

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08500

研究課題名(和文)アルドステロン産生腺腫における18オキシコルチゾール分泌の病態生理と臨床応用

研究課題名(英文) Pathophysiology and clinical utilization of 18oxocortisol secretion in aldosterone-producing adenomas.

研究代表者

佐藤 文俊 (Sato, Fumitoshi)

東北大学・医学系研究科・特任教授

研究者番号：70343051

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、原発性アルドステロン症のうちアルドステロン産生腺腫(APA)における18オキシコルチゾール産生亢進機序について、CYP11B1/CYP11B2共発現細胞が大きな役割を担うことを明らかにした。同細胞数はAPAの体細胞変異に依存し、特にKCNJ5体細胞変異陽性例で特徴的であった。ミシガン大学の協力の下、本邦のKCNJ5体細胞変異陽性APAは73%と大半を占めることを確認し、18オキシコルチゾールを含む血中ステロイドプロファイル解析が低侵襲なAPA診断法として有用であることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

原発性アルドステロン症(PA)は、本態性高血圧症と比較して心血管疾患の発症リスクが極めて高く、早期診断・治療が予後に与える影響が大きい。現行の診断手法は患者負担、検査難易度から実施可能施設が限定され、必要な診療が受けられないアンメットニーズが存在した。本研究では、基礎的検討に基づき18オキシコルチゾールを含む血中ステロイドプロファイル解析が新たな病型診断法として有用であることが明らかとなった。血液検査のみで実施可能なステロイドプロファイル解析の臨床応用によって、PA診療が多くの施設に拡大し、アンメットニーズの解消が期待される。

研究成果の概要(英文)：Our project demonstrated that the synthesis of 18-oxocortisol depends on the number of CYP11B1 and CYP11B2 co-expressing cells in aldosterone-producing adenomas (APAs). Somatic mutation status in APAs was significantly associated with the number of the co-expressing cells, and KCNJ5-mutated APAs had the most abundant intra-tumoral environment with the CYP11B1/CYP11B2 co-expressing cells. Collaborating with University of Michigan, we confirmed that KCNJ5 mutation is the most frequent somatic mutation (73%) in our Japanese APA cohort. Consequently, peripheral steroid profiling including 18-oxocortisol showed great diagnostic ability for APA detection in primary aldosteronism. Based on our findings, steroid profiling is expected as a promising less-invasive tool for subtype differentiation in primary aldosteronism, and may accelerate our screening and diagnostic process.

研究分野：内分泌代謝学

キーワード：原発性アルドステロン症 18-オキシコルチゾール アルドステロン産生腺腫 アルドステロン KCNJ5 体細胞性変異

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

原発性アルドステロン症 (PA) は、本態性高血圧症と比較して心血管疾患リスクが極めて高く、健康寿命延伸のためには早期診断・治療が重要である。しかし、PA 診療において、副腎静脈サンプリング (AVS) による病型診断は治療方法の選択 (外科的治療または薬物治療) に必須であるが、その侵襲性や手技の難易度から、診療可能施設は限定され、適切な検査、診療を受けられないアンメットニーズが存在する。既報より、PA 症例では 18 オキシコルチゾール (18oxoF) の産生が健常人、本態性高血圧症例と比較して亢進しており (Mulatero, 2012)、病型診断への応用が期待されたが、18oxoF は末梢血中濃度が低く、従来の測定法では精密な検討は困難であった。そこで我々は、末梢血 18oxoF 濃度を測定可能な高感度液体クロマトグラフィ質量分析法 (LC-MS/MS) を開発し、PA の病型間で末梢血 18oxoF 濃度の差異がみられることを報告した (Satoh & Morimoto, 2015)。我々の検討では、末梢血 18oxoF 濃度測定によって、アルドステロン産生腺腫 (APA) 症例と特発性アルドステロン症 (IHA) 症例を低侵襲に鑑別し得る可能性が示され、臨床応用が期待される一方、APA 症例の中でも末梢血 18oxoF 濃度は幅広く分布し、IHA と同等の末梢血 18oxoF 濃度を有する APA 症例も一定数存在していた (Satoh & Morimoto, 2015)。末梢血 18oxoF 濃度を含むステロイドプロファイル解析は、本邦だけでなく欧米においても PA 病型の診断マーカーとして期待されているが (Eisenhofer, 2016)、APA でなぜ 18oxoF 産生が亢進するか、また、APA 間でなぜ 18oxoF 産生能に差異が生じるか、については理由が明らかでなく、臨床応用への課題と考えられていた。

2. 研究の目的

本研究では、APA における 18oxoF 産生機序の基礎的検討を行い、末梢血 18oxoF 濃度を PA の病型診断マーカーとして臨床応用するための基盤となる研究を遂行する。

(1) APA における腺腫内ステロイド合成酵素発現と末梢血 18oxoF 濃度の関連性の検討

健常人では、循環血漿中のコルチゾルが、副腎皮質球状層のアルドステロン合成酵素 (CYP11B2) により 18oxoF に変換されるが (Freel, 2004)、APA では 18oxoF 産生機序は明らかでなく、ヒトの APA を対象に腺腫内ステロイド合成酵素発現と末梢血 18oxoF 濃度の関係性を検討する。

(2) チャネル遺伝子体細胞変異に基づく APA 症例の末梢血 18oxoF 濃度の差異の検討

既報の基礎的研究では KCNJ5 変異の存在が 18oxoF 産生能を上昇させることが確認されている (Hattangady, 2016)。本検討では、ヒト APA におけるチャネル遺伝子体細胞変異毎に群分けして、末梢血 18oxoF 濃度に対する APA の体細胞変異の影響を明らかにする。

(3) PA 病型による 18oxoF 分泌動態の差異の検討

(1) (2) により得た研究結果から、APA 症例、特に末梢血 18oxoF 濃度低値を呈する APA 症例と、IHA 症例を鑑別するため、18oxoF の日内変動や迅速 ACTH 負荷試験における 18oxoF、および他ステロイドホルモンの分泌動態を明らかにする。この検討によって、より感度、特異度の高い末梢血 18oxoF 濃度を用いた APA と IHA の鑑別方法を検討する。

3. 研究の方法

(1) PA 症例の組入および使用検体の選定

当施設にて血漿アルドステロン基礎値、血漿レニン活性によりスクリーニングされ、カプトプリル負荷試験で診断に至った PA 症例のうち、片側性 PA として患側副腎摘出術を受けられた症例を対象とした。対象症例数は以下の研究内容毎に (2) および (4) 48 症例、(3) 105 症例、(5) 40 症例とした。また、(5) については、対照群として両側性 PA と診断された 40 症例も解析対象とした。

(2) APA 内のステロイド合成酵素発現評価

当施設で PA と診断され、観測副腎摘除術を受けられた症例の摘出副腎標本 (パラフィン包埋標本) を使用して、主要なステロイド合成酵素である CYP11B2、CYP11B1、CYP17A1 の免疫組織化学染色を施し、その発現動態を光学顕微鏡で観察した。また、APA に特徴的な CYP11B1/CYP11B2 共発現細胞の存在について、蛍光染色を用いて共焦点顕微鏡にて観察した。染色標本はいずれも画像データとして取り込み、画像解析ソフト (HALO digital image software)、または手動的計測で解析した (Tezuka, 2019)。

(3) APA 内のチャネル遺伝子変異の同定

チャンネル遺伝子変異は、1) Sanger 配列解析、2) 次世代シーケンサーの2段階で評価を行った。対象標本のパラフィン包埋ブロックから AllPrep DNA/RNA FFPE kit (QIAGEN) を用いて APA の genomic DNA を抽出し、初めに、頻度の高い *KCNJ5* 変異の有無を Sanger 配列解析で評価した。次に、*KCNJ5* 変異陰性と判断された genomic DNA 検体をミシガン大学へ送付し、同施設での次世代シーケンサーによる網羅的なチャンネル遺伝子変異検索を行った (Nanba, 2020)。

(4) 末梢血 18oxoF 濃度の評価

末梢血 18oxoF 基礎値の測定は、あすか製薬メディカルと共同開発した LC-MS/MS の測定法を用いて行った (Tezuka, 2019)。対象症例の早朝安静採血検体を用いて、末梢血 18oxoF 濃度を測定した。

(5) 末梢血ステロイドプロファイルの評価

18oxoF を含む末梢血中のステロイドプロファイル解析は、ミシガン大学と共同で LC-MS/MS の測定法を確立し、17 種類のステロイドホルモンの同時測定を可能とした。同手法を用いて、早朝および深夜安静採血、ACTH 負荷試験、1mg デキサメタゾン抑制試験の各条件におけるステロイドプロファイルを解析した (Tezuka, 2021)。

4. 研究成果

(1) APA における 18oxoF 産生機序

末梢血 18oxoF 濃度は、末梢血アルドステロン濃度と正相関を示したが、18oxoF の前駆体であるコルチゾールとは有意な相関関係はみられなかった。一方、APA 内はアルドステロン合成の律速酵素である CYP11B2 と、糖質コルチコイド合成に関わる CYP11B1 や CYP17A1 が混在して発現していた。末梢血 18oxoF 濃度は、APA 内の CYP11B2 発現に加え、CYP11B1 や CYP17A1 発現とも正相関を示した。また、APA 内には正常副腎には存在しない CYP11B1/CYP11B2 共発現細胞が存在し、同細胞数も末梢血 18oxoF 濃度と正相関を認めた。以上より、APA における 18oxoF 産生は、鉱質および糖質コルチコイド双方を産生しうる特異な腫瘍内環境に依存することが明らかとなった。更に、本邦で最多となる *KCNJ5* 変異群と *KCNJ5*-WT 群を比較すると、前者において上記病理学的パラメータが有意に高く、特に *KCNJ5* 変異を有する APA 症例において 18oxoF 産生が亢進していることが示唆された (Tezuka, 2019)。

