

2018年10月23日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

新しい分子イメージング法により
高血圧症の原因ステロイドホルモン産生細胞を、患者由来組織で同定
—原発性アルドステロン症患者のバイオマーカー探索に期待—

慶應義塾大学医学部医化学教室の杉浦悠毅専任講師、西本紘嗣郎講師（非常勤）（埼玉医科大学国際医療センター泌尿器腫瘍科兼務）らの研究グループは、大阪大学の新聞秀一准教授、横浜労災病院の西川哲男名誉院長らと共同で、ラットやヒトの副腎組織において高血圧症の原因となるステロイドホルモンであるアルドステロン（注1）の局在を、「新しい高感度イメージング質量分析法（注2）」により視覚化することに成功しました。この手法は、ステロイドホルモンを組織切片上で誘導体化することにより、従来の質量分析を用いたイメージング法に比べはるかに高感度度に画像を取得できる新規の手法です。

マウスやラットの副腎皮質は層状の構造を持ち、それぞれの層がアルドステロン、コルチゾール、および性ホルモン等を産生することが知られていました。研究グループは以前から、ヒト成人の副腎皮質は層状というよりは斑入り状であり、粒状のアルドステロン産生細胞塊

（aldosterone-producing cell cluster: APCC と命名）が主なアルドステロン産生部位であることを提示してきましたが、実際に可視化には至っていませんでした。

今回、新しいイメージング手法である高感度イメージング質量分析法により、高血圧患者の APCC と呼ばれる細胞群が、副腎においてアルドステロンを産生している様子を画像として捉えることに成功しました。さらに粒上の APCC 細胞群が、巨大なアルドステロン産生腺腫瘍

（APA・注4）に肥大化し、より多くのアルドステロンを産生する様子も画像として報告しています。また異常な APCC や APA のみが産生し、正常の副腎皮質細胞には見られない異常なステロイドホルモンの分子種を、画像解析から同定する事もできました。

今回の研究成果により、軽度の高血圧患者に潜む APCC が、重度の原発性アルドステロン症（注5）の病巣である APA の発生母地である事を明らかにしました。さらに APCC や APA が発生している患者を同定するバイオマーカー開発が進むことも期待できます。

本研究成果は、2018年10月22日（米国東部時間）に *Hypertension* 誌に掲載されました。また、この内容は同誌の Editorial Commentary の対象となっています。

1. 研究の背景と概要

アルドステロンは体内に水分や塩分を保持する重要なステロイドホルモンです。しかし、この

ステロイドが過剰（自立的）に産生されると重度の高血圧となります。この病態は原発性アルドステロン症と呼ばれます。以前は、原発性アルドステロン症は希少な疾患であると考えられていましたが、現在は高血圧患者の約 10%が本疾患であると診断されます。原発性アルドステロン症は主に、アルドステロン産生腺腫、あるいは原因がわからない特発性アルドステロン症の 2 つに分類されます。

マウスやラットのステロイドホルモンを産生する副腎皮質は外側から球状層、束状層、および網状層の 3 層構造であり、それぞれアルドステロン、コルチゾル、および性ホルモンを産生するとされてきました。研究グループは、以前から、ヒト成人の副腎皮質は層構造というよりもむしろ、斑入り状であることを提唱してきました（文献 1）。さらに、粒状のアルドステロン産生細胞塊（aldosterone-producing cell cluster: APCC と命名）が主なアルドステロン産生部位であり、「それ自体が原発性アルドステロン症の病巣となりうる」ことも提唱してきましたが、実際にアルドステロンが局在するか、ということは不明のままでした。

2. 研究の成果と意義・今後の展開

研究グループが開発に取り組んできた、新しい分子イメージング法である「高感度イメージング質量分析法」では、組織切片上のステロイドホルモンを誘導體化等で検出しやすい状態としたうえで、マトリックス支援レーザー脱離イオン化を応用したイメージング（MALDI-imaging MS）を行います。この方法により、ラット副腎では、アルドステロンと 18-ヒドロキシコルチコステロン（アルドステロンの前駆ステロイド）がドーナツ状に画像化されました。一方で、ラットのコルチコステロン（ラットの糖質コルチコイド、ヒトのコルチゾルに相当する）はその内側、すなわち束状層に検出されました。この結果は教科書に記載された層状の組織構築を、世界で初めてホルモン分布画像として証明したものです。

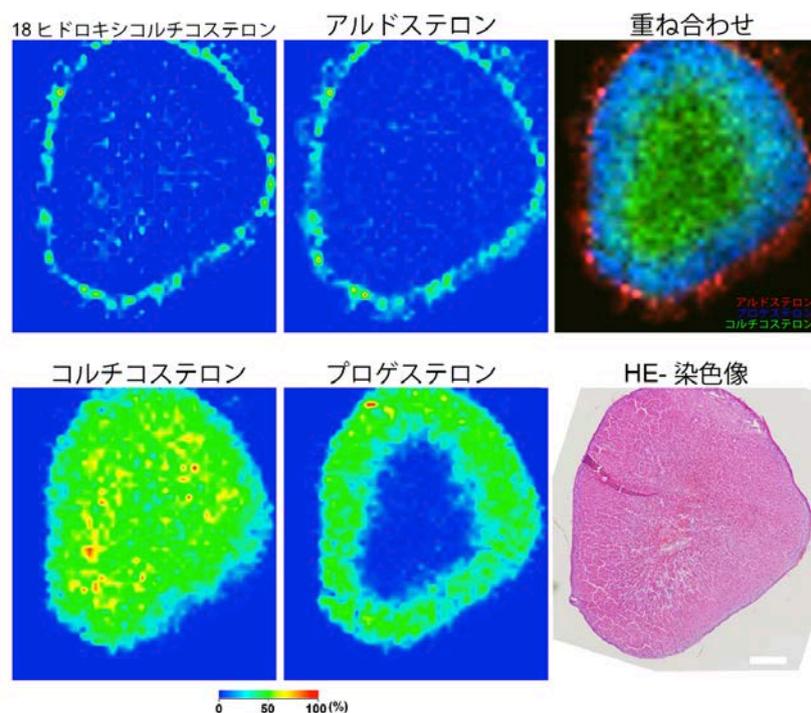


図 1:ラット副腎における、ステロイド産生パターンを、高感度イメージング質量分析法により捉えた例。ラットやマウスでは、層状のステロイド産生細胞層が存在する事を実証しています。

同様に原発性アルドステロン症患者から摘出された副腎組織において MALDI-imaging を行いました。その結果、軽度のアルドステロン症患者副腎でみられる APCC と呼ばれる細胞群がアルドステロンを産生している様子も、世界で初めて画像として捉えることに成功しました (図 2 左)。さらに粒上の APCC 細胞群が、巨大なアルドステロン産生腺腫瘍 (APA) に肥大化する過程を、中程度のアルドステロン症患者組織において捉えました (図 2 中央)。最終的に重度のアルドステロン症患者では、APCC から成長したとみられる APA において、大量のアルドステロンが産生されていました (図 2 右)。

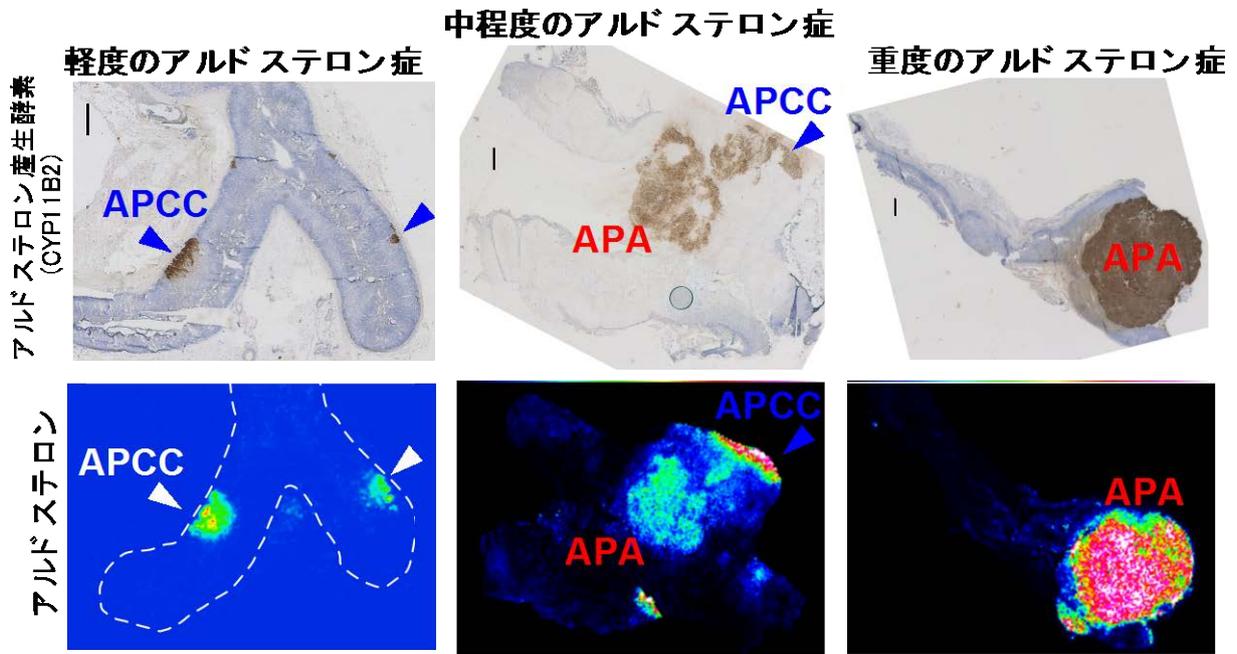


図 2:アルドステロン症患者の副腎検体において、アルドステロン分布を画像化した例。重症度によって異なる組織形態の細胞がアルドステロンを産生していることを、画像として捉えた例。

今回の研究成果により、軽度の高血圧患者に潜む APCC が、重度の原発性アルドステロン症の病巣である APA の発生母地である事を明らかにしました (図 3)。さらに APCC や APA が発生している患者を同定するバイオマーカー開発が進むことも期待できます。

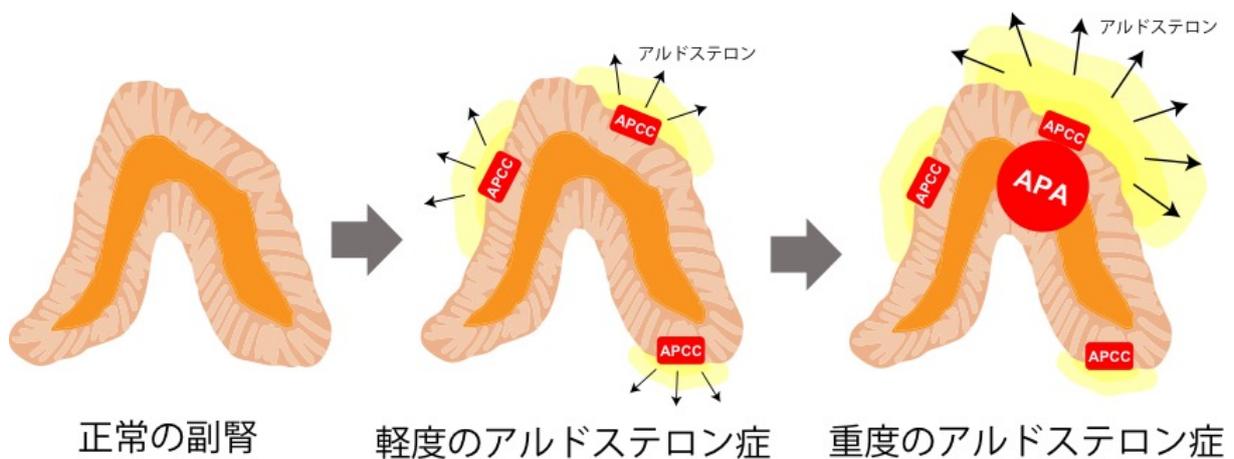


図 3:原発性アルドステロン症の進展に伴う、アルドステロン産生細胞の変遷 (模式図)

(文献 1)

Nishimoto, K., Nakagawa, K., Li, D., Kosaka, T., Oya, M., Mikami, S., Shibata, H., Itoh, H., Mitani, F., Yamazaki, T., Ogishima, T., Suematsu, M., and Mukai, K (2010) Adrenocortical zonation in humans under normal and pathological conditions. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 95, 2296-2305

3. 特記事項

本研究は、JSPS 科研費 JP16H06145、JP15K10650、JP26111006 の支援によって行われました。

4. 論文

英文タイトル : Aldosterone and 18-oxocortisol co-accumulation in aldosterone-producing lesions

タイトル和訳 : アルドステロンと 18 ヒドロキシコルチゾールは、アルドステロン産生病変部位に共局在する

著者名 : 杉浦悠毅、竹尾映美、新聞秀一、横田麻衣、東達也、関次男、水野洋介、大家基嗣、小坂威雄、大村昌男、西川哲男、末松誠、西本紘嗣郎

掲載誌 : Hypertension 誌掲載

【用語解説】

(注 1) **アルドステロン** : 体内に水分や塩分を保持する重要なステロイドホルモン。

(注 2) **高感度イメージング質量分析** : 質量分析を分子イメージング法に適用した画像化法を、研究グループが「組織上誘導体化法」や「超高分解能質量分析計」の導入により、従来よりはるかに高感度にしたもの

(注 3) **APCC (Aldosterone producing cell cluster)** : アルドステロン合成酵素を強く発現する、粒状の細胞群。以前より原発性アルドステロン症患者の摘出副腎に見られることは知られていたが、実際にアルドステロンを産生する様子は未観察であった。

(注 4) **APA (Aldosterone producing adenoma)** : アルドステロン合成酵素を強発現する腫瘍。やはり実際にアルドステロンを産生する様子を画像として観察した報告はなかった。

(注 5) **原発性アルドステロン症** : アルドステロンが過剰 (自律的) に産生され、重度の高血圧となる疾病。以前は、原発性アルドステロン症は希少な疾患であると考えられていましたが、現在は高血圧患者の約 10 %が本疾患であると診断される。原発性アルドステロン症は主に、アルドステロン産生腺腫、あるいは原因がわからない特発性アルドステロン症の 2 つに分類される。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 医化学教室

専任講師 杉浦 悠毅 (すぎうら ゆうき)

TEL : 03-5363-3752 FAX : 03-5363-3466

E-mail: yuki.sgi@keio.jp

【本リリースの発信元】

慶應義塾大学

信濃町キャンパス総務課：鈴木・山崎

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612

E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp

<http://www.med.keio.ac.jp/>

※本リリースのカラー版をご希望の方は上記までご連絡ください。