

## 文献

1. Nishimoto K, Nakagawa K, Li D, Kosaka T, Oya M, Mikami S, Shibata H, Itoh H, Mitani F, Yamazaki T, Ogishima T, Suematsu M, Mukai K. Adrenocortical zonation in humans under normal and pathological conditions. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(5):2296-305.

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 論文発表

1. 難波多挙、中尾佳奈子、島津章、成瀬光栄。高齢者の原発性アルドステロン症の臨床像：自験109例での検討.第20回臨床内分泌代謝Update Proceeding、日本内分泌学会雑誌、87Suppl.59-60:2011.
2. 成瀬光栄、田辺晶代。もっとわかりやすい原発性アルドステロン症診療マニュアル.2011.診断と治療社
3. Nanba K, Tamanaha T, Nakao K, Tsukamoto Kawashima S, Usui T, Tagami T, Okuno H, Shimatsu A, Suzuki T, Naruse M. Confirmatory testing in primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 2012(in press)
4. Ross GP, Barisa M, Auchus R, Amaral L, Naruse M, Nishikawa T, Omura M, Pessina AC, Adrenal vein sampling for identification of the subtypes of primary aldosteronism: results on 2635 cases of the avis study. J Clin Endocrinol Meta

b:2012. (in press)

### 学会発表

1. Nanba K, Tamanaha T, Nakao K, Kawashima S, Yunoo A, Usui T, Tagami T, Shimatsu A, Naruse M, Comparison of clinical characteristics between elderly and younger patients with primary aldosteronism, 37th Meeting of the International Aldosterone Conference, Boston,USA 2011.6月
2. Naruse M, Diagnosis and treatment of primary aldosteronism in Japan, PUMCH Clinical Endocrinology and Metabolism Forum, PCEMF 2011、北京、中国、2011.6月
3. 成瀬光栄、田中剛史、大谷すみれ、小河淳、田邊真紀人、山崎力、PHAS-J研究班、EBM-1：わが国の高血圧症における原発性アルドステロン症(PA)の実態調査研究(PHAS-J)、第65回国立病院総合医学会、2011.10月
4. 成瀬光栄、PHAS-J研究班、PHAS-J2研究班、わが国の高血圧における原発性アルドステロン症(PA)の実態調査研究(PHAS-J)および学会ガイドラインに基づく診断と効果的な薬物療法の確立に関する研究(PHAS-J2)、第65回国立病院総合医学会、2011.10月
5. Naruse M, Clinical guidelines and reality in primary aldosteronism, 27th Meeting of the International Society of Hypertension, Beijing, China, 2011.11月

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

# 2011 年度会議

# 平成23年度厚生労働科学研究費 第2回PAゲノム班会議

会議の名称: 23年度厚生労働科学研究費: 第2回PAゲノム班会議

日時: 2011年12月23日 11:00-15:30

場所: 京都大学薬学研究科マルチメディア室 (教育棟1階)

## 平成23年度第2回PAゲノム班会議プログラム

- 11:00-11:05 挨拶: 岡村 均(京都大学)
- 11:05-11:35 河野 雄平(国立循環器病センター高血圧・腎臓科)
- 11:35-12:05 土居 雅夫(京都大学薬学研究科システムバイオロジー)
- 12:05-12:35 笹野 公伸(東北大学医学研究科病理診断学)
- 12:35-13:10 休憩
- 13:10-13:40 神出 計(大阪大学医学研究科老年・腎臓内科)
- 13:40-14:10 成瀬 光栄(京都医療センター内分泌代謝高血圧研究部)
- 14:10-14:40 角谷 寛(京都大学医学研究科ゲノム医学センター)
- 14:40-15:20 自由討論
- 15:20-15:30 まとめと総括 岡村 均(京都大学)

参加者:

国立循環器病センター 河野 雄平  
東北大学 笹野 公伸  
大阪大学 神出 計、中間千香子  
京都医療センター 成瀬 光栄  
京都大学医学研究科 角谷 寛  
京都大学薬学研究科 土居雅夫、田井中元美、岡村 均

