

167 体液性因子を介したアルドステロン過剰分泌機構の解明

小林 洋輝

【目的】本研究では①原発性アルドステロン症 (PA) 患者の血液検体を用いて、網羅的蛋白の測定を行い PA の一病型である特発性アルドステロン症 (IHA) に特徴的な血中蛋白を同定し、②同定した蛋白について Pathway 解析、ヒト副腎皮質細胞を用いた機能解析を行い IHA の病態を明らかにすることを目的とした。以上から IHA の治療標的、診断バイオマーカーを同定することが最終目標である。

【方法】1. Discovery cohort における蛋白の測定、解析: 所属施設を受診し、副腎静脈サンプリング、臨床所見、病理所見から診断されたアルドステロン産生腺腫 (APA) 40 人、IHA40 人、本態性高血圧 (EH) 患者 40 人を対象に、保存血清 100 μ l を用いた網羅的蛋白測定 (SomaScan platform を用いた蛋白測定) を行い、①IHA 群に特徴的な蛋白群を明らかにした。また②候補蛋白の発現量と PAC、及び 3 次元画像解析システムで計測した内臓脂肪量との相関解析を行った。統計処理には、SAS 9.4 を用いた。2. Pathway 解析、媒介解析による候補蛋白の統合解析: 同定された蛋白群については、DAVID を用いた KEGG 解析を行い、IHA の病態に重要な Pathway を明らかにした。また媒介解析による因果解析を行い、内臓脂肪量と PAC の関連性について同定した候補蛋白がどの程度媒介するのかを明らかにした。

【結果】本研究で PA 患者の血液検体を用いて、網羅的に蛋白の測定を行い IHA に特徴的な血中蛋白プロファイルを同定した。同定した蛋白のうちの複数で内臓脂肪量と PAC との優位な相関関係を認め、IHA の発症に寄与している可能性が示唆された。

Fold change analysis の結果 (上位 5 つのタンパクの結果を提示)

| 蛋白 | APA vs IHA (Fold change analysis) | | | | PA vs EH (Fold change analysis) | | | |
|------|-----------------------------------|-----------------|------|----------|---------------------------------|----------------|------|----------|
| | APA (Median) | IHA (Median) | FC | P | EH (Median) | PA (Median) | FC | P |
| 蛋白 A | 484 | 594 | 1.23 | 1.30E-05 | 434 | 539 | 1.24 | 5.60E-07 |
| 蛋白 B | 1270 | 1529 | 1.20 | 1.70E-04 | 1123 | 1353 | 1.20 | 2.10E-05 |
| 蛋白 C | 711 | 804 | 1.13 | 3.10E-04 | 658 | 757 | 1.15 | 3.90E-04 |
| 蛋白 D | 1375 | 1507 | 1.10 | 4.60E-04 | 1278 | 1462 | 1.14 | 7.10E-07 |
| 蛋白 E | 538 | 602 | 1.12 | 4.60E-04 | 492 | 563 | 1.14 | 1.50E-05 |