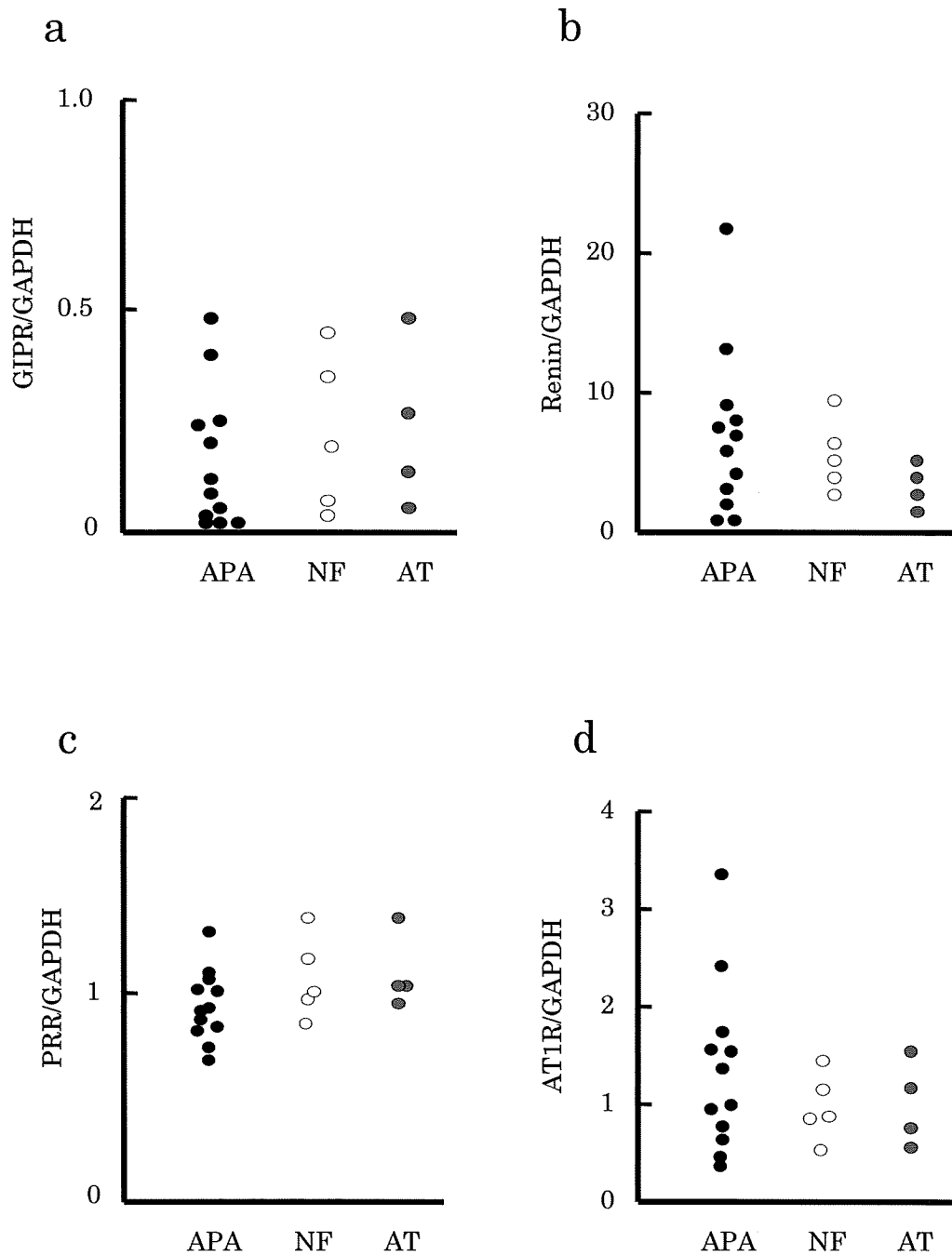


图2



(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

研究分担者 加藤茂明 東京大学分子細胞生物学研究所 教授

【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、同定を行っているが、その過程で、核内でのエピゲノミックな制御メカニズム解析の結果を報告する。すなわち AP-1 の転写抑制メカニズムは2ステップの制御によって行われており、1) グルココルチコイド依存性の c-Jun 蛋白の Sumo 化が転写抑制のトリガーとなり、2) その後にヒストン H3K27 のメチル化酵素 EZH2 を含む複合体がリクルートされることによって、可逆的な転写抑制状態が作られることを明らかにした。

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。本年度は、AP-1 に対する転写抑制メカニズムに絞り、核内における GR による制御メカニズムを明らかにしたいと考えた。

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, THP-1 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、同定を行う過程で、AP-1 の主要構成因子である c-Jun の修飾状況を解析した。その後 c-Jun の変異体などを用いて、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

精製段階で GR と c-Jun の結合は非常に弱いことが明らかになった。加えて時系列で解析すると、GR が LPS 刺激によって分解されることが明らかになったことから、GR は短時間で分解するものの、c-Jun に何からの修飾を加えることによって、炎症シグナルと GR がクロストークをしているのではないかと考えるに至った。まず、リガンド依存性の c-Jun のリン酸化の度合いを調べたが、ほとんど変化が認められなかった。しかし、Sumo 化に関しては、Sumo1 による修飾

の度合いが変化しないのに対し、Sumo2/3 による修飾がリガンド依存性に強くなることが明らかとなった。実際にこの Sumo 化修飾は GR を knockdown すると求められなくなる(図 1)。次に Sumo 化されない c-Jun mutant (K226R/K254R)を作成した結果、Raw264.7 細胞内ではリガンド依存性の c-Jun の Sumo2/3 化がなくなり、それに伴ってリガンド依存性の転写抑制が認められなくなった(図 2)。この現象はそのパートナーの c-Fos の非 Sumo 化 mutant では認められない現象であること、また、LPS 刺激していない場合は逆の現象が認められることから、リン酸化された cJun がリガンド依存性に Sumo2/3 化され、この現象がリガンド依存性の GR による AP-1 の転写抑制のトリガーとなっている可能性が強く示唆された(図 3)。一方で、リガンド刺激後の c-Jun には Polycomb complex である PRC2 complex の component EZH2 のリクルートが確認され、それに伴って、細胞内のヒストン H3K27 のメチル化が亢進していることも明らかになった。以上から、グルココルチコイド依存性の転写抑制には、c-Jun の Sumo 化依存性にリクルートされる PRC2 complex によるヒストンメチル化が関与している可能性が考えられた(図 4)。