総括・事務: 岡村均・蔭山奈月

606-8501

京都市左京区吉田下阿達町 46-29 薬学部 別館4階

京都大学大学院 薬学研究科 医薬創成情報科学講座システムバイオロジー分野  
075-753-9552 (教授室) [okamura@pharm.kyoto-u.ac.jp](mailto:okamura@pharm.kyoto-u.ac.jp);

[n.kageyama@pharm.kyoto-u.ac.jp](mailto:n.kageyama@pharm.kyoto-u.ac.jp)

<http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/system-biology>

議題：

### 1. アルドステロン関連高血圧のゲノム解析のためのサンプル収集

ヒト血液の血液サンプル収集の現状について議論を行った。その結果、倫理委員会への申請が順調に行われていること、また PA 患者の同意の下での、実際のサンプルが進行しているとの報告があった。現在の時点では、施設間のばらつきがあるが、総計として 200 例は可能であるとの収集目標が決められた。

### 2. 原発性アルドステロン症の臨床診断

原発性アルドステロン症の定義に関しては、施設間に差がみられる。そのため、学問的レベルを保ち、最速でするには臨床診断を一定の基準で行うことが重要である。その統一とともに、病理診断を一体化した検索が必要であることを議論し、一致した。

### 3. 原発性アルドステロン症の病理診断

副腎組織は、異質性に富み、一様でなく、その病理診断にも慎重性が要求される。原発性アルドステロン症の診断の施設間に差の検証のため、最適化した同一のモノクローン抗体の導入が要求される。そのため、我々が作成した、昨年度の HSD3B1 に引き続く、今年度の HSD3B2 に対する特異的モノクローナル抗体の樹立は、今後の原発性アルドステロン症の新たな病理検査の可能性を広げるものとして、好意的な評価で一致した。HSD3B サブタイプをもとにした新たな診断・分類法が樹立が期待される。

### 4. 血圧の日内変動の解析

PA 患者が non-dipper 型高血圧であるか、dipper 型高血圧であるかは、予後を決める因子として注目された。また、角谷准教授（京都大学医学研究科ゲノム医学センター）が、睡眠と生活習慣病のアンケートから、血圧異常を読み解く提案を行った。

### 5. その他

アルドステロンの最終合成酵素である CPY11B2 の PA 患者での発現と、臨床所見との関係が議論された。上記の研究成果を、密接に共有して、研究を進めることに合意した。また、ゲノム解析強化のため、角谷京都大学医学研究科ゲノム医学センター准教授が来年から本研究班に参加していただくこととなった。

