

1. 骨格筋グルココルチコイドレセプターの生体代謝調節における役割

○田中廣壽、清水宣明、松宮遼、丸山崇子

東京大学医科学研究所附属病院抗体・ワクチンセンター免疫病治療学分野、
同 アレルギー免疫科

標的組織におけるグルココルチコイド(GC)レセプター(GR)標的遺伝子の多様性が組織特異的GC作用の分子基盤である。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、骨格筋において、GRの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てその破綻による筋量と筋力の低下(筋萎縮)の予防・治療法の開発基盤を構築してきた。ここで、かかるGR-mTORクロストークは、神経内分泌系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の役割の理解とその応用においても新たな展開をもたらす可能性が大きい。骨格筋特異的GRノックアウトマウスでは骨格筋量が増加していることから、骨格筋異化は生理的条件下におけるエネルギー代謝系に組み込まれていると考えられる。実際、かかるマウスでは脂肪も縮小していた。以上から、骨格筋GRは生体のエネルギー代謝において重要な働きをしていることが示唆される。

2. 全ゲノムを対象とした解析から見えてきたAd4BP/SF-1の新たな機能

馬場崇、大竹博之、○諸橋憲一郎

九州大学大学院医学研究院性差生物学(分子生物学)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与する遺伝子の転写調節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、そしてなぜ本因子のノックアウトマウスからこれらの組織が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細胞と精巣ライディッシュ細胞を用いたChIP-sequence法による解析から多数の結合領域を同定した。そして、これらの結合領域が制御と思われる遺伝子がどのようなバイオロジカルプロセスに関与するかを調べたところ、ステロイドホルモン産生系に加え、解糖系とコレステロール合成系、ならびにNADPH産生系が非常に高いスコアを示した。また、siRNAによるAd4BP/SF-1の発現阻害では、上記の代謝系を構築する遺伝子の発現が低下した。

これまでAd4BP/SF-1の機能はステロイドホルモン産生との関係において議論されてきたが、ステロイドホルモン産生にはコレステロールが必要であり、コレステロール産生にはATPとNADPHが不可欠である。以上の結果は、Ad4BP/SF-1は解糖系とNADPH産生系の制御を通じATPとNADPH産生を制御することで、コレステロールからステロイドホルモン産生過程の全体を統括する因子として機能していることを示唆するものであった。

3. ステロイドイソメラーゼ活性を持つ Glutathione S-transferase (GST)-A family の 転写制御

○宮本 薫

福井大学 医学部 分子生体情報学領域

昨年度は、ヒト Glutathione S-transferase (GST) の一種である GST-A family 遺伝子群が転写調節因子 SF-1 の支配下であり、これらのファミリーのなかの GST-A1 および GST-A3 は 3β -HSD と同様に Δ^4 - Δ^5 ケトステロイドイソメラーゼ活性を持つことを報告した。本年度は Chromosome Conformation Capture assay および SF-1 キメラタンパク質を用いて、さらに詳細に GST-A family の転写制御機構を解析した。その結果、SF-1 依存的に A1 および A4 のプロモーター領域が A3 プロモーター領域に近接することが明らかとなった。また、SF-1 キメラタンパク質の解析から、上述のクロマチン構造変換は、SF-1 の Hinge 領域が重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

4. 副腎皮質細胞で melanocortin 2 receptor accessory protein (MRAP) 遺伝子の発現は転写因 子 AP1 により制御される

○岩崎泰正、西山充、田口崇文、次田誠、
岡崎瑞穂、中山修一、江間宏樹

高知大学臨床医学部門、
同医学部内分泌代謝・腎臓内科

【目的・方法】副腎皮質束状層で ACTH 受容体である melanocortin receptor type 2 (MC2R) が機能するには、受容体関連蛋白 (melanocortin 2 receptor accessory protein; Mrap) の存在が必須である。今回私どもはヒト Mrap 遺伝子の転写調節領域をクローニングし、ヒト副腎皮質由来 H295R 細胞において、その転写調節機構を検討した。

【成績】1) Mrap2 転写調節領域に、AP1 (Fos/Jun) 結合配列を認めた。2) 副腎皮質細胞で細胞外刺激により誘導される転写因子のうち、Egr1, Nurr1, Nur77 の共発現は、Mrap の転写活性に影響を及ぼさなかった。3) 一方、Fos, Jun の共発現は、Mrap の転写を10倍以上と強力に促進した。4) AP1 の、Mrap プロモーターへの結合を EMSA 法で確認した。

【結論】AP1 (Fos, Jun) は cAMP 刺激や炎症刺激で発現が誘導される転写因子であることを考慮すると、ストレスや炎症時の ACTH 依存性グルココルチコイド産生に、Mrap が促進的に作用している可能性が示唆された。

7. *MC2R* 遺伝子異常による先天性 ACTH 不応症の 3 例

○勝又規行

国立成育医療研究センター研究所
分子内分泌研究部

先天性 ACTH 不応症は、稀な常染色体劣性遺伝性疾患であり、その責任遺伝子として、ACTH 受容体をコードする *MC2R* 遺伝子 (1 型)、melanocortin 2 receptor accessory protein をコードする *MRAP* 遺伝子 (2 型) などが知られている。われわれは、本邦の先天性 ACTH 不応症の 3 家系 3 例 (男 1 例、女 2 例) で *MC2R* 遺伝子変異を同定したので報告する。

3 家系のうち、1 家系で近親婚があった。

2 例の副腎不全発症時期は、出生直後であり、呼吸困難、チアノーゼ、色素沈着、低血糖を認めた。残りの 1 例では、6 歳 2 ヶ月であり、色素沈着を認めた。血清 Na は全例で正常であった。血清 K は 1 例で軽度高値であったが、残りの 2 例では正常であった。全例で血中 ACTH は著明な高値であり、コルチゾールは低値で、ACTH 負荷に対して無反応であった。全例で血中アルドステロンは正常範囲であった。血漿レニン活性は 2 例で測定されており、軽度高値であった。

MC2R 遺伝子解析により、1 例で複合ヘテロ性 p. R137W/p. R146H 変異、1 例でホモ接合性 p. D103N 変異、残りの 1 例でホモ接合性 p. G226R 変異が同定された。p. G226R 変異は新規の変異であった。

OS3 細胞 (マウス副腎由来細胞株 Y1 の ACTH 受容体を発現しない変異株) に野生型および p. G226R 変異 *MC2R* cDNA を安定的に導入し、ACTH(1-24) 刺激に対する細胞内 cAMP の産生量を RIA で測定したところ、p. G226R 変異 ACTH 受容体発現 OS3 細胞の ACTH(1-24) 刺激に対する cAMP の産生量は、野生型に比し著しく低下していた。

以上のことから、*MC2R* 変異による先天性 ACTH 不応症は、1) 出生直後から低血糖症状を示すこと、2) 血清電解質は正常でも血漿レニン活性が軽度高値となることが明らかになった。

8. 本邦における 21 水酸化酵素欠損症の治療の現状

○田島敏広

北海道大学大学院医学研究科小児科学分野

【背景】本邦において「先天性副腎過形成症 (21 水酸化酵素欠損症) の治療指針 (1999 年改訂)」が発表されているが、2010 年には米国内分泌学会から診療ガイドラインが出されている。我が国の 1999 年改訂の治療指針は、これらのガイドラインと比較して、ヒドロコルチゾン (以下 HC) の初期治療量や維持療法における HC の投与量など、いくつかの点において異なっている。しかし本邦のガイドラインにおいて推奨されている治療量に関しては、参考となる文献等が明らかではない。本邦における 21 水酸化酵素欠損症 (以下 21-OHD) の治療指針の見直しを行うこととし、小児内分泌学会評議員を対象に、21-OHD の初期治療ならびに維持療法に関するアンケート調査を行った。

