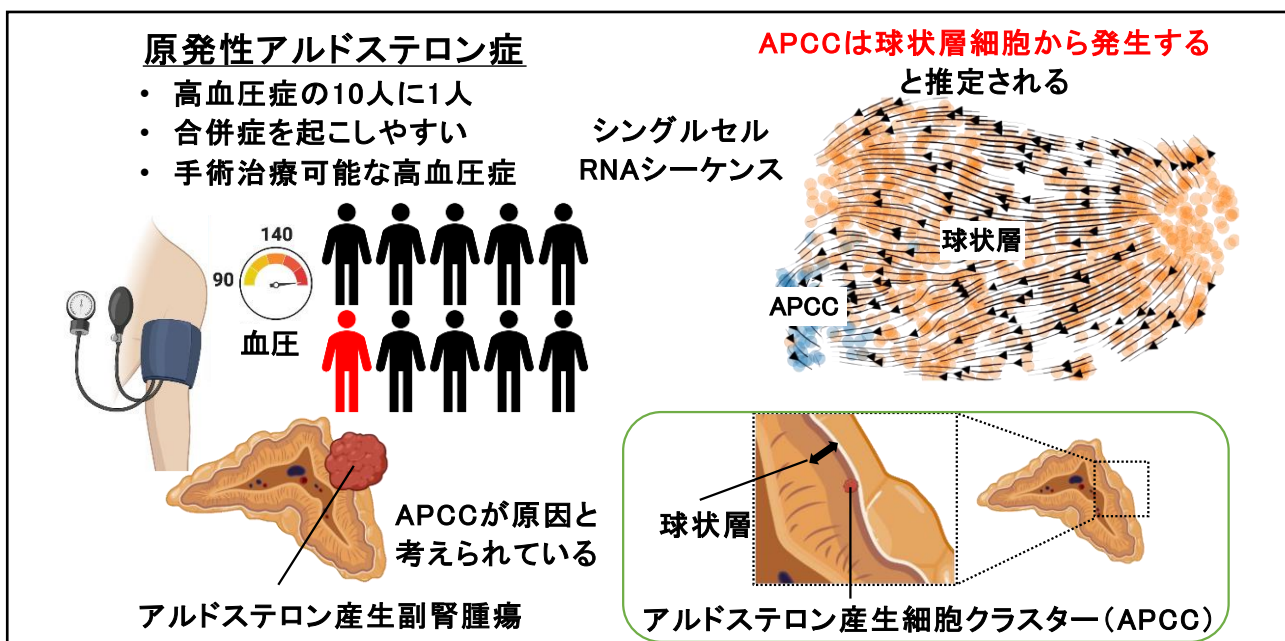


高血圧症に関連する副腎皮質病変の構成細胞を世界で初めて同定 ～原発性アルドステロンの発症機構の解明に向けて～

高血圧症は、20歳以上の日本人2人に1人が罹患している国民病です。心血管病、脳卒中、慢性腎臓病などの原因となり、わが国の高血圧症に関連する死亡者数は年間約10万人と推定されています。高血圧症の多くは原因不明の「本態性高血圧」ですが、5-10%は「原発性アルドステロン症」という病気が原因です。副腎の腫瘍や肥大によって、血圧を上昇させるホルモン「アルドステロン」が過剰に分泌されて高血圧症を発症します。原発性アルドステロン症では本態性高血圧よりも心血管病、脳卒中、慢性腎臓病になりやすく、特に副腎腫瘍が原因の場合は「手術による治療が可能な高血圧症」であり、早期発見が重要です。

従来、アルドステロンを産生する副腎腫瘍の発生母地として「アルドステロン産生細胞クラスター（APCC）」が知られていました。しかし、APCCは通常1mmに満たないごく小さいものであり、特殊な染色でしか検出できず、APCCの詳細な解析は困難でした。

埼玉医科大学国際医療センターの西本紘嗣郎准教授は、九州大学大学院医学研究院の小川佳宏教授、馬越洋宜特任助教、同大学大学院医学系学府の大学院生岩橋徳英らとの共同研究(*)により、最新の解析手法である「シングルセルRNAシーケンス法」を用いてヒト副腎組織を解析し、APCCの遺伝子発現情報を1細胞レベルで解析することに成功しました。機械学習を用いた解析により、APCCに特徴的な遺伝子群を見つけ出し、APCCが副腎の球状層細胞から発生することが推定されました。今回の研究成果により、原発性アルドステロン症の発症機構の一部が明らかになり、早期発見や新しい予防法の開発につながることで期待されます。



(左) 原発性アルドステロン症の概要。(右下) APCCはアルドステロン産生副腎腫瘍の原因と考えられている。(右上) シングルセルRNAシーケンスによりAPCCは球状層細胞から発生すると推定された。

研究者からひとこと：

最新の解析技術により、手術による治療が可能な高血圧症の原因である原発性アルドステロン症の原因解明につながる新しい研究成果を得ることができました。



小川佳宏教授(右)、馬越洋宜特任助教(左)
岩橋徳英大学院生(中央)



西本紘嗣郎准教授

別紙 ポイント

- シングルセル RNA シーケンス法（注 1）を用いて、原発性アルドステロン症（注 2）の原因になると考えられているアルドステロン産生細胞クラスター（APCC）（注 3）の遺伝子発現情報を得ることに成功しました。
- 機械学習（注 4）を用いた解析により、APCC に特徴的な遺伝子群を見つけ出し、APCC は副腎の球状層細胞（注 5）から発生することが推定されました。
- 本研究成果により、原発性アルドステロン症の発症機構の一部が明らかになり、今後、早期発見や新しい予防法の開発につながることを期待されます。

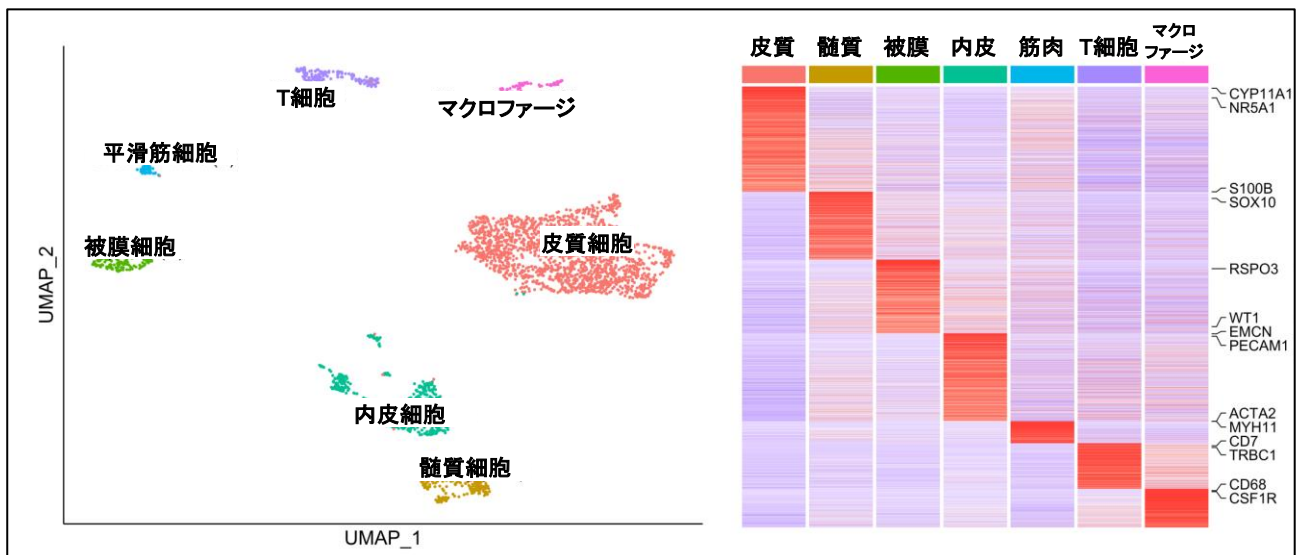
【研究の背景】

高血圧症は、20 歳以上の日本人 2 人に 1 人が罹患している国民病です。原発性アルドステロン症は高血圧症全体の 5~10%と有病率が比較的高い疾患です。アルドステロンという血圧を上げるホルモンが、副腎腫瘍や副腎過形成により過剰に作られることで高血圧症を発症します。

アルドステロンを産生する副腎腫瘍は APCC が原因となって発生すると考えられていますが、APCC の遺伝子発現情報や発生機構の詳細はよく分かっていません。APCC の発生機構の詳細な解析は、原発性アルドステロン症の発症機構の解明につながります。

【研究成果の概要】

本研究では、腎・副腎疾患治療のために手術をおこなった成人 2 名の副腎組織を用いました。シングルセル RNA シーケンス法により、副腎の遺伝子発現情報を 1 細胞レベルで取得しました。機械学習を用いた解析手法で副腎細胞を分類し、APCC の構成細胞の同定に世界で初めて成功し、APCC に特徴的な遺伝子群を特定しました。更に、遺伝子発現情報から細胞の運命を予測できる RNA 速度解析（注 6）により、副腎の球状層細胞から APCC が発生することを推定しました。



図：遺伝子発現情報により分類される副腎組織を構成する細胞群（左）と特徴的な遺伝子群（右）

【研究成果の意義】

アルドステロン産生副腎腫瘍の原因と考えられている APCC を 1 細胞レベルで解析することにより、遺伝子発現の特徴を明らかにし、発生経路の推定に成功しました。原発性アルドステロン症の発症機構の一部が解明され、早期発見と新しい予防法の開発につながることを期待されます。

