

- テクノロジー 39(5):420-422, 2011
- 19) 大村昌夫, 牧田幸三, 松井青史, 西川哲男: 副腎静脈サンプリング 病態生理 臨床画像vol.27(6):748-757, 2011
- 20) Tetsuo Nishikawa, Masao Omura, Fumitoshi Satoh, Hirotaka Shibata, Katsutoshi Takahashi, Naohisa Tamura and Akiyo Tanabe: Guidelines for the diagnosis and treatment of primary aldosteronism -The Japan Endocrine Society 2009- Endocrine Journal 58(9):711-721, 2011
- 21) 大村昌夫, 西川哲男: 原発性アルドステロン症の診断・治療の現状と課題: 日本臨床 69(11):2071-2075, 2011
- 22) 西川哲男: 原発性アルドステロン症診療の進歩 公益財団法人 山口内分泌疾患研究振興財団 9月, 2011
- 23) 西川哲男: 内科懇話会「原発性アルドステロン症の最近の考え方」 「日本医事新報」別刷(第4565号): 2011.10.22 : 73-81, 2011
- 24) 西川哲男: 原発性アルドステロン症は高頻度疾患である メディカル・ビューポイント(MVP) Vol.32 No.4, 2011
- 25) 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* 2011;58:711-721
- 26) Tesuo Nishikawa, Masao Omura Should primary aldosteronism be diagnosed among normo-tensive subjects during general health check-up and/or general outpatient clinics? *Hypertens Res* 2011;34:47-48
- 27) T. Nishikawa, M. Omura, J. Saito, Y. Matsuzawa, T. Kino: Editorial Comment from Dr Nishikawa et al. to Preoperative maskedrenal damage in Japanese patients with primary aldosteronism: Identification of predictors for chronic kidney disease manifested after adrenalectomy. *International journal of Urology* 2013, 20(7), 693-694
- 28) J. Saito, Y. Matsuzawa, H. Ito, M. Omura, T. Kino, T. Nishikawa: Alkalizer Administration Improves Renal Function in Hyperuricemia Associated with Obesity. *Japanese Clinical Medicine* 2013, 4, 1-6
- 29) I. Sakuma, J. Saito, Y. Matsuzawa, M. Omura, S. Matsui, T. Maehara, N. Hasegawa, T. Nishikawa: Pulmonary arterial sampling was useful for localizing ectopic ACTH production in a patient with bronchial carcinoid causing Cushing syndrome. *HORMONES* 2013, 12(3), 449-453
- 30) Y. Miyake, K. Tanaka, T. Nishikawa, M. Naruse, R. Takayanagi, H. Sasano, Y. Takeda, H. Shibata, M. Sone, F. Satoh, M. Yamada, H. Ueshiba, T. Katabami, Y. Iwasaki, H. Tanaka, Y. Tanahashi, S. Suzuki, T. Hasegawa, N. Katsumata, T. Tajima, T. Yanase: Prognosis of primary aldosteronism in Japan: results from a nationwide epidemiological study. *Endocrine Journal* 2013, doi:10.1507/endocrj. EJ13-0353
- 31) M. Fujisaki, T. Nagoshi, T. Nishikawa, T. Date, M. Yoshimura: Rapid induction of aldosterone synthesis in cultured neonatal rat cardiomyocytes under high glucose conditions. *Bio Med Research International* Volume 2013, Article ID 161396, 6 pages doi: org/10.1155/2013/161396
- 32) Matsuzawa, Y.; Suematsu, S.; Saito, J.; Omura, M.; Nishikawa, T. Vascular Aldosterone Production at the Pre-Diabetic

- Stage of Young Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) Rats, Compared with Long-Evans Tokushima Otsuka (LETO) Rats. *Molecules* 2013, 18, 15636–15647.
2. 学会発表
- 1) Yuichi Takashi, Masao Omura, Koshiro Mishimoto, Kuniaki Mukai, Kohzoh Makita, Seishi Matsui, Yoko Matsuzawa, Jun Saito, Tetsuo Nishikawa: Does aldosterone-producing cell clusters (APCC) develop to aldosterone-producing adenoma via its intermediate form of grown APCC in primary aldosteronism?: May 2011: The 4th International Aldosterone Forum in Japan Tokyo, Japan
 - 2) H. Sellami, Y. Matsuzawa, J. Saito, M. Omura, T. Nishikawa: Kinetics of left ventricular mass and renal function in PA patients one year after unilateral adrenalectomy: May 2011: The 4th International Aldosterone Forum in Japan Tokyo, Japan
 - 3) Gian Paolo Rossi, Marlena Barisa, Bruno Allolilo, Richard Auchus, Gregory Kline, Andre Lacroix, Jacques WM Lenders, Steven B Magill, Mitsuhide Naruse, Tetsuo Nishikawa, Pierre Francois Plouin, Martin Reincke, Lars Christian Rump, Fumitoshi Satoh, Michael Stowasser, Christian Strasburger, Akiyo Tanabe, Scott Trerotola, Jiri Widimsky, Jr., K wan-Dun Wu: The Adrenal Vein Sampling International Study (AVIS) on Use and Interpretation of Adrenal Vein Sampling for Identifying the Major Subtypes of Primary Aldosteronism: Results of First Phase Late-breaking presentation: June 2011: THE ENDOCRINE SOCIETY'S 93rd Annual Meeting & Expo, Boston, Massachusetts
 - 4) Masao Omura, Kohzoh Makita, Seishi Matsui, Maki Nagata, Yoko Matsuzawa, Jun Saito, Kunio Yamaguchi, Tetsuo Nishikawa: Superselective ACTH-Stimulated Adrenal Venous Sampling Enables Treatment of Patients with Aldosterone-Producing Adenoma by Unilateral Partial Adrenalectomy: June 2011: THE ENDOCRINE SOCIETY'S 93rd Annual Meeting & Expo, Boston, Massachusetts
 - 5) Y. Matsuzawa, H. Sellami, J. Saito, M. Omura, T. Nishikawa: Study on the effect of aldosterone excess on abnormal glucose metabolism: Sept., 2011: The European Association for the Study of Diabetes 47th Annual Meeting Lisbon-Portugal
 - 6) (教育講演) 西川哲男: 原発性アルドステロン症(PA)診療の最近の進歩: 第84回日本内分泌学会学術総会抄録集 神戸会議場 4月, 2011
 - 7) 特別講演(教育) 西川哲男: 原発性アルドステロン症のやさしい診かた-高血圧診療の中で- 第46回日本内科学会北海道支部教育講演会 旭川市民文化会館 9月, 2011
 - 8) 京原麻由, 大村昌夫, 牧田幸三, 松井青史, 竹本潤哉, 滝口朋子, 松澤陽子, 齋藤淳, 西川哲男: アルドステロン産生腺腫の中心静脈及び分支におけるアルドステロン濃度: 第19回日本ステロイドホルモン学会 11月, 2011
 - 9) 滝口朋子, 京原麻由, 竹本潤哉, 西原竜太, 松澤陽子, 齋藤淳, 大村昌夫, 西川哲男: 原発性アルドステロン症での臓器障害合併と術後血圧と腎機能に影響する