D. 考察

今回新たにグルココルチコイド依存性の転写抑制メカニズムを明らかにすることができたが、まだ GR の役割やその Sumo 化制御メカニズムを明らかにできておらず、引き続き解析を進める必要がある。将来的な副作用のないグルココル

チコイド作成に向けて、抗炎症作用メカニズムの解析は非常に役に立つと考えられる。

E. 結論

グルココルチコイド依存性のサイトカイン分泌抑制メカニズムの主翼をになる AP-1 転写抑制メカニズムを明らかにした。今後はさらにその詳細を明らかにするとともに、エネルギー代謝との関係などを明らかにしていきたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sawatsubashi, S., Murata, T., Lim, J., Fujiki, R., Ito, S., Suzuki, E., Tanabe, M., Zhao, Y., Kimura, S., Fujiyama, S., Ueda, T., Umetsu, D., Ito, T., Takeyama, K. and Kato, S. Histone chaperone DEK coactivates a nuclear receptor: a functional link to leukemia. *Genes Dev.* 24, 159-170, 2010.
- 2) Ochiai, E., Kitagawa, H., Takada, I., Fujiyama, S., Sawatsubashi, S., Kim, M.-S., Mezaki, Y., Tshushima, Y., Takagi, K., Azuma, Y., Takeyama, K., Yamaoka, K., Kato, S. and Kamimura, T. CDP/Cut is an osteoblastic co-activator of the vitamin D receptor (VDR). *J. Bone Miner. Res.* 2010, in press.
- 3) Oya, H., Yokoyama, A., Yamaoka, I., Fujiki, R., Yonezawa, M., Youn, M.-Y., Takada, I., Kato, S. and Kitagawa, H. Phosphorylation of WSTF by MAPK induces a switching between two distinct chromatin remodeling

- complexes. *J. Biol. Chem.* 284, 32472-32482, 2009.
- 4) Kim, M., Kondo, T., Takada, I., Youn, M., Yamamoto, Y., Takahashi, S., Matsumoto, T., Fujiyama, S., Shirode, Y., Yamaoka, I., Kitagawa H., Takeyama, K., Shibuya, H., Ohtake, F. and Kato, S. DNA demethylation in hormone-induced transcriptional derepression. *Nature* 461, 1007-1012, 2009.
- 5) Fujiki, R., Chikanishi, T., Hashiba, W., Ito, H., Takada, I., Roeder, R. G., Kitagawa, H. and Kato, S. GlcNAcylation of a histone methyltransferase in retinoic-acid-induced granulopoiesis. *Nature* 459, 455-459, 2009.
- 6) Yamagata, K., Fujiyama, S., Ito, S., Ueda, T., Murata, T., Naitou, M., Takeyama, K., Minami, Y., O'Malley, B. W. and Kato, S. Maturation of microRNA is hormonally regulated by a nuclear receptor. *Mol. Cell* 36, 340-347, 2009.
- 7) Zhao, Y., Takeyama, K., Sawatsubashi, S., Ito, S., Suzuki, E., Yamagata, K., Tanabe, M., Kimura, S., Fujiyama, S., Ueda, T., Murata, T., Matsukawa, H., Shirode, Y., Kouzmenko, A. P., Li, F., Tabata, T. and Kato, S. Corepressive action of CBP on androgen receptor transactivation in pericentric heterochromatin in a *Drosophila* experimental model system. *Mol. Cell. Biol.* 29, 1017-1034, 2009.
- 8) Kouzu-Fujita, M., Mezaki, Y., Mitsumoto, T., Yamaoka, I., Sawatsubashi, S., Yano, T., Taketani, Y., Kitagawa, H. and Kato, S. Co-activation of ER by a gonadotropin-induced cofactor. *Mol. Cell. Biol.* 29, 83-92, 2009.
- 9) Imai, Y., Kondoh, S., Kouzmenko, A. and Kato, S. Regulation of bone metabolism by nuclear receptors. *Mol. Cell. Endocrinol.* 310, 3-10, 2009.
- 10) Yoshimura, K., Kitagawa, H., Fujiki, R., Tanabe, M., Takezawa, S., Takada, I., Yamaoka, I., Yonezawa, M., Kondo, T., Furutani, Y., Yagi, H., Yoshinaga, S., Masuda, T., Fukuda, T., Yamamoto, Y., Ebihara, K., Li, D. Y., Matsuoka, R., Takeuchi, J. K., Matsumoto, T. and Kato, S. Distinct function of 2 chromatin remodeling complexes that share a common subunit, Williams syndrome transcription factor (WSTF). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106, 9280-9285, 2009.
- 11) 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. P., Aigaki, T., Tabata, T., Takeyama, K. and Kato, S. Aberrant E2F activation by polyglutamine expansion of androgen receptor in SBMA neurotoxicity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106, 3818-3822, 2009.
- 12) Imai, Y., Nakamura, T., Matsumoto, T., Takaoka, K. and Kato, S. Molecular mechanisms underlying the effects of sex steroids on bone and mineral metabolism. *J. Bone Miner. Metab.* 27, 127-130, 2009.

13) Fujiyama-Nakamura, S., Ito, S., Sawatsubashi, S., Yamauchi, Y., Suzuki, E., Tanabe, M., Kimura, S., Murata, T., Isobe, T., Takeyama, K. and Kato, S. BTB protein, dKLHL18/CG3571, serves as an adaptor subunit for a dCul3 ubiquitin ligase complex. *Genes to Cells* 14, 965-973, 2009.

14) Ohtake, F., Fujii-Kuriyama, Y. and Kato, S. AhR acts as an E3 ubiquitin ligase to modulate steroid receptor functions. *Biochem. Pharmacol.* 77, 474-484, 2009.

15) Takada, I., Kouzmenko, A. P. and Kato, S. Wnt and PPARgamma signaling in osteoblastogenesis and adipogenesis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 5, 442-447, 2009.

Takada, I., Kouzmenko, A. P. and Kato, S. Molecular switching of osteoblastogenesis versus adipogenesis: implications for targeted therapies. *Expert Opin. Ther. Targets.* 13, 593-603, 2009.

