

令和 6 年 9 月 14 日現在

機関番号：23806

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07334

研究課題名(和文) 新たな遺伝性腫瘍・内分泌代謝症候群「ARMC5遺伝子異常症」の臨床病態解明

研究課題名(英文) Clinical analysis of ARMC gene alteration

研究代表者

臼井 健 (Usui, Takeshi)

静岡社会健康医学大学院大学・社会健康医学研究科・教授

研究者番号：20271512

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)：原発性マクロ結節性副腎過形成(PMAH)は、クッシング症候群(CS)あるいはサブクリニカルCSを来しうる病態の一つである。PMAHの原因遺伝子としてARMC5が同定された。本研究は、日本人PMAH家系32家系の患者34名を対象に遺伝子および臨床病型の解析を行った。32家系中14家系にARMC5の病原性または疑いのある変異が同定された。そのうち5家系は同一変異であった。2人の患者の子どもも無症候性または前症候性の状態で変異を有していた。ARMC5変異陽性群は陰性群よりも基礎コルチゾール(F)値が高く、年齢依存性のF過剰分泌が見られた。日本人PMAH患者の43%にARMC5の病原性変異が確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高血圧、糖尿病、脂質代謝異常症等の生活習慣病に対する対策は健康長寿社会の実現のためにも重要な課題である。内分泌疾患であるクッシング病やその軽症型であるサブクリニカルクッシング症候群は時として上記の疾患の背後に潜んでいることがある。原発性マクロ結節性副腎過形成(PMAH)はそのような病態を呈する稀な病態と考えられていたがその多くが遺伝性疾患であり必ずしも診断されていない可能性があることは重要な所見である。

研究成果の概要(英文)：Primary macronodular adrenal hyperplasia (PMAH) is one of the conditions that can cause Cushing's syndrome (CS) or subclinical CS. The ARMC5 gene has been identified as a causative gene for PMAH. This study analyzed the genetic and clinical phenotypes of 34 patients from 32 Japanese families with PMAH. Pathogenic or likely pathogenic ARMC5 variants were identified in 14 of the 32 families. Among these, five families shared the same variant. Two children of the patients also had the variants in asymptomatic or pre-symptomatic states. The ARMC5 variant-positive group had higher baseline cortisol (F) levels compared to the variant-negative group, and an age-dependent increase in F hypersecretion was observed. Pathogenic ARMC5 variants were confirmed in 43% of Japanese PMAH patients.

研究分野：内分泌学

キーワード：原発性マクロ結節性副腎過形成 ARMC5

1. 研究開始当初の背景

Primary macronodular adrenal hyperplasia (以下 PMAH) は従来 AIMAH (ACTH independent macronodular adrenal hyperplasia) と呼称されていたクッシング症候群あるいはサブクリニカルクッシング症候群を呈する両側副腎の結節性病変である。多くの PMAH は孤発性であるが一部に家族性の症例が存在することが知られている。2013年に *ARMC5* 遺伝子の生殖細胞系変異が PMAH の原因である事が報告され、その後の追試で PMAH の 20-30% の症例で *ARMC5* の生殖細胞系変異が同定されることが明らかにされた¹⁻⁴⁾。また PMAH に髄膜腫を合併した症例において髄膜腫組織において *ARMC5* 遺伝子のセカンドヒットが確認され *ARMC5* 遺伝子は PMAH のみならず他の臓器における腫瘍形成にも関わりうる事が示唆されている⁵⁾。

2. 研究の目的

本研究では本邦の PMAH 患者を集積しその *ARMC5* 遺伝子の解析を行い、臨床病態の解析を加えた

3. 研究の方法

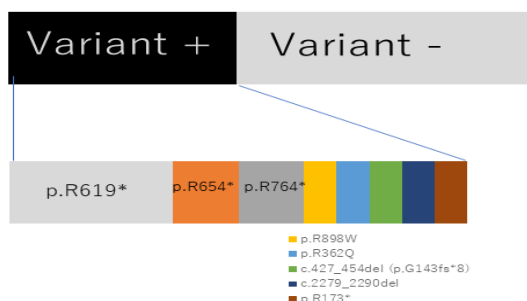
PMAH と診断した 32 家系(発端者)において、末梢血より QIAamp DNA Mini Kit (キアゲン) を用いて genomic DNA を抽出した。*ARMC5* の遺伝子解析は全てのタンパクコーディングエクソンに対して PCR プライマー、シーケンス用のプライマーを作成し、得られた genomic DNA を鋳型として目的遺伝子の蛋白コーディングエクソンを PCR 法にて増幅し、PCR 産物の有無を 1.5%アガロースゲルにて電気泳動を行い確認した。PCR 産物を PCR clean-up gel extraction kit (MACHERY-NAGEL) を用いて精製したものをシーケンス反作用のテンプレートとした。シーケンス反応は BigDyeTerminator 法で行い塩基配列の決定は Applied Biosystems 3500 ジェネティックアナライザー (サーモフィッシャー) を用いて行った。更に変異を認めなかった症例について MLPA (Multiplex Ligase Dependent Probe Assay) 法を用いて遺伝子コピー数変化の有無を検討した。

同定された variant については ClinVar, HGMD のデータベースと参照し、未登録の variant については ACMG のガイドラインに準じて病原性について評価した。また得られたジェノタイプと臨床病態との関連を解析した。

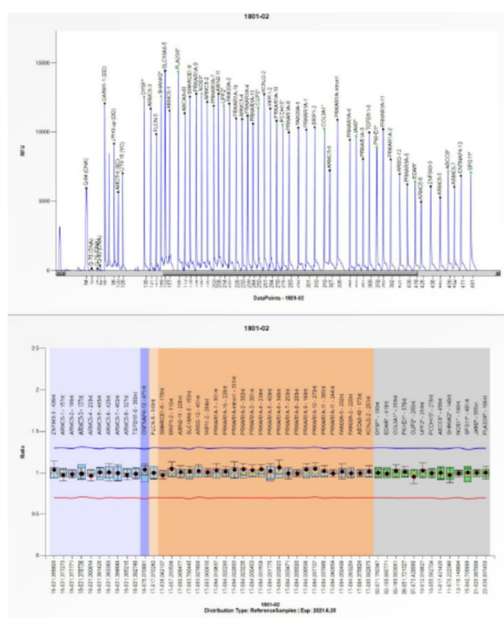
4. 研究成果

今回解析した 32 家系のうち 14 家系(43%)において *ARMC5* 遺伝子に病的 variant を同定した(下

図) 下図下に今回の解析で認められた variant の種類とその頻度を示す。病的 variant を認め



た 14 家系中 5 家系において p.R619* のナンセンス変異を認めた。これら 5 家系に血縁関係や地域集積性は認めなかった。またデータベースに登録のない variant である p.G143Sfs*8, p.R362Q, p.G143fs*8, c.2279_2290del を同定した。ACMG のガイドラインに照らしあせてこれらの variant はいずれも pathogenic / likely pathogenic と判定された。また variant を認めなかった 18 家系のうち 12 家系について MLPA 法による解析を実施したがコピー数異常を認めた症例はなかった (下図はその 1 例)。



考察

本研究において PMAH と診断された患者 (発端者) の 43% において *ARMC5* の病的 variant を認めた。この頻度はこれまでの報告で最も高い頻度である。本邦における PMAH の発症には *ARMC5* の関与が強いことが示唆される。p.R619* は 5 家系において認められ、聴取する範囲で血縁関係は認めず、その居住地にも一定の傾向を認めなかった。このことは本 variant が本邦 PMAH 患者におけるホットスポットであることを示唆した。新規 variant (likely pathogenic) を 4 つ同定した。本邦において PMAH 患者についての *ARMC5* 遺伝子の解析研究は少なく、今後更なる新たな病的 variant が同定されるものと思われる。一方で *ARMC5* 遺伝子の塩基配列に病的 variant を認めなかった症例に対して MLPA 法による解析を行ったが、ゲノムコピー数異常を認める症例は