- 因子の検討：第15回日本心血管内分泌代謝学会 11月, 2011
- 10) (シンポジウム) T. Nishikawa: CLINICAL-Aldosterone Excess: Technology, Strategies & Outcomes Adrenal Vein Sampling State of the Art : THE ENDOCRINE SOCIETY'S 93rd Annual Meeting & Expo, Boston, Massachusetts June 2011
- 11) 大村昌夫, 佐久間一基, 松澤陽子, 齋藤淳, 西川哲男: 超選択的ACTH負荷副腎静脈採血診断に基づく機能性副腎皮質腺腫の片側副腎部分切除による治療: 第108回日本内科学会総会・講演会 東京 2011年4月15日~17日
- 12) 佐久間一基, 大村昌夫, 牧田幸三, 松井青史, 西川哲男: 超選択的ACTH負荷副腎静脈採血法から見た従来の副腎静脈採血法による原発性アルドステロン症診断法の再評価: 第84回日本内分泌学会学術総会抄録集 神戸 2011年4月21~23日
- 13) 大村昌夫, 牧田幸三, 松井青史, 永田眞樹, 山口邦雄, 角田幸雄, 笹野公伸, 西川哲男: 超選択的ACTH負荷副腎静脈採血法の診断に基づくアルドステロン産生腺腫の片側副腎部分切除による治療の試み: 第84回日本内分泌学会学術総会抄録集 神戸 2011年4月21~23日
- 14) 西川哲男, 松澤陽子, 渡邊隆史, 佐久間一基, 齋藤淳, 大村昌夫: APA組織を用いたACTH刺激前後のアルドステロン/コルチゾール比のin vitroでの検討: 第84回日本内分泌学会学術総会抄録集 神戸 2011年4月21~23日
- 15) (特別企画) 西川哲男, 大村昌夫, 齋藤淳, 松澤陽子: 内分泌性高血圧-今後の展望とわが国のエビデンスの構築に向けて: 第34回日本高血圧学会総会 宇都宮 2011年10月20~22日
- 16) 大村昌夫, 松澤陽子, 齋藤淳, 西川哲男, 牧田幸三, 松井青史, 山口邦雄, 角田幸雄, 笹野公伸: 超選択的ACTH負荷副腎静脈採血診断に基づくアルドステロン産生腺腫の片側副腎部分切除による新たな治療: 第34回日本高血圧学会総会 宇都宮 2011年10月20~22日
- 17) 大村昌夫, 松澤陽子, 齋藤淳, 西川哲男, 牧田幸三, 松井青史: 副腎静脈採血による副腎性二次性高血圧の診断: 第34回日本高血圧学会総会 宇都宮 2011年10月20~22日
- 18) 大村昌夫, 松澤陽子, 齋藤淳, 西川哲男: アルドステロン産生腺腫の高血圧治療と腎機能改善に及ぼす術前因子の検討: 第34回日本高血圧学会総会 宇都宮 2011年10月20~22日
- 19) 西川哲男 原発性アルドステロン症の臨床第20回臨床内分泌代謝Update2011年1月28日札幌コンベンションセンター
- 20) 大村昌夫 牧田幸三 松井青史 西川哲男 副腎静脈採血の現状-超選択的ACTH負荷副腎静脈採血による副腎皮質疾患の診断と治療の革新及び通常副腎静脈法の再評価 難病性副腎疾患シンポジウム 2011年7月2日 東京国際フォーラム
- 21) 大村昌夫 牧田幸三 松井青史 西川哲男 副腎静脈採血法を駆使した副腎皮質疾患の診断と治療-超選択的ACTH負荷副腎静脈採血による副腎皮質疾患の診断と治療の革新及び通常副腎静脈法の再評価 第29回内分泌代謝学サマーセミナー 2011年7月7日 仙台市長陵会館
- 22) 大村昌夫, 牧田幸三, 松井青史, 松澤陽子, 齋藤淳, 西川哲男 副腎静脈採血による副腎性二次性高血圧の診断. 第34回