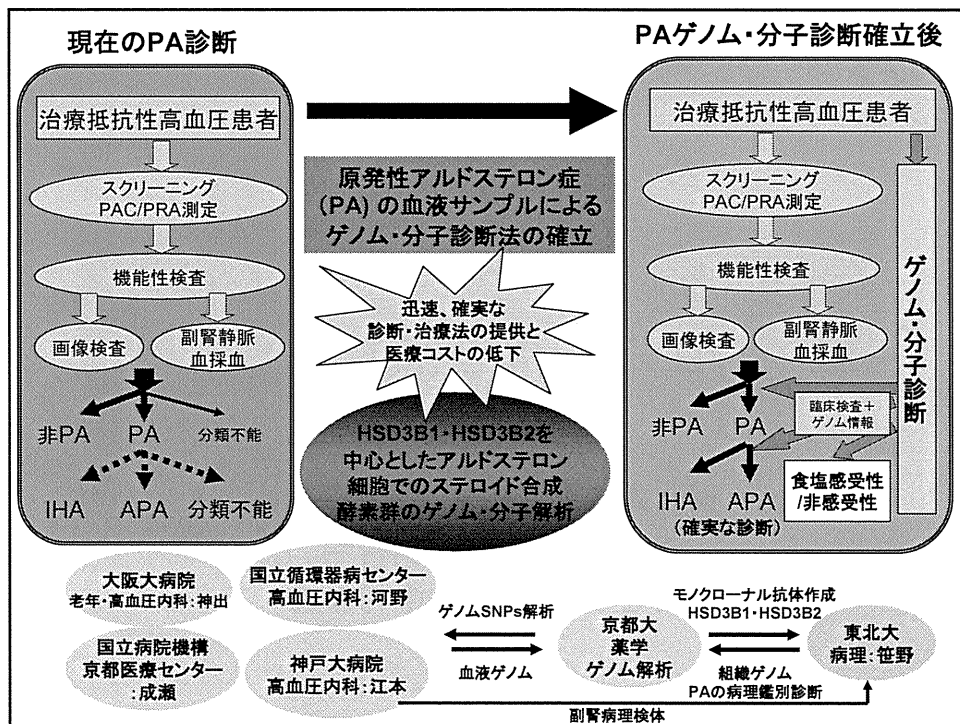
平成23年度 厚生労働科学研究  
難治性疾患克服研究事業

第2回PAゲノム班会議  
平成23年12月23日(金)

## ゲノム解析による原発性アルドステロン症 の原因診断の再構築

研究者:

岡村 均 (京都大学)  
河野雄平 (国立循環器病センター)  
神出 計 (大阪大学)  
笹野公伸 (東北大学)  
江本憲昭 (神戸薬科大学・神戸大学)  
成瀬光栄 (京都医療センター)



平成23年度 厚生労働科学研究  
難治性疾患克服研究事業

第2回PAゲノム班会議  
平成23年12月23日(金)

## HSD3B1 遺伝子多型と原発性アルド ステロン症に関する研究

分担研究者：  
京都大学大学院薬学研究科  
医薬創成情報科学講座

岡村均、土居雅夫

平成23年度 厚生労働科学研究  
難治性疾患克服研究事業

第2回PAゲノム班会議  
平成23年12月23日(金)

## 副腎における $3\beta$ -HSD type1, type2の発現について

分担研究者：  
東北大学大学院医学系研究科  
笹野公伸、前川尚志、サウロ フェリゾラ  
ジョゼ アルヴェス、中村保宏

厚生労働科学研究H23班会議(2011. 12. 23)

## ゲノム解析による原発性アルドステロン症 の原因診断学の再構築:分担研究

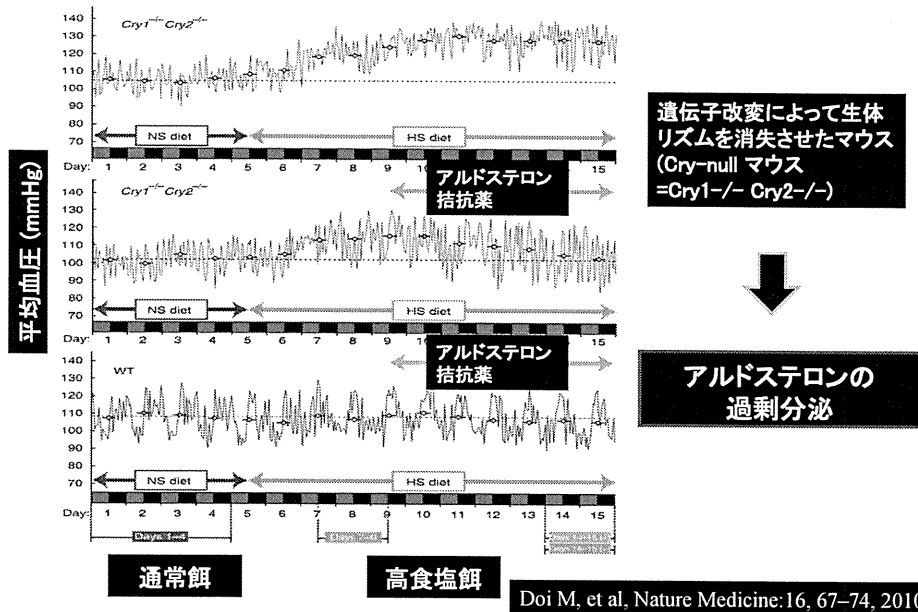
国立循環器病研究センター-高血圧・腎臓科  
河野 雄平

### 分担報告:河野

- 原発性アルドステロン症の血圧日内変動
- 原発性アルドステロン症の関連遺伝子



## 生体リズム異常に伴う高血圧とアルドステロン



## 血圧の短期変動と日内変動, 長期変動

### ● 短期変動

内因性変動: 心拍, 呼吸 (副交感神経), Meyer波 (交感神経)