(2) 日本人 APA 症例におけるチャンネル遺伝子体細胞性変異の頻度

次に、片側性 PA として診断、手術を受けられた症例のうち、摘除標本に APA が同定された症例 (105 症例) について、APA の体細胞性遺伝子変異を評価した。結果、73% の APA で *KCNJ5* 変異が同定され最多であり、白人や黒人を対象とした既報と比較しても *KCNJ5* 変異の頻度が高かった。他の体細胞性遺伝子変異は順に CACNA1D (14%)、ATP1A1 (5%)、ATP2B3 (4%)、CACNA1H (1%) であり、4% の APA で既知の体細胞性遺伝子変異はみられなかった。前述の研究成果と合わせて、末梢血 18oxoF 濃度による PA 病型診断は、*KCNJ5* 変異 APA の頻度が高い本邦において特に有用である可能性が示唆された (Nanba, 2020)。

(3) ステロイドプロファイリングによる病型診断能および ACTH 分泌条件の重要性の評価

最後に、末梢血 18oxoF 濃度を中心に、LC-MS/MS を使用した末梢血ステロイドプロファイリングによる病型診断能を行い、末梢血 18oxoF 濃度は特にデキサメタゾン抑制試験下で最も診断能が高かった (AUC 0.832)。単一ステロイドでは、末梢血アルドステロン濃度の基礎値が最も診断能が高かったが (AUC 0.869)、18oxoF を含む複合ステロイドパネルを用いると、ACTH 負荷試験で最もその診断能が高く (AUC 0.957)、AVS より低侵襲な病型診断法としてステロイドプロファイリングの有用性が示唆された (Tezuka, 2021)。

<引用文献>

- Eisenhofer, G., et al. Clin Chem. 2016 Mar;62(3):514-24.
Freel, EM., et al. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Sep;89(9):4628-33.
Hattangady, NG., et al. J Mol Endocrinol. 2016 Jul;57(1):1-11.
Mulatero, P., et al. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Mar;97(3):881-9.
Nanba, K., et al. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Nov 1;105(11):e4066-73.
Sato, F., et al. Hypertension. 2015 May;65(5):1096-102.
Tezuka, Y., et al. Hypertension. 2019 Jun;73(6):1283-1290.
Tezuka, Y., et al. J Clin Endocrinol Metab. 2021 *in press*

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件/うち国際共著 10件/うちオープンアクセス 19件）

1. 著者名 Gao Xin, Yamazaki Yuto, Tezuka Yuta, Omata Kei, Ono Yoshikiyo, Morimoto Ryo, Nakamura Yasuhiro, Satoh Fumitoshi, Sasano Hironobu	4. 巻 52
2. 論文標題 The Effect of Extracellular Calcium Metabolism on Aldosterone Biosynthesis in Physiological and Pathological Status	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hormone and Metabolic Research	6. 最初と最後の頁 448 ~ 453
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-1157-0511	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 Mulatero Paolo, Sechi Leonardo A., Williams Tracy Ann, Lenders Jacques W.M., Reincke Martin, Satoh Fumitoshi, Januszewicz Andrzej, Naruse Mitsuhide, Dumas Michael, Veglio Franco, Wu Vin Cent, Widimsky Jiri	4. 巻 38
2. 論文標題 Subtype diagnosis, treatment, complications and outcomes of primary aldosteronism and future direction of research: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension ?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 1929 ~ 1936
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/HJH.0000000000002520	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 該当する

1. 著者名 Nanba Kazutaka, Yamazaki Yuto, Bick Nolan, Onodera Kei, Tezuka Yuta, Omata Kei, Ono Yoshikiyo, Blinder Amy R, Tomlins Scott A, Rainey William E, Satoh Fumitoshi, Sasano Hironobu	4. 巻 105
2. 論文標題 Prevalence of Somatic Mutations in Aldosterone-Producing Adenomas in Japanese Patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	6. 最初と最後の頁 e4066 ~ e4073
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/clinem/dgaa595	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 Yamazaki Yuto, Gao Xin, Pecori Alessio, Nakamura Yasuhiro, Tezuka Yuta, Omata Kei, Ono Yoshikiyo, Morimoto Ryo, Satoh Fumitoshi, Sasano Hironobu	4. 巻 11
2. 論文標題 Recent Advances in Histopathological and Molecular Diagnosis in Pheochromocytoma and Paraganglioma: Challenges for Predicting Metastasis in Individual Patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fendo.2020.587769	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 Satoh Fumitoshi, Ito Sadayoshi, Itoh Hiroshi, Rakugi Hiromi, Shibata Hirota, Ichihara Atsuhiko, Omura Masao, Takahashi Katsutoshi, Okuda Yasuyuki, Iijima Setsuko	4. 巻 44
2. 論文標題 Efficacy and safety of esaxerenone (CS-3150), a newly available nonsteroidal mineralocorticoid receptor blocker, in hypertensive patients with primary aldosteronism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 464 ~ 472
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-020-00570-5	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 Williams TA, Gomez-Sanchez CE, Rainey WE, Giordano TJ, Lam AK, Marker A, Mete O, Yamazaki Y, Zerbini MCN, Beuschlein F, Satoh F, Burrello J, Schneider H, Lenders J M, Mulatero P, Castellano I, Knosel T, Papotti M, Saeger W, Sasano H, Reincke M	4. 巻 106
2. 論文標題 International Histopathology Consensus for Unilateral 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 42 ~ 54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/clinem/dgaa484	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 該当する

1. 著者名 Higuchi Satoshi, Ota Hideki, Tezuka Yuta, Seiji Kazumasa, Takagi Hidenobu, Lee Jongmin, Lee Yi-Wei, Omata Kei, Ono Yoshiaki, Morimoto Ryo, Kudo Masataka, Satoh Fumitoshi, Takase Kei	4. 巻 10
2. 論文標題 Aldosterone-induced cardiac damage in primary aldosteronism depends on its subtypes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocrine Connections	6. 最初と最後の頁 29 ~ 36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/EC-20-0504	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 Gao Xin, Yamazaki Yuto, Tezuka Yuta, Omata Kei, Ono Yoshiaki, Morimoto Ryo, Nakamura Yasuhiro, Satoh Fumitoshi, Sasano Hironobu	4. 巻 526
2. 論文標題 Gender differences in human adrenal cortex and its disorders	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Endocrinology	6. 最初と最後の頁 111177 ~ 111177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mce.2021.111177	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 Gao Xin, Yamazaki Yuto, Tezuka Yuta, Omata Kei, Ono Yoshikiyo, Morimoto Ryo, Nakamura Yasuhiro, Satoh Fumitoshi, Sasano Hironobu	4. 巻 36
2. 論文標題 The Genotype-Based Morphology of Aldosterone-Producing Adrenocortical Disorders and Their Association with Aging	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocrinology and Metabolism	6. 最初と最後の頁 12~21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3803/EnM.2021.101	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 Rossi GP, et al	4. 巻 -
2. 論文標題 Drug-resistant hypertension in primary aldosteronism patients undergoing adrenal vein sampling: the AVIS-2-RH study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Preventive Cardiology	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/eurjpc/zwaa108	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 該当する

1. 著者名 Tezuka Yuta, Yamazaki Yuto, Nakamura Yasuhiro, Sasano Hironobu, Satoh Fumitoshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Recent Development toward the Next Clinical Practice of Primary Aldosteronism: A Literature Review	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 310~310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines9030310	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 Tezuka Y, Yamazaki Y, Kitada M, Morimoto R, Kudo M, Seiji K, Takase K, Kawasaki Y, Mitsuzuka K, Ito A, Nishikawa J, Asai N, Nakamura Y, Gomez-Sanchez CE, Ito S, Dezawa M, Sasano H, Satoh F	4. 巻 73
2. 論文標題 18-Oxocortisol Synthesis in Aldosterone-Producing Adrenocortical Adenoma and Significance of KCNJ5 Mutation Status.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hypertension	6. 最初と最後の頁 1283-1290
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12064	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 該当する

1. 著者名 Gao X, Yamazaki Y, Tezuka Y, Onodera Y, Ogata H, Omata K, Morimoto R, Nakamura Y, Satoh F, Sasano H	4. 巻 193
2. 論文標題 The crosstalk between aldosterone and calcium metabolism in primary aldosteronism: A possible calcium metabolism-associated aberrant "neoplastic" steroidogenesis in adrenals.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Steroid Biochem Mol Biol	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) 10.1016/j.jsbmb.2019.105434	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 Yamazaki Y, Omata K, Tezuka Y, Gao X, Ogata H, Pieroni J, Ono Y, Morimoto R, Nakamura Y, Gomez-Sanchez CE, Satoh F, Sasano H	4. 巻 8
2. 論文標題 Non-neoplastic/hyperplastic primary aldosteronism-Its Histopathology and Genotype-	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research	6. 最初と最後の頁 122-131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.coemr.2019.08.006	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 該当する

