

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究協力者

岩嶋義雄（国立循環器病研究センター高
血圧・腎臓科）

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

原発性アルドステロン症の遺伝素因に関する研究

研究分担者 神出 計 大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学 講師
研究協力者 中間 千香子 大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学 医員
研究協力者 大石 充 大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学 講師
研究協力者 楽木宏実 大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学 教授
研究協力者 宮田敏行 国立循環器病センター研究所 部長
研究協力者 花田裕典 国立循環器病センター バイオバンクセンター

研究要旨

我々は原発性アルドステロン症(PA)の遺伝素因を明らかにするために本厚生科研にて大阪大学や共同研究施設の倫理審査承認を経て、遺伝子検体サンプル収集、HSD3B1 遺伝子のプロモーター領域(京大)とコーディング領域(国立循環器病研究センター)シーケンスを行った。PA 患者の遺伝子検体サンプルは大阪大学 51 検体、国立病院機構京都医療センター40 検体、国立循環器病研究センター23 検体の合計 114 検体である。現在、13 検体についてはいまだにシーケンスが完了していないが、PA と確実に診断がつき、シーケンスが完了した 96 検体について臨床情報との関連解析を行った。

A. 研究目的

近年、原発性アルドステロン症(PA)の疾病頻度が全高血圧の約 3-10%存在することが知られるようになり、薬剤抵抗性、難治性の高血圧症の重要な原因として浮上してきた。PA の診断には、血漿アルドステロン濃度 (PAC)、レニン活性 (PRA)、その比 ARR や各種負荷試験等内分泌学検査ならびに、副腎 CT、副腎シンチグラフィといった局在・形態診断、最終的には特殊な手技を要する副腎静脈サンプリングを行い確定診断する。しかし、典型的な症例は必ずしも多いとは言えず、多くの場合、診断に難

渋することが多い。本研究は、煩雑で難しい原因不明な PA の診断を迅速・確実に行うための遺伝子情報の提供を目指すものである。このゲノム診断法が確立できれば、PAC、PRA というスクリーニングや各種内分泌機能検査などに要する医療コストが大幅に軽減されるのみならず、確定診断時の大きな考案データとなり、医療上大きなメリットがある。

本研究主任研究者である岡村は、ヒト及びマウスでアルドステロン産生細胞に特異的に発現する新しいタイプの 3 β -HSD を発見した (Nature Medicine, 2010)。この新

3β-HSD はリズム異常マウスで過剰に発現し、その結果高アルドステロン血症を伴う食塩感受性高血圧となり、ヒトにおいて発症機序が不明である原発性アルドステロン症(PA)の原因となっている可能性もある。今回、各研究機関の倫理委員会の承認を得た PA 患者の血液サンプルを用いて、副腎アルドステロン細胞に発現する、3β-HSD (HSD3B1) のゲノム解析を行い、同遺伝子の遺伝素因が PA に及ぼす影響を検討する。

B. 研究方法

当科入院し、スクリーニングの血漿アルドステロン濃度・レニン活性比(PAC/PRA比: ARR)が 200 以上を示したため PA が疑われ、各種機能確認検査(カプトプリル負荷、生理食塩水負荷、フロセミド立位負荷)を行ない 2/3 以上の機能確認検査陽性症例を機能的 PA と診断した。これらの PA を対象に倫理審査承認後(平成 23 年 3 月)より研究同意取得を開始し、文書による同意の得られた 51 例につき血液検体収集を行い遺伝子解析に用いた。なお国立病院機構京都医療センター内分泌代謝内科より主に PA 症例 40 例、国立循環器病研究センター腎・高血圧科から PA 症例 23 例の血液検体を得た。これらを当科に集積し、DNA 抽出を行い、HSD3B1 遺伝子のシーケンスのために京都大学(プロモーター領域)、国立循環器病研究センター研究所(コーディング領域)に DNA を送付した。シーケンスによって得られた一塩基多型(SNP)ならびに変異と臨床情報との関連性につき解析を行った。

(倫理面への配慮)

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理

指針(平成 17 年 16 年改正 文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号)を遵守する。

C. 研究結果

シーケンスの結果、プロモーター領域に rs932603 ヘテロ接合体を 3 例認めた。コーディング領域 exon 4 に c.1012C>T (p.L338L, rs6203)、c.1100A>C (p.N367T, rs1047303)、c.856T>C (p.F286L, rs6205)、c.724G>A (p.D242N, rs34638609)、c.550G>A (p.A184T)、c.531C>A (p.G177G, rs190598307)、exon3 に c.298G>A (p.V100I) を認め、rs6203、rs1047303 はそれぞれ複数のヘテロ接合体を認めたがそれ以外は 1-2 例にヘテロ接合体を認めるのみであった。

PA の病態として副腎腺腫(APA)と特発性過形成(IHA)があるが、これらの SNP の中では APA,IHA に関連するものは認められなかった。

ホルモンデータと SNP の関連では c.1100A>C (p.N367T, rs1047303)において A/A(n=72)の平均レニン活性 0.77ng/ml/hr に対して A/C(n=16)は 1.87 と有意な差を認め(p=0.039)、アルドステロン濃度/レニン活性(ARR)も A/A vs. A/C= 956.6 vs. 516.0 (p=0.12)と A/A で高い傾向を示した。アルドステロン濃度や血清 K 値には明らかな影響を及ぼす SNP は認められなかった。

D. 考察

HSD3B1 遺伝子の遺伝子多型、変異は PA の病態に影響を及ぼす可能性は低いが、SNP の一部は PA におけるホルモン・プロファイルに影響を及ぼす可能性が示唆された。今回得られた HSD3B1 遺伝子の SNP が

PA の発症に影響を及ぼしている可能性につき本態性高血圧、正常血圧者の DNA 検体を用い今後検討していく予定である。

E. 結論

HSD3B1 遺伝子の SNP の一部は PA におけるホルモン・プロファイルに影響を及ぼす可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Kawai T, Ohishi M, Takeya Y, Onishi M, Ito N, Yamamoto K, Oguro R, Kamide K, Rakugi H. Adiponectin single nucleotide polymorphism is a genetic risk factor for stroke through high pulse wave pressure: a cohort study. J Atheroscler Thromb 2012 (in press)
2. Kawai T, Ohishi M, Onishi M, Takeya Y, Ito N, Kato N, Yamamoto K, Kamide K, Rakugi H. Influence of renin angiotensin system gene polymorphisms on visit-to-visit blood pressure variability in hypertensive patients. Am J Hypertens 25:1249-55, 2012.
3. Kawai T, Kamide K, Ito N, Onishi M, Oguro R, Takeya Y, Tatara Y, Maekawa Y, Katsuya T, Ohishi M, Rakugi H. -374 T/A polymorphism in receptor of advanced glycation end product (RAGE) gene is associated with onset of diabetes mellitus, atherosclerosis, and renal dysfunction in patients with hypertension. Clin Exp

