

網羅的遺伝子多型解析を基盤にした アルドステロン自律合成の遺伝的背景

広島大学病院 内分泌・糖尿病内科

講師 沖 健司

はじめに

原発性アルドステロン症 (primary aldosteronism; PA) は、最も頻度の高い二次性高血圧で、全高血圧の5～10%程度を占める⁽¹⁾。PAの病型は、アルドステロン産生腺腫 (APA) と特発性アルドステロン症 (IHA) に大別され、前者は副腎に認める腫瘍摘出により治癒可能である。後者は両側副腎皮質球状帯から過剰なアルドステロン合成がみられ、電解質コルチコイド受容体拮抗薬の適応となる。PAの原因は不明であったが、近年、遺伝子解析技術の進歩により、APAを発症する原因遺伝子が同定された。APAの半数以上に細胞膜イオンチャネルやポンプをコードするKCNJ5、ATP1A1、ATP2B3、CACNA1D、CLCN2、CTNNA1遺伝子に体細胞変異が同定され、これらの遺伝子変異はアルドステロン合成や腫瘍増殖を促進することがわかった⁽²⁻⁵⁾。しかし、APAの体細胞変異発症やIHA発症に関わる遺伝的素因は全く明らかにされていない。ゲノムワイド関連解析 (Genome Wide Association Study; GWAS) は、ゲノム上に存在する多型などの個体差のある配列情報と、疾患などの表現型との関連を解析して、表現型を遺伝的に規定しているゲノム領域を特定する解析方法である⁽⁶⁾。そこで、本研究ではPA発症機構に関わる遺伝的背景をGWASにより同定することを目的とした。

結 果

広島大学病院で原発性アルドステロン症と診断した392例に網羅的遺伝子多型 (single nucleotide polymorphism; SNP) 解析を行い、対照はBioBank Japanの高血圧コホートのSNPデータとした。GWASでは、有意水準として、ゲノムワイド有意水準とよばれる 0.05×10^{-8} を用いることが一般的であり、 $P < 0.05 \times 10^{-8}$ で有意と判断した。

本解析におけるPAの発症リスクを検討したGWASで、有意水準に達したSNPは同定できなかった。さらに、PAをAPAとIHAの2群に分類し、GWASを行っても、有意水準に達したSNPは同定できなかった。

欧州からPAのGWAS解析が報告された⁽⁷⁾。その解析で有意水準に達したSNPを本研究で、replication解析を行った。LSP1遺伝子とRXFP2遺伝子のSNPで、PA発症リスクを示した。

考 察

日本人におけるPAの遺伝的素因を解析するため、PA発症に関わるGWAS解析を行った。我々の結果からGWAS水準に達するPA発症に関わるSNPを同定できなかった。しかし、欧州のPA発症リスクとして報告されている遺伝子において、本邦のコホートにおいても、PA発症リスクを示すことが明らかとなった。

本解析でGWAS水準を満たすSNPを同定することができなかった。PAは頻度が多いとは報告されているものの、診断されているPAの症例数は限られており、PAを対象とした十分なコホートは限られている。PAの症例数が限定的であり、今後、症例数を増やしての解析を必要とする。

LSP1遺伝子はLymphocyte specific protein 1をコードする遺伝子である。LSP1遺伝子のSNPは乳癌発症との関連が報告されており⁽⁸⁾、腫瘍形成といくらか関連があることは推察される。リンパ球と副腎の関連で考えると、炎症性サイトカインの受容体刺激によるJAK/STATシグナルを介し、副腎の発生や腫瘍形成に関わると考えられる⁽⁹⁾。しかし、APAのトランスクリプトーム解析でLSP1の発現に変化はみられず⁽¹⁰⁾、PAの発症に関わっているか、今後の解析が必要である。

RXFP2遺伝子はG protein-coupled receptorのひとつをコードする遺伝子である。この遺伝子の変異は、停留睪丸の発症と関連することが報告されている⁽¹¹⁾。PAのアルドステロン合成や発症に、異所性受容体発現との関連が報告されており、RXFP2の発現がPA発症に関与する可能性がある。しかし、LSP1遺伝子と同様に、RXFP2遺伝子はAPAのトランスクリプトーム解析で変化がみられず⁽¹⁰⁾、RXFP2とPAの関連について、今後更なる解析が必要である。

本研究で、本邦におけるPA発症に関わるSNP解析から、LSP1遺伝子とRXFP2遺伝子のSNPがPA発症に関わることが示唆された。今後、症例数を増やすことや、他人種によるメタ解析を加え、さらなるPA発症に関わる遺伝的背景の解析が必要である。

要 約

原発性アルドステロン症 (primary aldosteronism; PA) は、最も頻度の高い二次性高血圧で、全高血圧の5～10%程度を占める。PAの病型は、アルドステロン産生腺腫 (APA) と特発性アルドステロン症 (IHA) に大別される。APAは細胞膜イオンチャネルやポンプをコードするKCNJ5、ATP1A1、ATP2B3、CACNA1D、CLCN2、CTNNB1遺伝子に体細胞変異により発症することがわかっているが、IHAの発症機構は全く明らかにされていない。しかし、APAの体細胞変異を発症する遺伝的素因やIHA発症に関わる遺伝的素因は全く明らかにされておらず、本研究ではPA発症機構に関わる遺伝的背景の解析を行うことを目的とした。広島大学病院で診断したPA患者392例を対象に網羅的遺伝子多型 (single nucleotide polymorphism; SNP) 解析を行い、対症はBioBank Japanの高血圧コホート

のSNPデータとした。この対象で、GWASの有意水準に達したSNPは同定できなかった。さらに、PAをAPAとIHAの2群に分類し、GWASを行っても、有意水準に達したSNPは同定できなかった。欧州からPAのGWAS解析が報告されたPA発症に関わるSNPを本対象で解析すると、LSP1 遺伝子とRXFP2 遺伝子のSNPで、PA発症リスクを示した。これらのSNPがPA発症に関わる可能性があるが、今後、更に症例数を増やし、再解析することで本邦のPA発症リスクを同定できる可能性がある。

文 献

1. Nishikawa T, Omura M, Satoh F, Shibata H, Takahashi K, Tamura N, Tanabe A, Task Force Committee on Primary Aldosteronism TeJES. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary aldosteronism--the Japan Endocrine Society 2009. *Endocr J*; 58:711-721, 2011
2. Azizan EA, Poulsen H, Tuluc P, Zhou J, Clausen MV, Lieb A, Maniero C, Garg S, Bochukova EG, Zhao W, Shaikh LH, Brighton CA, Teo AE, Davenport AP, Dekkers T, Tops B, Kusters B, Ceral J, Yeo GS, Neogi SG, McFarlane I, Rosenfeld N, Marass F, Hadfield J, Margas W, Chaggar K, Solar M, Deinum J, Dolphin AC, Farooqi IS, Striessnig J, Nissen P, Brown MJ. Somatic mutations in ATP1A1 and CACNA1D underlie a common subtype of adrenal hypertension. *Nat Genet*; 45:1055-1060, 2013
3. Beuschlein F, Boulkroun S, Osswald A, Wieland T, Nielsen HN, Lichtenauer UD, Penton D, Schack VR, Amar L, Fischer E, Walther A, Tauber P, Schwarzmayer T, Diener S, Graf E, Allolio B, Samson-Couterie B, Benecke A, Quinkler M, Fallo F, Plouin PF, Mantero F, Meitinger T, Mulatero P, Jeunemaitre X, Warth R, Vilisen B, Zennaro MC, Strom TM, Reincke M. Somatic mutations in ATP1A1 and ATP2B3 lead to aldosterone-producing adenomas and secondary hypertension. *Nat Genet*; 45:440-444, 444e441-442, 2013
4. Scholl UI, Goh G, Stölting G, de Oliveira RC, Choi M, Overton JD, Fonseca AL, Korah R, Starker LF, Kunstman JW, Prasad ML, Hartung EA, Mauras N, Benson MR, Brady T, Shapiro JR, Loring E, Nelson-Williams C, Libutti SK, Mane S, Hellman P, Westin G, Åkerström G, Björklund P, Carling T, Fahlke C, Hidalgo P, Lifton RP. Somatic and germline CACNA1D calcium channel mutations in aldosterone-producing adenomas and primary aldosteronism. *Nat Genet*; 45:1050-1054, 2013
5. Scholl UI, Stölting G, Schewe J, Thiel A, Tan H, Nelson-Williams C, Vichot AA, Jin SC, Loring E, Untiet V, Yoo T, Choi J, Xu S, Wu A, Kirchner M, Mertins P, Rump LC, Onder AM, Gamble C, McKenney D, Lash RW, Jones DP, Chune G, Gagliardi P, Choi M, Gordon R, Stowasser M, Fahlke C, Lifton RP. CLCN2 chloride channel mutations in familial hyperaldosteronism type II. *Nat Genet*; 50:349-354, 2018
6. Takahashi KH, Okada Y, Teramura K. Genome-wide deficiency screen for the genomic regions responsible for heat resistance in *Drosophila melanogaster*. *BMC Genet*; 12:57, 2011

7. Le Floch E, Cosentino T, Larsen CK, Beuschlein F, Reincke M, Amar L, Rossi GP, De Sousa K, Baron S, Chantalat S, Saintpierre B, Lenzini L, Frouin A, Giscos-Douriez I, Ferey M, Abdellatif AB, Meatchi T, Empana JP, Jouven X, Gieger C, Waldenberger M, Peters A, Cusi D, Salvi E, Meneton P, Touvier M, Deschasaux M, Druesne-Pecollo N, Boulkroun S, Fernandes-Rosa FL, Deleuze JF, Jeunemaitre X, Zennaro MC. Identification of risk loci for primary aldosteronism in genome-wide association studies. *Nat Commun*; 13:5198, 2022
8. Nourolahzadeh Z, Houshmand M, Mohammad FM, Ghorbian S. Correlation between Lsp1 (Rs3817198) and Casc (Rs4784227) Polymorphisms and the Susceptibility to Breast Cancer. *Rep Biochem Mol Biol*; 9:291-296, 2020
9. Tevosian SG, Fox SC, Ghayee HK. Molecular Mechanisms of Primary Aldosteronism. *Endocrinol Metab (Seoul)* ; 34:355-366, 2019
10. Kobuke K, Oki K, Gomez-Sanchez CE, Gomez-Sanchez EP, Ohno H, Itcho K, Yoshii Y, Yoneda M, Hattori N. Calneuron 1 Increased Ca (2+) in the Endoplasmic Reticulum and Aldosterone Production in Aldosterone-Producing Adenoma. *Hypertension*; 71:125-133, 2018
11. Nowacka-Wozzuk J, Krzeminska P, Nowak T, Gogulski M, Switonski M, Stachowiak M. Analysis of transcript and methylation levels of INSL3 and RXFP2 in undescended and descended dog testes suggested promising biomarkers associated with cryptorchidism. *Theriogenology*; 157:483-489, 2020