外因性変動: 身体活動, 精神活動, 環境要因

### ● 日内変動

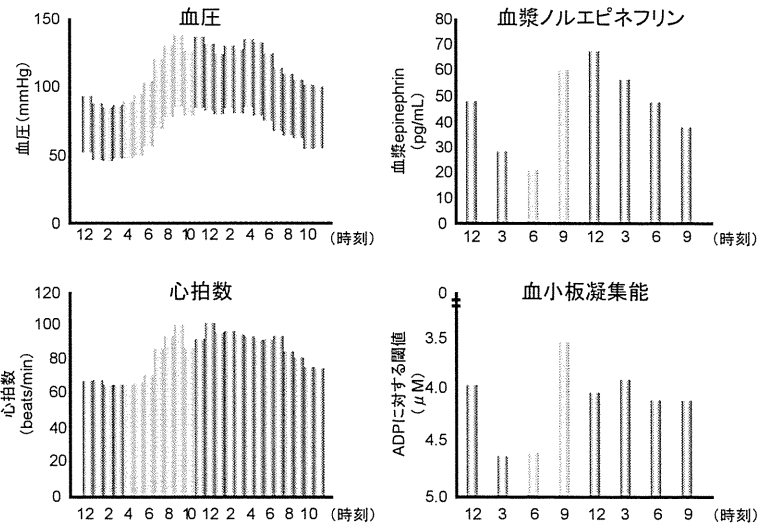
内因性変動: 生物時計 (視交叉上核, メラトニン, 時計遺伝子)

外因性変動: 身体・精神活動, 環境要因 (睡眠と覚醒)

### ● 長期変動

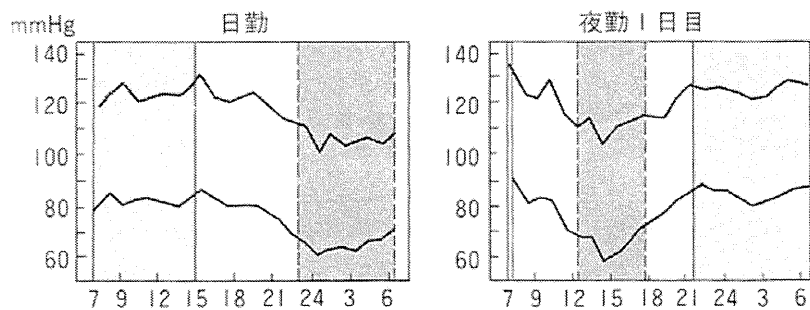
週内変動, 月内変動, 季節変動, 加齢に伴う変動

### 血圧, 心拍数, 血漿ノルエピネフリン, 血小板凝集能の日内変動



Muller JE et al. Circulation 79: 733-743,1989

### シフトワーカーの血圧日内変動



Sandberg et al: J Hypertens 1988

### 飲酒期と飲酒制限期における夜間降圧パターン

Category	Regular-Alcohol Period	Low-Alcohol Period
Nondipper	7 (21%)	15 (44%)
Dipper	16 (47%)	15 (44%)
Extreme dipper	11 (32%)	4 (12%)

(Kawano et al: Am J Med 1998)

