAスクリーニングにおいて、ARR \geq 40は有用な指標であるが、ARR \geq 40かつPAC>150pg/mlとするとさらに特異度が上昇する。そこで、HBP381名の中でARR \geq 40かつPAC>150pg/mlを示したのは20名(5.2%)であった(図2)。そして、PAスクリーニング陽性者と陰性者を比べたところ、収縮期血圧、拡張期血圧はともに同定土であったが、陽性者で左室肥大と蛋白尿を有意に多く認めた(表2)。

4. NBPにおけるPAスクリーニング陽性者の臨床的特徴

次に、NBP566名の中で、ARR \geq 40かつPAC>150pg/mlを示したのは、22名(3.9%)であった(図3)。NBPの中のPAスクリーニング陽性者と陰性者と比べると、左室肥大や蛋白尿の頻度には有意差を認めなかったが、収縮期血圧、拡張期血圧ともに陽性者で有意に高値を認めた(表3)。

D. 考察

ARCを用いたARR \geq 40かつPAC>150pg/mlはPAスクリーニングに有用と考えられる。実際に、HBPにおけるPAスクリーニング陽性者は、陰性者と比べて左室肥大、蛋白尿の頻度が多く、NBPにおいてもPAスクリーニング陽性者では、臓器障害には至らないが、血圧値は高値を示した。日本内分泌学会のPA診療ガイドラインでは、高血圧全例を対象としており、日本高血圧学会や米国内分泌学会のガイドラインでは、PAの高リスク群としている。今回の健康診断受診者の検討からは、HBPに加えてNBPにも軽症のPAが存在することが示唆されており、初診のHBPに対して

は積極的にARRの測定を行うべきと考えられる。また、ARR高値のみではPACが高くない症例が含まれることからPAC>150pg/mlを条件に加えることによりスクリーニングの特異度が上昇することが期待される。今回の健康診断の検討では、実際にPAスクリーニング陽性者の中でどれくらいがPAと確定診断されるかは不明であり、今後確定診断を行って、的確な治療が行われるべきである。

また、本検討ではARRのレニンとして血漿レニン活性ではなく、ARCを用いているが、当施設ではPAC/ARC比 \geq 40がガイドラインにおけるPAC/PRA比 \geq 200に相当するという結果を得ており、ARCを用いても同様にPAスクリーニングが可能である。

E. 結論

1. PAのスクリーニングには、ARR高値が有用であり、ARR高値はHBPにおいてNBPよりも有意に多く認めた。
2. HBPにおけるPAスクリーニング陽性者では、左室肥大、蛋白尿を高頻度に認めた。
3. PAスクリーニング陽性者はNBPにおいても存在し、臓器障害はないが、血圧値は既に上昇を認めた。

F. 研究発表

論文

- 1) M Sone, H Shibata, K Homma, N Tamura, S Hamada, M Yahata, N Fukui, H Itoh, H Sasano, K Nakao: Close examination of steroidogenesis disorders in a DOC- and progesterone-producing adrenocortical carcinoma. *Endocrine* 35:25-33, 2009.
- 2) S Nagasaki, T Suzuki, Y Miki, J Akahira, H Shibata, T Ishida, N Ohuchi, H Sasano: Chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor II in human breast carcinoma: a possible regulator of lymphangiogenesis via VEGF-C expression. *Cancer Science* (in press)
- 3) 柴田洋孝: ミネラルコルチコイド受容体と疾

患 ゲノム医学, 8:33-36, 2008.

- 4) 柴田洋孝: 高血圧と「原発性アルドステロン症」 総合臨床, 57:497-501, 2008
- 5) 柴田洋孝: 副腎不全の原因と分類 日本内科学会雑誌, 97:702-707, 2008
- 6) 柴田洋孝: 内科必携画像診断—Cushing 症候群内科, 101(6):1648-1651, 2008
- 7) 柴田洋孝: 内科必携画像診断—原発性アルドステロン症. 内科, 101(6):1652-1655, 2008
- 8) 柴田洋孝: 内科必携画像診断—褐色細胞腫. 内科, 101(6):1656-1659, 2008
- 9) 柴田洋孝: メタボリック症候群の修飾因子としてのアルドステロン Mebio, 25: 72-81, 2008
- 10) 柴田洋孝: 原発性アルドステロン症の治療—ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬の有用性. ホルモンと臨床 56:95-104, 2008
- 11) 武田彩乃、柴田洋孝、栗原 勲、三石木綿子、本杉裕一郎、橋本 順、久保敦司、伊藤裕: 原発性アルドステロン症の局在診断—131I-アドステロールシンチグラムの有用性. ホルモンと臨床 56:75-82, 2008.
- 12) 栗原 勲、柴田洋孝、伊藤 裕: 総論 ホルモンとは—産生、分泌、ホルモンレセプター、シグナル伝達 臨床検査 52:1097-1102, 2008
- 13) 柴田洋孝: 泌尿器科医のための内分泌学事始め 副腎ホルモン 臨床泌尿器科 63:139-146, 2009.
- 14) 柴田洋孝: 原発性アルドステロン症の内科的治療. 成人病と生活習慣病 38:1424-1431, 2008.
- 15) 栗原 勲、柴田洋孝、伊藤 裕.: アルドステロン産生腺腫の診断と治療. カレントセラピー 27:8-13, 2008.
- 16) 柴田洋孝: ステロイド合成阻害薬の基礎と臨床. カレントセラピー 27:59-62, 2008.

著書

- 1) 柴田洋孝、伊藤 裕: クッシング症候群 最新医学 別冊 新しい診断と治療の ABC 二次性高血圧, p.169-179, 2008.

- 2) 武田彩乃、柴田洋孝、伊藤 裕: 副腎性高血圧の機序とその対処、降圧薬の選択は? 専門医のための薬物療法 Q & A: 循環器 p.81-83, 2008.
- 3) 横田健一、柴田洋孝、伊藤 裕: 異常な発汗、頭痛、動悸がともなう高血圧はなにを考へどのような検査をするか? 専門医のための薬物療法 Q & A: 循環器 p.87-88, 2008.
- 4) 三石木綿子、柴田洋孝、伊藤 裕: 低 K や高 Ca 血症を呈する高血圧、何を考へどのような検査をするか? 専門医のための薬物療法 Q & A: 循環器 p.84-86, 2008.
- 5) 柴田洋孝: 性腺疾患 (精巣疾患)、新臨床内科学, 第9版, p.825-827, 医学書院, 2009
- 6) 柴田洋孝: 原発性アルドステロン症、今日の治療指針 2009, p.576-578, 医学書院, 2009

学会発表

- 1) 柴田洋孝、横田健一、武田彩乃、三石木綿子、栗原 勲、伊藤 裕: 第 81 回日本内分泌学会学術総会 (弘前) クリニカルアワー 原発性アルドステロン症の薬物治療成績と臨床像
- 2) 柴田洋孝、横田健一、武田彩乃、三石木綿子、栗原 勲、北川浩史、加藤茂明、伊藤 裕: 第 81 回日本内分泌学会学術総会 (弘前) シンポジウム ミネラルコルチコイド受容体のジェネティックおよびエピジェネティック調節機構
- 3) 三石木綿子、柴田洋孝、横田健一、武田彩乃、栗原 勲、伊藤 裕: 第 81 回日本内分泌学会学術総会 (弘前) 褐色細胞腫の生化学的診断の再評価: 当院の 56 例の検討
- 4) 横田健一、柴田洋孝、武田彩乃、三石木綿子、栗原 勲、北川浩史、加藤茂明、伊藤 裕: 第 81 回日本内分泌学会学術総会 (弘前) ミネラルコルチコイド受容体の SUMO 化修飾による転写調節
- 5) 栗原 勲、柴田洋孝、Ming-Jer Tsai, Sophia Y. Tsai, 伊藤 裕: 第 81 回日本内分泌学会学術総会 (弘前) プロゲステロン・エストロゲン作用におけるオーファン受容体

COUP-TFII の役割～子宮特異的
COUP-TFII ノックアウトマウスの解析を通
して～

- 6) 井坂 剛、竹内瑞徳、東條克能、田嶋尚子、
本間桂子、柴田洋孝：第 81 回日本内分泌学
会学術総会（弘前）先端巨大症における尿中
ステロイド代謝産物の検討
- 7) 曾根正勝、本間桂子、柴田洋孝、田村尚久、
犬塚 恵、福永康智、朴 貴典、小山田尚史、
田浦大輔、園山拓洋、本間康一郎、伊藤 裕、
笹野公伸、中尾一和：第 81 回日本内分泌学
会学術総会（弘前）ステロイド中間生成物の
過剰産生を来した副腎癌におけるステロイ
ド合成異常の解析
- 8) H Shibata, A Ohta, M Murata, K Yokota, A
Takeda-Murai, Y Mitsuishi, I Kurihara, H
Itoh, H Kawabe, I Saito: The Endocrine
Society's 90th Annual Meeting (San
Francisco) Relations of aldosterone-
to-renin ratio and blood pressure in a
hospital-based medical checkup.
- 9) H Shibata, A Ohta, M Murata, K Yokota, A
Takeda-Murai, Y Mitsuishi, I Kurihara, H
Itoh, H Kawabe, I Saito: 34th Meeting of
the International Aldosterone Conference
(San Francisco) Active renin concentration
versus plasma renin activity to define
aldosterone-to-renin ratio in mild to
moderate hypertension.
- 10) H Shibata, K Yokota, A Murai-Takeda, I
Kurihara, Y Mitsuishi, H Kitagawa, S
Kato, H Itoh: 21st Naito Conference on
Nuclear Dynamics and RNA (Yamanashi)
Genetic and epigenetic regulation of
mineralocorticoid receptor action by Ubc9.
- 11) 柴田洋孝：第 12 回東京アルドステロンフォー
ラム（東京）原発性アルドステロン症に対
するミネラルコルチコイド受容体拮抗薬の
効用
- 12) 柴田洋孝、太田敦美、河邊博史、村田 満、
伊藤 裕、齊藤郁夫：第 31 回日本高血圧学
会総会（札幌）高血圧症における血漿活性レ
ニン濃度を用いたアルドステロン/レニン比
の検討：2 つの異なる健康診断 1396 名にお
ける検討
- 13) 柴田洋孝：第 31 回日本高血圧学会総会・
イブニングセミナー（札幌）高血圧治療にお
けるアルドステロンブロックの意義：高血圧
とアルドステロン
- 14) 柴田洋孝、太田敦美、河邊博史、栗原 勲、
三石木綿子、本杉裕一郎、村田 満、伊藤 裕、
齊藤郁夫：第 16 回日本ステロイドホルモン
学会学術総会（福井）高血圧者および正常血
圧者におけるアルドステロン/レニン比高値
の臨床的意義
- 15) 小山雄平、本間桂子、村田 満、長谷川奉
延、柴田洋孝、伊藤 裕：第 16 回日本ステ
ロイドホルモン学会学術総会（福井）デキサ
メサゾン抑制下 Rapid ACTH 負荷における
尿中遊離型コルチゾールおよびコルチゾー
ル代謝物の変動
- 16) 柴田洋孝、太田敦美、河邊博史、栗原 勲、
三石木綿子、本杉裕一郎、村田 満、伊藤 裕、
齊藤郁夫：第 12 回日本心血管内分泌代謝学
会（熊本）高血圧者および正常血圧者におけ
るアルドステロン/レニン比高値の臨床的意
義：2 施設の健康診断受診者 1396 名におけ
る検討
- 17) 柴田洋孝、栗原 勲、三石木綿子、本杉裕
一郎、橋本 統、栗林幸夫、伊藤 裕：第 12
回日本心血管内分泌代謝学会イブニングセ
ミナー（熊本）選択的ミネラルコルチコイド
受容体拮抗薬エプレレノンが有効であった
特発性アルドステロン症の一例
- 18) H Shibata, Y Mitsuishi, I Kurihara, Y
Motosugi, S Hashimoto, Y Kuribayashi, H
Itoh: 第 13 回東京アルドステロンフォー
ラム（東京）A case of concurrent secretion of
cortisol and aldosterone with left adrenal
tumors.
- 19) 栗原 勲、柴田洋孝、三石木綿子、武田彩
乃、本杉裕一郎、伊藤 裕：第 1 回核内受容
体研究会（東京）ジヒドロビリジン系 Ca 拮
抗薬のミネラルコルチコイド受容体拮抗作

用の検討

- 20) 柴田洋孝、栗原 勲、三石木綿子、本杉裕一郎、橋本 統、栗林幸夫、伊藤 裕：第19回臨床内分泌代謝 Update・クリニカルアワー（東京）原発性アルドステロン症における副腎静脈サンプリングの適応と時期：慶應義塾大学病院における経験

