

Title	組織モザイクに着目する原発性アルドステロン症の病変形成機構に関する研究
Sub Title	Study on pathological mechanisms for formation of excessive aldosterone-producing lesions
Author	向井, 邦晃(Mukai, Kuniaki)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2018
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2017.)
Abstract	<p>血圧や体液量の恒常性維持に不可欠なステロイドホルモンであるアルドステロン(Aldo)は、過剰産生されると原発性アルドステロン症(PA)を来し、高血圧症だけでなく脳出血など重篤な心血管疾患のリスク因子となる。このことから過剰産生病変、特にAldo産生腺腫の腫瘍化機構の解明は、有効な診断・治療法の確立に資する。近年研究代表者らは、ヒトのAldo産生細胞の組織化学的検出法を確立し、正常組織からAldo過剰産生病変の形成に至る過程を示唆した。一方、他の研究者らはAldo産生腺腫におけるイオンチャネル・ポンプ遺伝子群の体細胞変異を同定した。変異は自律的産生に關与するが、腫瘍化の機序は十分解明されていない。本課題では、若年性PAが体細胞変異による組織モザイク状の過剰産生病変を持ち、その一部が腫瘍化することに着目して、腫瘍形成機構の解明を目的とした。若年性で両側性の過剰Aldo産生を示すPAの1例は、両親がPAを示さないことから当初は家族性ではなく、中胚葉形成時に生じた体細胞変異によるものと推定された。副腎は非腫瘍部と腫瘍部を併せ持つモザイク状であったが、副腎のどの部位にも同一遺伝子変異が検出された。さらに外胚葉性の細胞にも同一変異があることが判明したので親の配偶子における変異由来であることが示されたが、両親は変異を持たなかった。これらの結果から、親の生殖細胞形成過程で生じた新規変異により子の全身の細胞が変異を持ち、両側の副腎皮質において変異遺伝子の機能により過剰Aldoが産生されたことが示された。この症例は、日本における最初の3型家族性アルドステロン症例であるが、この患者の子孫に初めて遺伝しうるものと推定される。本症例の副腎は、非腫瘍部と腫瘍部を併せ持っていることから、両部位の差異となる遺伝子変異の同定を行うことにより腫瘍形成機構の解明を継続する。本研究の成果は、腫瘍形成の制御などPAの新しい診断・治療法につながることを期待される。</p> <p>Aldosterone is an essential steroid hormone that maintains blood pressure and body fluid volume. When excessive production of aldosterone occurs, it not only causes hypertension but also plays a risk factor for serious cardiovascular diseases such as stroke. Thus, understanding molecular mechanisms forming pathological lesions, especially formation of aldosterone producing adenomas, leads to develop effective methods for diagnosis and treatment. By using immunohistochemical method, which we developed in 2010, for detection of aldosterone-producing cells on human adrenal specimen we have shown a pathological process possibly transforming to an aldosterone-producing lesion from a normal tissue. Although other researchers described somatic mutations causing autonomous production of aldosterone, mechanisms for tumor formation remain unknown. In this research, we focused on patients of juvenile primary aldosteronism, whose adrenals exhibited genetic mosaicism harboring a somatic mutation and formed nodules producing aldosterone autonomously, and analyzed mechanisms for tumor formation from such a nodule using a bilateral case of juvenile primary aldosteronism.</p> <p>We first expected that a somatic mutation that occurred until mesoderm formation in embryonic development caused genetic mosaicism on bilateral adrenals. The adrenals consisted of nontumor portions and tumor portions, but the same mutation was detected in spite of nontumor or tumor portions. Furthermore, the mutation was also detected from ectodermal tissues of the patient. Although the results suggested that a parent of the patient carried the mutation, both parents did not. Based on the results, the mutation presumably occurred de novo in the process of germ cell formation of a parent, and cells all over the patient's body harbored the mutation. This was found to be the first Japanese case of familial hyperaldosteronism type 3. As the mutation was de novo, it can start to be passed on to the patient's offspring. Since the adrenals of the patient have both nontumor and tumor portions, we presume a difference(s) between the two types of cells, possibly a second mutation that is harbored in cells of the tumor portions.</p>
Notes	
Genre	Research Paper

URL

[http://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara\\_id=2017000001-20170036](http://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2017000001-20170036)

