

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 18 日現在

機関番号：12301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2013～2014

課題番号：25893026

研究課題名(和文)カリウムチャンネルKCNJ5変異によるアルドステロン産生腫瘍の発症機構の解明

研究課題名(英文)Characteristics of Japanese aldosterone-producing adenomas with KCNJ5 mutations

研究代表者

中島 康代(Nakajima, Yasuyo)

群馬大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：70707017

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：近年アルドステロン産生腺腫(APAs)にKCNJ5変異が発見された。本検討ではKCNJ5変異の本邦における特徴を検討した。38例の検討で76%と高率に変異を認め、変異例は若年($p<0.05$)、血漿アルドステロン高値($p<0.05$)、血中K低値($p<0.01$)、拡張期血圧高値($p<0.05$)であった。腫瘍でのCYP11B2 mRNAは変異APAで高値($p<0.01$)、CYP11B1mRNA低値($p<0.02$)、CYP17A1mRNA低値($p<0.01$)、CYP11A1mRNA低値($p<0.05$)であった。変異例はアルドステロン産生能が強く、より球束層の性格が強く重症のAPAsとなる。

研究成果の概要(英文)：Somatic mutations of the potassium channel KCNJ5 gene have been recently identified in patients with adrenal aldosterone-producing adenomas (APAs). In the present study, we identified 76% of KCNJ5 mutations in APAs. They were younger and showed higher plasma aldosterone levels, lower potassium levels and higher diastolic blood pressure($p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.01$ and $p<0.05$, respectively). Reflecting these phenotypes, they had higher CYP11B2 mRNA levels. However, in contrast to APAs in Western countries, Japanese APAs with mutations showed lower CYP11B1, CYP17A1, and CYP11A1 mRNA levels($p<0.01$, $p<0.02$, $p<0.01$ and $p<0.05$, respectively). These findings demonstrated that Japanese APAs may have distinct features including a higher prevalence of KCNJ5 mutations and characteristics similar to the zona glomerulosa.

研究分野：内分泌学

キーワード：アルドステロン産生腺腫 KCNJ5遺伝子変異

1. 研究開始当初の背景

我が国における死因の約 1/3 は心脳血管障害が占め、脳血管障害の最大の危険因子は高血圧症で、その原因の特定は内科学の急務の課題である。この数年で世界の複数の研究により高血圧症の約 10% は原発性アルドステロン症 (PA) であることが明らかとなった。私たちは、PA は一般の本態性高血圧と比較し、心脳血管障害の極めて強い危険因子であることを明らかとし、その 70% はカリウムチャネル KCNJ5 遺伝子の体細胞変異によることを明らかとした。

2. 研究の目的

本研究では、PA 症例の臨床パラメーターを集積し、PA 手術検体の遺伝子発現の変化を解析、さらに変異 KCNJ5 モデルマウスと恒常的発現細胞を作製するなどにより、KCNJ5 遺伝子変異による PA 発症の詳細なメカニズムを解明し新たな治療法の開発への端緒とすることを目的とした。

3. 研究の方法

1) これまでに群馬大学医学部臓器病態外科との共同研究により、アルドステロン産生腺腫約 50 例の手術検体と術前並びに術後の臨床データを保持している。これらの検体やデータを活用し、アルドステロン産生腺腫における変異 KCNJ5 の臨床パラメーターへの影響を検討する。そしてアルドステロン産生腺腫での変異 KCNJ5 の各種ステロイド生合成酵素への影響をリアルタイム PCR にて検討する。

2) 変異 KCNJ5 副腎特異的発現トランスジェニックマウスを作製し検証し、変異 KCNJ5 によるアルドステロン産生腺腫の発症機構を分子レベルで検討する。

4. 研究成果

【結果】38 例の APA 症例で、29 例 (76%) に KCNJ5 遺伝子変異を認めた (c.451G>A, p.G151R 13 例、c.451G>C, p.G151R 8 例、c.503T>G, p.L168R 8 例)。欧米では変異は明らかに女性に多いが、本検討では性差は認めず、さらに L168R 変異は男性には認めなかった。変異をもつ症例では、若年 (47 vs. 58 歳, $p < 0.05$)、血漿アルドステロン高値 (42.4 vs. 27.3 ng/dl, $p < 0.05$)、血中 K 低値 (2.4 vs. 3.8 mEq/l, $p < 0.01$)、拡張期血圧高値 (84 vs. 76 mmHg, $p < 0.05$) であった。腫瘍における CYP11B2 mRNA は変異 APA で高値 (4.2 vs. 1.3 $p < 0.01$)、CYP11B1 mRNA 低値 (0.7 vs. 1.3 $p < 0.02$)、CYP17A1 mRNA 低値 (1.3 vs. 4.2 $p < 0.01$)、CYP11A1 mRNA 低値 (0.9 vs. 1.5 $p < 0.05$) であった。

【結語】本邦の APA は、欧米と比較し KCNJ5 遺伝子変異を高率に認め、変異の頻度に性差は認めない。変異を伴う APA では、非変異例に比較してアルドステロン産生能が強く、より球束層の性格が強く重症の PA となる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

