

難治性疾患克服研究の対象となっている123疾患について

主任研究者； 藤枝 憲二

疾患名；グルココルチコイド抵抗症

1. 初代研究班発足から現在までの間の研究成果について（特定疾患の研究班が独自に解明・開発し、本研究事業として公表したもの。なお、原則他の研究事業等に依存していないもの。）

（1）原因究明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1			
2			
3			

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

（2）発生機序の解明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	平成 17～19 年度 藤枝憲二	グルココルチコイド作用はグルココルチコイドレセプターと核タンパク質 HEXIM1 との直接の相互作用によって負に制御されることを示した。	Proc Natl Acad Sci USA. 102: 8555-8560, 2005
2			
3			

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

(3) 治療法(予防法を含む)の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1			
2			
3			

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1			
2			
3			

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

ウ その他根本治療の開発についてもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	平成8~10年 度 名和田新  平成 11~13 年度 宮地幸隆	グルココルチコイドレセプターのレドックス制御の発見・細胞内酸化状態はグルココルチコイド抵抗性の原因となる(還元作用を有する薬剤はそれを予防する)ことを示した。	J Clin Invest. 98: 2469-2477, 1996 J Biol Chem, 247: 3182-3188, 1999 J Biol Chem.

			274: 10363 -10371, 1999
2	平成 11 ~ 13 年度 宮地幸隆	グルココルチコイド抵抗性の発生機序の解明を目的として、グルココルチコイド受容体（GR）による炎症性遺伝子発現抑制の分子機構についての解明を行い、標的遺伝子特異的転写抑制のメカニズムを明らかにした。	Endocrinology 142: 3332-3339, 2001
3			

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

2. 「1」以外で、国内、国外を問わず、研究成果の現在の主な状況について

(1) 原因究明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期	内容	文献
1	1987	先天性のグルココルチコイド抵抗症である原発性コルチゾール不応症の症例を報告し、グルココルチコイド受容体の異常症であることを見出した。	J Clin Endocrinol Metab 65: 219, 1987
2	1991	先天性のグルココルチコイド抵抗症である原発性コルチゾール不応症の症例において、グルココルチコイド受容体の遺伝子異常が報告された。	J Clin Invest 87: 680, 1991
3			

(2) 発生機序の解明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期	内容	文献
1			
2			
3			

(3) 治療法（予防法を含む）の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1			
2			
3			

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1			
2			
3			

ウ その他根本治療の開発についてもの

	時期	内容	文献
1	1996-2005	グルココルチコイドレセプター機能修飾薬の開発。	J Immunol. 156: 1601-1608, 1996 J Biol Chem. 276: 47371-47378, 2001 J. Biol. Chem. 277: 5529-5540, 2002 Mol Endocrinol. 19: 1110-1124, 2005
2	2001-2005	グルココルチコイドとMAP キナーゼの情報伝達系のクロストークを明らかにし、グルココルチコイド抵抗症の克服の可能性を示した。	Mol Endocrinol. 16: 2382-2392, 2002
3			

3.現時点において、次の事項について残された主要な課題及び今後の研究スケジュールについて

(1)原因の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1			
2			
3			

(2)発生機序の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	グルココルチコイド抵抗症	あり	グルココルチコイド作用機構解明と個体差の遺伝学的解明(約5年) 核タンパク質 HEXIM1、転写因子 NF- $\kappa$ B、AP-1ならびにグルココルチコイド受容体アイソフォーム GR $\beta$ のグルココルチコイド抵抗症への関与を、各疾患、病態別に明らかにする。
2			

3			
---	--	--	--

(3) 治療法（予防法を含む）の開発

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	グルココルチコイド抵抗症	あり	個人の遺伝情報、疾患病態に対応したグルココルチコイド療法修飾法の開発（約5年）
2	グルココルチコイドの副作用	あり	作用副作用分離型グルココルチコイドレセプター選択的作動薬の開発（約5年）
3	グルココルチコイド抵抗性解除の新たなメカニズムの解明	あり	グルココルチコイドレセプター機能抑制装置 HEXIM1 の発現制御機構の解析（約5年）

4. 重症化防止対策について

大多数の患者に対して外来通院によって症状のコントロールが可能な治療法（重症化防止のための治療法）の確立

	重症化防止のための治療法確立について解決すべき課題	5年以内に解決できる可能性	解決不可能な場合の理由	左記理由を解決していくスケジュール
1				
2				
3				

4				
5				