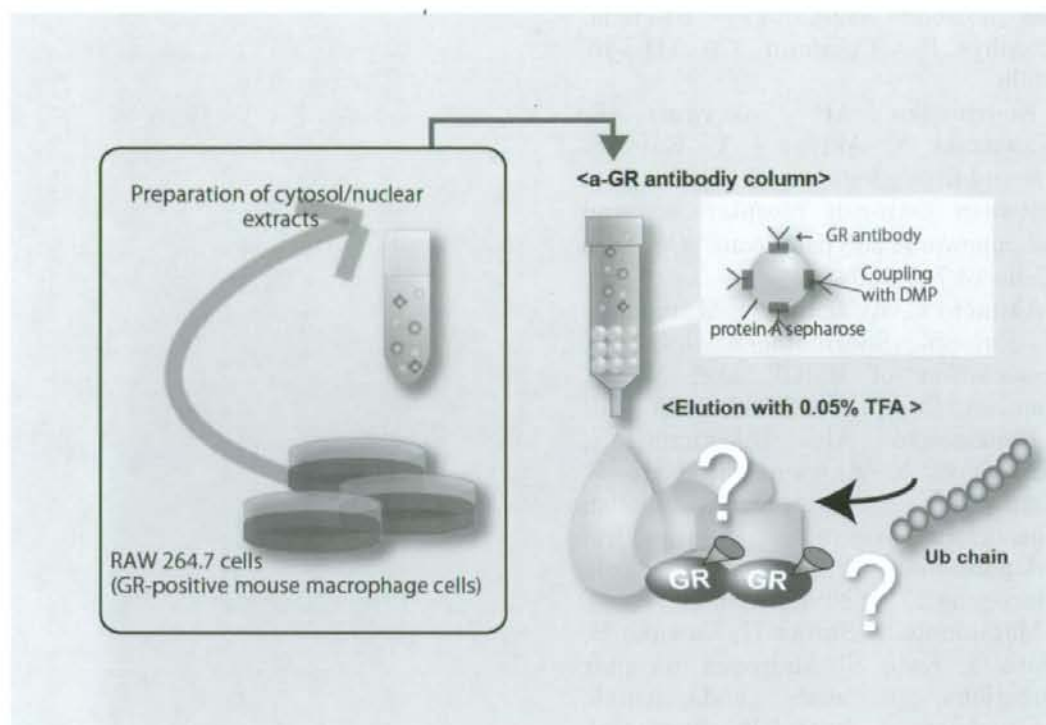


Figure 1 : Purification strategy of endogenous GR interactants



## Purification of Cytosol Ineractants of GR

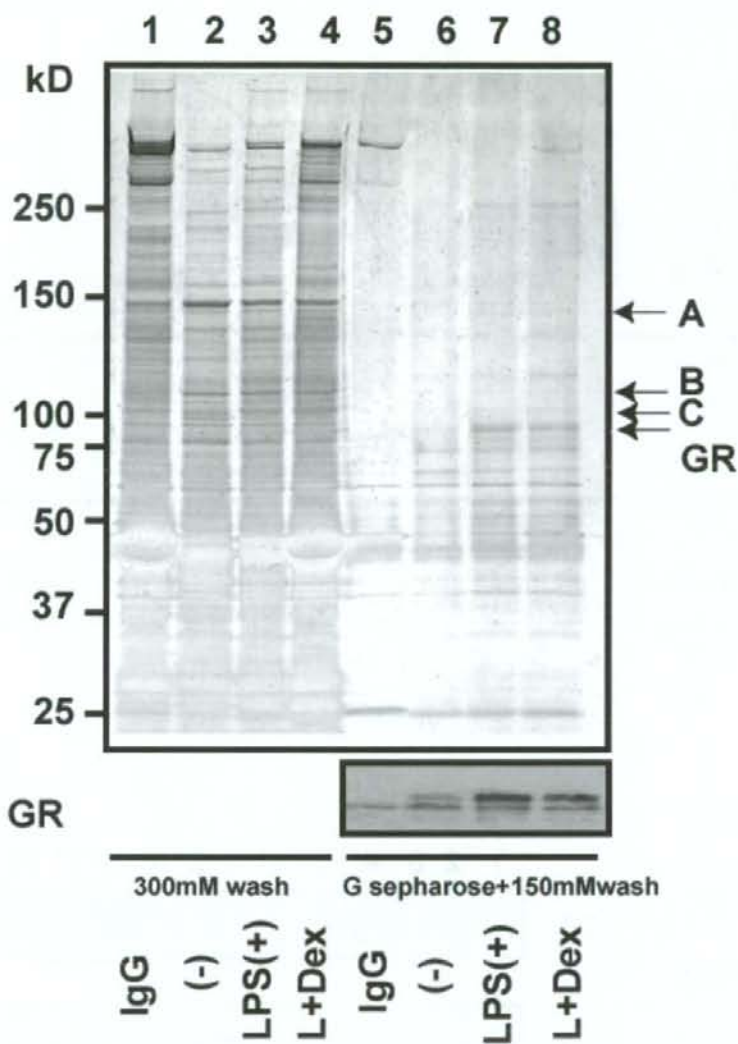


Figure 3: Cytosolic GR interactants affect GR-mediated transcription

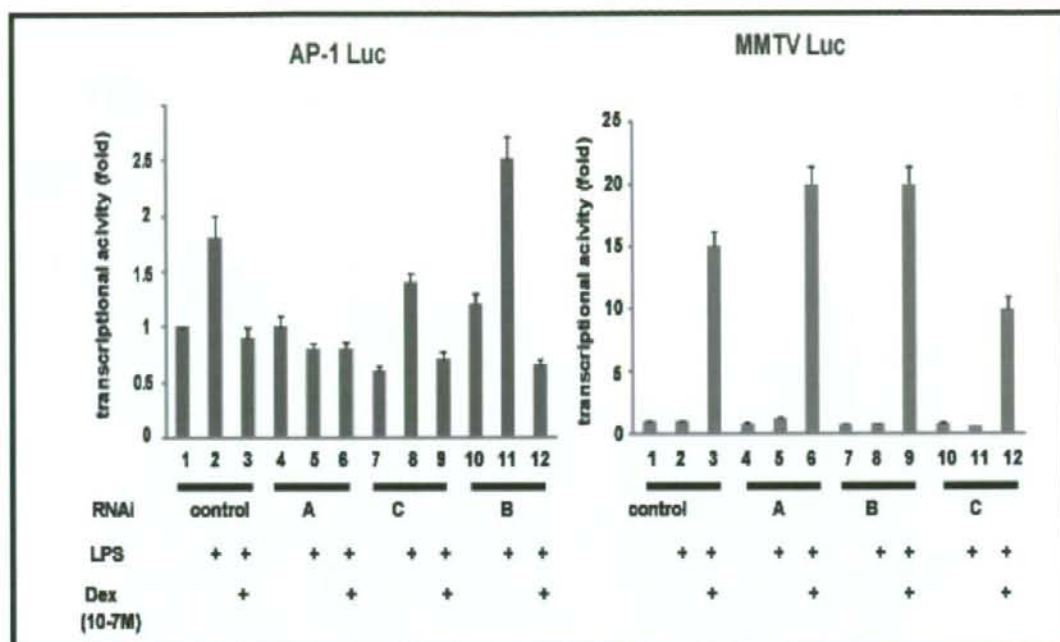
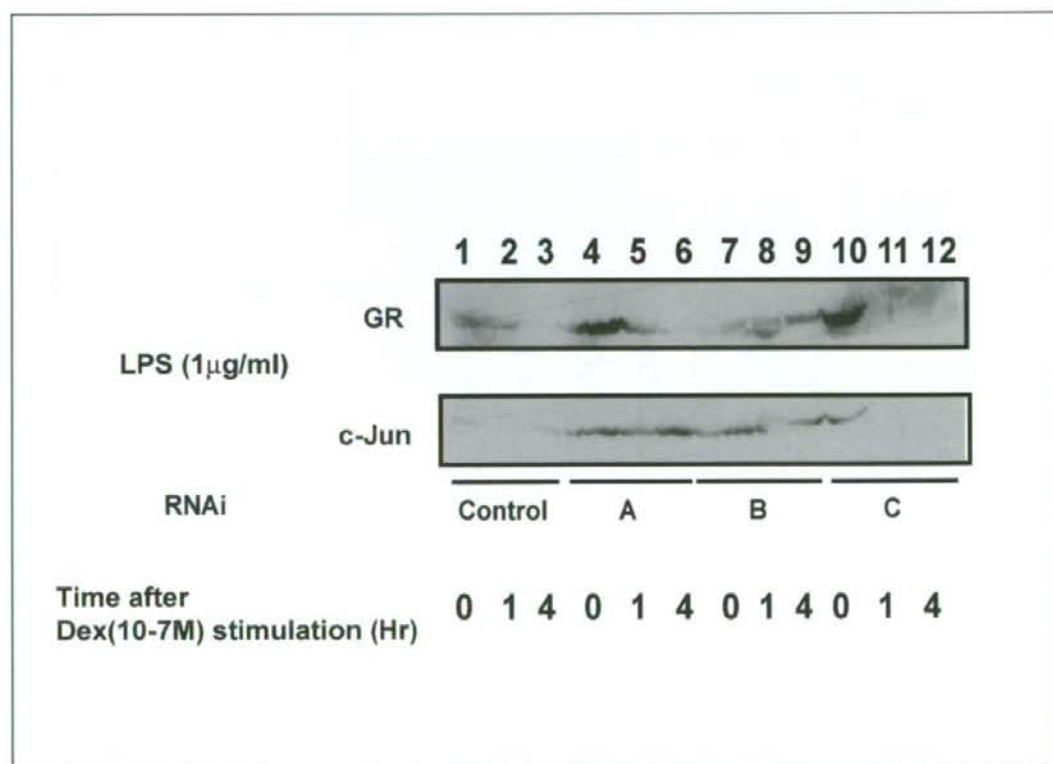
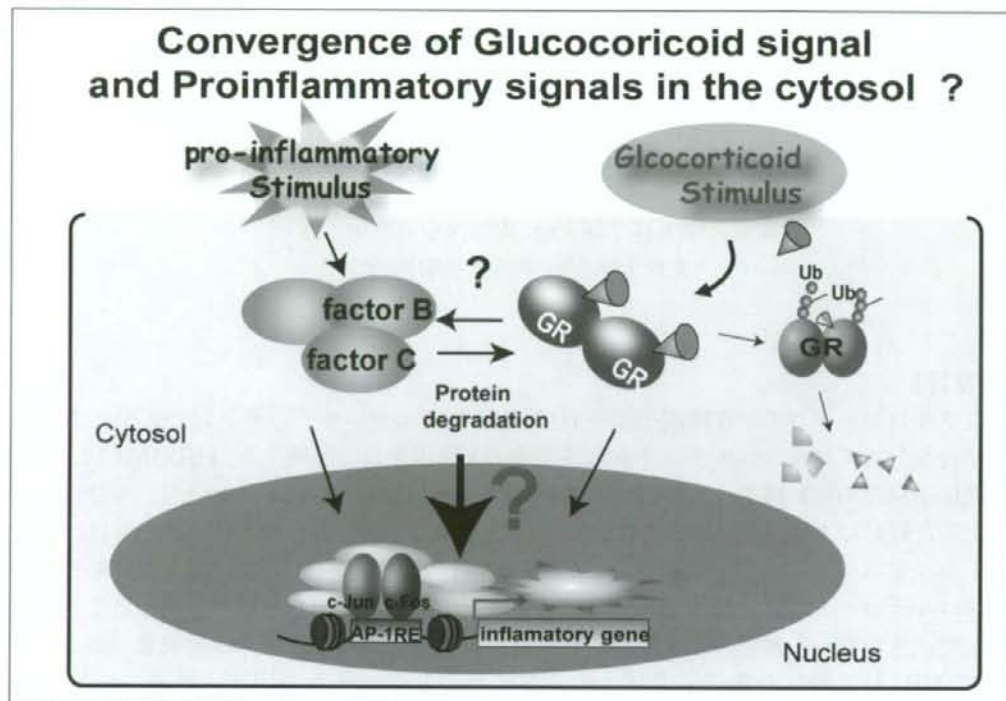


Figure 4: Cytosolic GR interactants affect the amount of GR proteins and stability of c-Jun





