

## 1. 骨格筋におけるグルコルチコイド作用に関する研究

○田中廣壽、清水宣明、吉川賢忠、松橋智弘、  
松宮遼、丸山崇子、馬艶歌

東京大学医科学研究所附属病院アレルギー免疫科

グルコルチコイド(GC)レセプター(GR)標的遺伝子のレパートリーは各組織において多様である。骨格筋においてGCは、筋線維タンパク質分解(異化)を促進する。一方、インスリン/IGF-1、分岐鎖アミノ酸(BCAA)など、良好な栄養状態を伝えるシグナルは、mammalian target of rapamycin (mTOR)を活性化してタンパク質合成(同化)を促進する。我々は、GRの骨格筋特異的標的遺伝子同定を切り口に、異化と同化のバランス制御機構を解明し、その破綻による筋量と筋力の低下(筋萎縮)の予防・治療法の開発基盤構築を目指している。骨格筋GR標的遺伝子の同定により、骨格筋における異化の鍵因子GRと同化の鍵因子mTORが活性を抑制し合うことによって筋量制御がなされており、GR過活性化をmTOR活性化を介して是正する筋萎縮治療が有効であることを明らかにした。このGR-mTORクロストークは、ステロイドと栄養の交差点とも言え、全身エネルギー代謝調節における骨格筋生理の分子機構の理解とその応用においても新たな展開をもたらすものと考えられる。

## 2. Glutathione S-transferase (GST) A familyの転写制御機構とステロイド合成における役割

○水谷 哲也、宮本 薫

福井大学 医学部 生体情報医科学講座 分子生体情報学領域

私どもは間葉系幹細胞に転写因子 SF-1 を導入することで、ステロイドホルモン産生細胞への分化誘導系を確立している。この分化誘導系を用いて、ChIP-on-Chip法とDNAマイクロアレイによるゲノムワイドな解析より、新たにSF-1標的遺伝子を同定した。それらの中から、ゲノム上でクラスターを形成している glutathione S-transferase (GST) A family (GSTA1-4)に着目した。まずGSTA familyのステロイド産生における役割を明らかにするために、GSTA familyのアデノウィルス発現系を構築し、過剰発現によるアンドロステンジオンおよびプロゲステロン産生における役割を検討した。その結果、GSTA familyの中でGSTA1とA3には $3\beta$ -HSDと同様、3-ケト- $\Delta^5$ -ステロイドから3-ケト- $\Delta^4$ -ステロイドへのイソメラーゼ活性を有していることが明らかとなった。次にGSTA familyの転写調節機構を明らかにするために、それぞれのプロモーター領域へのSF-1のリクルートと転写活性を検討した。その結果、GSTA3とA4にはSF-1のリクルートと転写活性の上昇が認められたが、A1とA2には認められなかった。このことから、SF-1によるGSTA1とA2の転写制御にはクロマチン構造の変化を介していると推察された。そこでChromosome Conformation Capture assayを用いて検討したところ、SF-1によってGSTA1のプロモーター領域がGSTA3のプロモーター領域に近接することで転写制御されていることが示された。これらのことから、GSTA familyはステロイドホルモン産生細胞において、SF-1によってクロマチン構造の変化を介して転写制御され、ステロイド合成に関与する重要なメンバーであることが示唆された。

### 3. 副腎偶発腫長期予後調査

○一城貴政<sup>1)</sup>、上芝元<sup>2), 3)</sup>、柳瀬敏彦<sup>4)</sup>

- 1) 恩賜財団済生会横浜市東部病院糖尿病・内分泌内科
- 2) 東邦大学羽田空港国際線クリニック
- 3) 東邦大学医学部  
内科学糖尿病・代謝・内分泌分野
- 4) 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科

近年、画像技術の進歩とともに、CT およびMRIの普及に伴い、副腎偶発腫の発見の頻度が著増している。そこで、平成11年度より5年間にわたり、当研究班の研究事業として、全国の医療施設計1,014施設に調査表を送付し、副腎偶発腫についての継続的な疫学調査を行った。その間に報告を受けた3,678例の集計結果をもとに、本邦における副腎偶発腫の現状を調査した。その結果、ホルモン非産生腺腫が最も多く50.8%を占め、以下サブクリニカルクッシング症候群を含むコルチゾール産生腺腫10.5%、褐色細胞腫8.5%、アルドステロン産生腺腫5.1%の順に多く、副腎癌は1.4%であった。

以後、10年以上が経過し、この間ホルモン非産生腺腫を中心に副腎偶発腫の病型診断が変更となった例、合併症の進展により死亡に至った例、また悪性疾患を発症した例など、副腎偶発腫の予後経過がある程度明らかとなりつつある。さらに、ホルモン産生腫瘍や副腎癌の例では、術後または治療後の長期経過も明らかとなってきている。よって、今回我々はかつての副腎偶発腫の全国疫学調査の結果を基に、再度ご協力いただいた医療機関に再度調査票を送付することにより、その長期予後調査を施行する。

今回、我々はその予後調査票を作成したためここに報告するとともに、近日中に調査票送付予定である。

### 4. 副腎性サブクリニカルクッシング症候群長期観察例における生活習慣病進展症例の検討

○河手久弥<sup>1)</sup>、河野倫子<sup>1)</sup>、野村政壽<sup>1)</sup>、足立雅広<sup>1)</sup>、大中佳三<sup>2)</sup>、明比祐子<sup>3)</sup>、柳瀬敏彦<sup>3)</sup>、高柳涼一<sup>1)</sup>

- 1 九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学
- 2 九州大学大学院医学研究院 老年医学
- 3 福岡大学医学部 内分泌・糖尿病内科

副腎性 subclinical Cushing 症候群 (SCS) は、副腎腫瘍からのコルチゾールの自律性分泌を認めるものの、満月様顔貌や中心性肥満などの典型的な Cushing 徴候を欠く病態である。SCS では、高血圧、血糖能異常、脂質異常症、骨粗鬆症などの生活習慣病を高頻度に合併する。腫瘍摘出により、生活習慣病の改善が半数以上に認められるが、非手術例では、これらの生活習慣病が進展する症例を少なからず認める。診断時に、生活習慣病の悪化が予想される症例を的確に選別し、手術に持っていくことが患者の予後改善において重要と考えられる。我々は、過去16年間に、九州大学病院および福岡大学病院に入院してSCSと診断された非手術症例15例(男性7例、女性8例)に関して、平均5年の長期経過観察を行い、生活習慣病(高血圧、糖代謝異常)が悪化した群としなかった群に分けて、初回入院時の内分泌学的検査、画像所見に関して比較検討した。経過中に、高血圧は10例、糖尿病は5例で悪化を認めた。高血圧は、悪化群の60%が男性であったのに対して、悪化しなかった群では、男性症例は20%に留まった。コルチゾールの自律分泌能を検定する検査では、両群間で有意な差を認めなかったが、副腎シンチグラフィでは、高血圧悪化群の75%で両側副腎への集積を認めたのに対して、悪化しなかった群では、すべての症例で健側副腎への取り込み低下を認めた。糖代謝異常が悪化した群でも男性症例が80%だったのに対して、悪化しなかった群では30%に留まった。副腎シンチグラフィでは、糖代謝異常悪化群の80%で両側副腎への集積を認めたのに対して、悪化しなかった群では、29%で両側の集積を認めるのみであった。糖代謝異常が悪化した群は、いずれもCTで両側副腎に腫瘤を認める症例であった。以上の結果より、SCSでは、男性症例および副腎シンチグラフィで両側に集積を認める症例において、合併症が進展する可能性が高いものと考えられるため、手術療法を中心とした積極的な治療を検討すべきであると考えられた。今回の解析では、症例数が少ないため、今後の症例の蓄積が重要と考えられる。

## 5. 原発性アルドステロン症、副腎性サブクリニカルクッシング症候群、アジソン病の全国疫学調査：二次調査結果

○三宅吉博<sup>1</sup>、田中景子<sup>1</sup>、柳瀬敏彦<sup>2</sup>

<sup>1</sup>福岡大学医学部衛生・公衆衛生学 <sup>2</sup>福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科学

原発性アルドステロン症 1706 名、副腎性サブクリニカルクッシング症候群 390 名、アジソン病 146 名のデータを用いて、解析を行った。以下に、分析疫学結果を示す。

表 1. アルドステロン産生腺腫における手術と予後の関連

	血圧		低カリウム血症	
	割合*	粗オッズ比	割合*	粗オッズ比
手術未施行	40/136 (29.4)	1.00	53/135 (39.3)	1.00
手術施行	102/733 (13.9)	0.39 (0.26-0.60)	67/773 (8.7)	0.15 (0.10-0.23)