1. 著者名 Rossi GP, Rossitto G, Amar L, Azizi M, Riester A, Reincke M, Degenhart C, Widimsky J Jr, Naruse M, Deinum J, Schultze Kool L, Kocjan T, Negro A, Rossi E, Kline G, Tanabe A, Satoh F, et al.	4. 巻 74
2. 論文標題 Clinical Outcomes of 1625 Patients with Primary Aldosteronism Subtyped with Adrenal Vein Sampling.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hypertension	6. 最初と最後の頁 800-808
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13463	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 該当する

1. 著者名 Rossitto G, Amar L, Azizi M, Riester A, Reincke M, Degenhart C, Widimsky J, Mitsuhide N, Deinum J, Schultzekool L, Kocjan T, Negro A, Rossi E, Kline G, Tanabe A, Satoh F, et al.	4. 巻 105
2. 論文標題 Subtyping of Primary Aldosteronism in the AVIS-2 Study: Assessment of Selectivity and Lateralization.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Clin Endocrinol Metab	6. 最初と最後の頁 2042-2052
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/clinem/dgz017	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 該当する

1. 著者名 Ono Y, Yamazaki Y, Omata K, Else T, Tomlins SA, Rhayem Y, Williams TA, Reincke M, Carling T, Monticone S, Mulatero P, Beuschlein F, Ito S, Satoh F, Rainey WE, Sasano H	4. 巻 105
2. 論文標題 Histological characterization of aldosterone-producing adrenocortical adenomas with different somatic mutations.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Clin Endocrinol Metab	6. 最初と最後の頁 e282-e289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/clinem/dgz235	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 該当する

1. 著者名 Tezuka Yuta, Yamazaki Yuto, Ono Yoshikiyo, Morimoto Ryo, Omata Kei, Seiji Kazumasa, Takase Kei, Kawasaki Yoshihide, Ito Akihiro, Nakamura Yasuhiro, Harigae Hideo, Sasano Hironobu, Satoh Fumitoshi	4. 巻 4
2. 論文標題 Unique Sex Steroid Profiles in Estrogen-Producing Adrenocortical Adenoma Associated With Bilateral Hyperaldosteronism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the Endocrine Society	6. 最初と最後の頁 bvaa004
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/jendso/bvaa004	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 Monticone Silvia, Sconfienza Elisa, D'Ascenzo Fabrizio, Buffolo Fabrizio, Satoh Fumitoshi, Sechi Leonardo A., Veglio Franco, Mulatero Paolo	4. 巻 38
2. 論文標題 Renal damage in primary aldosteronism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 3~12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/HJH.0000000000002216	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 該当する

1. 著者名 Yuta Tezuka, Yuto Yamazaki, Masaaki Kitada, Ryo Morimoto, Masataka Kudo, Kazumasa Seiji,	4. 巻 73
2. 論文標題 18-Oxocortisol Synthesis in Aldosterone-Producing Adrenocortical Adenoma and Significance of KCNJ5 Mutation Status	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hypertension	6. 最初と最後の頁 1283-1290
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12064.	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 該当する

