

令和 2 年 6 月 2 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K16007

研究課題名(和文)アルドステロン過剰に伴う高血圧性臓器障害における性差の検討

研究課題名(英文) Analysis of sex difference in hypertensive organ damage associated with aldosterone excess

研究代表者

武田 彩乃 (TAKEDA, Ayano)

慶應義塾大学・保健管理センター(日吉)・講師

研究者番号：90468497

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)：女性であることが原発性アルドステロン症(PA)手術後の高血圧予後改善に大きく寄与すること、閉経前女性のPA患者では臓器障害マーカーである尿中アルブミン量と血中エストロゲン値に負の相関があることを明らかにし、女性ホルモンがアルドステロンに関連する高血圧に保護的に作用することが示唆された。さらに、動物を用いた検討で、アルドステロンが作用する臓器(腎や腸管)でのエストロゲン関連遺伝子の発現評価を行った結果、エストロゲンの受容体発現およびその作用とアルドステロン作用の間に、何らかの関連性があ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

二次性高血圧症の一つである原発性アルドステロン症(PA)は、本態性高血圧との比較において、心血管系合併症のリスクが高いことが報告され、片側性病変に対する手術治療は良好な予後が得られているが、手術対象ではない両側性病変に対する薬物治療は心血管合併症の発症を完全には抑えきれないとの報告が相次いでいる。本研究はこれまで実証されていなかったアルドステロン過剰による高血圧性臓器障害発症に女性ホルモンが関与していることを新たに示唆しており、PAにおいて女性ホルモンを標的とした新規治療アプローチにつながる可能性が大きいことから学術的、社会的に有意義な研究であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We found that being a female significantly contributes to improving the prognosis of hypertension after surgery for primary aldosteronism (PA) and that in PA patients in premenopausal women, the urinary albumin levels and blood estrogen levels are negatively correlated, suggesting that estrogen might have protective effect on aldosterone-related organ damage. Furthermore, we conducted animal experiment and evaluated the expression of estrogen-related genes in aldosterone-target tissues such as kidney and intestines, and suggested that the expression as well as action of estrogen receptor might interact with aldosterone action.

研究分野：腎臓内分泌代謝内科

キーワード：アルドステロン 高血圧症 性差 高血圧性臓器障害

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

性差医学は、様々な分野で研究がなされているが、高血圧研究の分野においても、高血圧発症およびそれに伴う臓器障害の男女差について、これまで様々な報告がなされている。閉経前の女性では男性と比較し高血圧発症のリスクが低いのに対し、閉経後は加齢とともにリスクが増加し男性より罹患率が高くなること (Hypertension 2008, 51, 952-959)、さらに閉経後女性では心血管合併症も男性と比較し増加すること (Horm Mol Biol Clin Investig 2014, 18, 89-103) などが報告されており、エストロゲンなどの女性ホルモンが高血圧性病態において何らかの臓器保護的效果を有することが示唆されている。

高血圧診療において近年高い注目を集めている原発性アルドステロン症 (primary aldosteronism、以下 PA と略す) は、本態性高血圧との比較において、心血管系合併症のリスクが 3~5 倍高いことが報告されており (Arch Intern Med 2008, 168, 80-85)、アルドステロン過剰による高血圧性臓器障害の進行は、臨床上広く認識され、その適確な治療が求められている。PA の治療は、病型により異なっており、片側性 PA に対する手術治療は、良好な予後が得られている一方、両側性 PA に対する薬物治療は、一定の効果は得られているものの、心血管イベントの発症を完全に抑え切れていないとする報告が近年続いており (Hypertension. 2018, 71, 585-591、Lancet Diabetes Endocrinol 2018, 6, 51-59)、このアンメットメディカルニーズに対する有効なアプローチの開発が待たれている。