\*分母は改善、不変、悪化のいずれかの人数で分子は不変或いは悪化の人数

表 2. アルドステロン産生腺腫における薬物療法と予後の関連

	血圧		低カリウム血症	
	割合*	粗オッズ比	割合*	粗オッズ比
薬物未施行	47/363 (13.0)	1.00	35/370 (9.5)	1.00
薬物施行	105/626 (16.8)	1.36 (0.94-1.98)	93/636 (14.6)	1.64 (1.10-2.50)

\*分母は改善、不変、悪化のいずれかの人数で分子は不変或いは悪化の人数

表 3. アルドステロン産生腺腫における治療と予後の多変量解析

	血圧		低カリウム血症	
	補正オッズ比*	補正オッズ比**	補正オッズ比***	補正オッズ比****
手術施行	0.44 (0.28-0.70)	0.47 (0.29-0.77)	0.16 (0.10-0.25)	0.17 (0.11-0.29)
薬物施行	1.28 (0.83-2.01)	1.13 (0.72-1.81)	1.17 (0.70-2.00)	1.18 (0.68-2.09)

\*手術と薬物療法を相互に補正 (N = 791) \*\*性別、年齢、手術、薬物療法を補正 (N = 739)

\*\*\*手術と薬物療法を相互に補正 (N = 808) \*\*\*\*性別、年齢、手術、薬物療法を補正 (N = 750)

表 4. 副腎性サブクリニカルクッシング症候群における腫瘍最大径と予後との関連

	最大径	割合*	粗オッズ比
高血圧	< 3.5 cm	87/147 (59.2)	1.00
	≥ 3.5 cm	43/56 (76.8)	2.28 (1.16-4.75)

\*分母は改善、不変、悪化のいずれかの人数で分子は不変或いは悪化の人数

アルドステロン産生腺腫における血圧及び低カリウム血症の改善には、手術が有用である。また、副腎性サブクリニカルクッシング症候群で腫瘍径が 3.5cm 以上で、高血圧の予後不良である。

## 6. 特発性アルドステロン症患者における血清中アルドステロン分泌促進因子の検討

柴田洋孝、○横田健一、大山貴子、栗原 勲、武田彩乃、三石木綿子、林 毅、城 理絵、中村俊文、伊藤 裕

慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科

<背景>原発性アルドステロン症(PA)は、メタボリックシンドロームを高頻度に合併する。アルドステロン産生腺腫(APA)の病因の一部は、*KCNJ5* 遺伝子変異による

CYP11B2 過剰発現が示された。一方、特発性アルドステロン症(IHA)では、病因は全く不明である。ヒト脂肪細胞からアルドステロン分泌促進因子が分泌されることが示された。そこで本研究では、IHA と肥満の関連を明らかにするために、患者血清を用いたアルドステロン合成酵素 CYP11B2 プロモーター活性に及ぼす影響を検討した。<方法> 1) 臨床的検討: PA 患者 121 名 (APA, n=36; IHA, n=85) および非 PA 患者 57 名(non-PA)において、24 時間尿中アルドステロン排泄量と代謝因子との相関を検討した。

2) 患者血清添加による CYP11B2 レポーターアッセイ: ヒト副腎皮質 H295R 細胞に患者血清を添加して、CYP11B2 プロモーターを含むレポーターアッセイおよび培地中アルドステロン濃度を ELISA にて測定した。

<結果> 1) 尿中アルドステロン排泄量は、IHA 患者において BMI、腹囲、空腹時血糖、HbA1c、HOMA-R と有意な正相関を認めたが、APA および non-PA 患者では認めなかった。

2) CYP11B2 レポーターアッセイ: IHA 血清ではコントロールと比較して 2 倍の増加を認め、non-PA 血清 (1.6 倍) より有意な高値を認めた ( $P<0.05$ )。IHA 血清による上昇は、PKA 阻害薬 H89 または olmesartan を添加しても non-PA 血清と比べて高値を認めた ( $P<0.05$ )。さらに、BMI  $\geq 25$  の肥満者に限定して検討すると、両群の差は拡大した ( $P<0.05$ )。

<考察> IHA 患者における高アルドステロン血症は、臨床的に肥満との関連を認め、IHA 血清中の PKA および angiotensin II 非依存性のアルドステロン分泌促進因子が存在する可能性が示唆された。

## 7. 原発性アルドステロン症(PA)に対する MR 拮抗薬 (MRB) の有用性

○方波見卓行<sup>1</sup>、加藤浩之<sup>2</sup>、田中 逸<sup>2</sup>

聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 代謝・内分泌内科<sup>1</sup>

聖マリアンナ医科大学 代謝・内分泌内科<sup>2</sup>

目的: PA は高頻度で、AVS の全例は実施困難。そこで MRB 主体の降圧薬治療 (M 群) を行った PA 例での効果を検討し、片側 APA 手術例 (0 群) との比較も行った。対象: PRA  $< 1.0$  ng/ml/hr, PAC  $> 120$  pg/ml, 確認検査陽性から PA と診断した 59 例で、M 群が 43 例 (60.5  $\pm$  11.9 歳, EPL35, SPL8 例), 0 群が 16 例 (53.9  $\pm$  10.9 歳)。評価項目: Aldosterone Resolution Score (ARS), 治療前後の収縮期・拡張期血圧 (SBP, DBP: mmHg), 血清 K (mEq/L), eGFR (ml/min/1.73m<sup>2</sup>), 投与降圧薬数と量。結果: 観察期間は 46.6  $\pm$  8.6 (4~52) 週, 0 群での介入前後の SBP は 150.2  $\pm$  15.2 から 130.1  $\pm$  17.7, DBP は 91.4  $\pm$  10.9 から 81.1  $\pm$  13.4, M 群は各々 149.0  $\pm$  18.6 から 134.9  $\pm$  16.0, 88.9  $\pm$  12.3 から 82.3  $\pm$  10.4 に低下し、介入前後とも両群間に差なし。投与薬剤数は 0 群で 2.4  $\pm$  1.1 から 2.1  $\pm$  1.5 剤に減少, M 群で 1.6  $\pm$  0.9 から 1.9  $\pm$  0.7 剤に増加したが、両群に差なし。M 群での EPL と SPL の最終 1 日投与量は 62.1  $\pm$  26.7 mg と 46.9  $\pm$  16.0 mg。介入前の血清 K は 0 群で 4.0  $\pm$  0.4, M 群で 3.6  $\pm$  0.4 と M 群が低値で、加療後に差は消失 (4.2  $\pm$  0.5 と 4.0  $\pm$  0.4)。eGFR も介入前, 0 群で 68.7  $\pm$  22.2, M 群で 81.1  $\pm$  18.1 と M 群が高値だが、加療後の値に差なし (64.5  $\pm$  21.3 と 72.2  $\pm$  17.1)。介入前後の PRA, PAC, ARR や介入前の ARS (M 群 3.2  $\pm$  1.5, 0 群 3.2  $\pm$  1.7) の群間差はなかった。考察・結語: PA に対する MRB 主体の降圧療法は有用で、ARS 3 点程度の例では手術と同等の改善効果が期待可能。

## 8. 本邦アルドステロン産生腺腫における KCNJ5 遺伝子変異の特徴

○山田正信、中島康代、田口亮、岡村孝志、森昌朋

群馬大学医学部病態制御内科

【はじめに】近年アルドステロン産生腺腫(APA)の原因遺伝子として KCNJ5 体細胞変異が発見された。今回私たちは本邦における APA の KCNJ5 遺伝子変異について検討し、変異の有無による臨床像の特徴と各腺腫におけるステロイド合成酵素の mRNA 発現について検討した。

【方法】①2007年から2012年までに当院に入院し、手術を行った APA 32例(男性16例、女性16例、平均年齢52歳)を対象とした。②腫瘍検体より cDNA を作成し、ダイレクトシーケンスにて KCNJ5 遺伝子変異の有無を検討した。③APAにおける各種ステロイド合成酵素の mRNA 発現量を qPCR にて測定した。

【結果】32例のAPA症例で、21例(65.6%)に KCNJ5遺伝子変異を認めた。欧米では変異は明らかに女性に多いが、本検討では性差は認めなかった。変異をもつ症例ではもたない例と比較して、より若年で血漿アルドステロン高値、血清K低値、拡張期血圧高値であった。腫瘍におけるCYP11B2 mRNA発現は、変異APAで高値、CYP11B1mRNAは低値、CYP17A1mRNA低値、CYP11A1mRNA低値であった。

【結語】本邦のAPAは、欧米(35-45%)と比較し KCNJ5遺伝子変異を高率に認め、変異の頻度に性差は認めない。変異を伴うAPAでは、非変異例と比較してアルドステロン産生能が強く、より球束層の性格が強く、症例は重症の原発性アルドステロン症となる。

