



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

正常副腎・アルドステロン自律産生副腎腺腫におけるCYP11B2多型とCYP11B2発現レベルの関連

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2008-07-16 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 棚橋, 弘成, 宗, 友厚, 森田, 浩之 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/12367

正常副腎・アルドステロン自律産生副腎腺腫における *CYP11B2*多型と *CYP11B2*発現レベルの関連

棚橋 弘成*, 宗 友厚*, 森田 浩之**, 高橋 義人***, 伊藤 勇*, 伊佐治真子*
磯村 幸範*, 棚橋 哲也*, 諏訪 哲也*, 大洞 尚司*, 出口 隆***, 安田 圭吾*

岐阜大学医学部免疫アレルギー内分泌学講座内分泌代謝病学分野* (主任安田圭吾教授)

岐阜大学医学部 総合診療部**

泌尿器科***

Association of Lys173Arg Polymorphism with *CYP11B2* Expression in Normal Adrenal Glands and Aldosterone Producing Adenoma

Hiromichi TANAHASHI*, Tomoatsu MUNE*, Hiroyuki MORITA**, Yoshihito TAKAHASHI***,
Isamu ITO*, Mako ISAJI*, Yukinori ISOMURA*, Tetsuya TANAHASHI*, Tetsuya SUWA*,
Hisashi DAIDO*, Takashi DEGUCHI*** and Keigo YASUDA*

Department of Endocrinology, Diabetes and Rheumatology, Division of Bioregulatory Medicine, Gifu University School of Medicine

(Director: Prof. K. YASUDA)

Department of General Medicine, Gifu University School of Medicine

Department of Urology, Division of Organ Pathobiology, Gifu University School of Medicine

Aldosterone synthase (encoded by *CYP11B2*) converts 11-deoxycorticosterone to aldosterone in adrenal zona glomerulosa and several frequent polymorphisms are described in *CYP11B2*. To investigate possible genetic heterogeneity in expression of this enzyme, we measured the mRNA levels in normal adrenal glands (N) and aldosterone-producing adenomas (APA), in relation to a K173R polymorphism in *CYP11B2*, which is in complete linkage disequilibrium with the promoter-344T/C polymorphism. The mRNA levels were quantitated by competitive RT-PCR methods normalized for GAPDH (G), and K173R was genotyped by RT-PCR followed by RFLP with Cvn I. The mRNA levels of *CYP11B2* as well as the ratios of *CYP11B2* to *CYP11B1* mRNA (B2/B1) were confirmed to be much higher in APA than in N. With regards to the K173R polymorphism, the log B2/G ratio in the KR genotype, the log B2/B1 ratio in the KK and KR genotype of N group were higher than those of RR genotype, and the log B2/B1 ratio in the KK genotype of APA group was higher than that of RR genotype. In patients with APA, the log₁₀Ald was higher in KK genotype than that of RR genotype. Measurement of the bands intensities of KR genotype revealed that transcription efficiencies from 173R allele were estimated to be $52.1 \pm 3.9\%$ (mean \pm SE, n = 5) of those from 173K. Our results showed that adrenal *CYP11B2* expression level might be genetically determined by the allelic variation of K173R, which completely links to promoter-344T/C polymorphism of *CYP11B2*.

Acta Sch Med Univ Gifu 51 : 38-43 (2003)

Key words : *CYP11B2*, APA, -344T/C, K173R (Lys173Arg)

緒 言

強力なミネラルコルチコイド作用を有するアルドステロンは、おもに腎集合管に作用してナトリウム・カリウムの再吸収や排泄を調節し、結果として体液量や血圧を

コントロールしている。ヒト副腎皮質球状層でのアルドステロン合成には、P450_{SCC} (cholesterol side chain cleavage enzyme), 3 β -HSD (3 β -hydroxysteroid dehydrogenase), P450_{c21} (21-hydrogenase) および P450_{Ald} (aldosterone synthase) の4酵素が必要であり、その分泌は主にレニン-

アンジオテンシン系、さらにカリウムや ACTH (adrenocorticotrophic hormone) による制御を受けている。アルドステロン産生の主な規定因子とされる P450_{11β} をコードする遺伝子 *CYP11B2* は、副腎皮質束状層内でコルチゾール生合成を担う P450_{c11} (11β-hydroxylase) をコードする遺伝子 *CYP11B1* と隣接して、ヒト第 8 染色体上 (8q24) に存在しているが、コード領域における各々の塩基配列相同性は約 95% にも及ぶこと¹⁾が知られている。また、自律的なアルドステロン産生過剰により低カリウム血症を伴う低レニン性高血圧をきたす原発性アルドステロン症 (primary aldosteronism; PA)²⁾のうち、約 7~9 割を占めるとされるアルドステロン産生腺腫 (aldosterone-producing adenoma; APA) では、腺腫組織中の *CYP11B2* 発現は増加しており³⁾、転写因子を含めた発現制御機構の異常が示唆される。

CYP11B2 の promoter 領域には、オーファンレセプターの一つで副腎ステロイドホルモン合成酵素発現に必須の転写因子とされる SF-1⁴⁾ (steroidogenic factor-1/adrenal-binding protein; Ad4BP) との想定結合部位に含まれる -344塩基上流部分が、シトシン (C) あるいはチミジン (T) 塩基となる多型 (-344C/T 多型) が知られている。さらに、第 3 エクソン内には promoter-344C/T 多型と連鎖するとされる Lys173Arg (K173R) 多型が、また第 2

イントロンのほとんどの塩基配列が近接する *CYP11B1* の塩基配列に置き換わった遺伝子転換多型 (intron 2 conversion 多型) も存在する⁵⁾⁻⁷⁾。近年、これらの多型と高血圧症との関連、さらにアルドステロン分泌・心室構造・心機能との関連についても検討されているが、既報⁸⁾の如く未だに一致した結論に達していない。また基本的に、副腎皮質での *CYP11B2* 発現レベル自体にこれらの多型が関連しているのかどうかについては全く不明である。本研究では、ヒト正常副腎・APA 組織中の *CYP11B2* 発現レベルを定量し、cDNA サンプルを用いて検討可能な K173R 多型との関係について検討するとともに、APA 患者の臨床データと K173R 多型との関連について検討した。

対象と方法

1992 から 2000 年までの間に岐阜大学医学部附属病院および関連病院にて片側副腎摘出術を受けた APA 患者 25 例 (Table 1)、腎癌手術時に得た正常副腎組織 11 例、およびクッシング症候群副腎腺腫 17 例、を対象とした。各組織は摘出後速やかに -80℃ で冷凍保存した。なお、対象からはいずれも予め書面でインフォームドコンセントを得た。

血清電解質やホルモン測定は、早朝空腹時、AM 8 ~

Table 1 Clinical findings in APAs

NO.	Age yr	Gender	*Volume mm ³	K mEq/l	ACTH pg/ml	Cortisol μg/dl	PRA ngAl/ml · h	PAC pg/ml	uAld μg/day
1	52	F	10.5	2.6	24.2	10.0	trace	648	19.8
2	55	M	3.0	3.5	26.0	11.6	trace	307	15.2
3	41	M	15.1	2.1	13.4	10.9	trace	233	
4	47	F	5.6	3.1	15.9	8.9	0.30	462	
5	26	F	2.3	3.4	21.0	8.8	trace	407	28.1
6	51	M	2.3	3.3	13.4	10.1	trace	137	11.0
7	31	F	15.1	3.2			0.20	320	
8	41	M	9.4	3.4		8.4	trace	383	52.0
9	25	F	4.0	3.0	14.9	6.6	trace	184	7.9
10	58	F	12.9	2.9	21.1	14.7	trace	235	12.8
11	44	F	30.2	2.0	19.3	9.7	trace	1269	64.5
12	42	M	4.2	2.9	33.2	12.0	trace	201	13.3
13	47	F	7.2	2.3	29.0	9.8	trace	440	
14	56	F	8.5	2.8	23.8	17.7	trace	343	10.0
15	32	F	5.5	2.2	20.3	6.8	trace	345	33.7
16	55	M	16.9	3.3	17.8	19.8	trace	270	20.4
17	50	F	4.2	2.8	10.1	12.6	0.10	310	7.0
18	50	F	11.8	3.5	11.6	4.2	trace	466	16.0
19	35	M	24.4	2.6	34.0	10.7	0.30	590	23.2
20	48	F	16.0	3.1	13.9	7.0	0.10	141	16.0
21	32	M	8.2	2.9	34.0	12.1	0.10	370	33.0
22	34	F	20.1	3.4	21.0	16.4	trace	380	
23	58	M	2.1	3.0	20.0	6.0	0.10	110	12.0
24	32	M	27.1	3.0	24.0	8.0	trace	400	31.5
25	29	F	18.8	2.6	15.1	7.4	0.10	127	25.6