Hypertens (in press)

4. Benigni A, Orisio S, Noris M, Iatropoulos P, Castaldi D, Kamide K, Rakugi H, Arai Y, Todeschini M, Ogliaari G, Imai E, Gondo Y, Hirose N, Mari D, Remuzzi G. Variations of the Angiotensin II type 1 receptor gene are associated with extreme human longevity. AGE 2012 (in press)

学会発表

1. 中間千香子、神出 計、他：原発性アルドステロン症局在診断のための選択的副腎静脈サンプリングに対する年齢の影響 平成 24 年度日本老年医学会総会 平成 24 年 6 月 29 日 東京
2. 中間千香子、神出 計、他：原発性アルドステロン症診断のためのスクリーニングにおける年齢の影響。第 35 回日本高血圧学会総会 平成 24 年 9 月 20 日 名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

高アルドステロン血症における腎機能障害発症機構に関する研究

研究分担者 江本憲昭 神戸薬科大学 臨床薬学研究室 教授

研究要旨

HSD3B1 高発現によるアルドステロン症における腎機能障害の発症メカニズムに、高血圧、塩分、およびアルドステロンの関与が想定されているが、その詳細は明らかではない。今回、モデルマウスを用いてこれらの因子の影響について検討した。その結果、マウスの HSD3B1 に相当する酵素を高発現している Cry 欠損マウスでは正常食塩で飼育した場合、腎障害を引き起こし、これは高食塩負荷で血圧が上昇した場合にはさらに増悪した。このマウスに血圧を低下させない濃度の抗アルドステロン薬を投与すると腎障害は軽減するが、血圧を下げる程度の血管拡張薬ではこの効果は認められなかった。これらの結果は、アルドステロンそのものが血圧と独立して腎障害を引き起こすことを示唆しており、原発性アルドステロン症に対する治療方針に新たな知見を提供することが期待される。

A. 研究目的

原発性アルドステロン症では、高血圧に伴う臓器障害が本態性高血圧に比較して発症しやすいことが疫学的に示されている。特に腎機能障害は患者の予後を規定する因子として重要であるが、その発症機構の詳細は明らかではない。そこで、本研究では原発性アルドステロンにおける腎機能障害発症に影響を及ぼす因子を解析する目的で、HSD3B1 に相当する酵素が高発現し、原発性アルドステロン症のモデルマウスを用いてこれを検証した。

B. 研究方法

10～12 週齢の野生型マウスおよび HSD3B1 に相当する酵素が高発現している Cry 欠損マウスを正常食塩食および高食塩食で 32 週間飼育した。一部マウスは抗アルドステロン薬であるスピロラクトンもしくは血管拡張薬であるヒドララジンを投与した。血圧測定後に屠殺し、腎機能および腎臓の形態学的解析を行った。

（倫理面への配慮）

現時点ではマウスを用いた研究の段階にあるため、ヒトの臨床研究には該当しない。

C. 研究結果

高食塩負荷 32 週後、野生型マウスでは血圧に有意な変化は認められなかったが、Cry 欠損マウスでは、正常食塩負荷マウスに比較し血圧が有意に上昇した。スピロノラク톤を投与した Cry 欠損マウスでは血圧は低下しなかったが、ヒドララジン投与では有意に血圧が低下した。高食塩負荷 Cry 欠損マウスでは、腎は機能的および形態学的な障害を認めたが、スピロノラクトン治療群はこれらの障害が軽減されていた。一方、ヒドララジン投与群では腎障害の改善を認めなかった。

D. 考察

本研究では、①血圧低下作用を認めない量のスピロノラクトンが腎機能障害を軽減した、②ヒドララジンで血圧を低下させたにもかかわらず腎障害を認めた、③正常食塩負荷の Cry 欠損マウスでは、血圧上昇を認めないにもかかわらず腎障害を認めた、という三つの点からアルドステロンそのもの、およびアルドステロンと食塩の組み合わせが血圧とは独立して腎障害を引き起こすことが示された。従って、原発性アルドステロン症の患者ではたとえ血圧のコントロールが良好でも、腎障害が進展する可能性があり、厳格な食塩制限に加え、抗アルドステロン薬もしくは手術療法などが必要になることが示唆される。

E. 結論

HSD3B1 異常に伴う原発性アルドステロン症では、腎障害抑制の目的で抗アルドステロン薬もしくは手術によってアルドステ

ロンを低下させることが重要であることが示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1 Nakayama K, Emoto N, Suzuki Y, Vignon-Zellweger N, Yagi K, Hirata KI: Physiological relevance of hydrolysis of atrial natriuretic peptide by endothelin-converting enzyme-1. *Kobe J. Med. Sci.*, 58, E12-18, 2012
- 2 Adiarto S, Heiden S, Vignon-Zellweger N, Nakayama K, Yagi K, Yanagisawa M, Emoto N: ET-1 from endothelial cells is required for complete angiotensin II-induced cardiac fibrosis and hypertrophy. *Life Sci.*, 91, 651-657, 2012
- 3 Vignon-Zellweger N, Heiden S, Miyauchi T, Emoto N: Molecular Biology of Endothelin-1 in the Renal and Cardiovascular Systems. *Life Sci.*, 91, 490-500, 2012
- 4 Satomi-Kobayashi S, Kinugasa M, Kobayashi R, Hatakeyama K, Kurogane Y, Ishida T, Emoto N, Asada Y, Takai Y, Hirata KI, Rikitake Y: Osteoblast-like differentiation of cultured human coronary artery smooth muscle Cells by bone morphogenetic protein endothelial cell precursor-derived regulator (BMPER). *J Biol Chem.*, 287, 30336-30345, 2012
- 5 Toh R, Ishida T, Nishimura K, Nonaka H, Inoue Y, Kitagawa Y, Suematsu M, Miki T,