## 9. KCNJ5遺伝子変異の有無による原発性アルドステロン症 (PA) 臨床的特徴の比較

○大村昌夫、北本匠、末松佐知子、松澤陽子、齋藤淳、西川哲男

横浜労災病院 内分泌・糖尿病センター

目的：片側アルドステロン産生腺腫 (APA)のKCNJ5遺伝子変異の有無による臨床的特徴を比較検討した。

対象及び方法：

ACTH負荷を用いた副腎静脈サンプリング (ACTH-AVS)により片側APAと診断し、片側副腎摘出処置を行った60症例を対象とした。摘出したAPA組織からcDNAを調製し、KCNJ5のシーケンスを行い、変異の有無による臨床的並びに内分泌機能からみた各群の特徴について検討した。

(結果)

42例(70%)にKCNJ5遺伝子変異が認められた(p.G151R and p.L168R)。変異群で有意に年齢が若かったが(変異群48歳、野生群59歳)、BMI、血圧、高血圧罹病期間、血清K値、クレアチニンクリアランス、腫瘍の大きさに差はなかった。血漿レニン活性の基礎値は両群で差がなかった。一方、血中アルドステロン基礎値(PAC)と1日蓄尿中アルドステロン排泄量は変異群で有意に高値を示した。また、迅速ACTH負荷後のPACの増加が有意に変異群で高かった。また、ACTH-AVSでは負荷前では両群でPACに差がなかったが、負荷後のPACは変異群で有意に高値を示した。

(結論)

既報と同様に、日本人APA患者におけるKCNJ5遺伝子変異率は70%と非常に高い事を再確認した。KCNJ5遺伝子変異群で野生群に比較してPACが高いことから、APAの変異群にて自律性アルドステロン産生能がより著明であると考えられた。PAの内、若年者で典型的な高アルドステロン血症を示す症例で変異群が多いと推測された。また、KCNJ5遺伝子変異のあるAPAでは迅速ACTH負荷試験でPAC過剰反応を示し、さらに、ACTH負荷後のAVSでもPACが有意に高かったことから、APAのKCNJ5遺伝子異常の有無をACTH負荷試験で鑑別出来る可能性が示唆された。

## 10. 原発性アルドステロン症患者におけるミネラルコルチコイド受容体拮抗薬による寛解効果

○武田仁勇、米谷充弘、澤村俊孝、大江真史、米田隆

金沢大学医薬保健研究域医学系臓器機能制御学  
(内分泌代謝内科)

原発性アルドステロン症(PA)の治療には副腎腺腫摘出術とミネラルコルチコイド受容体(MR)拮抗薬があるが、我々はアルドステロン産生腺腫に対してMR拮抗薬長期投与により寛解した症例を経験した。【目的】PA患者においてMR拮抗薬による寛解の有無を検討した。【対象と方法】内分泌学会の指針により診断したPA患者92例に対しスピロラクトン(SP)(n=47)及びエプレレノン(EPL)(n=42)を投与し、完全寛解(CR)及び部分寛解(PR)について検討した。完全寛解は服薬中止(3か月間)にて血漿アルドステロン(p-ald)/PRA(ARR) <200、カプトプリルなどの負荷試験陰性、正カリウム血症、正常血圧と定義し、部分寛解はARR <200、負荷試験陰性、正カリウム血症、高血圧とした。【結果】SP投与群(平均投与期間4.8年)ではCR 5例(11%)、PR 4例(9%)であった。寛解した群と寛解が得られなかった群において年齢、血圧、ARR、p-ald、PRA、投与量、投与期間において有意の差を認めなかった。EPL投与群(平均投与期間3.1年)ではCRはなし、PR 4例(8%)であった。PRを示した群と示さなかった群で、SP投与群と同様の指標を検討すると、PR群ではARRが有意に高値であった。【結語】MR拮抗薬による寛解は従来の報告より高率であった。SPとEPLとの差異、寛解した症例の予後などさらなる検討が必要である。

## 11. 原発性アルドステロン症(PA)の機能確認検査と病型診断

○津曲 綾、難波多挙、立木美香、中尾佳奈子、植田洋平、垣田真以子、中谷理恵子、臼井 健、田上哲也、田辺晶代、島津 章、成瀬光荣

1 国立病院機構 京都医療センター 内分泌代謝科・臨床研究センター、2 東京女子医大第二内科

【目的】PAの手術適応の決定には一側性か両側性かの診断が必要である。その診断には副腎静脈サンプリング(AVS)がゴールドスタンダードとされるが、高度な技術を要し実施可能施設が限られている。今回、PAの機能確認検査による病型診断の可能性につき検討したので報告する。

【対象と方法】AVS、摘出副腎の病理所見等で確定診断されたPA。機能確認検査として迅速ACTH試験が実施された60例と生食負荷試験が実施された35例の各々において、AVSあるいは手術病理所見に基づき一側性群と両側性群に分類し、ACTH負荷あるいは生食負荷に対する反応性を両群間で比較した。【結果】(1)迅速ACTH試験：一側性群は41例、両側性群は19例。一側性群では両側性群と比較して、ACTH負荷後のpeak PAC ( $P < 0.01$ ) およびpeak PAC/F ( $P < 0.05$ )は有意に高値を示した。一側性PAの診断につきROC解析をした結果、ACTH負荷後のpeak PAC 403pg/mlをカットオフとした場合、感度70.7%、特異度79.0%、596pg/mlをカットオフとした場合、感度46.3%、特異度100%であった。peak PAC/F 19.7をカットオフとした場合、感度58.5%、特異度89.5%、30.5をカットオフとした場合、感度26.8%、特異度100%であった。

(2)生食負荷試験：一側性群は14例、両側性群は21例。一側性群の4時間後PAC(PAC4h)は両側性群と比較して有意に高値であった( $294 \pm 145$  pg/ml vs.  $68 \pm 28$  pg/ml,  $p < 0.01$ )。ROC解析では一側性PAの最適カットオフ値はPAC4h  $> 110$  pg/ml (感度86%、特異度100%)であった。【結語】迅速ACTH試験と生食負荷試験はいずれもPAが一側性か両側性かの病型診断にも有用で、AVSの適否の参考となることが示唆された。

## 12. 高血圧合併糖尿病患者における原発性アルドステロン症の頻度

○村瀬邦崇、明比祐子、野見山 崇、柳瀬敏彦

福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科

目的：2型糖尿病(DM)では高率に高血圧(HT)を合併するが、その合併の日常性と成因論的な関連性の強さからHT合併DM症例ではPA合併の可能性が積極的に疑われる事なく日常診療されている現状がある。そのためHT合併DM患者におけるPA頻度は不明である。本研究ではHT合併DM患者においてPA合併頻度を検討し、その臨床的特徴を解析した。方法：2009年4月1日より2012年8月31日の間に当科に入院したHT合併DM患者のうち、PAC / PRA比(ARR)が測定された124例を対象とした。ARR200以上を満たす症例のうち立位フロセミド負荷試験、カプトプリル負荷試験、迅速ACTH負荷試験の内二つ以上で陽性であった症例をPAの確定診断とした。PA群と非PA群に分け、種々の臨床的因子に関して2群間で統計学的に比較検定した。一方、同じ期間に入院したPA患者43例においてDM合併、非合併群の2群間の臨床的特徴を検討した。結果：最終的なPAの確定診断例は14例でARR測定例124例中11.3%に該当した。PA群(14例)と非PA群(120例)間の比較ではlogisticモデルによる回帰分析を用いた多変量解析にてPA群で有意にDM歴が短い事が判明した。またFisherの直接確率検定では、有意差を持ってPA群ではHTがDMよりも先行発症している症例が多かった。またARB内服の有無でPAの診断に影響を与えるかを検定したが、有意差を認めなかった。一方、同じ期間に入院したPA患者43例においてDM合併例の臨床的特徴を検討したところ、DM合併例では非合併群に比べ有意に高齢で、HT罹病期間も長い事が判明した。考察：HT合併DM症例群の解析から、最終的にPAと診断された群ではDMよりHT先行例が多く、PAによる耐糖能異常機序がその後のDM発症に関連している可能性も示唆された。一方、43例のPA症例の解析から、DMが合併するとHT成因への先入観からDM非合併群に比べPA診断が相対的に遅れる可能性が示唆された。結語：HT合併2型DM患者では11.3%にPAを合併しており、ARB使用の有無にかかわらずPA診断が可能であった。DM患者のHT管理のために積極的なPAスクリーニングを行うことが望ましいが、特にHT発症がDM発症に先行する症例でのPAスクリーニングは効果的と思われる。

