

コルチゾール産生腫瘍の前駆病変を世界で初めて発見 ～副腎腫瘍の発生メカニズムの解明と副腎皮質疾患の治療への応用に期待～

ポイント

- ① 副腎皮質に発生するコルチゾール産生腫瘍の前駆病変を世界で初めて発見
- ② 副腎皮質細胞から前駆病変を経てコルチゾール産生腫瘍が発生する仕組みを解明
- ③ ヒト副腎皮質の形成・維持機構の解明と副腎皮質機能低下の治療への応用に期待

概要

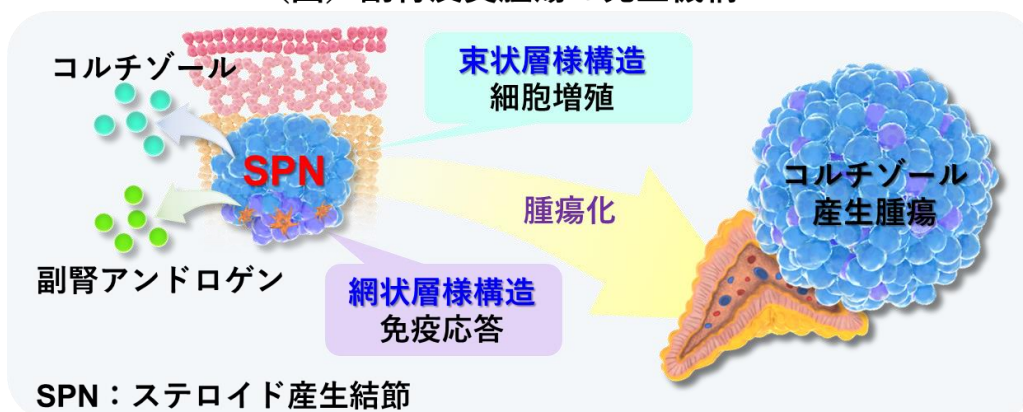
ヒトの副腎皮質は球状層、束状層、網状層からなる3層構造を形成し、3層特異的に、生命維持に不可欠なステロイドホルモン（アルドステロン、コルチゾール、副腎アンドロゲン）を分泌します。副腎皮質の構造は動物の種類により大きく異なっており、ヒトの副腎皮質3層構造の形成・維持機構は、十分に解明されていません。副腎皮質にはしばしばホルモンを産生する腫瘍が発生します。クッシング症候群^{*1}を引き起こすコルチゾール産生腫瘍（CPA）は、*GNAS*^{*2}や*PRKACA*^{*3}などの遺伝子変異を有することが報告されていますが、その発生機構は明らかではありませんでした。

九州大学大学院医学研究院 小川佳宏主幹教授と京都大学大学院医学研究科腫瘍生物学講座 小川誠司教授を中心とする研究グループは、東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカル情報生命専攻 鈴木穰教授らとの共同研究により、*GNAS* 変異を有する副腎皮質内の微小病変として「ステロイド産生結節（steroids-producing nodule: SPN）」を世界で初めて発見しました。ゲノム解析^{*4}や空間トランスクリプトーム解析^{*5}などの最新技術を駆使し、遺伝子変異した細胞がクローン増殖してSPNを形成し、SPNを前駆病変としてCPAに進展することを明らかにしました。興味深いことに、SPNは束状層様構造と網状層様構造による特徴的な2層構造を呈します（図）。束状層様構造には細胞増殖を促進する作用、網状層様構造には免疫応答により増殖を抑制する作用があり、この2層構造が腫瘍形成において相反する効果を持つことを示しました。また、SPNの層構造の形成には*GNAS*変異によるPKA経路^{*6}の亢進が関与することが明らかになりました。

本研究成果は、副腎腫瘍の発生機構とヒト副腎皮質の形成・維持機構の理解に新たな知見をもたらすと同時に、ヒトの副腎皮質層構造の形成・維持機構の解明に向けて大きな手掛かりになり、今後、副腎腫瘍の治療や、副腎皮質萎縮による副腎皮質機能低下症の予防や治療への応用が期待されます。

本研究の成果は、英国の科学雑誌『eBioMedicine』に、2024年4月3日（水）午前0時（日本時間）に掲載されました。

（図）副腎皮質腫瘍の発生機構



【研究の背景と経緯】

副腎皮質は球状層、束状層、網状層の3層構造を形成し、3層特異的にステロイドホルモンであるアルドステロン、コルチゾール、副腎アンドロゲンを分泌します(図1)。これらのホルモンは、生命の維持に重要な役割を果たしています。副腎皮質に発生する腫瘍は、しばしばホルモンを過剰に産生します。ホルモンを産生する腫瘍のうち、最も頻度の高いコルチゾール産生腫瘍(CPA)はクッシング症候群の原因になります。近年、CPAの原因となる遺伝子変異が複数報告されましたが、CPAの発生機構は明らかではありませんでした。

本研究では、遺伝子変異を有する前駆病変が副腎皮質内に存在すると想定し、CPAの発生機構を解明するために、CPAとともに手術で摘出された副腎皮質を解析しました。

【研究の内容と成果】

副腎皮質の詳細な解析により、副腎皮質内にステロイドを産生する微小病変として「ステロイド産生結節(sterooids-producing nodule: SPN)」を世界で初めて発見しました(図2)。ゲノム解析の結果、SPNにおいてCPAの原因遺伝子の一つである*GNAS*変異を同定しました。興味深いことに、SPNは束状層様構造と網状層様構造による特徴的な2層構造を呈していました(図2)。RNAシーケンシング解析^{*7}と空間トランスクリプトーム解析により、束状層様構造は細胞増殖を促進する作用を持つことが明らかになりました。擬似時間解析^{*8}から、SPNのうち束状層様構造がCPAに進展することが推定されました(図3)。一方、網状層様構造はアンドロゲンにより誘発されるマクロファージを中心とした免疫応答により腫瘍の増殖を抑制する作用を持つことが示されました(図4)。これらの結果から、CPAの発生機構として、*GNAS*変異を獲得した細胞がクローン増殖してSPNを形成し、束状層様構造の増殖作用によりSPNがCPAへと進展することが明らかになりました。

副腎皮質の構造と機能は動物の種類により大きく異なります。このため、ヒトの副腎皮質組織の形成・

図1. 副腎皮質3層構造とホルモン産生

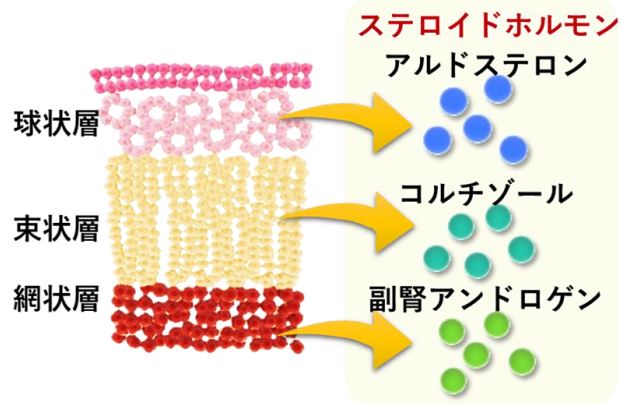


図2. ステロイド産生結節 (SPN)

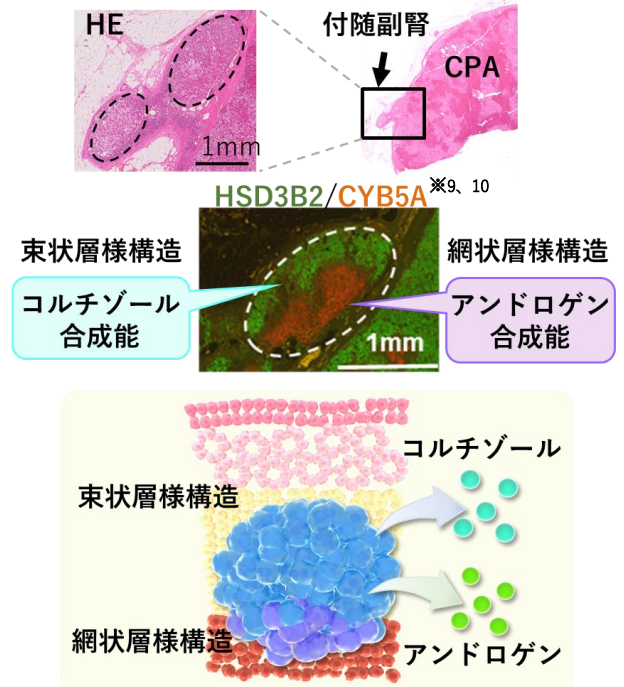


図3. 擬似時間解析

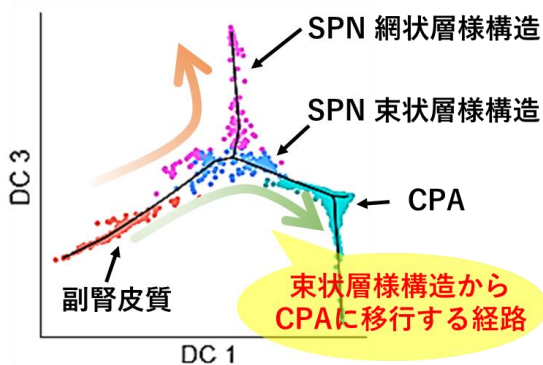
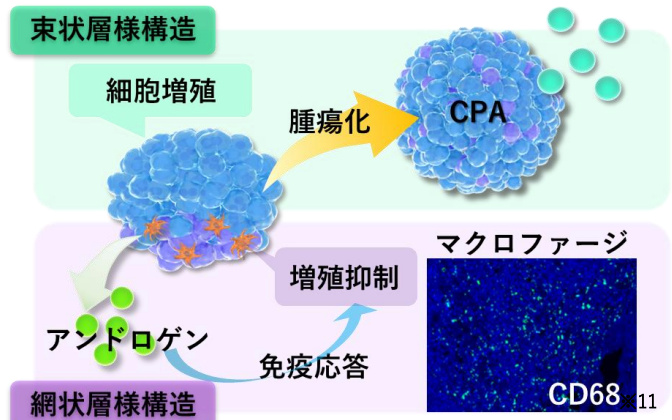


図4. SPNの各層構造の特徴



維持と萎縮副腎皮質の再生する分子機構の詳細は不明です。CPA に付随する副腎皮質は、CPA から産生される過剰なコルチゾールの影響で束状層と網状層が高度に萎縮しています。萎縮副腎皮質内において、SPN は副腎皮質を再生するかのように 2 層構造を形成します。この 2 層構造の形成・維持には、GNAS 変異による PKA 経路の持続的な亢進が関与することが明らかになり、副腎皮質の束状層と網状層の形成・維持には PKA 経路が重要であることが示されました。

【今後の展開】

本研究により、CPA は、前駆病変である SPN を経て発生することが明らかになりました。興味深いことに、SPN の 2 層構造は腫瘍形成において、互いに拮抗する作用を持つことが示されました (図 4)。この研究成果は、副腎皮質腫瘍の発生機構の解明と治療法の開発に新しい知見をもたらすものと期待されます。さらに、ヒトの副腎皮質層構造の形成・維持機構の解明に重要な手掛かりを示しました。ステロイド製剤^{※12}は、自己免疫性疾患 (関節リウマチ、膠原病など) やアレルギー性疾患 (気管支喘息、アトピー性皮膚炎など) などの多くの疾患の治療薬として頻用される重要な薬剤です。一方、長期投与により副腎皮質が萎縮し、副腎皮質機能低下症を生じることが臨床的に大きな問題になっています。本研究成果により、今後ヒトの副腎皮質層構造の形成・維持機構の解明が進み、副腎皮質の萎縮による副腎皮質機能低下症の予防や治療に応用されることが期待されます。

【用語解説】

(※1) **クッシング症候群** 体内のコルチゾールが過剰になることで、肥満や糖尿病、高血圧、骨粗鬆症など様々な症状を引き起こす疾患です。

(※2) **GNAS (GNAS 遺伝子)** Gas タンパク質をコードする遺伝子です。PKA 経路を介して、細胞内のシグナル伝達を制御し、細胞の機能や生理的なプロセスを調節します。

(※3) **PRKACA (PRKACA 遺伝子)** PKA の触媒サブユニットの PRKACA をコードする遺伝子です。GNAS 遺伝子と同様に、PKA 経路を介して細胞内でのシグナル伝達や生理的なプロセスを調節します。

(※4) **ゲノム解析** 生物の組織から DNA を取り出し、DNA の配列を読み取ることで生物の遺伝子情報を調べる手法です。遺伝子変異などの遺伝子の異常を検出することができます。

(※5) **空間トランスクリプトーム解析** 組織内で個々の細胞の位置情報を保持しながら行う RNA シーケンシング解析です。位置ごとの遺伝子発現を解析することができます。

(※6) **PKA (cAMP 依存性タンパク質キナーゼ A) 経路** 細胞内のエネルギー代謝、細胞増殖、分化などのプロセスに関与する、重要な細胞内シグナル伝達経路です。副腎皮質において、細胞内で PKA が活性化されると、ステロイドホルモンの合成が促進されます。

(※7) **RNA シーケンシング解析** 生物の組織から RNA (DNA から遺伝情報を読み取りタンパク質の生成を担う分子) を取り出して、遺伝子の発現量を調べる手法です。どの遺伝子がどれだけ活発に働いているか、組織の特性などを知ることができます。

(※8) **擬似時間解析** 遺伝子発現のパターンから擬似的な時間軸を推定し、細胞の分化を推定する解析手法です。

(※9) **HSD3B2** ステロイド合成酵素の1つです。球状層と束状層に発現する、アルドステロンとコルチゾールの合成に必要な酵素です。

(※10) **CYB5A** ステロイド合成酵素の1つです。網状層に特異的に発現する、副腎アンドロゲンの合成に必要な酵素です。

(※11) **CD68** マクロファージの細胞内にあるタンパク質で、マクロファージを検出するマーカーとして使用されます。

(※12) **ステロイド製剤** 体内で合成されるステロイドホルモンと似た効果を持つ薬剤です。炎症や免疫反応を抑制する作用があり、自己免疫性疾患やアレルギー性疾患などの多くの疾患の治療に使用されます。

【謝辞】

本研究は、JSPS 科研費（JP22H04993, JP22K08627）、上原記念生命科学財団、大和証券財団、貝原守一医学振興財団、セコム科学技術振興財団、小野医学研究財団、日本応用酵素協会の助成を受けたものです。

【論文情報】

掲載誌：eBioMedicine

タイトル：Steroids-producing nodules: a two-layered adrenocortical nodular structure as a precursor lesion of cortisol-producing adenoma

著者名：Tazuru Fukumoto, Hironobu Umakoshi, Norifusa Iwahashi, Tatsuki Ogasawara, Maki Yokomoto-Umakoshi, Hiroki Kaneko, Masamichi Fujita, Naohiro Uchida, Hiroshi Nakao, Namiko Kawamura, Yayoi Matsuda, Ryuichi Sakamoto, Takashi Miyazawa, Masahide Seki, Masatoshi Eto, Yoshinao Oda, Yutaka Suzuki, Seishi Ogawa, and Yoshihiro Ogawa

D O I : 10.1016/j.ebiom.2024.105087