- 日本高血圧学会総会 2011年10月20日 栃木県総合文化センター
- 23) 大村昌夫, 牧田幸三, 松井青史, 井上淳, 永田真樹, 山口邦雄, 角田幸雄, 笹野公伸, 松澤陽子, 齋藤淳, 西川哲男. 超選択的ACTH負荷副腎静脈採血に基づくアルドステロン産生腺腫の片側副腎部分切除による新たな治療 第34回日本高血圧学会総会 2011年10月20日 栃木県総合文化センター
 - 24) Tetsuo Nishikawa. Are Guidelines really working well for generalists and specialists? International symposium of aldosterone and related substances in hypertension 2013, Sendai on April 27-28, 2013
 - 25) Jun Saito, Masao Omura, Eriko Nara, Yuichi Takashi, Takumi Kitamoto, Mayu Kyohara, Junya Takemoto, Yoko matsuzawa, Tetsuo Nishikawa. The 344C/T polymorphism of the CYP11B2gene in Japanese patients with primary aldosteronism. International symposium of aldosterone and related substances in hypertension 2013, Sendai on April 27-28, 2013
 - 26) Takumi Kitamoto Sachiko Suematsu, Yoko Matsuzawa, Jun Saito, Masao Omura, Tetsuo Nishikawa. Clinical characteristics of Japanese patients with aldosterone-producing adenoma possessing KCNJ5 gene mutations. International symposium of aldosterone and related substances in hypertension 2013, Sendai on April 27-28, 2013
 - 27) Masao Omura, Kohzoh Makita, Seishi Matsui, Jun Inoue, Hiroki Kitoh, Maki Nagata, Kunio Yamaguchi, Yoko Matsuzawa and Tetsuo Nishikawa. We can decide partial adrenalectomy, according to the results of super-selective ACTH-stimulated adrenal vein sampling in patients with primary aldosteronism. The Endocrine society 96th Annual Meeting, San Francisco June 15-18, 2013
 - 28) Masao Omura, Kohzoh Makita, Seishi Matsui, Koshiro Nishimoto, Kuniaki Mukai, Jun Inoue, Maki Nagata, Kunio Yamaguchi, Yoko Matsuzawa, Jun Saito and Tetsuo Nishikawa. Diagnosis and treatment for bilateral aldosterone-producing adenomas. Progress in Primary aldosteronism 3. Carl Friedrich von Siemens Stiftung, Munich, July 3-5, 2013
 - 29) Masao Omura, Jun Saito, Jun Inoue, Maki Nagata, Kunio Yamaguchi, Yukio Kakuta, Yoko Matsuzawa and Tetsuo Nishikawa. Cardiovascular complications in primary aldosteronism. Progress in Primary aldosteronism 3. Carl Friedrich von Siemens Stiftung, Munich, July 3-5, 2013
 - 30) 北本匠, 大村昌夫, 奈良枝里子, 三宅加奈, 早坂愛, 京原麻由, 高士祐一, 竹本潤哉, 松澤陽子, 齋藤淳, 西川哲男. 原発性アルドステロン症合併クッシング症候群の病態と診断法の検討 第22回臨症内分泌代謝update. 2013年1月18日 大宮ソニックシティ
 - 31) 齋藤淳, 大村昌夫, 奈良枝里子, 三宅加奈, 早坂愛, 北本匠, 京原麻由, 高士祐一, 竹本潤哉, 松澤陽子, 西川哲男. 原発性アルドステロン症に合併した非機能性副腎腺腫の診断法とその重要性 第22回臨症内分泌代謝update 2013年1月18日大宮ソニックシティ
 - 32) 大村昌夫 松澤陽子 西川哲男 原発性アルドステロン症での臓器障害合併予測因子と術後高血圧治癒予測因子についての

- 検討. 第110回日本内科学会講演会 2013年4月13日 東京国際フォーラム
- 33) 北本匠, 末松佐知子, 早坂愛, 高士祐一, 京原麻由, 竹本潤哉, 松澤陽子, 大村昌夫, 西川哲男 KCNJ5遺伝子変異を伴うアルドステロン産生腺腫の治療予後に関する検討 第110回日本内科学会講演会 2013年4月13日 東京国際フォーラム
- 34) 大村昌夫, 牧田幸三, 松井青史, 井上淳, 木藤宏樹, 永田眞樹, 山口邦雄, 角田幸雄, 松澤陽子, 齋藤淳, 西川哲男. 超選択的ACTH負荷副腎静脈採血と片側副腎部分切除によるアルドステロン産生腺腫の新たな診断治療法. 第86回日本内分泌学会学術総会 2013年4月25-27日 仙台国際センター
- 35) 松澤陽子, 齋藤淳, 大村昌夫, 西川哲男 超選択的副腎静脈サンプリングによるクッシング症候群診断は有用か? 第86回日本内分泌学会学術総会 2013年4月25-27日 仙台国際センター
- 36) 西川哲男. 「副腎静脈サンプリングの標準化と超選択的AVSの適応」原発性アルドステロン症～診断・治療の問題点～ 第86回日本内分泌学会学術総会 2013年4月25-27日仙台国際センター
- 37) 大村昌夫, 牧田幸三, 松井青史, 井上淳, 永田眞樹, 山口邦雄, 角田幸雄, 上田絢美, 奈良枝里子, 松澤陽子, 齋藤淳, 西川哲男 アルドステロン産生腺腫の術後高血圧緩解率の検討. 第86回日本内分泌学会学術総会 2013年4月25-27日仙台国際センター
- 38) 北本匠 末松佐知子 早坂愛 高士祐一 京原麻由 竹本潤哉 松澤陽子, 齋藤淳, 大村昌夫, 西川哲男. KCNJ5遺伝子変異の有無によるアルドステロン産生腺腫症例の臨床的特徴の検討. 第86回日本内分泌学会学術総会 2013年4月25-27日仙台国際センター
- 39) 松澤陽子, 末松佐知子 齋藤淳, 大村昌夫, 西川哲男. KCNJ5遺伝子変異を有するアルドステロン産生腺腫と、その付着正常副腎の機能に関する比較検討. 第86回日本内分泌学会学術総会 2013年4月25-27日 仙台国際センター

原発性アルドステロン症の効率的スクリーニング法と 新しい病態生理の解析

分担研究者 柴田洋孝 大分大学医学部内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座

【研究要旨】

原発性アルドステロン症 (PA) は高頻度の内分泌性高血圧であり、アルドステロン/レニン比 (ARR) によるスクリーニングは有効である。しかし、ほとんどの症例では降圧薬の影響から偽陽性や偽陰性が多いことが示されている。当施設での薬剤の切り替えによる検討の結果、実際にはほとんどの症例で降圧薬の変更や中止をせずにもARRを測定することでスクリーニングが可能であることが示された。PAの約50~60%を占める特発性アルドステロン症では、肥満者が多く、血清中の脂肪細胞由来因子が副腎培養細胞におけるCYP11B2転写活性を増強する作用があることが示され、その作用が内臓脂肪面積と有意な相関を示した。また、約40~50%を占めるアルドステロン産生腺腫では、腺腫組織中のKCNJ5, ATP1A1, ATP2B3などのイオンチャネル遺伝子の体細胞変異の関与があり、KCNJ5変異は約74%に認め、組織中のCYP11B2やCYP11B1の発現レベルや尿中18-hydroxycortisolとの関連が示された。以上の結果、PAは遺伝因子と肥満などの環境因子の両者が関与しており、ARRの測定を普及させることで効率的に発見できることが示唆された。

A. 平成23年度の成果：原発性アルドステロン症の効率的スクリーニング法

PA診療ガイドライン（日本内分泌学会2009）に準拠して診断されたPA127例と非PA59例（本態性高血圧症6例、非機能性副腎腫瘍47例、サブクリニカルクッシング症候群4例、褐色細胞腫1例、先天性副腎過形成1例）を対象として、血漿アルドステロン濃度と血漿活性レニン濃度の測定によるスクリーニングを行った。さらに、PA28例では、Ca拮抗薬+ α 遮断薬への切り替えを行う前後でARRの検討を行った。