1. Okamura T, Nakajima Y, Satoh T, Hashimoto K, Sapkota S, Yamada E, Okada S, Fukuda J, Higuchi T, Tsushima Y, Yamada M. Changes in visceral and subcutaneous fat mass in patients with pheochromocytoma. *Metabolism*. 2015 Jun;64(6):706-12.
2. Hashimoto K, Ota M, Irie T, Takata D, Nakajima T, Kaneko Y, Tanaka Y, Matsumoto S, Nakajima Y, Kurabayashi M, Oyama T, Takeyoshi I, Mori M, Yamada M. A Case of Type 2 Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis That Underwent Total Thyroidectomy under High-Dose Steroid Administration. *Case Rep Endocrinol.*;2015:416145. 2015

3. Nakajima Y, Okamura T, Gohko T, Satoh T, Hashimoto K, Shibusawa N, Ozawa A, Ishii S, Tomaru T, Horiguchi K, Okada S, Takata D, Rokutanda N, Horiguchi J, Tsushima Y, Oyama T, Takeyoshi I, Yamada M. 査読有、Somatic mutations of the catalytic subunit of cyclic AMP-dependent protein kinase (PRKACA) gene in Japanese patients with several adrenal adenomas secreting cortisol. *Endocr. J.* 61(8):825-832, 2014.
4. Satoh T, Katano-Toki A, Tomaru T, Yoshino S, Ishizuka T, Horiguchi K, Nakajima Y, Ishii S, Ozawa A, Shibusawa N, Hashimoto K, Mori M, Yamada M. 査読有、Coordinated regulation of transcription and alternative splicing by the thyroid hormone receptor and its associating coregulators. *Biochem Biophys Res Commun.* Aug 15;451(1):24-9. 2014
5. Nakajima Y, Yamada M, Akuzawa M, Ishii S, Masamura Y, Satoh T, Hashimoto K, Negishi M, Shimomura Y, Kobayashi I, Andou Y, Mori M. 査読有、Subclinical hypothyroidism and indices for metabolic syndrome in Japanese women: one-year follow-up study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98:3280-3287, 2013.

〔雑誌論文〕(計 5 件)

〔学会発表〕(計 5 件)

- 1, 中島康代 シンポジウム：KCNJ5 変異と原発性アルドステロン症 第 24 回臨床内分泌代謝 Update 埼玉 2014
- 2, 中島康代 シンポジウム：視床下部 TRH の下垂体 TSH 分泌並びに発現制御機構 第 87 回日本内分泌学会学術総会 福岡 2014
- 3, 中島康代, 山田正信、田口亮、岡村孝志、登丸琢哉、石井角保、小澤厚志、渋澤信行、

橋本貢士、佐藤哲郎、森昌朋 本邦アルドステロン産生腺腫における KCNJ5 遺伝子変異の特徴 第 86 回日本内分泌学会学術総会 仙台 2013

4, 中島康代, 佐藤哲郎、橋本貢士、阿久沢まさ子、安藤義孝、山田正信 潜在性甲状腺機能低下症と心脳血管障害 第 57 回日本甲状腺学会学術集会 2014

5, 中島康代, 阿久沢まさ子、石井角保、正村泰博、佐藤哲郎、橋本貢士、根岸真由美、下村洋之助、小林功、安藤義孝、山田正信 潜在性甲状腺機能低下症は女性のメタボリックシンドロームの危険因子である：人間ドック 11498 名の解析から 第 56 回日本甲状腺学会学術集会 2013

〔図書〕(計 8 件)

- 1, 中島康代, 山田正信 遺伝子変異陽性のアルドステロン産生腺腫の意義 ホルモンと臨床 61(3) 225-230, 2013
- 2, 中島康代, 山田正信 KCNJ5 遺伝子と副腎腫瘍 ホルモンと臨床 60(8) 597-603, 2012
- 3, 中島康代, 山田正信 原発性アルドステロン症における新たな遺伝子異常 血圧 20(8) 748-754, 2013
- 4, 中島康代, 山田正信 KCNJ5 変異の病態生理学的意義 カレントセラピー 31(7) 31-36, 2013
- 5, 中島康代, 山田正信 先天性甲状腺疾患と遺伝子異常 Annual review 198-203, 内分泌、代謝、糖尿病 2014
- 6, 中島康代, 山田正信 潜在性甲状腺機能異常症の疫学と病態-誰を検査・治療すべきか - *Medical Practice* 31(11) 1708-1713, 2014
- 7, 中島康代, 山田正信 潜在性甲状腺機能低下症とメタボリック症候群 ホルモンと臨床 61(1) 47-52, 2013
- 8, 中島康代, 山田正信 甲状腺機能低下

症の病態と診断 カレントセラピー

31(1) 8-13, 2013

〔産業財産権〕

出願状況(計 2 件)

名称：PRKACA遺伝子を使用したクッシング症候群を呈する

コルチゾール産生腫瘍の検査方法

発明者：山田 正信、中島 康代、堀口 和

彦、岡村 孝志

権利者：群馬大学

種類：特許

番号：特願 2014-132908

出願年月日：平成 26 年 6 月 27 日

国内外の別：国内

名称：KCNJ5 遺伝子を利用したアルドステロン産生腺腫の検査方法およびアルドステロン産生腺腫治療薬のスクリーニング方法、

発明者：山田 正信、中島 康代、田口 亮

権利者：群馬大学

種類：特許

番号：特開 2013-172705

出願年月日：平成 24 年 3 月 29 日

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

中島 康代 (MAKAJIMA Yasuyo)

群馬大学医学部附属病院 助教

研究者番号：70707017