# グルココルチコイド作用調節機構に関する研究

## —組織特異的グルココルチコイド応答性遺伝子発現と HEXIM1

田中 廣壽、吉川 賢忠\*、清水 宣明

東京大学医科学研究所 先端医療研究センター

\*東京大学医科学研究所附属病院

### 【研究要旨】

新たなグルココルチコイド作用調節因子 HEXIM1 はグルココルチコイドレセプター (GR) との直接結合を介してグルココルチコイド応答性遺伝子発現を負に制御する。HEXIM1 による GR 応答性遺伝子発現の抑制機構は、P-TEFb 抑制、GR との直接相互作用、という、少なくとも二つの異なった経路による。Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase 遺伝子 *atp1a1*、aENaC 遺伝子 *scnn1a* は、腎においてステロイドホルモン依存性に転写レベルで制御されるが、肝においては抵抗性である。かかるグルココルチコイド応答性組織特異的遺伝子発現制御に HEXIM1 が関与していることが明らかになった。すなわち、細胞内 HEXIM1 発現量が低い腎と異なり、肝では発現量が高く、それによって GR のこれらの遺伝子のプロモーターへのリクルートが阻害される。すなわち、HEXIM1 は組織ごとに発現量が異なっておりある種の遺伝子群のホルモン応答性を規定している。今後、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し、グルココルチコイド抵抗性病態の解明や新規 GR 標的治療法開発などへと展開していきたい。

### A. 研究目的

グルココルチコイド (GC) は広範な組織に対して影響を及ぼす生命維持に必須のステロイドホルモンであり、その分泌・代謝・シグナル伝達の異常は様々な病態と密接に関連する。また、GC は臨床医学の広範な領域において主要な治療薬としての位置を占めているが、その多臓器において多岐にわたる副作用の根本的解決の糸口は見出されていない。

多様な GC 作用の共通のプラットフォームとして機能するグルココルチコイドレセプター (GR) はすべての組織に発現している。したがって、GC-GR 系の多組織にわたる多彩な作用の分子基盤として標的遺伝子の組織特異的な発現制御が想定されている。これまでに 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組織特異的 GC 応答性の制御に関して提唱されている。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、複数の調節系が精緻に GC に対する応答を制御し、細胞の合目的な応答や恒常性維持につながっているものと推測されるが実態は未解明である。

われわれはまず、標的遺伝子の網羅的な探索などにより GC によって組織特異的な制御を受ける遺伝子を同定した。例えば心筋細胞においては GC が炎症性プロスタグランジン産生に関わる cyclooxygenase-2, phospholipase A2 の発現を誘導することを見出した。リンパ球などにおいては GC がこれらの発現を抑制して抗炎症作用を発揮する機構が知られており、GC-GR が組織特異的に全く逆の発現変化を誘導しうる点においても興味深い知見である。また、



骨格筋ではタンパク質の分解・異化を介したエネルギー産生に関わる遺伝子群の発現、腎では全身の電解質バランスのホメオスタシスに重要な Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase  $\alpha$ 1,  $\alpha$ ENaC などの mRNA 発現が GC-GR 系によって活性化されるが、これらの肝における GC 応答性は極めて低い。一方で、FKBP5 などの遺伝子はそれぞれの組織で共通して GC による発現活性化を受ける。以上から、GC による多彩な遺伝子発現調節を理解するためには個々の遺伝子に焦点を当てた研究の重要性が再認識された。

われわれが発見した新たな GC 作用調節因子である HEXIM1 は、GR に直接結合し、GR 応答性遺伝子発現を負に制御する。HEXIM1 の発現量は組織によって大きく異なり、GR による組織特異的遺伝子発現調節への関与が示唆されていた。そこで、今年度は HEXIM1 による GC 応答性遺伝子発現の組織特異的制御の分子機構を解明することを目的とした。

## B. 研究方法

1) GR 応答性遺伝子発現は GRE-luciferase 遺伝子を用いたレポーターアッセイにより、内因性 GC 応答性遺伝子の mRNA 発現はリアルタイム PCR 法によった。

2) GR の標的遺伝子プロモーターとの相互作用はクロマチン免疫沈降法によって解析した。

(倫理面への配慮)

とくになし。

## C. 研究結果

すでに、GC 標的遺伝子である *atp1a1*、*scnn1a*、*sgk1* の mRNA 発現に関して、GC による *atp1a1* と *scnn1* の mRNA 発現誘導は 293 細胞においては観察されるが HepG2 細胞では見られないことを示している。そこで、これらの遺伝子を GC 応答性遺伝子の組織選択的発現誘導機構解析のモデルとした。まず、HepG2 細胞を用いて *sgk1* と *atp1a1* 遺伝子のプロモーターと GR の結合をクロマチン免疫沈降法によ

って解析した。デキサメタゾン添加各時間ごとに核抽出液を採取し、抗 GR 抗体で免疫沈降した。*Sgk1* 遺伝子プロモーターでは GR のプロモーターへの結合は時間依存的に増加した。しかし、*atp1a1* 遺伝子プロモーター上には GR の結合は観察されなかった (図 1)。かかる GR のリクルート量の変化は RNAPII のリクルートともよく相関した。すなわち、HepG2 細胞において、*sgk1* 遺伝子は GC 感受性であるが *atp1a1* 遺伝子は抵抗性であり、その機序として同一組織においても GR のプロモーターへの結合が遺伝子特異的に制御されていることが考えられた。すでに肝臓では HEXIM1 の発現量が高いことを報告している。そこで、GR のプロモーターへの結合の遺伝子選択性のメカニズムを探るため、アデノウイルスによる HEXIM1 ノックダウンの影響を観察した。すると、HepG2 細胞において、GC 抵抗性であった *atp1a1*、*scnn1a* 両遺伝子に関して、mRNA 発現のホルモン応答性が観察された。*Atp1a1* に関してさらに詳細に解析した結果、GR の結合に引き続いて RNAP II の結合も観察され、HEXIM1 のノックダウンが *atp1a1* 遺伝子を GC 感受性に変化させたことが示された (図 3)。以上から、HEXIM1 は GR との直接の相互作用を介して GR の標的遺伝子プロモーターへのアクセスを阻害すること、HEXIM1 のかかる抑制作用は遺伝子選択的であることが示された。