降圧薬の変更や中止を行わなくても、PA群と非PA群ではARR>40のカットオフ値により有意差を認めた。また、当初ARR<40であった7例は、Ca拮抗薬+ α 遮断薬に変更後、4例がARR>40となった。

以上の結果、いかなる降圧薬を内服中であっても、ARR>40を示せばスクリーニング陽性と考えられ、ARR<40の陰性例では、Ca拮抗薬+ α 遮断薬への変更を可能な場合は検討することが有用と考えられた。

B. 平成24年度の成果：特発性アルドステロン症における脂肪細胞由来因子の役割

PAでは本態性高血圧症と比べて、メタボリックシンドロームが多いことが報告された。そこで、PAと診断され、副腎静脈サンプリングにて両側性PA（特発性アルドステロン症：IHA）と診断された121例および非PA81例を対象として、経口食塩負荷尿中アルドステロン排泄量と各種臨床指標との相関を検討した。その結果、尿中アルドステロン排泄量とBMI、腹

囲、空腹時血糖、HbA1cが有意な相関を認めた。各患者血清をヒト副腎皮質由来H295R細胞に添加して、CYP11B2プロモーター活性をルシフェラーゼアッセイにて検討した結果、IHA血清は非PA血清と比べて有意にCYP11B2プロモーター活性を上昇させた。さらに、そのプロモーター活性とCTから計算した内臓脂肪面積は有意な相関を認めた。以上の結果より、IHAにおけるアルドステロン過剰産生は、内臓脂肪由来因子によるCYP11B2発現亢進が関与することが示唆された。すなわち、IHAの病因には肥満や内臓脂肪といった環境因子の関与が示唆された。

C. 平成25年度の成果：アルドステロン産生腺腫におけるKCNJ5, ATP1A1, ATP2B3体細胞変異と臨床的特徴

PAと診断され、副腎静脈サンプリングにて片側性病変と診断し、副腎摘出術が施行された43例を対象として、摘出腺腫組織からDNAを抽出し、最近示されたKCNJ5, ATP1A1, ATP2B3の既報の体細胞変異についてPCRで増幅して塩基配列を確認した。

その結果、43例中32例（74.4%）と高率にKCNJ5変異陽性例を認めた。またKCNJ5変異陽性例では、変異陰性例と比べて、血清K濃度低地、血中および尿中アルドステロン高値、尿中18-hydroxycortisol高値であった。また組織のCYP11B1, CYP11B2の免疫染色の結果では、KCNJ5変異陽性例ではCYP11B2に加えて、CYP11B1の高発現も認めた。KCNJ5変異陽性例では、腺腫組織中のCYP11B1, CYP11B2の高発現の結果、アルドステロンと18-hydroxycortisolの産生が亢進することが示唆された。術前検査で尿中18-hydroxycortisol高値例では、腺腫におけるKCNJ5変異陽性の予測因子となることが示唆された。

D. 結論

1. PAのスクリーニングは、いかなる降圧薬の内服中でも、まずアルドステロンとレニン濃度（活性）を測定することでかなりの症例でスクリーニングが可能であり、境界域や陰性例ではCa拮抗薬への切り替えの後に再検査を行うことが有用である。
2. IHAの病因には、肥満が関与しており、脂肪細胞由来因子による両側副腎におけるCYP11B2発現亢進が関与することが示唆された。
3. APAの病因には、遺伝因子が関与しており、腺腫組織におけるKCNJ5, ATP1A1, ATP2B3などのイオンチャネルの体細胞変異によりCYP11B2やCYP11B1の発現亢進が誘導され、術前の尿中18-hydroxycortisol高値は変異陽性の予測因子となる可能性が示唆された。しかし、これらの遺伝因子の臨床的意義は現時点では不明である。

E. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

- | | |
|-----------|------|
| 1. 特許取得 | 特になし |
| 2. 実用新案登録 | 特になし |
| 3. その他 | 特になし |

原発性アルドステロン症の診断と治療に関する検討

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	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
		国立病院機構京都医療センター	臨床研究センター
	中尾 佳奈子	国立病院機構京都医療センター	内分泌代謝内科
		国立病院機構京都医療センター	臨床研究センター
	立木 美香	国立病院機構京都医療センター	内分泌代謝内科
		国立病院機構京都医療センター	臨床研究センター
	橋本 重厚	福島県立医科大学	腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科
	方波見 卓行	聖マリアンナ医科大学	横浜市西部病院 代謝内分泌内科
	小河 淳	国立病院機構九州医療センター	代謝内分泌内科
	奥村 中	岡崎市民病院	内分泌糖尿病内科
	馬越 洋宜	松山赤十字病院	内科

【研究要旨】

原発性アルドステロン症 (PA) は重要な二次性高血圧であるが、その診断・治療プロセスの詳細は未確立な点が少なくない。本研究では①複数実施が推奨されている機能確認検査の陽性率および何種類が必要か、②機能確認検査により病型診断が可能か、③副腎摘出術後の腎機能悪化の予知因子は何か、の3点につき検討した。その結果、①ARR陽性例での機能確認検査の陽性率が高く、特にARR 1000以上あるいは PAC 250 pg/mL以上の例では、各機能確認検査は高い陽性率を示した。②一側性では両側性と比較し、ACTH負荷後peak PACおよびpeak PAC/F、生食負荷4時間後PACはいずれも有意に高値であった。③PA術後、88.9%でeGFRが低下、37.8%でeGFR<60 mL/min/1.73m²となり、術前eGFR、年齢、服用降圧薬数、ARRが術後腎機能悪化の有意な予知因子であった。以上から、PAの診断における機能確認検査は1種類の検査で十分で、特にARRあるいはPAC高値例では機能検査を省略可能であること、迅速ACTH試験と生食負荷試験はPAの病型診断に有用であること、術前のeGFR低下、年齢、降圧薬数、ARR高値は術後腎機能低下の予知因子であることが示唆された。今後、PAの診療プロセスの更なる向上に役立つと考えられる。

A. 研究目的

原発性アルドステロン症 (PA) は最も頻度の高い二次性高血圧であるため、その診断と治療は高血圧診療で重要な位置をしめる。米国内分泌学会、日本高血圧学会、日本内分泌学会

から診療ガイドラインが発表され、アルドステロンとレニン測定によるスクリーニング、機能確認検査、病型・局在診断がその主要なステップとなっている。本研究では①機能確認検査がいくつ必要か、②PAの病型診断において迅速