【対象と方法】評議員 156 名に対して、電子メールでのアンケート調査を行った。初期治療に関しては、2012 年 8 月 28 日～2012 年 9 月 28 日、維持療法と思春期の治療に関しては、2013 年 1 月 10 日～2013 年 2 月 28 日に調査を行った。【結果】初期治療の回答は、40 人 (回収率 25.6%)、維持療法の回答は 31 人 (回収率 19.8%) であった。新生児の初期治療に関しては、塩喪失症状を認めない場合の HC の投与量は、治療指針の通り 100～200 mg/m²/日が 20/40 人と半数を占めたが、50～100 mg/m²/日が 13 人、20～50 mg/m²/日が 6 人と少量から開始している施設も半数みられた。維持療法における幼児期の HC 量は、治療指針通りの 15～30 mg/m²/日は 16/31 人と半数を占めたが、海外のガイドラインの推奨量 10～15 mg/m²/日も 10 人みられ、必ずしも現在の治療指針通りに治療が行われてはいなかった。フロリネフの投与量については 0.05mg-0.2mg まであり、血漿レニン活性、レニン濃度、体重増加を指標に投与量が調整されていた。またストレス時の投与については精神的ストレス時に増量している場合もあった。

【考察・結語】これらの結果から、エキスパートオピニオンとしての先天性副腎過形成症の治療の標準化を提唱する。

9. 本邦における 21 水酸化酵素欠損症の追加予後調査

○棚橋祐典、鈴木滋

旭川医科大学小児科

21 水酸化酵素欠損症 (21OHD) は、常染色体劣性遺伝を呈する遺伝性疾患であり、先天性副腎酵素欠損症 (CAH) の中で最も頻度の高い疾患である。21 水酸化酵素欠損によりコルチゾールおよびアルドステロン低下による副腎不全、塩喪失症状ならびに副腎アンドロゲン過剰による女子の外性器男性化を主徴とする。治療として、生涯にわたるグルココルチコイドならびにミネラルコルチコイド投与が行われるが、疾患の重症度 (塩喪失型・単純男性化型・非古典型) や年齢に応じた至適投与量の調節は必ずしも容易ではない。そのため、低身長、肥満、高血圧、耐糖能異常、インスリン抵抗性、骨粗鬆症、不妊、これらに起因する QOL の低下の存在あるいは可能性が指摘されている。また、女兒の外性器異常の予防として、出生前診断および母体へのデキサメサゾン投与による出生前治療の有効性が報告されている一方、胎児期のグルココルチコイド曝露が出生後に与える長期予後については不明である。

2003年～2007年の症例を対象に行われた副腎ホルモン産生異常症全国疫学調査では、21OHDのCAHに占める割合は90.4%であり、633例について二次調査の回答が得られた。成人身長予後、高度肥満の割合 (男性23%、女性16%)、性・年齢別のグルココルチコイド投与量についての実態が明らかとなったが、高血圧、耐糖能異常、インスリン抵抗性、骨粗鬆症、不妊の原因となるadrenal rest tumorの調査は十分ではなかった。また、罹患者に対する出生前診断は、17例で行われていたという結果を得ることができたが、発端者以降の同胞に対する現状は不明である。従って、今回、これらの事項に対する実態を明らかとするため、追加予後調査を企画したので、これまでのデータの総括と進捗状況について報告する。

10. 副腎偶発腫長期予後調査

—平成 25 年度中間報告—

○一城貴政¹⁾、上芝元^{2), 3)}、三宅吉博⁴⁾、柳瀬敏彦⁵⁾

- 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・内分泌科
- 4) 福岡大学医学部衛生・公衆衛生学
- 5) 福岡大学医学部 内分泌・糖尿病内科

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重複症例を除く 3,672 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。以後 10 年以上が経過し、ホルモン非産生腺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を基に、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した。

かつての調査票のご協力を頂いた 392 施設に全 3,672 例の調査票を再度送付し、10 月 21 日現在で、133 施設より、1,249 例の有効回答 (転帰報告あり) を頂いた。そのうち、追跡不可能症例を除く 517 症例に対し、診断の変更の有無、合併症の有無、腫瘍サイズの変化、メタボリック症候群の有無、血圧・脂質異常・血糖のコントロール状況など、死亡例については死因を、またクッシング症候群、原発性アルドステロン症、褐色細胞腫、副腎癌については、各疾患固有の調査を行った。結果、男性 252 人、女性 261 人、平均年齢 58.1±12.3 歳、平均経過観察期間 (解析中) で、病型別では非機能性腺腫 24.0%、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 10.4%、アルドステロン産生腺腫 1.7%、アンドロゲン産生腺腫 0.2%、他の腺腫 0.6%、過形成 4.6%、副腎癌 1.5%、褐色細胞腫 9.5%、転移性副腎腫瘍 2.3%、骨髄脂肪腫 3.1%、嚢胞 1.4%、神経節神経腫 1.0%、偽腫瘍 0.6%、その他または不明 39.1%の報告を受けた。

これらの報告症例解析を行い、本邦における副腎偶発腫長期予後の現状を報告する。

1 1. アルドステロン過剰産生を伴うクッシング症候群の CYP11B1 及び B2 遺伝子のエピジェネティクス

○米谷充弘、出村昌史、米田隆、笹野公伸、武田仁勇

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科臓器機能制御学
(内分泌代謝内科)

東北大学大学院医学系研究科 病理診断学分野

【背景】副腎におけるアルドステロン合成酵素遺伝子 CYP11B2 の遺伝子発現及びホルモン産生に遺伝子プロモーター領域のメチル化が重要な役割を果たしていることを報告した。またコルチゾール合成酵素遺伝子 CYP11B1 においてプロモーター領域に 4 か所の CpG island が存在し、副腎束状層では低メチル化状態であることを報告した。今回アルドステロン過剰産生を伴うコルチゾール産生腺腫において CYP11B1 および CYP11B2 遺伝子のメチル化状態とホルモン産生との関係を検討した。

【方法】内分泌学的検査によりアルドステロン過剰産生を伴うクッシング腺腫(CPA)と診断し手術加療を施行した6例(男性1例、女性5例)に関して検討を行った。3例にクッシング徴候が見られた。腺腫組織よりDNAを抽出し、バイサルファイトシーケンシング法を用いてCYP11B1 およびCYP11B2 のプロモーター領域のメチル化に関して解析を行った。

【結果】CPA においてCYP11B1 のプロモーター領域の各CpG siteは低メチル化状態であった(CpG1 8%, CpG2 10%, CpG3 10%, CpG4 10%) が、正常副腎束状層におけるメチル化状態と差を認めなかった。副腎静脈サンプリングの結果から腫瘍側からのアルドステロンの過剰産生が疑われた2症例におけるCYP11B2 のプロモーター領域のメチル化は他の症例と比較して差を認めなかった。

【考察】CPA におけるコルチゾール過剰産生にCYP11B1 遺伝子のメチル化の関与は少ないと考えられた。またアルドステロン産生腺腫ではCYP11B2 は低メチル化状態を呈するが、今回の症例では低メチル化を示さず、さらなる検討が必要である。

