

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 18 日現在

機関番号：82612

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591523

研究課題名(和文)先天性副腎リポイド過形成症の新規の病因の解明

研究課題名(英文) Search for novel genes causing congenital lipid adrenal hyperplasia

研究代表者

勝又 規行 (KATSUMATA, NORIYUKI)

独立行政法人国立成育医療研究センター・分子内分布研究部・研究室長

研究者番号：10260340

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：STARにもP450SCCにも異常が同定されない先天性副腎リポイド過形成症患者を対象として、本症の新規の病因候補遺伝子と考えられるフェロドキシン、フェロドキシ還元酵素およびTREP-132をコードする遺伝子を解析した。フェロドキシン遺伝子、フェロドキシ還元酵素遺伝子に、変異は同定されなかった。1例においてTREP-132をコードするTRERF1遺伝子に、アミノ酸置換を引き起こすヘテロ接合性変異が同定された。今後、その機能を検討する必要がある。

研究成果の概要(英文)：Novel candidate genes (FDX1, FDXR, and TRERF1) were analyzed in patients with congenital lipid adrenal hyperplasia who lacked mutations in genes encoding STAR and P450SCC. No mutations were found in FDX1 and FDXR. One heterozygous mutation resulting in an amino acid substitution was identified in the TRERF1 gene in a patient. Functional significance of the mutation remains to be estimated.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：内分泌学 遺伝子 ステロイドホルモン

## 1. 研究開始当初の背景

副腎、性腺など、ヒトのステロイドホルモン産生臓器において、すべてのステロイドホルモンはコレステロールから生合成される。その第1段階は、コレステロールからプレグネノロンへの転換反応である。この転換反応を担うのが、コレステロール側鎖切断酵素 (P450SCC) である。

ヒトにおいて、この過程が障害される疾患として先天性副腎リポイド過形成症が知られており、その大多数はコレステロールをP450SCCが存在するミトコンドリア内膜に転送する働きをもつ Steroidogenic Acute Regulatory protein (STAR) の異常に起因することが明らかにされている。

しかしながら、先天性副腎リポイド過形成症の一部症例では、STARに異常を同定することができない。研究代表者らは、そのような症例の中に常染色体劣性遺伝性のP450SCC欠損症が存在することを、世界で初めて明らかにし、P450SCC欠損症の疾患概念を確立した。

最も注目すべきことは、STARにもP450SCCにも異常が同定されず、病因が不明な先天性副腎リポイド過形成症が存在することである。

## 2. 研究の目的

本研究は、先天性副腎リポイド過形成症の新規の病因を、STARにもP450SCCにも異常が同定されない本症患者を対象として、候補遺伝子解析の手法で解明することとする。特に、(1)コレステロール側鎖切断酵素 (P450SCC) 活性に必要なミトコンドリア環境の異常、および(2)P450SCC遺伝子の転写制御の異常に焦点を合わせて研究を行う。

## 3. 研究の方法

STARにもP450SCCにも異常が同定されない先天性副腎リポイド過形成症患者を対象として、以下の解析を行った。

(1) コレステロール側鎖切断酵素 (P450SCC) 活性に必要なミトコンドリア環境の異常

ミトコンドリア内膜において、P450SCCがコレステロールをプレグネノロンに転換するには、フェロドキシ、フェロドキシ還元酵素の共存が必須である。したがって、フェロドキシ異常、あるいはフェロドキシ還元酵素異常は先天性副腎リポイド過形成症の病因となり得ると考えられるので、これらの遺伝子解析を行った。また、研究の遂行中に、ミトコンドリアにおいて電子伝達に關する nicotinamide nucleotide transhydrogenase (NNT) の異常が先天性ACTH不応症の責任遺伝子として報告されたので、NNT遺伝子異常も先天性副腎リポイド過形成症の原因になり得ると考え、その遺伝子解析を行った。

(1) P450SCC 遺伝子の転写制御の異常

TReP-132 は、SF1/Ad4BP、CBP/p300 と相互作用して、P450SCC 遺伝子の発現を増強す

る新規の共役因子である。しかも、TReP-132は副腎、精巣などステロイド産生臓器に高レベルに発現している。したがって、TReP-132は先天性副腎リポイド過形成症の病因となり得ると考えられるので、その遺伝子解析を行った。

## 4. 研究成果

(1) コレステロール側鎖切断酵素 (P450SCC) 活性に必要なミトコンドリア環境の異常

フェロドキシ遺伝子およびフェロドキシ還元酵素遺伝子の解析を行った。しかし、SNP以外の塩基置換は同定できなかった。

NNT 遺伝子解析では、3例に変異を同定した。これらの変異は、これまでに報告のない新規変異であった。

(2) P450SCC 遺伝子の転写制御の異常

NNT 遺伝子変異が同定された3例を除いた症例を対象として、TReP-132 遺伝子の解析を行った。1例においてアミノ酸置換を引き起こすヘテロ接合性変異が同定された。この変異はSNPとして登録されておらず、今後、その機能を検討する必要がある。

これらの解析を行っても、原因遺伝子が同定されない症例が10例以上ある。これらの症例では、エクソーム解析、CGHアレイ解析など新しい解析技術を用いた原因遺伝子の検索が必要である。

## 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)

[雑誌論文](計8件)

Katsumata N. Genetic defects in pregnenolone synthesis. *Pediatr Endocrinol Rev* 査読有 10(Suppl 1):98-109,2012.

Yamaguchi R, Kato F, Hasegawa T, Katsumata N, Fukami M, Matsui T, Nagasaki K, Ogata T. A novel homozygous mutation of the nicotinamide nucleotide transhydrogenase gene in a Japanese patient with familial glucocorticoid deficiency. *Endocr J* 査読有 60(7):855-859, 2013.

