

令和 4 年 5 月 31 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K17514

研究課題名（和文）性差、脂肪分布に着目した特発性アルドステロン症の病態解明

研究課題名（英文）Elucidation of the pathogenesis of idiopathic aldosteronism by focusing on gender and fat distribution

研究代表者

坂本 竜一（Sakamoto, Ryuichi）

九州大学・大学病院・講師

研究者番号：70756741

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：まず、特発性アルドステロン症（IHA）を含む副腎疾患レジストリーを構築、次に、高血圧患者からIHAを効率的に診断、抽出する方法として、IHAに特徴的なアルドステロン分泌プロファイルを明らかにし、日常外来診療で行われる血液検査項目から機械学習を用いてIHAを予測するモデルも構築した。そして、IHA症例での検討において、皮下脂肪量と分泌量が相関する血中レプチン濃度が、女性においてアルドステロン分泌量と相関することを見出した。すなわち、肥満女性においてレプチン依存性にアルドステロン過剰分泌をきたす「肥満誘導性アルドステロン症」が存在することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

女性において肥満がハイリスク高血圧である原発性アルドステロン症に類似する病態を誘導することが明らかになった。これにより、肥満者に合併する高血圧の病態の一部、その性差が明らかとなり、高血圧診療および原発性アルドステロン症診療の精緻化、個別化につながるものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：First, we constructed an adrenal disease registry including idiopathic aldosteronism (IHA), then, as a method to efficiently diagnose and extract IHA from hypertensive patients, we identified the aldosterone secretion profile characteristic of IHA. Furthermore, using machine learning, we developed a model to predict IHA from blood test items performed in a routine outpatient clinic.

In the study of IHA cases, we found that serum leptin concentration, which reflects the amount of subcutaneous adipose tissue, correlates with the amount of aldosterone secretion in women. This suggests the existence of "obesity-induced aldosteronism," a leptin-dependent hypersecretion of aldosterone in obese women.

研究分野：内分泌学

キーワード：特発性アルドステロン症 性差 肥満 レプチン ステロイドプロファイル

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

特発性アルドステロン症(idiopathic hyperaldosteronism; IHA)は、アルドステロン過剰分泌の程度、臓器障害合併の程度も様々でありながら、その成因解明は進んでおらず、その全てに一様の診断、治療がなされている。病態解明によるその診断の精緻化、真に治療介入を必要とする高リスク患者の抽出は急務である。本研究では IHA が女性、肥満者に多いことに着目し、性別・肥満の有無による臨床像の比較、レプチン測定、メタボロミクス解析を通して、「肥満を伴う IHA」の成因、臨床像、病原性を明らかにし、肥満合併高血圧の病態解明、IHA の診断・治療の精緻化への端緒となることを目指すこととした。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は IHA 症例を性別、肥満の有無で細分化し、特に肥満合併 IHA の病態、肥満に続発するものなのかを明らかにすることである。

### 3. 研究の方法

・対象患者：2014年1月～2021年12月(研究期間終了時まで)に九州大学病院内分泌代謝・糖尿病内科において IHA と診断され、本研究に同意した成人患者。対照群として、同期間に九州大学病院内分泌代謝・糖尿病内科で肥満症と診断した非 PA 患者。

・研究デザイン：単施設・前向きコホート研究

・目標症例数：IHA 100例、対照群 50例

・解析項目

#### レプチン

既報で関連が強く示唆されるレプチンについて、特に女性での IHA との因果関係について明らかにする。

#### ステロイドホルモンプロファイル

元来、PA はアルドステロン過剰による疾患とされてきたが、研究が先行している APA において、ステロイドホルモン代謝経路の詳細な解析から中間代謝産物を含むホルモン産生の多様性が示されてきている。IHA においても同様の多様性が想定されるため、本研究では申請者所属施設内で樹立したステロイド代謝経路の包括的評価が可能な 15 種類のステロイド代謝産物パネルによる独自のステロイドミクス解析により、ステロイドプロファイルを検討する。

#### アウトカムに関する項目

<臨床指標> 血圧、Body mass index、電解質・糖代謝・脂質代謝、副腎関連ホルモン、内分泌機能検査、CT 所見、体組成(BI法)、動脈硬化指標(頸動脈エコー、ABI、PWV、CAVI)、心機能指標(BNP、心エコー)、腎機能、肝脂肪化・線維化

・横断解析

～ について肥満 IHA と非肥満 IHA、IHA 肥満と非 IHA 肥満の群間比較を男女別で行うことで肥満 IHA に特徴的な成因、ステロイドプロファイル、疾患原性の有無を明らかにし、肥満が IHA に及ぼす影響を明らかにする。

・縦断解析

肥満症例において、体重減少に伴う変化を ～ について検討する。肥満手術例では、術前、術直後(体重減少が得られる前)術後1年で、非手術例では減量前、5%以上の減量が得られた時点で評価を行う。これにより肥満 IHA が「真の特発性」なのか「肥満による続発性」なのかを明らかにする。

#### 4 . 研究成果

横断解析の結果から皮下脂肪量と分泌量が相関する血中レプチン濃度が、女性においてアルドステロン分泌量と相関することを見出した(坂本ら、日本肥満学会、2021)。すなわち、肥満女性においてレプチン依存性にアルドステロン過剰分泌をきたす「肥満誘導性アルドステロン症」が存在することが示唆された。

