134 副腎ステロイドに基づく骨粗鬆症の病態理解と医学応用

九州大学 大学院医学研究院 病態制御内科学分野　　馬越　真希

【背景・目的】骨粗鬆症の診断は骨塩定量によって行われるが、骨折患者の約半数は骨量が正常であり、早期診断が困難である。骨強度は骨量と骨質により規定されるため、骨質劣化型骨粗鬆症の診断法の確立が求められている。副腎皮質ではアルドステロン、コルチゾール、副腎アンドロゲンが産生されるが、ホルモンの不均衡は加齢性疾患の発症と関連する。高齢者に多い副腎皮質腫瘍では、軽微なコルチゾール過剰により骨粗鬆症の合併が高率に認められる。我々は、副腎由来のステロイドホルモンと骨粗鬆症の関連に着目し、コルチゾール産生副腎腫瘍患者では、複数のステロイド代謝産物が協調して骨強度を制御することを明らかにした（**eBioMedicine**. 95:104733, 2023）。また、メンデルランダム化研究により、コルチゾールが筋力低下に、DHEAS が骨量維持と骨折リスク低下に関与することを示した（**J. Clin. Endocrinol. Metab**. 106: e4580-4592, 2021; **J. Clin. Endocrinol. Metab.** 107: e1477-1487, 2022）。本研究では、副腎組織の加齢性変化を単一細胞レベルで解析し、ステロイドミクス解析と機械学習を組み合わせて、骨質への影響を解明し、早期診断モデルの確立を目指すことを目的とした。

【結果】我々は、副腎皮質腫瘍の腫瘍内不均一性と臨床的意義を解明するため、マルチオミクス解析を実施した（**Proc. Natl. Acad. Sci.** U S A. in press）。KCNJ5 変異陽性アルドステロン産生副腎腫瘍（APA ; n＝8）および正常副腎組織（n＝4）を対象に single-cell RNA-seq 解析（86,675 細胞）を行い、4 つの腫瘍細胞サブタイプを同定した。アルドステロン産生細胞（CYP11B2、LAMB1 発現）、コルチゾール産生細胞（CYP17A1、CYP11B1 発現）、ストレス応答性細胞（SGK1、NR4A1 発現）、間質様細胞（VIM、MGP 発現）である。分化経路推定解析により、ストレス応答性細胞からアルドステロン産生細胞へと分化する系統、およびコルチゾール産生細胞を経て間質様細胞へと進展する系統が示された。空間トランスクリプトーム解析により、腫瘍細胞サブタイプが明確に空間的に分離していることを確認し、マルチサンプリング全エクソーム解析では腫瘍内の異なる領域で特有の随伴変異が検出された。加えて、非実質細胞の解析では、脂質関連マクロファージが豊富に存在し、コルチゾール産生細胞や間質様細胞と相互作用することで腫瘍内微小環境を構築することが示唆された。血漿ステロイドミクス解析、組織ステロイド定量、イメージング質量分析の結果、腫瘍内のコルチゾール産生が空間的不均一性を示し、その産生量が血中コルチゾール濃度と正相関し、脆弱性骨折（椎体骨折）の発生と関連することが明らかとなった。さらに、腫瘍内でのコルチゾール産生が、アルドステロン産生細胞との共存により調節されることが示され、これが骨代謝に与える影響が強調された。

【考察】APA において、ゲノム・トランスクリプトームレベルの腫瘍内不均一性がステロイド産生の多様性をもたらし、その病態生理的意義が示唆された。特に、腫瘍内のコルチゾール産生の不均一性が骨質低下や骨折リスクの増加に寄与することが示された。今後は、健常者における加齢性副腎ステロイド代謝産物の不均衡を質量分析と機械学習で解析し、新規早期診断法の確立を目指す。

【発表】

1) Yokomoto-Umakoshi M, Fujita M, Umakoshi H, Ogasawara T, Iwahashi N, Nakatani K, Kaneko H, Fukumoto T, Nakao H, Haji S, Kawamura K, Shimma S, Seki M, Suzuki Y, Izumi Y, Oda Y, Eto M, Ogawa S, Bamba T, Ogawa Y. Multi-omics analysis unveils the cellular ecosystem with clinical relevance in aldosterone-producing adenomas with KCNJ5 mutations. ***Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*** (in press).

2) Nakano Y, Yokomoto-Umakoshi M, Nakatani K, Umakoshi H, Nakao H, Fujita M, Kaneko H, Iwahashi N, Ogasawara T, Fukumoto T, Matsuda Y, Sakamoto R, Izumi Y, Bamba T, Ogawa Y. Plasma Steroid Profiling Between Patients With and Without Diabetes Mellitus in Nonfunctioning Adrenal Incidentalomas. ***J. Endocr. Soc.*** 8(9):bvae140, 2024.