	研究代表者	九州大学・医学研究院・教授 小川 佳宏 (おがわ よしひろ)	研究者番号: 70291424
	研究課題 情報	課題番号: 22H04993 キーワード: 副腎、シングルセルトランスクリプトーム解析、ステロイドミクス解析、機械学習	研究期間: 2022年度~2026年度

なぜこの研究を行おうと思ったのか (研究の背景・目的)

● 研究の全体像

内分泌臓器は時々刻々と変化する環境要因 (ストレス) を入力情報として統合し、出力情報として多種類のホルモンを分泌して生体の恒常性維持に関与する。ホルモン分泌の不均衡は生体のストレス応答の破綻をもたらし、様々な疾患を発症することが知られている。従来の内分泌研究では、新しいホルモンの発見と特定のホルモンの作用機構と機能的意義の解明と臨床応用に重点が置かれてきたが、多種類の内分泌細胞より構成される内分泌臓器の全体像に関する包括的解析はほとんどない。

副腎は両側の腎臓の上に存在する4~5g程度の内分泌臓器であり、ストレス応答の司令塔として生体の恒常性維持に重要な役割を果たしている。副腎組織は整然とした3層構造 (球状層、束状層、網状層) を呈する皮質と発生起源が異なる髄質より構成され、皮質では副腎皮質ステロイドホルモン (アルドステロン、コルチゾール、副腎アンドロゲン) が3層特異的に分泌され、髄質ではカテコールアミン (アドレナリン、ノルアドレナリン) が産生される。加齢や慢性ストレスなどの環境要因は副腎組織に形態的变化をもたらし、副腎由来ホルモン分泌の不均衡あるいは副腎腫瘍の発生に関連し、肥満、糖尿病、サルコペニア、骨粗鬆症、動脈硬化症などの全身疾患の発症に関連する可能性がある。しかしながら、どのようにして副腎が多種類の副腎由来ホルモンを協調的に分泌して生体の恒常性維持に関与するのか、どのようにして正常副腎組織が前駆病変を経て腫瘍化し、副腎由来ホルモン分泌の不均衡を生じるのかには不明の点が多い。一方、副腎には著しい種属差があり、臨床研究により得られた知見の検証には種属差を慎重に考慮した基礎研究が不可欠である。

本研究では、ヒト副腎組織検体・症例を対象とした臨床研究を出発点とし、最先端の統合オミクス解析手法を駆使して環境要因により変容する副腎組織に関する基礎研究と臨床研究を双方向性に推進する。



図1 本研究のイメージ図

● ヒト正常副腎組織のシングルセルトランスクリプトーム (scRNA-seq) 解析  
ヒト正常副腎組織のscRNA-seq解析により、皮質3層 (球状層、束状層、網状層) と髄質に相当する細胞集団の同定に成功した。更に、分化経路推定解析により、皮質球状層を起点として束状層と網状層に至る3通りの分化経路を見出し、1細胞レベルでアルドステロン産生腫瘍の前駆病変が副腎皮質球状層に由来することを明らかにした。

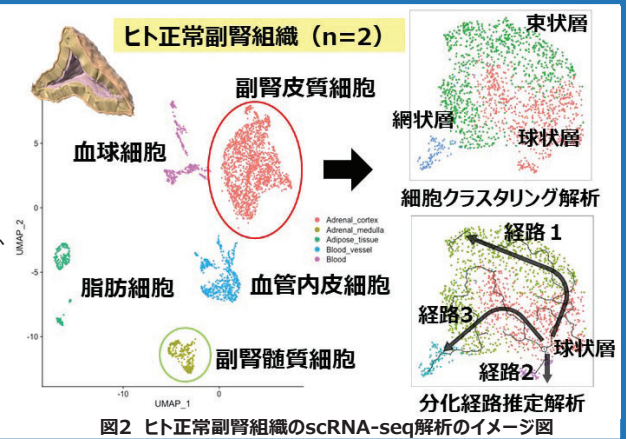


図2 ヒト正常副腎組織のscRNA-seq解析のイメージ図

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

本研究は、ストレス応答の司令塔である副腎を全身疾患の責任臓器として位置付け、様々な環境要因により変容する副腎組織の分子基盤とその結果生じる副腎由来ホルモンの不均衡による破綻病態の統合的理解を目指すものである。本研究目的を達成するために、以下の3項目について検討する。

(a) 副腎組織の腫瘍化の分子機構の解明:

ヒト正常副腎組織と副腎腫瘍 (アルドステロン産生腫瘍、コルチゾール産生腫瘍、褐色細胞腫) あるいは前駆病変のscRNA-seq解析により、様々な環境要因による副腎組織の形態的变化と前駆病変を経て腫瘍化に至る分子機構を明らかにする。

(b) 副腎腫瘍におけるホルモン産生の多様性・不均一性の解明:

網羅的ステロイドミクス解析法を開発し、イメージング質量顕微鏡によるホルモン産生細胞の可視化と空間トランスクリプトミクス解析、同一腫瘍内の異なる複数検体の全エクソンシーケンス解析により、副腎腫瘍におけるホルモン産生の多様性・不均一性の分子機構を明らかにする。

(c) 副腎由来ホルモンの不均衡の病態生理的意義の解明:

網羅的ステロイドミクス解析により、健康者あるいは副腎腫瘍患者において過剰分泌されるステロイドプロファイル・カテコールアミンの個人差と副腎由来ホルモンの不均衡と全身疾患の関連を明らかにする。機械学習を駆使して患者の治療予後・疾患重症度の関連を検討し、副腎腫瘍の新たな診断分類の構築を試みる。

本研究成果は副腎由来ホルモンの不均衡からみた全身の加齢性疾患の新しい診断法・治療法の開発につながることを期待され、古典的な内分泌臓器である副腎を対象として内分泌臓器の全体像の包括的理解を目指した「ヒト内分泌学」のプロトタイプとなる研究を展開したい。

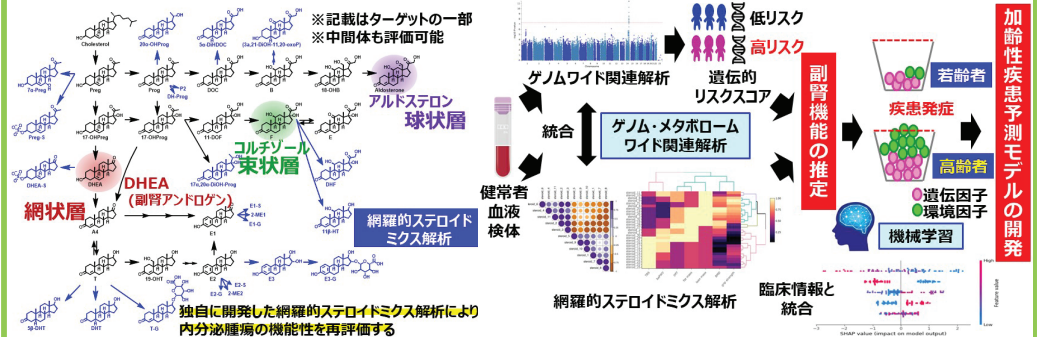


図3 網羅的スロイドミクス解析の開発

図4 副腎からみた加齢性疾患の発症予測モデルの開発