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

The observed Glucocorticoid - dependent Sumoylation of c-Jun is mediated by GR

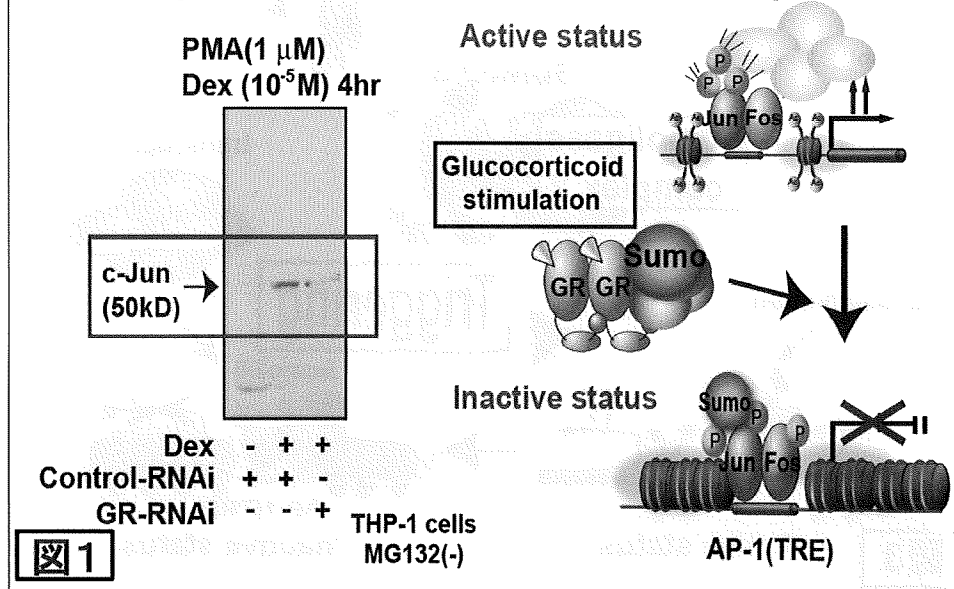


图 1

Ligand-dependent repression was abrogated when consensus Sumoylation-sites of c-Jun were mutated

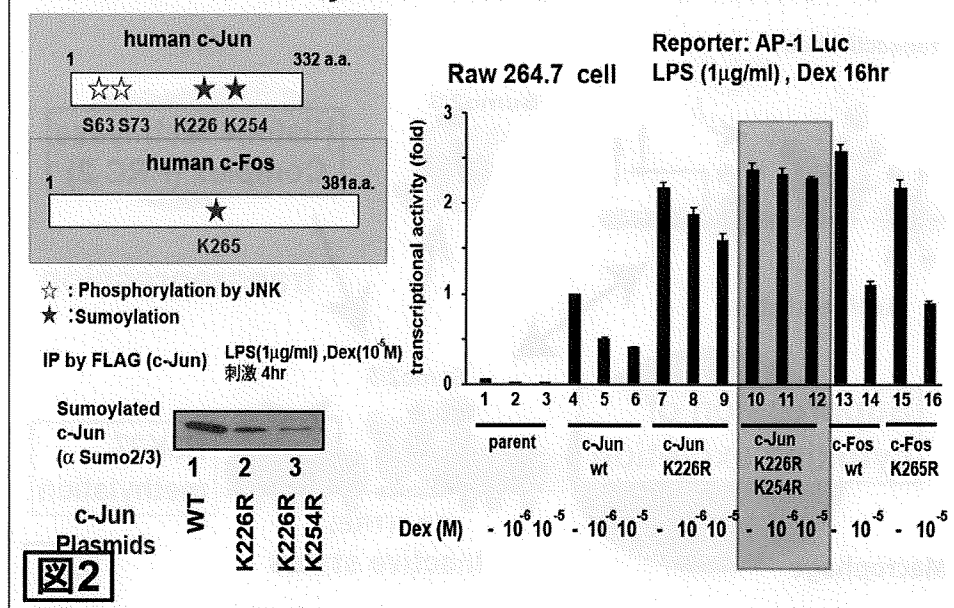
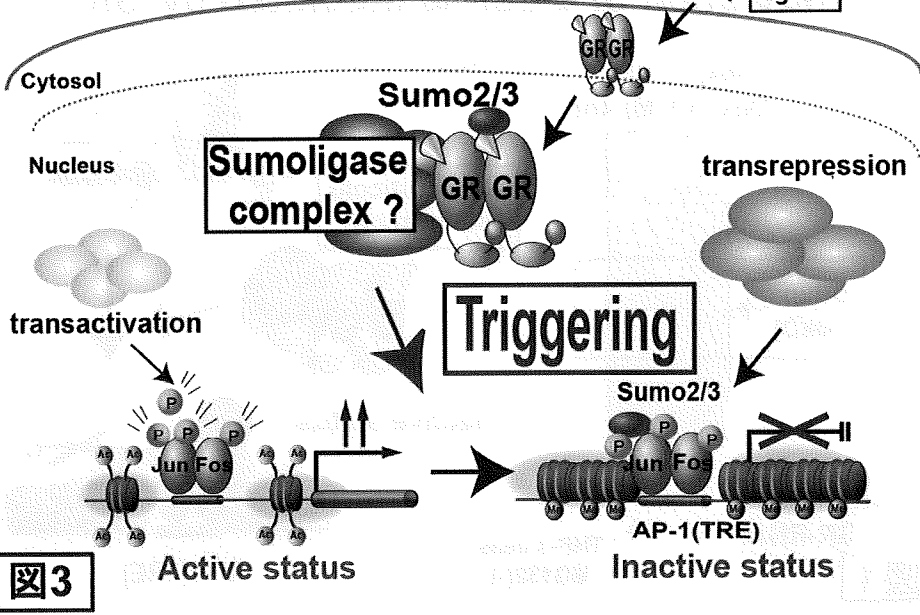
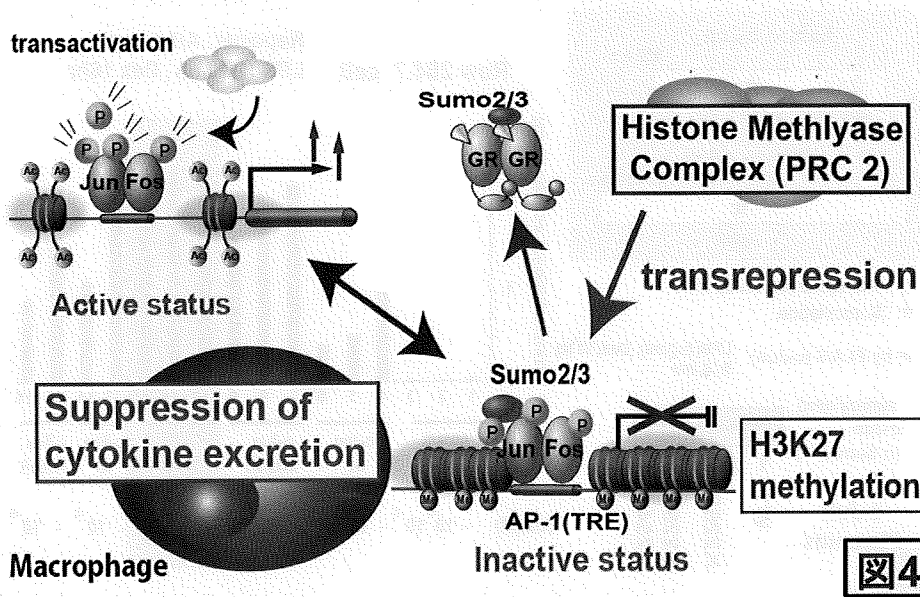


