

第 11 回

アルドステロン産生副腎皮質腺腫における体細胞変異群間の免疫組織学的検討

東北大学病院糖尿病代謝・内分泌内科

小野美澄

原発性アルドステロン症 (PA) は二次性高血圧の原因の最多疾患のひとつと位置付けられる。本企画第 5 回にあるように、WHO2022 病理分類 (HISTALDO 分類)¹⁾ ではアルドステロン合成酵素である CYP11B2 の副腎病変内発現動態に基づき PA の新たな病理組織学的分類が規範され大きな注目を集めている。最初に副腎皮質結節性病変の有無を問わず、CYP11B2 陽性細胞が副腎皮質球状層の 50% 以上であれば、APDH (aldosterone-producing diffuse hyperplasia) と規範された。次に 50% 未満の症例は、腫瘍性病変であれば Weiss の指標をはじめとする良悪性の鑑別指標を用い、腺腫と判断されれば APA (aldosterone-producing adenoma)、悪性の場合には APACC (aldosterone-producing adrenal cortical carcinoma) と規範された。そしてその概念に混乱が見られてきた副腎皮質結節性病変は APN (aldosterone-producing nodule) APM (aldosterone-producing micronodule) に分類された。

このようにアルドステロン産生結節が HISTALDO 分類で細分化される一方実臨床では、典型的な PA の臨床所見、すなわち高血圧・低カリウム血症・低レニン活性・高アルドステロン血症を呈し、副腎静脈サンプリングによる局在診断を経て手術摘出された副腎皮質腫瘍性病変の多くは APA である。APA は病理組織学的には脂質が豊富な淡明細胞と好酸性の緻密細胞の 2 種類の腫瘍細胞で構成される症例が殆どである。この APA の 90% の症例ではアルドステロン過剰産生を来す原因遺伝子が判明してきており、本邦では全体の約 7 割程度、更に女性では約 9 割の症例において *KCNJ5* の体細胞遺伝子変異が検出されている^{2,3)}。*KCNJ5* 以外にも、*ATPIA1*、*ATP2B3*、*CACNA1D*、*CACNAIH*、*CLCN2* などの遺伝子変異⁴⁻⁸⁾ も報告されてきており (図 1)⁹⁾、これらの遺伝子変異は APA だけでなく、上記の APN/APM などの結節性病変においても検出される。

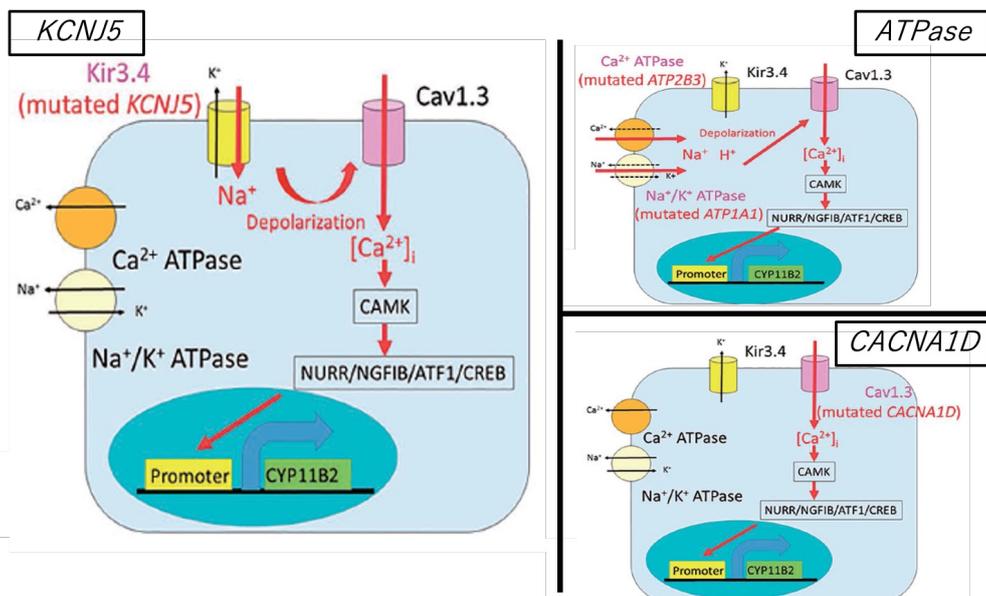


図 1 APA 体細胞変異別細胞内分子機構 (文献 9 より改変)

上記の如く、APAの体細胞遺伝子変異の主体は *KCNJ5* であり、その他の変異は頻度が比較的少なく "Rare mutations" とも呼ばれる。そしてAPA体細胞変異と病理組織学的所見との対応は病態を理解する上で極めて重要となる。そこで我々は最近、副腎皮質病変を対象として digital image analysis(DIA) を用い定量的で再現性の高い病理組織学的解析手法を確立した。そしてAPA症例の病理組織学的所見を解析し個々の症例における遺伝子変異動態と対応させた(本企画第3回参照)。