アルドステロン過剰に伴う高血圧性病態の臓器障害における男女差については、これまで報告は少ない。PA の術後アウトカムの一つである「高血圧の治療」を予測する因子として、「女性」であることが高い寄与を有することはメタ解析から示されている (World J Surg 2017, 41, 986-990)。また近年アジアから、PA において、閉経前の女性は年齢を一致させた男性と比して脳血管疾患の発症が有意に少なかったとの報告が出されている (Endocrine J 2013, 60, 1261-1268)。これらの報告から、アルドステロン過剰によってもたらされる高血圧性臓器障害においても、女性ホルモンが保護的に作用していることが強く示唆されるが、これまでそれを実証する検討は十分になされていない。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、アルドステロン過剰による高血圧性臓器障害の性差を明らかにし、その性差におけるエストロゲンの関与を評価することである。エストロゲンによる臓器保護効果が確認された場合は、その機序を解明し、新規治療アプローチ開発のシーズを得ることを目指していく。

### 3. 研究の方法

臨床研究と基礎研究の両面から検討を行った。

臨床研究では、2006 年~2016 年に当院にて PA と確定診断した 472 名を対象とし、PA の病勢パラメーターである ARR (アルドステロン/レニン比) および U-Ald/Cr (尿中アルドステロン/gCr 比) と高血圧性臓器障害の指標である UAE (尿中アルブミン排泄 [mg/gCr]) および BNP (脳性ナトリウム利尿ペプチド [pg/ml]) の相関を、男性と女性に分けて検討した。また、性ホルモンの影響を評価するために、女性を閉経前女性と閉経後女性に分けた検討も行った。さらに、性ホルモンの中でもエストロゲンの影響を評価するために、エストロゲン値と臓器障害マーカーの関係性についても、検討を行った。

基礎研究では、アルドステロン作用過剰モデルとして、腎尿細管特異的 LSD1 (リジン特異的脱メチル化酵素 1) ノックアウトマウスを用いた検討を行った。LSD1 は、世界で初めて同定されたヒストン脱メチル化酵素で、種々の遺伝子発現のエピジェネティックな制御に関わる因子であり、腫瘍化との関連などが報告されている。近年では、疫学的解析から、LSD1 と高血圧の関連性も示唆されている。当教室では、MR の新規転写共役因子のスクリーニング・同定を目的とした研究の過程で、偶然に LSD1 と MR が強い相互作用を有することを見出し、詳細な検討の結果、LSD1 が MR のコリプレッサーとして機能することを明らかにした (現在、論文準備中)。LSD1 は、MR による転写活性化を負に制御することから、腎尿細管特異的 LSD1 ノックアウトマウスでは、腎局所において MR 作用過剰が生じていることが想定され、実際、本モデルマウスは、食塩感受性高血圧を呈することを見出している。本マウスに、短期アルドステロン負荷や長期食塩負荷を行い、雄マウス、雌マウス、卵巣摘出雌マウスの間の差異を、血圧および臓器障害マーカー (アルブミン尿や心筋線維化など)、遺伝子発現などを指標として評価することを予定した。

### 4. 研究成果

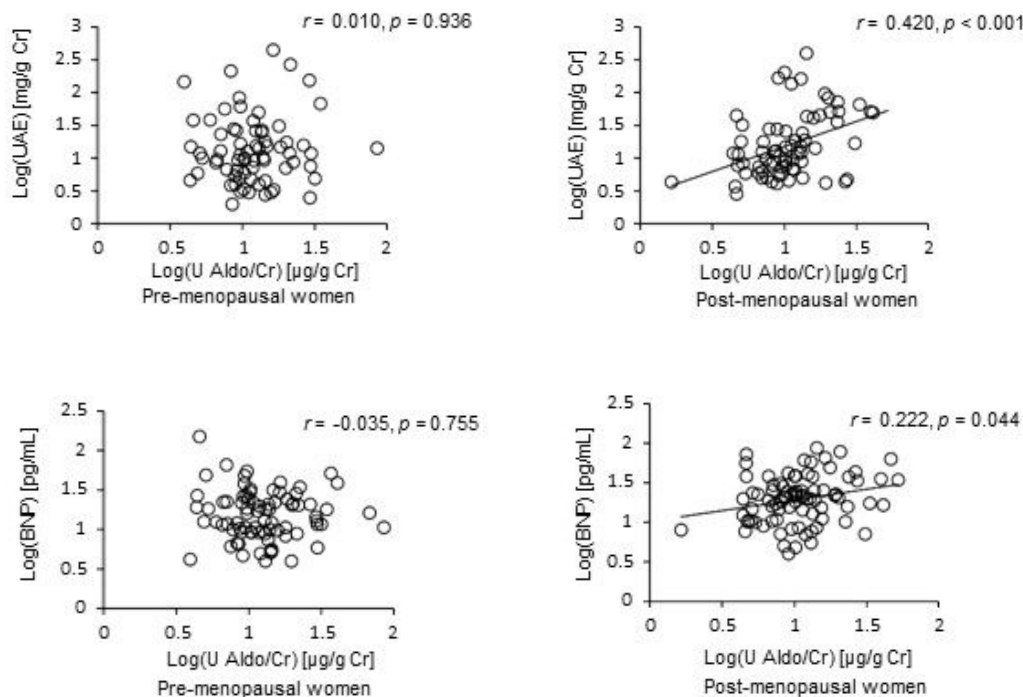
まず、本学が多施設共同研究の 1 施設として参加している JPAS 研究成果として、「女性」である