- Emoto N, Hirata KI: Comparison of medium-dose losartan/hydrochlorothiazide and maximal-dose angiotensin II receptor blockers in the treatment of Japanese patients with uncontrolled hypertension: the Kobe-CONNECT Study. *Hypertens Res.*, 35, 1080-1086, 2012
- 6 Arfian N, Emoto N, Vignon-Zellweger N, Nakayama K, Yagi K, Hirata KI: ET-1 deletion from endothelial cells protects the kidney during the extension phase of ischemia/reperfusion injury. *Biochem Biophys Res Commun.*, 425, 443-449, 2012
- 7 Nishio R, Tanaka H, Tsuboi Y, Kinutani H, Taniguchi Y, Shigeru M, Toh R, Miura Y, Sakai Y, Emoto N, Kawai H, Hirata K: Differences in hemodynamic parameters and exercise capacity between patients with pulmonary arterial hypertension and chronic heart failure., *J Cardiopulm Rehabil Prev.*, 32, 379-385, 2012
- 8 Motoji Y, Tanaka H, Fukuda Y, Ryo K, Emoto N, Kawai H, Hirata KI: Efficacy of Right Ventricular Free Wall Longitudinal Speckle-Tracking Strain for Predicting Long-Term Outcome for Patients with Pulmonary Hypertension. *Circ J.* (2012) in press
- 9 Hartopo AB, Emoto N, Vignon-Zellweger N, Suzuki Y, Yagi K, Nakayama K, Hirata KI: Endothelin-converting enzyme-1 gene ablation attenuates pulmonary fibrosis via CGRP-cAMP/EPAC1 pathway. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* (2012) in press
- 10 江本憲昭: 肺高血圧の概念の変遷と最近の目覚ましい薬物治療の進歩, *心エコー* 13, 454-461, 2012
- 11 江本憲昭: 時計遺伝子と循環器疾患, *BIO Clinica* 27,538-542,2012
- 12 江本憲昭: 特発性肺動脈性肺高血圧症に対するボセンタンの単剤療法-エンドセリン受容体拮抗薬によるリバーシブルモデリングの可能性-, *モダンフィジシャン* 32, 6-8, 2012
- 13 江本憲昭: 体内リズムと循環器病 時計遺伝子と血圧変動-高血圧とどう関連するか-, *Heart View* 16, 803-807, 2012
- 14 江本憲昭: エンドセリン受容体拮抗薬の新展開, 炎症と免疫 20,487-491
- 15 江本憲昭: 日内リズムとアンチエイジング 時計遺伝子と高血圧, *Anti-aging Science* 4,118-122,2012

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

HSD3B 遺伝子アイソザイムによる原発性アルドステロン症の 新分子診断法の開発

研究分担者 岡村 均 京都大学大学院薬学系研究科 システムシオロジー分野 教授
研究協力者 土居雅夫 京都大学大学院薬学系研究科 システムシオロジー分野 准教授
研究協力者：笹野公伸 東北大学医学系研究科 病理診断分野 教授
研究協力者：中村保宏 東北大学医学系研究科 病理診断分野 准教授
研究協力者：前川尚志 東北大学医学系研究科 病理診断分野 大学院生
研究協力者：佐藤文俊 東北大学医学系研究科 腎・高血圧・内分泌内科 講師
研究協力者：森本 玲 東北大学医学系研究科 腎・高血圧・内分泌内科 助教
研究協力者：伊藤貞嘉 東北大学医学系研究科 腎・高血圧・内分泌内科 教授
研究協力者：田井中元美 京都大学大学院薬学系研究科 システムシオロジー分野 大学院生
研究協力者：Fustin Jean-Michel 日本予防医学協会・リサーチレジデント

研究要旨

原発性アルドステロン症には大きく分けて腫瘍性（APA）と特発性（IHA）という2つの異なる病変が存在する。片側性病変であるAPAに対し、非腫瘍性のIHAは両側性であり、特発性という名の通り、いまだその病因は特定されていない。重要なことに、APAは腫瘍摘出とIHA薬物治療とその治療方針は全く異なるため、APAとIHAの正確な鑑別診断が不可欠である。今回我々はAPAとIHAの病変部において、 3β -HSD活性を担う酵素が、実は全く別のアイソザイムからなることを発見し、両者の分子基盤の違いに基づいた新たな診断法とその診断のためのツールを提供することができた。我々が作製した、HSD3B1とHSD3B2というIHAとAPAのそれぞれに特異的な分子マーカーに対する抗体を用いれば、IHAとAPAの鑑別診断が可能である。この酵素の差は、副腎静脈血にも反映しており、分子機構を基にした疾患診断、治療への応用が期待される。

A. 研究目的

ヒトのHSD3B（ 3β 水酸化ステロイド脱水素酵素）にはHSD3B1とHSD3B2の二種のアイソザイムがあり、これまで副腎では

HSD3B2のみが存在するとされてきたが、私共は最近、副腎皮質のアルドステロン産生細胞（球状層）においては従来のHSD3B2とともに「分子時計によって制御される

HSD3B1」が強く発現することを明らかにした (Nature Medicine., 2010)。リズム障害によって高アルドステロン血症を引き起こすのはこの球状層の HSD3B1 だと考えられ、またこれまで原因の不明であった特発性アルドステロン症においてもこの新型の HSD3B1 が病態に深く関与する可能性が考えられた。興味深いことに、ヒトの特発性アルドステロン症 (IHA) 患者の球状層細胞では Pan-HSD3B 抗体 (東北大学笹野教授作製) に対する免疫陽性反応が亢進している。ところがこの HSD3B の正体を特定するにはヒトの 2 種のアイソザイムの極度の構造的類似性が障害となっていた。この課題を克服するためには、HSD3B1 と HSD3B2 のそれぞれに対して、両者の微少なアミノ酸配列の違いを識別することのできるサブタイプ特異的抗体を樹立する必要があった。そこで本研究では、原発性アルドステロン症の 2 大病変である APA と IHA の原因究明ならびに鑑別診断を目的とし、まず仮説検証の出発点として HSD3B1 と HSD3B2 に対する特異抗体の作成に取りかかった。我々は、昨年度、HSD3B1 と HSD3B2 に対してそれぞれに特異的なモノクローナル抗体を取得することに成功した。本年度は、当該抗体を用いることによって実際にヒトの副腎標本を用いて APA と IHA の鑑別診断が可能であるかどうかを検証した。この結果、HSD3B のタイプが APA と IHA で大きく異なることを発見したので、さらに、APA と IHA 患者から採取した副腎静脈血を用いた血液を質量分析計でステロイド定量を行うことによって、両者に発現する HSD3B 酵素サブタイプの違いを判別できるかどうか検討した。