更に我々は、アメリカ合衆国・ドイツ・イタリアを含む各国共同研究施設の合計39症例に相当するAPAを対象とし、我々が確立させたこのDIAを用い腫瘍内の淡明細胞・緻密細胞の割合や *CYP11B2* と *CYP17A1* 発現強度(H-score)を *KCNJ5* および *ATP1A1*・*ATP2B3*・*CACNA1D* の各体細胞遺伝子変異陽性群に分けて解析

した(図2)¹⁰⁾。その結果 *KCNJ5* と *ATP2B3* 群では淡明細胞が緻密細胞に対して有意にその割合が多かったが、*ATP1A1* と *CACNA1D* 群では淡明細胞と緻密細胞の分布動態に有意差は一切認められなかった(図3)。また、*KCNJ5* 群で *CYP11B2* と *CYP17A1* のH-scoreは正相関を示したが、*ATP1A1* 群では逆に有意な負の相関を認めた(図4)。今回の我々のDIAを用いた検討によりAPAで最もその頻度が高い *KCNJ5* 遺伝子変異はその他の *ATP1A1*・*ATP2B3*・*CACNA1D* の "Rare mutations 群" と比較して異なる病理学的特徴を呈することが初めて示された。以上よりAPAの発病段階で *KCNJ5* 変異群と Rare mutations群は異なる事が初めて示され、現在も次々と同定されている *KCNJ5* 変異以外の新規 Rare mutation 症例を含めた今後の検討が期待される。

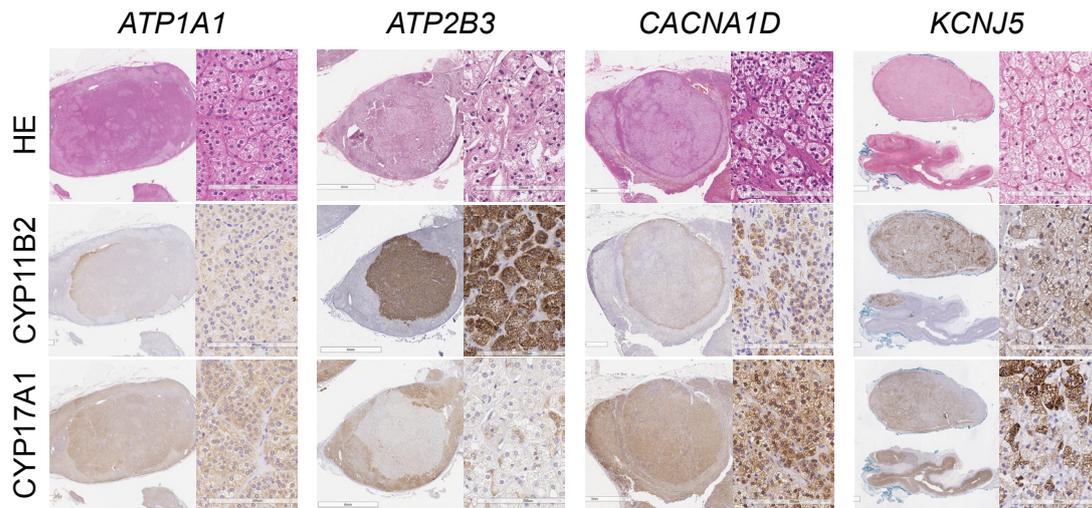


図2 APA体細胞変異別H&E、CYP11B2、CYP17A1染色(文献10より)

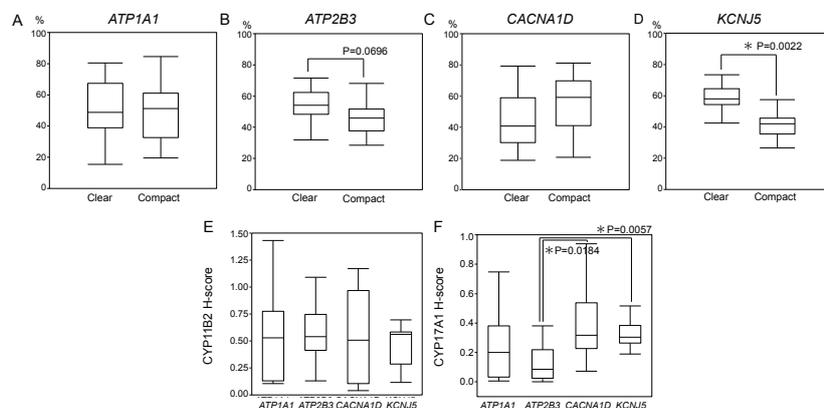


図3 APA体細胞変異別の細胞構成とCYP11B2およびCYP17A1のH-score分布(文献10より)

