

.難治性疾患克服研究の対象となっている 1 2 3 疾患について

主任研究者；藤枝 憲二

疾 患 名；副腎酵素欠損症

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	平成 11～13 年 度 宮地幸隆	本邦における 17a-hydroxylase 欠損症患者の CYP17 遺伝子解析を行い、phe53 or 57 欠損変異が非定型的に生理を有する患者において共通に見出されることを報告した。 先天性リポイド過形成症の新たな病因として P450sc α の異常を同定した。（J Clin Endocrinol Metab. 86: 3820, 2001）	
2	平成 14～16 年 度 名和田新	副腎不全を伴う Antley-Bixler 症候群の病因を明らかにし、POR 異常症を新規独立疾患として確立した。（Nat Genet. 36: 228, 2004）	
3	平成 17～19 年 度 藤枝憲二	日本人における POR 異常症の遺伝子型、臨床的特徴を明らかにした。（J Clin Endocrinol Metab. 90: 414, 2005） POR 異常症の病態形成に関与する胎児期・新生児期特異的男性ホルモン産生系路（backdoor pathway）の存在を証明した。（J Clin Endocrinol Metab. 91: 2649, 2006）	

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 8～10 年 度 名和田新	先天性リポイド過形成症の発症機構を明らかにした。 (J Clin Invest 99:1265, 1997, Hum Mol Genet 6:571, 1997)	
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			
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. 「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	1980-1990年	ステロイド合成酵素異常症の原因遺伝子のクローニング競争が行なわれたのがこの時期であり、P450scc, P450c21, P450c17, P450c11, P450ald, 3b-HSDなどの主要ステロイド合成酵素の遺伝子構造、cDNA構造が明らかにされた。	PNAS 81:7505, 1984 Mol Endocrinol 2:564, 1988 JBC, 264:20961, 1989 JBC 101:879, 1990 Endocr Rev 9:295, 1988 BBRC 173:209, 1990
2	1994年	先天性副腎過形成症候群の中で唯一、その原因遺伝子が不明であった先天性リポイド副腎過形成の原因遺伝子がミトコンドリアのコレステロール輸送蛋白のsteroidogenic acute regulatory protein (StAR)であることが明らかにされた。	JBC 269:28314, 1994
3	2001-2007年	先天性リポイド過形成症の第2病因として P450sccの異常が同定された。	JCEM 86:3820, 2001

(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	1986-1992年	原因遺伝子の同定を受けて各種ステロイド合成酵素の遺伝子変異が次々に明らかにされた。	JCEM 77:86, 1993 JBC 264:20961, 1989 Endocr Rev 12:91, 1991

2	1995 年	先天性リポイド副腎過形成の原因遺伝子がミトコンドリアのコレステロール輸送蛋白の steroidogenic acute regulatory proten (StAR) であることが患者変異の同定によって明らかにされた。	Science 267:1826, 1995
3	1995 年	古典型 3- β -水酸化酵素脱水素酵素欠損症の日本人における分子遺伝学的特徴を明らかにした。	Hum Mol Genet 4:969, 1995

(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	1989-1990 年	患者女児の外性器の男性化を予防する目的で出生前治療としての母胎へのデキサメサゾン投与が試みられ、有効であったとの報告がなされた。	Trends Endocrinol Metab 1:300, 1990
2	1997-1999 年	濾紙血を用いた P450c21 遺伝子解析法の開発とスクリーニング、出生前診断への応用。	Clin Pediatr Endocrinol 6:15, 1997 Endocr Res 32:231, 1997
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			
2			
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	先天性リポイド過形成症の新たな病因の同定	あり	
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			
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	出生前診断・治療のネットワーク構築	あり	
2			
3			

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				