## 13. 両側アルドステロン産生副腎皮質腺腫による原発性アルドステロン症の診断と治療

○佐藤 文俊 森本 玲 工藤正孝 岩倉芳倫 松田 謙  
小野美澄 柘津昌広 伊藤貞嘉 清治和将<sup>1</sup> 高瀬 圭<sup>1</sup>  
荒井陽一<sup>2</sup> 中村保宏<sup>3</sup> 笹野公伸<sup>3</sup>東北大学病院 腎・高血圧・内分泌科 <sup>1</sup>同 放射線診断科  
<sup>2</sup>同 泌尿器科 <sup>3</sup>同 病理部

【はじめに】腫瘍性病変に由来する原発性アルドステロン症は、片側腺腫(APA)、片側微小腺腫(mAPA)が主たる病型であるが両側腺腫も時に経験される。両側性病変である点からは、両側過形成との鑑別が臨床重要であり、これにより治療選択が異なる。CTなどによる画像診断に加えて、副腎静脈分枝採血を行う超選択的副腎静脈サンプリング(SS-AVS)により両側腫瘍性病変と過形成の鑑別が可能となりつつある現状をふまえて自験例における診断と治療の成果、今後の課題を検討する。

【対象と方法】2007年4月から2012年6月の自験例を対象とし、Ca拮抗薬・ $\alpha$ 遮断薬内服下に、アルドステロン・レニン活性比(ARR)基礎値20(ng/dl per ng/ml/h)以上、かつ、カプトプリル50mg負荷ARR20以上の両者を満たす際に原発性アルドステロン症と診断。クッシング症候群の合併は1mgデキサメサゾン抑制試験にて鑑別し、64Ch MDCTにより副腎静脈と副腎結節の描出を行った。ACTH負荷副腎静脈サンプリングによる局在診断を行い、ACTH負荷後に、中心静脈採血におけるアルドステロン・コルチゾール比(ACR)の左右比2.6倍未満は両側性病変と診断。加えて、副腎静脈分枝における超選択的採血にて、ACRが末梢血におけるそれを下回る部位はアルドステロン分泌が抑制されており腫瘍性病変に付随する正常副腎と判定した。中心静脈における判定で両側性であり、CT所見、副腎静脈サンプリングの結果を総合して臨床的に両側性APAと診断、正常副腎温存鏡視下副腎手術を施行し、免疫組織化学法を含む病理検索にて診断を確定した。

【結果】上記診断基準を満たした全299例中、134例(44.8%)が腫瘍性病変であり副腎手術による治療を行った。腫瘍性病変134例中、100例(74.6%)が片側APA、29例(21.6%)が術前CTにて病変を指摘し得なかったmAPA、5例(3.7%)が両側APAと診断された。両側APA5例のうち4例が女性、診断時平均年齢は53.6歳、5例中4例は1期的両側副腎手術、1例は2期的手術を施行し、周術期の合併症は認めなかった。術前平均3.4剤の降圧薬内服を要したが術後平均0.8剤へ減量、5例中3例は術後に全ての降圧薬を中止、正常血圧を維持している。また、全5例において術後の糖質コルチコイド補充療法より離脱している。術前後の内分泌所見の詳細については本会において詳述する。

【結語】CTなどによる画像評価に加えて、SS-AVSに基づく両側腫瘍性病変と過形成の鑑別に基いて施行する正常副腎温存両側副腎手術により、両側APAの病態は治癒可能であることが示唆された。SS-AVSの適応や術式に関する考察を加えて報告する。

14. 副腎ホルモン産生異常症の全国疫学調査における、21 水酸化酵素欠損症以外の先天性副腎過形成、先天性副腎低形成、偽性低アルドステロン症についての解析

○鈴木 滋、棚橋 祐典

旭川医科大学小児科

【目的】副腎ホルモン産生異常症全国疫学調査における 21 水酸化酵素欠損症以外の先天性副腎過形成 (①)、先天性副腎低形成 (②)、偽性低アルドステロン症 (③) について二次調査のサブ解析。【結果】①リポイド過形成 29 例。StAR 異常症 17 例で、そのうち発症時副腎の腫大は 7 例中 3 例と多くなく、2 例は低形成であった。3 $\beta$ HSD 異常症 9 例 (古典型 4 例; 発病年齢 0.1 $\pm$ 0.1 歳、非古典型 5 例; 発病年齢 23 $\pm$ 14 歳)。前者は副腎不全、外性器異常を伴い、後者は多毛が陽性所見であり副腎腫大は認めなかった。17 $\alpha$ 水酸化酵素欠損症 6 例 (社会的女性 5 例; 46XY 4 例、46XX 1 例、男性 1 例)。11 $\beta$ 水酸化酵素欠損症男性 1 例。POR 異常症 17 例 (社会的男性 4 例、女性 13 例 (うち 3 例は男性からの性別変更))。14 例が Antley-Bixler 症候群であった。17OHP 高値は 85% で認められ、グルココルチコイド投与は 65% で行われていた。また、15 歳以降の女子で 5 例中 3 例が性腺補充を受けていた。②57 例の報告があり、DAX-1 異常症 22 例、SF-1 異常症 1 例、MC2R 異常症 2 例、遺伝子変異なし 16 例、遺伝子解析未施行あるいは不明 16 例であった。副腎不全症症状の発現は、DAX-1 異常症 74% に対し、遺伝子変異陰性例では 55% と低値であった。遺伝子変異なし群の性比は男性 56% であり、男女とも性腺機能低下の報告があった。1 歳以降の発病の割合は約 30% であった。DAX-1 異常症の 15 歳以上の 9% は男性ホルモン投与を受け、67% は hCG/hMG(FSH)療法を受けていた。③8 例の報告があり全例 1 型 (3 例は MR 遺伝子変異陽性、5 例は病型不明) であった。症状として体重増加不良が最も高率であった。治療は 1 歳で終了し軽快していた。

【結論】日本における副腎希少疾患の臨床像をまとめた。遺伝子解析結果を得られたことにより、臨床像の特異性のみならず多様性が明らかとなった。

15. アルドステロン合成酵素欠損症の 2 例

○田島敏広、石津桂、中村明枝

北海道大学大学院医学研究科小児科学分野

【はじめに】先天性のステロイド合成酵素欠損症の中で、アルドステロン(ALD)合成酵素欠損症は稀である。この疾患は常染色体劣性遺伝疾患であり、新生児期に哺乳不良、低ナトリウム血症、高カリウム血症を呈する疾患である。今まで日本人で分子遺伝学的成因を確定したものはなかった。今回 ALD 合成酵素欠損症の 2 例で、ALD 合成酵素をコードする CYP11B2 遺伝子に変異を同定した。

【症例】

症例 1. 在胎 40 週 4 日、出生体重 3262g、出生身長 50cm。生後 2 ヶ月に哺乳不良、体重増加不良を主訴に入院精査。血液検査で血清 Na は 130 mEq/L、血清 K 6.4mEq/L、PRA 155.9 ng/ml/hr ALD, 10.4 ng/dl。1 回尿の尿中のステロイド分析にてデオキシコルチコステロン、コルチコステロン代謝物は増加、ALD 代謝物は測定感度以下。CYP11B2 遺伝子解析の結果では p.W45X, p.R384X の二つの終止コドンへの変異を同定した。p.W45X は父由来、p.R384X は母由来であった。

症例 2. 正常分娩にて出生。生後 2 週目ごろより嘔吐、哺乳不良あり。1 か月健診の際に 2515g と体重減少があり、入院精査。Na 125 mEq/L、K 6.7 mEq/L、pH 7.306、BE -7.6、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 17.6, ALD 18.9 ng/dl, PRA 7.3 ng/ml/hr であった。

CYP11B2 遺伝子解析の結果、P108L, R181W(既報)の変異を同定した。両ミスセンス変異とも Polyphen2 の蛋白機能解析予測では、機能喪失と判断された。

【結語】

日本人には CY11B2 遺伝子変異の報告は今までない。低 Na 血症を示す疾患として ALD 合成酵素欠損症はまれではあるが、本邦でも鑑別疾患の 1 つである。

## 16. 自然に思春期が発来したコレステロール側鎖切斷酵素欠損症の女兒例で見いだされた変異 *CYP11A1* 遺伝子の機能解析

○勝又規行<sup>1</sup>, 水野晴夫<sup>2</sup>, 藤原幾磨<sup>3</sup>, 小川英伸<sup>4</sup>

<sup>1</sup>国立成育医療研究センター研究所 分子内分泌研究部  
<sup>2</sup>名古屋市立大学大学院医学研究科 新生児・小児医学分野  
<sup>3</sup>東北大学医学部 小児科  
<sup>4</sup>帝京大学医学部 小児科

【目的】コレステロール側鎖切斷酵素 (SCC) 欠損症は、非常に稀な常染色体劣性遺伝性疾患である。われわれは、SCC 欠損症の女兒(46,XX)例を報告した(Katsumata N, et al. J Clin Endocrinol Metab 87:3088-3813)。今回、その症例の思春期発来を観察し、p.A189V スプライス変異 *CYP11A1* 遺伝子の活性の定量を試みたので報告する。【症例】16歳、女兒。同胞は健康な姉1人。在胎40週6日、頭位吸引分娩にて出生。仮死なし。出生時体重3150g。生下時から皮膚の色素沈着あり。7カ月時から全身の色素沈着が目立つようになり、血中ACTH高値が判明。9カ月時に精査を行い、原発性副腎機能低下症と診断。遺伝子解析にて *CYP11A1* 遺伝子の p.A189V スプライス変異と p.R353W の複合ヘテロ接合体と診断。ヒドロコルチゾンとフロリネフの内服を開始して、順調に経過している。13歳4カ月で初潮あり、以後正常な月経周期あり。【方法】*CYP11A1* 遺伝子のエクソン2-4を含む *EcoRI* 断片の5'側および3'側に *CYP11A1* cDNA の5'側および3'側を結合した野生型および p.A189V 変異 *CYP11A1* ミニ遺伝子を作成した。これらミニ遺伝子を、ウシアドレノキシリン、ウシアドレノキシリン還元酵素とともに、COS-1細胞で一過性に発現し、培養液中のコレステロールを基質として合成されたプレグネノロンの量をRIA法で測定して、野生型および p.A189V 変異 *CYP11A1* ミニ遺伝子の活性を検討した。【結果】p.A189V 変異 *CYP11A1* ミニ遺伝子は野生型の約16%の活性を示した(野生型 67.8±3.8 ng/ml, p.A189V 変異 10.9±0.6 ng/ml, p=0.00013)。【考察】既に報告したように、p.R353W 変異 *CYP11A1* の活性は野生型の約3%である。今回明らかになったように、p.A189V 変異 *CYP11A1* 遺伝子の活性は野生型の約16%である。したがって、これらの変異 *CYP11A1* 遺伝子の残存活性は、女兒が思春期を発来するのに十分と考えられる。【結論】SCC 欠損症の女兒で、思春期が自然に発来することを世界で初めて明らかにした。

## 17. 尿中 5 $\alpha$ /5 $\beta$ テトラヒドロコルチゾン比による新生児 5 $\alpha$ -リダクターゼ欠損症診断

○本間 桂子<sup>1</sup>, 小山 雄平<sup>2</sup>, 内田 登<sup>3</sup>, 林 美恵<sup>3</sup>, 石井智弘<sup>3</sup>, 涌井 昌俊<sup>4</sup>, 村田 満<sup>4</sup>, 長谷川 奉延<sup>3</sup>

1) 慶應義塾大学病院中央臨床検査部, 2) 三菱化学メディエンス株式会社, 3) 慶應義塾大学医学部小児科, 4) 慶應義塾大学医学部臨床検査医学,

【背景】5 $\alpha$ リダクターゼ欠損症(5 $\alpha$ RD)はDHT産生障害による46,XY性分化疾患である。血中testosterone/DHT比の他、肝臓における5 $\alpha$ リダクターゼtype IIの活性変化を反映する尿ステロイド代謝物5 $\alpha$ /5 $\beta$ 比を指標として診断することが可能であるが、新生児乳児期の診断基準はなかった。我々は、一昨年尿中5 $\alpha$ /5 $\beta$ テトラヒドロコルチゾン(THE)比を指標として、生後1カ月以降の5 $\alpha$ RD正期産児を、健常児1st%ile値をカットオフ値として生化学的診断可能と報告した(第44回小児内分泌学会)。【目的】新規5 $\alpha$ RD1例の新生児・乳児期縦断的解析をもとに、5 $\alpha$ /5 $\beta$ THE比による新生児期5 $\alpha$ RD診断の暫定基準を提案する。【方法】遺伝子診断された5 $\alpha$ RD1例(4-84日採尿)、正期産カットオフ値1st%ile設定に用いた対照800例(2-89日)、および縦断的に採尿した正期産対照5例(6-84日)の尿中5 $\alpha$ THE、5 $\beta$ THEをGC-MSにより測定し、1) 5 $\alpha$ /5 $\beta$ THE比、2) 生後7日前後から21日前後の5 $\alpha$ /5 $\beta$ THE比上昇倍率(生後21日前後の値÷生後7日前後の値)を求めた。【結果】1) 5 $\alpha$ RD児の5 $\alpha$ /5 $\beta$ THE比は、生後21日0.008で、週数別1st%ile値0.025を下回った。2) 5 $\alpha$ RD児の5 $\alpha$ /5 $\beta$ THE比上昇倍率は2.7倍(6日→21日に0.003→0.008)で、正期産対照の上昇倍率3.8~6.5倍(6~7日→19~22日に0.004~0.017→0.024~0.110)に比し低値であった。【考察】今回の結果より、正期産新生児期5 $\alpha$ RD診断の暫定基準を、1) 5 $\alpha$ /5 $\beta$ THE比 生後21日以降1st%ile値未満、2) 生後7日→21日の5 $\alpha$ /5 $\beta$ THE上昇倍率3倍未満、の2点を満たす」とすることを提案する。今後本疾患及び他の46,XY性分化疾患の症例を集積し、今回設定した5 $\alpha$ /5 $\beta$ THE比とその上昇倍率による新生児期5 $\alpha$ RD診断法について、正期産児日齢21日より早期の診断の是非、早産児における新生児期診断の是非、および診断精度の検証を行う予定である。

## 18. 全ゲノムを対象とした解析から見えてきた副腎皮質における Ad4BP/SF-1 の新たな機能

馬場崇、○諸橋憲一郎

九州大学大学院医学研究院性差生物学分野

核内受容体型転写因子 Ad4BP/SF-1 はステロイドホルモン産生に関わる遺伝子の転写を調節する因子として同定された。一方、本因子の遺伝子破壊マウスからは副腎と生殖腺が消失することから、本因子はこれらの組織の形成に必須であると考えられてきた。しかしながら、どのように必須なのか、そしてなぜ消失するかについては納得ゆく説明がなされていない。

本研究では Ad4BP/SF-1 の標的遺伝子を全ゲノムレベルで同定することで、これらの残された問題に対する解答を得たいと考えた。詳細は割愛するが、Y-1 細胞を用いた ChIP-sequence 法による解析で、およそ 2000 カ所の結合領域を同定した。そして、これらの結合領域が制御すると思われる遺伝子がどのようなバイオリジカルプロセスに関与するかを調べたところ、解糖系が非常に高いスコアを示した。つまり、Ad4BP/SF-1 が解糖系遺伝子を直接制御することが示唆された訳である。そこで、レポーター遺伝子解析を行ったところ、これらの結合領域は Ad4BP/SF-1 依存的に転写を活性化することが示された。また、siRNA による Ad4BP/SF-1 の発現阻害では、解糖系遺伝子の発現が低下した。これらの結果は、Ad4BP/SF-1 が解糖系遺伝子の制御を通じ、細胞のエネルギー状態を制御していることを示唆するものであった。実際に、メタボローム解析の結果からも、グルコース消費が低下していること（解糖系の活性が低下していること）、細胞内 ATP 量が低下していること、NADPH 量が低下していることなどが示された。

以上の結果は、Ad4BP/SF-1 が細胞の生存に必須のバイオリジカルプロセスの制御を通じ、副腎や生殖腺が存在する上で必須の機能を発揮することを示すものである。また最近、本因子の発現量と副腎腫瘍の発症の関係が議論されているが、本因子の発現量の増加によって解糖系を活性化することが副腎腫瘍の形成に当たっては必須のプロセスなのかもしれない。

## 19. ヒト副腎皮質および皮質腫瘍における Estrogen-related receptor $\alpha$ (ERR $\alpha$ )発現の検討

○笹野公伸<sup>1)</sup>、中村保宏<sup>1)</sup>、サウロ J.A.フェリゾラ<sup>1)</sup>、緑川早苗<sup>2)</sup>、鈴木眞一<sup>3)</sup>、佐藤文俊<sup>4)</sup>

1)東北大学大学院医学系研究科病理診断学分野

2)福島県立医科大学放射線健康管理学分野

3)福島県立医科大学器官制御外科学講座乳腺・内分泌・甲状腺外科

4)東北大学病院腎・高血圧・内分泌科

【目的】 Estrogen-related receptor  $\alpha$  (ERR $\alpha$ )は副腎を含む各臓器に発現し、ミトコンドリア遺伝子の制御に関与していることが知られている。また、様々な癌において ERR $\alpha$ の発現上昇が報告されている。今回、我々は正常副腎皮質および各種の副腎皮質腫瘍での ERR $\alpha$ の発現度を調べ、副腎皮質の発達および副腎皮質腫瘍の悪性度との関連について検討した。

