

200936119A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

偽性低アルドステロン症に関連する 生体試料等の収集に関する研究

平成21年度 総括・分担報告書

研究代表者 向 井 徳 男

平成22年（2010年）3月

目 次

構成員名簿..... 2

総括研究報告..... 3

分担研究報告..... 8

研究成果に関する刊行物一覧..... 11

平成 21 年度 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業

偽性低アルドステロン症に関連する生体試料等の収集に関する研究班

構成員名簿

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究代表者	向井 徳男	旭川医科大学小児科学講座	助 教
研究分担者	藤枝 憲二	旭川医科大学小児科学講座	教 授
研究分担者	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

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

総括研究報告書

偽性低アルドステロン症に関連する生体試料等の収集に関する研究

研究代表者

向井徳男 旭川医科大学小児科学講座 助教

研究要旨

稀少疾患としての偽性低アルドステロン症に関連する生体試料等の収集を目的に、副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班と協力し、全国疫学調査に回答した本疾患患者を診療している医療機関を抽出した。合計で 46 診療科にのぼることが判明したが、同研究班の二次調査の回答率が低いため、患者臨床情報の収集が思うように進まなかった。また、公的遺伝子バンクとして整備中の難病研究資源バンク(医薬基盤研究所生物資源バンク)に生体資料の提供を一元的に行うように求められたため、当初の計画を同一年度内に変更せざるを得ず、その実施には至らなかった。このため、疫学調査とは別個に 10 例の患者検体について、MR 遺伝子の解析を行った。その結果 2 症例においてそれぞれ遺伝子異常 (p. R947X, p. R641X) を同定した。

研究分担者

藤枝憲二(旭川医科大学小児科学講座)

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)

A. 研究目的

偽性低アルドステロン症 (PHA ; pseudohypoaldosteronism) は体液量の維持、電解質代謝に重要なアルドステロン作用に不応性を示す結果、高 K 血症、代謝性アシドーシス、アルドステロン高値などを呈する疾患である。I ~ III 型に分類され、I 型と III 型はレニン、アルドステロンの上昇、塩類喪失症状を示す。

II 型はレニン正常、アルドステロン上昇も軽度で塩類喪失症状がなく、循環血液量増大による高血圧を呈する。

I 型は古典的 PHA ともいわれ、大多数が生後約 6 ヶ月以内に発症する。散發例もあるが多くは家族発症例で常染色体優性と常染色体劣性遺伝とがあり、それぞれミネラルコルチコイド受容体 (MR)、アミロライド感受性 Na

イオンチャンネルが責任遺伝子として同定されている。1988年の集計において世界で約70例、本邦で9例の報告があり、1999年に副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班によって行われた全国疫学調査では5年間で35例の患者が存在すると推定されている。II型の発症年齢は小児から成人までと幅広く、散发例と家族発症例があり、家族発症の遺伝形式は常染色体性優性遺伝である。原因遺伝子としてセリン/スレオニンキナーゼに属するWNK1あるいはWNK4が報告されているが、病因の一部を説明できるにすぎない。世界で約50例、本邦では散发1例、家族発症1家系の報告があり、稀な疾患である。III型は一過性あるいは二次性のアルドステロン不応症を呈する疾患であることから、本研究では対象としない。

このようにPHAは稀少性が高い疾患であり、その生体試料は極めて貴重だといえる。そこで、本疾患を対象疾患のひとつとして研究している副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班と協力し、現在行っている全国疫学調査において本疾患の患者を診療している医療機関を抽出し、その主治医を介して患者および家族からの同意を取得した後、血液検体等を採取し、保存する。収集した生体試料については副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班の協力の下、ホームページ上でその情報を公開していく予定であり、さらに、一部を公的ヒト遺伝子バンクに提供する。

B. 研究方法

副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班の協力を得て、現在実施中の副腎ホルモン産生異常症に関する全国疫学調査で得られる情報を基に、偽性低アルドステロン症(PHA)症例の診療施設を抽出する。できるだけ多くの検体を収集するため、抽出された当該医療機関の主治医に直接連絡を取り、主治医を介して患者及びその家族の生体試料提供ならびに遺伝子解析についての説明を、文書を用いて行い、その同意を文書で取得する。

当初の計画ではさらに以下の方法を設定していた。同意取得後、患者およびその家族から5~10mlの血液を採取し、採取した血液を研究代表者の所属施設に送付、一部をそのまま冷凍保存すると同時に、通常行われている方法を用いて白血球からゲノムDNAを抽出。得られたゲノムDNAは1人あたり複数本に分注してから凍結保存する。検体保存に当たって、検体容器には連結可能匿名化をはかるための番号のみ記入することとし、検体のみでは個人を全く特定できないシステムにする。抽出したDNAの品質管理についてはこれまで同一の抽出法により遺伝子解析を長年行ってきた実績があり、またこれまでに解析が不可能となったことがないため、特に問題はないものと判断している。また、血液の一部を用いて細胞の不死化を行うが、外部機関に委託して実施することとする。その際、個人情報は一切提供することはなく、完全に匿名化した後に委託する。収集試料数は疫学調査で抽出された症例の5割強を目標とする。また、

得られた試料の一部は公的なヒト遺伝子バンクに提供する。

しかし、研究開始後の年度途中で公的遺伝子バンクとして整備中の難病研究資源バンク（医薬基盤研究所生物資源バンク）に生体資料の提供を一元的に行うように求められた。即ち、患者から採血した検体をそのまま同バンクに送付して細胞不死化およびゲノム DNA 抽出を一元的に行う旨、説明があったため、その体制整備を待つて、本研究の生体資料収集を実施することに計画を変更した。

一方、副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班の実施する疫学調査で得られる患者個人票からの臨床情報についても利用できるように主治医経由で患者からのインフォームド・コンセントを得ておく。副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班によって管理保管される臨床情報は問い合わせによって得られるものとし、本研究班では管理しない。なお、収集した生体試料データベースについては「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」班の協力の下、ホームページ上でその情報を公開していく予定である。さらに、収集した生体試料を基に既知の原因遺伝子解析を行い、PHA 症例の病因特定をはかる。このような研究に要する施設、実験機器などの研究環境は既に整っており、研究実施に当たって特に問題はない。また、収集できた症例数によっては連鎖不均衡を用いたポジショナルクローニング法などの手法により将来的には疾患の新たな原因遺伝子を同定できる可能性がある。

（倫理面への配慮）

研究対象者の個人の尊厳及び人権を尊重して研究を実施することは勿論、研究対象者に係る情報を適切に取り扱い、その個人情報保護することを徹底する。研究対象者からは文書によるインフォームド・コンセントを得ることを原則とする。また、対象疾患の特徴から研究対象者の多くは未成年であることが予想されるため、本人からのインフォームド・コンセントを得ることが困難な場合には、代諾者等からのインフォームド・コンセントを得ることとする。また、外部機関に研究の一部を委託することを計画しているが、その際には完全な匿名化を行った後に実施する。当該研究の実施に当たっては研究代表者の所属研究機関の倫理委員会の審査を得てから行うものとし、既に承認を受けている。

C. 研究結果

副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班が行っている全国疫学調査の一次調査情報に基づき、PHA 症例の診療施設を抽出した。平成 22 年 3 月 10 日現在の集計で、46 診療科にのぼることが判明したが、同研究班の二次調査の回答率が低いため、患者臨床情報の収集が遅れている。また、これら 46 診療科において症例が重複登録されている可能性を否定できていない。今後は難病研究資源バンクの受け入れ体制の完成を待つて、患者・家族向けの説明同意文書を作り直し、所属研究機関倫理委員会に提出、承認を受けた後、難病研究資源バンクとの間に MTA (Material Transfer Agreement: 試料提供文書) を交わし、その後、

