

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K18003

研究課題名（和文）機能性副腎腫瘍のゲノム・エピゲノム解析とAIによる新規診断法の確立

研究課題名（英文）Genomic and epigenomic analysis and novel AI-based diagnostics for of functional adrenal tumors

研究代表者

米谷 充弘 (Kometani, Mitsuhiro)

金沢大学・附属病院・准教授

研究者番号：80613752

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：機能性副腎腫瘍（FAT）は、ホルモン過剰産生により種々の合併症を高頻度に引き起こし、ホルモン過剰の是正が治療目標である。さらに、画像検査のみで良悪性を確実に鑑別する方法は確立されていない。本研究では、ステロイドホルモン産生抑制を目的とした内科的治療と、副腎腫瘍に対する新たな診断法の確立を目的とした。FATで最も頻度の高い原発性アルドステロン症（PA）において、遺伝子変異がDNAメチル化に影響を及ぼし、ホルモン過剰を引き起こす可能性を明らかにした。また、FATに関するさまざまな解析を行い、その臨床的特徴を明らかにし、さらにAIの活用がPAや副腎腫瘍の機能診断に有用な手法となる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ステロイドホルモンを過剰産生する機能性副腎腫瘍は、比較的頻度の高い病態である。さらに、ホルモン過剰により高血圧、糖尿病、骨粗鬆症や臓器障害など様々な合併症を高頻度に引き起こす。また確定診断に、多くの時間と検査を要するという課題がある。本研究では、副腎腫瘍に対するゲノム・エピゲノム解析とともに、さまざまな臨床情報を組み合わせた解析を行い、機能性副腎腫瘍の基礎的・臨床的特徴を明らかにした。さらに、診断においてAI活用の可能性も導出した。これらの成果が、今後の副腎腫瘍の新たな診断および治療法の構築に有用な情報となる。

研究成果の概要（英文）：Functional adrenal tumours (FAT) frequently cause various complications due to steroid hormone overproduction, and correction of the hormone excess is a therapeutic goal. Furthermore, no method has been established to reliably differentiate between benign and malignant tumours by imaging studies alone. The aim of this study was to establish medical treatment to suppress steroid hormone production and a new diagnostic method for adrenal tumours: in primary aldosteronism (PA), the most frequent form of FAT, genetic mutations could affect DNA methylation and cause hormone excess. . Various analyses on FAT were also performed to identify its clinical features, and further suggested that the use of AI could be a useful method for the functional diagnosis of PA and adrenal tumours.

研究分野：内分泌学

キーワード：機能性副腎腫瘍 ゲノム解析 エピゲノム解析 人工知能

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

機能的副腎腫瘍 (FAT) に関して臨床上重要な点は 2 点存在する。1 点目は、ステロイドホルモン過剰産生により高血圧、糖尿病、骨粗鬆症や臓器障害など様々な合併症を高頻度に引き起こす点である。FAT の原因の多くは良性の副腎腺腫が原因であり、腫瘍に対する治療よりも、ホルモン過剰を是正することが治療目標となる。2 点目は、FAT は副腎腺腫のみならず副腎癌も原因となるが、画像検査のみで良悪性を確実に鑑別する方法は知られておらず、また副腎癌に対する有効な治療薬は少ない。副腎癌の予後は、治療切除例でも 5 年生存率は約 40% であり、非治療切除例では約 5% しかなく、多くの副腎癌が診断時に根治手術不能例が多いことを考慮すると非常に予後は悪い。また副腎癌は悪性腫瘍の中で 0.02% を占めるにすぎず、診断法および治療法の開発が進んでいないというのが現状である。現在、FAT に対しては原則手術加療しかなく、手術加療が困難な症例に対して、副腎腺腫におけるステロイドホルモン産生抑制を目的とした内科的治療の確立と、副腎癌に対する新たな診断法の確立が望まれている。

申請者らは、これまでステロイドホルモン産生機構における遺伝子のエピジェネティック制御、特に DNA メチル化による遺伝子発現調節の関与に関して研究を行ってきた。その結果、ステロイドホルモン合成酵素遺伝子であるアルドステロン合成酵素遺伝子 CYP11B2 およびコルチゾール合成酵素遺伝子 CYP11B1 は非常に近接して存在しているが、各々の転写開始点上流のプロモーター領域にメチル化のターゲットサイトとなる CpG 領域が存在することを見出した。