1 2. 副腎性クッシング症候群とサブクリニカルクッシング症候群における原発性アルドステロン症合併頻度と高血圧合併頻度に関する検討

○大村昌夫、松澤陽子、斎藤淳、西川哲男

横浜労災病院 内分泌・糖尿病センター

【緒言】副腎性顕性クッシング症候群(CS)やサブクリニカルクッシング症候群(SCS)は高血圧の原因と考えられている。近年CSやSCSと原発性アルドステロン症(PA)合併の多いことが報告されている。今回我々はCSとSCSでのPA合併頻度と高血圧の関連について検討した。

【方法】CS12例、SCS35例でACTH試験を行い、アルドステロン(A)最大反応値 $>200\text{pg/ml}$ でPA合併を疑い、超選択的ACTH負荷副腎静脈採血(SS-ACTH-AVS)を行いコルチゾール(C)とA過剰分泌部位を検討した。

【結果】CS9例、SCS31例で高血圧を合併し、CS7例、SCS30例でPAの合併が認められた。CSではPAと高血圧に関連はなかったが、高血圧合併SCS31例中30例でPAを合併し、PAと高血圧合併に有意な関連が認められた(カイ2乗検定、 $p=0.006$)。PA合併のないSCS5例中高血圧を合併した2例は両親のいずれかに高血圧の家族歴があった。APA合併SCS14例で手術が行われ、PAが切除された8例で高血圧は治癒したが、コルチゾール産生腺腫(CPA)を切除しPAを残した6例中5例で高血圧が残存した。またIHA合併SCS3例でCPAを含む片側副腎部分切除が行われたが、全例で高血圧が残存した。

【考察】SCSでのCPAの外科的切除は、耐糖能異常より高血圧の改善効果に優れると報告されている。今回の検討からSCSの86%でPAを合併し、SCSの高血圧は合併するPAに依存することが判明した。従ってSCS症例ではACTH試験によるPA合併の有無の検討が重要であり、高血圧治癒を目的に外科手術を行う場合は、SS-ACTH-AVSによりCとA過剰分泌部位を診断し、A過剰分泌を除去する手術を行うべき、と考えられた。

1 3. 機能性副腎腫瘍患者における非侵襲的血管機能評価

○河手久弥 1)、松崎千登勢 1)、野村政壽 1)、
蘆田健二 1)、大中佳三 2)、高柳涼一 1)

- 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

原発性アルドステロン症(PA)、サブクリニカルクッシング症候群(SCS)、褐色細胞腫などのホルモン産生性の副腎腫瘍を有する患者は、高血圧、糖尿病、脂質異常症などの心血管イベントのリスク因子をしばしば合併する。このような慢性的なリスク因子への曝露に加えて、ホルモン自体の血管への直接作用が動脈硬化を進展させ、心血管イベントのリスクが高めることが知られている。心血管イベントの抑制には、ハイリスク患者への早期の積極的な治療介入が効果的であり、そのようなハイリスク患者の割り出しが重要になってくる。近年、様々な非侵襲的血管機能評価法が臨床応用されており、動脈硬化の早期診断、心血管イベントのリスク評価を行うことが可能になってきている。我々は、頸動脈超音波検査(IMT(内膜中膜複合体厚)およびプラークの評価)、PWVおよびCAVI(動脈の硬さの評価)、ABI(動脈の閉塞や狭窄の評価)、NICaS(末梢血管抵抗や心拍出量の評価)などの方法を用いて、機能性副腎腫瘍患者の血管機能の評価した。

対象患者は、非機能性副腎腫瘍患者 37 名、PA 患者 65 名、SCS 患者 42 名、褐色細胞腫患者 25 名。IMT の肥厚およびプラーク数増加は、褐色細胞腫群にて最も顕著であった。CAVI では、PA 群が他の 3 群と比較して低値であった。PA 群の中で、SCS を合併した群と合併していない群を比較すると、合併した群では平均年齢が高いにもかかわらず IMT が薄く、一方で CAVI は高値であった。NICaS は、褐色細胞腫患者において、簡便かつ非侵襲的に心拍出量を評価することができ、循環血漿量とよく相関していた。

1 4. 悪性褐色細胞腫に対する CVD 療法の有用性の検討

○方波見卓行 浅井志高* 中尾佳奈子**
成瀬光栄** 田中逸*

聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 代謝・内分泌内科、聖マリアンナ医科大学 代謝・内分泌内科*、京都医療センター 内分泌代謝高血圧研究部**

【目的・方法】摘出困難な悪性褐色細胞腫(M-Pheo)例に対してCVDを含む集学的治療を行うことが多いが、生命予後改善のエビデンスはない。そこでM-Pho31例中CVDを施行し、解析可能な21(男15、女6)例を主病変の縮小効果で完全寛解(CR)または部分寛解(PR)を得たResponder(R)6例(CR:1、PR:5)と、得られなかったNon-Responder [N、不変(SD):6、増悪(PD):9]に分類し、臨床背景や生存期間を評価した。【結果】21例のPheo初回診断年齢は 39.0 ± 3.5 歳(平均±標準誤差)、初発病変は副腎7例、副腎・副腎外が多発2例、副腎外12例、転移部位は骨、肺、リンパ節、肝が多かった(各12、10、8、7例)。M-Pheoに対するCVD以外の治療は、なし4例、他の化学療法4例、再手術3例、再手術+放射線療法(MIBGまたは外照射)6例、放射線療法またはTAE4例。RとNの男女比、発症年齢、腫瘍径、転移臓器数に差はなかった。Rの再発転移までの期間はNに比し短く(R: 12.0 ± 3.4 、N: 4.0 ± 0.9 年、 $p < 0.01$)。CVD施行回数は多かった(R: 22.2 ± 4.6 、N: 5.8 ± 1.3 回、 $p < 0.01$)。またRの無増悪期間(R: 49.8 ± 14.6 か月、N: 5.8 ± 2.3)、初回診断後の生存期間(R: 19.5 ± 2.4 、N: 6.3 ± 1.1 年)はNに比し長期で(各々、 $p < 0.01$)、悪性診断後の生存期間も長い傾向(R: 7.3 ± 1.4 、N: 4.0 ± 1.5 年、 $P = 0.06$)がみられた。

【結語】CVDを含む集学治療はM-Pheoの生命予後を改善させる可能性がある。

15. 副腎性サブクリニカルクッシング症候群診断基準（私案）の提案

○柳瀬敏彦¹、高柳涼一²

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

福大と九大の副腎腫瘍119例（内訳は従来の診断基準下で非機能性(NF) 95例、SCS 24例）を対象に、副腎性サブクリニカルクッシング症候群(SCS)の診断基準私案の作成を試みた。低濃度領域の血中コルチゾール(F)値のキット間の測定誤差による診断上の混乱を回避する手段として、1mgDSTにおける血中コルチゾール(F)値のカットオフ値を現行の $3.0 \mu\text{g/dl}$ から米国内分泌学会提唱の $1.8 \mu\text{g/dl}$ に引き下げて検討した。現在の基準項目の中で1) ACTH基礎値 10 pg/ml 未満 2) 日内リズムの消失（夜間F値 $5.0 \mu\text{g/dl}$ 以上） 3) ACTH分泌刺激試験（CRH負荷）の低反応の3項目に関して、1mg DST $1.8 \mu\text{g/dl}$ 未満で上記1) 2)を満たす症例は一例も認めなかったことから、上記3項目はSCSの鑑別条件として有用と判断した。1mgDST F値 $1.8 \mu\text{g/dl}$ 以上を必須項目として1)と3)あるいは2)と3)を満たせばSCSとする案を作成し、高血圧、耐糖能異常、高コレステロール血症の頻度との関連性を検討したところ、その適用により耐糖能異常を高率に検出した。統計学的にも1 mg DST後の血中F値は単変量並びに多変量解析の何れにおいても耐糖能異常と有意の関連性を示し、判別分析法による1mgDST F値のカットオフ値は $1.83 \mu\text{g/dl}$ と判明した。本診断基準案の適用による耐糖能異常の検出に関しては、感度86%、特異度73%、正確性78%と適切な統計学的数値を示した。現行の1mg DSTのFカットオフ値を引き下げても、他条件の設定により臨床的に意味のあるSCSを診断することは可能と考えられた。