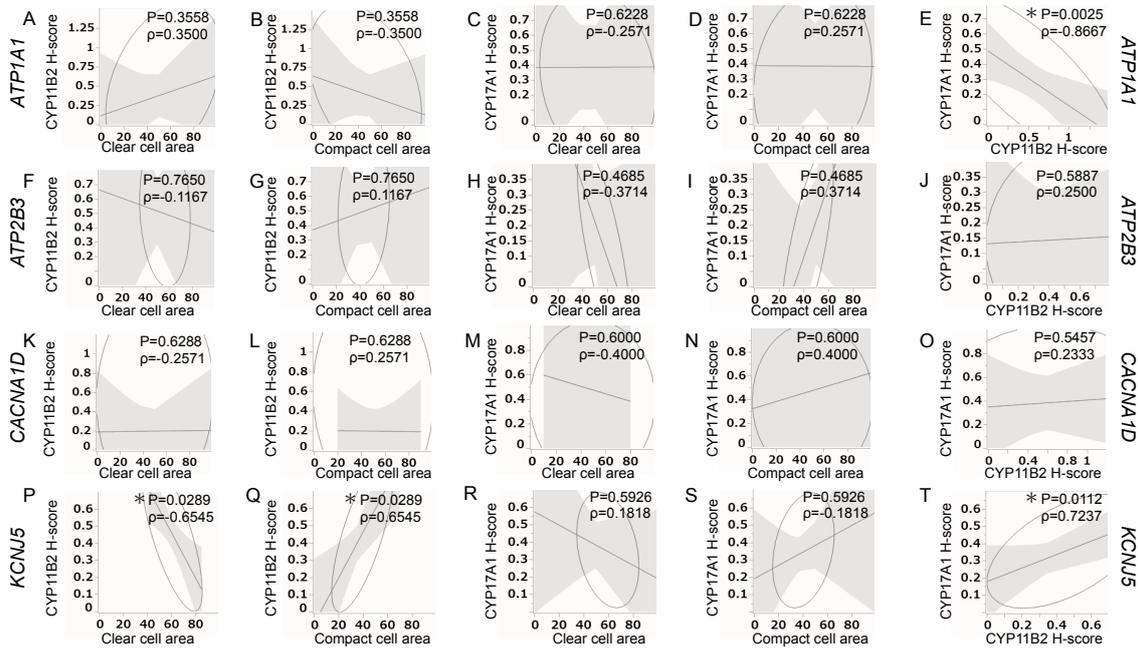


図4 APA 体細胞変異別の細胞構成と CYP11B2 および CYP17A1 の H-score 相関図 (文献 10 より)

【参考文献】

- Williams TA, Gomez - Sanchez CE, et al. International Histopathology Consensus for Unilateral Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106:42-54.
- Nanba K, Yamazaki Y, et al. Prevalence of Somatic Mutations in Aldosterone - Producing Adenomas in Japanese Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 ; 105 : e4066-73.
- Choi M, Scholl UI, et al. K⁺ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. *Science.* 2011;331(6018):768-772.
- Beuschlein F, Boulkroun S, et al. Somatic mutations in ATP1A1 and ATP2B3 lead to aldosterone-producing adenomas and secondary hypertension. *Nat Genet.* 2013;45(4):440-4, 444e1.
- Azizan EA, Poulsen H, et al. Somatic mutations in ATP1A1 and CACNA1D underlie a common subtype of adrenal hypertension. *Nat Genet.* 2013;45(9):1055-1060.
- Scholl UI, Goh G, et al. Somatic and germline CACNA1D calcium channel mutations in aldosterone-producing adenomas and primary aldosteronism. *Nat Genet.* 2013;45(9):1050-1054.
- Nanba K, Blinder AR, et al. Somatic CACNA1H mutation as a cause of aldosterone-producing adenoma. *Hypertension.* 2020:HYPERTENSIONAHA11914349.
- Dutta RK, Arnesen T, et al. A somatic mutation in CLCN2 identified in a sporadic aldosterone-producing adenoma. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(5):K37-K41.
- Nakamura Y, Yamazaki Y, et al. Expression of CYP11B2 in Aldosterone-Producing Adrenocortical Adenoma: Regulatory Mechanisms and Clinical Significance. *Tohoku J Exp Med.* 2016;240(3):183-190.
- Ono Y, Yamazaki Y, et al. Histological Characterization of Aldosterone-producing Adrenocortical Adenomas with Different Somatic Mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3):e282-9.