ACTH試験や生理食塩水負荷試験（SIT）が有用か、③PAの術後腎機能低下を規定する因子は何か、の3点の解明が目的である。

B. 研究方法

- ①機能確認検査の陽性率と必要検査数に関する検討：ARR陽性の高血圧患者で少なくとも一種類の機能確認検査を実施した120例（Group A）、3種類の機能確認検査を実施した57例（Group B）、副腎静脈サンプリング（AVS）または手術で診断が確定された57例（Group C）において、各機能確認検査の陽性率を検討した。
- ②AVSあるいは手術病理所見に基づき一側性あるいは両側性の病型診断が確定されたPAを対象として、迅速ACTH試験とSITにおける反応性を両群間で比較した。
- ③副腎摘出術を施行された一側性病変のPA45例を対象とし、術後1ヶ月後の腎機能悪化（ $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）の頻度とそれに関わる術前の因子（年齢、BMI、血圧、降圧薬数、血清K、PAC、PRA、ARR、血清Cr、 $eGFR$ ）を解析した。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言及び厚生労働省「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ると共に、ホームページにて研究実施の情報公開を行った。個人情報の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。

C. 研究結果

- ①Groups AとGroup Bではカプトプリル試験（CCT）とフロセミド立位試験（FUT）の陽性率は85%以上であったのに対して、SITの陽性率は65%以下であった。Group Cでも

CCTとFUTの陽性率は90%以上であったが、SITの陽性率は60%であった。3つの機能確認検査を実施したGroup Bにおいて、28/57（49%）は3試験陽性、21/57（35%）は2試験で陽性を示したことから、計84%が2試験陽性でPAの確定診断となった。また、ARRの基礎値と機能確認検査の陽性率との関連を検討した結果、ARR1000以上の群ではARR1000未満の群と比較して、3つの機能確認検査の陽性率は明らかに高値であった。

- ②迅速ACTH試験を実施されたのは61例。ACTH負荷後のpeak PACは、一側性群で $670 \pm 435 \text{ pg/ml}$ 、両側性群で $334 \pm 104 \text{ pg/ml}$ 、ACTH負荷後のpeak PAC/Fは、一側性群で 28.5 ± 19.0 、両側性群で 15.1 ± 5.7 であり、いずれも一側性群で有意に高値を示した。ROC解析では、ACTH負荷後のpeak PACはAUC 0.872であり、Cut-offを403 pg/ml以上とした場合、感度85%、特異度81%、Cut-offを509 pg/ml以上とした場合、感度50%、特異度100%であった。

SITを実施されたのは35例。PAC4hは、一側性群で $293.6 \pm 145.4 \text{ pg/ml}$ 、両側性群で $69.8 \pm 29.2 \text{ pg/ml}$ であり、一側性で有意に高値を示した。ROC解析では、PAC4hはAUC 0.956であり、Cut-offを110 pg/ml以上とした場合、感度86%、特異度100%であった。

- ③45例のPA患者の内、40例（88.9%）で術後に $eGFR$ が低下した。その中で、28例（62.2%）は $eGFR$ が $\geq 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ で非悪化群、17例（37.8%）は $< 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ となり、悪化群と分類された。

ロジスティック解析で術後腎機能悪化に関与する因子を検討した結果、①年齢、②推定高血圧歴（年）、③服用降圧薬数、④ARRの4因子が有意な因子であった。術前の $eGFR$ を調整因子とすると、ARRが術後腎機能悪化を予知す

る独立因子であった。術後腎機能悪化を予知する因子のカットオフ値をROC解析で求めた結果、術前eGFRは76.9 mL/min/1.73m²、降圧薬数は3種類、ARRは3050であった。

D. 考察

- ①CCTとFUTはいずれのグループでも同様の高い陽性率を示し、特に、ARR基礎値が1000以上あるいはPACが250pg/ml以上の場合はほぼ全例で陽性を示した。このことから、機能確認検査は必ずしも2検査は必要なく、1検査で十分で、起立性低血圧などの副作用が少ない点からCCTが第一選択になると考えられた。
- ②ACTH負荷後PAC、ACTH負荷後PAC/Fともに一側性群と両側性群の間に有意差を認めたことから、いずれも病型診断に有用であることが示唆された。また、SITでも負荷4時間後のPACが一側性群と両側性群の間に有意差を認め、病型診断に有用であることが示唆された。
- ③PAの副腎摘出術後、約38%の例でeGFRが<60mL/min/1.73m²に悪化し、術前の患者年齢、高血圧の推定罹病期間、高血圧の重症度（服薬降圧薬数）、ARRが腎機能悪化に寄与する因子であることが示され、特にARRが独立した規定因子であった。即ち、アルドステロン過剰の程度が高く、高血圧が重症な例ほど、術後の腎機能が低下すると考えられる。ROC解析に基づき、術前eGFRが80以下、ARRが3000以上、あるいは降圧薬を3種類以上服用している例では、術後の高血圧や低カリウム血症の改善に拘わらず、腎機能が一定程度悪化することを予測しておく必要があり、患者への十分なICが必要である。更に、これらを予防するためにPAの早期診断と治療が必須であると考えられた。