【対象と方法】 東北大学病院にて手術で切除されたアルドステロン産生副腎皮質腺腫(APA)11例、コルチゾール産生副腎皮質腺腫(CPA)11例、副腎皮質癌 (ACC)8例、病理解剖で切除された正常副腎40例、胎児副腎7例を対象とし、ERR $\alpha$ 蛋白の発現度を免疫組織化学的に検討した。また正常副腎皮質13例、副腎皮質腫瘍28例の凍結組織から RNA 抽出を行い、RT-PCR 法にて ERR $\alpha$ の mRNA 発現について確認を行った。

【結果】 RT-PCR 法では、ERR $\alpha$ の mRNA 発現が正常副腎皮質および各種副腎皮質腫瘍のいずれにおいても確認された。ERR $\alpha$ 蛋白の発現度は、正常副腎皮質では pre-adrenarche に比べ post-adrenarche および成人で、胎児副腎では胎児層(FZ)に比べ永久層(NC)で、また副腎皮質腫瘍では他の副腎皮質腫瘍に比べ副腎皮質癌で、各々有意に高かった。

【結語】 ERR $\alpha$ は正常副腎皮質の発達、および副腎皮質癌の増殖に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

## 20. アンジオテンシン II によるアルドステロン合成関連酵素遺伝子発現における転写因子 NFAT の関与 --- H295R 細胞を用いた検討

○岩崎泰正 西山充 田口崇文 次田誠

高知大学臨床医学部門・保健管理センター、  
同医学部内分泌代謝・腎臓内科

【諸言】副腎皮質球状層におけるアルドステロン産生はアンジオテンシン II (AII)、ACTH、およびカリウム (K)により制御されている。その急性の調節は合成酵素 CYP11B2 の発現レベルに規定されるが、遺伝子転写調節機序の詳細は未だ明らかではない。

【方法】今回私どもはヒト CYP11B2 遺伝子ならびに関連遺伝子の転写制御を、ヒト副腎由来 H295R 細胞を用いて解析した。

【結果】AII (10 nM) は CYP11B2 遺伝子の転写を急激かつ強力に促進した (4 時間で 6 倍、10 時間で 22 倍)。Forskolin (10  $\mu$ M) も同様の強力な効果を示し、K (15 mM) も 4 時間で 5 倍以上の増加を誘導した。CYP11B1, HSD3B1, HSD3B2 遺伝子の転写に対しても同様の傾向を認めた。興味深いことに、AII の効果は PKC, MAPK (p42/44), MAPK (p38), CaMK 阻害剤では影響を受けず、PLC 阻害剤 (YM-254890)、PKA 阻害剤 (H89) ならびに Calcineurin/NFAT 阻害剤 (Cyclosporin A) の存在下で完全に消失した。

【考察】従来 AII による CYP11B2 遺伝子の発現調節における誘導型転写因子 Nur77/Nur1 の関与が報告されている。しかし転写誘導が極めて急速であること、および阻害剤の効果を考慮すると、既に細胞内に蛋白として存在する転写因子 NFAT や CREB の関与が強く示唆される。

## 21. ヒト ES/iPS 細胞のステロイド産生細胞への分化誘導

○曾根正勝、園山拓洋、田浦大輔、本田恭子、中尾一和

京都大学医学研究科 内分泌代謝内科

本邦ではこれまで、幹細胞を用いたステロイド産生細胞の分化研究は主に体性幹細胞を用いて行われてきており、間葉系幹細胞に SF-1 遺伝子を導入することによりステロイド産生細胞への誘導に成功したという報告が複数なされている (Gondo S, et al. *Endocrinology*. 2008) (Tanaka T, et al. *J Mol Endocrinology*. 2007) (Yazawa T, et al. *Endocrinology*. 2006)。一方、胚性幹細胞を用いた研究についてはこれまであまり行われていなかったが、近年、マウス ES 細胞からのステロイド産生細胞分化が報告されている (Yazawa T, et al. *Mol Cell Endocrinol*. 2011)。我々は、ヒト ES/iPS 細胞を用いて、ステロイド産生細胞の分化誘導を試みた。まず最初に胚様体形成を介して分化誘導を試みたところ、StAR、3 $\beta$ HSD、CYP11A1、CYP17A1 などを発現するステロイド産生細胞が得られた。しかしそれらの細胞は CYP21A2 は発現しておらず CYP19 を発現しており、培養上清中のステロイドホルモンを測定したところプロゲステロンと hCG を産生しており、trophoblast 様細胞であると考えられた。次に、中胚葉系の前駆細胞を介した分化誘導を試みた。ヒト ES/iPS 細胞から Flk1、PDGFR $\alpha$ 、Osr-1 陽性細胞を分化誘導し、それらに SF-1 遺伝子を導入してさらに 7-14 日間分化誘導を行ったところ、3 $\beta$ HSD、CYP11A1、CYP17A1、CYP21A2、CYP11B1 を発現している副腎皮質細胞に近いステロイド合成酵素の発現プロファイルを持つ細胞群が得られ、培養上清中にはプロゲステロン、コルチコステロン、コルチゾールの産生が認められた (Sonoyama T, et al. *Endocrinology*. 2012)。

# 「副腎疾患の現状と今後」市民公開講座

～クッシング症候群と副腎皮質機能不全症～

## 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班

### 第1回市民公開講座

日時

2012年

12月1日(土)

11:00-13:45 (11:00開場)

参加費無料

場所

ベルサール八重洲 3階 Room 4

東京都中央区八重洲1-3-7

八重洲ファーストフィナンシャルビル2F・3F

ベルサール八重洲現地連絡先：03-3548-3770

11:00 開場・受付開始

11:30 開会

講演1 「クッシング症候群」

聖マリアンナ医科大学 准教授 方波見卓行

講演2 「副腎皮質機能不全症」

福岡大学医学部 教授 柳瀬敏彦

12:30 休憩

12:45 質疑応答 & 交流会

13:45 閉会



会場内は飲食可能です。

開演まで、皆さまの昼食場所としてご利用下さい。

主催：副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班  
(事務局) 福岡大学医学部 内分泌・糖尿病内科

---

## VI. 研究成果の刊行に関する一覧表

## VI. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 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
Zhou T, Cong S, Sun S, Sun H, Zou R, Wang S, Wang C, Jiao J, Goto K, Nawata H, Yanase T, Zhao Y.	Identification of endocrine disrupting chemicals activating SXR-mediated transactivation of CYP3A and CYP7A1.	Mol Cell Endocrinol.		in press	2013
Nomiyama T, Akehi Y, Takenoshita H, Nagaishi R, Terawaki Y, Nagasako H, Kudo T, Kodera T, Kobayashi K, Urata H, Yanase T; members of CHAT.	Contributing factors related to efficacy of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes.	Diabetes Res Clin Pract.	95	e27-28	2012
Gao R, Zhao L, Liu X, Rowan BG, Wabitsch M, Edwards DP, Nishi Y, Yanase T, Yu Q, Dong Y	Methylseleninic acid is a novel suppressor of aromatase expression.	J Endocrinol	212	199-205	2012
Kuramoto K, Okamura T, Yamaguchi T, Nakamura TY, Wakabayashi S, Morinaga H, Nomura M, Yanase T, Otsu K, Usuda N, Matsumura S, Inoue K, Fushiki T, Kojima Y, Hashimoto T, Sakai F, Hirose F, Osumi T	Perilipin 5, a lipid droplet-binding protein, protects heart from oxidative burden by sequestering fatty acid from excessive oxidation.	J Biol Chem	287	23852-23863	2012
Qiu Y, Tanaka T, Nawata H, Yanase T	Dihydrotestosterone inhibits lectin-like oxidized-ldl receptoççr-1 expression in aortic endothelial cells via a nf-kappab/ap-1-mediated mechanism.	Endocrinology	153	3405-3415	2012
Noda K, Zhang B, Iwatata A, Nishikawa H, Ogawa M, Nomiyama T, Miura S, Sakou H, Matsuo K, Yahiro E, Yanase T, Saku K	Lifestyle Changes Through the Use of Delivered Meals and Dietary Counseling in a Single-Blind Study: the STYLIST Study	Circulaion J	76	1335-1344	2012
Tachibana S, Sato S, Yokoi T, Nagaishi R, Akehi Y, Yanase T, Yamashita H	Severehypocalcemia complicated by postsurgical hypoparathyroidism and hungry bone syndrome in a patient with primary hyperparathyroidism, Graves' disease, and acromegaly.	Intern Med.	51	1869-73	2012
濱之上 暢也、永石 綾子、竹之下 博正、野見山 崇、明比 祐子、乗富 智明、林 博之、鍋島 一樹、池満 陽美子、野々熊 真也、桑原 康雄、榊 裕佳、的場 ゆか、小河 淳、柳瀬 敏彦	局在診断にFDG-PET/CTが有用であった異所性ACTH産生腫瘍の一例	臨床と研究	89	1417-1422	2012
後藤 敏孝、高田 徹、佐藤 栄一、田村 和夫、柳瀬 敏彦	クリプトコッカス、サイトメガロウイルス及びニューモシスチスの重複感染下でコルチゾール拮抗薬投与後に急性呼吸窮迫症候群を呈したと推定されるCuCushing症候群の1例	感染症学雑誌	87(1)	39-43	2013