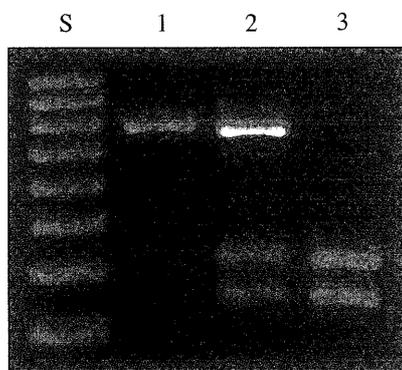
*; Tumor volume was calculated as measured three-dimensional diameters by estimating each tumor as an ellipsoid. PRA: plasma renin activity, PAC: plasma aldosterone concentration, uAld: 24-hour urinary excretion of aldosterone

9時の間にそれぞれ30分以上の仰臥位を保った後に採血した。血漿レニン活性 (plasma renin activity; PRA), 血漿アルドステロン濃度 (plasma aldosterone concentration; PAC), ACTH, 血漿コルチゾール (plasma free cortisol; F), および24時間尿中アルドステロン排泄量 (urinary secretion of aldosterone; uAld) は市販の radioimmunoassay kit を用いて測定した。

Genotyping と *CYP11B1* および *CYP11B2* mRNA レベルの定量:

凍結組織から Isogen (Nippon Gene) を用いて total RNA を抽出し, 2.2 μ g を DNase I (Gibco-BRL) で処理後, 2.5 mM の random 9 mer, 各 1 mM の dNTPs, 8U placental RNase inhibitor, 添付 buffer を用い, 160U の逆転写酵素 Superscript II (Gibco-BRL) を添加, 20 μ l 容量で逆転写反応 (室温15分, 42 $^{\circ}$ C 1.5時間) に供した。

Lys173Arg (K173R) 多型の検出は PCR-RFLP 法により行った。上記 cDNA サンプル0.5 μ l, エクソン1内の sense primer (5'-GCT CGG GCC CCT AGG ACG-3', nt85-102) とエクソン5内 antisense primer (5'-TGC ACA GAT GCC TGT GTA GTG-3', nt853-873) を各2.5pmoles, 1.5 mM Mg²⁺/5% glycerol 含有 PCR buffer に, 0.25U ExTaq DNA polymerase (TaKaRa Co.) を加え, 5 μ l 容量で PCR を行った。サーマルサイクラー条件は, 96 $^{\circ}$ C 2分間の denature 後, 96 $^{\circ}$ C denaturation 20秒 \rightarrow 66 $^{\circ}$ C annealing & extension30秒, を35cycles とした。増幅された789bp バンドは制限酵素 Cvn I で37 $^{\circ}$ C下で一晩処理し, 2% アガロースゲルで電気泳動後, ethidium bromide 染色を行った。Lys (K) アリルは切断されず, Arg (R) アリルは430bp と359bp の二つのバンドに切断された (Fig. 1)。正常副腎のうち本多型に関して heterozygote すなわち KR 型のサンプルについて, GT-9000image scanner (EPSON) によりコンピューターに取り込んだのち, NIH image 1.60 (Rasband W, N. I. H) を用いて, ϕ X174-Hae III 断片をスタンダードとして各バンド濃度を測定し, K および R 各アリルの転写効率を推測した。



S: 100 bp ladder
1: 173 - Lys / Lys (KK)
2: 173 - Lys / Arg (KR)
3: 173 - Arg / Arg (RR)