また、IHAに特徴的なアルドステロン分泌プロファイル (Fukumoto T, Sakamoto R. et al. J Clin Endocrinol Metab. 2021)を明らかにし、日常外来診療で行われる血液検査項目から機械学習を用いてIHAの確率を予測するモデル (Kaneko H, Sakamoto R. et al. Sci Rep.2021)を構築した。これにより、大規模に高血圧患者からIHA患者を効率的に診断、抽出することが可能となった。

縦断解析については、サンプル収集を進めている。また、当初の15種類のステロイド代謝産物パネルでは有意な結果が得られなかったため、ステロイド代謝経路の包括的評価を可能とする72種類のステロイド代謝産物パネルを新たに構築、健常者および副腎腫瘍患者での基礎検討を完了した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Fukumoto Tazuru, Umakoshi Hironobu, Ogata Masatoshi, Yokomoto-Umakoshi Maki, Matsuda Yayoi, Motoya Misato, Nagata Hiromi, Nakano Yui, Iwahashi Norifusa, Kaneko Hiroki, Wada Norio, Miyazawa Takashi, Sakamoto Ryuichi, Ogawa Yoshihiro	4. 巻 106
2. 論文標題 Significance of Discordant Results Between Confirmatory Tests in Diagnosis of Primary Aldosteronism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	6. 最初と最後の頁 e866 ~ e874
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/clinem/dgaa812	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 Masatoshi, Umakoshi Hironobu, Fukumoto Tazuru, Matsuda Yayoi, Yokomoto Umakoshi Maki, Nagata Hiromi, Wada Norio, Miyazawa Takashi, Sakamoto Ryuichi, Ogawa Yoshihiro, the Q AND A Study Group	4. 巻 94
2. 論文標題 Significance of aldosterone gradient within left adrenal vein in diagnosing unilateral subtype of primary aldosteronism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Endocrinology	6. 最初と最後の頁 24 ~ 33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cen.14320	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 Yokomoto-Umakoshi Maki, Umakoshi Hironobu, Sakamoto Ryuichi, Fukumoto Tazuru, Ogata Masatoshi, Nakano Yui, Iwahashi Norifusa, Kaneko Hiroki, Mizoguchi Noriko, Hattori Akiko, Miyazawa Takashi, Matsuda Yayoi, Kawate Hisaya, Ogawa Yoshihiro	4. 巻 142
2. 論文標題 Role of deteriorated bone quality in the development of osteoporosis in pheochromocytoma and paraganglioma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 115607 ~ 115607
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2020.115607	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 Yokomoto-Umakoshi Maki, Umakoshi Hironobu, Fukumoto Tazuru, Matsuda Yayoi, Nagata Hiromi, Ogata Masatoshi, Kawate Hisaya, Miyazawa Takashi, Sakamoto Ryuichi, Ogawa Yoshihiro	4. 巻 133
2. 論文標題 Pheochromocytoma and paraganglioma: An emerging cause of secondary osteoporosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 115221 ~ 115221
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2020.115221	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5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 坂本竜一、福元多鶴、松田やよい、岩橋徳英、兼子大輝、緒方大聖、永田宙生、中野結衣、馬越真希、馬越洋宜、小川佳宏
2. 発表標題 肥満高血圧患者における高アルドステロン血症に寄与する因子の検討
3. 学会等名 第41回日本肥満学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福元多鶴、馬越洋宜、緒方大聖、馬越真希、永田宙生、松田やよい、坂本竜一、小川佳宏
2. 発表標題 原発性アルドステロン症診断に2種類の機能確認検査を施行する意義
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 松田やよい、坂本竜一、長尾吉泰、林加野、岩橋徳英、阿部隼希、中尾裕、吉村將、馬越洋宜、大中佳三、小川佳宏
2. 発表標題 高度肥満症患者におけるレプチン濃度と肥満外科手術後の減量および糖代謝改善効果
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 Hiroki Kaneko, Hironobu Umakoshi, Masatoshi Ogata, Norio Wada, Norifusa Iwahashi, Tazuru Fukumoto, Maki Yokomoto-Umakoshi, Yui Nakano, Yayoi Matsuda, Takashi Miyazawa, Ryuichi Sakamoto, Yoshihiro Ogawa.
2. 発表標題 Machine Learning-Based Models for Prediction of Subtype Diagnosis of Primary Aldosteronism Using Blood Test
3. 学会等名 米国内分泌学会（ENDO2021）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tazuru Fukumoto, Hironobu Umakoshi, Masatoshi Ogata, Maki Yokomoto-Umakoshi, Yayoi Matsuda, Misato Motoya, Hiromi Nagata, Yui Nakano, Norifusa Iwahashi, Hiroki Kaneko, Norio Wada, Takashi Miyazawa, Ryuichi Sakamoto, Yoshihiro Ogawa.
2. 発表標題 Significance of Discordant Results between Confirmatory Tests in Diagnosis of Primary Aldosteronism
3. 学会等名 米国内分泌学会 (ENDO2021) (国際学会)
4. 発表年 2021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
---------	---------