Table 2. Results of Multivariate Logistic Regression Analysis of the Major Predictors of BP Normalization

Major Predictor of BP Normalization	b	OR	P Value	95% CI
Years of hypertension #7	1.507	4.513	,0.001	2.924 to 6.966
Absence of diabetes mellitus	1.041	2.832	0.013	1.249 to 6.421
#1 Antihypertensive medication	1.027	2.793	,0.001	1.706 to 4.574
Female sex	0.781	2.184	,0.001	1.407 to 3.389
BMI #25 kg/m <sup>2</sup>	0.768	2.156	0.002	1.327 to 3.502

ことが、他の4項目と並んで、PA手術後の高血圧予後改善に寄与が高いことを明らかにし(上図) 当教室より報告した(Morisaki et al. J Endocr Soc, 2019)。既報のメタ解析の結果ともほぼ一致し、日本人の大規模コホートとして初めて検証したことになる。

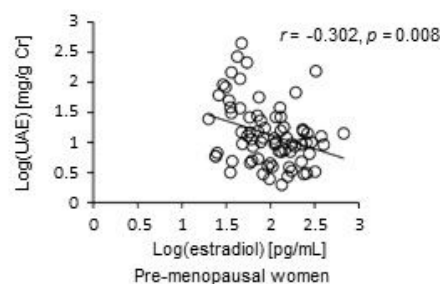
当院単施設におけるPAの臨床データベースを用いた検討では、高血圧性臓器障害の指標と考えられるUAEおよびBNP値ともに、PAの病勢マーカーであるARRや尿中アルドステロンと有意な正の相関関係があり、男性および閉経後女性においては、その相関関係が強く示される一方、閉経前女性ではこれらの相関関係が減弱する傾向があった(下図)。このことは、女性ホルモン



が高い閉経前女性の群では、PAの病勢と高血圧性臓器障害の関連性に対し何らかの修飾因子が存在することを示唆する。さらに、追加の解析で、閉経前女性の群では、男性や閉経後女性の群に比して、臓器障害の進行が軽減されていることを示す結果も得られている。

さらに、閉経前女性においては、UAEとエストロゲン値の間に有意な負の相関関係があり(右図) 多変量解析でも、エストロゲンが独立した寄与因子であることが明らかとなった。このことから、エストロゲンが何らかの機序でアルドステロンによる臓器障害に保護的に作用していることが示唆された。

一方、BNPについては、肥満度(BMI)の寄与も強く、エストロゲンとの関連性について負の相関を示さなかった。



基礎研究においては、まず、アルドステロン過剰の病態におけるエストロゲンの関与の可能性を評価するため、アルドステロンの受容体、すなわちMRの主たる発現臓器である腎臓および腸管において、エストロゲン関連遺伝子の発現を確認した。腸管においては、ERおよびERとともに、空腸、回腸、結腸と腸管全域に均一な発現を認め、空腸においては、ERがアルドステロン投与で増加する傾向を認めた。ERR、ERR、ERRも同様に、空腸、回腸、結腸と腸管全域に均一な発現を認め、ERRが、結腸においてMR作用による調節を受けている可能性が示唆された。MRおよびER双方の標的として知られているICAM-1が、MR作用により空腸で発現上昇が見られることを確認している。一方、腎臓においては、ERがMR作用過剰により発現上昇することを示唆する結果が得られている。腎尿細管特異的LSD1マウスを用いた高血圧関連病態の性差については、現在解析を進めている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nakamura T, Kurihara I, Kobayashi S, Yokota K, Murai-Takeda A, Mitsuishi Y, Morisaki M, Kohata N, Oshima Y, Minami Y, Shibata H, Itoh H.	4. 巻 7(13)
2. 論文標題 Intestinal Mineralocorticoid Receptor Contributes to Epithelial Sodium Channel-Mediated Intestinal Sodium Absorption and Blood Pressure Regulation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Am Heart Assoc.	6. 最初と最後の頁 e008259
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/JAHA.117.008259.	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 Mitsuishi Y, Shibata H, Kurihara I, Kobayashi S, Yokota K, Murai-Takeda A, Hayashi T, Jo R, Nakamura T, Morisaki M, Itoh H.	4. 巻 15
2. 論文標題 Epidermal growth factor receptor/extracellular signal-regulated kinase pathway enhances mineralocorticoid receptor transcriptional activity through protein stabilization.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mol Cell Endocrinol.	6. 最初と最後の頁 89-99
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.mce.2018.01.007.	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8件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 武田 彩乃, 神田 武志, 後藤 伸子, 畔上 達彦, 西村 知泰, 牧野 伸司, 広瀬 寛, 和井内 由充子, 横山 裕一, 森 正明
2. 発表標題 青年期の男女における生活習慣病発症に出生時体重が及ぼす影響
3. 学会等名 第56回全国大学保健管理研究集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 内藤 真規子, 栗原 勲, 宮下 和季, 小林 佐紀子, 横田 健一, 武田 彩乃, 中村 俊文, 南 悠季子, 渡辺 雄祐, 岩原 彰秀, 伊藤 裕
2. 発表標題 左副腎腫瘍との鑑別を要した胃憩室を伴う原発性アルドステロン症の一例
3. 学会等名 第41回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Motoko Nomura, Isao Kurihara, Sakiko Kobayashi, Kenichi Yokota, Kazutoshi Miyashita, Ayano Murai-Takeda, Yuko Mitsuishi, Nao Kohata, Yukiko Minami, Kohei Saito, Takahide Kozuma, Seishi Nakatsuka, Toshikazu Takeda, Hiroshi Itoh.
2. 発表標題 Comparison of the efficacy of laparoscopic partial adrenalectomy and total adrenalectomy in the surgical treatment of primary aldosteronism -emerging usefulness of segmental adrenal venous sampling
3. 学会等名 44th International Aldosterone Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 乃村 元子, 栗原 勲, 小林 佐紀子, 横田 健一, 宮下 和季, 武田 彩乃, 三石 木綿子, 高畑 尚, 南 悠季子, 齋藤 洸平, 上妻 高英, 中塚 誠之, 武田 利和, 伊藤 裕
2. 発表標題 原発性アルドステロン症の副腎部分切除術選択における区域別副腎静脈サンプリングの有用性
3. 学会等名 第8回日本高血圧学会臨床高血圧フォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武田 彩乃, 神田 武志, 畔上 達彦, 徳山 博文, 脇野 修, 伊藤 裕
2. 発表標題 青年期の血圧に対する出生時体重が及ぼす影響
3. 学会等名 第8回日本高血圧学会臨床高血圧フォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大島 洋一, 栗原 勲, 横田 健一, 小林 佐紀子, 武田 彩乃, 三石 木綿子, 宮下 和季, 伊藤 裕
2. 発表標題 FDG PET-CTにおける両側副腎の集積亢進を契機に原発性アルドステロン症の診断に至った一例
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 武田 彩乃, 神田 武志, 畔上 達彦, 徳山 博文, 脇野 修, 森 正明, 伊藤 裕
2. 発表標題 Developmental Origins of Health and Diseases(DOHaD)と青年期男女における生活習慣病発症の検討
3. 学会等名 第19回日本抗加齢学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 広瀬 寛, 清水 良子, 畔上 達彦, 武田 彩乃, 森 正明
2. 発表標題 人間ドックにおける内臓脂肪・皮下脂肪面積、インスリン抵抗性指数や生活習慣などと血圧状態との関連
3. 学会等名 第42回日本高血圧学会総会
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