图 2

A novel mechanism of Glucocorticoid-Dependent Transrepression ① Triggering



A novel mechanism of Glucocorticoid-Dependent Transrepression ② Repressive histone methylation



骨格筋におけるグルココルチコイド標的遺伝子に関する研究

研究分担者 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 准教授
研究協力者 清水 宣明 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 特任研究員
吉川 賢忠 東京大学医科学研究所附属病院
アレルギー免疫科 助教

【研究要旨】

グルココルチコイドによる筋萎縮の病態は不明であり治療法も存在しない。そこで、すでに確立したグルココルチコイドレセプター標的遺伝子同定法を応用し、骨格筋におけるグルココルチコイドレセプターの標的遺伝子を同定した。MuRF1、myostatinに加え、新規に REDD1 と KLF15 を標的遺伝子として明らかにした。

A. 研究目的

癌や糖尿病、慢性心不全などの消耗性疾患や、加齢や痛みなど何らかの原因により運動を制限された結果として生じる不動化による筋萎縮（廃用性筋萎縮）の潜在患者数は数百万人～数千万人と想定される。また、グルココルチコイド(GC)を服用している患者は国内で約 100 万人程度、高齢者では約 2.5%と想定され、筋萎縮は高頻度に認められる。しかし、これらの患者における筋萎縮の詳細な実体は不明のままであり、系統だった医学的介入のない医療上のアンメットニーズであった。その理由として、その要因が多様であることに加え、臨床的汎用性の高い筋量評価法や診断基準がないためその程度や頻度が不明確なこと、治療的介入法が存在しないこと、また、市場性が不明であることなどがあげられる。したがって、筋萎縮の病態を解明しその診

断、治療法を開発することは、これらの莫大な潜在患者の QOL を改善し、運動器不安定症の患者数を減少させ、医療のみならず介護や福祉の経済負荷を軽減させることによってわが国の社会経済に貢献できる可能性が大である。

ステロイド筋症は、GC 過剰（クッシング症候群、GC 製剤投与）に合併して発生する筋萎縮とそれに伴う臨床徴候と定義される。一般的に（臓器を問わず）GC はその細胞内受容体であるグルココルチコイドレセプターGR を介して作用を発現する。従来、GC のタンパク異化作用が筋萎縮の主体と考えられてきたが、近年、筋萎縮の分子機構として、ユビキチン-プロテアソーム系とオートファジー系が各々を構成する遺伝子とともに明らかにされた。しかし、GC-GR 系がいかなる機序でこれらの遺伝子発現に関与しているかは不明のままである。ここ

で、糖尿病や敗血症性筋萎縮などにおいて、その筋萎縮の発生に GC-GR 系が密接に関わっていることも明らかにされ、ステロイド筋症の病態を解明することは、ステロイド筋症のみならず多くの疾患における筋萎縮の病態解明と治療法開発につながると思われる。そこで、本研究は、骨格筋における GC-GR 系の標的遺伝子を明確にし、ステロイド筋症の分子機構を詳細に解明することを目的とする。

B. 研究方法

材料としてラット L6 筋芽細胞、SD ラットを用いた。ステロイド筋症モデルはラットにデキサメタゾン DEX 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重を腹腔内注射することにより作成した。腓腹筋、ヒラメ筋を採取し、RNA、タンパク、クロマチン免疫沈降法、組織学的解析に用いた。なお、標的遺伝子の同定は既報のごとく行った。

(倫理面への配慮)

動物実験は所属施設の基準に従った。

C. 研究結果

1. GC による筋萎縮は 2 型速筋線維に優位に起こる。その理由は不明であるが、GR 発現量は 1 型であるヒラメ筋に比して腓腹筋で有意に多く、GR の関与が示唆された (図 1)。

2. GC-GR 系標的遺伝子の定義は、それらの遺伝子発現が GC-GR 系によって誘導されること、グルココルチコイドに応答するプロモーター上に GRE 配列が存在し、かつ、GR の結合が確認されること、である。ラット骨格筋における GC-GR 系の標的遺伝子を探索した結果、既知の標的遺伝子である MuRF1、myostatin とともに、

今回、REDD1 (図 2)、KLF15 (図 3) を新たに GC-GR 系標的遺伝子として同定した。

3. REDD1 は mTOR 抑制作用を有することが知られており、実際に DEX 投与後骨格筋における mTOR 活性は低下していた。

4. KLF15 の機能を探索するため、Cre-loxP システムによって KLF15 を発現するアデノウイルスを作成し、ラット腓腹筋に投与して各種遺伝子の mRNA 発現を定量的 RT-PCR 法で検討した。外来性 KLF15 導入により、アミノ酸分解の律速段階を規定する BCAT2 の遺伝子発現は約 2 倍増加し、BCAT2 の酵素活性の増加を伴うことを確認した (図 4)。驚いたことに、KLF15 の発現により、筋萎縮関連遺伝子 atrogenes である atrogenin-1、MuRF1 遺伝子の mRNA 発現も増加していた (図 5)。かかる KLF15 の転写活性は GR、FoxO と協調的であった。すなわち、GC-GR 系は KLF15 とその下流の標的遺伝子の発現を、とくに atrogenes に関してはドミノ式に誘導し、筋萎縮に向かわせることが伺えた。以上から、GC-GR 系は多くの標的遺伝子発現を介して、mTOR 抑制とプロテアソーム依存性タンパク分解により筋萎縮を招来することが示唆された。

D. 考察

グルココルチコイドによる筋萎縮は GC-GR 系を介した多くの遺伝子の協調的な発現増強によって起こるものと考えられる。それらの遺伝子産物は、mTOR 抑制によるタンパク合成の低下と E3 リガーゼ活性上昇によるユビキチンプロテアソーム系の活性化を介して筋萎縮に至るらしい。

E. 結論

骨格筋における GC-GR 系標的遺伝子を同定し、筋萎縮の分子機構を解明した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1) 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.* 2009;296(6):E1363-1373.

