

難治性疾患克服研究の対象となっている 1 2 3 疾患について

主任研究者； 藤枝 憲二

疾 患 名； 原発性アルドステロン症

1. 初代研究班発足から現在までの間の研究成果について（特定疾患の研究班が独自に解明・開発し、本研究事業として公表したもの。なお、原則他の研究事業等に依存していないもの。）

（ 1 ）原因究明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	平成 14～16 年 度 名和田新	原発性アルドステロン症の新病型を発見報告。 unilateral multiple adrenocortical micronodules (UMN)による原発性アルドステロン症を世界で最初に報告し、Year Book of Endocrinology 2003, p.269-271 にも紹介され最近新知見として認められた。 (Metabolism 51: 350, 2002)	
2	平成 17～19 年 度 藤枝憲二	原発性アルドステロン症の 3 病型の特徴と相違を報告 (Hypertens Res 29: 883, 2006)	
3			

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

（ 2 ）発生機序の解明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	平成 5～7 年度 名和田新	原発性アルドステロン症において心血管障害の頻度が高い (J Endocr Invest. 18: 370, 1995) ことに注目し、血管に対するアルドステロンの障害的作用が存在することを明らかにした (J Biol Chem. 269: 24316, 1994)。	
2	平成 14-16 年 度 名和田新	アルドステロン合成酵素 CYP11B2 の転写活性化因子として、COUP-TFI (J Biol Chem. 280: 6721-30, 2005)および Nurr1 (J Clin Endocrinol Metab. 89: 4113-8, 2004)が重要であることを明らかにした。	

3	平成 17～19 年 度 藤枝憲二	MDM2 が MR 応答遺伝子であり、アルドステロンによる血管障害に関与することが示された (Am J Pathol 169:362, 2006)。 アルドステロンは虚血脳においてアポトーシスを惹起して脳虚血傷害を増悪させ、スピロラクトンやアドレノメデュリンはアルドステロン作用に拮抗して治療効果を発揮する (Endocrinology 147: 1642, 2006) ことが示された。 アルドステロンと NaCl は MR を介して NADPH oxidase 発現を亢進させて心肥大を惹起することが示された。	

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

(3) 治療法(予防法を含む)の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	平成 11～13 年 度 宮地幸隆	選択的 ACTH 負荷副腎静脈サンプリングにて、原発性アルドステロン症の確定診断が可能となり、同時に治療すべき腺腫の局在診断を可能にした (Metabolism 51: 350, 2002)。	
2	平成 11～13 年 度 宮地幸隆 平成 14～16 年 度～ 名和田新	CT で検出できない微小腺腫のより正確な局所診断のための新しい方法として、アンジオテンシン受容体拮抗剤投与、ACTH 持続静注下副腎静脈サンプリング法を開発した。また、手術でより根治し得るアルドステロン産生腺腫の新しい鑑別法として、1mg デキサメサゾン抑制下 ACTH 負荷試験を開発した。	
3	平成 17～19 年 度 藤枝憲二	経口食塩負荷時の尿中アルドステロン > 12mg/日では、原発性アルドステロン症と診断可能であることが示された。 降圧剤減量が困難な難治性高血圧においては ARB・ACEI 内服中でもアルドステロン/レニン活性比を用いることでスクリーニング可能であることが示された。 日本における原発性アルドステロン症の診断基準を作成中である(日本内分泌学会 原発性アルドステロン症検討委員会)。	

		経口食塩負荷試験における尿中アルドステロン排泄が 8 μg/日以上であれば、原発性アルドステロン症の確定診断が可能であるが明らかとなった。	

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	平成 17～19 年 度 藤枝憲二	CT 陰性でも選択的 ACTH 負荷副腎静脈サンプリングにより診断は可能であり、片側性病変では病側副腎切除が有効であることが示された。	
2			
3			

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

ウ その他根本治療の開発についてもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1			
2			
3			

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

2. 「1」以外で、国内、国外を問わず、研究成果の現在の主な状況について

(1) 原因究明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

時期	内容	文献
----	----	----

1			
2			
3			

(2) 発生機序の解明について (画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1			
2			
3			

(3) 治療法 (予防法を含む) の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1		選択的アルドステロン受容体拮抗薬(エプレレノン)は手術不能例や腺腫が検出されない原発性アルドステロン症の治療薬として有用である。ちなみに米国では、エプレレノンは高血圧治療薬として 2002 年に FDA により認可されている。	Ann. Pharmacother. 36: 1567, 2002 Growth Hormone & IGF Research 13: S102, 2003
2			
3			

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1			
2			
3			

ウ その他根本治療の開発についてもの

	時期	内容	文献
1			
2			
3			

3. 現時点において、次の事項について残された主要な課題及び今後の研究スケジュールについて

(1) 原因の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究 スケジュール
1	グルココルチコイド反応性アルドステロン症 以外の家族性アルドステロン症の新たな原因 遺伝子の同定	あり	
2			
3			

(2) 発生機序の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	原発性アルドステロン症におけるアルドステロン過剰産生の機序	あり	アルドステロン合成酵素の発現に關与する転写因子について、創薬の可能性を念頭において、過剰産生のメカニズム、抑制法を検討する。
2	日本人での発症頻度の解明	あり	アンケートを用いた大規模調査を行い、集計中。
3	心血管合併症の解明（予後調査）	あり	疫学班と共同で、詳細な調査を行う。

(3) 治療法（予防法を含む）の開発

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	一般医家が行える簡便なスクリーニング法の開発	あり	内分泌学会と共同で診療ガイドラインを作成中。
2	アルドステロン産生腺腫と特発性アルドステロン症の両者のより正確な鑑別診断と的確な治療法の開発	あり	
3	内視鏡手術の標準化	あり	

4 . 重症化防止対策について

大多数の患者に対して外来通院によって症状のコントロールが可能な治療法（重症化防止のための治療法）の確立

重症化防止のための治療法確立について解決すべき課題	5年以内に解決できる可能性	解決不可能な場合の理由	左記理由を解決していくスケジュール
---------------------------	---------------	-------------	-------------------

1				
2				
3				
4				
5				