16. cell protein 4 (PCP4)のヒト副腎組織での発現と、アルドステロン産生調節への関与

○笹野公伸¹、中村保宏²、Saulo J.A. Felizola¹、伊勢和恵¹、佐藤文俊³

- 1-東北大学大学院医学系研究科病理診断学分野
- 2-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
- 3-東北大学病院腎・高血圧・内分泌科

<目的>Purkinje Cell Protein 4 (PCP4)は、カルモジュリン(CaM)とカルシウムの結合・解離を促進する蛋白質である。近年、副腎アルドステロン産生皮質腺腫(APA)でPCP4の発現が報告されたが、その詳細や機能的意義は十分解明されていない。本研究では、様々な副腎組織でのPCP4発現およびそのアルドステロン調節への関与について検討した。

<対象及び方法>種々のヒト副腎組織でのPCP4発現を、定量RT-PCR (qPCR)法ないし免疫組織化学的検討により解析を行った。副腎皮質癌由来培養細胞株 H295R 細胞に angiotensin-II (AngII) や forskolin (FSK) を添加し、PCP4 の mRNA 発現量を検討した。PCP4 特異的な siRNA を H295R 細胞にトランスフェクションし、qPCR で CYP11B2 mRNA 発現量、さらに培養液中のアルドステロン量を測定した。

<結果>免疫組織学的検討では、正常副腎皮質や特発性アルドステロン症(IHA)の球状層およびアルドステロン産生副腎皮質腺腫(APA)でPCP4が強く発現していた。qPCR解析では、APAでのPCP4のmRNA発現量はCYP11B2発現量と正の相関と関係があった($P<0.0001$)。また、APAのうちKCNJ5遺伝子mutation症例では、wild typeのAPA症例に比べてPCP4 ($P=0.005$)及びCYP11B2 ($P<0.005$)の発現量が有意に高かった。PCP4 mRNA発現量は、AngII添加により上昇した。PCP4のノックダウンでは、AngIIによるCYP11B2のmRNA発現誘導、アルドステロン産生が有意に減少した($P=0.011$)。<結論>PCP4は、ヒト副腎組織に発現しアルドステロン産生調節に重要な役割を果たしていることが証明された。

17. small size APAにおけるCYP11B1およびCYP11B2発現の特徴

小野美澄¹⁾、岩倉芳倫¹⁾、森本玲¹⁾、祢津昌広¹⁾、松田謙¹⁾、工藤正孝¹⁾、尾股慧¹⁾、伊藤貞嘉¹⁾、○佐藤文俊¹⁾、中村保宏²⁾、笹野公伸²⁾、高瀬圭³⁾、清治和将³⁾、荒井陽一⁴⁾

- 1) 東北大学病院 腎・高血圧・内分泌科
- 2) // 病理部
- 3) // 放射線診断科
- 4) // 泌尿器科

【背景】原発性アルドステロン症 (PA)においてCTで責任病変を描出し得ず、副腎静脈サンプリング(AVS)により局在診断したアルドステロン産生微小腺腫 (small size APA)の診断数は増加しているが、小型の腫瘍にもかかわらず、明らかなPAの臨床症状を呈してしまう詳細な病態については未だ解明されていない。本研究ではAPAの腫瘍サイズとステロイド合成酵素との関連について免疫組織化学的(IHC)に検討を行った。

【方法】既報の基準に従い当院でPAと診断、Multi-detector CTおよびAVSを施行、既報の基準に従い切除側を決定し、腹腔鏡下副腎摘除術を施行した40名のAPA患者を対象とした。病理標本上で腫瘍の最大径と面積を測定、60mm²/²未満をSmaller APA群、60mm²/²以上をLarger APA群とし、抗CYP11B1/B2抗体を使用して腫瘍部のIHC検討をH-score法を使用して施行した。

【結果】40例の全てのAPA患者で血漿アルドステロン濃度、1日尿中アルドステロン排泄量、降圧薬剤数が術前後で低下した。CTで腫瘍結節を描出し得なかったものは20例であり、腫瘍を指摘し得たものは20例であった。切除標本上での最大腫瘍面積と術前のPACおよび1日尿中アルドステロン排泄量、CYP11B1のH-scoreと正相関する一方、CYP11B2とは逆相関をそれぞれ有意に認めた。【結論】CTで描出し得ない微小なAPAでも既報のAVSの基準に基づいた手術加療により良好な臨床成績を得られた。微小なAPAでも相対的にCYP11B2活性が高く、加療対象となり得るに十分なアルドステロン合成能を備えていることが示唆された。

18. 片側副腎摘除術による副腎予備能の変化についての検討

○曾根正勝

京都大学大学院医学研究科糖尿病・内分泌・栄養内科

【目的】一般に、副腎は片側を摘除しても日常生活に問題ないとされるが、片側副腎を摘除しても健常人と同等あるいは術前と同レベルの副腎機能を保ち得るのか、厳密に評価したエビデンスはこれまでなかった。そこで今回、アルドステロン産生腺腫 (APA) 患者において、片側副腎摘除術前後における副腎皮質機能および予備能の変化について定量的な評価を行った。

【方法】APAに対して片側副腎摘除術を施行した患者のうち、コルチゾール自律性分泌合併例などを除外した14名において、術前後でのコルチゾール・ACTHの基礎値およびACTH刺激試験での副腎予備能を比較検討した。

【結果】全例とも術後明らかな副腎不全症状は示さなかった。術後2週間後において、コルチゾール基礎値は術前に比べ有意な変化を認めなかったが、ACTH基礎値は有意な上昇を認めた。ACTH刺激試験ではコルチゾールの頂値は術前に比べ全例で低下し、コルチゾール血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) も有意な低下を認め、それぞれ術前の86.6 [81.4-92.4] %、82.6 [79.0-91.9] %であった。術後1年後の観察でも同様の結果であった。

【考察】片側副腎摘除術後もコルチゾールの基礎値は術前と同レベルに保たれており、ACTHの上昇がその代償機構として働いていることが示唆された。ACTH刺激試験でのコルチゾールの反応性(副腎予備能)は、軽度であるが有意な低下を認めた。本研究により、片側副腎摘除術の安全性が示されたが、術後は術前と同等の副腎予備能を保持できるわけではないことも明らかとなった。術後の軽度の副腎予備能の低下はストレスへの対応力や高負荷時の身体能力に影響する可能性もあり、本結果は原発性アルドステロン症の治療法として片側副腎摘除術か薬物療法かを選択する際に認知しておくべき基礎データとして重要であると考えられた。