B. 研究方法

非常に構造のよく似た酵素である HSD3B1 と HSD3B2 の特異抗体作成は困難を極めたが、GANP マウスを利用した高親和性抗体作製技術を用いた結果、昨年度までに HSD3B1 と HSD3B2 のそれぞれのサブタイプに対して特異的なモノクローナル抗体を取得することに成功していた。そこで、今年度はこの 2 種類の抗体を用いて APA と IHA における副腎病変を免疫組織化学的解析により詳細に比較した。さらに APA ならびに IHA 患者から採取した副腎静脈血を用いて、それぞれの血液サンプル中に含まれるプロゲステロンおよびプログレノロン濃度を液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法 (LC-MS/MS) を用いて測定した。(倫理面への配慮) 東北大学医学系研究科倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

免疫組織化学的解析の結果、IHA の病巣部では HSD3B1 が強く発現するのに対し、APA では HSD3B1 は発現せず、代わりに HSD3B2 が主体的に発現することがわかった。つまり、同じアルドステロンを産生する細胞であっても、IHA と APA では使われる HSD3B のサブタイプが違うことが判明した。従って、この両者の差で、鑑別診断が可能になることがわかった。そこで我々は次に、この IHA と APA に関する分子機序の違いが、上述の副腎摘除術後の確定診断のみならず、摘除前の診断にも応用できるのではないかと考えた。実は、IHA において強く発現する HSD3B1 は、APA に発現する HSD3B2 に比べ、酵素活性が約 10 倍も高

い。そこで、HSD3B によって合成されるプロゲステロンとその基質であるプログレノロンの血中濃度を質量分析法により測定し、その基質・プロダクト比から HSD3B の酵素活性を見積もったところ、やはり、酵素活性の強い HSD3B1 を大量に発現する IHA 患者から採取した副腎静脈血においては、その血中の HSD3B 活性指標が APA 患者に比べて非常に高いことがわかった (図 2B)。このことは、副腎静脈血を用いた血液検査によって APA と IHA の鑑別診断が可能であることを示唆している。

D. 考察

これまでステロイド合成の研究分野で広く用いられてきた Pan-HSD3B 抗体は、HSD3B1 と HSD3B2 のサブタイプの違いを区別することができない。これに対し、我々が GANP マウスを用いて開発した HSD3B1 ならびに HSD3B2 に対する特異的抗体を用いれば、IHA と APA の病巣部を免疫組織化学的に区別して染め分けることが可能であるとわかった。これらの結果は、これまで組織学的な形態の差異によって病式の確定診断がなされていた本症において、IHA と APA の違いを分子レベルで識別することのできるまったく新しい病態識別マーカを与えるものであるといえる。またさらに、我々は質量分析を用いて副腎静脈血中のプロゲステロンとプログレノロンの濃度を測定し、それをもとに副腎全体の HSD3B 活性を見積もった。その結果、HSD3B1 を強く発現する IHA から流れ出る副腎静脈血においては、確かに HSD3B の活性が高いことがわかった。これまではプロゲステロンやプログレノロンというと、単にアルドステロ

ン生成の前駆体として考えられていたため、これらの前駆体の量的な差異がアルドステロン症の診断の指標になりうるという結果は、旧来からの盲点をつく所見となった。現在のところ、IHA と確定診断のついた副腎静脈血サンプルには数に限りがあるため、今回の血液診断法の精度や特異性については今後さらに多くの血液サンプルを検査することによって明らかにする必要がある。

E. 結論

原発性アルドステロン症の 2 大病変である APA と IHA に対し、両者の分子基盤の違いに基づいた新たな診断法とその診断のためのツールを提供することができた。我々が作製した、HSD3B1 と HSD3B2 という IHA と APA のそれぞれに特異的な分子マーカーに対する抗体を用いれば、IHA と APA の鑑別診断が可能である。摘除術の適応できない両側性の IHA に対しては薬物治療が必須である。副腎静脈血を用いた血液診断の結果、HSD3B1 の過剰発現が見込まれる IHA 患者に対しては、HSD3B1 に対する特異的な阻害薬が根本的な治療薬として有効であると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

- 1 Negoro H, Kanmatsu A, Doi M, Suadicani SO, Matsuo M, Imanura M, Okinami T, Nishikawa N, Oura T, Matsuji S, Seo K, Tainaka M, Urabe S, Kiyokage E, Todo T, Okamura H*, Tabata H, Ogawa O*

- (*Corresponding authors): Involvement of urinary bladder Connexin43 and the circadian clock in coordination of diurnal micturition rhythm. *Nature Communications*, 3:809, 2012.
- 2 Fustin J-M, Doi M, Yamada H, Komatsu R, Shimba S, Okamura H: Rhythmic nucleotide synthesis in the liver: Temporal segregation of metabolites. *Cell Reports*, 1:341-349, 2012.
 - 3 Ota T, Fustin JM, Yamada H, Doi M, Okamura H. Circadian clock signals in the adrenal cortex. *Mol Cell Endocrinol*. 349:30-37, 2012.
 - 4 Imanishi M, Yamamoto K, Yamada H, Hirose Y, Okamura H, Futaki S. Construction of a rhythm transfer system that mimics the cellular clock. *ACS Chem Biol*. 7:1817-1821, 2012.
 - 5 岡村 均, Fustin J.M.: 生体時計ネットワークによる動的ホメオスタシスとその破綻、*実験医学 増刊号『臓器円環による恒常性の維持・変容・破綻』*、2013年2月号
 - 6 土居雅夫, 岡村 均: 時計遺伝子と高血圧の発生機序、*月刊循環器 CIRCULATION* 2013年1月号
 - 7 岡村 均: 生体リズム異常と食塩感受性高血圧、*医学のあゆみ* 243 (7)、579-585、2012.
 - 8 岡村 均、土居雅夫: 生体リズムと高血圧、*日本臨牀*、第 70 (2)、339-347、2012.
 - 9 土居雅夫, 岡村 均: 生体リズム異常と高血圧、*現代医学* 60, 173-179 (2012)
 - 10 土居雅夫, 岡村 均: 時計遺伝子と高血圧、*日本薬理学雑誌* 139, 227-228 (2012)
 - 11 山田裕之、岡村 均: 体内時計概論、*Bio Clinica* 27(6)、532-537、2012
 - 12 岡村 均、土居雅夫: 体内リズム異常と高血圧、*医学のあゆみ* 241 (13)、971-977、2012.
 - 13 土居雅夫, 岡村 均: これからもっと増える生体リズム調節分子—細胞時計からシステム時計のメカニズムへ—、*細胞工学 Special Review* 31, 344-348, 2012.
 - 14 土居雅夫, 岡村 均: 細胞内 G 蛋白質シグナルの仕分けが生体リズムのタイミングを決める—目覚まし遺伝子 RGS16 の発見— *化学と生物* 50, 5-7, 2012.
 - 15 岡村 均、土居雅夫: 生体リズムと高血圧、*日本臨牀*、70(2):339-347、2012.
- 学会発表
- 1 Okamura H: (Invited Lecture) Clock gene, aldosterone and hypertension. *Keystone Symposium: Molecular Clockworks and the Regulation of Cardio-Metabolic Function*, Apr 3 - Apr 7, 2013.

- 2 Okamura H: (Invited Speaker) Clock genes and aldosterone production, Symposium of Adrenal gland, 15th International Congress on Hormonal Steroids and Hormones & Cancer, Kanazawa (Ishikawa Ongakudo), Nov 15-17, 2012.
- 3 Okamura H: (Invited Lecture) Dysregulated clock controlled genes and hypertension, Aldosterone&Salt: Heart & Kidney 2012, Palm Cove (Queensland), Australia, Oct 5-7, 2012.
- 4 Okamura H: (Plenary Lecture) Clock gene, aldosterone and hypertension, Hypertension Sydney 2012: 24th Scientific Meetings of the International Society of Hypertension, Hypertension Sydney 2012, Sydney (Australia), Sept 30 - Oct 4, 2012.
- 5 Okamura H: (Invited Speaker) Clock Genes and Hypertension; Symposium Primary Aldosteronism - Advances in Genetics and Management, in The 94th Annual Meeting of American Endocrine Society. (ENDO 2012)- Houston, Texas, USA June 23-26, 2012.
- 6 Okamura H: (Plenary Lecture) Circadian Clock genes and hypertension, 15th International Congress of Endocrinology & 14th TH European Congress of Endocrinology, ICE/ECE, Florence (Fortezza da Basso), Italy, May 05-09, 2012.
- 7 岡村 均、教育講演、生体リズム異常と高血圧、第 85 回日本内分泌学会学術総会、名古屋市 (名古屋国際会議場)、2012 年 4 月 19 日
- 8 岡村 均、招待講演、時計遺伝子の研究最前線、シンポジウム「長寿の秘訣を時間栄養学から探る」、国際素材会議 (International Food Ingredients & Additives Exhibition and Conference, ifia: アイフィア)および健康食品エキスポ (Health Food Exposition; HFE)健康食品エキスポ、東京 (東京ビックサイト)、2012 年 5 月 25 日
- 9 岡村 均、基調講演、生体リズム異常と疾病：臓器の時計とその異常、第 21 回日本小児泌尿器科学術総会、岡山市 (岡山コンベンションセンター)、2012 年 7 月 5 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

原発性アルドステロン症の診断法に関する研究

研究分担者 笹野公伸 東北大学大学院医学系研究科 病理診断学分野 教授

研究協力者 中村保宏 東北大学大学院医学系研究科 総合地域医療研修センター 准教授

研究協力者 前川尚志 東北大学大学院医学系研究科 病理診断学分野 大学院生

研究要旨

我々は、正常副腎皮質および原発性アルドステロン症 (PA) の亜型における 3β -hydroxysteroid dehydrogenase/ Δ^5 - Δ^4 isomerase (HSD3B) の subtype (type 1、type 2) の発現を解析すべく、各々に対する特異的抗体を用いて免疫組織化学的検討を行った。その結果、type 1 と type 2 では正常副腎および PA 副腎組織で発現パターンが異なることが確認された。これらの結果は、PA 副腎組織の病理学的診断の一助になる可能性が示唆された。

A. 研究目的

原発性アルドステロン症の発症機序は、特発性アルドステロン症 (IHA) 及びアルドステロン産生性副腎皮質腺腫 (APA) を背景としたアルドステロン過剰産生である。APA と IHA の最終鑑別診断では、腫瘍の同定に加え IHA 球状層 (ZG) の hyperplasia と APA の付随副腎球状層 (ZG) でのアルドステロン合成に関与する酵素の 1 つである 3β -hydroxysteroid dehydrogenase/ Δ^5 - Δ^4 isomerase (HSD3B) の発現度の鑑別も重要である。従来、ヒト副腎組織では HSD3B の type 2 (HSD3B2) のみが発現されているとされてきたが、近年マウス副腎でヒト HSD3B type 1 (HSD3B1) に相当する hsd3b6 の過剰発現がアルドステロン過剰による高血圧症を引き起こすことが報告された。また、これまで HSD3B1 および

HSD3B2 に特異的な抗体が存在しなかったため、ヒト副腎での subtype の検討は十分ではなかった。本研究では、これらの特異的抗体を用いてはじめてヒト正常および PA 副腎組織で HSD3B の subtype の発現とその分布を検討し、それらの副腎組織でのステロイドホルモン合成や PA の病態との関連を解明することを目的とした。

B. 研究方法

東北大学病院にて腎癌などで合併切除された正常副腎 (NA) 10 例、切除された APA およびその付随副腎 10 例、特発性アルドステロン症 (IHA) 7 例を対象とし、HSD3B1、HSD3B2 蛋白の発現について各々の特異的抗体を用いて免疫組織化学的検討を行った。
(倫理面への配慮)

本研究は診療の中で得られた情報をもとに

後ろ向きに解析されており研究対象者に不利益が生じることはない。個人情報の管理については個人を特定できるIDなどデータベースには含めることなく情報の漏えいがないよう万全を期して行っている。研究計画は東北大学医学部倫理委員会で承認済みである。

C. 研究結果

NA では、HSD3B1 は ZG に特異的に発現しており、HSD3B2 は束状層 (ZF) 主体で部分的に ZG にも確認された。IHA では、NA の ZG に比し HSD3B1、HSD3B2 いずれも発現が亢進し、とくに前者が顕著であった。APA 腫瘍部では、HSD3B2 がびまん性に陽性なのに対し、HSD3B1 は陰性か一部にのみ陽性であった。

