

自己免疫性原発性アルドステロン症という 新規病態の確立および実態調査

金沢大学医薬保健研究域 医学系環境生体分子応答学
准教授 出村 昌史

(共同研究者)

金沢大学附属病院 特任教授 武田 仁勇
金沢大学国際基幹教育院 教授 米田 隆

はじめに

原発性アルドステロン症 (PA, Primary Aldosteronism) は、国内患者数は200万-400万人 (全人口の1-2%、高血圧患者の10-20%) と推定されるほど、非常に患者数の多い疾患である。

多くの高血圧診療では、PAなどの2次性高血圧の検索がなされないまま、特別な理由なしに各種降圧剤が選択されているのが実状である。PAの薬物療法は、アルドステロンブロッカーが適切であり、どんな降圧剤でもよい、というわけではない。また、片側性PAは手術による完治も望める。このようにPAの的確な診断は重要である。

60-80%のPAが両側性過剰分泌であると判明しているが、両側性過剰分泌の原因には不明な点が多く、その原因が特定できる患者は、ほとんどいない。そんな中、両側性PAの中に、アルドステロン過剰分泌が自然緩解する症例が存在することを見出した。現在、自然緩解現象について、前向き研究を実施中であるが、少なからずの症例に認められることが判明してきている。この現象を説明し得るものとして、自己抗体によるアルドステロン分泌過剰の可能性を考え、研究を進めた。

結 果

(1) アルドステロン合成酵素遺伝子CYP11B2発現を刺激する抗体IgGが存在する。

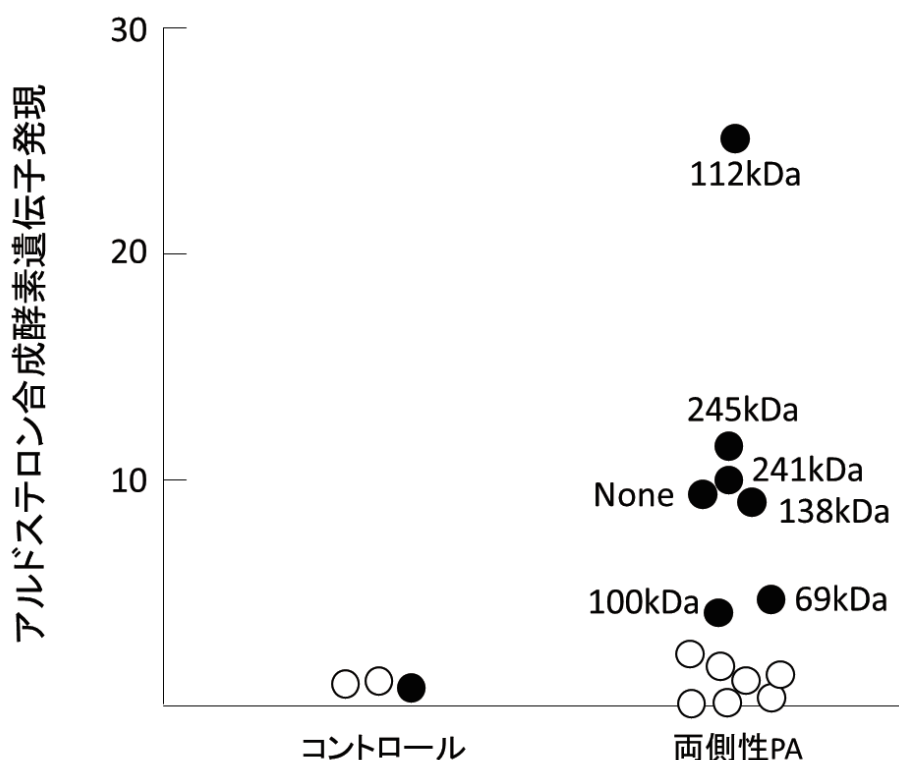
両側性PAと確定診断された症例19例のIgGを、副腎皮質培養細胞H295Rに添加したところ、健常者IgGよりもCYP11B2発現を増加させる症例の存在(7例)が明らかになった(図1)。また、CYP11B2の遺伝子発現の上昇には、必ず細胞内Caの上昇を伴うが、すべてのCYP11B2刺激性IgGに、細胞内Ca上昇作用が認められた。

(2) CYP11B2刺激性IgGが認識するタンパク(自己抗原)が存在する。

CYP11B2発現刺激作用を有するIgGと副腎皮質培養細胞H295Rの蛋白抽出物で免疫沈降を行い、質量分析により解析した結果、8.5kDa, 69kDa, 100kDa, 112kDa, 138kDa,

241kDa, 245kDaタンパクが同定された（特許出願）。すべての自己抗原タンパクは、共通の機能を有していた。

図1



考 察

両側性PAの原因として、自己抗体によるアルドステロン分泌過剰症が存在することが明らかになった。これまで原因不明とされてきた多くの両側性PAの病態解明につながる成果と考えられる。今後、さらに研究を進め、①両側性PAにAIPA（Autoimmune induced Primary Aldosteronism）の占める割合、②各自己抗原の出現頻度、③両側性PAにおける細胞内Ca上昇の出現頻度などを明らかにしていく必要がある。

現在、PAが両側性か片側性かの鑑別には、副腎静脈サンプリング（AVS, Adrenal Venous Sampling）が必要である。AVSは侵襲性が高く、また、入院も必要で、かつ難易度の高い検査手技である。AIPAの抗体測定技術の開発は、AVSに代わる方法として期待される。また、自己抗原の同定は、適切な薬物療法へつながると考えられる。

要 約

原発性アルドステロン症 (PA, Primary Aldosteronism) は、国内患者数は200万-400万人（全人口の1-2%、高血圧患者の10-20%）と推定されるほど、非常に患者数の多い疾患である。60-80%のPAが両側性過剰分泌であると判明しているが、両側性過剰分泌の原因には不明な点が多く、その原因が特定できる患者は、ほとんどいない。原因として自己抗体に

よる機序を考え、両側性PAの血清中にアルドステロン刺激性IgGを有する症例を見出した。さらに、それらIgGが認識するタンパク(自己抗原)を7種類同定した。以上より、自己免疫性原発性アルドステロン症という新規病態の存在が明らかになった。今後、さらなるデータ補強を行い、抗体測定法の確立が期待される。

文 献

1. Yoneda T, Demura M, Takata H, Kometani M, Karashima S, Yamagishi M, Takeda Y. Unilateral primary aldosteronism with spontaneous remission after long-term spironolactone therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Apr;97 (4) :1109 – 13.