### 高血圧患者の外来時と入院中の夜間降圧

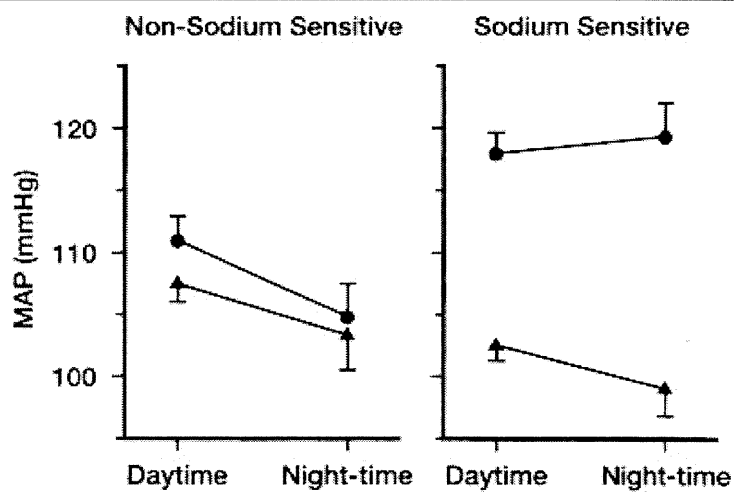
夜間降圧タイプ	外来時	入院中
Nondipper	12 (50%)	21 (88%)
Dipper	11 (46%)	2 (8%)
Extreme dipper	1 (4%)	1 (4%)

Okuda, Kawano, et al: Ther Res 1997

## 日内変動からみた高血圧のサブタイプと機序

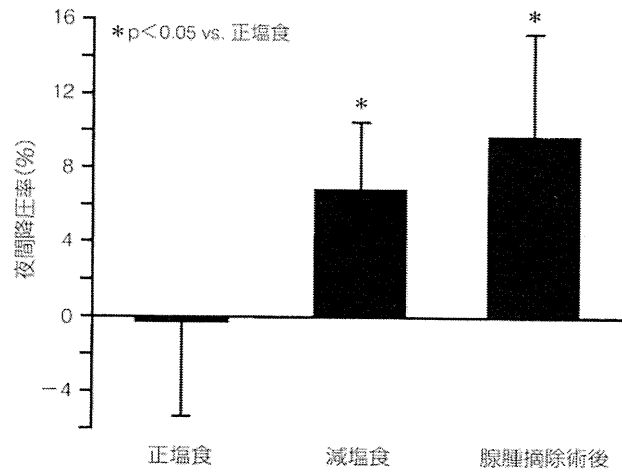
- 早朝高血圧  
Morning surge, Non-dipper  
生理的日内変動, アルコール, 降圧薬
- 日中高血圧  
Extreme dipper, 職場高血圧  
喫煙, ストレス(精神的, 身体的)
- 夜間高血圧  
Non-dipper, Riser  
自律神経障害, 腎障害, 食塩過剰, 睡眠時無呼吸

食塩感受性および非感受性の高血圧患者における高塩食と低塩食摂取時の日中および夜間血圧



Uzu et al: Circulation 1997

### 原発性アルドステロン症患者における正塩食下, 減塩食下, および手術後の夜間降圧率



Uzu et al: J Hypertens 1998

### 原発性アルドステロン症の夜間降圧: 減弱? 正常?

#### ● 減弱

Uzu et al. J Hypertens 1998 (n=8)

Zelirika et al. J Hum Hypertens 2004 (n=78)

Ceruti et al. J Clin Hypertens 2006 (N=66)

#### ● 正常

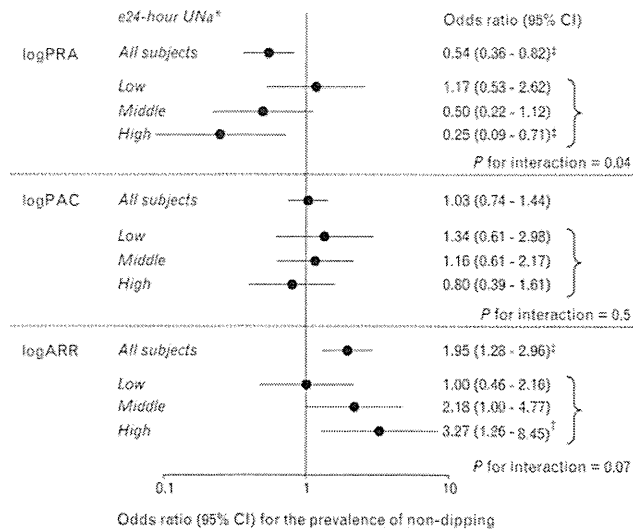
Imai et al. Clin Exp Hypertens 1992 (n=23)

