

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； 松本俊夫

疾 患 名； 偽性副甲状腺機能低下症

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	1984 尾形	1-34PTH を用いた Ellsworth-Howard 試験による診断基準の策定 指標としての NAG、cAMP の意義	
2	1996-1998 長瀧	PTH/PTH r P 受容体の遺伝子解析	
3	2002 清野	PHPIb の原因の一部解明	

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	1992-2004 尾形、清野	PTH の測定法の開発、intact-PTH と whole-PTH 測定の意味	
2	1995-2004 春日、清野	カルシウム感知受容体の各種病態の解析	
3	1998-2004 清野	PTH の細胞内情報伝達機構の解析	
4	2005- 松本	メチル化特異的 PCR 法を用いた PHP-Ib 患者の診断法の開発と、本症における GNAS 遺伝子のメチル化異常のパターンの解明	

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	1989 - 1992 尾形 長瀧	アルファカルシドールを用いた副甲状腺機能低下症の治療基準の確立	
2	2000-2004 清野	低カルシウム血症診断のガイドラインの策定	
3	2000-2007 清野、松本	低カルシウム血症および副甲状腺機能低下症診断ガイドラインの策定	

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	1992	偽性副甲状腺機能低下症 Ia 型の原因の解明	1
2	1992	PTH/PTHrP 受容体遺伝子のクローニング	2
3	2003	家族性偽性副甲状腺機能低下症 Ib 型の原因の解明	3; 4

(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	1993-95	カルシウム感知受容体のクローニング	5; 6
2	1997-98	GNAS1 遺伝子は imprinted gene であり PHP1a と PPHP、異所性骨化疾患の相違の原因となっている。	7; 8; 9
3	1995-98	PTH/PTHrP 受容体遺伝子変異の発見	10; 11

(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			
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	PHPIb 型の発症メカニズムまたは原因の解明	一部は可能	GNAS 領域の遺伝子のメチレーションの確認と臓器特異的遺伝子発現機構については 5 年以内に解明できる
2	副甲状腺機能低下症の発症への Ca 感知受容体異常の関与の解明	部分的な解明は可能	全国調査を行い 3 年以内に概略を解明する。
3	PHPII 型は存在するのか	早期の解明は困難	元来その疾患概念が明らかでなく疫学調査でもその存在は確認できなかった。存在を否定するには詳細な調査が必要である。

(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	PTH の細胞内情報伝達系の解明	5 年以内の解明	他の因子との相互作用を明らかにしていく
2	臓器特異的 Gs 蛋白の発現機序の解明	5 年以内の解明	骨腎特異的な発現の有無を臨床データの解析か

			ら明らかにする
3	特発性副甲状腺機能低下症の原因、発生機序の解明、とりわけ Ca 感知受容体異常の関与する症例における臨床病態を明らかにする。	多くの原因遺伝子が解明されており全容も5年以内に明らかになる	診断基準を検証し Ca 感知受容体異常など原因特定可能な病態を定義し基準を改定する。

(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	副甲状腺ホルモンの特発性副甲状腺機能低下症治療への応用	既に骨粗鬆症治療薬として FDA で認可されているものであり解決の可能性はある。しかし、現在の注射薬以外の投与方法或いは分泌促進薬などの導入が必要である	新たな副甲状腺ホルモン分泌促進薬を含めた薬剤の臨床効果・有用性を検討するため、本研究班の主導で臨床試験の推進が可能かの検討に着手する。
2	Ca 感知受容体遺伝子異常による副甲状腺機能低下症の治療法	可能	症例数の蓄積が必要
3	Ca 感知受容体活性化に基づく常染色体優性低 Ca 血症の診断指針の策定	可能	症例数の蓄積が必要

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	偽性副甲状腺機能低下症における治療はすでに確立されているが、特発性副甲状腺機能低下症重症例ではアルファカルシドールを大量必要としそのため尿中のカルシウム排泄が増加し腎石灰化を引き起こす。このように活性型ビタミンDを治療薬として用いること自体に問題がある。さらにCa感知受容体の遺伝子異常による副甲状腺機能低下症ではこの危険はさらに高い。このためPTHを用いた治療法やCa感知受容体拮抗薬による治療など新しい治療法の開発が必要である	製薬会社の薬剤開発状況からは、もし協力が得られれば実現は可能である。	症例数が極めて少ないため、製薬会社の協力が得られにくいため。	Ca 感知受容体異常症を含めた副甲状腺ホルモン分泌障害に基づく病態の治療において特效薬となりうるものであり、研究班を挙げて協力を要請したい。
2				
3				
4				
5				

引用文献

1. Lin, C. K., Hakakha, M. J., Nakamoto, J. M., Englund, A. T., Brickman, A. S., Scott, M. L. & Van Dop, C. (1992). Prevalence of three mutations in the Gs alpha gene among 24 families with pseudohypoparathyroidism type Ia. *Biochem Biophys Res Commun* **189**, 343-9.
2. Abou-Samra, A. B., Juppner, H., Force, T., Freeman, M. W., Kong, X. F., Schipani, E., Urena, P., Richards, J., Bonventre, J. V., Potts, J. T., Jr. & et al. (1992). Expression cloning of a common receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide from rat osteoblast-like cells: a single receptor stimulates intracellular accumulation of both cAMP and inositol trisphosphates and increases intracellular free calcium. *Proc Natl Acad Sci US A* **89**, 2732-6.

3. Bastepe, M., Frohlich, L. F., Hendy, G. N., Indridason, O. S., Josse, R. G., Koshiyama, H., Korkko, J., Nakamoto, J. M., Rosenbloom, A. L., Slyper, A. H., Sugimoto, T., Tsatsoulis, A., Crawford, J. D. & Juppner, H. (2003). Autosomal dominant pseudohypoparathyroidism type Ib is associated with a heterozygous microdeletion that likely disrupts a putative imprinting control element of GNAS. *J Clin Invest* **112**, 1255-63.
4. Bastepe M, Frohlich L F, Linglart A, Abu-Zahra H S, Tojo K, Ward L M and Juppner H. Deletion of the NESP55 differentially methylated region causes loss of maternal GNAS imprints and pseudohypoparathyroidism type Ib. *Nat Genet* 37(1): 25-7, 2005.
5. Brown, E. M., Pollak, M., Chou, Y. H., Seidman, C. E., Seidman, J. G. & Hebert, S. C. (1995). The cloning of extracellular Ca(2+)-sensing receptors from parathyroid and kidney: molecular mechanisms of extracellular Ca(2+)-sensing. *J Nutr* **125**, 1965S-1970S.
6. Pollak, M. R., Brown, E. M., Chou, Y. H., Hebert, S. C., Marx, S. J., Steinmann, B., Levi, T., Seidman, C. E. & Seidman, J. G. (1993). Mutations in the human Ca(2+)-sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Cell* **75**, 1297-303.
7. Marguet, C., Mallet, E., Basuyau, J. P., Martin, D., Leroy, M. & Brunelle, P. (1997). Clinical and biological heterogeneity in pseudohypoparathyroidism syndrome. Results of a multicenter study. *Horm Res* **48**, 120-30.
8. Hayward, B. E., Kamiya, M., Strain, L., Moran, V., Campbell, R., Hayashizaki, Y. & Bonthron, D. T. (1998). The human GNAS1 gene is imprinted and encodes distinct paternally and biallelically expressed G proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* **95**, 10038-43.
9. Juppner, H., Schipani, E., Bastepe, M., Cole, D. E., Lawson, M. L., Mannstadt, M., Hendy, G. N., Plotkin, H., Koshiyama, H., Koh, T., Crawford, J. D., Olsen, B. R. & Vikkula, M. (1998). The gene responsible for pseudohypoparathyroidism type Ib is paternally imprinted and maps in four unrelated kindreds to chromosome 20q13.3. *Proc Natl Acad Sci U S A* **95**, 11798-803.
10. Jobert, A. S., Zhang, P., Couvineau, A., Bonaventure, J., Roume, J., Le Merrer, M. & Silve, C. (1998). Absence of functional receptors for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide in Blomstrand chondrodysplasia. *J Clin Invest* **102**, 34-40.
11. Schipani, E., Kruse, K. & Juppner, H. (1995). A constitutively active mutant PTH-PTHrP receptor in Jansen-type metaphyseal chondrodysplasia. *Science* **268**, 98-100.