

論文内容要旨

Hypomethylation of CYP11B2 in Aldosterone-Producing Adenoma

(アルドステロン産生腺腫における
CYP11B2 の低メチル化について)

Hypertension, 68 :1432-1437, 2016.

主指導教員：服部 登 教授

(医歯薬保健学研究科 分子内科学)

副指導教員：正木 崇生教授

(広島大学病院 腎臓内科)

副指導教員：浅野 知一郎教授

(医歯薬保健学研究科 医化学)

吉井 陽子

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

日本の高血圧患者はおよそ 4000 万人に上ると推定され、高血圧患者のうち少なくとも 10% が二次性高血圧であると報告されている。二次性高血圧の原因として多いのが原発性アルドステロン症 (primary aldosteronism: PA) で、その頻度は二次性高血圧の 10% とする報告もある。

PA は本態性高血圧に比べて心血管疾患や慢性腎臓病の合併率が高く、アルドステロン合成・分泌の制御機構の解明は臨床的に極めて重要である。

アルドステロンは CYP11B1, CYP11B2, StAR, HSD3B などの複数のステロイド合成酵素によって合成される。アルドステロンの自律・過剰分泌を認める PA の成因については長らく不明であったが、近年、アルドステロン産生腺腫 (aldosterone-producing adenoma: APA) の 50-80% に KCNJ5, ATP1A1, ATP2B3, CACNA1D 遺伝子などの体細胞変異が同定され、これらの遺伝子変異が、Ca²⁺シグナル経路の活性化やアルドステロン合成の律速酵素である CYP11B2 の過剰発現をもたらすことが報告された。

近年、転写因子などを介した古典的な遺伝子調節機構に加え、DNA の配列変化を伴わないエピジェネティックな遺伝子調節が、ホルモン合成、発癌、腫瘍増殖などに関わっていることが報告されている。エピジェネティック調節の一因である DNA プロモーター領域のメチル化は、シトシンのピリミジン環の 5 位炭素原子のメチル基の付加反応であり、プロモーター領域のメチル化シトシンは遺伝子発現の抑制に関与することが示されている。

本研究では、アルドステロン合成・分泌の制御機構について、APA においてステロイド合成酵素の DNA メチル化率を同定し、APA の遺伝子変異が DNA メチル化に与える影響を検討することにより、エピジェネティックな遺伝子調節機構を解明することを目的として研究を行った。

対象は当院で手術を施行した APA 35 例、非機能性副腎皮質腺腫 (nonfunctioning adrenocortical adenomas: NF) 12 例について、腫瘍組織から DNA を抽出し、DNA メチル化ビーズアレイ解析を用いて、ステロイド合成酵素 (StAR, CYP11A1, HSD3B1, HSD3B2, CYP17A1, CYP21A2, CYP11B1, CYP11B2) におけるメチル化部位とメチル化率を同定した。APA では CYP11B2 の 7 箇所での低メチル化を認め、NF に比べて CYP11B2 発現に有意な増加を認めた。KCNJ5 遺伝子変異のある APA では、細胞内の Ca²⁺シグナル伝達を介して CYP11B2 の転写を促進するため、CYP11B2 の発現量が増加することが報告されている。本研究でも DNA メチル化と転写の関連について、KCNJ5 変異の有無とメチル化率との関連を検討したが、有意な関連を認めなかった。さらに、副腎皮質癌細胞株である HAC15 に KCNJ5 変異を導入した検討でも、アルドステロン合成は有意に増加をしたがメチル化には影響を与えなかった。

以上の結果より、APA において、DNA メチル化による CYP11B2 発現調節機構が存在し、過去に報告されている細胞内シグナル伝達に加え、シトシンメチル化による遺伝子調節機構が存在する可能性があることが示唆された。