Penzo et al. Clin Exp Hypertens 1994 (n=11)

Mansoor et al. Hypertension 1998 (n=16)

Kimura et al. J Hypertens 2000 (n=12)

## レニン、アルドステロンと夜間降圧(1SD上昇についての nondipper のリスク比): 大迫研究



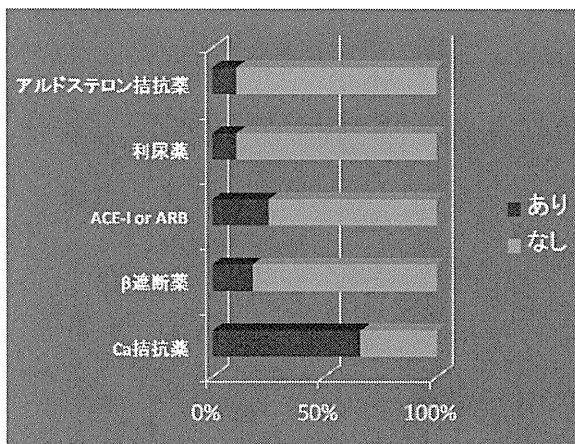
Satoh et al: J Hypertens 2011

## 原発性アルドステロン症患者の血圧日内変動についての検討

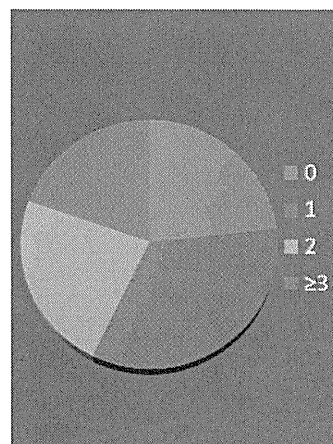
### 対象

原発性アルドステロン症を診断された高血圧患者 56名(男性25名、平均 62.9 ± 10.5歳)