E. 結論

- ①ARR陽性の高血圧例、特にARR1000以上またはPAC 250以上の場合は、現在推奨されている2検査ではなく1検査で良いことが示唆された。
- ②迅速ACTH試験、SITはPAの病型診断に有用である。機能確認検査で病型を推定することにより、AVSを積極的に行うべき症例の選択に活用できる可能性が考えられる。
- ③PA術後にはeGFR低下を高率に認め、術前eGFR、年齢、降圧薬数、ARRがその予知因子になる。
以上の結果は、今後、機能確認検査、局在診断法を含めたPA診療プロセスの標準化と向上に役立つと考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
1. Nanba K, Tamanaha T, Naruse M, et al. Confirmatory testing in primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 2012 ; 97 (5) :1688-94.
2. Rossi GP, Barisa M, Naruse M, et al. The Adrenal Vein Sampling International Study (AVIS) for identifying the major subtypes of primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97 (5) :1606-14.
3. 成瀬光栄, 難波多挙, 立木美香, 他. 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.2012; 29 (2) :94-100
4. 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* 2013; 50 (8) : 1367-70.
5. 成瀬光栄, 立木美香, 難波多挙, 他. 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*2013 ; 20 (8) ; 13-9.
 6. Rossi GP, Auchus RJ, Naruse M, et al. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. *Hypertension*. 2014;63(1):151-60.
2. 学会発表
 1. Nanba K, Tamanaha T, Nakao K, Naruse M, et al. Comparison of clinical characteristics between elderly and younger patients with primary aldosteronism, 37th Meeting of the International Aldosterone Conference, Boston, USA, 2011.6月
 2. Naruse M、Diagnosis and treatment of primary aldosteronism in Japan、PUMCH Clinical Endocrinology and Metabolism Forum, PCEMF 2011、北京、中国、2011.6月
 3. 成瀬光栄、PHAS-J研究班、PHAS-J2研究班、わが国の高血圧における原発性アルドステロン症(PA)の実態調査研究(PHAS-J)および学会ガイドラインに基づく診断と効果的な薬物療法の確立に関する研究(PHAS-J2)、第65回国立病院総合医学会、2011.10月
 4. Naruse M, Clinical guidelines and reality in primary aldosteronism, 27th Meeting of the International Society of Hypertension, Beijing, China, 2011.11月
 5. 成瀬光栄, 大谷すみれ, 宮崎康, 他。国立病院機構(NHO)ネットワークを活用したPAに関する研究、第21回臨床内分泌代謝Update、2012.1月
 6. 成瀬光栄, 難波多挙, 中尾佳奈子, 他. (シンポジウム) 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. 第24回日本内分泌外科学会総会. 2012.6月
 7. Naruse M, Miyazaki Y, Tanaka M, et al. Effect of different means of case detection and institution and bias on the prevalence of primary aldosteronism: Prospective Multi-Center Study of National Hospital Organization in Japan. International 39th Aldosterone Conference 2013. San Francisco, USA. 2013.6月
 8. Naruse M, Nishikawa T, Yanase T, et al. Diverse diagnostic process and criteria of primary aldosteronism: Summary of the experts' opinion in 2012. International 39th Aldosterone Conference 2013. San Francisco, USA. 2013.6月
 9. Naruse M, Miyazaki Y, Tanaka T, et al. Prevalence of primary aldosteronism depends on the means of case detection: prospective multi-center study of National Hospital Organization in Japan (PHAS-J2). ENDO2013. San Francisco, USA. 2013.6月
 10. Nanba K, Sawai K, Tsuiki M, Naruse M. Clinical and histopathological manifestation of KCNJ5 mutations in primary aldosteronism. ENDO2013. San Francisco, USA. 2013.6月
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得

第5344467号 (発明者) (登録日平成25年8月23日) 発明の名称: 『アルドステロン用計算尺及びその使用方法』
 2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

**(5) GC 抵抗症の病態理解のための
GC 作用機構の研究**

骨格筋量・筋力制御におけるグルコルチコイドと そのレセプターの意義に関する研究

分担研究者 田中 廣壽 東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 准教授
研究協力者 吉川 賢忠 東京大学医科学研究所附属病院 助教
研究協力者 清水 宣明 東京大学医科学研究所 特別研究員
研究協力者 丸山 崇子 東京大学医科学研究所 学術支援専門職員

【研究要旨】

グルコルチコイド (GC) 作用の共通のプラットフォームとして機能するGCレセプター (GR) はすべての組織に発現している。したがって、GC-GR系の多組織にわたる多彩な作用の分子基盤として標的遺伝子の組織特異的な発現制御が想定される。そこで、骨格筋をモデルに、GR応答性遺伝子を同定してそれらの役割を明らかにし、標的臓器におけるGRの意義を理解することをめざした。新規標的遺伝子REDD1とKLF15遺伝子産物は、mTOR活性抑制、atrogin-1、MuRF1ユビキチンリガーゼ遺伝子発現亢進、などによってGCによる同化抑制と異化作用の基盤となっていることがわかった。骨格筋GR遺伝子破壊マウスではこれらの遺伝子発現、筋萎縮はGCによって誘導されなかった。すなわち、骨格筋において、GCは、GR標的遺伝子の協調的な組織特異的な発現調節を介して骨格筋量を精緻に制御していることが示された。

A. 研究目的

グルコルチコイド (GC) は広範な組織に対して影響を及ぼす生命維持に必須のステロイドホルモンであり、その分泌・代謝・シグナル伝達の異常は様々な病態と密接に関連する。また、GCは臨床医学の広範な領域において主要な治療薬としての位置を占めているが、その多臓器において多岐にわたる副作用の根本的解決の糸口は見出されていない。

多様なGC作用の共通のプラットフォームとして機能するグルコルチコイドレセプター (GR) はすべての組織に発現している。したがって、GC-GR系の多組織にわたる多彩な作用の分子基盤として標的遺伝子の組織特異的な発現制御が想定されている。これまでにGR

量、リガンドの細胞内代謝 (不活性化)、転写共役因子の組織特異的な発現、ヒストンクロマチンレベルにおける遺伝子の修飾、などのメカニズムが組織特異的なGC応答性の制御に関して提唱されている。しかし、いずれか単独のみでは複雑なホルモン応答のコントロールには不十分であり、複数の調節系が精緻にGCに対する応答を制御し、細胞の合目的な応答や恒常性維持につながっているものと推測されるが実態は未解明である。

そこで、GR応答性遺伝子発現制御を包括的に理解するため、標的臓器におけるGR応答性遺伝子を同定し、それらの役割を明らかにすることを目的とした。また、それらの遺伝子の組織特異的な発現調節機構を究明することとした。

以上を踏まえ、骨格筋をモデルに、GR標的遺伝子同定からその機能を解析し、GC作用とGR機能の本態に迫ることをめざした。

B. 研究方法

- 1) GC筋萎縮モデルはラットにデキサメタゾンDEX 600 μ g/kg体重を腹腔内注射することにより作成した。腓腹筋、ヒラメ筋を採取し、RNA、タンパク、クロマチン免疫沈降法、組織学的解析に用いた。なお、標的遺伝子の同定は既報のごとく行った。
- 2) GR応答性遺伝子発現はGRE-luciferase遺伝子を用いたレポーターアッセイにより、内因性GC応答性遺伝子のmRNA発現はリアルタイムPCR法によった。
- 3) GRの標的遺伝子プロモーターとの相互作用はクロマチン免疫沈降法によって解析した。
- 4) ラット骨格筋の病理組織学的解析、免疫染色は既報のごとく行った。
- 5) 骨格筋特異的GR遺伝子破壊マウスGRmKOの作成は、Schuetz博士より供与されたGRfloxマウスと α MHC-Creマウスを交配させて作成した。

(倫理面への配慮)