抽出した施設の主治医宛に本研究への協力を
お願いせざるを得ない状況となった。

当初の計画からは外れることになるが、副
腎ホルモン産生異常に関する調査研究班の疫
学調査とは別個に 10 例の患者検体について、
MR 遺伝子の解析を行った。その結果 2 症例に
おいてそれぞれ遺伝子異常 (p. R947X,
p. R641X) を同定した。

D. 考察

難病研究資源バンクでの体制確立に向けて
の進展があまりみられないこともあり、当初
の計画からは外れることになるが、個別に依
頼を受けた 10 患者検体について、MR 遺伝子
の解析を行った。その結果 2 症例においてそ
れぞれ遺伝子異常 (p. R947X, p. R641X) を同
定した。

E. 結論

副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班
からの情報として PHA 症例の疫学調査で回
答の寄せられた症例数は 6 例に留まった。常
染色体優性遺伝形式が 3 例 (男 0、女 2、不明
1)、常染色体劣性遺伝形式は 0 例、遺伝形式
不明が 3 例 (男 1、女 2) で遺伝子診断を行っ
ていた症例は 3 例、行っていないのが 2 例、
不明 1 例であった。回答者に対して遺伝子診
断および生体試料提供に関して依頼を行った
が、全例とも同意が得られなかった。

また、これとは別に PHA と診断された新
規症例 (疫学調査の対象外となる) 2 例にお
いてミネラルコルチコイド受容体遺伝子の異
常 (ナンセンス変異) をそれぞれ同定した。

生体試料収集に関しては公的遺伝子バンク設
立が大幅に遅れたこともあり、実現には至っ
ていないことから、今後の課題である。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tajima T, Fujiwara F, Fujieda K: A novel heterozygous mutation of steroidogenic factor-1 (SF-1/Ad4BP) gene (NR5A1) in a 46, XY disorders of sex development (DSD) patient without adrenal failure. *Endocr J.* 56(4):619-624, 2009
- 2) Fukami M, Nishimura G, Homma K, Nagai T, Hanaki K, Uematsu A, Ishii T, Numakura C, Sawada H, Nakacho M, Kowase T, Motomura K, Haruna H, Nakamura M, Ohishi A, Adachi M, Tajima T, Hasegawa Y, Hasegawa T, Horikawa R, Fujieda K, Ogata T: Cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: identification and characterization of biallelic mutations and genotype-phenotype correlations in 35 Japanese patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 94(5):1723-1731, 2009
- 3) Matsuo K, Mukai T, Suzuki S, Fujieda K: Prevalence and Risk Factors of Vitamin D Deficiency Rickets in Hokkaido, Japan, *Pediatr Int*, 2009, 51: 559-562
- 4) Tajima T, Ohtake A, Hoshino M,

- Amemiya S, Sasaki N, Ishizu K, Fujieda K: OTX2 loss of function mutation causes anophthalmia and combined pituitary hormone deficiency with a small anterior and ectopic posterior pituitary. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009, 94: 314-319
- 5) Al-Haggar M, Bakr A, Tajima T, Fujieda K, Hammad A, Soliman O, Darwish A, Al-Said A, Yahia S, Abdel-Hady D: Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis: unusual clinical associations and novel claudin 16 mutation in an Egyptian family. *Clin Exp Nephrol*, 2009, 13: 288-294
- 6) Tajima T, Yorifuji T, Ishizu K, Fujieda K: A novel mutation (V101A) of the LHX4 gene in a Japanese patient with combined pituitary hormone deficiency. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* (in press)
- 7) 藤枝憲二：【小児泌尿器科診療の焦点】性分化疾患に関するコンセンサス、*Urology View*、7(4):22-31, 2009
- 8) 藤枝憲二：【小児の症候群】 新生児 副腎性器症候群、*小児科診療*、72 巻増刊:495, 2009
- 9) 藤枝憲二：先天性副腎皮質過形成症、先天性副腎酵素異常症、*新臨床内科学*第 9 版、高久史麿、尾形悦郎、黒川清、矢崎義雄監修、医学書院、pp815-819, 2009
- 10) 藤枝憲二：性分化異常症、*医学大事典*第 2 版、伊藤正男、井村裕夫、高久史麿総編集、医学書院、pp1560-1561, 2009
- 11) 藤枝憲二：副腎疾患、A 副腎の発生・分化、*小児内分泌学*、日本小児内分泌学会(編)、pp333-335, 診断と治療社、2009
- 12) 藤枝憲二：副腎疾患、B 副腎ホルモン産生・作用、*小児内分泌学*、日本小児内分泌学会(編)、pp335-338, 診断と治療社、2009
- 13) 藤枝憲二：副腎疾患、C 副腎皮質機能低下症、*小児内分泌学*、日本小児内分泌学会(編)、pp338-342, 診断と治療社、2009
2. 学会発表
- 教育講演
- 田島敏広：新生児スクリーニングでみつかる先天性副腎過形一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 日
- シンポジウム
- Tajima T: Clinical and molecular genetic spectrum of lipoid CAH and nonclassic lipoid CAH LWPE/ESPE 8th Joint Meeting Global Care in Pediatric Endocrinology. New York, 2009 年 9 月 13 日
- 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