APA 付随副腎 ZG では、HSD3B1 および HSD3B2 いずれも発現が減弱し、とくに前者が顕著であった。

D. 考察

NA では、ZG に主に発現するのは HSD3B1 で、一方 ZF には HSD3B2 が主であった。よって、前者はアルドステロン、後者はコルチゾール合成とより関連があると考えられた。また、IHA と APA では、アルドステロン過剰はそれぞれ HSD3B1、HSD3B2 が原因となっていると考えられ、病態が全く異なることが推定される。

また、HSD3B1 の発現の違いにより、IHA と APA 付随副腎 ZG との鑑別が容易になる可能性が示唆された。

E. 結論

HSD3B1 と HSD3B2 の正常および PA 副腎では、発現の分布および強度が異なっており、この所見が PA の病理診断にも有用となる可能性が考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Rege J, Nakamura Y, Satoh F, Morimoto R, Kennedy MR, Layman LC, Honma S, Sasano H, Rainey WE., Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry analysis of human adrenal vein 19-carbon steroids before and after ACTH Stimulation. J Clin Endocrinol Metab. 2013. In press
2. Fujimoto K, Honjo S, Tatsuoka H, Hamamoto Y, Kawasaki Y, Matsuoka A, Ikeda H, Wada Y, Sasano H, Koshiyama H. Primary aldosteronism associated with subclinical Cushing syndrome. J Endocrinol Invest. 2013 Feb 4. [Epub ahead of print]
3. Sakuma I, Suematsu S, Matsuzawa Y, Saito J, Omura M, Maekawa T, Nakamura Y, Sasano H, Nishikawa T. Characterization of steroidogenic enzyme expression in aldosterone-producing adenoma: a comparison with various human adrenal tumors. Endocr J. 2012 Dec 18. [Epub ahead of print]
4. Mise K, Ubara Y, Sumida K, Hiramatsu R, Hasegawa E, Yamanouchi M, Hayami N, Suwabe T, Hoshino J, Sawa N, Hashimoto

- M, Fujii T, Sasano H, Takaichi K. Cushing's Syndrome after Hemodialysis for 21 Years. *J Clin Endocrinol Metab.* 98(1):13-19.2013
5. Felizola SJ, Nakamura Y, Hui XG, Satoh F, Morimoto R, M McNamara K, Midorikawa S, Suzuki S, Rainey WE, Sasano H. Estrogen-related receptor α in normal adrenal cortex and adrenocortical tumors: Involvement in development and oncogenesis. *Mol Cell Endocrinol.* 365(2):207-211. 2012
 6. Iwata M, Oki Y, Okazawa T, Ishizawa S, Taka C, Yamazaki K, Tobe K, Fukuoka J, Sasano H, Nishikawa T. A rare case of adrenocorticotrophic hormone (ACTH)-independent macroadrenal Hyperplasia Showing Ectopic Production of ACTH. *Intern Med.* 51(16):2181-2187. 2012.
 7. Brutsaert EF, Sasano H, Unger P, Beasley MB, Golden BK, Inabnet WB, Levine AC. Adrenal cortical carcinoma with late pulmonary metastases causing clinical Cushing's Syndrome: Case report with immunohistochemical analysis of steroidogenic enzyme production. *Endocr Pract.* 18(6):e138-143. 2012.
 8. Inuzuka M, Tamura N, Sone M, Taura D, Sonoyama T, Honda K, Kojima K, Fukuda Y, Ueda Y, Yamashita Y, Kondo E, Yamada G, Fujii T, Miura M, Kanamoto N, Yasoda A, Arai H, Mikami Y, Sasano H, Nakao K. A case of myelolipoma with bilateral adrenal hyperaldosteronism cured after unilateral adrenalectomy. *Intern Med.* 51(5):479-485. 2012.
 9. Kukidome D, Miyamura N, Sakakida K, Shimoda S, Shigematu Y, Nishi K, Yamashita Y, Eto M, Sasano H, Araki E. A case of cortisol producing adrenal adenoma associated with a latent aldosteronoma: usefulness of the ACTH loading test for the detection of covert aldosteronism in overt Cushing syndrome. *Intern Med.* 51(4):395-400. 2012
- 学会発表
1. 北村香奈子、フェリゾラ・サウロ、中村保宏、前川尚志、伊勢和恵、緑川早苗、鈴木眞一、佐藤文俊、笹野公伸：ヒト正常および腫瘍副腎組織における Purkinje Cell Protein4(PCP4)発現の検討. 第12回特定非営利活動法人東北内分泌研究会/第24回日本内分泌学会東北地方会 2012.4.7 仙台
 2. 前川尚志、中村保宏、佐藤文俊、笹野公伸：副腎皮質における CYP11B1 と CYP11B2 の発現について. 第12回特定非営利活動法人東北内分泌研究会/第24回日本内分泌学会東北地方会 2012.4.7 仙台
 3. 尾股慧、佐藤和則、南尚義、太田耕造、壺井匡浩、奥本忠之、坂元和宏、笹野公伸：片側性のアルドステロン過剰分泌あり、病理学的に多数の結節性病変を認めた原発性アルドステロン症の一例. 第12回特定非営利活動法人東北内分泌研究会/第24回日本内分泌学会東北地方会 2012.4.7 仙台
 4. 森本玲、工藤正孝、岩倉芳倫、小野真澄、松田謙、高瀬圭、清治和将、石戸谷滋人、中村保宏、高橋昭喜、荒井陽一、笹野公伸、伊藤貞嘉、佐藤文俊：原発性アルド