Fig. 1 Representative results in *Cvn I* digestion

CYP11B1, *CYP11B2* と glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) の mRNA レベルは, PCR MIMIC™ KIT (Clontech) を用いた Competitive PCR 法によって定量した。各遺伝子に特異的なプライマーとして, *CYP11B1*: 5'-TGC GCG TGT TCC TCT ACT CT-3' (sense, nt1208-1227) & 5'-AGA GAC GTG ATT AGT TGA TG-3' (antisense, nt1503-1522), *CYP11B2*: 5'-AGA GAC GTG ATT AGT TGA TG-3' (sense, nt1208-1227) & 5'-AGA TGC AAG ACT AGT TAA TC-3' (antisense, nt1503-1522), GAPDH: 5'-TCA TCA TCT CTG CCC CCT CTG CTG-3' (sense, nt482-497) & 5'-GAC GCC TGC TTC ACC ACC TTC TTG-3' (antisense, nt812-832), を用いた。Competitive PCR は, 2.5倍希釈系列の competitor と cDNA サンプル各々0.5 μ l に, 各2.5pmoles の sense および antisense primers, 0.25U Ex Taq DNA polymerase (TaKaRa Co.) を加え, 5 μ l 容量で行った。なお PCR buffer の Mg²⁺濃度は, *CYP11B2* は1.5mM, *CYP11B1* と GAPDH は2mM とし, GAPDH には 5% glycerol を添加した。サーマルサイクラー条件は, 96 $^{\circ}$ C 2分間の denature 後, 96 $^{\circ}$ C denaturation 20秒 \rightarrow 56 $^{\circ}$ C (GAPDH は65 $^{\circ}$ C) annealing 15秒 \rightarrow 72 $^{\circ}$ C extension 30秒, を36~45cycles とした。PCR 産物は 2% アガロースゲルで電気泳動後, ethidium bromide 染色し, GT-9000 image scanner (EPSON) を用いてコンピューターに取り込み, NIH image 1.60 (Rasband W, N.I.H) で解析した。DNase 処理や逆転写効率の違いによるサンプル間のばらつきを最小限にするため, mRNA レベルは housekeeping gene の一つである GAPDH の mRNA レベルに対する *CYP11B1* および *CYP11B2* の mRNA レベル比として表した (B1/G, B2/G)。

統計解析

B1/G や B2/G はそれぞれ means \pm SE で表示し, 2群間の差は Mann-Whitney U test で検定した。2変数間の関係は直線回帰にて評価し, いずれも P 値<0.05 で有意差ありと判定した。なお正規分布性については予め Bartlett test にて検定し, 必要な場合には log 変換を行った。

結果

CYP11B2 および *CYP11B1* mRNA 定量

正常副腎における *CYP11B2* および *CYP11B1* mRNA 発現量 (B2/G および B1/G) は, それぞれ GAPDH mRNA 発現量の約0.8%及び約17%であった (Table 2)。APA 組織では, B2/G が正常副腎の30倍強とかなり高値 (P<0.001) であるのみならず, B1/G も正常副腎の5倍弱と有意に高値 (P=0.0224) であった (Table 2)。クッシング症候群副腎腺腫 (Cushing's syndrome; CS) 組織では, *CYP11B2* transcript は75%以上の症例で検出感度以下, と発現低下が示唆された。CS 組織の B1/G はばらつきが大きく, 正常副腎と有意差はなかった。また, 特に正常副腎の髄質や皮質各層の含有割合を補正する目的で算

Table 2 Expression levels of *CYP11B1* and *CYP11B2*.

	N 群 (n=11)	APA 群 (n=25)	CS 群 (n=4) **
B2/G*	8.2±1.6	271.7±81.1	12.5±11.5 (n=4) **
B1/G*	173±31	844±389	1533±875 (n=17)
B2/B1	0.057±0.009	0.553±0.117	0.049±0.032 (n=4) **

B2: *CYP11B2*, B1: *CYP11B1*, G: GAPDH

N: normal adrenals, APA: aldosterone producing adenoma, CS: adenoma causing Cushing's syndrome

*; Data were presented as means±SE (×10⁻³)

**; transcript was below the detection limit in remaining *CYP11B2* 13 CS adenomas.

定した B2/B1 比は、APA 組織において正常副腎の約10倍と高値 (P<0.001) であった。

B2/G と B1/G の関係については、APA 群で有意な正相関を認めた (Fig. 2 左上) が、正常副腎や CS 群では有意な相関はなかった。さらに APA 組織の *CYP11B2* 発現レベル (B2/G あるいは logB2/G) と各 APA 患者の臨床・生化・ホルモン所見との関係についても検討したが、腫瘍サイズ・ACTH・F・PAC・uAld 値との間 (Fig. 2), また血清カリウム (r=-0.006)・PRA (r=-0.030) 値との間にも有意な直線的相関は検出されなかった。