さらに、その CpG 領域は、cAMP response element binding protein (CREB) などの転写因子の結合部位の周辺に多く存在していた。申請者らは、臨床検体を用いて、アルドステロン産生腫瘍 (APA) において、CYP11B2 の遺伝子発現が有意に亢進し、またメチル化部位も有意に低メチル化状態であることを証明し、腫瘍からのアルドステロン産生に CYP11B2 のメチル化が関与している可能性を示した (Takeda Y, Kometani M, et al. J Am Heart Assoc. 7:10, 2018.)。申請者らは同様にコルチゾール産生腫瘍 (CPA) においても CYP11B1 が低メチル化傾向にあることを明らかにした。さらに、CPA においては、CREB のリン酸化を促進する PRKACA 遺伝子や GNAS 遺伝子変異を有する CPA においては、活性型 CREB が CYP11B1 をより低メチル化状態に誘導する可能性を明らかにし、ゲノム変異とエピゲノム変異が関連していることを明らかにした。(Kometani M, et al. Sci Rep. 7:11205, 2017.)

2. 研究の目的

本研究の目的は、FAT において、次世代シーケンサーを用いたゲノム解析により新規体細胞変異を同定すること、さらにエピゲノム解析を加えることで、FAT に関するゲノム・エピゲノム情報の網羅的な解析を実施し、FAT におけるステロイドホルモン過剰産生機構と腫瘍発生・進展の分子機構を明らかにすることである。その解析から、特にエピゲノムに着目したホルモン産生抑制、もしくは腫瘍進展抑制のターゲットになる分子機構を見出し、創薬開発につなげていく。

さらに本研究では AI による深層学習技術を用いて、FAT を解析する。副腎腫瘍は血液検査や画像検査でも良悪性を確実に鑑別する方法は知られておらず、病理診断においても鑑別が困難なことが多い。臨床情報、画像情報とゲノム・エピゲノム情報を統合して AI を用いて、新たな機能的・良悪性の診断法の確立につなげる。

3. 研究の方法

1) 次世代シーケンサーを用いた FAT の遺伝子変異の解析

FAT 検体を用いて、次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析を行う。エクソーム解析で候補遺伝子を明らかにしたのち、サンガーシーケンス法で確認する。

2) マイクロアレイ法を用いたゲノムワイド網羅的な DNA メチル化解析

FAT および付随副腎から抽出した DNA を用いて、DNA メチル化アレイによる網羅的解析を行う。FAT と付随副腎間で遺伝子ごとの DNA メチル化状態を算出する。さらに FAT および付随副腎の RNA を抽出し、マイクロアレイによる網羅的な発現解析を行う。DNA メチル化状態と発現量を比較して、正もしくは負の相関を示す遺伝子を抽出する。抽出された遺伝子に関しては、副腎腫瘍細胞株 H295R 細胞を用いて、脱メチル化剤を添加の上、脱メチル化による遺伝子発現の変化を解析し、確認する。

3) パイロシーケンス法を用いた特定ゲノム領域の DNA メチル化解析および H295R 細胞を用いた DNA 脱メチル化誘導研究

マイクロアレイ法により抽出した遺伝子に関して、パイロシーケンス法を用いて、ターゲット遺伝子の CpG 領域毎の DNA メチル化状態を解析する。また CpG 領域と転写因子結合部位の関連を評価する。

4) 遺伝子変異解析と DNA メチル化解析の結果を用いた、ゲノム・エピゲノムの関連解析

ゲノムおよびエピゲノム解析から得られた結果の相関に関して解析を行う。さらにゲノム・エ

ピゲノム解析を臨床的特徴の関連に関して検討する。

5) ゲノム・エピゲノム情報と臨床情報や画像・病情報情報を統合し、人工知能(AI)による深層学術技術を用いた解析

臨床情報とともに、ゲノム・エピゲノム情報、免疫染色も含めた病理学的情報などを特徴量として、FATの機能性や良悪性の診断システムを構築する。さらには、臨床的に重要な課題である副腎腫瘍の良悪性の判定に対して、事前事象血液検査などの臨床情報と画像情報を特徴量として、AIの深層学習技術を用いた解析を実施し、良悪性の予測システムを構築する。

