

【目的】 副腎皮質腫瘍はステロイド最終産物の産生量に基づきアルドステロン産生腫瘍、コルチゾール産生腫瘍などの機能性腫瘍と“非機能性”腫瘍に分類され、治療適応は原則的に機能性の有無に基づき決定される。画像診断技術の進歩に伴い、副腎腫瘍が偶発的に診断される機会が増加し、約8割が非機能性腫瘍と診断される。近年、従来の診断法では非機能性と診断される副腎腫瘍においても、高率に代謝障害を生じることが報告されたが、成因は不明であり代謝併症の抑制のために病態の解明・診療の精緻化が求められている。個別化医療への取り組みとして、代謝産物を包括的に測定するメタボロミクスが様々な疾患で行われはじめている。副腎領域では、ステロイドホルモンやその前駆体も含めたステロイドプロファイリングによりミネラルコルチコイド過剰病態である原発性アルドステロン症でグルココルチコイド中間代謝産物の過剰が示され、機能性副腎腫瘍における代謝特性の多様性が明らかになりつつある。本研究では副腎皮質腫瘍を対象として液体クロマトグラフィータンデム質量分析 (LC/MS/MS) を用いた、ステロイドプロファイリングを行う。並行して腫瘍組織の統合解析を行い副腎皮質腫瘍における代謝特性の成因を解明する。

【方法】 臨床診断において、アルドステロン産生腫瘍、コルチゾール産生腫瘍、非機能性副腎皮質腫瘍および非副腎皮質腫瘍と診断された例の腫瘍組織を対象として、免疫組織染色、LC/MS/MSに基づくメタボローム解析、ゲノム解析、トランスクリプトーム解析 (RNA-seq 法)、イメージング質量顕微鏡によるオミクス解析を行った。

【結果】 アルドステロン産生腫瘍、顕性コルチゾール産生腫瘍、不顕性コルチゾール産生腫瘍、非機能性副腎腫瘍を対象として、LC/MS/MS を用いて組織中のアルドステロン、コルチゾールの定量を行った。アルドステロンについては、アルドステロン産生腫瘍においてのみ有意な上昇がみられたが、コルチゾールにおいては、アルドステロン産生腫瘍は不顕性コルチゾール産生腫瘍と同程度のコルチゾール過剰分泌がみられた。アルドステロン産生腫瘍における、腫瘍内コルチゾール合成の局在を評価する目的で、代謝産物の可視化法として、イメージング質量顕微鏡を用いた解析を行った。免疫組織学染色のコルチゾール合成酵素 (CYP11B1) の局在と一致して、コルチゾール合成が腫瘍内で均一的に行われることを同定した。次にアルドステロン産生腫瘍およびコルチゾール分泌が緩徐である、不顕性コルチゾール産生腫瘍を対象として、RNA-seq を施行した。315 遺伝子に発現変動が確認され、予想通り APA においてアルドステロン合成に関連するパスウェイがエンリッチされた。一方で、steroid metabolic process パスウェイもエンリッチされていたが、コルチゾール合成に関連する遺伝子発現は両腫瘍において差異は検出されなかった。

イメージング質量顕微鏡を用いたアルドステロン産生腫瘍におけるステロイド合成の可視化