研究代表者	所属	医学部医学教育統轄センター	職名	専任講師	補助額	300 (A) 千円
	氏名	向井 邦晃	氏名 (英語)	Kuniaki Mukai		
研究課題 (日本語)						
組織モザイクに着目する原発性アルドステロン症の病変形成機構に関する研究						
研究課題 (英訳)						
Study on pathological mechanisms for formation of excessive aldosterone-producing lesions						
1. 研究成果実績の概要						
<p>血圧や体液量の恒常性維持に不可欠なステロイドホルモンであるアルドステロン(Aldo)は、過剰産生されると原発性アルドステロン症(PA)を来し、高血圧症だけでなく脳出血など重篤な心血管疾患のリスク因子となる。このことから過剰産生病変、特に Aldo 産生腺腫の腫瘍化機構の解明は、有効な診断・治療法の確立に資する。近年研究代表者らは、ヒトの Aldo 産生細胞の組織化学的検出法を確立し、正常組織から Aldo 過剰産生病変の形成に至る過程を示唆した。一方、他の研究者らは Aldo 産生腺腫におけるイオンチャネル・ポンプ遺伝子群の体細胞変異を同定した。変異は自律的産生に関与するが、腫瘍化の機序は十分解明されていない。本課題では、若年性 PA が体細胞変異による組織モザイク状の過剰産生病変を持ち、その一部が腫瘍化することに着目して、腫瘍形成機構の解明を目的とした。</p> <p>若年性で両側性の過剰 Aldo 産生を示す PA の 1 例は、両親が PA を示さないことから当初は家族性ではなく、中胚葉形成時に生じた体細胞変異によるものと推定された。副腎は非腫瘍部と腫瘍部を併せ持つモザイク状であったが、副腎のどの部位にも同一遺伝子変異が検出された。さらに外胚葉性の細胞にも同一変異があることが判明したので親の配偶子における変異由来であることが示されたが、両親は変異を持たなかった。これらの結果から、親の生殖細胞形成過程で生じた新規変異により子の全身の細胞が変異を持ち、両側の副腎皮質において変異遺伝子の機能により過剰 Aldo が産生されたことが示された。この症例は、日本における最初の 3 型家族性アルドステロン症例であるが、この患者の子孫に初めて遺伝しうるものと推定される。</p> <p>本症例の副腎は、非腫瘍部と腫瘍部を併せ持っていることから、両部位の差異となる遺伝子変異の同定を行うことにより腫瘍形成機構の解明を継続する。本研究の成果は、腫瘍形成の制御など PA の新しい診断・治療法につながるものが期待される。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>Aldosterone is an essential steroid hormone that maintains blood pressure and body fluid volume. When excessive production of aldosterone occurs, it not only causes hypertension but also plays a risk factor for serious cardiovascular diseases such as stroke. Thus, understanding molecular mechanisms forming pathological lesions, especially formation of aldosterone producing adenomas, leads to develop effective methods for diagnosis and treatment. By using immunohistochemical method, which we developed in 2010, for detection of aldosterone-producing cells on human adrenal specimen we have shown a pathological process possibly transforming to an aldosterone-producing lesion from a normal tissue. Although other researchers described somatic mutations causing autonomous production of aldosterone, mechanisms for tumor formation remain unknown. In this research, we focused on patients of juvenile primary aldosteronism, whose adrenals exhibited genetic mosaicism harboring a somatic mutation and formed nodules producing aldosterone autonomously, and analyzed mechanisms for tumor formation from such a nodule using a bilateral case of juvenile primary aldosteronism.</p> <p>We first expected that a somatic mutation that occurred until mesoderm formation in embryonic development caused genetic mosaicism on bilateral adrenals. The adrenals consisted of nontumor portions and tumor portions, but the same mutation was detected in spite of nontumor or tumor portions. Furthermore, the mutation was also detected from ectodermal tissues of the patient. Although the results suggested that a parent of the patient carried the mutation, both parents did not. Based on the results, the mutation presumably occurred de novo in the process of germ cell formation of a parent, and cells all over the patient's body harbored the mutation. This was found to be the first Japanese case of familial hyperaldosteronism type 3. As the mutation was de novo, it can start to be passed on to the patient's offspring.</p> <p>Since the adrenals of the patient have both nontumor and tumor portions, we presume a difference(s) between the two types of cells, possibly a second mutation that is harbored in cells of the tumor portions.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)		発表課題名 (著書名・演題)		発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)		学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)
Uchida, N., Amano, N., Yamaoka, Y., Uematsu, A., Sekine, Y., Suzuki, M., Watanabe, J., Nishimoto, K., Mukai, K., Fukuzawa, R., Hasegawa, T., Ishii, T.		A novel case of somatic KCNJ5 mutation in pediatric-onset aldosterone-producing adenoma		J. Endocr. Soc.		August 2017
Kometani, M., Yoneda, T., Demura, M., Koide, H., Nishimoto, K., Mukai, K., Gomez-Sanchez, C.E., Akagi, T., Yokota, T., Horike, S.I., Karashima, S., Miyamori, I., Yamagishi, M., Takeda, Y.		Cortisol overproduction results from DNA methylation of CYP11B1 in hypercortisolemia		Sci. Rep.		September 2017

西本紘嗣郎、林 泰樹、北村陽典、内田 厚、向井邦晃	原発性アルドステロン症の診療におけるアルドステロン合成酵素免疫染色法の意義	血圧	2017年12月
Hayashi, T., Zhang, Z., Al-Eyd, G., Sasaki, A., Yasuda, M., Oyama, M., Gomez-Sanchez, C.E., Asakura, H., Seki, T., Mukai, K., Nishimoto, K.	APCC Regresses and Incidental APA Appears with Senescence	The 100th Endocrine Society Annual Meeting (ENDO 2018)	March 2018