19. 原発性アルドステロン症術後の腎機能悪化の予知因子

○中尾佳奈子¹⁾²⁾、立木美香¹⁾²⁾、中谷理恵子¹⁾、植田洋平¹⁾、垣田真以子¹⁾、田上哲也¹⁾²⁾、臼井健²⁾、島津章²⁾、橋本重厚³⁾、方波見卓行⁴⁾、小河淳⁵⁾、奥村中⁶⁾、馬越洋宜⁷⁾、成瀬光栄²⁾

- 1) 国立病院機構京都医療センター 内分泌代謝内科
- 2) 国立病院機構京都医療センター 臨床研究センター
- 3) 福島県立医科大学 腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科
- 4) 聖マリアンナ医科大学 横浜市西部病院代謝内分泌内科
- 5) 国立病院機構九州医療センター 代謝内分泌内科
- 6) 岡崎市民病院 内分泌糖尿病内科
- 7) 松山赤十字病院 内科

【目的】 原発性アルドステロン症(PA)ではアルドステロン過剰による循環血漿量増加で Glomerular hyperfiltration を伴い、副腎摘出後に器質的な腎機能障害が顕在化する事がある。今回 PA 術後腎機能悪化の予知因子を検討した。【対象・方法】 2005年11月から2013年8月までに当院・研究協力施設で副腎摘出術を施行された一側性病変の PA 患者 45 名。術後 1 ヶ月の eGFR < 60 mL/min/1.73m² を術後腎機能悪化とし、それに関わる術前の因子を解析した。術前データはアルドステロン受容体拮抗薬投与前のものを用いた。術前に eGFR が既に < 60 mL/min/1.73m² の例は除外した。

【結果】 88.9%(40/45名)で術後に eGFR が低下し、37.8%(17/45名)で術後腎機能悪化(eGFR < 60)を認めた。ロジスティック回帰分析による検討で、術前 eGFR (p < 0.0001)、年齢 (p = 0.008)、服用降圧薬数 (p = 0.0027)、ARR (p = 0.0351) が術後腎機能悪化と有意な関連を示した。高血圧歴、血清 K 値、PAC、PRA は関連を認めなかった。術前 eGFR で調整すると ARR のみ術後腎機能悪化と有意な関連性 (p = 0.0264) を示し、ROC 曲線を用いたカットオフ値の検討で ARR:3050 が感度 58.8%、特異度 82.1%であった。【考察】 PA 術後には腎機能悪化を認める頻度が高く、eGFR、年齢、降圧薬数、ARR が予知因子になりうる。術前に患者への十分な説明が必須であると共に、特に ARR 高値例では器質的な腎機能障害の進行予防のため早期診断・治療が望まれる。

20. コルチゾールの自律分泌を伴う原発性アルドステロン症における KCNJ5 遺伝子変異についての検討

○中島康代、岡村孝志、山田正信

群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科学

【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、私たちは本邦 APA の約 7 割に KCNJ5 遺伝子変異を認めることを報告した。さらに原発性アルドステロン症 (PA) にコルチゾール自律分泌の合併を伴うと、心脳血管障害の危険はさらに高まることを報告した。今回我々は明らかなコルチゾール自律分泌を合併した APA での KCNJ5 遺伝子変異とその特徴を検討した。【方法】 ①2007 年から 2013 年までに当院に入院し、手術を行ったコルチゾール自律分泌合併 APA (APA+SCS) 3 例と純粋な APA 11 例 (Pure APA)、クッシング症候群 5 例 (CS) を対象とした。APA+SCS で 1 例はクッシング症候、2 例はサブクリニカルクッシング症候群の合併例であった。② KCNJ5 変異並びに各種ステロイド合成酵素 (CYP11B1, CYP11B2, HSD3B2, CYP17A1, CYP11A1) の mRNA 発現量を qPCR にて測定した。【結果】 APA+SCS 3 例中 2 例が KCNJ5 遺伝子に変異を認め、それぞれ p.G151R、p.L168R であった。KCNJ5 mRNA 量は CS 群が低値で Pure APA 群が高値の傾向であったが、APA+SCS 群と Pure APA 群では明らかな有意差は認めなかった。各種ステロイド合成酵素の mRNA 量は、CS 群で CYP11B2 が低値および CYP11B1 が高値の傾向を認めたが、APA+SCS 群と Pure APA 群の比較では明らかな特徴は認められなかった。CS 群は全例で KCNJ5 遺伝子変異を認めなかったが、Pure APA 11 例は全例で KCNJ5 遺伝子変異を認めた。【考察】 コルチゾール自律分泌を伴うアルドステロン産生腫瘍には KCNJ5 遺伝子変異を有するものがあり、その起源は APA であると考えられた。さらにコルチゾール自律分泌を伴わない APA では極めて高率に KCNJ5 変異を有することが判明した。

2 1. アルドステロン産生腺腫の KCNJ5、ATPase 遺伝子変異の頻度と心血管合併症及び外科治療の効果

○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

【緒言】原発性アルドステロン症(PA)は心血管合併症の多い二次性高血圧であるが、PA の過半数の原因となるアルドステロン産生腺腫(APA)は、外科的治療により PA の治癒と合併症の改善が期待できる。日本は欧米と比較し KCNJ5 遺伝子変異をもつ APA の頻度が高いが、遺伝子変異の有無による心血管合併症の程度や術後改善度の詳細は不明である。今回我々は当院で手術行った APA を対象に遺伝子変異の有無と心血管合併症について検討を行った。

【方法】APA88 例の摘出副腎病理組織を用いて KCNJ5 遺伝子変異と ATPase 変異の有無を検討し、遺伝子変異の有無と臨床所見、心血管合併症を術前と術後 6-12 ヶ月で比較検討した。

【結果】KCJN5 遺伝子変異をもつ APA(K 群) 62 例(70.5%)、ATPase 遺伝子異常をもつ APA(A 群) 3 例(3.4%)、遺伝子変異のない APA(W 群) 23 例(26.1%)であった。K 群は W 群と比較し年齢が若く高血圧罹病期間が短く、血中アルドステロン濃度が高かったが、左室心筋重量係数(LVMI)は K 群 $113.6 \pm 32.0 \text{ g/m}^3$ 、W 群 $114.0 \pm 27.3 \text{ g/m}^3$ と同程度の心肥大が認められた。術後両群の血圧の改善度は同等であったが、LVMI は K 群 $94.5 \pm 23.0 \text{ g/m}^3$ 、W 群 $112.7 \pm 25.1 \text{ g/m}^3$ であった。

【考案】日本人 APA の KCNJ5 遺伝子変異は 70.5% と欧米に比較し高頻度であったが、ATPase 遺伝子変異は欧米と同様の頻度であった。K 群では年齢が若いにもかかわらず心肥大が W 群と同様高度であったが、術後 LVMI は W 群と比較し著大な改善がみられた。従って、KCJN5 遺伝子変異をもつ APA は発症早期から心肥大を併発するが、外科治療後の改善効果がすぐれることから、KCJN5 遺伝子変異をもつ APA の早期発見早期治療が重要と考えられた。

2 2. アルドステロン産生副腎腺腫における KCNJ5、ATP1A1 および ATP2B3 体細胞変異と臨床的特徴の検討

○柴田洋孝 1)、横田健一 2)、栗原 勲 3)、本間桂子 4)、武田彩乃 3)、三石木綿子 3)、城 理絵 5)、大山貴子 6)、中村俊文 3)、亀山香織 7)、向井邦晃 8)、伊藤 裕 3)