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

研究分担者

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
藤枝憲二 旭川医科大学小児科 教授

研究要旨

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) 異常があり、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。その結果、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、正期産の 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。

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。

A. 研究目的

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。

B. 研究方法

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、正期産児で、尿路感染症を認めない患者が 3 名を対象として研究を行った。

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ベクターを用いて機能を解析した。

(倫理面への配慮)

代諾者として両親からのインフォームド・コンセントを得た上で研究を実施し、個人情報の管理を徹底した。なお、本研究での遺伝子解析は研究代表者の所属する旭川医科大学の倫理委員会において承認されている。

C. 研究結果

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、定額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。

D. 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。

E. 結論

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。早産児、未熟児にみられるPHA1型はMR異常よりもMRの発現の減少が根底にあると考えられた。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。

F. 健康危惧情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tajima T, Fujiwara F, Fujieda K: A novel heterozygous mutation of steroidogenic factor-1 (SF-1/Ad4BP) gene (NR5A1) in a 46, XY disorders of sex development (DSD) patient without adrenal failure. *Endocr J.* 56(4):619-624, 2009
- 2) Fukami M, Nishimura G, Homma K, Nagai T, Hanaki K, Uematsu A, Ishii T, Numakura C, Sawada H, Nakacho M, Kowase T, Motomura K, Haruna H, Nakamura M, Ohishi A, Adachi M, Tajima T, Hasegawa Y, Hasegawa T, Horikawa R, Fujieda K, Ogata T: Cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: identification and characterization of biallelic mutations and genotype-phenotype correlations in 35 Japanese patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 94(5):1723-1731, 2009
- 3) Tajima T, Ohtake A, Hoshino M, Amemiya S, Sasaki N, Ishizu K, Fujieda K: OTX2 loss of function mutation causes anophthalmia and combined pituitary hormone deficiency with a small anterior and ectopic posterior pituitary. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009, 94: 314-319
- 4) Al-Haggar M, Bakr A, Tajima T, Fujieda K, Hammad A, Soliman O, Darwish A, Al-Said A, Yahia S, Abdel-Hady D: Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis:

unusual clinical associations and novel claudin 16 mutation in an Egyptian family. *Clin Exp Nephrol*, 2009, 13: 288-294

- 5) Tajima T, Yorifuji T, Ishizu K, Fujieda K: A novel mutation (V101A) of the LHX4 gene in a Japanese patient with combined pituitary hormone deficiency. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* (in press)

2. 学会発表

教育講演

田島敏広 新生児スクリーニングでみつか
る先天性副腎過形一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日