## VI. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 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
明比 祐子、継 仁、辰元 亜希、吉田 亮子、二村 聡、重川 誠二、鍋島 一樹、井上 亨、小野 順子、柳瀬 敏彦	Corticotroph hyperplasia を示した高齢Cushing症候群の一例	臨床と研究	90(1)	103-106	2013
柳瀬 敏彦	成人GHDであってもGH補充療法を避けるべき患者	成人GHDにおけるPitfall	3	1-2	2012
高柳 涼一、河手 久弥、柳瀬 敏彦	内分泌疾患:診断と治療の進歩:副腎疾患の取り扱いと問題点 副腎偶発腫とサブクリニカルクッシング症候群.	日本内科学会雑誌	101	941-948	2012
柳瀬 敏彦、野見山 崇	前立腺癌と糖代謝の関係 アンδροゲンとインスリンの観点から	内分泌・糖尿病・代謝内科	35 (3)	270-274	2012
柳瀬 敏彦、村瀬 邦崇、明比 祐子、野見山 崇:	ステロイドホルモンと脂質代謝 6. テストステロンと脂質代謝 - late-onset hypogonadism (LOH)を含めて	The Lipid	23	54-59	2012
柳瀬 敏彦、明比 祐子:	内分泌環境の中でのテストステロンの位置づけ	臨床泌尿器科	66(5)	309-314	2012
森 昌朋、柳瀬 敏彦、小川 佳宏、大磯 ユタカ	厚生労働省難治性疾患研究から得られた日本の難病の現状-内分泌系4領域の研究成果- 内分泌系4難治性疾患研究班の研究成果とその展望.	最新医学 6	67	1939-1952	2012
柳瀬 敏彦	厚生労働省難治性疾患研究から得られた日本の難病の現状-内分泌系4領域の研究成果- 副腎ホルモン産生異常 厚生労働省「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班」の研究概要紹介 疫学研究を中心に.	最新医学 67	67	1981-1988,	2012
柳瀬 敏彦、永石 綾子、明比 祐子、野見山 崇:	高齢者の男性医学 テストステロンと脂質、糖代謝、肥満、動脈硬化	Geriatric Medicine	50	449-454	2012
明比 祐子、永石 綾子、竹之下 博正、野見山 崇、柳瀬 敏彦:	腎臓症候群(第2版)上 尿細管輸送異常症 偽性低アルドステロン症i型.	日本臨床	別冊	830-833	2012
柳瀬 敏彦、野見山 崇、明比 祐子:	腎臓症候群(第2版)上 尿細管輸送異常症 偽性低アルドステロン症ii型.	日本臨床	別冊	834-837	2012
Gardiner JR, Y Shima, K Morohashi, A Swain	SF-1 expression during adrenal development and tumorigenesis	Mol. Endocrinol. Cell.	351	12-18	2012

## VI. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 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
Y Shima, K Miyabayashi, T Baba, H Otake, S Oka, M Zubair, K Morohashi	Identification of enhancer specific for fetal Leydig cells in <i>Ad4BP/SF-1</i> gene	Endocrinology	153	417-425	2012
Y Katoh-Fukui, K Miyabayashi, T Komatsu, A Owaki, T Baba, Y Shima, T Kidokoro, Y Kanai, A Schedl, D Wilhelm, P Koopman, Y Okuno, K Morohashi	<i>Cbx2</i> , a polycomb group gene, is required for Sry gene expression in mice	Endocrinology	153	913-924	2012
T Nakamura, S Miyagawa, Y Katsu, H Watanabe, T Mizutani, T Sato, K Morohashi, T Takeuchi, T Iguchi	<i>WNT</i> family genes and their modulation in the ovary-independent and persistent vaginal epithelial cell proliferation and keratinization induced by neonatal diethylstilbesterol exposure in mice	Toxicology	296	13-19	2012
M Miyado, M Nakamura, K Miyado, K Morohashi, S Sano, E Nagata, M Fukami, T Ogata	<i>Maml1</i> deficiency significantly reduces mRNA expression levels of multiple genes expressed in mouse fetal Leydig cells but permits normal genital and reproductive development	Endocrinol	153	6033-6040	
Y Shima, K Miyabayashi, S Haraguchi, T Arakawa, H Otake, T Baba, S Matsuzaki, Y Shishido, H Akiyama, T Tachibana, K Tsutsui, K Morohashi	Contribution of Leydig and Sertoli cells to testosterone production in mouse fetal testes	Mol Endocrinol	27	63-73	2013
K Morohashi, T Baba, M Tanaka	Steroid hormones and the development of reproductive organs	Sexual Dev	7	61-79	2013
Ju, Y., Mizutani, T., Imamichi, Y., Yazawa, T., Matsumura, T., Kawabe, S., Kanno, M., Umezawa, A., Kangawa, K., Miyamoto, K.	Nuclear receptor 5A(NR5A) family regulates 5-aminolevulinic acid synthase 1(ALAS1) gene expression in steroidogenic cells.	Endocrinology	153	5522-5534	2012
水谷 哲也, 今道 力敬, 河邊 真也, 矢澤 隆志, 宮本 薫	卵巣における遺伝子発現とその調節メカニズム.	日本生殖内分泌学会雑誌	17	41594	2012
深見 真紀, 曾根田 瞬, 矢澤 隆志, 宮本 薫, 緒方 勤	チトクロームP450オキシドレダクターゼ(POR)異常症の分子基盤: POR遺伝子発現制御機構.	日本生殖内分泌学会雑誌	17	17-20	2012
松宮 遼, 清水 宣明, 吉川 賢忠, 田中 廣壽	ステロイドと筋萎縮のメカニズム	成人病と生活習慣病	42巻 8号	949-953	2012
田中 廣壽, 松宮 遼	骨格筋研究の新展開とグルココルチコイドレセプターによる骨格筋量制御の分子機構	医学のあゆみ	242巻 4号	343-345	2012

## VI. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 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
田中 廣壽	mTOR	炎症と免疫	20巻 3号	323-325	2012
吉川 賢忠、田中 廣壽	実地臨床におけるステロイドの 使い分け・副作用・相互作用	ENTONI	139号	15-22	2012
田中 廣壽、吉川 賢忠、松宮 遼	《治療薬のPros & Cons》ステ ロイド	内科	109巻 4号	601-606	2012
田中 廣壽、清水 宣明、吉川 賢忠、 松宮 遼	ステロイド筋症	Clinical Neuroscience	30巻 3号	341-344	2012
Yoshikawa N, Shimizu N, Maruyama T, Sano M, Matsuhashi T, Fukuda K, Kataoka M, Satoh T, Ojima H, Sawai T, Morimoto C, Kuribara A, Hosono O, Tanaka H	Cardiomyocyte-Specific Overexpression of HEXIM1 Prevents Right Ventricular Hypertrophy in Hypoxia- Induced Pulmonary Hypertension in Mice.	PLoS One	7(12)	e52522	2012
Kondo S, Iwata S, Yamada T, Inoue Y, Ichihara H, Kichikawa Y, Katayose T, Souta-Kuribara A, Yamazaki H, Hosono O, Kawasaki H, Tanaka H, Hayashi Y, Sakamoto M, Kamiya K, Dang NH, Morimoto C	Impact of the integrin signaling adaptor protein NEDD9 on prognosis and metastatic behavior of human lung cancer	Clin Cancer Res	18(22)	6326-38	2012
Ohnaka K, Ikeda M, Maki T, Okada T, Shimazoe T, Adachi M, Nomura M, Takayanagi R, Kono S	Effects of 16-week consumption of caffeinated and decaffeinated instant coffee on glucose metabolism in a randomized controlled trial.	J Nutr Metab		207426	2012
Okamura T, Yanobu-Takanashi R, Takeuchi F, Isono M, Akiyama K, Shimizu Y, Goto M, Liang YQ, Yamamoto K, Katsuya T, Fujioka A, Ohnaka K, Takayanagi R, Ogihara T, Yamori Y, Kato N	Deletion of CDKAL1 affects high-fat diet-induced fat accumulation and glucose- stimulated insulin secretion in mice, indicating relevance to diabetes.	PLoS One	7(11)	e49055	2012
Nomura M, Tanaka K, Wang L, Goto Y, Mukasa C, Ashida K, Takayanagi R	Activin type IB receptor signaling in prostate cancer cells promotes lymph node metastasis in a xenograft model.	Biochem Biophys Res Commun	430(1)	340-6	2013
Matsuda Y, Kawate H, Matsuzaki C, Sakamoto R, Abe I, Shibue K, Kohno M, Adachi M, Ohnaka K, Nomura M, Takayanagi R	Reduced arterial stiffness in patients with acromegaly: non- invasive assessment by the cardio-ankle vascular index (CAVI).	Endocr J		in press	
高柳 涼一、河手 久弥、柳瀬 敏彦	副腎偶発腫とサブクリニカル クッシング症候群	日本内科学会雑 誌	101(4)	941-948	2012