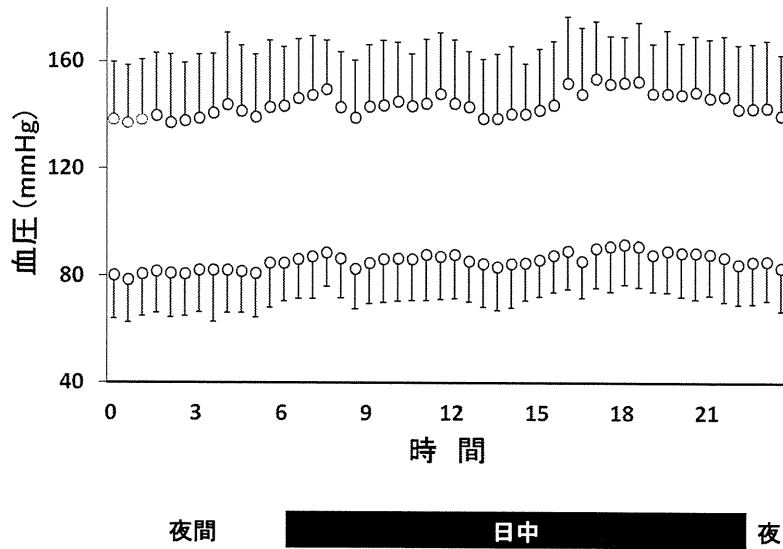
### 降圧薬



### 降圧薬の種類



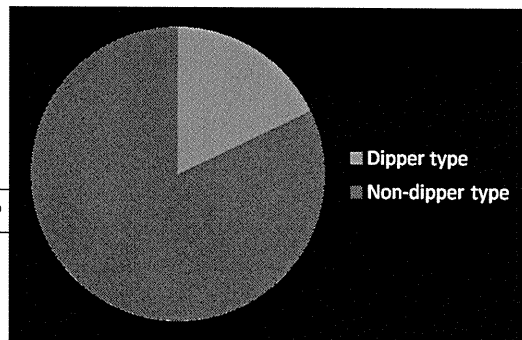
### 原発性アルドステロン症患者の24時間血圧



### 原発性アルドステロン症患者の24時間, 日中, 夜間血圧

24時間平均血圧 (mmHg)	24時間平均心拍数 (bpm)
143.9 ± 16.2 / 85.4 ± 11.7	64.6 ± 9.6
日中平均血圧 (mmHg)	日中平均心拍数 (bpm)
145.8 ± 15.8 / 87.0 ± 11.4	67.3 ± 10.1
夜間平均血圧 (mmHg)	夜間平均心拍数 (bpm)
140.2 ± 19.4 / 82.2 ± 13.3	59.2 ± 10.1

Dipper or Non-dipper type?



## 分担報告：河野

- 原発性アルドステロン症の血圧日内変動
- 原発性アルドステロン症の関連遺伝子

## 国立循環器病研究センター倫理委員会申請： 原発性アルドステロン症遺伝素因の解明

- 倫理委員会承認 (2011. 5)
- 研究計画の変更 (バイオバンク利用)  
倫理委員会承認 (2011. 12)



## 対象

### 対象者の選択条件と人数

対象母集団および対象サンプル: 研究許可日から2016年3月31日までに高血圧・腎臓科を受診・入院した患者のうち、以下を満たす者。

- ・当院もしくは他施設にて、血漿アルドステロン濃度が高値で、画像診断検査並びに3種類の確認検査(カプトプリル負荷試験、フロセミド立位負荷試験、生理食塩水負荷試験)の内いずれかにより、**原発性アルドステロン症と確定診断されたもの**。
- ・年齢: 20歳以上。
- ・性別: 性別は問わない。
- ・入院・外来: 外来もしくは入院患者。