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

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

研究成果に関する刊行物一覧表

研究成果に関する刊行物一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tajima T, Fujiwara F, Fujieda K	A novel heterozygous mutation of steroidogenic factor-1 (SF-1/Ad4BP) gene (NR5A1) in a 46, XY disorders of sex development (DSD) patient without adrenal failure.	Endocr J.	56(4)	619-624	2009
Fukami M, Nishimura G, Homma K, Nagai T, Hanaki K, Uematsu A, Ishii T, Numakura C, Sawada H, Nakacho M, Kowase T, Motomura K, Haruna H, Nakamura M, Ohishi A, Adachi M, Tajima T, Hasegawa Y, Hasegawa T, Horikawa R, Fujieda K, Ogata T	Cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: identification and characterization of biallelic mutations and genotype-phenotype correlations in 35 Japanese patients.	J Clin Endocrinol Metab.	94(5)	1723-1731	2009
Matsuo K, Mukai T, Suzuki S, Fujieda K	Prevalence and Risk Factors of Vitamin D Deficiency Rickets in Hokkaido, Japan.	Pediatr Int.	51	559-562	2009
Tajima T, Ohtake A, Hoshino M, Amemiya S, Sasaki N, Ishizu K, Fujieda K	OTX2 loss of function mutation causes anophthalmia and combined pituitary hormone deficiency with a small anterior and ectopic posterior pituitary.	J Clin Endocrinol Metab.	94	314-319	2009

Al-Haggar M, Bakr A, Tajima T, Fujieda K, Hammad A, Soliman O, Darwish A, Al-Said A, Yahia S, Abdel-Hady D	Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis: unusual clinical associations and novel claudin 16 mutation in an Egyptian family.	Clin Exp Nephrol	13	288-294	2009
Tajima T, Yorifuji T, Ishizu K, Fujieda K	A novel mutation (V101A) of the LHX4 gene in a Japanese patient with combined pituitary hormone deficiency.	Exp Clin Endocrinol Diabetes			In press
向井徳男、藤枝憲二	産科の薬物療法-胎児疾患の薬物療法-先天性副腎過形成	周産期医学	39	1593-1596	2009
向井徳男、藤枝憲二	単一遺伝子病とゲノム小児内分泌疾患 先天性副腎低形成症	ゲノム医学	9(1)	61-66	2009
藤枝憲二	【小児泌尿器科診療の焦点】 性分化疾患に関するコンセンサス	Urology View	7(4)	22-31	2009
藤枝憲二	【小児の症候群】 新生児 副腎性器症候群	小児科診療	72 巻 増刊	495	2009

研究成果に関する刊行物一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
向井徳男、藤枝憲二	副腎不全	藤枝憲二編集	小児内分泌疾患鑑別診断チャート	診断と治療社	東京	2009	62-63
向井徳男	性分化・性発達異常に伴う疾患、C .46, XY DSD	日本小児内分泌学会(編)	小児内分泌学	診断と治療社	東京	2009	315-319
藤枝憲二	先天性副腎皮質過形成症、先天性副腎酵素異常症	高久史麿、尾形悦郎、黒川清、矢崎義雄監修	新臨床内科学第9版	医学書院	東京	2009	815-819
藤枝憲二	性分化異常症	伊藤正男、井村裕夫、高久史麿総編集	医学大事典第2版	医学書院	東京	2009	1560-1561
藤枝憲二	副腎疾患、A副腎の発生・分化	日本小児内分泌学会(編)	小児内分泌学	診断と治療社	東京	2009	333-335
藤枝憲二	副腎疾患、B副腎ホルモン産生・作用	日本小児内分泌学会(編)	小児内分泌学	診断と治療社	東京	2009	335-338
藤枝憲二	副腎疾患、C副腎皮質機能低下症	日本小児内分泌学会(編)	小児内分泌学	診断と治療社	東京	2009	338-342

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患克服研究事業)

偽性低アルドステロン症に関連する
生体試料等の収集に関する研究
平成21年度研究報告書

平成22年3月発行

発行 厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患克服研究事業)

「偽性低アルドステロン症に関連する生体試料等の収集に関する研究」班

〒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

電話：0166-68-2481