- ステロン症における迅速 ACTH 負荷試験の臨床的意義-低レニン性本態性高血圧症との鑑別と病型診断における有用性-. 第 12 回特定非営利活動法人東北内分泌研究会/第 24 回日本内分泌学会東北地方会 2012.4.7 仙台
5. 辛紅、佐野直樹、村越秀行、安齋実、笹野公伸、松井邦昭：副腎皮質癌の 1 例. 第 12 回特定非営利活動法人東北内分泌研究会/第 24 回日本内分泌学会東北地方会 2012.4.7 仙台
 6. 笹野公伸: 原発性アルドステロン症の副腎病理 update. 第 85 回日本内分泌学会学術総会 2012.4.19-21 名古屋
 7. 佐藤文俊、森本玲、工藤正孝、岩倉芳倫、小野美澄、高瀬圭、中村保宏、笹野公伸、伊藤貞嘉: 原発性アルドステロン症の局所診断における副腎静脈サンプリングと末梢血 18-oxo-control. 第 85 回日本内分泌学会学術総会 2012.4.19-21 名古屋
 8. 森本 玲、工藤正孝、岩倉倫、小野美澄、高瀬圭、石戸谷滋人、中村保宏、笹野公伸、伊藤貞嘉、佐藤文俊：アルドステロン産生腺腫の診断に於ける迅速 ACTH 負荷試験の有用性－低レニン性本態性高血圧症との鑑別－. 第 85 回日本内分泌学会学術総会 2012.4.19-21 名古屋
 9. 土井基嗣、平良伸一郎、仲村英昭、難波豊隆、中山良朗、砂川澄人、植田玲、伊波多賀子、屋比久浩市、池間朋己、山川研、益崎裕章、笹野公伸：左副腎にコルチゾール産生腺腫およびアルドステロン産生腺腫を有し、術後にパニック障害の顕著な改善を認めた 1 例. 第 85 回日本内分泌学会学術総会 2012.4.19-21 名古屋。
 10. 小野美澄、森本玲、岩倉芳倫、工藤正孝、高瀬圭、石戸谷滋人、中村保宏、笹野公伸、伊藤貞嘉、佐藤文俊：アルドステロン産生微小腺腫の臨床的特徴についての検討. 第 85 回日本内分泌学会学術総会 2012.4.19-21 名古屋
 11. 龍岡久登、本庶祥子、藤本寛太、浜本芳之、阿崎祐貴子、森可南子、松岡敦子、和田和春、池田弘毅、笹野公伸、西川哲男、越山裕行：原発性アルドステロン症に合併するサブクリニカルクッシング症候群についての検討. 第 85 回日本内分泌学会学術総会 2012.4.19-21 名古屋
 12. 岸谷讓、川崎俊彦、石川千紗都、太居洋平、横田良司、城谷学、太田善夫、笹野公伸：両側副腎結節性病変によるクッシング症候群の一部検例－特異な病理組織像を示した多発性非腫瘍性副腎結節例－. 第 85 回日本内分泌学会学術総会 2012.4.19-21 名古屋
 13. 谷真智子、米谷充弘、森俊介、橋本篤、出村昌史、米田隆、武田仁勇、笹野公伸：コルチゾール産生腺腫とアルドステロン産生腺腫を合併した両側副腎腺腫の 1 例. 第 85 回日本内分泌学会学術総会 2012.4.19-21 名古屋
 14. Saulo J. A. Felizola、中村保宏、緑川早苗、渡辺毅、鈴木眞一、佐藤文俊、笹野公伸：Metabotropic Glutamate Receptor3 (GRM3) evaluation in Normal Adrenal Cortex, Adrenal Adenomas and Carcinoma. 第 85 回日本内分泌学会学術総会 2012.4.19-21 名古屋。
 15. 笹野公伸: 副腎腫瘍病理組織診断の限界

- と問題点. 第 101 回日本病理学会総会
2012.4.26-28 東京
16. 前川尚志、中村保宏、土居雅夫、佐藤文俊、伊勢和恵、Felizola Saulo、岡村均、笹野公伸：ヒト副腎組織における 3 β -HSD subtype の発現および特異性. 第 101 回日本病理学会総会 2012.4.26-28 東京
 17. 小野美澄、森本玲、岩倉芳倫、柗津昌広、工藤正孝、伊藤貞嘉、佐藤文俊、清治和将、高瀬圭、高橋昭喜、石戸谷滋人、荒井陽一、中村保宏、笹野公伸：ミトタンを含む多剤化学療法が奏功しなかった副腎癌の一例. 第 13 回特定非営利活動法人東北内分泌研究会、第 25 回日本内分泌学会東北地方会 2012.11.17 秋田
 18. 森本玲、岩倉芳倫、小野美澄、柗津昌広、松田謙、工藤正孝、伊藤貞嘉、佐藤文俊、清治和将、高瀬圭、高橋昭喜、岩戸谷滋人、荒井陽一、中村保宏、笹野公伸：アルドステロン産生両側副腎皮質腺腫の診断と治療；中間解析. 第 13 回特定非営利活動法人東北内分泌研究会、第 25 回日本内分泌学会東北地方会 2012.11.17 秋田
 19. 中村保宏、Saulo J.A.Felizola、Keely McNamara、笹野公伸：前立腺癌組織での Estrogen receptor beta(ERb)による cyclin D1 発現調節. 第 13 回特定非営利活動法人東北内分泌研究会、第 25 回日本内分泌学会東北地方会 2012.11.17 秋田
 20. 前川尚志、中村保宏、佐藤文俊、笹野公伸：アルドステロン産生副腎腫瘍における Vitamin D receptor およびその関連酵素の発現、第 13 回特定非営利活動法人、東北内分泌研究会、第 25 回日本内分泌学会東北地方会 2012.11.17 秋田
 21. 前川尚志、中村保宏、小野美澄、森本玲、サウロフェリゾラ、伊勢和恵、笹野公伸、佐藤文俊：ヒト副腎皮質における CYP11B1 および CYP11B2 の発現について. 第 16 回日本心血管内分泌代謝学会学術総会 2012.11.23-24 東京
 22. 佐藤文俊、森本玲、工藤正孝、岩倉芳一、小野美澄、高瀬圭、中村保宏、笹野公伸、伊藤貞嘉：原発性アルドステロン症の治療～正確な局在診断と外科治療～. 第 16 回日本心血管内分泌代謝学会学術総会 2012.11.23-24 東京
 23. 小野美澄、岩倉芳倫、森本玲、柗津昌広、松田謙、工藤正孝、清治和将、高瀬圭、石戸谷滋人、中村保宏、荒井陽一、笹野公伸、伊藤貞嘉、佐藤文俊：単副腎に再発した PA の一例：超選択的 AVS と正常副腎温存手術の意義. 第 16 回日本心血管内分泌代謝学会学術総会 2012.11.23-24 東京
 24. 小林鈴子、方波見卓行、西根亜美、福田尚志、村上万里子、橋本瑛理子、松原史明、石井聡、宇治原誠、高木佐知子、森嶋啓行、相田芳夫、笹野公伸、田中逸：Subclinical Cushing 病併発が疑われる副腎性 Cushing 症候群の 1 例. 第 16 回日本心血管内分泌代謝学会学術総会 2012.11.23-24 東京
 25. 柗津昌広、岩倉芳倫、小野美澄、松田謙、森本玲、工藤正孝、清治和将、高瀬圭、関口悟、中村保宏、笹野公伸、高島恭介、太田耕造、伊藤貞嘉、佐藤文俊：栄養動脈塞栓術の上、腫瘍摘出手術に挑んだ巨大傍神経節種の 1 例. 第 16 回日本心