## D. 考察

昨年度までの成果とあわせ、HEXIM1 の細胞内発現量は GC 応答性を規定する因子であること、HEXIM1 は GR の標的遺伝子プロモーターへのリクルートを阻害すること、その際、遺伝子によって HEXIM1 の影響が量的に異なること、が明確になった (図 4)。すなわち、各臓器における、また、時期特異的な HEXIM1 発現が GC 作用の組織特異的発現に関与している可能性を強く示唆する。今回は、肝臓由来細胞と腎臓由来細胞を対比しつつ *atp1a1*、*scnn1a*、*sgk1* 遺伝子を例にとって解析した。*atp1a1*、*scnn1a* は各々 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase、ENaC を

コードしており、腎臓においてはこれらは電解質恒常性維持に協動的にはたらいっており、ステロイドホルモンの制御下にあることが知られている。一方、これらの遺伝子は肝臓においてはステロイドには応答せず、他の、たとえばストレッチ、浸透圧、細胞外 K<sup>+</sup>濃度等によってその発現が制御される。したがって、HEXIM1はGC応答性に介入することによってこれらの遺伝子産物の臓器特異的役割の制御に関わっているといえる。

HEXIM1の発現量制御によるGC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、GCの副作用の制御などへの応用も含め、薬理的視点からの研究の進展も望まれる。現在HEXIM1遺伝子改変動物を作成中であり、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はatpl1a, scnn1a遺伝子のプロモーター上へのGRのリクルート量を抑制的に制御し、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)の分子基盤を構成していることが明らかになった。すなわち、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. 雑誌発表論文

1) Yamashita T, Ohneda O, Nagano M, Iemitsu M, Makino Y, Tanaka H, Miyauchi T, Goto K, Ohneda K, Fujii-Kuriyama Y, Poellinger L, Yamamoto M: Abnormal heart development and lung remodeling in mice lacking the hypoxia-inducible

factor-related basic helix-loop-helix PAS protein NEPAS. *Mol Cell Biol.* 28(4):1285-1297, 2008

- 2) Kagawa T, Watanabe N, Mochizuki K, Numari A, Ikeno Y, Itoh J, Tanaka H, Arias IM, Mine T: Phenotypic differences in PFIC2 and BRIC2 correlate with protein stability of mutant Bsep and impaired taurocholate secretion in MDCK II cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 294(1): G58-67, 2008
- 3) Yoshikawa N, Shimizu N, Sano M, Ohnuma K, Iwata S, Hosono O, Fukuda K, Morimoto C, Tanaka H: Role of the hinge region of glucocorticoid receptor for HEXIM1-mediated transcriptional repression. *Biochem Biophys Res Commun.* 371(1):44-49, 2008
- 4) Yamochi T, Ohnuma K, Hosono O, Tanaka H, Kanai Y, Morimoto C: SSA/Ro52 autoantigen interacts with Dep2 to enhance its decapping activity. *Biochem Biophys Res Commun.* 370(1):195-199, 2008
- 5) Shimizu N, Yoshikawa N, Wada T, Handa H, Sano M, Fukuda K, Suematsu M, Sawai T, Morimoto C, Tanaka H: Tissue- and context-dependent modulation of hormonal sensitivity of glucocorticoid-responsive genes by hexamethylene bisacetamide-inducible protein 1. *Mol Endocrinol.* 22(12): 2609-2623, 2008
- 6) Shibata S, Nagase M, Yoshida S, Kawarazaki W, Kurihara H, Tanaka H, Miyoshi J, Takai Y, Fujita T: Modification of mineralocorticoid receptor function by Rac1 GTPase: implication in proteinuric kidney disease. *Nat Med.* 14(12): 1370-1376, 2008
- 7) Hozawa S, Nakamura T, Nakano M, Adachi M, Tanaka H, Takahashi Y, Tetsuya M, Miyata N, Soma H, Hibi T: Induction of matrix metalloproteinase-1 gene transcription by tumour necrosis factor alpha via the



p50/p50 homodimer of nuclear factor-kappa B inactivated human hepatic stellate cells. *Liver Int.* 28(10):1418-1425, 2008

- 8) Ohnuma K, Hosono O, Kawasaki H, Yoshikawa N, Katayose T, Oyaizu N, Tanaka H, Morimoto C: An adult case of Henoch-Schonlein purpura complicating common peroneal nerve mononeuropathy. *Mod Rheumatol.* in press
- 9) Yoshikawa N, Nagasaki M, Sano M, Tokudome S, Ueno K, Shimizu N, Imoto S, Miyano S, Suematsu M, Fukuda K, Morimoto C, Tanaka H: Ligand-based gene expression profiling identifies critical role of glucocorticoid receptor in rat neonatal cardiomyocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* in press

## 2. 学会発表

- 1) Tanaka H: Role of HEXIM1 in tissue-specific regulation of gene expression by glucocorticoid receptor. The 15th East Asia Joint Conference on Biomedical Research. Korea, 2008
- 2) Shimizu N, Yoshikawa N, Sano M, Fukuda K, Tadashi Wada, Handa H, Morimoto C, Tanaka H: Regulation of tissue-specific glucocorticoid-responsive gene expression by HEXIM1. 21st Naito Conference "Nuclear Dynamics and RNA [I]". Hokuto, 2008
- 3) 田中廣壽: 核内レセプターの基礎と臨床-グルココルチコイドレセプターの話を中心(特別講演). 第7回 Organ Microcirculation Forum, 東京, 2008
- 4) 田中廣壽: ステロイドの最近の話題と展望(特別講演). 第8回臨床免疫セミナー in Kyoto, 京都, 2008.
- 5) 田中廣壽: 核内レセプターの基礎と臨床へのトランスレーション(特別講演). 第26回北海道コラーゲン研究会, 札幌, 2008.
- 6) 田中廣壽: ステロイドの新展開(特別講演). 第10回ステロイド治療研究会, 東