1) 大分大学医学部内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座、2) 東京電力本店診療所、3) 慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科、4) 慶應義塾大学中央臨床検査部、5) 東京医療センター内科、6) 埼玉社会保険病院内科、7) 慶應義塾大学医学部病理診断部、8) 慶應義塾大学医学部医化学教室

【目的】近年、アルドステロン産生副腎腺腫(APA)の腫瘍部において KCNJ5、ATP1A1 および ATP2B3 遺伝子などの体細胞変異が報告されているが、その陽性率や臨床所見との関連性についてはいまだ不明な点も多い。そこで当院にて APA と診断され、腫瘍摘出術を受けた患者を対象に、これらの体細胞変異と主要な臨床パラメータとの相関を検討した。

【対象・方法】当院にて APA と確定診断され、腫瘍摘出術を施行された 43 症例において、倫理委員会に承認された手続きを経て同意を得た上で、腫瘍部のゲノムを抽出し、KCJN5、ATP1A1、ATP2B3 遺伝子について sequence を行い、既報の遺伝子変異の有無を確認した。KCJN5 遺伝子異常については、陰性群と陰性群とで各種臨床パラメータに有意差があるか検討した。

【結果】43 症例のうち、遺伝子変異を 32 例 (74.4%) 認めた (KCJN5 の G151R17 例、T158A 1 例、L168R 13 例、ATP1A1 の V332G 1 例)。また KCJN5 変異陽性例では、同変異陰性例と比べて、血清 K 値の低値 (陽性群平均 3.02 mEq/l 、陰性群 3.48 mEq/l 、 $p < 0.05$)、血漿アルドステロン濃度の高値 (陽性群平均 477.5 pg/ml 、陰性群 323.1 pg/ml 、 $p < 0.05$)、経口食塩負荷 24 時間尿中アルドステロン排泄量の高値 (陽性群平均 $26.3 \text{ } \mu\text{g/日}$ 、陰性群 $16.4 \text{ } \mu\text{g/日}$ 、 $p < 0.001$)、24 時間尿中 18-hydroxycortisol (18OHF) 値の高値 (陽性群平均 0.23 mg/gCr 、陰性群 0.11 mg/gCr 、 $p < 0.01$) を認めた。また腫瘍部の CYP11B1、B2 の免疫染色の結果から、変異陽性例で 18OHF 産生が高い理由として、両酵素が腫瘍部に共局在する傾向があることが示唆された。

【結論】KCJN5 変異陽性の APA は、腺腫内 CYP11B2 および CYP11B1 の高発現を認め、24 時間尿中 18-OHF が変異と関連することが示唆された。

副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班 第2回市民公開講座

【副腎疾患Q & A】

参加費無料

日時

2013年

11 月 **30** 日 (土)

13:00-15:00 (12:30開場)

場所

TPK東京駅前カンファレンスセンター
(5階 カンファレンスルーム5A)

持ち込みでの飲食はできません

東京都中央区八重洲1-5-20 石塚八重洲ビル5F
03-6214-1633 (事務所直通)