2) Tokudome S, Sano M, Shinmura K, Matsubashi T, Morizane S, Moriyama H, Tamaki K, Hayashida K, Nakanishi H, Yoshikawa N, Shimizu N, Endo J, Katayama T, Murata M, Yuwasa S, Kaneda R, Tomita K, Eguchi N, Urade Y, Asano K, Utsunomiya Y, Suzuki T, Taguchi R, Tanaka H, Fukuda K. Glucocorticoid protects rodent hearts from ischemia/reperfusion injury by activating lipocalin-type prostaglandin D synthase-derived PGD₂ biosynthesis. *J Clin Invest.* 2009;119(6):1477-1488

3) Yo K, Iwata S, Hashizume Y, Kondo S, Nomura S, Hosono O, Kawasaki H, Tanaka H, Dang NH, Morimoto C. SHP-2 inhibits tyrosine phosphorylation of Cas-L and regulates cell migration.

Biochem Biophys Res Commun. 2009;382(1):210-214

4) Fukazawa T, Maeda Y, Matsuoka J, Naomoto Y, Tanaka H, Durbin ML, Tanaka N. Drug-regulatable cancer cell death induced by BID under control of the tissue-specific, lung cancer targeted TTS promoter system. *Int J Cancer* 2009; 125(8):1975-84.