〔学会発表〕 計48件（うち招待講演 12件 / うち国際学会 18件）

1. 発表者名 Yuta Tezuka, Yuto Yamazaki, Kei Omata, Yoshikiyo Ono, Ryo Morimoto, Masataka Kudo, Sadayoshi Ito, Hironobu Sasano, Fumitoshi Satoh
2. 発表標題 18-oxocortisol synthesis in aldosterone-producing adrenocortical adenoma and significance of KCNJ5 mutation status.
3. 学会等名 21st European Congress of Endocrinology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Silvia Monticone, Elisa Sconfienza, Fabrizio D'ascenzo, Fabrizio Buffolo, Fumitoshi Satoh, Cristiana Catena, Franco Veglio, Paolo Mulatero
2. 発表標題 Renal damage in primary aldosteronism: A Systematic review and meta-analysis.
3. 学会等名 29th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 F Satoh, Y Tezuka, K Omata Y Ono, B Shiratori, M Kudo, R Morimoto, S Ito
2. 発表標題 Renal protective effects of topiroxostat and febuxostat, newly available xanthine oxidase inhibitors, in the hypertensive patients.
3. 学会等名 29th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fumitoshi Satoh
2. 発表標題 Developing new clinical devices for diagnosing primary aldosteronism.
3. 学会等名 Progress in Primary Aldosteronism 6 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroaki Ymanami, Kei Omata, Yoshikiyo Ono, Ryo Morimoto, Yuto Yamazaki, Hironobu Sasano, Fumitoshi Satoh
2. 発表標題 Clinical experience of using esaxerenone to aldosterone producing adenoma : a case report.
3. 学会等名 Progress in Primary Aldosteronism 6 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fumitoshi Satoh
2. 発表標題 What 's New in Primary Aldosteronism ~Diagnosis and management~
3. 学会等名 15th Asian-Pacific Congress of Hypertension 2019, Aldosterone and Hypertension Satellite Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fumitoshi Satoh, Ryo Morimoto, Yuta Tezuka, Kei Omata, Hiroaki Yamanami, Yoshikiyo Ono, Sadayoshi Ito
2. 発表標題 Blood Pressure Lowering Effects and Safety of Esaxerenone, A Newly Available Mineralocorticoid Receptor Blocker -The clinical practice in 243 patients at an outpatient unit-
3. 学会等名 Gordon Research Conference The RAAS: Integrating Novel Technologies, Clinical Studies and Personalized Therapeutics to Preserve Health (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kei Omata, Sadayoshi Ito, Fumitoshi Satoh, Scott Tomlins, William E. Rainey
2. 発表標題 Somatic mutation in hyperaldosteronism.
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuto Yamazaki, Yuta Tezuka, Kei Omata, Yoshikiyo Ono, Ryo Morimoto, Yasuhiro Nakamura, Sadayoshi Ito, Fumitoshi Satoh, Hironobu Sasano
2. 発表標題 Primary Aldosteronism; Histopathology and Genotype.
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村保宏、山崎有人、佐藤文俊、笹野公伸
2. 発表標題 原発性アルドステロン症の病理診断Update: 片側性・両側性病変の新分類
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森本玲、手塚雄太、尾股慧、小野美澄、清治和将、川崎芳英、山崎有人、伊藤明宏、高瀬圭、笹野公伸、佐藤文俊
2. 発表標題 Segmental AVS から考えるアルドステロン分泌動態の多様性；PA Sendai Study レジストリーの解析より
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤文俊、手塚雄太、尾股慧、小野美澄、白鳥ベアタ、森本玲、工藤正孝、伊藤貞嘉
2. 発表標題 原発性アルドステロン症患者の手術治療と薬物治療では何が重要か？
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤文俊
2. 発表標題 原発性アルドステロン症診断・高血圧治療における高感度レニンアッセイ法の臨床的意義
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 尾股慧、日下亮、山崎有人、伊藤貞嘉、William E. Rainey、Scott Tomlins、笹野公伸、佐藤文俊
2. 発表標題 高血圧患者における副腎アルドステロン産生の検討
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 藪浩、前田郁麻、岩本恭典、佐藤さつき、井上久美、珠玖仁、末永智一、根本靖久、佐藤文俊
2. 発表標題 ヤヌス粒子を用いたアルドステロン症等の診断システムの開発
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshikiyo Ono, Yuto Yamazaki, Kei Omata, William E. Rainey, Felix Beuschlein, Paolo Mulatero, Tobias Carling, Sadayoshi Ito, Hironobu Sasano, Fumitoshi Satoh
2. 発表標題 Histopathological analysis for aldosterone producing adenoma with somatic mutations (KCNJ5, ATP1A1, ATP2B3, and CACNA1D), using digital image analysis software.
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 Xin Gao, Yuto Yamazaki, Yuta Tezuka, Hiroko Ogata, Kei Omata, Ryo Morimoto, Yasuhiro Nakamura, Fumitoshi Satoh, Hironobu Sasano
2. 発表標題 Endocrinological Crosstalk between Calcium metabolism and Steroidogenesis in Primary Aldosteronism ~A possible PTH-induced aberrant "neoplastic" steroidogenesis in PA patients~
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 Silvia Monticone, Elisa Sconfienza, Fabrizio D'Ascenzo, Fabrizio Buffolo, Fumitoshi Satoh, Cristiana Catena, Paolo Mulatero
2. 発表標題 Renal damage in primary aldosteronism: a systematic review and meta-anaylsis.
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 佐藤文俊、田中知明、宇治原誠、緑川早苗、金子朋美、武田珠美、鈴木明菜、島津章
2. 発表標題 Safety/tolerability and efficacy of osilodrostat in Japanese patients with endogenous Cushing syndorome except Cushing disease: results from a phase 2 study.
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 小野美澄、山崎有人、尾股慧、William E. Rainey, Felix Beuschlein, Paolo Mulatero, Tobias Carling、伊藤貞嘉、笹野公伸、佐藤文俊
2. 発表標題 アルドステロン産生腺腫におけるKCNJ5・ATP1A1・ATP2B3・CACNA1D体細胞変異陽性各群の病理組織学的定量解析
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 尾形博子、手塚雄太、山崎有人、尾股慧、小野美澄、森本玲、佐藤博、宮崎真理子、城謙輔、中村保弘、荒井陽一、伊藤貞嘉、佐藤文俊、笹野公伸
2. 発表標題 原発性アルドステロン症における腎障害の病理組織学的検討
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 小野寺啓、山崎有人、蛭名広貴、Xin Gao、手塚雄太、北脇優子、尾股慧、小野美澄、森本玲、佐藤文俊、笹野公伸
2. 発表標題 2012年から2017年の日本人原発性アルドステロン症手術例125例の体細胞遺伝子変異の頻度と病理組織学的所見との相関関係
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 元村直樹、山崎有人、Xin Gao、手塚雄太、尾股慧、小野美澄、森本玲、三枝大輔、佐藤文俊、笹野公伸
2. 発表標題 ヒト副腎皮質でのアルドステロンの可視化：iMScopeを用いた検討
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 蛭名広貴、山崎有人、木村双葉、小野寺啓、Xin Gao、手塚雄太、尾股慧、小野美澄、森本玲、Celso E. Gomez-Sanchez、佐藤文俊、笹野公伸
2. 発表標題 アルドステロン産生腺腫におけるKCNJ5免疫組織学的評価方法の均霏化
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 木村双葉、山崎有人、手塚雄太、尾股慧、Xin Gao、小野美澄、森本玲、Celso E. Gomez-Sanchez、佐藤文俊、笹野公伸
2. 発表標題 アルドステロン産生腺腫のgenotypesは腫瘍の形態学的所見を反映するか？
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 Fumitoshi Satoh
2. 発表標題 Aldosteronism ~history and clinical devices update in Tohoku University~
3. 学会等名 International Symposium of Aldosterone and Related Substances in Hypertension 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuta Tezuka, Yuto Yamazaki, Masaaki Kitada, Ryo Morimoto, Masataka Kudo, Kazumasa Seiji, Kei Takase, Yoshihide Kawasaki, Koji Mitsuzuka, Akihiro Ito, Yasuhiro Nakamura, Celso E Gomez-Sanchez, Sadayoshi Ito, Mari Dezawa, Hironobu Sasano, Fumitoshi Satoh
2. 発表標題 The significance of KCNJ5 mutation in aldosterone-producing adenoma on 18-oxocortisol synthesis.
3. 学会等名 International Symposium of Aldosterone and Related Substances in Hypertension 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Satsuki M. Sato, Ryota Kinouchi, Kentaro Ito, Kumi Y. Inoue, Ikuma Maeda, Hiroshi Yabu, Fumitoshi Satoh, Hitoshi Shiku, Tomokazu Matsue
2. 発表標題 Development of a novel Janus particle-based immunoassay for screening of primary aldosteronism.
3. 学会等名 International Symposium of Aldosterone and Related Substances in Hypertension 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山並寛明、小野美澄、尾股慧、白鳥ベアタ、村上治、森本玲、佐藤文俊
2. 発表標題 偶発的に発見された両側副腎腫大で腫瘍との鑑別を要した先天性副腎過形成の1例
3. 学会等名 第218回日本内科学会東北地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 元村直樹、山崎有人、Gao Xin、手塚雄太、尾股慧、小野美澄、森本玲、佐藤文俊、笹野公伸
2. 発表標題 原発性アルドステロン症(PA)におけるアルドステロン可視化の試み
3. 学会等名 第23回日本臨床内分泌病理学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 尾形博子、手塚雄太、山崎有人、尾股慧、小野美澄、森本玲、佐藤博、宮崎真理子、城謙輔、中村保宏、伊藤明宏、荒井陽一、伊藤貞嘉、佐藤文俊、笹野公伸
2. 発表標題 原発性アルドステロン症における腎病変の病理組織学的検討
3. 学会等名 第23回日本臨床内分泌病理学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Gao Xin, Yuto Yamazaki, Jacopo Pieroni, Yuta Tezuka, Kei Omata, Yoshikiyo Ono, Ryo Morimoto, Yasuhiro Nakamura, Fumitoshi Satoh, Hironobu Sasano
2. 発表標題 Cell senescence markers in human adrenal glands and their disorders
3. 学会等名 第27回特定非営利活動法人東北内分泌研究会 / 第39回日本内分泌学会東北地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 尾形博子、手塚雄太、山崎有人、尾股慧、小野美澄、森本玲、佐藤博、宮崎真理子、城謙輔、中村保宏、伊藤明宏、荒井陽一、伊藤貞義、佐藤文俊、笹野公伸