4. 研究成果

1) 次世代シーケンサーを用いたFATの遺伝子変異の解析

本研究では、FATにおいて、これまで報告歴のある17個の遺伝子(RET、MEN1、NF1、VHL、KCNJ5、ATP1A1、ATP2B3、CACNA1D、CACNA1H、PRKACA、PRKAR1A、GNAS、CTNNB1、ARMC5、CYP11B1、HSD3B2、PDE1A)をターゲットとした次世代シーケンサーを用いた解析パネルを確立した。病理診断にて診断されたFAT 80例と非機能性副腎腫瘍 13例の解析を実施した。FATの中で、原発性アルドステロン症において67%、クッシング症候群において77%、褐色細胞腫において45%の症例でターゲットとした遺伝子の一つに変異が認められた。この結果は、各々のFATにおいて約30-50%に、まだ未知の遺伝子変異を有している可能性を示唆している。一方で、報告例のある複数の遺伝子変異を認める症例はなく、また同時に解析した非機能性副腎腫瘍には解析遺伝子には変異が認められなかった。この解析の中で大変興味深いことに、これまでに報告がある遺伝子ではあるが変異部位がこれまでに未報告である症例やホルモン産生特異的な遺伝子変異とホルモン過剰産生が一致していない症例が見出された。一方で、本研究で目的とした、既知の遺伝子変異と異なる、新たな遺伝子変異を同定するには至らなかった。本研究中も、国外の施設から新たな遺伝子変異の報告が相次いでおり、今後、既知の遺伝子変異が同定できなかった症例を用いて、新たな遺伝子変異の探索を行う。

2) パイロシーケンス法を用いた特定ゲノム領域のDNAメチル化解析およびH295R細胞を用いたDNA脱メチル化誘導研究

本研究では、我々の施設に保存されている凍結標本にて、マイクロアレイ法を用いたDNAメチル化を実施しようとしたが、推奨されているキットを用いて適切なDNA抽出法を実施しても、委託業者におけるゲノムワイド解析の実施に求められている質のDNAを得ることができなかった。そのため、マイクロアレイ法による網羅的なDNAメチル化解析は断念せざるを得なかった。

副腎腫瘍細胞株であるH295R細胞を用いて副腎皮質ホルモンの一つであるアルドステロンの合成酵素であるCYP11B2がカリウム負荷によりDNA脱メチル化が誘導されることを国際誌に報告した。これは、副腎腫瘍においても臨床的特徴や遺伝子異常がDNAメチル化に關与している可能性を示唆する結果であった。

3) パイロシーケンス法を用いた特定ゲノム領域のDNAメチル化解析

本研究では、ゲノムワイド網羅的なDNAメチル化解析の実施を断念し、すでに確立しているパイロシーケンス法を用いたステロイドホルモン合成酵素のCYP11B1およびCYP11B2のDNAメチル化解析を実施した。

4) 遺伝子変異解析とDNAメチル化解析の結果を用いた、ゲノム・エピゲノムの関連解析

FATで最も頻度の多い原因である原発性アルドステロン症において、アルドステロン産生腺腫の組織を用いて、ゲノム解析およびエピゲノム解析を行い、関連解析を実施した。16例のアルドステロン産生腺腫の病理検体を用いて、これまで報告されている既知の遺伝子異常の解析、副腎皮質ホルモン合成酵素のエピゲノム解析、および臨床データとホルモン産生能の関連を解析し英文誌に報告した。アルドステロン産生腺腫の cortisol 過剰産生の合併の有無により、cortisol 合成に重要なCYP11B1のDNAメチル化状態に有意な差が見られた。アルドステロン合成酵素CYP11B2のDNAメチル化状態に有意な差は認めず、遺伝子異常との関連も見られなかった。

さらにアルドステロン産生腺腫と診断された48例を用いて、さらに解析を行った。遺伝子変異解析の結果、48例中33例でKCNJ5遺伝子の変異が確認された。その他の症例では、CTNNB1遺伝子の変異が3例、ATP1A1遺伝子の変異が2例、CACNA1D遺伝子の変異が1例、PRKACA遺伝子の変異が1例に認められた。残りの7例では、解析した遺伝子のいずれにも変異がなかった。KCNJ5遺伝子変異のあるアルドステロン産生腺腫とKCNJ5遺伝子変異がないアルドステロン産生腺腫を比較したところ、CYP11B2のプロモーター領域のDNAメチル化の状態に関して、KCNJ5遺伝子変異のあるAPAでは有意にDNAのメチル化率が低下していた。さらに、CYP11B1プロモーター領域に関して、KCNJ5変異のあるAPAでは、Ad1/cAMP応答エレメント結合部位近傍の2つのCpG部位が、KCNJ5変異のないAPAに比べてDNAのメチル化率は有意に低下していた。国際学会にて発表し、今後国際誌に報告する予定である。

少数例ではあるが、悪性である副腎癌においても原発性と転移性では異なるDNAメチル化状

態が見られた。また臨床情報や画像情報に着目した研究も実施し、副腎腫瘍を有する症例で特異的な症例に関して国際誌に症例報告を行った。

5) ゲノム・エピゲノム情報と臨床情報や画像・病理所見情報を統合し、人工知能(AI)による深層学習技術を用いた解析

原発性アルドステロン症に関する臨床情報と画像情報を統合した解析を実施し、それらをまとめて、英文誌に報告した。原発性アルドステロン症 362 症例を CT 所見に基づいて片側性病変または両側性病変に分類した。その後、副腎静脈サンプリング(AVS)の結果に基づく局在診断を行った。AVS で片側性と診断され手術が施行された群に対して、術前後の臨床的特徴(年齢、性別、BMI、降圧薬数、収縮期血圧、拡張期血圧、血漿レニン活性、血漿アルドステロン濃度、血漿アルドステロン/レニン比、血清 K 値、K 剤の有無)と手術による治療効果を評価した。

また原発性アルドステロン症における臨床的特徴に関して、薬剤に対する影響および副甲状腺ホルモンとの関連に着目して各々データをまとめて国際誌に投稿した。

さらに研究期間中に、アルドステロン産生腺腫を診断するための機械学習アルゴリズムを開発し、APA の確率を予測する研究に参画した。41 施設からなる日本全国の原発性アルドステロン症レジストリーを用いて、Japan Rare/Intractable Adrenal Diseases Study データセットのレトロスペクティブ横断解析を行った。原発性アルドステロン症のスクリーニング時の 46 の特徴量と確認検査時の 13 の特徴量が、アルドステロン産生腺腫の確率を算出するモデル開発に用いられた。7 つの機械学習プログラムを組み合わせ、アンサンブル学習モデルを開発し、外部検証を行った。この成果は、国際誌に報告した。

当初はさまざまな特徴量を用いた AI 診断モデルの開発を目指したが、AI を用いた一般的な診断モデルを構築するには、いかに必要な特徴量を少なくして、簡便かつ精度の高いモデルが必要とされる、という考えに至った。研究期間中には終了しなかったが、画像所見を中心とした、さらに簡便な診断モデルの構築を進めている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 21件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Takeda Yoshimichi, Demura Masashi, Kometani Mitsuhiro, Karashima Shigehiro, Yoneda Takashi, Takeda Yoshiyu	4. 巻 24
2. 論文標題 Molecular and Epigenetic Control of Aldosterone Synthase, CYP11B2 and 11-Hydroxylase, CYP11B1	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 5782 ~ 5782
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24065782	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamakawa Mai, Karashima Shigehiro, Takata Riko, Haba Taichi, Kuroiwa Keigo, Touyama Hideaki, Hashimoto Atsushi, Konishi Seigo, Aono Daisuke, Kometani Mitsuhiro, Nambo Hidetaka, Yoneda Takashi, Osaka Issey	4. 巻 23
2. 論文標題 Comprehensive Steroid Assay with Non-Targeted Analysis Using Liquid Chromatography Ion Mobility Mass Spectrometry	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 13858 ~ 13858
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms232213858	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Higashide Tomomi, Hirooka Kazuyuki, Kometani Mitsuhiro, Sugiyama Kazuhisa	4. 巻 164
2. 論文標題 Aldosterone as a Possible Contributor to Eye Diseases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/endoqr/bqac201	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mai Xurong, Kometani Mitsuhiro, Yoneda Takashi	4. 巻 23
2. 論文標題 Spontaneous Remission of Primary Aldosteronism with Mineralocorticoid Receptor Antagonist Therapy: A Review	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 13821 ~ 13821
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms232213821	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoneda Mau, Kometani Mitsuhiro, Aiga Ko, Karashima Shigehiro, Usukura Mikiya, Mori Shunsuke, Takeda Yoshimichi, Aono Daisuke, Konishi Seigo, Okumura Kenichiro, Ogi Takahiro, Kobayashi Satoshi, Takeda Yoshiyu, Yoneda Takashi	4. 巻 7
2. 論文標題 Impact of Conducting Adrenal Venous Sampling in the Morning Versus Afternoon in Primary Aldosteronism	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of the Endocrine Society	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/jendso/bvad007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyajima Yuna, Karashima Shigehiro, Ogai Kazuhiro, Taniguchi Kouki, Ogura Kohei, Kawakami Masaki, Nambo Hidetaka, Kometani Mitsuhiro, Aono Daisuke, Demura Masashi, Yoneda Takashi, Tsujiguchi Hiromasa, Hara Akinori, Nakamura Hiroyuki, Okamoto Shigefumi	4. 巻 12
2. 論文標題 Impact of gut microbiome on dyslipidemia in japanese adults: Assessment of the Shika-machi super preventive health examination results for causal inference	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcimb.2022.908997	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Oguro Sota, Morimoto Ryo, Seiji Kazumasaら	4. 巻 12
2. 論文標題 Safety and feasibility of radiofrequency ablation using bipolar electrodes for aldosterone-producing adenoma: a multicentric prospective clinical study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-18136-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Aono Daisuke, Kometani Mitsuhiro, Asano Takahiro, Konishi Seigo, Karashima Shigehiro, Ikeda Hiroko, Nohara Takahiro, Yoneda Takashi	4. 巻 69
2. 論文標題 A case of adrenocortical carcinoma diagnosed 9 years after the discovery of adrenal incidentaloma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 1415 ~ 1421
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.ej22-0171	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kometani Mitsuhiro, Yoneda Takashi, Karashima Shigehiro	4. 巻 6
2. 論文標題 Effect of Intra-procedural Cortisol Measurement on ACTH-stimulated Adrenal Vein Sampling in Primary Aldosteronism	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of the Endocrine Society	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/jendso/bvac104	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takeda Yoshimichi, Demura Masashi, Wang Fen, Karashima Shigehiro, Yoneda Takashi, Kometani Mitsuhiro, Aono Daisuke, Hashimoto Atsushi, Horike Shin-ichi, Meguro-Horike Makiko, Takeda Yoshiyu	4. 巻 39
2. 論文標題 Effect of potassium on DNA methylation of aldosterone synthase gene	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 1018 ~ 1024
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/HJH.0000000000002742	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kometani Mitsuhiro, Yoneda Takashi, Aono Daisuke, Gondoh-Noda Yuko, Matsuoka Takahiro, Higashitani Takuya, Yoshikura Shohei, Sawada Kei, Takeda Yoshimichi, Fujimoto Aya, Karashima Shigehiro, Usukura Mikiya, Takeda Yoshiyu	4. 巻 60
2. 論文標題 Primary Aldosteronism with Parathyroid Hormone Elevation: A Single-center Retrospective Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 993 ~ 998
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.5282-20	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kometani Mitsuhiro, Yoneda Takashi, Maeda Yuji, Ohtsubo Koushiro, Yamazaki Yuto, Ikeda Hiroko, Mori Shunsuke, Aono Daisuke, Karashima Shigehiro, Usukura Mikiya, Sasano Hironobu, Takeda Yoshiyu	4. 巻 68
2. 論文標題 Carcinoma of unknown primary origin with isolated adrenal metastasis: a report of two cases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 1209 ~ 1215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ21-0141	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ogata Hiroko, Yamazaki Yuto, Tezuka Yuta, Gao Xin, Omata Kei, Ono Yoshikiyo, Kawasaki Yoshihide, Tanaka Tomoaki, Nagano Hidekazu, Wada Norio, Oki Yutaka, Ikeya Akira, Oki Kenji, Takeda Yoshiyu, Kometani Mitsuhiro, et al	4. 巻 78
2. 論文標題 Renal Injuries in Primary Aldosteronism: Quantitative Histopathological Analysis of 19 Patients With Primary Adosteronism	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hypertension	6. 最初と最後の頁 411 ~ 421
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17436	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Naruse Mitsuhide, Tanabe Akiyo, Yamamoto Koichi, Rakugi Hiromi, Kometani Mitsuhiro, Yoneda Takashi, Kobayashi Hiroki, Abe Masanori, Ohno Youichi, Inagaki Nobuya, Izawa Shoichiro, Sone Masakatsu	4. 巻 36
2. 論文標題 Adrenal Venous Sampling for Subtype Diagnosis of Primary Hyperaldosteronism	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocrinology and Metabolism	6. 最初と最後の頁 965 ~ 973
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3803/EnM.2021.1192	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hashimoto Atsushi, Takeda Yoshimichi, Karashima Shigehiro, Kometani Mitsuhiro, Aono Daisuke, Demura Masashi, Higashitani Takuya, Konishi Seigo, Yoneda Takashi, Takeda Yoshiyu	4. 巻 43
2. 論文標題 Impact of mineralocorticoid receptor blockade with direct renin inhibition in angiotensin II-dependent hypertensive mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 1099 ~ 1104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-020-0458-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagase Satoshi, Karashima Shigehiro, Tsujiguchi Hiromasa, Tsuboi Hirohito, Miyagi Sakae, Kometani Mitsuhiro, Aono Daisuke, Higashitani Takuya, Demura Masashi, Sakakibara Hiroyuki, Yoshida Akihiro, Hara Akinori, Nakamura Hiroyuki, Takeda Yoshiyu, Nambo Hidetaka, Yoneda Takashi, Okamoto Shigefumi	4. 巻 7
2. 論文標題 Impact of Gut Microbiome on Hypertensive Patients With Low-Salt Intake: Shika Study Results	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Medicine	6. 最初と最後の頁 475
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmed.2020.00475	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sawamura Toshitaka, Karashima Shigehiro, Nagase Satoshi, Nambo Hidetaka, Shimizu Eiko, Higashitani Takuya, Aono Daisuke, Ohbatake Azusa, Kometani Mitsuhiro, Demura Masashi, Furukawa Kenji, Takeda Yoshiyu, Yoneda Takashi	4. 巻 20
2. 論文標題 Effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on aldosterone-to-renin ratio in diabetic patients with hypertension: a retrospective observational study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Endocrine Disorders	6. 最初と最後の頁 177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12902-020-00656-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kometani Mitsuhiro, Yoneda Takashi, Maeda Yuji, Oe Masashi, Takeda Yoshimichi, Higashitani Takuya, Aono Daisuke, Yoshino Asuka, Karashima Shigehiro, Takeda Yoshiyu	4. 巻 2020
2. 論文標題 Pheochromocytoma crisis with cyclic fluctuation in blood pressure mimics acute coronary syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports	6. 最初と最後の頁 20-0115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/EDM-20-0115	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Higashitani Takuya, Karashima Shigehiro, Aono Daisuke, Konishi Seigoh, Kometani Mitsuhiro, Oka Rie, Demura Masashi, Furukawa Kenji, Yamazaki Yuto, Sasano Hironobu, Yoneda Takashi, Takeda Yoshiyu	4. 巻 2020
2. 論文標題 A case of renovascular hypertension with incidental primary bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports	6. 最初と最後の頁 19-0163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/EDM-19-0163	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 武田 仁勇, 米谷 充弘, 唐島 成宙, 武田 仁裕, 米田 隆	4. 巻 88
2. 論文標題 【アルドステロン症・副腎疾患update】原発性アルドステロン症の病型・局在診断(副腎静脈サンプリング以外)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 循環器内科	6. 最初と最後の頁 269-272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 米田 隆, 青野 大輔, 小西 正剛, 東谷 拓哉, 吉倉 昌平, 唐島 成宙, 米谷 充弘	4. 巻 88
2. 論文標題 【アルドステロン症・副腎疾患update】アルドステロン症の病型・局在診断(副腎静脈採血法)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 循環器内科	6. 最初と最後の頁 273-276
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kometani Mitsuhiro, Yoneda Takashi, Demura Masashi, Aono Daisuke, Gondoh Yuko, Karashima Shigehiro, Nishimoto Koshiro, Yasuda Masanori, Horike Shin-ichi, Takeda Yoshiyu	4. 巻 151
2. 論文標題 Genetic and epigenetic analyses of aldosterone-producing adenoma with hypercortisolemia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Steroids	6. 最初と最後の頁 108470 ~ 108470
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.steroids.2019.108470	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Aono Daisuke, Kometani Mitsuhiro, Karashima Shigehiro, Usukura Mikiya, Gondo Yuko, Hashimoto Atsushi, Demura Masashi, Furukawa Kenji, Takeda Yoshiyu, Kawashiri Masaaki, Yoneda Takashi	4. 巻 42
2. 論文標題 Primary aldosteronism subtype discordance between computed tomography and adrenal venous sampling	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 1942 ~ 1950
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-019-0310-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計27件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Mau Yoneda, Mitsuhiro Kometani, Shigehiro Karashima, Mikiya Usukura, Shunsuke Mori, Daisuke Aono, Seigo Konishi, Xurong Mai, Kenji Furukawa, Yoshiyu Takeda, Takashi Yoneda
2. 発表標題 Impact of the time of day performing AVS on the success rate and subtype diagnosis in primary aldosteronism
3. 学会等名 The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Xurong Mai, Mitsuhiro Kometani, Toshiaki Kato, Shunsuke Mori, Daisuke Aono, Seigo Konishi, Shigehiro Karashima, Yoshiyu Takeda, Mau Yoneda, Kenji Furukawa, Takashi Yoneda
2. 発表標題 Pheochromocytoma with hyperaldosteronism-linked mutations in the potassium channel KCNJ5
3. 学会等名 The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshiyu Takeda, Yoshimichi Takeda, Masashi Demura, Mitsuhiro Kometani, Shigehiro Karashima, Daisuke Aono, Seigo Konishi, Takashi Yoneda
2. 発表標題 Epigenetic alteration of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase 1 in the adipose tissue of patients with endocrine hypertension
3. 学会等名 The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshimichi Takeda, Masashi Demura, Shigehiro Karashima, Mitsuhiro Kometani, Takashi Yoneda, Yoshiyu Takeda
2. 発表標題 Epigenesis of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase 1 in the adipose tissue of aldosterone-producing adenoma
3. 学会等名 ENDO2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 唐島成宙、川上将輝、米谷充弘、南保英孝、米田隆
2. 発表標題 アンサンブル学習によるアルドステロン産生腺腫予測診断モデルの開発
3. 学会等名 第95回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 武田仁勇、武田仁裕、出村昌史、米谷充弘、唐島成宙、小西正剛、青野大輔、澤村俊孝、米田隆
2. 発表標題 原発性アルドステロン症における代謝異常に及ぼす組織コルチゾールの影響
3. 学会等名 第95回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 武田仁裕、出村昌史、堀家慎一、米谷充弘、唐島成宙、米田隆、笹野公伸、中村保宏、山崎有人、澤村俊孝、武田仁勇
2. 発表標題 副腎皮質及び髄質におけるコルチゾール合成酵素遺伝子のエピジェネティクス
3. 学会等名 第95回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 武田仁裕、澤村俊孝、米谷充弘、唐島成宙、青野大輔、小西正剛、米田隆、武田仁勇
2. 発表標題 視床下部性下垂体機能低下症に合併した原発性アルドステロン症の一例
3. 学会等名 第29回日本ステロイドホルモン学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小西正剛、米谷充弘、吉田太治、青野大輔、唐島成宙、唐島成宙、野田侑子、東谷拓弥、吉倉昌平、野村章洋、米田隆
2. 発表標題 オンライン診療を用いた初期対応を実施した高血圧切迫症に至った褐色細胞腫の一症例 高度専門性を要求される疾患に対するオンライン診療
3. 学会等名 JTTA Spring Conference
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 武田 仁裕, 出村 昌史, 米田 隆, 米谷 充弘, 唐島 成宙, 武田 仁勇
2. 発表標題 高血圧疾患におけるglucocorticoid modulator, 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase遺伝子のエピジェネティクス
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 白倉 幹哉, 浅野 高博, 若山 綾子, 青野 大輔, 米谷 充弘, 米田 隆
2. 発表標題 脆弱性骨折と筋力低下を契機に発見されるも局在診断に至らず薬物治療を行った高齢者ACTH依存性Cushing症候群の一例
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 武田 仁裕, 出村 昌史, 米谷 充弘, 唐島 成宙, 米田 隆, 武田 仁勇
2. 発表標題 生活習慣病とステロイドホルモンの関わり ステロイド合成酵素遺伝子のエピジェネティクス
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 米谷 充弘, 米田 隆, 唐島 成宙, 小川 佳宏, 方波見 卓行, 岡村 真太郎, 立木 美香, 八十田 明宏, 成瀬 光栄
2. 発表標題 副腎静脈サンプリングにおける迅速コルチゾール測定が原発性アルドステロン症の病型診断に及ぼす影響
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 武田 仁勇, 澤村 俊孝, 澤田 慧, 大森 亜衣, 唐島 成宙, 米谷 充弘, 武田 仁裕, 米田 隆
2. 発表標題 経皮的ラジオ波焼灼治療後血漿アルドステロン濃度が異常高値を呈したアルドステロン産生腺腫の1例
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 唐島 成宙, 米谷 充弘, 米田 隆
2. 発表標題 アルドステロン産生腺腫の診断の進歩 機械学習を用いた原発性アルドステロン症病型診断予測アルゴリズムの開発
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 武田 仁勇, 武田 仁裕, 出村 昌史, 米谷 充弘, 唐島 成宙, 小西 正剛, 青野 大輔, 橋本 篤, 澤村 俊孝, 米田 隆, 松原 隆夫
2. 発表標題 サブクリニカルクッシング症候群における組織カルチゾールの役割
3. 学会等名 第43回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小西 正剛, 豊田 洋平, 向井 清孝, 青野 大輔, 米谷 充弘, 唐島 成宙, 古川 健治, 宮本 正治, 米田 隆
2. 発表標題 不明熱を契機に判明したIL-6産生褐色細胞腫の一例
3. 学会等名 第43回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 浅野 高博, 青野 大輔, 小西 正剛, 米谷 充弘, 中野 雄二郎, 金森 岳広, 竹下 有美枝, 野原 隆弘, 米田 隆, 篁 俊成
2. 発表標題 5年間著変なく、その後に増大傾向を示した副腎皮質癌の1例
3. 学会等名 第31回臨床内分泌代謝Update
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永井 幸輔, 中野 雄二郎, 杉下 康裕, 野村 千晶, 小西 正剛, 米谷 充弘, 金森 岳広, 池田 博子, 野原 隆弘, 竹下 有美枝, 米田 隆, 篁 俊成
2. 発表標題 発熱と肝機能障害を契機に診断したIL-6産生褐色細胞腫の一例
3. 学会等名 第31回臨床内分泌代謝Update
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 武田 仁裕, 出村 昌史, 唐島 成宙, 米谷 充弘, 橋本 篤, 青野 大輔, 東谷 拓弥, 米田 隆, 武田 仁勇
2. 発表標題 組織レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系に及ぼすSodium/glucose cotransporter 2阻害の影響
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 武田 仁勇, 武田 仁裕, 唐島 成宙, 米谷 充弘, 出村 昌史, 青野 大輔, 橋本 篤, 東谷 拓弥, 澤村 俊孝, 杉山 賢郎, 大森 亜衣, 米田 隆
2. 発表標題 肥満ラットの内臓脂肪組織におけるアルドステロン生合成
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 矢崎 陽, 青野 大輔, 吉倉 昌平, 東谷 拓弥, 米谷 充弘, 金森 岳広, 唐島 成宙, 竹下 有美枝, 出村 昌史, 篁 俊成, 武田 仁勇, 米田 隆
2. 発表標題 神経線維腫症1型に合併した無症候性褐色細胞腫の1例
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 青野 大輔, 米谷 充弘, 唐島 成宙, 白倉 幹哉, 古川 健治, 米田 隆, 武田 仁勇
2. 発表標題 CT陰性、AVS片側性病変の原発性アルドステロン症患者に対する手術の有効性
3. 学会等名 第42回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 唐島 成宙, 米谷 充弘, 武田 仁勇, 米田 隆
2. 発表標題 機械学習を用いた原発性アルドステロン症局在診断予測アルゴリズムの構築
3. 学会等名 第42回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 唐島 成宙, 米谷 充弘, 武田 仁勇, 米田 隆
2. 発表標題 一般住民における腸内細菌叢の構成と塩分摂取量が高血圧有病率に及ぼす影響
3. 学会等名 第8回臨床高血圧フォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 青野 大輔, 米谷 充弘, 蘇馬 由衣, 木村 友美, 東谷 拓弥, 武田 仁裕, 橋本 篤, 大畠 梓, 大家 理恵, 唐島 成宙, 米田 隆, 武田 仁勇
2. 発表標題 CT陰性、AVS片側性病変の原発性アルドステロン症に対する手術治療の有効性
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 米田 隆, 米谷 充弘, 唐島 成宙, 武田 仁勇
2. 発表標題 原発性アルドステロン症における副腎静脈サンプリングの課題と対策 原発性アルドステロン症に対する副腎静脈サンプリングにACTH負荷は必要か? 成功率と病型診断への影響
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関