K173R 多型との関連

正常副腎において、logB2/G は、KK (Lys/Lys) 0.79±0.19, KR (Lys/Arg) 1.02±0.06, RR (Arg/Arg) 0.26±0.03 であり、KR 型が RR 型より高値 (Fig. 3 左上), logB2/B1 は、KK-1.259±0.102, KR-1.173±0.072, RR-1.960±0.375 であり、KK 型および KR 型が RR 型より高値を示した (Fig. 3 右上)。一方、APA 群における

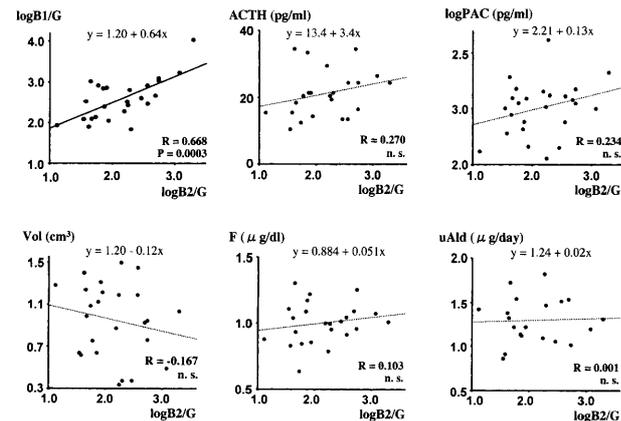


Fig. 2 Correlations between *CYP11B2* mRNA level and *CYP11B1* mRNA level or clinico-hormonal characteristics in APA

logB2/G は、KK2.18±0.10, KR2.26±0.28, RR1.85±0.30 であり、K173R の各 genotype 間に有意差は検出されなかった (Fig. 3 左下) が、logB2/B1 で評価した場合には、KK-0.251±0.098, KR-0.531±0.179, RR-0.800±0.139, であり KK 型が RR 型よりも高値を示した (Fig. 3 右下)。

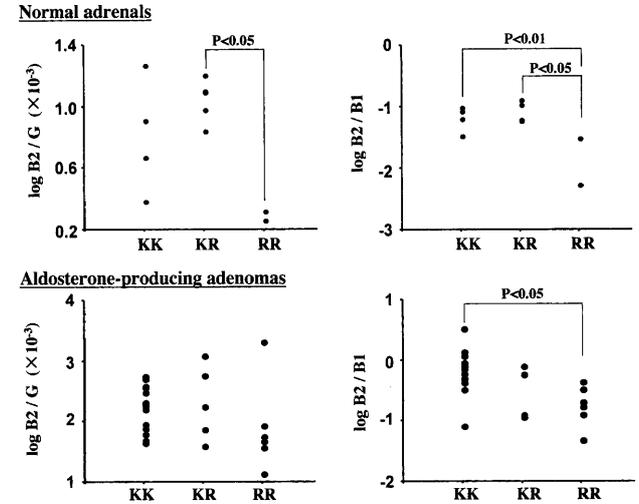


Fig. 3 *CYP11B2* expression levels in relation to K173R polymorphism

APA 患者臨床データと K173R 多型との関連については、loguAld が、KK1.39±0.08, KR1.05±0.06, RR1.21±0.10 であり KK 型が RR 型より有意に高値を示した (Fig. 4 右下) が、腫瘍サイズ・血清カリウム・PAC 値 (Fig. 4) や ACTH・F・PRA 値については各 genotype 間に有意差は検出されなかった。

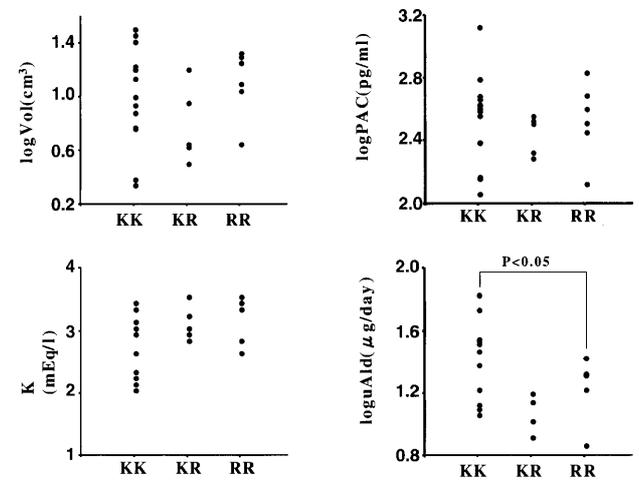


Fig. 4 Clinico-hormonal characteristics in APAs in relation to K173R polymorphism

また正常副腎サンプルのうち KR 型 (n=5) での各バンド強度の測定により、173R アリルの転写効率は173K アリルの52.1±3.9%と推測された。

考 察

CYP11B2 の K173R 多型が promoter 領域の-344T/C 多型と完全に連鎖することを我々は確認⁵⁾しており、本論

文では K173R の多型性は-344T/C の多型性と一致するものとして記載する。K173R 多型についてのチリ人での検討では、173R アリルが低レニン性本態性高血圧と関連するが、Leydig 腫瘍由来細胞株を用いた発現実験ではアルドステロン合成酵素活性には影響しないと報告⁹⁾されている。CYP11B2 の3種の多型 (-344T/C, intron 2 conversion, K173R) と APA・IHA (idiopathic hyperaldosteronism)・本態性高血圧 (EH)・正常血圧 (NT) との関連分析¹⁰⁾では、IHA で特定の haplotype (-344C・conversion あり・173R) が多いが、APA・EH・NT 群間にアリル頻度差は検出されていない。今回の25例の APA でも、173R (-344C) アリルの頻度は APA 0.34 と、我々の既報⁸⁾の EH 0.37・NT 0.36 と変わりなく、多型と APA との関連はないものと考えられる。一方 CYP11B2 発現量に関しては、IHA, APA および正常群で、末梢単核白血球中の CYP11B2 mRNA 発現量を比較した報告¹¹⁾があり、IHA 患者で発現量が多いこと、APA 患者では正常と変わらないことが示されている。しかしながら CYP11B2 の多型と発現量との関係については、末梢単核白血球中のみならず副腎組織においても全く不明である。そこで今回、正常副腎・CS・APA 摘出標本を直接用いて組織内の CYP11B2 mRNA 発現量を定量し、さらに APA について CYP11B2 多型や臨床像との関係について比較検討した。

本研究において、副腎組織中の CYP11B2 mRNA 発現レベルは、APA 組織では正常副腎や CS 組織に比して有意に高いこと、逆に CS 組織では検出感度以下の例が多いことが確認された。さらに、APA 組織での CYP11B2 mRNA 発現レベルは KK 型や KR 型よりも RR 型で低く、正常副腎組織でも KR 型に比して RR 型で低いことが示された。さらに、正常副腎での KR 型の判定に用いたバンド強度の測定において、173R アリルの転写効率が 173K アリルの約50%程度と推測されることも判明した。以上から、K173R 多型が正常副腎と APA 組織における CYP11B2 mRNA の基礎発現レベルを遺伝的に規定する可能性が強く示唆される。

今回の検討では、APA 組織中の CYP11B2 mRNA 発現レベルと臨床的あるいは hormonal な側面との間に直線的な相関は検出されなかった。しかし、総対的なアルドステロン分泌量を反映すると想定される24時間尿中アルドステロン排泄量に関しては、KK 型が RR 型よりも有意に高く、遺伝型と中間表現型とのリンクを示す結果と云える。アルドステロン合成を規定する主要な因子は、アンジオテンシン II とカリウムとされ、これらが副腎皮質球状細胞内のカルシウム濃度を上昇させることにより、カルシウム結合タンパク (calmodulin) を活性化し、細胞内 Ca シグナル経路を賦活化し CYP11B2 転写を増加させると考えられている^{12)~14)}。本研究では CYP11B2 mRNA 発現量および多型と血清カリウムとの間、またアンジオテンシン II は検討していないがレニン活性との間にも明らかな関連は認められなかった。APA では通

常アンジオテンシン II は抑制されているため、CYP11B2 発現量増加との直接的な関連は考えにくい、低レベルのアンジオテンシン II が何らかの機序を介して影響する可能性も否定はできない。また今回の検討では、有意ではなかったものの、CYP11B2 mRNA 発現レベルは、ACTH あるいはコルチゾールと正相関する傾向が見られた。アルドステロン分泌は一部 ACTH 依存性であるが、一般に APA では ACTH でのアルドステロン過分泌が ACTH を抑制することはないとされ、また腫瘍附随副腎皮質の球状層はむしろ過形成を呈することが知られている (paradoxical hyperplasia)^{15)~16)}。もし ACTH と CYP11B2 発現レベルとの間に正相関関係が存在するならば、ACTH は cAMP を介して CYP11B2 mRNA 発現レベルを増加させたのであろうか? 最近 APA でのコルチゾール産生性が注目されているが、これは組織学的に大部分の APA が球状層細胞と束状層細胞の両者の特徴を有する (hybrid cell type) ために、アルドステロンと同時にコルチゾールをも産生するためと考えられている¹⁷⁾。APA において、ACTH がどのように CYP11B2 発現に関わるのか、レセプター等を含めさらなる検討が必要である。

現在までに、APA では、遺伝性的高血圧症の一つであるグルココルチコイド奏効性アルドステロン症 (Glucocorticoid-remediable aldosteronism) でみられるような CYP11B1 と CYP11B2 のキメラ遺伝子の存在や、CYP11B2 遺伝子異常は検出されておらず、APA 発症の原因として CYP11B2 転写レベルの異常が推測されている^{18)~19)}。ほとんどのステロイド合成酵素の転写促進因子は SF-1 と想定されているが、オーファンレセプターの一つである COUP-TF (chicken ovalbumin upstream promoter-transcription factor) や DAX-1 (dosage-sensitive sex reversal-adrenal hypoplasia congenital, critical region on the X chromosome-1) は、CYP11B2 の転写抑制因子とそれに動員・結合する転写共役因子によって、SF-1 による CYP11B2 転写を調節すると考えられてきた。173R アリルと完全に連鎖する promoter-344C アリルは、-344T アリルに比して、SF-1 に5倍強く結合することが知られており、今回の173R アリルでの CYP11B2 mRNA 発現レベルおよび転写効率の低下とは一見矛盾するように見える。しかし最近、SF-1 は CYP11B1 や CYP17 などの他のステロイド合成酵素に対しては転写促進因子として作用するものの、CYP11B2 に対してはむしろ抑制的に働くこと²⁰⁾が明らかにされた。本研究における-344C アリル (173R アリル) での CYP11B2 mRNA 発現低下はこの結果を支持するものである。しかし、tumorigenesis という病理組織学的な観点からは、例えば APA の大半で p53 gene の mutation が示された²¹⁾ように、APA でのアルドステロン過剰産生は CYP11B2 合成異常というよりはむしろアルドステロン産生副腎皮質細胞の腫瘍性増殖によるアルドステロン過剰状態である¹⁰⁾とも考えられ、この点については APA と非機能性副腎皮質腺腫との比較検討などが解決のヒントとなるかもしれない。いずれにせよ、上記転

写調節因子などの発現異常が副腎皮質腫瘍のホルモン産生異常機構に重要な役割を果たす可能性が推測され、今後検討していく必要がある。

結 語

正常副腎・APA 組織中の *CYP11B2* 発現は、プロモーター領域-344T/C 多型に完全に連鎖する Lys173Arg 多型により遺伝的に規定されている可能性が高い。*CYP11B2* 発現量の少ない Arg/Arg 遺伝型を有する APA 患者の24時間尿中アルドステロン排泄量は Lys/Lys 遺伝型より少なく、アルドステロン分泌量という中間表現型を介して、APA による原発性アルドステロン症の多様性と関連することが示唆される。