動物実験は所属施設の基準に従った。

C. 研究成果

ラット骨格筋におけるGC-GR系の標的遺伝子を探索し、既知の標的遺伝子であるMuRF1、myostatinとともに、REDD1、KLF15を新たにGC-GR系標的遺伝子として同定した。KLF15は、分岐鎖アミノ酸BCAA分解に関わるBCAT2、筋萎縮関連遺伝子atrogin-1、MuRF1遺伝子のmRNA発現を転写レベルで増加させた。以上から、GC-GR系は多くの標的遺伝子

発現を介して、mTOR抑制とプロテアソーム依存性タンパク分解により筋の異化を亢進することが示唆された。

ドイツ癌研究所Schuetz博士より供与されたGRfloxマウスと α MHC-Creマウスを交配させて作成した。マウスは正常に生まれ、寿命も野生型と変わらなかった。体重はGRmKOでやや重かった。骨格筋重量はGRmKOで有意に重かった(図1)。GRmKOではIIB型速筋線維が著明に肥大していた(図2)。

ステロイド筋症モデル作成後、各筋をとりだし、各遺伝子のmRNA量を測定した結果、GRmKOでは萎縮関連遺伝子発現には変化がなかった。骨格筋重量測定の結果からも、dexamethasone投与後にもかかわらずGRmKOでは減少しておらず、ステロイド筋症は骨格筋GRを介して発生するものと考えられた。

ステロイド、尾部懸垂、除神経による筋萎縮モデルを作成し、長母指伸筋(EDL)、ひらめ筋、腓腹筋の重量を比較した。尾部懸垂モデルではGRmKOにおいて萎縮の程度が軽くなる傾向が認められたが、除神経モデルではf/fとGRmKOに差を認めなかった(図3)。

D. 考察

グルココルチコイドによる筋萎縮はGC-GR系を介した多くの遺伝子の協調的な発現増強によって起こるものと考えられる。それらの遺伝子産物は、mTOR抑制によるタンパク合成の低下とE3リガーゼ活性上昇によるユビキチンプロテアソーム系の活性化を介して筋萎縮に至る。ここで、mTOR活性化によってGR機能が抑制され、GRとmTORの間には相互に排他的な相互作用が存在することが確認された。つまり、十分な栄養が摂取された場合、そのインスリンなどを介したセンシングによって異化径路が上流で抑制され、ただちに栄養貯留一同等に

適した環境にスイッチされる。かかる仕組みは、動物の食に対する適応機構の一端を示すものかもしれない。医学的には、本研究成果はGC筋萎縮の治療法を開発する上でブレークスルーを与えるものである。とくに、GRmKOを用いた検討から、通常摂食下においてもGCは骨格筋異化作用をドライブしていることが示唆され、生体代謝の恒常性維持におけるGC-GR経路の新しい意義を検証する契機となる。

E. 結論

ステロイド筋症はステロイドの骨格筋GRを介した遺伝子ネットワークの発現調節によって起こる。骨格筋GRはステロイド筋症以外の筋萎縮においても関与している可能性がある。GR標的遺伝子の同定とその機能解析、そして組織特異的発現制御機構解明によってGC作用の全貌が明らかになるものと思われる。

F. 健康危険情報

とくになし。

G. 研究発表

1. 雑誌発表論文

1. Shimizu N, Yoshikawa N, Ito N, Maruyama T, Suzuki Y, Takeda S, Nakae J, Tagata Y, Nishitani S, Takehana K, Sano M, Fukuda K, Suematsu M, Morimoto C, Tanaka H
Crosstalk between Glucocorticoid Receptor and Nutritional Sensor mTOR in Skeletal Muscle
Cell Metab. 13(2):170-82, 2011
- Mu SY, Shimosawa T, Ogura S, Wang H, Uetake Y, Kawakami-Mori F, Marumo T, Yatomi Y, Geller DS, Tanaka H, Fujita T
Epigenetic modulation of the renal β -adrenergic-WNK4 pathway in salt-sensitive

hypertension

Nat Med 17 (5):573 - 580, 2011

Toyokawa G, Cho H-S, Iwai Y, Yoshimatsu M, Takawa M, Hayami S, Maejima K, Shimizu N, Tanaka H, Tsunoda T, Field H, Kelly J, Neal D, Ponder B, Maehara Y, Nakamura Y, and Hamamoto R

The histone demethylase JMJD2B plays an essential role in human carcinogenesis through positive regulation of cyclin-dependent kinase 6

Cancer Prev Res 4(12):2051-61, 2011

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. 2012;7(12):e52522.

2. 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. 2012;18(22):6326-38.
3. 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
4. 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

5. 田中廣壽. mTOR. 炎症と免疫. 20巻3号, 323-325, 2012
 6. 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
 7. 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
 8. 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
 9. 清水宣明, 田中廣壽. 加齢に伴う骨格筋量・筋力低下におけるグルココルチコイドシグナルの意義の究明. 28:83-91, 2013.
 10. 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(3):341-344, 2013.
 11. 松宮遼, 清水宣明, 吉川賢忠, 丸山崇子, 田中廣壽. ステロイドミオパチーの診断と治療. リウマチ科. 49(4)463-470, 2013.
2. 学会発表
 1. 清水宣明, 吉川賢忠, 丸山崇子, 田中廣壽
骨格筋におけるステロイドホルモンシグナルと栄養シグナルのクロストーク
日本ケミカルバイオロジー学会 第6回年会2011年5月23-25日 (東京)
 2. 田中廣壽
ゲノムワイドアプローチによるグルココルチコイド作用の解析
CKDと心血管イベントExpert Meeting VI
2011年7月 (東京)
 3. 清水宣明, 吉川賢忠, 丸山崇子, 田中廣壽
骨格筋におけるグルココルチコイドシグナルと栄養シグナルのクロストーク
第19回日本ステロイドホルモン学会学術集会
2011年11月26日 (福岡)
 4. 松宮遼, 清水宣明, 吉川賢忠, 丸山崇子, 馬艶霞, 森本幾夫, 田中廣壽
骨格筋におけるグルココルチコイドによるREDD1とKLF15遺伝子発現調節機構
第19回日本ステロイドホルモン学会学術集会
2011年11月26日 (福岡)
 5. Noriaki Shimizu, Noritada Yoshikawa, and Hirotooshi Tanaka
Crosstalk between hormonal and nutritional sensing in skeletal muscle.
Keystone Symposia , Nuclear Receptor Matrix: Reloaded、Keystone, Colorado, 米国, 平成24年4月15日-20日
 6. 田中廣壽. 骨格筋におけるグルココルチコイドシグナルと栄養シグナルのクロストーク. 第66回 日本栄養食糧学会, 仙台, 平成24年5月18日-20日
 7. 田中廣壽. 骨格筋萎縮の分子機構. 第30回日本骨代謝学会、東京, 平成24年7月19日-21日
 8. Hirotooshi Tanaka, Noriaki Shimizu, Noritada Yoshikawa, and Takako Maruyama. Tissue-specific action of glucocorticoids. Molecular Medicine Conference 2012, バンコク、タイ、平成24年12月18日-23日
 9. Shimizu N, Yoshikawa N, Maruyama T, Kuribara A, Matsumiya R, Tanaka H
Physiological Regulation of Skeletal Muscle Mass via Glucocorticoid Receptor. Alpbach, Austria, 平成25年4月4日.
 10. 田中廣壽. ステロイド筋症-基礎と臨床. 第5回筋炎ワークショップ、東京, 平成25