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

表1 健康診断受診者の臨床的特徴

	男性 (N=463)		女性 (N=484)	
	NBP (n=197)	HBP (n=266)	NBP (n=369)	HBP (n=115)
年齢	48±0	51±0	50±0	53±1
BMI	23.2±0.2	24.4±0.2	21.0±0.1	23.4±0.4
腹囲 (cm)	83.6±0.5	86.7±0.5	75.0±0.4	81.1±0.9
収縮期血圧 (mmHg)	121±1	148±1	116±1	147±2
拡張期血圧 (mmHg)	77±1	94±1	71±1	90±1
心拍数	74±1	80±1	75±1	79±1
Na (mmol/L)	142.4±0.1	142.4±0.1	141.6±0.1	141.9±0.2
K (mmol/L)	4.2±0	4.1±0	4.1±0	4.1±0
Cr (mg/dL)	0.9±0	0.9±0.01	0.6±0	0.7±0
アルドステロン (PAC) (pg/mL)	130±3	127±3	148±4	129±6
活性レニン濃度 (pg/mL)	12.5±0.6	13.71±1.0	11.3±0.5	9.9±1.9
血漿レニン活性 (pg/mL)	2.3±0.1	2.5±0.2	2.2±0.1	1.9±0.3
PAC/ARC比	14.6±0.7	18.9±1.2	20.9±1.1	27.6±2.4
PAC/PRA比	10.7±2.0	12.7±1.3	14.4±1.1	22.8±4.5
BNP (pg/mL)	9.9±0.5	15.9±2.3	18.9±1.0	23.3±1.8
血糖 (mg/dL)	99±1	107±1	95±1	100±2
グリコアルブミン (mg/dL)	14.3±0.1	14.4±0.2	14.5±0.1	14.4±0.2
総コレステロール (mg/dL)	208±2	217±2	215±2	224±4
中性脂肪 (mg/dL)	109±5	152±7	77±2	90±4
HDL-C (mg/dL)	59±1	58±1	73±1	71±2
LDL-C (mg/dL)	128±2	130±2	125±2	132±3

表2 HBP における PA スクリーニング陽性者と陰性者の臨床的特徴

PAスクリーニング	陽性 (n=20)	陰性 (n=361)	P value
年齢	51±2	51±0	n.s.
女性 (%)	35	27	n.s.
BMI	23.3±0.8	24.1±0.2	n.s.
腹囲 (cm)	83.0±1.8	85.2±0.5	n.s.
降圧薬の数	2.5±0.5	1.6±0.1	n.s.
収縮期血圧 (mmHg)	148±3	148±1	n.s.
拡張期血圧 (mmHg)	94±2	93±1	n.s.
血清Na濃度 (mmol/L)	142.4±0.5	142.2±0.1	n.s.
血清K濃度 (mmol/L)	4.1±0.1	4.1±0	n.s.
血清Cr濃度 (mg/dL)	0.8±0	0.8±0	n.s.
BNP (pg/mL)	14.9±3.1	18.3±1.8	n.s.
PAC (pg/mL)	201.2±11.4	123.3±2.9	<0.0001
ARC (pg/mL)	3.3±0.4	12.6±0.9	<0.05
PRA (pg/mL)	0.5±0.1	2.4±0.2	<0.01
PAC/ARC比	74.3±7.4	18.5±0.9	<0.0001
PAC/PRA比	50.8±7.8	14.0±1.6	<0.0001
左室肥大 (EKG)	6	2	<0.0001
蛋白尿 (1+~3+)	4	1	<0.0001

表3 NBP における PA スクリーニング陽性者と陰性者の臨床的特徴

PAスクリーニング	陽性 (n=22)	陰性 (n=544)	P value
年齢	52±2	49±0	n.s.
女性 (%)	77	65	n.s.
BMI	22.3±0.7	21.7±0.4	n.s.
腹囲 (cm)	80.3±2.1	78.0±0.4	n.s.
収縮期血圧 (mmHg)	127±3	117±1	<0.0005
拡張期血圧 (mmHg)	79±2	73±1	<0.005
血清Na濃度 (mmol/L)	142.0±0.3	141.9±0.1	n.s.
血清K濃度 (mmol/L)	4.1±0	4.1±0	n.s.
血清Cr濃度 (mg/dL)	0.7±0	0.7±0	n.s.
BNP (pg/mL)	19.7±4.7	15.6±0.7	n.s.
PAC (pg/mL)	196.6±9.6	139.6±3.1	<0.0005
ARC (pg/mL)	3.6±0.3	12.0±0.4	<0.0001
PRA (pg/mL)	0.6±0.1	2.3±0.1	<0.0001
PAC/ARC比	60.1±4.7	17.0±0.7	<0.0001
PAC/PRA比	63.8±17.2	11.0±0.6	<0.0001
左室肥大 (EKG)	0	0	n.s.
蛋白尿 (1+~3+)	1	2	n.s.

図1 高血圧者(HBP)および正常血圧者(NBP)における ARR \geq 40 の分布

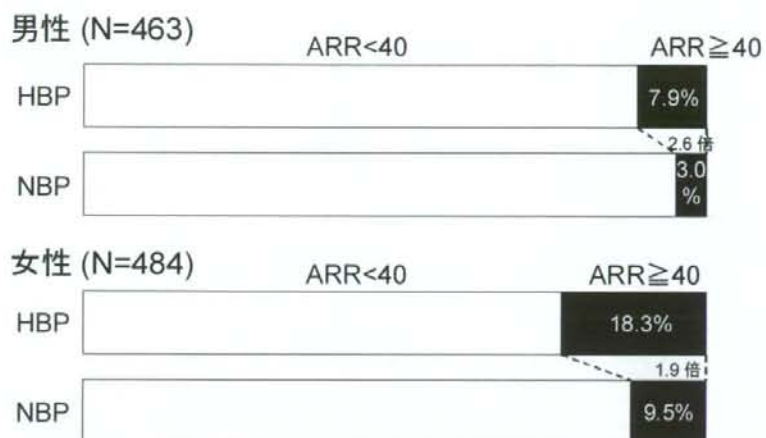


図2 HBP における PA スクリーニング結果

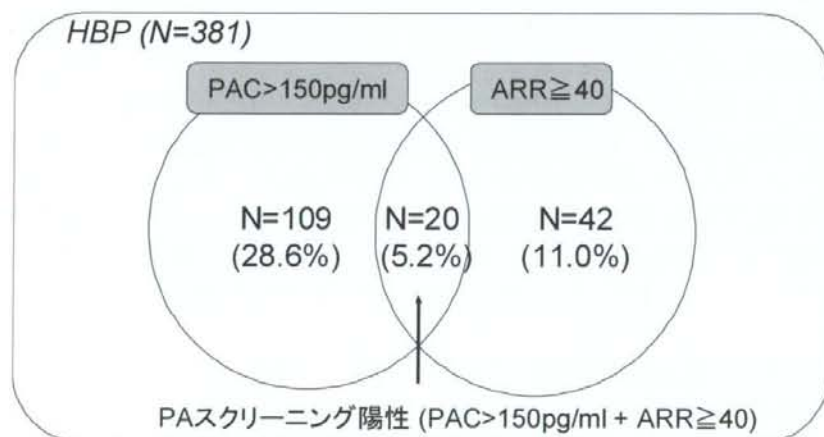
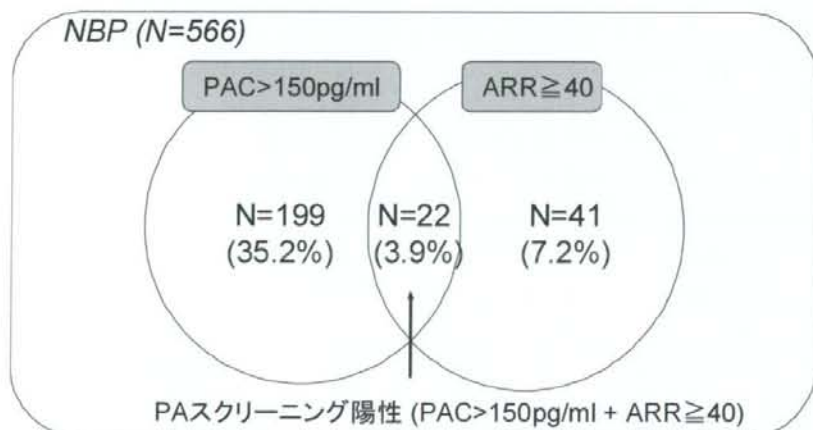