2. 発表標題 原発性アルドステロン症と本能性高血圧症の腎障害の違い～病理組織学的アプローチから～
3. 学会等名 第27回特定非営利活動法人東北内分泌研究会 / 第39回日本内分泌学会東北地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎有人、Gao Xin、木村双葉、小野美澄、尾股慧、手塚雄太、森本玲、Celso Gomez-Sanchez、中村保宏、佐藤文俊、笹野公伸
2. 発表標題 アルドステロン産生腺腫における KCNJ5 genotype 予測への試み～病理組織像から～
3. 学会等名 第27回特定非営利活動法人東北内分泌研究会 / 第39回日本内分泌学会東北地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森本玲、小野美澄、尾股慧、手塚雄太、宮崎真理子、佐藤文俊
2. 発表標題 迅速診断法を活用した原発性アルドステロン症のスクリーニングと診断
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 小野美澄、工藤正孝、尾股慧、森本玲、伊藤貞嘉、佐藤文俊
2. 発表標題 原発性アルドステロン症診断におけるアルドステロン迅速測定キット導入後の迅速ACTH 負荷試験経時解析
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 尾股慧、山並寛明、小野美澄、森本玲、工藤正孝、村上治、伊藤貞嘉、佐藤文俊
2. 発表標題 二酸化炭素造影を用いた副腎静脈サンプリングの検討
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 佐藤文俊、森本玲、手塚雄太、尾股慧、小野美澄、伊藤貞嘉
2. 発表標題 新規ミネラルコルチコイド受容体(MR)ブロッカー エキサセレノンの高血圧症例243例の使用経験 ~降圧力とMRブロッキングの臨床的意義~
3. 学会等名 第23回日本心血管内分泌代謝学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤文俊、森本玲、手塚雄太、尾股慧、小野美澄、伊藤貞嘉
2. 発表標題 新規ミネラルコルチコイド受容体ブロッカー、エキサセレノンの降圧効果と安全性 ~外来実臨床243症例での検証~
3. 学会等名 第49回日本心臓血管作動物質学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山並寛明、小野美澄、尾股慧、村上治、森本玲、佐藤文俊
2. 発表標題 エキサセレノンの術前投与が有効であったアルドステロン産生腫瘍の1例
3. 学会等名 第219回日本内科学会東北地方会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Fumitoshi Satoh, Yuto Yamazaki, Kei Omata, Yuta Tezuka, Yoshikiyo Ono, Yasuhiro Igarashi, Ryo Morimoto, Masataka Kudo, Yasuhiro Nakamura, Kei Takase, Hironobu Sasano and Sadayoshi Ito
2. 発表標題 Aldosterone-producing adenoma; Genotype and Histopathology.
3. 学会等名 The 18th Adrenal Cortex Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fumitoshi Satoh
2. 発表標題 A pathophysiology update of hyperaldosteronism.
3. 学会等名 RAAS2018 (ISH2018 Satellite Symposium) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fumitoshi Satoh, Yuta Tezuka, Ryo Morimoto, Yoshikiyo Ono, Kei Omata, Masataka Kudo, Kei Takase, Hironobu Sasano, Sadayoshi Ito
2. 発表標題 Segmental adrenal venous sampling may give a key to solution about the debate of cosyntropin stimulation or not.
3. 学会等名 Angiotensin/ Gordon Research Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fumitoshi Satoh
2. 発表標題 Anatomic variations and AVS.
3. 学会等名 I-Padua Study Kick off meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kei Omata, Yuka Shishido, Ibuki Higashi, Yuto Yamazaki, Yoshikiyo Ono, Yasuhiro Nakamura, Fumitoshi Satoh, Tobias John Eric Carling, William E. Rainey, Scott Tomlins, Hironobu Sasano
2. 発表標題 Intratumor Heterogeneity in Adosterone-Producing Adenomas with KCNJ5 Mutations.
3. 学会等名 ENDO2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuto Yamazaki, Ibuki Higashi, Yuka Shishido, Yuzu Adachi, Kasue Ise, Yuta Tezuka, Kei Omata, Yoshikiyo Ono, Ryo Morimoto, Takumi Kitamoto, Tetsuo Nishikawa, Yasuhiro Nakamura, Sadayoshi Ito, Fumitoshi Satoh, Hironobu Sasano
2. 発表標題 Hormonal Significance of Morphological Cell Subtypes in KCNJ5 Mutated Aldosterone-producing Adenoma.
3. 学会等名 ENDO2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Chaelin Lee, Fumitoshi Satoh, Hironobu Sasano, Jung Hee Kim, Man-Ho Choi
2. 発表標題 A Comprehensive Screening Assay of Serum Adrenal Corticoids and Hybrid Steroids using Polarity Switching LC-MS.
3. 学会等名 ENDO2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuto Yamazaki, Kei Onodera, Hiroki Ebina, Xin Gao, Yuta Tezuka, Yuko Kitawaki, Hiroko Ogata, Kei Omata, Yoshikiyo Ono, Ryo Morimoto, Yasuhiro Nakamura, Sadayoshi Ito, Fumitoshi Satoh, Hironobu Sasano
2. 発表標題 A Precise Prevalence of Genotypes And Histological Subtypes Of Consecutive Japanese PA Cases Undergoing Surgery From 2012 To 2017
3. 学会等名 ENDO2019 (国際学会)
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
研究 分担者	森本 玲 (Morimoto Ryo) (30547394)	東北大学・大学病院・准教授 (11301)	
研究 分担者	尾股 慧 (Omata Kei) (40818374)	東北大学・大学病院・助教 (11301)	

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			
米国	ミシガン大学			