- 管内分泌代謝学会学術総会
2012.11.23-24 東京
26. 松田謙、工藤正孝、森本玲、岩倉芳倫、
祢津昌広、小野美澄、清治和将、高瀬圭、
荒井陽一、中村保宏、笹野公伸、伊藤貞
嘉、佐藤文俊：超選択的 AVS が治療方
針決定に有用であった PA の一例. 第 16
回日本心血管内分泌代謝学会学術総会
2012.11.23-24 東京
27. 芦原順也、和田典男、小原慎司、柳澤克
之、吉野裕紀、原田八重、長谷川悠、臼
渕浩明、前川尚志、笹野公伸：超選択的
副腎静脈サンプリングの臨床的有用性
の検討. 第 16 回日本心血管内分泌代謝
学会学術総会 2012.11.23-24 東京
28. 樋口誠一郎、佐久間一基、滝口朋子、中
村俊介、駒井絵里、永野秀和、橋本直子、
鈴木佐和子、齋藤佳子、吉田知彦、笹野
公伸、田中知明、横手幸太郎。顕著な
Cushing を呈した glucocorticoid 反応性
ACTH 産生褐色細胞腫. 第 16 回日本心
血管内分泌代謝学会学術総会
2012.11.23-24 東京
29. 山田倫子、松本隆作、浜松圭太、山田豪、
村部浩之、前川尚志、笹野公伸、横田敏
彦：両側副腎皮質腺腫によるクッシング
症候群の 1 例. 第 16 回日本心血管内分
泌代謝学会学術総会 2012.11.23-24
東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

アルドステロン産生腺腫における *KCNJ5* 遺伝子変異と臨床像の比較

研究分担者 成瀬 光栄

国立病院機構京都医療センター内分泌代謝高血圧研究部 部長

研究協力者 澤井邦子

国立病院機構京都医療センター内分泌代謝高血圧研究部 流動研究員

研究協力者 難波多挙

国立病院機構京都医療センター内分泌代謝内科 医員

研究要旨

近年、原発性アルドステロン症（PA）の主要な臨床病型であるアルドステロン産生腺腫（APA）において、副腎細胞膜のカリウムチャンネルをコードする *KCNJ5* 遺伝子の体細胞変異が同定され、PA の病因として注目されている。我々は自験の APA における *KCNJ5* 遺伝子の解析を行い、臨床的特徴につき検討を行った。その結果、APA 26 例のうち 27% で G151R あるいは L168R 変異を認めた。変異を有する症例では女性の割合が多かったが、その他の種々の臨床所見には差をみとめなかった。*KCNJ5* 遺伝子変異の臨床的意義は今後さらに検討が必要である。

A. 研究目的

APA における *KCNJ5* 体細胞変異 (Choi et al. Science 2011) の頻度および *KCNJ5* 遺伝子変異を有する PA の特徴を明らかにすることを目的としている。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言及び厚生労働省「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」に準拠し、施設倫理委員会の承認を得て実施した。個人情報取り扱いには十分配慮し、個人のプライバシーの保護に留意した。

B. 研究方法

対象は京都医療センターで手術を行い、組織学的に APA と確認された 26 例である。パラフィン包埋切片より DNA を抽出し、ダイレクトシーケンス法にて *KCNJ5* 遺伝子変異の有無を解析し、臨床所見との比較を行った。

C. 研究結果

APA 26 例のうち 2 例 (8%) で G151R (Fig. 1 a) 変異を、5 例 (19%) で L168R (Fig. 1 b) 変異を認め、全体として 27% の *KCNJ5* の遺伝子変異を認め

た。G151R、L168R はいずれも既報の変異である。*KCNJ5* 遺伝子変異の有無で臨床所見を比較したところ、*KCNJ5* 遺伝子変異を有する症例は変異のない症例と比較して有意に女性の占める割合が多かった。しかしながら、年齢、服用降圧剤数、血清カリウム、PAC、PRA、ARR、腫瘍サイズは両群で有意差を認めなかった。

D. 考察

2011年のScience誌にAPAにおける*KCNJ5* 遺伝子変異が報告されて以来、世界各国で変異に関する検討がなされており、APAにおける*KCNJ5* 遺伝子変異の頻度は34-65%程度と報告されている。今回の検討では変異は27%で、これまでの報告と比較するとやや低い頻度であった。臨床所見については、変異を有する症例では女性の占める割合が多く、これまでの報告と合致していたが、アルドステロン産生能などその他の検討した臨床所見については両群で有意差はみられなかった。

E. 結論

APA 26例のうち2例(8%)でG151R変異を、5例(19%)でL168R変異を認めた。変異を有する症例では女性の割合が多かった。*KCNJ5* 遺伝子変異の臨床的意義は今後さらに検討が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

1. 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. 97(5):1688-1694,2012.
2. Rossi GP, Barisa M, Allolio B, Auchus RJ, Amar L, Cohen D, Degenhart C, Deinum J, Fischer E, Gordon R, Kickuth R, Kline G, Lacroix A, Magill S, Miotto D, Naruse M, Nishikawa T, Omura M, Pimenta E, Plouin PF, Quinkler M, Reincke M, Rossi E, Rump LC, Satoh F, Schultze Kool L, Seccia TM, Stowasser M, Tanabe A, Trerotola S, Vonend O, Widimsky J Jr, Wu KD, Wu VC, Pessina AC. The Adrenal Vein Sampling International Study (AVIS) for identifying the major subtypes of primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab 97(5):1606-1614,2012.
3. Nanba K, Usui T, Minamiguchi S, Mori Y, Watanabe Y, Honda K, Asato R, Nakao K, Kawashima ST, Yuno A, Tamanaha T, Tagami T, Naruse M, Akiyama Y, Shimatsu A: Two rare TSH receptor amino acid substitutions in toxic thyroid adenomas. Endocr J. 59(1):13-19, 2012.
4. William F.Young Jr., 田辺晶代、成瀬光榮: 特別座談会 原発性アルドステロン症: 日常診療と世界の動向. 最新医学 67:129-136,2012.