12:30 開場

13:00 開会

『基調講演』

福岡大学医学部 教授 柳瀬 敏彦

『副腎疾患Q & A (質疑応答)』

福岡大学医学部 助教 田邊真紀人

福岡大学医学部 教授 柳瀬 敏彦

15:00 閉会



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

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
Akehi Y, Kawate H, Murase K, Nagaishi R, Nomiyama T, Nomura M, Takayanagi R, Yanase T	Proposed diagnostic criteria for subclinical Cushing's syndrome associated with adrenal incidentaloma	Endocrine J	60(7)	903-912	2013
Murase K, Nagaishi R, Takenoshita H, Nomiyama T, Akehi Y, Yanase T	Prevalence and clinical characteristics of primary aldosteronism in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension	Endocr J	60(8)	967-976	2013
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	365 (1)	36-43	2013
Tanaka Y, Isobe K, Ma E, Imai T, Kikumori T, Matsuda T, Maeda Y, Sakurai A, Midorikawa S, Hataya Y, Kato T, Kamide K, Ikeda Y, Okada Y, Adachi M, Yanase T, Takahashi H, Yokoyama C, Arai Y, Hashimoto K, Shimano H, Hara H, Kawakami Y, Takekoshi K	Plasma free metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma: diagnostic accuracy and strategies for Japanese patients.	Endocrine J			2014 (in press)
Miyake Y, Tanaka K, Nishikawa T, Naruse M, Takayanagi R, Sasano H, Takeda Y, Shibata H, Sone M, Satoh F, Yamada M, Ueshiba H, Katabami T, Iwasaki Y, Tanaka H, Tanahashi Y, Suzuki S, Hasegawa T, Katsumata N, Tajima T, Yanase T	Prognosis of primary aldosteronism in Japan: Results from a nationwide epidemiological study.	Endocr J			2014 (in press)
Sakamoto R., Matsubara E., Nomura M., Wang L., Kawahara Y., Yanase T., Nawata H., Takayanagi R.	Roles for corticotrophin-releasing factor receptor type 1 in energy homeostasis in mice.	Metabolism	62	1739-1748	2013
柳瀬敏彦、福田高士、高田彩子、野見山崇、明比祐子	原発性・続発性副腎機能不全症患者におけるグルココルチコイド補充指標としてのCGMの有用性に関する検討	日本内分泌学会雑誌	89	35-37	2013
後藤敏孝、高田徹、佐藤栄一、田村和夫、柳瀬敏彦	クリプトコックス、サイトメガロウイル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Cushing症候群の1例	感染症学雑誌	87	39-43	2013
上芝元	アンギオテンシンII受容体拮抗薬オルメサルタン高用量40mg投与におけるインスリン抵抗性改善作用	Therapeutic Research	34	645-650	2013
上芝元	肥満高血圧症におけるオルメサルタン長期投与のインスリン抵抗性改善作用	Progress in Medicine	33	1334-1338	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ueshiba H	Testosterone treatment improves insulin resistance In Japanese male metabolic syndrome.	J Steroids HormSci	4	116-118	2013
田島敏広	先天性副腎低形成症.	ホルモンと臨床	60	65-69	2013
田島敏広	早発思春期.	臨床婦人科産科	67	656-661	2013
田島敏広	思春期早発症を起こす遺伝子異常	内分泌・糖尿病・代謝内科	37	256-267	2013
柴田浩憲、長谷川奉延	副腎皮質系機能検査の進め方	小児内科	45	827-831	2013
Yamaguchi R, Kato F, Hasegawa T, Katsumata N, Fukami M, Matsui T, Nagasaki K, Ogata T.	A novel homozygous mutation of the nicotinamide nucleotide transhydrogenase gene in a Japanese patient with familial glucocorticoid deficiency.	Endocr J	60(7)	55-859	2013
Matsumura T, Imamichi Y, Mizutani T, Ju Y, Yazawa T, Kawabe S, Kanno M, Ayabe T, Katsumata N, Fukami M, Inatani M, Akagi Y, Umezawa A, Ogata T, Miyamoto K.	Human glutathione S-transferase A (GSTA) family genes are regulated by steroidogenic factor 1 (SF-1) and are involved in steroidogenesis.	FASEB J	27(8)	3198-3208	2013
Ikeda M, Hirano M, Shinoda K, Katsumata N, Furutama D, Nakamura K, Ikeda S, Tanaka T, Hanafusa T, Kitajima H, Kohno H, Nakagawa M, Nakamura Y, Ueno S.	Triple A syndrome in Japan.	Muscle Nerve	48(3)	381-386	2013
Takasawa K, Ono M, Hijikata A, Matsubara Y, Katsumata N, Takagi M, Morio T, Ohara O, Kashimada K, Mizutani S	Two novel HSD3B2 missense mutations with diverse residual enzymatic activities for $\Delta 5$ -steroids.	Clin Endocrinol (Oxf)			(in press)
Orisaka M, Hattori K, Fukuda S, Mizutani T, Miyamoto K, Sato T, Tsang B K, Kotsuji F, Yoshida Y	Dysregulation of ovarian follicular development in female rat: LH decreases FSH sensitivity during preantral-early antral transition.	Endocrinology	154(8)	2870-2880	2013
Yazawa T, Kawabe S, Kanno M, Mizutani T, Imamichi Y, Ju Y, Matsumura T, Yamazaki Y, Usami Y, Kuribayashi M, Shimada M, Kitano T, Umezawa A, Miyamoto K	Androgen/Androgen receptor pathway regulates expression of the genes for cyclooxygenase-2 and amphiregulin in periovulatory granulosa cells.	Molecular and Cellular Endocrinology	369	42-51	2013
Kawabe S, Yazawa T, Kanno M, Usami Y, Mizutani T, Imamichi Y, Ju Y, Matsumura T, Orisaka M, Miyamoto K	A novel isoform of liver receptor homolog-1 is regulated by steroidogenic factor-1 and the specificity protein family in ovarian granulosa cells.	Endocrinology	154(4)	1648-1660	2013
Imamichi Y, Mizutani T, Ju Y, Matsumura T, Kawabe S, Kanno M, Yazawa T, Miyamoto K	Transcriptional regulation of human ferredoxin I in ovarian granulosa cells.	Molecular and Cellular Endocrinology	370	1-10	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Matsumura T, Imamichi Y, Mizutani T, Ju Y, Yazawa T, Kawabe S, Kanno M, Ayabe T, Katsumata N, Fukami M, Inatani M, Akagi Y, Umezawa A, Ogata T, Miyamoto K	Human glutathione S-transferase A (GSTA) family genes are regulated by steroidogenic factor 1 (SF-1) and are involved in steroidogenesis.	The FASEB Journal	27(8)	3198-3208	2013
Imamichi Y, Mizutani T, Ju Y, Matsumura T, Kawabe S, Kanno M, Yazawa T, Miyamoto K	Transcriptional regulation of human ferredoxin reductase through an intronic enhancer in steroidogenic cells.	BBA - Gene Regulatory Mechanisms	1839 (1)	33-42	2014
Nakamura Y, Rege J, Satoh F, Morimoto R, Kennedy MR, Ahlem CN, Honma S, Sasano H, Rainey WE	chromatography-tandem mass spectrometry analysis of human adrenal vein corticosteroids before and after ACTH stimulation.	Liquid Clin Endocrinol (Oxf)	76(6)	778-784	2012
Satoh H, Saito R, Hisata S, Shiihara J, Taniuchi S, Nakamura Y, Nukiwa T, Ebina M, Sasano H	An ectopic ACTH-producing small cell lung carcinoma associated with enhanced corticosteroid biosynthesis in the peritumoral areas of adrenal metastasis.	Lung Cancer	76(3)	486-490	2012
Miki Y, Ono K, Hata S, Suzuki T, Kumamoto H, Sasano H	The advantages of co-culture over mono cell culture in simulating in vivo environment.	J Steroid BiochemMolBiol	131 (3-5)	68-75	2012
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
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)	479-85	2012
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.	EndocrPract	18(6)	e138-143	2012
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Felizola SJ, Nakamura Y, Hui XG, Satoh F, Morimoto R, 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
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
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	60(3)	329-336	2013
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	36(8)	564-567	2013
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	98(3)	1182-1188	2013
Yokoyama H, Adachi T, Tsubouchi K, Tanaka M, Sasano H	Non-functioning Adrenocortical Carcinoma Arising in an Adrenal Rest: Immunohistochemical Study of an Adult Patient.	Tohoku J Exp Med	229(4)	267-270	2013
Miyata M, Yoshida M, Shinoda J, Sasano H, Oiso Y.	A Marked Difference in the Vasopressin Responsiveness Between the Adrenal Glands in a Patient with Adrenocorticotropin-independent Macronodular Adrenal Hyperplasia.	Intern Med	52(10)	1073-1078	2013