年9月14日

11. 田中廣壽.骨格筋研究の新展開, 第25回神奈川腎懇話会 (KKC) , 横浜, 平成25年9月18日
12. 田中廣壽. これからのリウマチ膠原病診療とステロイド. 第30回城南リウマチ研究会.東京, 平成25年11月9日
13. 田中廣壽. 生体代謝調節における骨格筋GRの役割. 第21回日本ステロイドホルモン学会学術集会. 大阪, 平成25年11月16日
14. 田中廣壽. 骨格筋研究とその将来展望-ステロイド筋症を中心に. 第20回徳島骨代謝研究会. 徳島. 平成25年11月21日
田中廣壽. Molecular Mechanism for Muscle Volume Regulation and Its Physiological Significance. 第7回骨・軟骨フロンティア. 東京. 平成25年11月30日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

図1 GRmKO成長曲線(A)と外観(B)

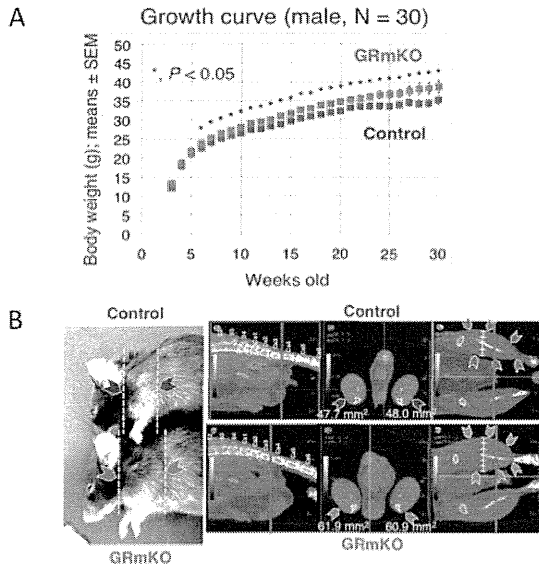


図2 GRmKO腓腹筋の免疫組織学的解析

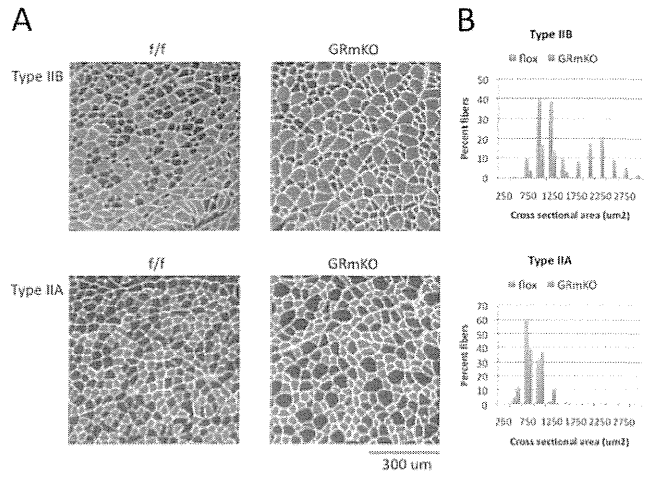
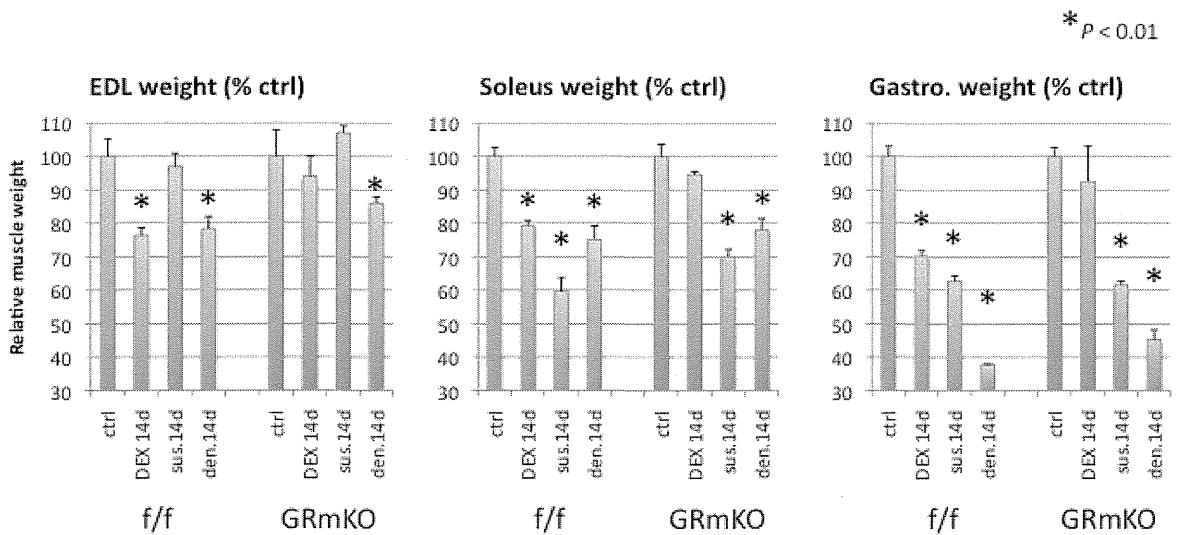


図3 ステロイド (DEX), 尾部懸垂(sus), 除神経(den)各筋萎縮モデルにおける各筋の湿重量



**(6) その他の副腎腫瘍の成因や病態
に関する研究**