DOI: 10.1507/endocrj.EJ13-0024

Matsumura T, Imamichi Y, Mizutani T, Ju Y, Yazawa T, Kawabe S, Kanno M, Ayabe T, Katsumata N, Fukami M, Inatani M, Akagi Y, Umezawa A, Ogata T, Miyamoto K. Human glutathione S-transferase A (GSTA) family genes are regulated by steroidogenic factor 1 (SF-1) and are involved in steroidogenesis. *FASEB J* 査読有 27(8): 3198-3208, 2013.

DOI: 10.1096/fj.12-222745

Ikeda M, Hirano M, Shinoda K, Katsumata N, Furutama D, Nakamura K, Ikeda S, Tanaka T, Hanafusa T, Kitajima H, Kohno

H, Nakagawa M, Nakamura Y, Ueno S. Triple A syndrome in Japan. Muscle Nerve 査読有 48(3): 381-386, 2013.  
DOI: 10.1002/mus.23770  
Miyake Y, Tanaka K, Nishikawa T, Naruse M, Takayanagi R, Sasano H, Takeda Y, Shibata H, Sone M, Satoh F, Yamada M, Ueshiba H, Katabami T, Iwasaki Y, Tanaka H, Tanahashi Y, Suzuki S, Hasegawa T, Katsumata N, Tajima T, Toshihiko Yanase T. Prognosis in patients with primary aldosteronism in Japan: results from a nationwide epidemiological study. Endocr J 査読有 61(1):35-40, 2014.  
DOI: 10.1507/endocrj.EJ13-0353  
Yoshizawa-Ogasawara A, Katsumata N, Horikawa R, Satoh M, Urakami T, Tanaka T. Third-generation aromatase inhibitor Improved adult height in a Japanese boy with testotoxicosis. Clin Pediatr Endocrinol 査読有 23(2): 53-58, 2014.  
Doi: 10.1297/cpe.23.53  
Takasawa K, Ono M, Hijikata A, Matsubara Y, Katsumata N, Takagi M, Morio T, Ohara O, Kashimada K, Mizutani S. Two novel HSD3B2 missense mutations with diverse residual enzymatic activities for 5-steroids. Clin Endocrinol (Oxf) 査読有 80(6):782-789, 2014.  
Doi: 10.1111/cen.12394  
Matsubara K, Kataoka N, Ogita S, Sano S, Ogata T, Fukami M, Katsumata N. Uniparental disomy of chromosome 8 leading to homozygosity of a CYP11B1 mutation in a patient with congenital adrenal hyperplasia: Implication for a rare etiology of an autosomal recessive disorder. Endocr J 査読有(in press).  
DOI: 10.1507/endocrj.EJ13-0509

〔学会発表〕(計 9 件)

Katsumata N, Nakamura T. Novel and de novo mutation in the STAR gene in a Japanese patient with congenital lipoid adrenal hyperplasia. 93rd Annual Meeting of the Endocrine Society, Boston, MA, USA, June 4-7, 2011.

勝又規行, 堀川玲子. 21 水酸化酵素欠損症の遺伝子解析では CYP21A2 遺伝子の全イントロンの検索は必須である. 第 45 回日本小児内分泌学会学術集会、さいたま、10月6-8日、2011.

勝又規行, 中村俊郎. STAR 遺伝子に de novo の新規変異 T204R が確認された先天性リポイド過形成症の 1 例. 第 85 回日

本内分泌学会学術集会、名古屋、4月19-21日、2012.

Katsumata N, Ikemoto S. Spectrum of the AAAS gene mutations in Japanese patients with Allgrove syndrome. 94th Annual Meeting of the Endocrine Society, Houston, TX, USA, June 23-26, 2012.

Takasawa K, Kashimada K, Ono M, Matsubara Y, Hijikata A, Katsumata N, Takagi M, Ohara O, Morio T, Mizutani S. Two novel HSD3B2 miss-sense mutations with different enzymatic activity for 5 steroids: possible cause for elevated levels of 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) in 3 -hydroxysteroid dehydrogenase (3 -HSD) deficiency patients. 94th Annual Meeting of the Endocrine Society, Houston, TX, USA, June 23-26, 2012.

al Kandari HW, Katsumata N, Kutty SK, ElShafey AE. Combined 17 -hydroxylase/17,20-lyase deficiency in a Kuwaiti patient caused by a homozygous point mutation in the CYP17A1 gene. 51st Annual Meeting of the European Society for Pediatric Endocrinology, Leipzig, Germany, September 20-23, 2012.

勝又規行, 水野晴夫, 藤原幾磨, 小川英伸. 自然に思春期が到来したコレステロール側鎖切断酵素欠損症の女児例. 第 86 回日本内分泌学会学術総会、仙台、4月25-27日、2013.

Katsumata N, Mizuno H, Fujiwara I, Ogawa E. Spontaneous pubertal presentation in a 46,XX patient with cholesterol side-chain cleavage enzyme deficiency. 95th Annual Meeting of the Endocrine Society, San Francisco, CA, USA, June 15-18, 2013.

勝又規行, 中村豊. 新規 MC2R 遺伝子変異 p.G226R による先天性 ACTH 不応症の 1 例. 第 47 回日本小児内分泌学会学術集会、東京、10月10-12日、2013.

〔図書〕(計 1 件)

勝又規行. 先天性副腎リポイド過形成症 (Prader 病). 症候群ハンドブック 初版 (井村裕夫編) 中山書店, 東京, p439, 2011.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

勝又 規行 (KATSUMATA, Noriyuki)  
国立成育医療研究センター・研究所分子内  
分泌研究部・研究室長  
研究者番号：10260340

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし