

家族性原発性アルドステロン症などに関する研究

西本紘嗣郎 埼玉医科大学 医学部・准教授

研究要旨

本邦における「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」の一時調査により、3家系の症例がこれらの疾患の候補であった。

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。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である。

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。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 $\alpha 1H$ （*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 $\alpha 1D$ [*CACNA1D*] 生殖系列細胞の遺伝子変異が原因）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。

現在われわれは、本研究班の事業の一環として、本邦における「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」を実施するための準備を進めている。一次調査として全国の施設に通院している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、小児期・思春期発症の原発性アルドステロン症、および、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の有

無と人数を収集する予定である。その後は、二次調査として、実際の患者の原発性アルドステロン症の遺伝学的診断を行う。しかしながら、現時点で信頼性の高い遺伝学的診断の方法は確立していない。

FH1 - 4 および PASNA の遺伝学的診断法が確立すれば、これらの患者の早期発見および治療が行えるだけでなく、これらの患者の難病指定をめざす政策研究に発展させられることから、本研究の実施は、臨床的かつ社会的な意義が大きい。

本研究では FH1 - 4 および PASNA の遺伝学的診断法を確立することも目的とする。

B. 研究方法

これらの症例に SIMC-Uro ID (埼玉医科大学国際医療センター泌尿器腫瘍科で付与する研究用の ID) を付与し、慶應義塾大学小児科学教室と関西医科大学泌尿器科に症例の SIMC-Uro ID を email にて伝える。

各施設は、先行研究で使用した DNA の残余の一部を、それらのチューブに SIMC-Uro ID を付記してから、公益法人かずさ DNA 研究所 (担当者: 小原収 [副所長、兼、ゲノム事業推進部長]) に送付する。公益法人かずさ DNA 研究所により *CYP11B2* と *CYP11B1* のキメラ遺伝子、*CLCN2*、*KCNJ5*、*CACNA1H*、*CACNA1D* の遺伝子異常を確実に、かつ、一度に検出できる次世代シーケンサーによる遺伝子パネル検査 (FH パネル) のデザインを行う。なお、*CLCN2*、*KCNJ5*、*CACNA1H*、および *CACNA1D* のデザインは容易であるが、*CYP11B2* と *CYP11B1* のキメラ遺伝子の検出を行うためのシーケンスのデザインには、公益法人かずさ DNA 研究所における長年の経験が重要と考えられる。公益法人かずさ

DNA 研究所において上記の試料 (DNA) を FH パネルにより解析する。その解析結果を先行研究の結果と比較して FH パネルの有用性について確認する。FH パネルの有用性の確認後、全国調査により FH1 - 4 および PASNA が疑われた症例の解析を行い、本邦の本疾患の実態や罹患率を明らかにする。

(倫理面への配慮)

本研究の概要については慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認済みである (20170131)。さらに、遺伝学的診断方法については埼玉医科大学国際医療センター倫理委員会による承認後、慶應義塾大学医学部と関西医科大学附属病院において、分担施設としての倫理申請を行う。

先行研究により、FH 1 と診断されている慶應義塾大学の症例とその家族、および FH 3 と診断されている関西医科大学の症例とその家族から、説明文書に基づき十分に説明を行った上で、本研究への参加について、文書にて同意を得る。

C. 研究結果

実態調査: 本邦の実態調査により、3 家系の症例が「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」の候補であることが判明した。

FH パネル: 慶應大学医学部と関西医科大学の症例において矛盾の無い解析結果が示された。

D. 考察

実態調査により、本邦においても「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」は稀であることが判明した。さらに、FHパネルは有用性が高いことが示された。今後実態調査で疑われた症例に FH パネルによる解析を行い、本疾患の診断法を確立するとともに、本邦における本疾患の実態を明らかにすることにより、これらの疾患が難病指定の対象となることを示すことが可能であると考ええる。

3. その他

なし

E. 結論

「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」の実態調査によりこれらが本邦においても希少かつ難治性であることが判明した。さらに、FHパネルが有用性の高い方法であることも判明した。

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（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし