

令和 2 年 6 月 27 日現在

機関番号：11301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2018～2019

課題番号：18H06137・19K21252

研究課題名(和文) 高血圧患者における副腎アルドステロン産生の検討

研究課題名(英文) Autonomous aldosterone production in hypertensive patients

研究代表者

尾股 慧 (Omata, Kei)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：40818374

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：本態性高血圧患者の副腎では1副腎あたり平均1.5個のAPCCを同定した。この数は対照とする正常副腎の0.57個/1副腎より多く特発性アルドステロン症の副腎6.9個/1副腎より少なかった。本態性高血圧患者の副腎においては、正常副腎よりAPCCの数が多いことで血圧が上昇し、特発性アルドステロン症の副腎よりAPCCの数が少ないことでアルドステロン値が低い、という臨床的知見に合致する新知見を得た。これらのAPCCからDNAの抽出を試みたが、NGSにたえうる質の良いライブラリの作成が困難であった。検体(剖検症例)の質そのものが悪かった可能性が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで我々は、アルドステロン産生細胞集塊(APCC)の著しい増加により、CTで明らかな結節を認めない原発性アルドステロン症が発症することを明らかにしてきた。本研究により、APCCの中程度の増加が、高血圧症患者に認めることが判明した。このことは、原発性アルドステロン症の診断に至らない高血圧患者(本邦に約4000万人いると言われている)のうち、ある一定の割合の患者においては、アルドステロンの自律分泌を認め、過剰状態にあるアルドステロンをターゲットにした治療が有用である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Our cohort of hypertensive patient carried 1.5 APCCs in average, which is more than the number of APCC in normotensive adrenals (0.57 APCCs/adrenal) and less than that of idiopathic hyperaldosteronism (6.9 APCCs/adrenal). This new finding suggests the degree of hypertension is potentially due to the number of APCC in this hypertensive cohort. We then tried to extract DNA from each of APCC in this cohort. However, possibly due to degraded quality of the samples, we were not able to extract DNA that had enough quality for next generation sequencing.

研究分野：内分泌学

キーワード：高血圧症 アルドステロン

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

原発性アルドステロン症は、高血圧症の約 10% を占める疾患であり、以下の理由から早期診断早期治療が必要とされている。

(1) その頻度が多いこと。本邦に約 400 万人の罹患者がいるとされている。

(2) 合併症の頻度が多いこと。同程度の血圧に調整した本態性高血圧の方と比較して、合併症を発症するリスクが有意に高いとされている。

(3) 特異的治療が存在すること。以下に述べるように、片側性アルドステロン症であれば、病側副腎の手術摘除により原発性アルドステロン症の治癒が期待される。一方、両側性アルドステロン症であれば、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬の投与により、アルドステロンに特異的な昇圧作用や臓器障害作用などをブロックすることができる。

原発性アルドステロン症の約半数は、片側に副腎腫瘍をもつ片側性アルドステロン症(アルドステロン産生腺腫)であり、この病型では、この腺腫の手術摘除により根治が期待される。

一方、半数以上は副腎腫瘍を持たないタイプであり、この病型では、両側副腎のアルドステロン産生層(最外側の球状層)において、アルドステロンを自律分泌する球状層が集塊状に点在しているアルドステロン産生細胞集塊(APCC, aldosterone producing cell cluster)が病的に増加することで生じることを、我々は既報として報告している。

原発性アルドステロン症の診断に至らない高血圧患者の中には、アルドステロン産生能が原発性アルドステロン症ほど高くないが正常より上昇している群がいることが知られている。

2. 研究の目的

そこで本研究で以下の 2 つの仮説を立て、研究期間内にこれらを明らかにすることを本研究の目的とする。

仮説 1:一部の高血圧患者の副腎では APCC の数が正常より増加している。

仮説 2:これらの APCC は CACNA1D の遺伝子変異を有する。

本研究により、一部の本態性高血圧症患者で正常より上昇しているアルドステロン自律産生が、APCC の遺伝子変異に起因し既存の薬剤によって正常化される可能性があることが示されることになる。この結果に基づき、原発性アルドステロン症が顕在化する前段階における特異的治療が可能となり高血圧合併症の予防につながる可能性がある。

3. 研究の方法

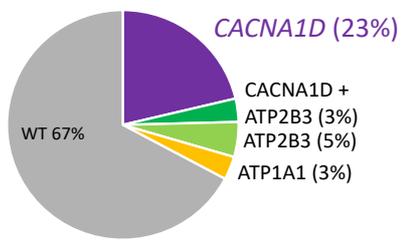
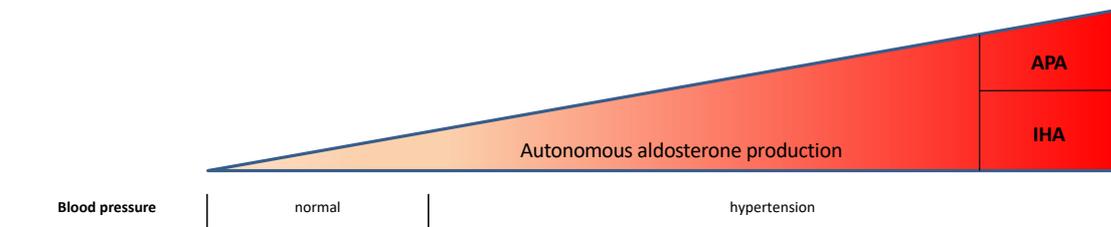
東北大学病院に 2008 年から 2015 年まで保管された連続剖検症例(約 100 例/年)のうち、高血圧症既往もしくは降圧薬内服歴が確実であった高血圧症例を抽出し、これらの副腎のホルマリン固定パラフィン包埋ブロックを収集する。申請者の既報と同様に、免疫化学染色用の 4um のガラススライドと DNA 抽出用の 10um の未染色ガラススライドを連続切片として作成する。アルドステロン合成酵素 CYP11B2 の免疫化学染色を行いアルドステロン産生細胞を同定したのち、申請者の既報と同様に、対応する未染色の連続切片から APCC 部位の DNA を顕微鏡を用いてそれぞれ別々に抽出し、NGS を用いて体細胞変異を解析する。

4. 研究成果

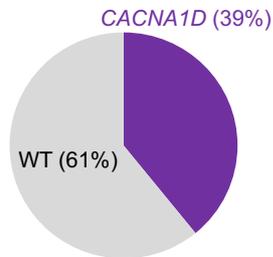
本態性高血圧患者の副腎では 1 副腎あたり平均 1.5 個の APCC を同定した。この数は対照とする正常副腎の 0.57 個/1 副腎より多く特発性アルドステロン症の副腎 6.9 個/1 副腎より少なかった。本態性高血圧患者の副腎においては、正常副腎より APCC の数が多いことで血圧が上昇し、特発性アルドステロン症の副腎より APCC の数が少ないことでアルドステロン値が低い、という臨床的知見に合致する新知見を得た。

これらの APCC から DNA の抽出を試みたが、NGS にたえうる質の良いライブラリの作成が困難であった。検体(剖検症例)の質そのものが悪かった可能性が考えられた。このうち、NGS が成功した 15 症例の遺伝子検査の結果を以下に示す。

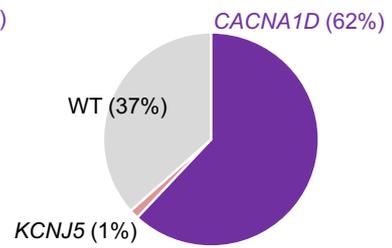
これらはいずれも新知見であり、APCC の数がアルドステロン分泌能の程度に応じて増加し、かつ遺伝子変異をもつ APCC の割合も増えるという、本研究の仮説が証明された。今後は DNA 抽出の方法や異なるコホートを用いて、仮説を更に検証してゆくことを考えている。



**Normotensive adrenals
(61 APCCs, 107 cases)**
(K. Omata et al, J Endocr Soc 2017)



**Hypertensive patients
(23 APCC, 15 cases)**



**IHA
(104 APCC, 15 cases)**
(K. Omata et al, Hypertension, 2018)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Kei Omata
2. 発表標題 Subclinical Autonomous Aldosterone Production in Hypertensive Patients
3. 学会等名 Seoul International Congress Endocrinology and Metabolism (SICEM) 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 尾股 慧
2. 発表標題 原発性アルドステロン症の細胞学的・分子学的発症機構
3. 学会等名 第27回日本ステロイドホルモン学会学術総会 (招待講演)
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
---------------------------	-----------------------	----