図3 NBP における PA スクリーニング結果



副腎腫瘍悪性度診断における PET/CT の有用性と問題点

—副腎ホルモン産生腫瘍における 18F-FDG SUVmax の調査研究—

佐藤 文俊、森本 玲、工藤 正孝、村上 治、
高橋 昭喜*、荒井 陽一**、笹野 公伸***、伊藤 貞嘉

東北大学病院 腎高血圧内分泌科、*放射線部、**泌尿器科、***病理部

【研究要旨】

〈目的〉PET/CT の導入により、全身の癌検索、転移性腫瘍検索で新しい臨床形態を生じさせたが、まだ副腎腫瘍の悪性度診断ではきちんとしたデータベースはない。

本研究では副腎の腫瘍性病変での悪性度診断における PET/CT の有用性を検討した。

〈方法〉今回、東北大学病院で副腎の腫瘍性病変 46 例に 18F-FDG を核種に用いた PET/CT を施行し、さらに全例手術や生検での病理診断を行い、その悪性度診断における有用性を検討した。腫瘍径と早期 SUVmax との相関も統計学的に検討した。

〈結果と考察〉症例は少ないが、副腎癌と悪性リンパ腫では SUVmax は高く、それぞれ 22.6 ± 14.0、17.7 ± 5.31 であった。良性子質腺腫 40 例では 1 例は SUVmax が 45.9 と最高値を示した症例もあったが、他の 39 例は 2.72 ± 1.31 とほとんどが 3 未満であった。褐色細胞腫では SUVmax は 9.08 であり、腺腫より高値を示し、最高値は 14.9 であった。骨髄脂肪腫では腫瘍径は大きいと SUVmax は 1.0 と 2.0 であり、腺腫レベルであった。肺癌の副腎転移では腫瘍径が 30mm、SUVmax は 6.7 であった。副腎の腫瘍性病変 46 例の腫瘍径と SUVmax は正の相関を認めた。

〈結論〉PET/CT は副腎の腫瘍性病変の悪性度診断である程度の有用性を示した。SUVmax < 3 の場合は皮質腫瘍であれば皮質腺腫の可能性が高いと考えられた。

【背景】

PET/CT の導入により、全身の癌検索、転移性腫瘍検索で新しい臨床形態を生じさせたが、まだ副腎腫瘍の悪性度診断ではきちんとしたデータベースはない。PET は「ポジトロン・エミッション・トモグラフィー」の略で、日本語では陽電子放射線断層撮影。活発ながん細胞は、正常な細胞に比べて通常 3～8 倍近くのブドウ糖を体に取り込んで消費する。PET 検査はその性質を利用した検査で、ブドウ糖によく似た構造の FDG (フルオロデオキシグルコース) という薬剤を注射した後、それを PET 装置で撮影し、FDG の集まり方を画像化して診断す

る。PET/CT 装置は PET と X 線 CT を連結した装置で、FDG の投与後に、PET 画像と X 線 CT 画像を撮影。PET で「はたらき」を、X 線 CT で「かたち」を画像化し、両者を組み合わせた情報が得られる。腫瘍検査を目的として PET/CT で用いられる放射性薬剤には、18F-フルオロデオキシグルコース (18F-FDG) は注射剤であり腫瘍検査、脳機能検査、心筋機能検査に用いる。11C-メチオニンは注射剤であり腫瘍検査、特に脳腫瘍検査に有用であり、この核種が最近微小な機能性下垂体腫瘍の検索に有効だとして MRI と同期して用いている施設もある。その他 11C-コリンも腫瘍検査に用いる。

【目的と方法】

今回、東北大学病院で肺癌、食道癌等の癌手術前後に発見された偶発副腎腫瘍、悪性を疑わせる副腎腫瘍、副腎に発生した悪性リンパ腫等46例に¹⁸F-FDGを核種に用いたPET/CTを施行し、さらに全例手術や生検での病理診断を行い、その悪性度診断における有用性を検討した。腫瘍径と早期SUVmaxとの相関も統計学的に検討した。

【結果】

副腎腫瘍性病変のPET/CTにおける腫瘍径とSUVmaxを表1に示す。まだ症例数が少ないので今後症例数を増やした検討を要するが、副腎癌と悪性リンパ腫でSUVmaxは高値であり、副腎癌では平均22.6であったが6.5~31.5と症例による差が大きかったが、悪性リンパ腫では平均17.7であり、いずれも11を超過していた。副腎癌と悪性リンパ腫のPET/CTの画像所見例を図2に示す。現在副腎癌でのWeissのcriteria、Ki-67のscoreとの相関を数症例の追加症例を含んで検討中である。副腎皮質腺腫では39症例は平均腫瘍径が20.7mmであり、SUVmaxは2.72でほとんどが3未満であった。ただ1例の腺腫は、腫瘍径は31mm程度であったが、SUVmaxは45.9と最高値を示した。手術摘出標本での病理診断ではWeissのcriteriaでは3名の病理診断医とも一致して0/9であり、皮質腺腫の診断であった。褐色細胞腫では平均腫瘍径が38.0mmであり、SUVmaxは9.08であり、腺腫より高値を示し、最高値は14.9であった。褐色細胞腫は病理診断でも悪性度診断が困難な場合が多く、今後症例を増やしてKi-67、褐色細胞腫感受性遺伝子、特にコハク酸脱水素酵素サブユニットBおよびDの変異の有無との相関も課題である。骨髄脂肪腫では腫瘍径は大きいSUVmaxは1.0と2.0であり、腺腫レベルであった。肺癌の副腎転移では腫瘍径が30mm、SUVmaxは6.7であった。

副腎の腫瘍性病変46例の腫瘍径とSUVmaxは正の相関を認めた(図1)。また副腎皮質腺腫39例(SUVmaxは45.9の症例を除く)の腫瘍

径とSUVmaxは図2に示している。

【考察とまとめ】

PET/CTは副腎腫瘍の悪性度診断にある程度の有用性は認められたが、稀だが腺腫でSUVmaxが高い症例も存在し、また副腎皮質癌でもSUVmaxが低い症例も経験した。さらに症例を重ねた検討を要すると考える。SUVmax<3の場合は皮質腫瘍の場合は腺腫の可能性が高いと考えられた。SUVmaxと腫瘍径はある程度の相関を示した。

【結論】

PET/CTは副腎の腫瘍性病変の悪性度診断である程度の有用性を示した。

SUVmax<3の場合は皮質腫瘍であれば皮質腺腫の可能性が高いと考えられた。

【研究発表】

なし

【知的財産権の出願・登録状況】

なし

表 1. 副腎腫瘍性病変のPET/CTにおける腫瘍径とSUV_{max}

病理診断	症例数	腫瘍径 (mm)	SUV _{max}
副腎皮質腺腫	39	20.7 ± 12.0	2.72 ± 1.31
副腎皮質腺腫	1	31	45.9
副腎皮質癌	3	65.0 ± 49.2 (50, 25, 120)	22.6 ± 14.0 (31.5, 6.5, 29.9)
悪性リンパ腫	3	67.3 ± 34.1 (32, 70, 100)	17.7 ± 5.31 (11.8, 19.2, 22.1)
褐色細胞腫	4	38.0 ± 8.52 (31, 50, 33, 38)	9.08 ± 5.71 (4.9, 14.9, 13, 3.5)
骨髄脂肪腫	2	60 & 40	2.0 & 1.0
肺癌の副腎転移	1	30	6.7

(平均 ±SD)

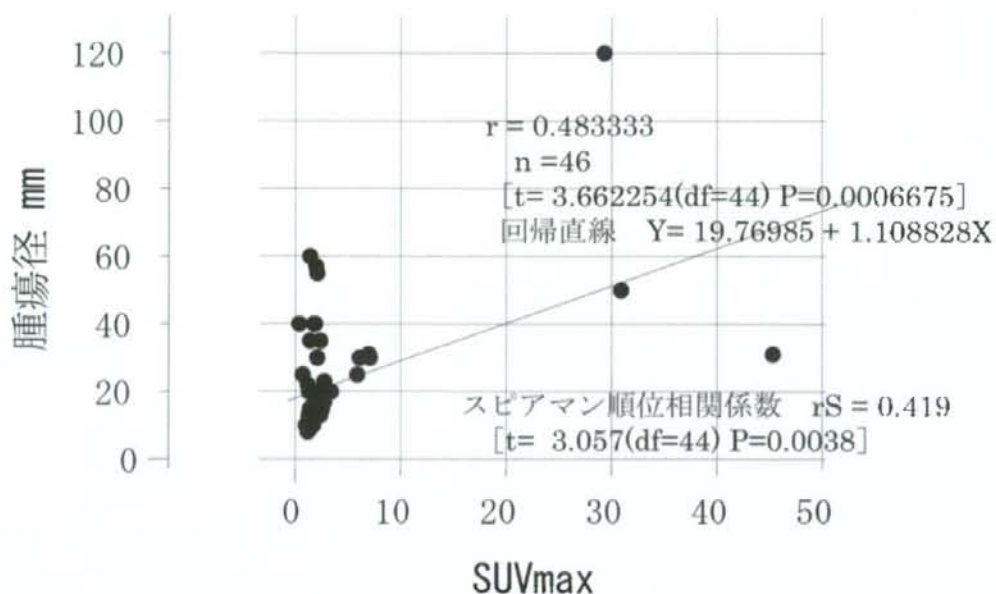


図1.

図1. 副腎腫瘍46例の腫瘍径とSUVmaxの相関

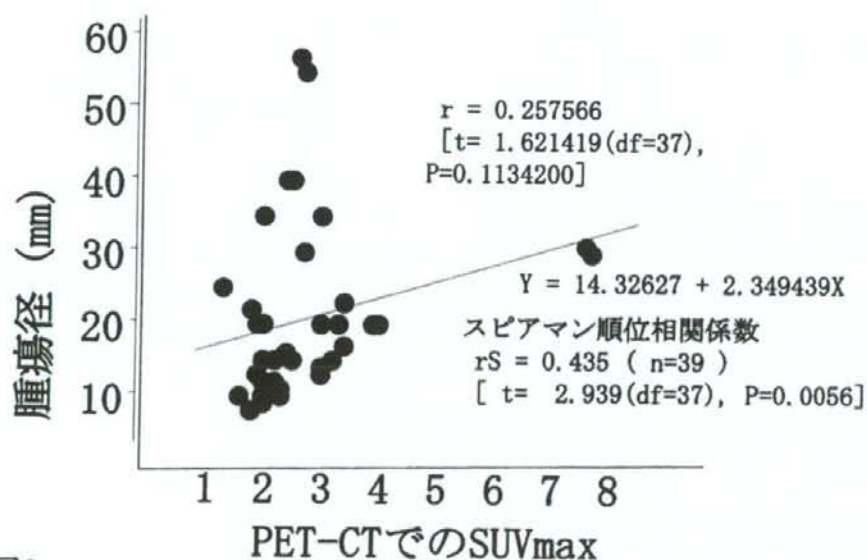


図2.

図2. 副腎皮質腺腫39症例のSUVmaxと腫瘍径の相関

アルドステロン産生腺腫におけるトロンボスポンジン発現の検討

宮森 勇

福井大学医学部病態制御医学講座内科学(3)

【研究要旨】

〈目的〉トロンボスポンジン (TSP) による ACTH を介したアルドステロン産生腺腫 (APA)、非機能性腺腫 (NF) 発生への関与を検討した。

〈方法〉副腎腺腫症例 (APA5 例、NF3 例) の ACTH、副腎皮質ホルモン分泌状況を調査した。またそれぞれの摘出標本における TSP1、TSP2 および ACTH 受容体遺伝子発現をノーザンブロット法にて確認し、それぞれの相関関係を統計学的に検討した。

〈結果と考察〉APA 組織では NF および正常副腎組織と比べて TSP1 の減少、TSP2 の増加が確認された。ACTH 受容体は増加していたが、TSP1 および TSP2 の発現とそれぞれ高い負および正の相関が認められた。症例の一日 ACTH 分泌量は各群間で差がないことから、ACTH 依存的とされる APA では ACTH 受容体過剰発現と TSP 制御が同調して腫瘍発生に関与していることが想定された。

〈結論〉組織での腫瘍抑制因子 TSP1 の減少は ACTH 受容体発現増加に同調して APA 発生に関与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

トロンボスポンジン (TSP) は細胞外マトリックスに沈着する大分子量糖蛋白質である。その働きは細胞膜と細胞外に存在するマトリックス同士の結合をはじめ、マトリックスの形態を変化させたり、細胞外の蛋白分解酵素を修飾したりする機能も有している。さらに TGF- β を介してマトリックス合成にも関与するとされ、広く調節因子としての重要性が指摘されている。また TSP は細胞の接着や遊走、血管新生にかかわる糖蛋白質であり、そのアイソフォーム TSP1 は p53 の制御で腫瘍血管新生を抑制するなど腫瘍増殖抑制因子としても注目される。興味深いことに TSP1 と TSP2 はウシ副腎に発現し、TSP2 は副腎細胞の球体化を促進することが報告されており、TSP による副腎皮質細胞の遊走、腫瘍形成への関与が想定されている。

我々は副腎皮質での腫瘍形成に TSP がどのように関与しているかを明らかにするために、

アルドステロン産生腺腫 (APA) および非機能性腺腫 (NF) における TSP アイソフォーム、ACTH 受容体発現を確認し、またそれぞれの症例での ACTH 分泌パターンを評価することで副腎腫瘍組織 (腺腫) での ACTH の作用と TSP 制御の関与を明らかにし、また腫瘍組織での副腎皮質ホルモン合成や腫瘍形成への TSP の関与を検討した。

B. 研究方法

当院にて副腎腫瘍摘出を受け、組織診断にて確定されたアルドステロン産生腺腫 5 例、非機能性腺腫 3 例の合計 8 症例を対象とし、腫瘍摘出術施行前に末梢血での血漿レニン活性、血漿アルドステロン濃度、血漿コルチゾール濃度などを測定するとともに、ACTH 分泌パターンについては日内変動を測定したうえで血中濃度曲線下面積 (AUC: area under the blood concentration time curve) を用いて評価した。

また摘出された APA 組織 (n=5) と同時に摘出された正常副腎部分 (n=5) 及び NF 組織 (n=3) について TSP1、TSP2 および ACTH 受容体発現を確認した。詳しくは、これらの標本から total RNA を抽出し、各々 30 μ g を電気泳動にてゲル上に展開した後ノーザンブロッティング法にて目的の mRNA を確認、イメージアナライザー (BAS1500) にて定量した。定量時の標準化には GAPDH を用いた。定量した遺伝子発現量の平均、標準偏差は一元配置分散分析を用いて計測し、シェッフエの多重比較検定で検討した。2 群間の相関関係は直線回帰分析にて行いピアソンの積率相関係数で評価した。

C. 研究結果

術前検査において (表 1) はアルドステロン産生腺腫症例では血圧、血漿アルドステロン濃度は高値で、血清カリウム値が低くレニン活性は抑制傾向にあり、どの症例も典型的なアルドステロン症を呈していた。また、ACTH 分泌に関しては APA、NF 群間で早朝の ACTH 濃度に差は認めず、一日 ACTH 分泌量にも差は確認されなかった。摘出副腎組織ではすべての組織で TSP1、TSP2 の発現が確認され、正常あるいは NF 組織と比べ APA 組織では TSP1 は抑制傾向が TSP2 は増加傾向を示していた (図 1)。TSP1、TSP2 および ACTH 受容体遺伝子発現の程度を腫瘍内の mRNA 量で定量的に評価した (図 2) と、APA 組織では正常副腎と比べて TSP1 は 51% に有意に低下していたが、TSP2 は 289% に、ACTH 受容体は 137% に有意に増加していた。また、NF 組織では正常副腎と比べて TSP1、TSP2 発現に違いは認められなかったが、ACTH 受容体発現が 51% に有意に低下していることも確認された。ACTH 受容体の発現と TSP1 あるいは TSP2 発現の相関を確認したところ、正常副腎と非機能性腺腫においては相関関係を認めなかったが、アルドステロン産生腺腫において ACTH 受容体発現は TSP1 とは負の ($r=-0.86, p<0.01$)、TSP2 とは正の ($r=0.88, p<0.01$) それぞれ強い相関が確認された (図 3)。

D. 考察

これまでに脊椎動物では 5 種類 TSP アイソフォームが確認されているが、そのうち TSP1 についてはいくつかの腫瘍遺伝子や腫瘍抑制遺伝子によって発現が調節されていることが報告されている。シグナル伝達系においては Ras に関して解明が進んでおり、PI3 kinase/Rho 経路の活性化による Myc の増強、あるいは Akt 活性化による p53 の抑制により TSP1 が抑制されることが確認されている。実際に TSP1 の抑制と腫瘍増殖に関する報告も多く、TSP1 は膀胱癌腫瘍組織内での発現が減少し生存期間短縮に関連している、TSP1 は直接的に腫瘍細胞増殖を抑制する可能性があるなどほか、多くの癌遺伝子、癌抑制遺伝子の変異による腫瘍病変では TSP1 の発現が低下していることが確認されている。また、細胞外マトリックスである Matrigel がウシ副腎皮質細胞において 11 β hydroxylase、21hydroxylase 発現を増加させていることが確認されており、細胞外マトリックスの修飾、合成にかかわる TSP もステロイドホルモン制御に関与している可能性が想定されている。

一般に ACTH 依存的とされる APA においては今回の結果から ACTH によって TSP1、TSP2 発現はそれぞれ抑制、あるいは増加していると考えられた。またその ACTH 作用は個体の ACTH 分泌パターンが APA 症例、NF 症例間で差がなかったことからその分泌量の相違からではなく ACTH 受容体発現量に依存するものと考えられた。これまでにウシ副腎皮質培養細胞において ACTH 負荷により TSP の発現が TSP1 から TSP2 にシフトするという報告もあり、APA での TSP 制御に ACTH が関与していることをうかがわせるデータとして興味深い。また ACTH は副腎の発生段階で皮質の分化、増殖に関与すること、また TSP1 の腫瘍抑制作用などから想像するに ACTH による TSP 制御が何らかの形で APA 発生に関与している可能性が想定されるが、それを示唆するように我々の調査では ACTH に依存的な APA 群において ACTH 受容体発現が多いほど TSP1 は低く、

TSP2 は高い傾向が確認された。しかし、残念ながら APA 群における腫瘍の大きさと TSP1 発現の低下において有意な相関関係は今回確認できず、腫瘍増殖に対する TSP1 の関与については明確な結論を得ることはできなかった。また APA 群における TSP 発現の変化が非機能性腺腫群に確認されなかったことは細胞外マトリックスの制御を介した TSP の作用が副腎腺腫でのホルモン合成に関与している可能性を示唆した。

本研究により副腎腫瘍でのホルモン産生に TSP が関与している可能性が想定されたことを受けて、今後は副腎皮質細胞における TSP 過剰発現、発現抑制による ACTH 刺激によるホルモン合成酵素発現、あるいは ACTH 受容体発現への影響の検討、さらに同じホルモン分泌副腎腫瘍であるコルチゾール産生腫瘍における TSP 発現と ACTH 受容体発現についての検討に興味を持たれる。また、TSP1 の抑制がアルドステロン産生腺腫に認められたことについて、TSP による副腎皮質細胞増、アポトーシスへの関与を腫瘍遺伝子、腫瘍抑制遺伝子やそれにかかわる制御因子の影響について検討したい。

E. 結 論

今回我々は TSP アイソフォームである TSP1 および TSP2 がヒト副腎に発現していることを確認した。ACTH 依存的と考えられる APA において TSP1 発現は抑制され TSP2 発現は増加していたこと、また APA での TSP1 および TSP2 と ACTH 受容体の発現には高い相関関係があったことから APA におけるアルドステロン産生や腫瘍形成には ACTH を介した TSP 制御に関与している可能性が想定された。また APA 群、NF 群において ACTH 分泌は差異がなかったことや、APA では正常副腎と比べて ACTH 受容体の発現が有意に増加し、非機能性腺腫では減少していることから、腫瘍組織内での ACTH 作用は ACTH 受容体発現状況に左右されると考えられた。

F. 研究発表

実績なし

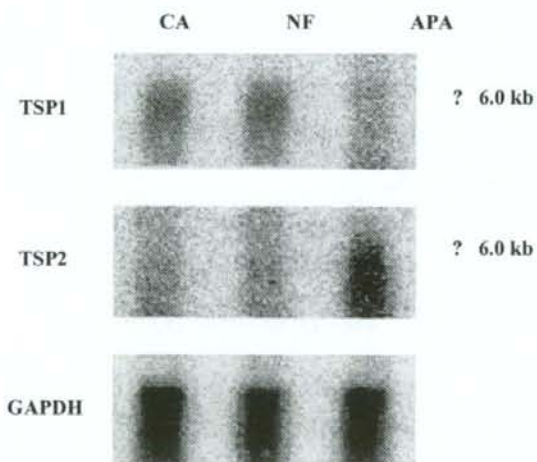
G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1

Case	1	2	3	4	5	6	7	8	Normal
Diagnosis	APA	APA	APA	APA	APA	NF	NF	NF	
Age/gender	56/F	35/F	51/F	51/F	68/M	68/M	79/M	55/M	
Tumor size (mm)	15	10	20	14	22	10	35	20	
BP (mmHg)	160/80	186/104	170/96	170/84	160/90	140/80	116/62	150/60	
Serum K (mEq/l)	3.1	2.9	2.9	2.9	2.8	3.8	3.6	3.8	3.6-5.0
ACTH (pg/ml)	23.4	33.9	31.1	40.8	34.1	45.7	46.5	22.6	4.4-48.0
AUC of ACTH (pg/ml/h)	249.2	335.6	320.8	345.6	330.4	375.6	358.8	344.8	
Cortisol (μ g/dl)	11.1	14.3	12.6	13.7	14.2	12.9	18.8	14.1	5.1-17.9
PRA (ng/ml/h)	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	2.1	1.8	1.1	0.2-2.7
Aldosterone (pg/ml)	269	486	383	321	264	101	117	106	45-106

图1



CA, control adrenal; NF, non-functional adenoma;
APA, Aldosterone-producing adenoma

图2

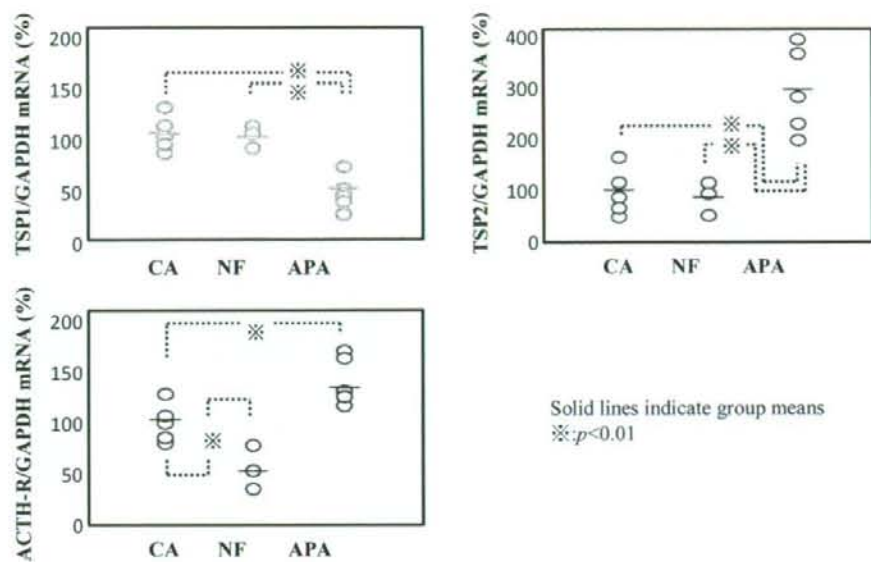
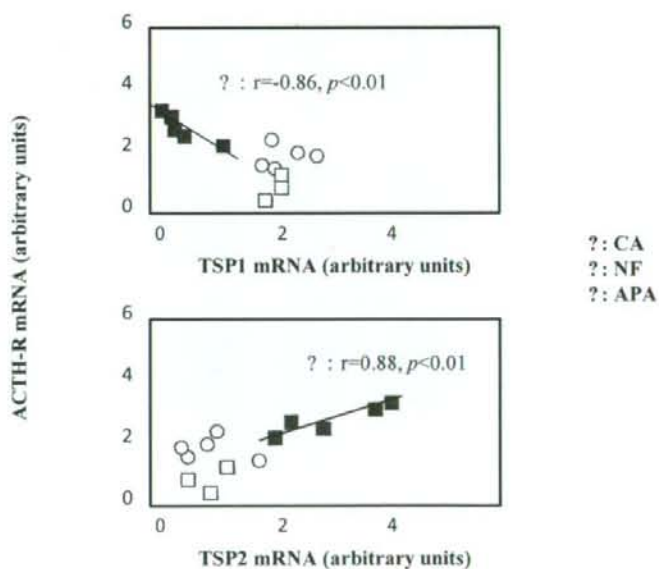


图3



(5) ステロイド作用に関わる受容体とその異常の解析

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

加藤 茂明

東京大学分子細胞生物学研究所

【研究要旨】

グルココルチコイドは核内受容体であるグルココルチコイドレセプター(GR)を介して生理作用を発揮する。我々は GR による炎症反応制御に着目して、GR に結合する因子群の精製、同定を開始した。その結果、マクロファージ由来の Raw264.7 細胞内で、炎症シグナル制御下において、細胞質内で GR と結合する因子群の同定に成功した。これらの因子は、GR の分解制御に関与することによって、GR による炎症性転写因子の転写制御に関与する可能性が示唆される。

A. 研究目的

グルココルチコイドは核内受容体の一つであるグルココルチコイドレセプター(GR)を介してその生理機能が発揮されるが、その制御メカニズムはほとんど明らかにされていない。そこで、GR の転写制御メカニズムを解明することを試みた。昨年度までの解析より、GR の転写制御には炎症シグナルと GR 蛋白分解制御が重要であることが明らかとなった。本年度より、その現象の責任因子の精製、同定を開始した。