2. 学会発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

特許取得

なし。

実用新案登録

なし。

その他

なし。

図1 骨格筋におけるグルココルチコイドレセプターGRの発現

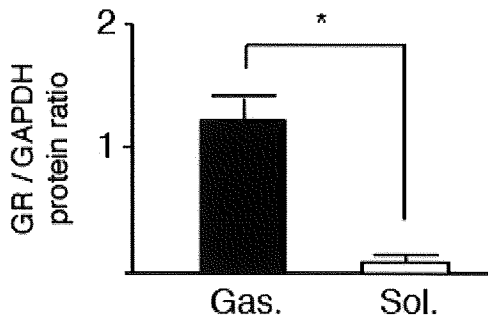


図3 L6細胞、骨格筋においてKLF15はGRの標的遺伝子

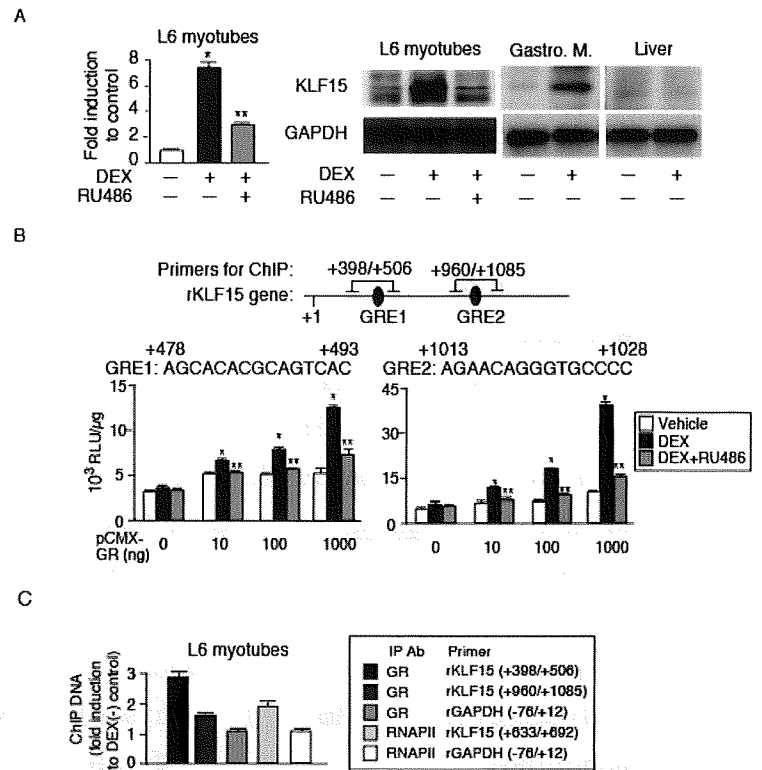


図2 L6細胞、骨格筋においてREDD1はGRの標的遺伝子

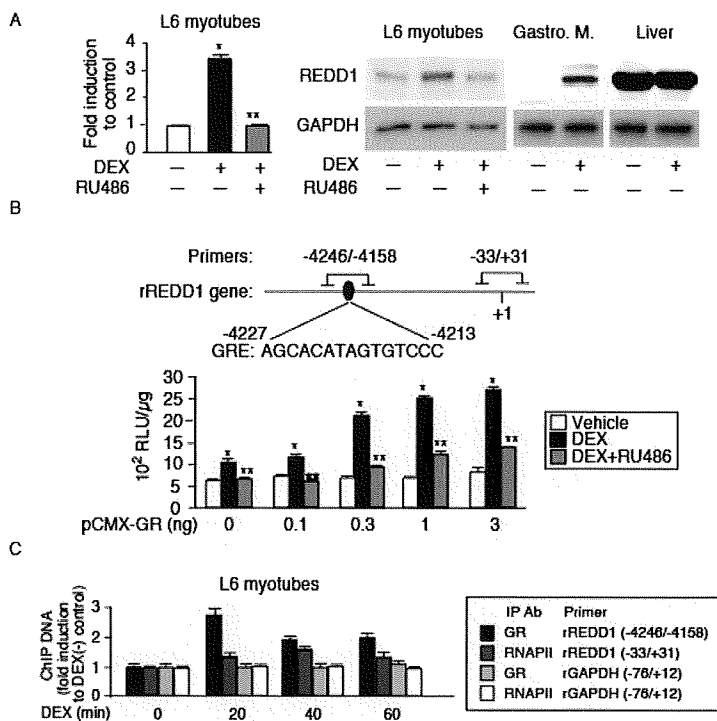


図4 KLF15はBCAT2を誘導する

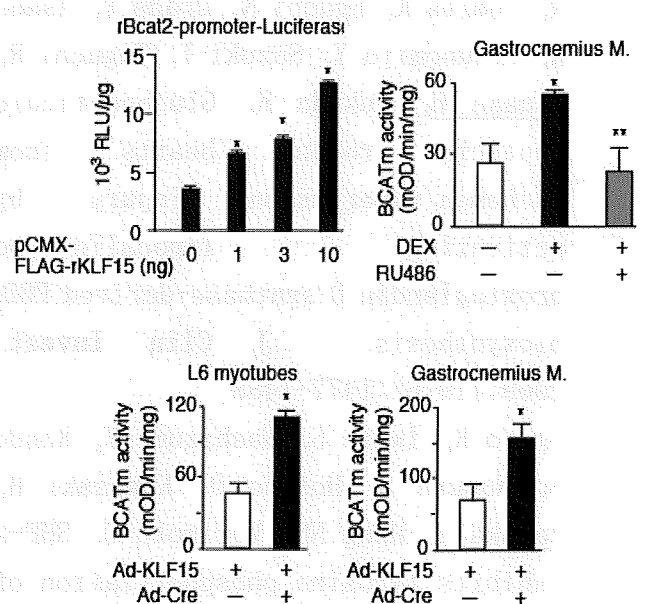


図5 KLF15はatrogin-1、MuRF1遺伝子を標的とする

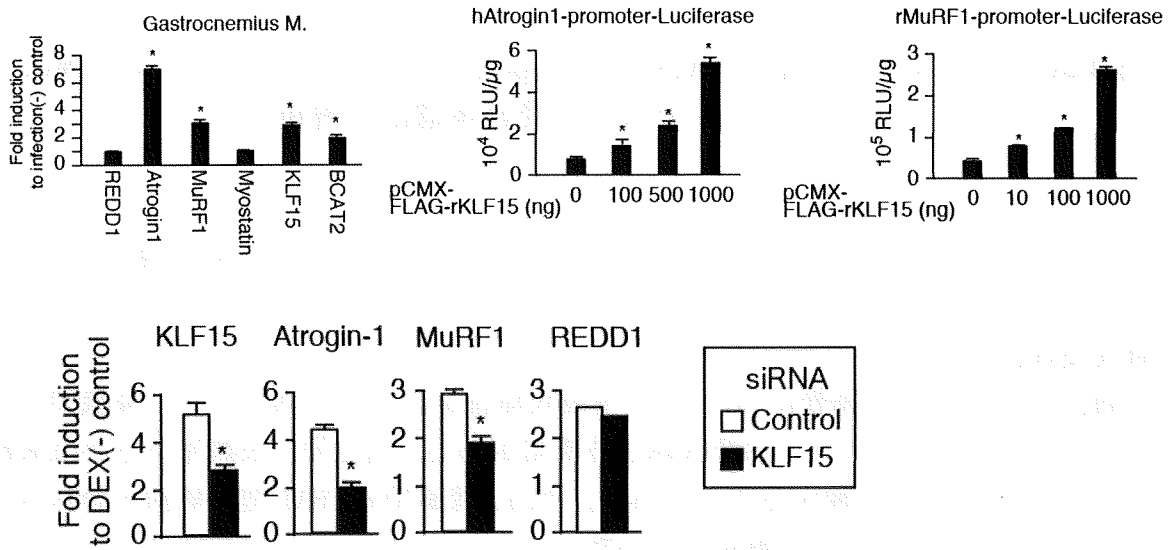


Figure 5 shows that KLF15 is a transcription factor that targets atrogin-1 and MuRF1 genes. The top row of charts shows that KLF15 overexpression in gastrocnemius muscle leads to increased expression of atrogin-1, MuRF1, and BCL2L2, and decreased expression of REDD1. The middle row of charts shows that KLF15 overexpression in a luciferase reporter system increases the activity of the hAtrogin1 and rMuRF1 promoters. The bottom row of charts shows that KLF15 siRNA knockdown in muscle cells reduces the expression of KLF15, atrogin-1, and MuRF1, but not REDD1.

Figure 5 shows that KLF15 is a transcription factor that targets atrogin-1 and MuRF1 genes. The top row of charts shows that KLF15 overexpression in gastrocnemius muscle leads to increased expression of atrogin-1, MuRF1, and BCL2L2, and decreased expression of REDD1. The middle row of charts shows that KLF15 overexpression in a luciferase reporter system increases the activity of the hAtrogin1 and rMuRF1 promoters. The bottom row of charts shows that KLF15 siRNA knockdown in muscle cells reduces the expression of KLF15, atrogin-1, and MuRF1, but not REDD1.

Figure 5 shows that KLF15 is a transcription factor that targets atrogin-1 and MuRF1 genes. The top row of charts shows that KLF15 overexpression in gastrocnemius muscle leads to increased expression of atrogin-1, MuRF1, and BCL2L2, and decreased expression of REDD1. The middle row of charts shows that KLF15 overexpression in a luciferase reporter system increases the activity of the hAtrogin1 and rMuRF1 promoters. The bottom row of charts shows that KLF15 siRNA knockdown in muscle cells reduces the expression of KLF15, atrogin-1, and MuRF1, but not REDD1.

偽性低アルドステロン症 1 型(Pseudohypoaldosteronism, PHA 1)10 例の ミネラルコルチコイド受容体遺伝子解析

分担研究者 田島 敏広

北海道大学大学院医学研究科生殖発達医学分野小児科学講座 講師

【研究要旨】

【目的】 PHA1 型は腎尿細管における Na 再吸収障害がおこる状態である。腎臓型の原因としてミネラルコルチコイド受容体(MR)異常がある。新生児、未熟児あるいは尿路感染症時に MR 不応を経験することがある。今回、腎臓型の PHA1 型の病態と診断された 10 例について MR 遺伝子の解析を行った。

【対象】 早産児が 4 名、尿路感染症患者が 3 名、正常産児で、尿路感染症を認めない患者が 3 名である。

【方法】 両親から同意を得た後、MR 遺伝子を解析した。同定した変異は機能について検討した。

【結果】 早期産児や尿路感染症の症例では MR 遺伝子変異は同定できなかったが、正常産の 2 例で、変異を同定した(R651X と R947X)。機能解析では両変異とも機能を喪失していた。

【考案】 早期産児、尿路感染症併発例では変異は同定できなかった。最近ヒト胎児における MR の発現を検討した報告では、24 週令では発現が認められたが、30 週令では発現が低下、出生時には発現は殆ど認めなかった。従って、早産児、未熟児にみられる PHA1 型は MR の発現の減少が根底にあると考えられる。