京, 2008

- 7) 清水宣明, 吉川賢忠, 丸山崇子, 佐野元昭, 福田恵一, 森本幾夫, 田中廣壽: グルココルチコイド応答性遺伝子の発現制御と HEXIM1. 核内受容体研究会, 東京, 2008
- 8) 吉川賢忠, 森本幾夫, 田中廣壽: 膠原病に合併する肺高血圧症に対する新規治療法開発の分子基盤構築. 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会, 札幌, 2008
- 9) 吉川賢忠, 徳留さと, 佐野元昭, 福田恵一, 清水宣明, 森本幾夫, 田中廣壽: グルココルチコイドは心筋細胞において COX-2 の発現を誘導する. 第29回日本炎症・再生医学会, 東京, 2008
- 10) 清水宣明, 吉川賢忠, 佐野元昭, 徳留さと, 福田恵一, 森本幾夫, 田中廣壽: 組織特異的なグルココルチコイド(GC)応答性遺伝子発現制御における転写抑制因子 HEXIM1 の役割. 第81回日本内分泌学会学術総会, 青森, 2008
- 11) 吉川賢忠, 徳留さと, 佐野元昭, 福田恵一, 清水宣明, 森本幾夫, 田中廣壽: 心筋におけるグルココルチコイド受容体の役割. 第81回日本内分泌学会学術総会, 青森, 2008
- 12) 清水宣明, 吉川賢忠, 丸山崇子, 森本幾夫, 田中廣壽: HEXIM1 によるグルココルチコイド応答性遺伝子の組織特異的な発現制御. 第16回日本ステロイドホルモン学会学術集会, 福井, 2008
- 13) 吉川賢忠, 長崎正朗, 井本清哉, 宮野悟, 徳留さと, 佐野元昭, 福田恵一, 清水宣明, 森本幾夫, 田中廣壽: 心筋細胞におけるグルココルチコイド受容体標的遺伝子の解明. 第16回日本ステロイドホルモン学会学術集会, 福井, 2008