## VI. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 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
William F.Young Jr., 田辺 晶代、成瀬 光荣	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(6)	129-136	2012
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
Ross GP, Barisa M, Auchus R, Amar L, Naruse M, Nishikawa T, Omura M, 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
成瀬 光荣、難波 多挙、立木 美香、中尾 佳奈子、玉那覇 民子、革嶋 幸子、臼井 健、田上 哲也、広川 侑奨、黒田 昌志、伊藤 剛、奥野 博、島津 章、田辺 晶代.	副腎腫瘍の臨床アップデート「原発性アルドステロン症の診療ガイドラインの現状と課題」	内分泌・甲状腺外科学会雑誌.	29(2)	94-100	2012
Koyama Y, Homma K, Miwa M, Ikeda K, Murata M, Hasegawa T	Measurement of reference intervals for urinary free adrenal steroid levels in Japanese newborn infants by using stable isotope dilution gas chromatography/mass spectrometry	Clinica Chimica Acta	415	302-305	2013
本間 桂子, 長谷川 奉延	尿ステロイドプロフィールによる新生児副腎皮質疾患の早期診断	小児科臨床	66(2)	199-207	2013
山田 太郎	副腎癌に関する研究	内分泌学	151	3307-16	2010
田島 敏広	Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Japan.	Pediatric Endocrine Review	10	72-78	2012
田島 敏広	Clinical and molecular analysis of six Japanese patients with a renal form of pseudohypoaldosteronism type 1	Endocrine Journal		E-pub ahead	
田島 敏広	Two novel mutations of the CYP11B2 gene in a Japanese patient with aldosterone deficiency type 1.	Endocrine Journal		E-pub ahead	
田島 敏広	A patient with Dent disease and features of Bartter syndrome caused by a novel mutation of CLCN5.	European Journal of Pediatrics	171	401-404	2012
田島 敏広	副腎皮質ホルモンの作用とその異常—基本的生理学とステロイドホルモンの作用について	小児内科	44	512-516	2012

## VI. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 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
Ikemoto S, Sakurai K, Kuwashima N, Saito Y, Miyata I, Katsumata N, Ida H.	A case of Allgrove syndrome with a novel IVS7+1G>A mutation of the AAAS gene.	Clin Pediatr Endocrinool	21(1)	11-13	2012
Isojima T, Shimatsu A, Yokoya S, Chihara K, Tanaka T, Hizuka N, Teramoto A, Tatsumi KI, Tachibana K, Katsumata N, Horikawa R.	Standardized centile curves and reference intervals of serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) levels in a normal Japanese population using the LMS method.	Endocr J	59(9)	771-780	2012
Katsumata N.	Genetic defects in pregnenolone synthesis.	Pediatr Endocrinol Rev	10 (Suppl 1)	98-109	2012
Nishikawa T, Omura M, Satoh F, Shibata H, Takahashi K, Tamura N and Tanabe A :	Guidelines for the diagnosis and treatment of primary aldosteronism -The Japan Endocrine Society 2009	Endocr J	58	711-721	2011
Tetsuo Nishikawa, Masao Omura, Jun Saito and Yoko Matsuzawa :	Primary aldosteronism: comparison between guidelines of the Japanese and the US Endocrine Society.	Endocrinol. Metab.	7(6)	637-645	2012
Minoru Iwata1, Yutaka Oki, Teruyo Okazawa, Shin Ishizawa, Chihiro Taka, Katsuya Yamazaki, Kazuyuki Tobe , Junya Fukuoka, Hironobu Sasano and Tetsuo Nishikawa:	A Rare Case of Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH)-independent Macroadrenal Hyperplasia Showing Ectopic Production of ACTH.	Intern Med	51	2181-2187	2012
Ikki Sakuma, Sachiko Suematsu, Yoko Matsuzawa, Jun Saito, Masao Omura, Takashi Maekawa, Yasuhiro Nakamura, Hironobu Sasano and Tetsuo Nishikawa:	Characterization of steroidogenic enzyme expression in aldosterone-producing adenoma: a comparison with various human adrenal tumors.	Advance Publication doi: 10.1507/endocrj. EJ12-0270			
Gian Paolo Rossi, Marlena Barisa, Bruno Allolio, Richard J. Auchus, Laurence Amar, Debbie Cohen, Christoph Degenhart, Jaap Deinum, Evelyn Fischer, Richard Gordon, Ralph Kickuth, Gregory Kline, Andre Lacroix, Steven Magill, Diego Miotto, Mitsuhide Naruse, Tetsuo Nishikawa, Masao Omura, et al.:	The Adrenal Vein Sampling International Study (AVIS) for Identifying the Major Subtypes of Primary Aldosteronism.	J Clin Endocrin Metab. First published ahead of print March 7, 2012 as doi:10.1210/jc.2011-2830			
Tetsuo Nishikawa ,Masao Omura ,Jun Saito ,Yoko Matsuzawa and Tomoshige Kino.:	Editorial Comment from Dr Nishikawa et al. to Preoperative masked renal damage in Japanese patients with primary aldosteronism: Identification of predictors for chronic kidney disease manifested after adrenalectomy.	International Journal of Urology (2012) DOI: 10.1111/iju.12052			

## VI. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 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
宮川 政昭、今井 潤、浦田 秀則、木村 健二郎、西川 哲男:	高血圧実地臨床におけるエプレレノン多施設共同後ろ向き研究「READY-S:the research to substantiate the practical conditions of hypertension treatment with eplerenone(SELARA)」の報告	血圧	19(5)	53-59	2012
西川 哲男、大村 昌夫、齋藤 淳、松澤 陽子、東 澄雄、石井 信義、石橋 潤、萩原 泰、北田 守、椎橋 俊介、鈴木 悦朗、高見沢 重隆、並木 雅彦、南澤 康介、向井 済、山田 泰志、八木 光、横山 幹彦、竹本 潤哉、京原 麻由、北本 匠、高土 祐一、早坂 愛、奈良 枝理子、三宅 加奈:	DPP-4阻害薬の効果の違いに関する調査「NESINA」	新薬と臨床	61(12)	2619-2624	2012
佐久間 一基、松澤 陽子、齋藤 淳、伊藤 浩子、大村 昌夫、西川 哲男:	不適切な副腎皮質ステロイド補充により肥満と糖尿病を呈した成人21水酸化酸素欠損症の1例	糖尿病	55(3)	209-214	2012
西川 哲男、大村 昌夫、齋藤 淳、松澤 陽子:	診断基準・ガイドライン 原発性アルドステロン症	最新医学:新しい診断と治療のABC	73	168-174	2012
西川 哲男、大村 昌夫、齋藤 淳、松澤 陽子:	疫学 原発性アルドステロン症	最新医学:新しい診断と治療のABC	73	38-45	2012
大村 昌夫、西川 哲男:	管理・画像診断・治療 原発性アルドステロン症の診断と治療に関する医療経済上の諸問題-高血圧全例での原発性アルドステロン症スクリーニングは医療コストを増加させるか?	最新医学:新しい診断と治療のABC	73	196-201	2012
西川 哲男:	副腎疾患の診断と治療アップデート	日本内科学会雑誌	3(101)	606-612	2012
松澤 陽子、西川 哲男:	二次性糖尿病 内分泌疾患による糖尿病 クッシング症候群	日本臨床 最新臨床糖尿病学下	70(5)	143-148	2012
西川 哲男、大村 昌夫、齋藤 淳、松澤 陽子:	原発性アルドステロン症診断治療の最近の進歩	最新医学	67(9)	64-69	2012
西川 哲男、大村 昌夫、齋藤 淳、松澤 陽子:	原発性アルドステロン症	からだの科学	275	111-113	2012
大村 昌夫、西川 哲男:	原発性アルドステロン症治療におけるミネラルコルチド受容体拮抗薬の意義	内分泌・糖尿病・代謝内科	35(5)	482-486	2012
西川 哲男:	「あなたも名医! 高血圧、再整理 -がっちり押さえない最新の診療方法-」 手稲溪仁会病院副院長 浦信行(編集)	原発性アルドステロン症を見逃さない jmed20 日本医事新報社		142-147	2012