B. 研究方法

GR を大量に発現しているマクロファージ由来細胞 Raw 264.7 細胞を用いた内在性 GR の抗体カラムによる精製により、GR 結合因子群の精製、同定を行った。その後これらの因子の GR による炎症性転写因子の転写抑制メカニズムへの影響を明らかにした。

(倫理面への配慮)

本研究は東京大学分子細胞生物学研究所 組み換え DNA 実験実施規則および東京大学動物実験実施規則にそって行われた。

C. 研究結果

1) Raw264.7 細胞内で内在性 GR 結合因子群の精製、同定系の確立：

マクロファージ由来の Raw264.7 細胞内で内在性 GR に結合する因子群を同定するために GR 抗体カラムを作成し、核内と細胞質内で GR に結合する因子を同定した(図 1,2)。

2) GR による炎症制御転写因子の転写制御における同定因子群の役割：

同定したそれぞれの因子の RNAi により、GR の転写抑制系(GR による AP-1 転写の抑制系、GR による転写活性化系)における影響を明らかにした(図 3)。

3) GR の分解制御における結合因子群の役割：

同じく同定因子の RNAi による GR 蛋白の分解の制御を確認した。その結果 GR のリガンド依存性の分解と非依存性の分解を制御する因子が同定できたと考えられる(図 4)。

D. 考察

GR の転写制御メカニズムには他の核内受容体に比べて驚くほど不明な点が多い。その理由として GR の細胞質核間のシャト

リング、GR 蛋白の修飾、GR の分解制御などが考えられる。今回 GR の分解を制御する可能性のある GR 結合因子の精製、同定に成功した。今後は、それらの因子の炎症刺激下での動態を明らかにし、その生理的な意義を明らかにしたいと考えている(図5)。

E. 結 論

細胞質内で GR に結合する因子群の精製、同定に成功した。これらの中には、GR 蛋白の分解制御を担う因子が含まれており、タンパク分解を介して炎症制御転写因子の転写制御メカニズムを担う可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fujiki R, Chikanishi T, Hashiba W, Ito H, Takada I, Roeder RG, Kitagawa H, Kato S: Nuclear protein GlcNAcylation facilitates retinoic acid-induced granulopoiesis through histone activating methylation. *Nature* 2009 (in press)
- 2) Suzuki E, Zhao Y, Ito S, Sawatsubashi S, Murata T, Furutani T, Shirode Y, Yamagata K, Tanabe M, Kimura S, Ueda T, Fujiyama S, Lim J, Matsukawa H, Kouzmenko A, Aigaki T, Tabata T, Takeyama K, Kato S: Aberrant E2F activation by polyglutamine expansion of androgen receptor in SBMA neurotoxicity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009 (in press)
- 3) Imai Y, Nakamura T, Matsumoto T, Takaoka K, Kato S: Molecular mechanisms underlying the effects of sex steroids on bone and mineral metabolism. *J. Bone. Miner. Metab.* 2009 (in press)
- 4) Imai Y, Kondoh S, Kouzmenko A, Kato S: Regulation of bone metabolism by nuclear receptors. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2009 (in press)
- 5) Ohtake F, Fujii-Kuriyama Y, Kato S: AhR acts as an E3 ubiquitin ligase to modulate steroid receptor functions. *Biochem. Pharmacol.* 2009 (in press)
- 6) Kouzu-Fujita M, Mezaki Y, Mtsumoto T, Yamaoka I, Sawatsubashi S, Yano T, Taketani Y, Kitagawa H, Kato S: Coactivation of estrogen receptor β by gonadotropin-induced cofactor GIOT-4. *Mol. Cell. Biol.* 29, 83-92, 2009
- 7) Tanabe M, Kouzmenko A, Ito S, Sawatsubashi S, Suzuki E, Fujiyama S, Yamagata K, Zhao Y, Kimura S, Ueda T, Murata T, Matsukawa H, Takeyama K, Kato S: Activation of facultatively silenced Drosophila loci associates with increased acetylation of histone H2AvD. *Genes to Cells* 13, 1279-1288, 2008
- 8) Zhao Y, Lang, G, Ito S, Bonnet J, Metzger E, Sawatsubashi S, Suzuki E, Le Guezennec X, Stunnenberg HG, Krasnov A, Georgieva SG, Schüle R, Takeyama K, Kato S, Tora L, Devys D: A TFTC/STAGA module mediates histone H2A and H2B deubiquitination, coactivates nuclear receptors, and counteracts heterochromatin silencing. *Mol. Cell* 29, 92-101, 2008
- 9) Okada M, Takezawa S, Mezaki Y, Yamaoka I, Takada I, Kitagawa H, Kato S: Switching of chromatin-remodelling complexes for oestrogen receptor- α . *EMBO Rep.* 9, 563-568, 2008
- 10) Yokoyama A, Takezawa S, Schüle R, Kitagawa H, Kato S: Transrepressive function of TLX requires the histone demethylase LSD1. *Mol. Cell. Biol.* 28, 3995-4003, 2008
- 11) Kimura S, Sawatsubashi S, Ito S, Kouzmenko A, Suzuki E, Zhao Y, Yamagata K, Tanabe M, Ueda T, Fujiyama S, Murata T, Matsukawa H, Takeyama K, Yaegashi N, Kato S: Drosophila arginine methyltransferase 1 (DART1) is an ecdysone receptor co-repressor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 371, 889-893, 2008
- 12) Ohtake F, Baba A, Fujii-Kuriyama Y,

- Kato S: Intrinsic AhR function underlies cross-talk of dioxins with sex hormone signalings. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 370, 541-546, 2008
- 13) Kouzmenko AP, Takeyama K, Kawasaki Y, Akiyama T, Kato S: Ligand-dependent interaction between estrogen receptor α and adenomatous polyposis coli. *Genes to Cells* 13 723-730, 2008
- 14) Akimoto C, Kitagawa H, Matsumoto T, Kato S: Spermatogenesis-specific association of SMCY and MSH5. *Genes to Cells* 13, 623-633, 2008
- 15) Kouzmenko AP, Takeyama K, Kawasaki Y, Akiyama T, Kato S: Truncation mutations abolish chromatin-associated activities of adenomatous polyposis coli. *Oncogene* 27, 4888-4899, 2008
- 16) Matsumoto T, Shiina H, Kawano H, Sato T, Kato S: Androgen receptor functions in male and female physiology. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 109, 236-241, 2008
- 17) Murata T, Suzuki E, Ito S, Sawatsubashi S, Zhao Y, Yamagata K, Tanabe M, Fujiyama S, Kimura S, Ueda T, Matsukawa H, Kouzmenko AP, Furutani T, Takeyama K, Kato S: RNA-binding protein hoip accelerates polyQ-induced neurodegeneration in *Drosophila*. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 72, 2255-2261, 2008

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