Reference

- 1) Mornet E, Dupont J, Vitek A, White PC: Characterization of two genes encoding human steroid 11β-hydroxylase (P-450 (11) β). *J Biol Chem* **264**, 20961–20967 (1989)
- 2) White PC. Mechanism of Disease; Disorders of aldosterone biosynthesis and action. *N Engl J Med* **28**, 250–258 (1994)
- 3) Shibata H, Suzuki H, Ogishima T, Ishimura Y, Saruta Takao. Significance of steroidogenic enzymes in the pathogenesis of adrenal tumor. *Acta Endocrinol* **128**, 235–242 (1993)
- 4) Lala DS, Rice DA, Parker KL. Steroidogenic factor, a key regulator of steroidogenic enzyme expression, is the mouse homolog of *fushi tarazu*-factor I. *Mol Endocrinol* **6**, 1249–1258 (1992)
- 5) White PC, Slutsker L. Haplotype analysis of *CYP11B2*. *Endocr Res* **21**, 437–442 (1995)
- 6) Kupari M, Hautanen A, Lankinen L, Koskinen P, Virolainen J, Nikkila H, White PC. Associations between human aldosterone synthase (*CYP11B2*) gene polymorphisms and left ventricular size, mass, and function. *Circulation* **97**, 569–575 (1998)
- 7) Davis E, Holloway CD, Ingram MC, Inglis GC, Friel EC, Morrison C, Anderson NH, Fraser R, Connell JMC. Aldosterone excretion rate and blood pressure in essential hypertension are related to polymorphic differences in the aldosterone synthase gene *CYP11B2*. *Hypertension* **33**, 703–707 (1999)
- 8) 伊佐治真子, 宗友厚, 高田伸樹, 山本頼綱, 高見利江子, 山北宜由, 諏訪哲也, 大洞尚司, 武田則之, 森田浩之, 安田圭吾. *CYP11B2* 遺伝子多型と食塩感受性心肥大 岐阜医紀 **50**, 61–69 (2002)
- 9) Fardella CE, Rodriguez H, Montero J, Zhang G, Vignolo P, Rojas A, Villarreal L, Miller WL. Genetic variation in p450c11AS in Chilean patients with low renin hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* **81**, 4347–4351 (1996)
- 10) Mulatero P, Schiavone D, Fallo F, Rabbia F, Oilion C, Chiandussi L, Pascoe L, Veglio F. *CYP11B2* gene polymorphisms in idiopathic hyperaldosteronism. *Hypertension* **35**, 694–698 (2000)
- 11) Takeda Y, Furukawa K, Inaba S, Miyamori I, Mabuchi H. Genetic analysis of aldosterone synthase in patients with idiopathic hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* **84**, 1633–1637 (1999)
- 12) Clyne CD, Zhang Y, Slutsker L, Mathis JM, White PC, Rainey WE. Angiotensin II and potassium regulate human *CYP11B2* transcription through common cis-elements. *Mol Endocrinol* **11**, 638–649 (1997)
- 13) Shibata H, Ogishima T, Mitani F, Suzuki H, Murakami M, Saruta T, Ishimura Y. Regulation of aldosterone synthase cytochrome P-450 in rat adrenals by angiotensin II and potassium. *Endocrinology*; **128**: 2534–2539 (1991)
- 14) Condon JC, Pezzi V, Drummond BM, Yin S, Rainey WE. Calmodulin-dependent kinase I regulates adrenal cell expression of aldosterone synthase. *Endocrinology* **143**, 3651–3657 (2002)
- 15) Sasano H. Localization of steroidogenic enzymes in adrenal cortex and its disorders. *Endocr J* **41**, 471–82 (1994)
- 16) Sasano, H. New approaches in human adrenocortical pathology: assessment of adrenocortical function in surgical specimen of human adrenal glands. *Endocr Pathol* **3**, 4–13 (1992)
- 17) 羽根元彦. アルドステロン産生腫瘍—最近の進歩—病理と臨床 **20**, 370–377 (2002)
- 18) Shibata H, Ikeda Y, Mukai T, Morohashi K, Kurihara I, Ando T, Suzuki T, Kobayashi S, Murai M, Saito I, Saruta T. Expression profiles of COUP-TF, DAX-1, and SF-1 in the human adrenal gland and adrenocortical tumors: possible implications in steroidogenesis. *Mol Genet Metab* **74**, 206–16 (2001)
- 19) Shibata H, Ando T, Suzuki T, Kurihara I, Hayashi K, Hayashi M, Saito I, Kawabe H, Tsujioka M, Mural M, Saruta T. Differential expression of an orphan receptor COUP-TFI and corepressors in adrenal tumors. *Endocr Res* **24**, 881–5 (1998)
- 20) Bassett MH, Zhang Y, Clyne C, White PC, Rainey WE. Differential regulation of aldosterone synthase and 11β-hydroxylase transcription by steroidogenic factor-1. *J Mol Endocrinol* **28**, 125–135 (2002)
- 21) Lin SR, Lee YJ, Tasai JH. Mutations of the p53 gene in human functional adrenal neoplasms. *J Clin Endocrinol Metab* **78**, 483–491 (1994)