今のところ確認できていない。*ARMC5* 遺伝子のゲノムコピー数異常の検索を MLPA で行った報告はなく本研究が最初の報告となる。

ARMC5 に病的 variant を認めた患者の 50%において他の臓器の腫瘍性病変を認めた。*ARMC5* 遺伝子と髄膜腫の関連については報告されているが、他の腫瘍発症との関連は報告されていない⁵⁾。今回の解析では明かなセカンドヒットを認めず *ARMC5* の変異がこれらの腫瘍発生に関与している直接的な証拠は得られなかったが、今後更なる解析が必要と思われる。

結語

本邦の PMAH 症例において *ARMC5* 生殖細胞系 variant の関与が強いことが示唆される。PMAH を遺伝性疾患として認識すべきである。

参考文献

1. Assie G, Libe R, Espiard S, Rizk-Rabin M, Guimier A, Luscap W, et al *ARMC5* mutations in macronodular adrenal hyperplasia with Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 2013 369 2105-2114.
2. Drougat L, Espiard S & Bertherat J. Genetics of primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia: a model for early diagnosis of Cushing's syndrome? *Eur J Endocrinol* 2015 173 M121-131.
3. Elbelt U, Trovato A, Kloth M, Gentz E, Finke R, Spranger J, Galas D, et al Molecular and clinical evidence for an *ARMC5* tumor syndrome: concurrent inactivating germline and somatic mutations are associated with both primary macronodular adrenal hyperplasia and meningioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 100 E119-128.
4. Espiard S, Drougat L, Libe R, Assie G, Perlemoine K, Guignat L, et al *ARMC5* Mutations in a Large Cohort of Primary Macronodular Adrenal Hyperplasia: Clinical and Functional Consequences, *J Clin Endocrinol Metab* 2015 100 E926-935
5. Gagliardi L, Schreiber AW, Hahn CN, Feng J, Cranston T, Boon H et al *ARMC5* mutations are common in familial bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2014 99 E1784-1792

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Tsuneizumi Michiko, Terada Shuzo, Usui Takeshi, Yamaguchi Kei, Hayami Ryosuke, Matsunuma Ryoichi	4. 巻 2022
2. 論文標題 Long-term response to olaparib in a patient with metastatic pancreatic cancer associated with hereditary breast and ovarian cancer syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oxford Medical Case Reports	6. 最初と最後の頁 388-392
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/omcr/omac124	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 Kosugi Rieko, Ariyasu Hiroyuki, Kyo Chika, Yonemoto Takako, Ogawa Tatsuo, Kotani Masato, Saito Kohei, Inoue Tatsuhide, Usui Takeshi	4. 巻 6
2. 論文標題 An Asymptomatic Case With MEN1 Slipping Through Genetic Screening by SNV-dependent Allelic Dropout	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of the Endocrine Society	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/jendso/bvac118	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 Kawashima Sayaka, Yuno Akiko, Sano Shinichiro, Nakamura Akie, Ishiwata Keisuke, Kawasaki Tomoyuki, Hosomichi Kazuyoshi, Nakabayashi Kazuhiko, Akutsu Hidenori, Saito Hirotomo, Fukami Maki, Usui Takeshi, Ogata Tsutomu, Kagami Masayo	4. 巻 37
2. 論文標題 Familial Pseudohypoparathyroidism Type 1B Associated with an SVA Retrotransposon Insertion in the GNAS Locus	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Research	6. 最初と最後の頁 1850 ~ 1859
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbmr.4652	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 Hata Shinnosuke, Asano Mai, Tominaga Hiroyuki, Hamaguchi Masahide, Hongo Fumiya, Usui Takeshi, Konishi Eiichi, Fukui Michiaki	4. 巻 12
2. 論文標題 Bilateral Pheochromocytoma with Germline MAX Variant without Family History	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinics and Practice	6. 最初と最後の頁 299 ~ 305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/clinpract12030035	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 Anno Mari, Izawa Shoichiro, Fujioka Yohei, Matsuzawa Kazuhiko, Saito Kohei, Hikita Katsuya, Makishima Karen, Nosaka Kanae, Takenaka Atsushi, Usui Takeshi, Yamamoto Kazuhiro	4. 巻 69
2. 論文標題 Retroperitoneal paraganglioma with loss of heterozygosity of the von Hippel-Lindau gene: a case report and review of the literature	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 1137 ~ 1147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ21-0611	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 Kawasaki Yusuke, Sato Takeshi, Nakano Satsuki, Usui Takeshi, Narumi Satoshi, Ishii Tomohiro, Hasegawa Tomonobu	4. 巻 31
2. 論文標題 High-dose fludrocortisone therapy was transiently required in a female neonate with 21-hydroxylase deficiency	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Pediatric Endocrinology	6. 最初と最後の頁 93 ~ 97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1297/cpe.2021-0066	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 Yamagata Satoshi, Kageyama Kazunori, Usui Takeshi, Saito Kohei, Takayasu Shinobu, Usutani Mari, Terui Ken, Daimon Makoto	4. 巻 69
2. 論文標題 Identification of a homozygous c.1039C>T (p.R347C) variant in CYP17A1 in a 67-year-old female patient with partial 17 α -hydroxylase/17,20-lyase deficiency	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 115 ~ 120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ21-0266	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 Saito Kohei, Gotoh Norimoto, Kang Inyeop, Shimada Toshio, Usui Takeshi, Terao Chikashi	4. 巻 11
2. 論文標題 A case of retinitis pigmentosa homozygous for a rare CNGA1 causal variant	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-021-84098-9	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 Tamura Naohisa, Watanabe Erika, Shirakawa Rumi, Nakatani Eiji, Yamada Kanako, Hatakeyama Hiroshi, Torii-Hanakita Mizuki, Kyo Chika, Kosugi Rieko, Ogawa Tatsuo, Kotani Masato, Usui Takeshi, Inoue Tatsuhide	4. 巻 16