【結語】 早産児、未熟児のアルドステロン不応は MR の発現が生理的に減少していることが関与すると思われた。

【はじめに】 PHA1 型は腎尿細管におけるナトリウム再吸収障害により、低ナトリウム血症、循環血液量の減少、高カリウム血症、代謝性アシドーシスがおこる状態である。このなかで腎臓型の原因としてミネラルコルチコイド受容体(MR)異常がある。また新生児、未熟児あるいは尿路感染症時にアルドステロン不応を経験することがある。そこで今回、腎臓型の PHA1 型の病態と診断された

10 例について MR 遺伝子、その 5'上流領域について解析を行った。

【対象】 10 例の内訳は早産児が 4 名、尿路感染症をともなった患者が 3 名、正常産児で、尿路感染症を認めない患者が 3 名である。

【方法】 両親から同意を得た後、MR 遺伝子をその上流領域も含めて PCR-シーケンス法にて解析した。同定した変異はアルドステロン応答性領域をもつべく

ターを用いて機能を解析した。

【結果】

早期産児や尿路感染症を併発していた症例ではMR遺伝子の上流領域も含めて変異は同定できなかった。一方正期産で尿路感染症を認めなかった3例のうち、MR受容体の変異を2例において同定した。詳細は以下の通りである。

【症例1】

出生歴、家族歴に特記すべきことなし。4ヶ月検診で身長：61.0cm (-1.1SD)、体重：5085g (-2.3SD)、頭囲：41.2cm (-0.2SD) 体重増加不良、定頸不完全のため入院精査となった。血液検査で血清Na 135 mEq/L, K 5.4 mEq/L, 血漿Aldosterone > 4000 pg/ml, PRA > 50 ng/ml/hr が判明した。NaCl 補充後成長は順調に経過している。

【症例2】

出生歴、家族歴に特記すべきことなし。出生体重は3116gであった。生後1ヶ月の健診時に2978gと体重増加不良を指摘された。血液検査で血清Na 121 mEq/L, K 6.1 mEq/L, 血漿Aldosterone > 14000 pg/ml, PRA > 50 ng/ml/hrであった。NaCl 補充後に体重増加は良好である。

【遺伝子解析、変異MR機能改正結果】

症例1でR947X(Figure 1)、症例2でR651X(Figure 2)を同定した。さらに変異MR発現ベクターを構築し、MR応答配列をもつベクターを用いて、Luciferaseアッセイを行った。その結果両変異MRとも機能を喪失していた(Figure 3)。また変異受容体の優性阻害効果は認めなかった。

【考案】

今回MR遺伝子の変異を2名に同定し

た。しかし、早期産児、尿路感染症併発症例において変異は同定できなかった。最近ヒト胎児におけるMRの遠位置尿細管での発現を検討した報告では、15週令、24週令の胎児では発現が認められたが、30週令では発現が低下し、出生時には発現はほとんど認めず、その後10ヶ月-1歳までに再度発現してくるパターンであった。したがって、早産児、未熟児にみられるPHA1型はMR異常より、MRの発現の減少が根底にあると考えられる。尿路感染症の炎症がアルドステロン不応を起こすメカニズムは今後の検討が必要である。

【学会発表】

教育講演

田島敏広 新生児スクリーニングで見つかる先天性副腎過形—すこやかな成長を目指して第36回日本マススクリーニング学会 札幌、2009年8月21

シンポジウム

Tajima T Clinical and molecular genetic spectrum of lipid CAH and nonclassic lipid CAH LWPES/ESPE 8th Joint Meeting Global Care in Pediatric Endocrinology. New York, 2009年9月13日