Hayashi M, Kataoka Y, Sugimura Y, Kato F, Fukami M, Ogata T, Homma K, Hasegawa T, Oiso Y, Sasano H, Tanaka H	A 68-year-old phenotypically male patient with 21-hydroxylase deficiency and concomitant adrenocortical neoplasm producing testosterone and cortisol.	Tohoku J Exp Med	231(2)	75-84	2013
Felizola SJ, Nakamura Y, Satoh F, Morimoto R, Kikuchi K, Nakamura T, Hozawa A, Wang L, Onodera Y, Ise K, McNamara KM, Midorikawa S, Suzuki S, Sasano H	Glutamate receptors and the regulation of steroidogenesis in the human adrenal gland: The metabotropic pathway.	Mol Cell Endocrinol	Sep 27	[Epub ahead of print]	2013
Wang F, Demura M, Cheng Y, Zhu A, Karashima S, Yoneda T, Demura Y, Maeda Y, Namiki M, Ono K, Nakamura Y, Sasano H, Akagi T, Yamagishi M, Saijoh K, Takeda Y	Dynamic CCAAT/Enhancer Binding Protein-Associated Changes of DNA Methylation in the Angiotensinogen Gene.	Hypertension	Nov 4	[Epub ahead of print]	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Felizola SJ, Nakamura Y, Arata Y, Ise K, Satoh F, Rainey WE, Midorikawa S, Suzuki S, Sasano H	Metallothionein-3 (MT-3) in the Human Adrenal Cortex and its Disorders.	Endocr Pathol	Nov 17	[Epub ahead of print]	2013
Pilon C, Urbanet R, Williams TA, Maekawa T, Vettore S, Sirianni R, Pezzi V, Mulatero P, Fassina A, Sasano H, Fallo F.	1 α ,25-Dihydroxyvitamin D ₃ inhibits the human H295R cell proliferation by cell cycle arrest: A model for a protective role of vitamin D receptor against adrenocortical cancer.	J Steroid BiochemMolBiol	Nov 20	[Epub ahead of print]	2013
Iwakura Y, Morimoto R, Kudo M, Ono Y, Takase K, Seiji K, Arai Y, Nakamura Y, Sasano H, Ito S, Satoh F	Predictors of decreasing glomerular filtration rate and prevalence of chronic kidney disease after treatment of primary aldosteronism: Renal outcome of 213 cases.	J Clin Endocrinol Metab	Nov 27	[Epub ahead of print]	2013
三瀬広記、乳原善文、住田圭一、早見典子、諏訪部達也、星野純一、橋本雅司、藤井丈士、笹野公伸、高市 憲明	21年の長期血液透析経過中、中心性肥満、低K血症と両側大腿骨頭壊死にてCushing症候群の診断に至った1例	日本腎臓学会誌	54巻6号	870	2012
柴原裕紀子、笹野公伸	基礎からみた乳腺疾患 乳癌腫瘍免疫update	Cancer Board 乳癌	5巻2号	134-139	2012
五味直哉、伊藤良則、笹野公伸、深水康吉	術前薬物療法の効果判定(第3回)	Cancer Board 乳癌	5巻2号	109-125	2012
佐藤文俊、森本玲、工藤正孝、岩倉芳倫、小野美澄、祢津昌広、中村保宏、笹野公伸、伊藤貞嘉	【内分泌学からみた血圧調節のメカニズム】 アルドステロン	内分泌・糖尿病・代謝内科	35巻5号	417-424	2012
橘田一輝、田久保憲行、昆伸也、大津成之、風張真由美、横田行史、笹野公伸、本間桂子、長谷川奉延、石井 正浩	新生児マス・スクリーニング検査の17 α 水酸化プロゲステロン(17-OHP)高値を契機に、内分泌学的検査をもとに診断されたACTH非依存性Cushing症候群の1例	日本マス・スクリーニング学会誌	22巻3号	212-216	2012
FelizolaS. J, et al	Estrogen-related receptor alpha in normal adrenal cortex and adrenocortical tumors: Involvement in development and oncogenesis.	MolCell Endocrinol	365(2)	207-11	2013
Rege J, et al	Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Analysis of Human Adrenal Vein 19-Carbon Steroids Before and After ACTH Stimulation.	J Clin Endocrinol Metab	98(3)	1182-8	2013
Yamamoto H, et al	Increased expression of (pro) renin receptor in aldosterone-producing adenomas.	Peptides	49C	68-73	2013
Miyake Y, et al	Prognosis of primary aldosteronism in Japan: results from a nationwide epidemiological study	Endocr J	61(1)	35-40	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Felizola SJ, et al	Glutamate Receptors and the Regulation of Steroidogenesis in the Human Adrenal Gland: The Metabotropic Pathway	Mol Cell Endocrinol	382(1)	170-7	2014
Rossi GP, et al	An Expert Consensus Statement on Use of Adrenal Vein Sampling for the Subtyping of Primary Aldosteronism.	Hypertension	63(1)	151-60	2014
Felizola SJ, et al	Metallothionein-3 (MT-3) in the Human Adrenal Cortex and its Disorders.	Endocr Pathol	Epub ahead of print		2013
Takanami K, et al	Characterization of lipid-rich adrenal tumors by FDG PET/CT: Are they hormone-secreting or not?	Ann Nucl Med	28(2)	145-53	2013
Iwakura Y, et al	Predictors of decreasing glomerular filtration rate and prevalence of chronic kidney disease after treatment of primary aldosteronism: Renal outcome of 213 cases.	J Clin Endocrinol Metab	99(5)	1593-8	2014
Gomez-Sanchez CE, et al	Development of monoclonal antibodies against human CYP11B1 and CYP11B2.	Mol Cell Endocrinol	383 (1-2)	111-7	2014
Matsuda K, et al	Angiotensin II receptor blockers differentially affect CYP11B2 expression in human adrenal H295R cells.	Mol Cell Endocrinol	383 (1-2)	60-8	2014
Felizola SJ, et al	PCP4: a regulator of aldosterone synthesis in human adrenocortical tissues.	J Mol Endocrinol	52(2)	159-67	2014
Doi M, et al	Isoform-specific monoclonal antibodies against 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase family provide markers for subclassification of human primary aldosteronism.	J Clin Endocrinol Metab	99(2)	E257-62	2014
Nakamura Y, et al	Aberrant gonadotropin-releasing hormone receptor (GnRHR) expression and its regulation of CYP11B2 expression and aldosterone production in adrenal aldosterone-producing adenoma (APA).	Mol Cell Endocrinol	384 (1-2)	102-8	2014
Ono Y, et al	The different expression of CYP11B1 and CYP11B2 between aldosterone-producing microadenomas and macroadenoma.	Hypertension	in print		2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Honda K, Sone M (corresponding author), et al.	Adrenal reserve function after unilateral adrenalectomy in patients with primary aldosteronism.	J Hypertens.	31(10)	2010-7	2013
Nanba K, Tsuiki M, Sawai K, Mukai K, Nishimoto K, Usui T, Tagami T, Okuno H, Yamamoto T, Shimatsu A, Katabami T, Okumura A, Kawa G, Tanabe A, Naruse M.	Histopathological Diagnosis of Primary Aldosteronism Using CYP11B2 Immunohistochemistry.	J Clin Endocrinol Metab	98(4)	1567-74	2013
Tanabe A, Naruse M, Nomura K, Tsuiki M, Tsumagari A, Ichihara A.	Combination chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine in patients with malignant pheochromocytoma and paraganglioma.	Horm Cancer	4(2)	103-10	2013
Rossi GP, Auchus RJ, Brown M, Lenders JW, Naruse M, Flouin PF, Satoh F, Young WF Jr.	An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism.	Hypertension	3(1)	151-60	2014
成瀬光栄、津曲綾、立木美香	IX 二次性高血圧-疑うポイントと専門医紹介のタイミング 原発性アルドステロン症	日本医師会雑誌 生涯教育シリーズ84 高血圧診療のすべて	142 特別号 (1)	S303-306	2013
成瀬光栄、難波多挙、立木美香、	原発性アルドステロン症の診断と治療	medicina	50(8)	1367-1370	2013
成瀬光栄、立木美香、難波多挙、中尾佳奈子、津曲綾、田上哲也、島津章、田辺晶代	高血圧における原発性アルドステロン症の臨床的重要性	The Lipid	24(3)	58-61	2013
成瀬光栄、立木美香、難波多挙、中尾佳奈子、津曲綾、臼井健、田上哲也、島津章、田辺晶代	原発性アルドステロン症の診断と治療：診療ガイドラインの現状と課題	血圧	20(8)	13-19	2013
成瀬光栄	わが国における原発性アルドステロン症の疫学調査と課題	医学のあゆみ	247(7)	595-598	2013
Shimamura M, Nakahara M, Orim F, Kurashige T, Mitsutake N, Nakashima M, Kondo S, Yamada M, Taguchi R, Kimura S, Nagayama Y.	Postnatal Expression of BRAFV600E Does Not Induce Thyroid Cancer in Mouse Models of Thyroid Papillary Carcinoma.	Endocrinology.	154 (11)	4423-30	2013
Nakajima Y, Yamada M, Akuzawa M, Ishii S, Masamura Y, Satoh T, Hashimoto K, Negishi M, Shimomura Y, Kobayashi I, Andou Y, Mori M.	Subclinical hypothyroidism and indices for metabolic syndrome in Japanese women: one-year follow-up study.	J Clin Endocrinol Metab.	98	3280-3287	2013
Shibusawa N, Yamada M, Hashida T, Hashimoto K, Satoh T, Horiguchi J, Oyama T, Takeyoshi I, Mori M.	Dilated cardiomyopathy as a presenting feature of Cushing's syndrome.	Intern Med.	52(10)	1067-1071.	2013
Katano-Toki A, Satoh T, Tomaru T, Yoshino S, Ishizuka T, Ishii S, Ozawa A, Shibusawa N, Tsuchiya T, Saito T, Shimizu H, Hashimoto K, Okada S, Yamada M, Mori M.	THRAP3 interacts with HELZ2 and plays a novel role in adipocyte differentiation.	Mol Endocrinol.	27	69-780	2013