2. 論文標題 Comparisons of plasma aldosterone and renin data between an automated chemiluminescent immunoanalyzer and conventional radioimmunoassays in the screening and diagnosis of primary aldosteronism	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	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) 10.1371/journal.pone.0253807	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 Masunaga Yohei, Kagami Masayo, Kato Fumiko, Usui Takeshi, Yonemoto Takako, Mishima Kazuo, Fukami Maki, Aoto Kazushi, Saito Hiroto, Ogata Tsutomu	4. 巻 13
2. 論文標題 Parthenogenetic mosaicism: generation via second polar body retention and unmasking of a likely causative PER2 variant for hypersomnia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Epigenetics	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) 10.1186/s13148-021-01062-0	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 Yamauchi Ichiro, Yamashita Takafumi, Sugawa Taku, Tagami Tetsuya, Hanaoka Ikuko, Usui Takeshi, Hirota Keisho, Hakata Takuro, Ueda Yohei, Fujii Toshihito, Sakane Yoriko, Yasoda Akihiro, Inagaki Nobuya	4. 巻 96
2. 論文標題 Bezafibrate induces hypothyroidism in a patient with resistance to thyroid hormone due to a G347R variant	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Endocrinology	6. 最初と最後の頁 236 ~ 245
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cen.14591	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 Yamagata Satoshi, Kageyama Kazunori, Usui Takeshi, Saito Kohei, Takayasu Shinobu, Usutani Mari, Terui Ken, Daimon Makoto	4. 巻 69
2. 論文標題 Identification of a homozygous c.1039C>T (p.R347C) variant in <i>CYP17A1</i> in a 67-year-old female patient with partial 17 α -hydroxylase/17,20-lyase deficiency	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 115 ~ 120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ21-0266	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12件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 [常泉道子, 松沼亮一, 山口 慧, 速水亮介, 劫礼, 原崎正士, 米本崇子, 小杉理英子, 齊藤洸平, 有安宏之, 佐藤辰宜, 金沢佑治, 浮田真沙世, 松浦公美, 臼井健]
2. 発表標題 BRCA1/2病的パリアントなし同時性両側乳がん術後にLi-Fraumeni症候群と診断し温存乳房への放射線治療を回避できた1例
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第67回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 [小杉理英子, 早房 良, 中上瑛里加, 齊藤洸平, 米本崇子, 有安宏之, 井上達秀, 臼井健]
2. 発表標題 遺伝子パネル検査でジェノタイプが確定したパラガングリオーマ
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第67回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 [臼井 健]
2. 発表標題 遺伝子variantの表記法
3. 学会等名 第55回日本小児内分泌学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山内 一郎, 山下 貴史, 須川 琢, 花岡 郁子, 臼井 健, 伯田 琢郎, 植田 洋平, 藤井 寿人, 稲垣 暢也
2. 発表標題 RTH におけるベザフィブラートによる甲状腺機能低下症 臨床的検討
3. 学会等名 日本内分泌学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 早房 良, 有安 宏之, 山田 賀奈子, 保田 都, 澤部 史一, 木村 有華, 畠山 寛, 齋藤 洸平, 姜 知佳, 小杉 理英子, 小川 達雄, 小谷 仁人, 田村 尚久, 臼井 健, 山崎 有人, 笹野 公伸, 井上 達秀
2. 発表標題 SDHB染色陰性の孤発性パラガングリオーマ(PGL)の一例
3. 学会等名 日本内分泌学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 向井 千賀, 丸岡 あずさ, 高橋 一久, 西村 久美子, 野村 恵巳子, 浮田 千津子, 塩島 一朗, 豊田 長興, 松田 公志, 臼井 健
2. 発表標題 MIBGシンチで褐色細胞腫のみならず甲状腺に集積を認めたvon Hippel-Lindau病の一例
3. 学会等名 日本内分泌学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小杉 理英子, 大幡 泰久, 窪田 拓生, 大園 恵一, 井上 達秀, 臼井 健
2. 発表標題 成人期に遺伝学的検査により診断に至ったX連鎖性低リン血症性くる病(XLH)の1例
3. 学会等名 日本内分泌学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 増永 陽平, 大久保 由美子, 臼井 健, 米本 崇子, 鏡 雅代, 深見 真紀, 才津 浩智, 緒方 勤
2. 発表標題 Parthenogenetic activationおよびsecond polar retentionを介して発症したと考えられるモザイク型parthenogenesisの2例
3. 学会等名 日本内分泌学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山形 聡, 白井 健, 齋藤 洸平, 高安 忍, 白谷 真理, 照井 健, 蔭山 和則, 大門 眞
2. 発表標題 CYP17A1遺伝子p.R347Cホモ接合体変異による17 水酸化酵素欠損症 高齢で診断された一例
3. 学会等名 日本内分泌学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 早房 良, 田村 尚久, 山田 賀奈子, 畠山 寛, 齋藤 洸平, 姜 知佳, 小杉 理英子, 小川 達雄, 小谷 仁人, 白井 健, 井上 達秀
2. 発表標題 二ボルマブによる膵臓容積減少で増悪をきたした2型糖尿病の1例
3. 学会等名 日本内分泌学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 早房 良, 山田 賀奈子, 小杉 理英子, 保田 都, 澤部 史一, 木村 有華, 畠山 寛, 齋藤 洸平, 姜 知佳, 小川 達雄, 小谷 仁人, 田村 尚久, 白井 健, 井上 達秀
2. 発表標題 若年発症のパラガングリオーマ(PGL)の一例
3. 学会等名 日本内分泌学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山西 優紀夫, 常泉 道子, 稲山 嘉英, 敖 礼, 川村 温子, 河合 貞幸, 白井 健, 小阪 謙三
2. 発表標題 HBOCチームにより円滑に診断し得た乳癌既往がある原発性腹膜癌の一症例
3. 学会等名 日本婦人科腫瘍学会
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
---------	---------