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

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



図1 HepG2細胞においてグルココルチコイド応答性は遺伝子によって異なる  
 — *atp1a1*はグルココルチコイド抵抗性

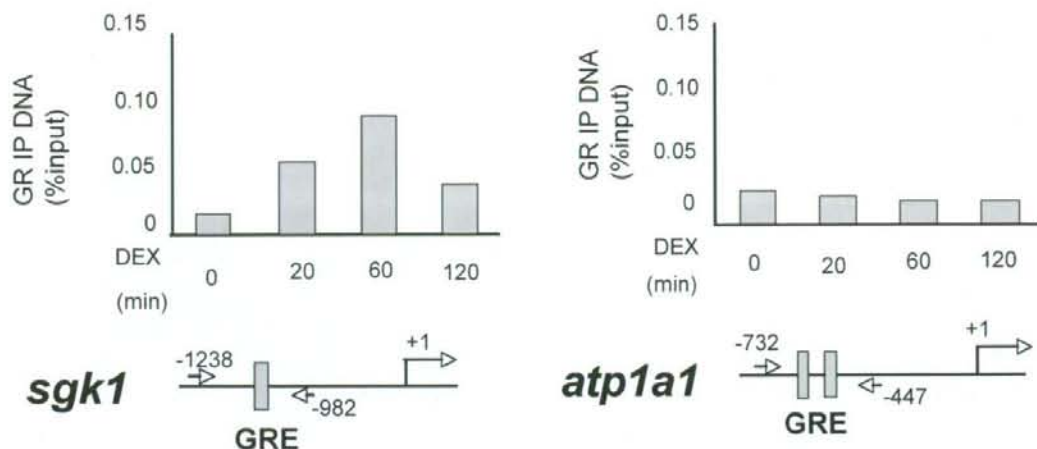


図2 HepG2細胞における*atp1a1*、*scnn1a*の発現のグルココルチコイド抵抗性はHEXIM1ノックダウンによって解除される

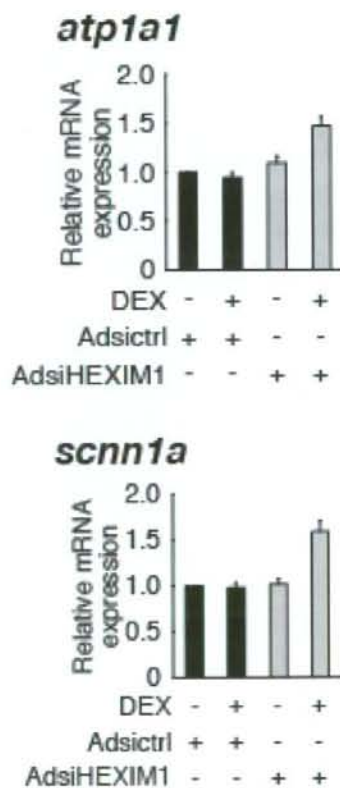


図3 HepG2細胞において $atp1a1$ のグルココルチコイド抵抗性はプロモーター上へのGRリクルートの阻害による

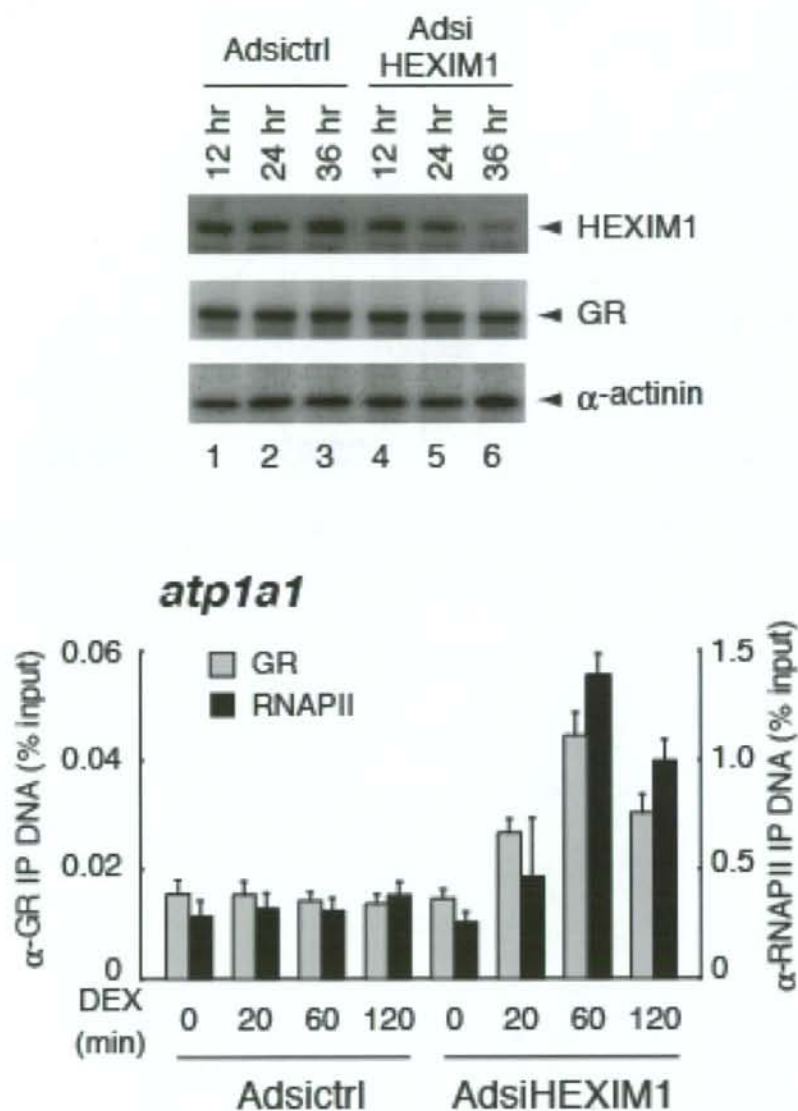
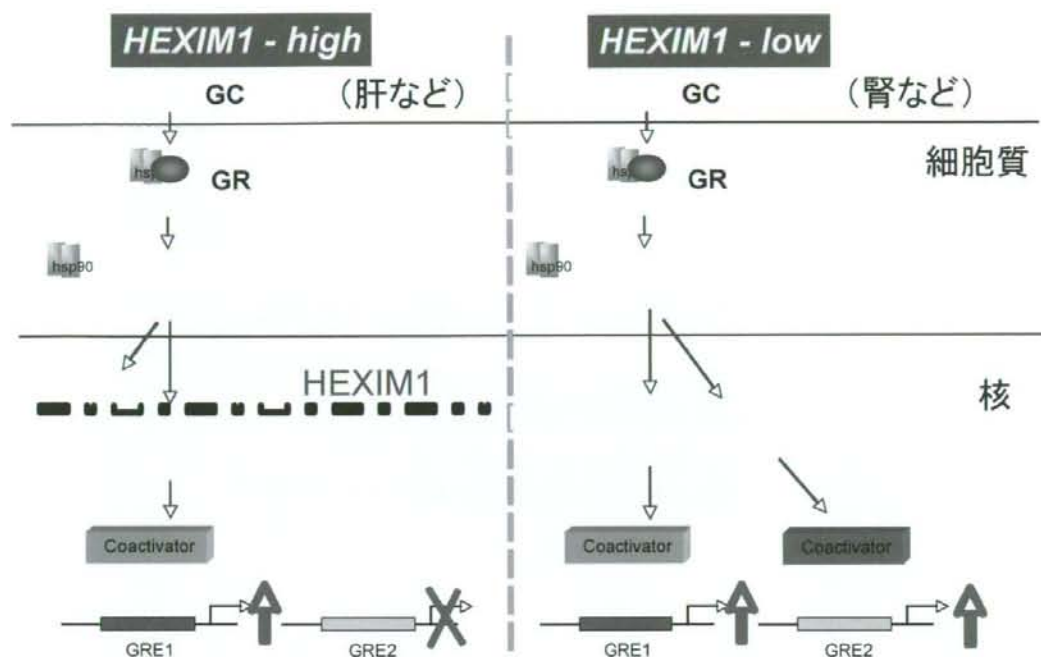


図4 HEXIM1による組織、遺伝子特異的GC応答性制御の模式図





## (6) 副腎癌の診断・治療法の検討

## 本邦における副腎癌の疫学的検討

上芝 元、一城 貴政、鈴木 滋\*、向井 徳男\*、藤枝 憲二\*

東邦大学医学部内科学糖尿病・代謝・内分泌科

\*旭川医科大学小児科

### 【研究要旨】

今回、1999年から2003年まで行なわれた副腎偶発腫の全国疫学調査から報告を受けた副腎癌50症例と、2008年に行なわれた副腎癌の実診療患者の疫学調査から報告を受けた副腎癌50症例（2002年から2006年の症例）とを比較検討した。平均年齢は偶発腫症例58.8歳、実診療症例54.2歳で、偶発腫症例によるものがやや高かった。平均腫瘍径は偶発腫症例8.3cm、実診療症例9.8cmで、実診療症例によるものが大きかった。ホルモン産生性では、血中DHEA-S高値症例は両調査ともに50～56%であった。発見及び診断の契機で両調査とも腹部症状の精査が、最も多く（34～40%）、次いで、無症状（健康診断）のものが20～24%であった。このことから副腎偶発腫として発見された腫瘍が副腎癌かどうかの鑑別を早期に行い、副腎癌であれば直ちに治療することの重要性が再認識された。

### A. 研究目的

副腎癌は一般人口における発症率は10万人に3人と、非常にまれな疾患であり、本邦においてまとまった検討はなされていない。さらに副腎癌は非常に予後が不良で、発見時には既に根治術が施行できないことも多く、また、腫瘍の産生するホルモンによる臨床症状の有無により、活性型、非活性型に大別されるが、両者ともに、診断時には既に進行している例が多く、かつ有効な抗癌剤が少ないことから予後不良であると報告されている。今回、1999年から2003年まで行なわれた副腎偶発腫の全国疫学調査から報告を受けた副腎癌50症例と、2008年に行なわれた副腎癌の実診療患者の疫学調査から報告を受けた副腎癌50症例（2002年から2006年の症例）とを比較検討した。

### B. 研究方法

副腎偶発腫を「副腎に腫瘍が、超音波、CT、MRIなどにより偶然に発見された時、それらの腫瘍を総称して副腎偶発腫という

（その際、糖尿病および高血圧の合併の有無は問わない）」と定義し、1999年に、全国の大学病院、200床以上の高度専門医療機関および地域中核病院の1014施設にアンケート形式の調査票を送付し、副腎偶発腫の継続的な全国調査を開始した。以降5年間で3678例の報告を受け、その中で副腎癌として報告を受けた50例（1.4%）をもとに解析を行った。また、2008年に全国の100床以上の病院全て（5558施設）を対象とし、2002年から2006年の5年間における副腎癌の実診療患者の全数調査を行なった。一次調査で、患者数を男女別に調査し、二次調査でさらに詳しい情報を得たが、最終的に50症例のデータが集積された。これらの2つの疫学調査から得られた副腎癌の特徴を比較検討した。

### C. 研究結果

副腎偶発腫の全国疫学調査から報告を受けた副腎癌50症例（偶発腫症例）と、副腎癌の実診療患者の疫学調査から報告を受けた50症例（実診療症例）とを比較して

みると(表1)、男女差は偶発腫症例で男性26例(52%)、女性24例(48%)で性差はなかった。実診療症例で男性25例(50%)、女性25例(50%)で、こちらも性差はなかった。平均年齢は偶発腫症例58.8歳、実診療症例54.2歳で、偶発腫症例によるものがやや高かった。男女別にみると偶発腫症例で男性57.6歳、女性61.0歳で、実診療症例で男性55.6歳、女性52.9歳であった。偶発腫症例の女性でやや年齢が高かった。平均腫瘍径は偶発腫症例8.3cm、実診療症例9.8cmで、実診療症例によるものが大きかった。10歳ごとに分けて年齢分布をみると(図1)、70歳代を除き、20歳代から80歳代まで、偶発腫症例と実診療症例とはほぼ同じ分布であった。70歳代で偶発腫症例の方が多かった。

発見及び診断の契機をみると、偶発腫症例では腹部症状の精査が40%と最も多く、次に無症状(健康診断)が20%であった。実診療症例でも腹部症状の精査が34%と最も多く、次いで無症状が24%であった。

ホルモン産生性では、血中DHEA-S高値症例が偶発腫症例、実診療症例ともに50~56%であった。実診療症例の中で、ホルモン産生症状(Cushing症候群及び男性化)を示したものは、18症例(36%)であった。

#### D. 考 察

今回の2つの疫学調査の比較から、平均年齢は、偶発腫症例によるものがやや高く、平均腫瘍径は、実診療症例によるものが大きかった。このことは、実診療症例は、発育・進展が比較的早いものと推定される。発見及び診断の契機で、両調査とも腹部症状の精査が、最も多く、すでに腹腔内でかなり進展していることが予想された。しかし、無症状(健康診断)のもの約2割存在し、このことから副腎偶発腫として発見された腫瘍が副腎癌かどうかの鑑別を早期に行い、副腎癌であれば直ちに治療することの重要性が再認識された。

#### E. 結 論

今回、副腎偶発腫の疫学調査(1999年から2003年の症例50例)から報告された副

腎癌と、副腎癌の実診療患者の疫学調査(2002年から2006年の症例50例)とを比較検討した。無症状(偶発腫)のものが約2割存在し、副腎偶発腫として発見された腫瘍が副腎癌かどうかの鑑別を早期に行い、副腎癌であれば直ちに治療することの重要性が再認識された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ueshiba H, Yoshino G : Effects of celiprolol on insulin resistance and steroidhormones in essential hypertension. *Therapeutic Research* 29(4) : 569-575, 2008
- 2) Ueshiba H, Yoshino G : Effects of long-term administration of azelnidipine on insulin resistance and adrenal androgens. *Therapeutic Research* 29(7) : 1175-1181, 2008
- 3) 上芝 元 (分担) : 内分泌検査(ホルモン年齢)と評価. アンチエイジング医学の基礎と臨床 改訂2版 日本抗加齢医学会専門医・指導士認定委員会編 p.204-206, メジカルビュー社, 東京, 2008
- 4) 金子幸代, 久保木幸司, 廣井直樹, 上芝元, 芳野 原 : 食後高血糖および高脂血症に対するミグリトールの効果の観察. *Progress in Medicine* 28(6) : 1535-1539, 2008

##### 2. 学会発表

- 1) Hiroi N, Sue M, Yoshiwara A, Watanabe N, Ichijo T, Tsuchida Y, Ueshiba H, Tsuboi K, Yoshino G : Analysis of fifteen cases with primary aldosteronism. 90th Annual Meeting of The Endocrine Society, San Francisco, 2008, 6
- 2) Ichijo T, Ueshiba H, Watanabe N, Hiroi N, Tsuboi K, Kameyama M, Yoshino G : The analysis of 386 cortisol secreting adrenal tumors found as incidentaloma. 90th Annual Meeting of The Endocrine Society, San Francisco, 2008, 6



- 3) Tsuboi K, Watanabe N, Ichijo T, Ishikawa M, Tsuchida Y, Hiroi N, Ueshiba H, Nakamura H, Yuasa R: MPO-ANCA positivity in Graves' disease receiving PTU treatment. 79th Annual Meeting of The American Thyroid Association, Chicago, 2008, 10
- 4) 上芝 元, 芳野 原: カルシウム拮抗薬シルニジピンのインスリン抵抗性改善作用と副腎アンドロゲン増加作用. 第105回日本内科学会, 東京, 2008, 4
- 5) 上芝 元, 中野三郎, 渡邊奈津子, 一城貴政, 廣井直樹, 坪井久美子, 芳野 原: 中高年メタボリックシンドローム男性における男性ホルモンとインスリン抵抗性の関連. 第81回日本内分泌学会学術総会, 青森, 2008, 5
- 6) 廣井直樹, 吉原 彩, 須江麻里子, 渡邊奈津子, 一城貴政, 上芝 元, 坪井久美子, 芳野 原: 当院における原発性アルドステロン症15例の解析. 第81回日本内分泌学会学術総会, 青森, 2008, 5
- 7) 一城貴政, 上芝 元, 渡邊奈津子, 廣井直樹, 坪井久美子, 亀山正明, 芳野 原: 副腎偶発腫として発見されたコルチゾール産生腺腫386例の解析. 一副腎偶発腫疫学調査より— 第81回日本内分泌学会学術総会, 青森, 2008, 5
- 8) 上芝 元, 中野三郎, 芳野 原: メタボリックシンドローム男性におけるインスリン抵抗性と遊離テストステロンについての検討. 第51回日本糖尿病学会, 東京, 2008, 5
- 9) 上芝 元, 中野三郎, 芳野 原: メタボリックシンドローム男性における男性ホルモンとインスリン抵抗性について. 第8回日本抗加齢医学会, 東京, 2008, 6
- 10) 正井なつ実, 松本知子, 須江麻里子, 吉原 彩, 磯 薫, 久保木幸司, 上芝 元, 廣井直樹, 芳野 原: ACTH分泌異常を伴った悪性褐色細胞腫の1例. 第555回日本内科学会関東地方会, 東京, 2008, 7
- 11) 柏久美子, 須江麻里子, 杉野郁美, 渡邊奈津子, 宮城匡彦, 久保木幸司, 上芝 元, 廣井直樹, 芳野 原: クッシング症候群を呈した副腎皮質癌の1例. 第555回日本内科学会関東地方会, 東京, 2008, 7
- 12) 廣井直樹, 吉原 彩, 須江麻里子, 正井なつ実, 一城貴政, 渡邊奈津子, 上芝 元, 芳野 原: 原発性アルドステロン症における副腎腫瘍摘出術の有無による血圧コントロールについての検討. 第31回日本高血圧学会, 札幌, 2008, 10
- 13) 上芝 元, 中野三郎, 芳野 原: 肥満高血圧症におけるバルサルタン長期投与のインスリン抵抗性及び副腎アンドロゲンに対する効果. 第29回日本肥満学会, 大分, 2008, 10
- 14) 上芝 元, 中野三郎, 芳野 原: メタボリックシンドローム男性における遊離テストステロンとインスリン抵抗性の関連について. 第8回日本 Men's Health 医学会, 東京, 2008, 11

G. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし

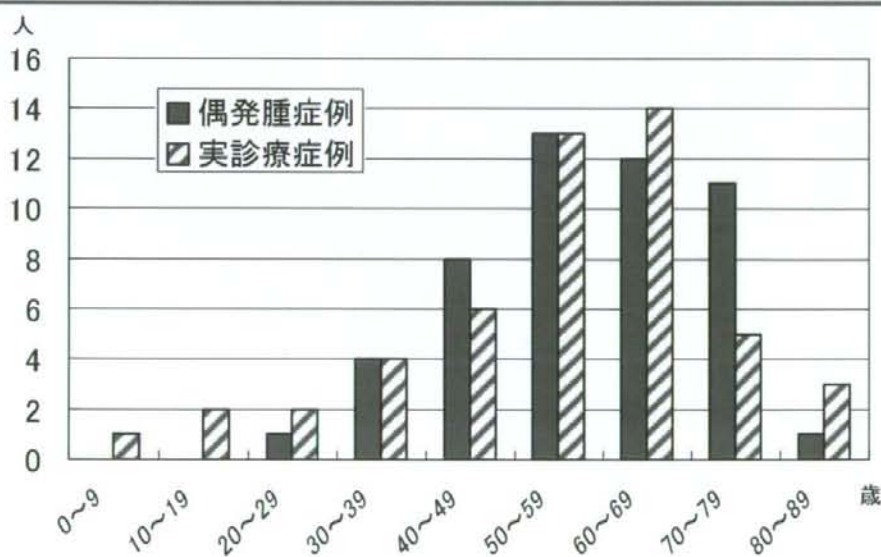
表 1

## 症例背景

	偶発腫症例	実診療症例
症例数	50例	50例
平均年齢 全平均	58.8歳	54.2歳
男性	57.6歳	55.6歳
女性	61.0歳	52.9歳
性別 男性	26例 (52%)	25例 (50%)
女性	24例 (48%)	25例 (50%)
平均腫瘍径	8.3cm	9.8cm (36例:病理組織から)

図 1

## 年齢分布



## V. 会議記録

平成 20 年度研究報告会

(平成 20 年 12 月 12 日：東京)

プログラム



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」班

平成20年度研究報告会

研究代表者 藤枝 憲二

日 時：平成20年12月12日（金） 9:30～15:40 （受付 9:15～）

場 所：興和創薬株式会社 本社 11階 大ホール

東京都中央区日本橋本町3-4-14

## 発表者の方へ

- 1 演題につき、発表時間10分、討論時間5分です。
- 時間厳守での進行にご協力下さい。
- 当日の発表形式はすべてコンピュータによる digital presentation のみとさせていただきます。
- 必ずご自分のコンピュータをご持参下さい。
- 尚、PC プロジェクターとの接続はミニ D-sub 15 ピンのみです。
- アダプターが必要な場合（特に Mac の場合）には必ずご自分でご用意下さい。
- 演者の方は発表前に接続を済ませ、順番になればすぐに発表に移れるよう、あらかじめのご準備をお願いいたします。

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」班

事務局連絡先      〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1-1  
旭川医科大学医学部小児科  
向井 徳男  
TEL : 0166-68-2481  
FAX : 0166-68-2489

## プログラム

09:30～09:35 開会の挨拶

研究代表者：藤枝 憲二（旭川医科大学小児科）

09:35～10:05 A. グルココルチコイド抵抗症

座長：田中 廣壽（東京大学医科学研究所）

1. グルココルチコイドレセプター(GR)による炎症制御メカニズム解析  
○北川浩史<sup>1</sup>、加藤茂明<sup>1,2</sup>  
1) 東京大学分子細胞生物学研究所核内情報、2) ERATO・JST
2. グルココルチコイド(GC)応答性遺伝子発現の HEXIM1 による組織特異的制御機構  
清水宣明、吉川賢忠、森本幾夫、○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、同附属病院アレルギー免疫科

10:05～10:50 B. 原発性アルドステロン症(1)

座長：柴田 洋孝（慶應義塾大学医学部）

3. 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  
○稲葉 聡<sup>1</sup>、藤井美紀<sup>1</sup>、畠山治彦<sup>2</sup>、宮森 勇<sup>1</sup>  
1) 福井大学医学部内科学3、2) 加藤医院内科
4. 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時のコルチゾール迅速測定の有用性  
○米田 隆、武田仁勇  
金沢大学大学院臓器機能制御学（内分泌代謝内科）
5. 超選択的 ACTH 負荷副腎静脈採血による副腎皮質疾患診断の試み  
○大村昌夫、牧田幸三、西川哲男  
横浜労災病院内分泌代謝内科

10:50～11:35 C. 原発性アルドステロン症(2)

座長：西川 哲男（横浜労災病院）

6. 原発性アルドステロン症のスクリーニング、確定診断、局在診断の現状と問題点  
○柴田洋孝、栗原 勲、武田彩乃、三石木綿子、本杉裕一郎、伊藤 裕  
慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科
7. 横浜と東京での二次性高血圧頻度調査とスクリーニング法の比較検討  
○大村昌夫、齊藤寿一、西川哲男  
横浜労災病院内分泌代謝内科