### 除外条件

PAを診断された被験者のうち、同意が得られないものは除外とする。

目標症例数: 50例。

登録方法: 国立循環器病研究センターにおける外来・入院記録から登録を行う。

## 研究方法

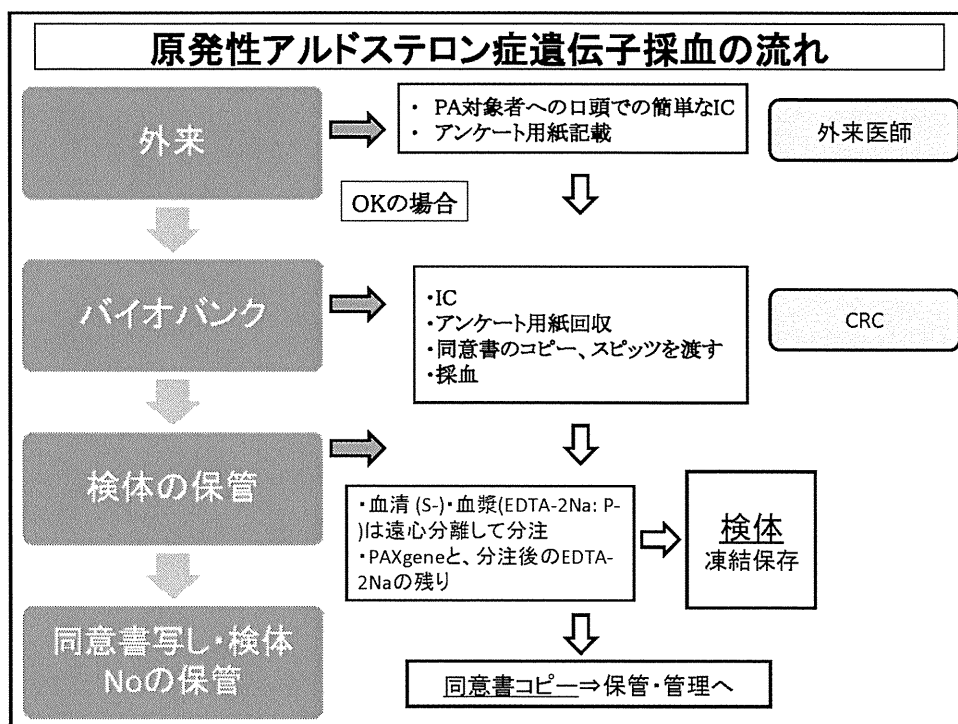
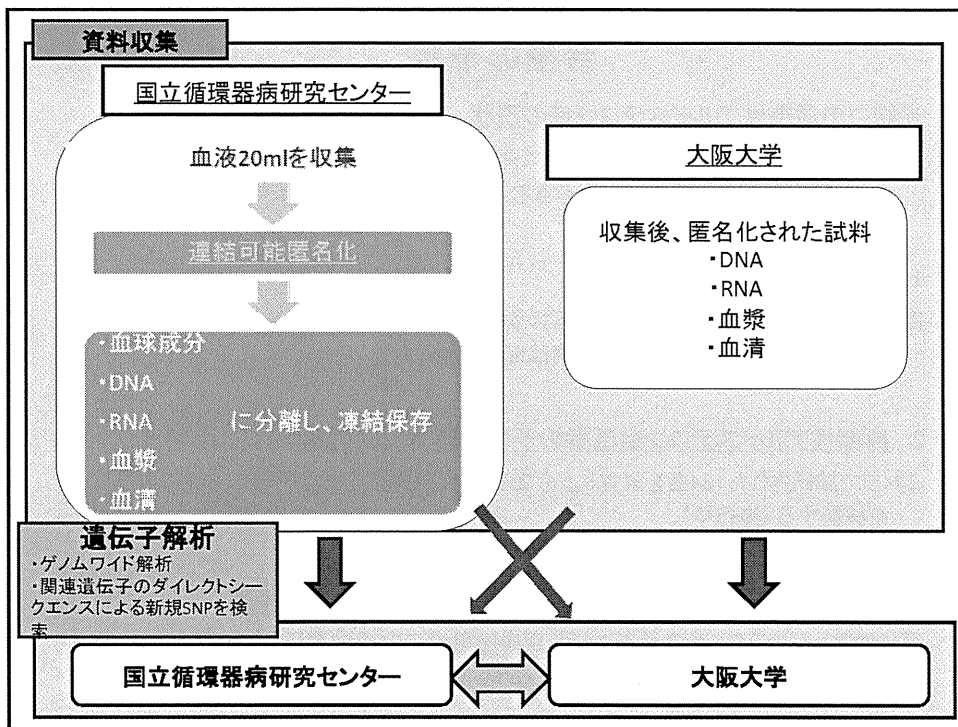
原発性アルドステロン症と診断

同意書を用いてインフォームドコンセントを得る

同意の場合

本研究への参加により追加の侵襲的な検査は追加されない。

血液20mlの採血ならびに診療録からの検査データを収集



## 今後の予定

### 当院での原発性アルドステロン症の現状

2000年以降では、当院において134名に対して原発性アルドステロン症を診断している（一部確定診断に至らない症例を含む）。

#### 1. 遺伝子採血

高血圧・腎臓科を受診・入院した患者のうち、PAと診断された者を対象に、DNA、RNA、血清、血漿を収集する。目標症例は50例（進行中）。

#### 2. 原発性アルドステロン症患者の予後調査

これまで診断された134名を対象に、心血管系疾患発症を含む予後ならびに血圧変化を検討する（進行中）。

#### 3. 原発性アルドステロン症患者の血圧日内変動に関する検討

原発性アルドステロン症を診断された高血圧患者の24時間血圧を24時間自由行動下血圧測定(Ambulatory Blood Pressure Monitoring: ABPM)を用いて検討する（進行中）。

平成23年度 厚生労働科学研究  
難治性疾患克服研究事業

岡村班 第二回 班会議

# 原発性アルドステロン症の 遺伝子解析

分担研究者:

大阪大学大学院医学系研究科  
老年・腎臓内科学

神出 計, 中間千香子, 大石 充, 楽木宏実

## 岡村班研究Grand Design