【用語の解説】

（注1）シングルセルRNA シーケンス

次世代シーケンサーを用いて、一つひとつの細胞が発現するメッセンジャーRNAを読み取り、種類や量を決定する方法。

（注2）原発性アルドステロン症

副腎に由来するアルドステロンというホルモンが自律的に過剰分泌される病気です。アルドステロンは、塩分を体内に保持して血圧を維持する働きがありますが、過剰に分泌されると高血圧症を発症します。原因不明の本態性高血圧と比較して、心血管病、脳卒中、慢性腎臓病になりやすく、危険な高血圧とされています。

（注3）アルドステロン産生細胞クラスター（APCC）

アルドステロンを産生するためにはCYP11B2という酵素が必要です。アルドステロン産生細胞クラスターは、CYP11B2を強く発現する細胞が集合した構造です。原発性アルドステロン症の原因である副腎腫瘍の原因になると考えられています。

（注4）機械学習

データを分析する方法の1つで、大量のデータを機械に読み込ませ、特定のアルゴリズムに基づいて、データの背景にあるルールやパターンを発見することができます。本研究では、遺伝子発現情報をもとに機械学習を用いて細胞をグループ分けしました。

（注5）球状層

副腎組織は、外側の皮質と内側の髄質で構成されています。皮質は球状層、束状層、網状層の3層で構成され、球状層は皮質の中で最も外側の層であり、アルドステロンを分泌します。

（注6）RNA速度解析

メッセンジャーRNAの前駆体はスプライシングという過程により、メッセンジャーRNAに変化してタンパク質の設計図として働きます。RNA速度解析は、細胞が有するメッセンジャーRNAとメッセンジャーRNA前駆体の比率をもとに算出されたRNA速度を用いて、細胞が分化する方向を推定する方法です。

<*共同研究グループ>

- 岩橋 徳英（九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学分野 大学院生）
- 馬越 洋宜（九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学分野 特任助教）
- Tsugio Seki（カリフォルニア科学医学大学 医学部 医学教育部 教授）
- Celso Gomez-Sanchez（ミシシッピ大学メディカルセンター 薬理学・毒物学・医学部 教授）
- 向井 邦晃（慶應義塾大学 医学部 医学教育統轄センター 専任講師）
- 末松 誠（慶應義塾大学 医学部 医化学教室 教授）
- 梅澤 佑太（埼玉医科大学国際医療センター 泌尿器腫瘍科 医員）
- 大家 基嗣（慶應義塾大学 医学部 泌尿器科学教室 教授）
- 小坂 威雄（慶應義塾大学 医学部 泌尿器科学教室 専任講師）
- 関 真秀（東京大学 大学院新領域創成科学研究科 特任准教授）
- 鈴木 穰（東京大学 大学院新領域創成科学研究科 教授）
- 堀内 大（埼玉医科大学 医学部微生物学 専任講師）
- 小川 佳宏（九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学分野 教授）
- 西本 紘嗣郎（埼玉医科大学国際医療センター 泌尿器腫瘍科 准教授）

<謝辞>

本研究は、JSPS 科研費（JP20K21604、JP22H04993、JP18K09205、JP17K09890）、三菱財団、セコム科学技術振興財団、武田科学振興財団等の支援を受けて実施したものです。

<論文情報>

掲載誌：The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism

タイトル：Characterization of aldosterone-producing cell cluster (APCC) at single-cell resolution.

著者名：Norifusa Iwahashi, Hironobu Umakoshi, Tsugio Seki, Celso E. Gomez-Sanchez, Kuniaki Mukai, Makoto Suematsu, Yuta Umezawa, Mototsugu Oya, Takeo Kosaka, Masahide Seki, Yutaka Suzuki, Yutaka Horiuchi, Yoshihiro Ogawa, Koshiro Nishimoto

DOI：10.1210/clinem/dgac394

<お問い合わせ>

【研究に関すること】

埼玉医科大学国際医療センター 泌尿器腫瘍科 准教授 西本 紘嗣郎

TEL：042-984-4111 Mail：kn7961@5931.saitama-med.ac.jp

九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学分野 教授 小川 佳宏

TEL：092-642-5275 FAX：092-642-5297 Mail：yogawa@med.kyushu-u.ac.jp

【報道に関すること】

埼玉医科大学広報室

TEL：049-276-2125 FAX：092-276-2086 Mail：koho@saitama-med.ac.jp

九州大学病院総務課広報室

TEL：092-642-5205 FAX：092-642-5008 Mail：ibskoho@jimu.kyushu-u.ac.jp