Figure 1

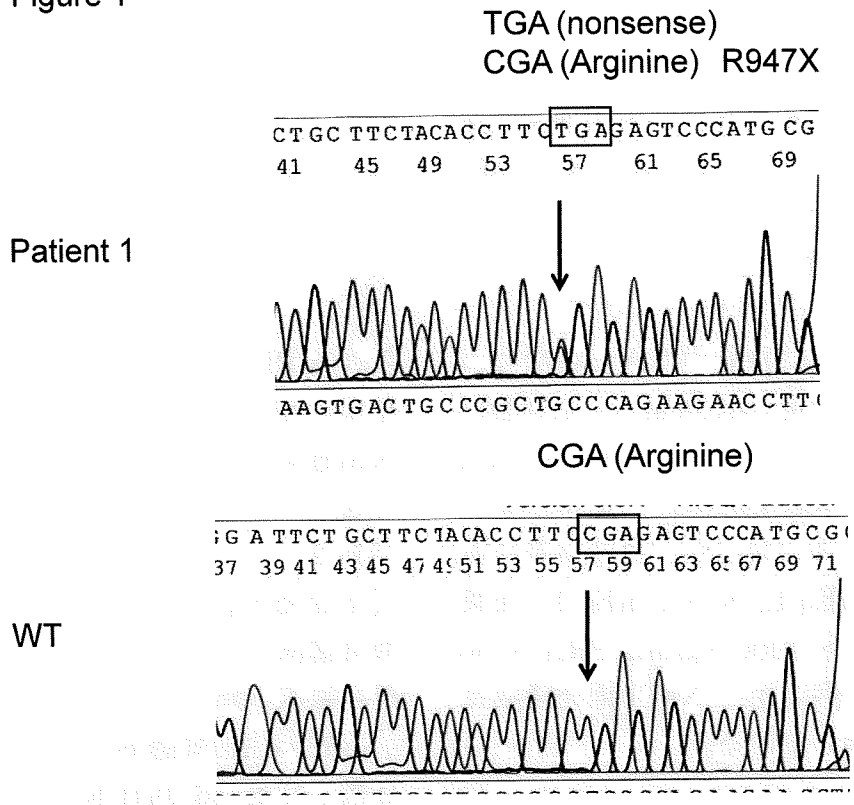


Figure 2

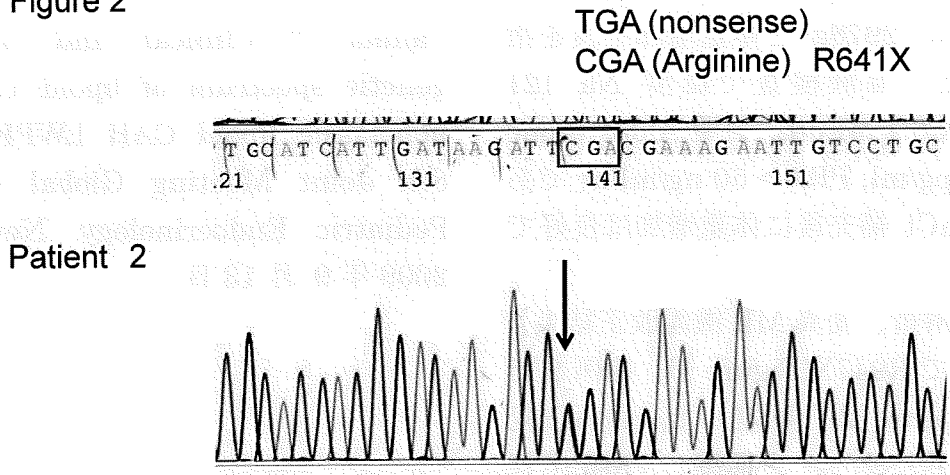
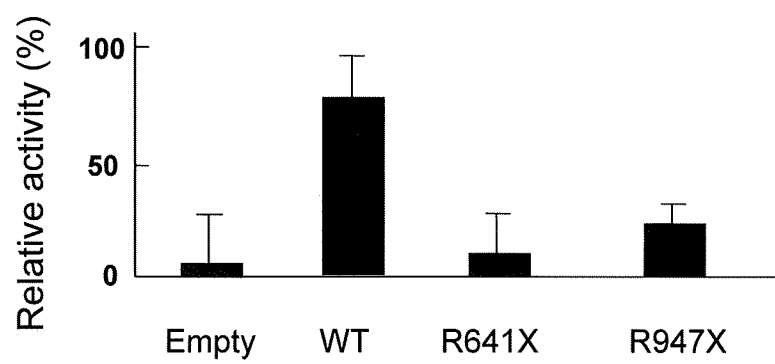


Figure 3

*In vitro*機能解析



(6) 副腎癌の診断・治療法の検討

副腎偶発腫として発見されたコルチゾール産生腺腫の解析

研究分担者 上芝 元 東邦大学医学部内科学糖尿病・代謝・内分泌科 講師
研究協力者 一城貴政 東邦大学医学部内科学糖尿病・代謝・内分泌科

【研究要旨】

①目的

副腎偶発腫調査（1999年から2003年）から報告されたコルチゾール産生腺腫の解析を行なった。

②方法

副腎偶発腫調査（1999年から2003年）で、3678例の報告を受け、その中でSubclinical Cushing症候群を含むCushing症候群386例（10.5%）について解析を行った。

③結果と考察

平均年齢は55.4±13.3歳、男女比3：7で、病側は左右差なく、診断時平均腫瘍径は2.8±1.4cmであった。血清コルチゾールは17.6±20.1μg/dl、高値例23%、正常値例76%、1mgデキサメサゾン抑制試験では抑制なしが65%、ありが35%であった。一方、血漿ACTHは29.3±58.4pg/mlで低値例26%、正常値例59%、高値例3%であった。さらにコルチゾールの日内変動は、ありが29%、なしが71%であった。また、Subclinical Cushing症候群であったと考えられるのは23%であった。

④結論

副腎偶発腫が発見された場合、約10%にCushing症候群が認められ、そのうちの約20%がSubclinical Cushing症候群であり、基礎値のみでは診断されない可能性がある。Cushing症候群は、二次性にメタボリックシンドロームを来す疾患であり、早期の的確な診断と治療が必要であると考えられる。

A. 研究目的

近年、画像診断の進歩により、副腎偶発腫として発見されるコルチゾール産生腺腫が増えており、その鑑別はメタボリックシンドローム発症の観点から重要である。

一方、メタボリックシンドロームは、複数の危険因子合併により心血管疾患危険率がコントロールの30倍以上にも達することが報告されている。

1999年度より5年間にわたり、副腎偶発腫についての全国疫学調査が行なわれ、そこで報告を受けた副腎偶発腫3,678例のうち、Subclinical Cushing症候群を含むCushing症候群386例（10.5%）の集計結果をもとに、副腎偶発腫として発見されたコルチゾール産生腺腫の解析を行なった。

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、副腎偶発腫瘍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Subclinical Cushing症候群を含むCushing症候群386例（10.5%）をもとに解析を行った。

C. 研究結果

平均年齢は55.4±13.3歳で、男女別にみると男性57.1±10.9歳、女性54.7±12.9歳、男女比3:7であった。病側は左右差なく、診断時平均腫瘍径は2.8±1.4cmであった。血清コルチゾールは17.6±20.1μg/dlであり、高値例23%、正常値例76%、低値例1%であった。1mgデキサメサゾン抑制試験（243例で施行）では抑制なしが65%、ありが35%であった。一方、血漿ACTHは29.3±58.4pg/mlで低値例26%、正常値例59%、高値例3%、未測定例12%であった。さらにコルチゾールの日内変動（137例で施行）は、ありが29%、なしが71%であった。アドステロールシンチでの病側への集積または健側の取込み低下を示したものは159例であった。高血圧を呈していたのは56%、糖尿病の合併が12%にみられ、いずれもその他の腫瘍より高頻度にとめられた。空腹時血糖は、その他の腫瘍と比べて有意に高値であったが、インスリン抵抗性指数のHOMA-Rはその他

の腫瘍と比べて有意差がなかった。治療に関しては、70%の症例が副腎摘出術を受けていた。また、Subclinical Cushing症候群であったと考えられるのは23%であった。

D. 考察

メタボリックシンドロームの危険因子である、高血圧、耐糖能異常、脂質異常症はいずれもCushing症候群に高率に合併することが知られている。従って、Cushing症候群によって発症するメタボリックシンドロームの的確な診断がますます重要になると考えられる。今回の検討では、コルチゾール産生腺腫の56%に高血圧が、12%に糖尿病が認められたが、過去の報告ではそれぞれ42%および10%とされ、今回の結果とほぼ同等であった。今回の検討では、腹囲および脂質系データの検討ができていないため、メタボリックシンドロームの有病率は不明であるが、副腎偶発腫そのものがメタボリックシンドロームの病因とする考えもあり、今後症例の蓄積により明らかになってくるものと期待される。

E. 結論

副腎偶発腫が発見された場合、約10%にCushing症候群が認められ、そのうちの約20%がSubclinical Cushing症候群であり、基礎値のみでは診断されない可能性がある。Cushing症候群は、二次性に糖尿病、高血圧症、脂質異常症などメタボリックシンドロームを来す代表的疾患であり、その対策の重要性が強調され、早期の的確な診断と治療が必要であると考えられる。