

遺伝子異常による原発性アルドステロン症に関する研究

研究分担者 西本 紘嗣郎 埼玉医科大学国際医療センター泌尿器腫瘍科准教授

研究要旨

本邦における「遺伝子異常による原発性アルドステロン症(家族性原発性アルドステロン症、重症特発性アルドステロン過剰症、あるいは小児期・思春期発症の原発性アルドステロン症)の実態調査」を開始した。すなわち、遺伝学的検査方法の一部を確立した。さらに google form を用いて次調査を行っている。

A. 研究目的

原発性アルドステロン症は、副腎からの過剰なアルドステロンが産生により、高血圧となる疾患である。過剰なアルドステロンは全身の血管に直接働き炎症やリモデリングを引き起こす。高血圧や血管の異常は、高頻度に脳卒中や腎不全などの臓器障害を合併させる (Funder, J.W. et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab, 2016. **101**(5): 1889-916.)。したがって、原発性アルドステロン症の治療では、降圧だけでは不十分であり、アルドステロン過剰の制御が重要となる。

原発性アルドステロン症は、主にアルドステロン産生腺腫、特発性アルドステロン症、および家族性アルドステロン過剰症に分類される。家族性アルドステロン過剰症はさらに1-4型に分類される (FH 1-4)。FH 1はアルドステロン合成酵素 (CYP11B2) とコルチゾールの合成酵素 (CYP11B1) のキメラ遺伝子が原因となる (Ise, T. et al. A chimeric CYP11B1/CYP11B2 gene in glucocorticoid-insuppressible familial hyperaldosteronism. Clin Endocrinol (Oxf), 2001. **55**(1): 131-4. Yokota, K. et al., Japanese family with glucocorticoid-remediable aldosteronism diagnosed by long-polymerase chain reaction. Hypertens Res, 2001. **24**(5): 589-94.)。この遺伝子産物は、プロモーター領域が CYP11B1 で、発現領域が CYP11B2 であるため、通常コルチゾールが産生される副腎側状層 (副腎皮質で最も広い領域) から過剰なア

ルドステロンが産生される。FH 2、FH 3、および FH 4 はそれぞれ chloride voltage-gated channel 2 (*CLCN2*)、potassium inwardly rectifying channel subfamily J member 5 (*KCNJ5*)、および calcium voltage-gated channel subunit α 1H (*CACNA1H*) の生殖系列細胞の遺伝子変異が原因となる。さらに、てんかん発作と神経学的異常を伴う原発性アルドステロン症 (primary aldosteronism with seizures and neurologic abnormalities [PASNA], calcium voltage-gated channel subunit α 1D [*CACNA1D*] 生殖系列細胞の遺伝子変異が原因) (Pinggera, A. et al. CACNA1D de novo mutations in autism spectrum disorders activate Cav1.3 L-type calcium channels. Biol Psychiatry, 2015. **77**(9): 816-22.)も報告されている。FH1-4 および PASNA は小児期・思春期発症かつ重症であることが多い。

本研究では、本邦における「遺伝子異常による原発性アルドステロン症(家族性原発性アルドステロン症、重症特発性アルドステロン過剰症、あるいは小児期・思春期発症の原発性アルドステロン症)の実態調査」を行うことを目的とする。具体的な目的は以下の4つである。

目的 1 「遺伝子異常による原発性アルドステロン症 (家族性原発性アルドステロン症、重症特発性アルドステロン過剰症、あるいは小児期・思春期発症の原発性アルドステロン症)」の診断法を確立する。

目的 2 「遺伝子異常による原発性アルドステロン症 (家族性原発性アルドステロン症、重症特発性アルドステロン過剰症、あるいは小児期・思春期発症の原発性アルドステロン症)」の実態調査: 一次調査を行い、後、対象

となる患者には、二次調査を行う。

目的 3 「家族性原発性アルドステロン症、重症特発性アルドステロン過剰症、あるいは小児期・思春期発症の原発性アルドステロン症」の確定診断を行う。

目的 4 「家族性原発性アルドステロン症、重症特発性アルドステロン過剰症、あるいは小児期・思春期発症の原発性アルドステロン症」の診断基準を策定する。

B. 研究方法

実態調査を行うためには、遺伝子異常による原発性アルドステロン症(家族性原発性アルドステロン症、重症特発性アルドステロン過剰症、あるいは小児期・思春期発症の原発性アルドステロン症)を確定診断するための検査法の確立が必要である。具体的には、*YP11B2* と *CYP11B1* のキメラ遺伝子、*CLCN2*、*KCNJ5*、*CACNA1H*、*CACNA1D* 各遺伝子の解析方法(遺伝学的検査方法)を確立する。

実態調査の一次調査は google form を用いる。診断未定の症例は上記の遺伝学的検査を用いて確定診断する。

以上の結果を参照して、遺伝学的検査法の適応、およびそれを用いた診断の診断基準を策定する。

(倫理面への配慮)

埼玉医科大学国際医療センターおよび慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認(承認番号 20170131)を得て行っている。

C. 研究結果

遺伝子異常による原発性アルドステロン症(家族性原発性アルドステロン症、重症特発性アルドステロン過剰症、あるいは小児期・思春期発症の原発性アルドステロン症)を確定診断するための遺伝学的検査の一部を既に確立した。

日本内分泌学会、日本内分泌外科学会、日本高血圧学会、日本小児内分泌学会、および日本小児腎臓病学会に実態調査(一次調査)を依頼した。現時点で 87 名の評議員より回答を得ている。すでに、我が国においても遺伝子異常による原発性アルドステロン症(家族性原発性アルドステロン症、重症特発性アルドステロン過剰症、

あるいは小児期・思春期発症の原発性アルドステロン症)」が存在することを明らかになっている。

D. 考察

遺伝子異常による原発性アルドステロン症(家族性原発性アルドステロン症、重症特発性アルドステロン過剰症、あるいは小児期・思春期発症の原発性アルドステロン症)」の遺伝学的検査が確立し、また我が国における実態が明らかになると期待される。最終的には診断基準を策定を目指す。

E. 結論

本邦における「遺伝子異常による原発性アルドステロン症(家族性原発性アルドステロン症、重症特発性アルドステロン過剰症、あるいは小児期・思春期発症の原発性アルドステロン症)」の実態調査を開始した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし