

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； 千原和夫

疾患名； ゴナドトロピン分泌異常症

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	1972年(S47) 鎮目和夫	ゴナドトロピン欠損症に LHRH(GnRH) に反応する中枢性の発症機序のものがあつたことを世界で初めて報告した。 Hashimoto, T., Miyai, K., Izumi, K., and Kumahara, Y. (1972). Isolated gonadotropin deficiency with response to luteinizing-hormone-releasing hormone. <i>N Engl J Med</i> Vol.287, 1059-1062.	
2	1998年-2002年 (H10-H14) 加藤 讓 千原和夫	ゴナドトロピン分泌異常症の全国調査を行ない、診断と治療の手引きを定期的に作成し、本領域の治療指針を示してきた(平成10年、13年、14年)	
3	2002年(H14) 加藤 讓	ゴナドトロピン産生細胞に由来する非機能性下垂体腺腫の分化と転写因子に関する解析	

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	1990年-2001年 (H2-H13) 入江 實 加藤 讓	高感度 LH, FSH 測定法が開発され、血中の微量なレベルのホルモン動態が明らかにされた。	
2	1999年(H11) 加藤 讓	Kallmann 症候群の遺伝子異常	
3	1999年(H11) 加藤 讓	LH 受容体異常による男子思春期早発症 -male-limited precocious puberty (testotoxicosis)- の全国調査	

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	2001年(H13) 加藤 讓	OHSS 既往 PCOS 症例に対する FSH-GnRH パルス療法の開発、 OHSS の予防法の開発	
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	1985年-1989年 (S60-H元) 清水直容	視床下部性腺機能低下症に対する LHRH 間欠皮下注射療法を開発した	
2	1999年(H11) 加藤 讓	FSH-GnRH パルス療法による排卵障害の治療成績 間脳下垂体機能障害によるゴナドトロピン分泌異常は排卵障害による不妊を来し、有効かつ安全性の高い排卵誘発法が望まれている。FSH-GnRH パルス療法を新たに開発し、副作用の発症率が有意に低いことを示した	
3	2004年(H16) 千原和夫	多嚢胞性卵巣症候群に対するゴナドトロピン療法の最適化の試み ゴナドトロピン分泌異常を来す PCOS を対象として、FSH 低用量漸増療法と FSH-GnRH パルス療法の比較検討を行った。両法で副作用(OHSS、多胎)の発症率、単一卵胞発育率は両者とも良好であり、排卵誘発法として優れていることを示した。	

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	1996年-2007年 (H8-H19) 加藤 譲 千原和夫	LHRH アナログによる中枢性思春期早発症に対する治療	
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年 (H4)	遺伝子異常によるゴナドトロピン単独欠損症の発見 先天性 LH 単独欠損症<Weiss, 1992 >が報告された。	Weiss J et al Hypogonadism caused by a single amino acid substitution in the beta subunit of luteinizing hormone. N Engl J Med. 326:179-83, 1992
2	2001年 (H13)	Kallmann 症候群は GnRH 分泌障害と嗅覚障害を合併 する疾患であり、X 染色体関連のものについては原 因遺伝子(KAL-1)が特定され、嗅覚と GnRH ニューロ ンの障害についての解明がなされつつある。	Jean-Pierre Haardelin. Kallmann syndrome: towards molecular pathogenesis. MCE. 17:75-81, 2001
3	2005年 (H17)	Kisspeptin が GnRH を制御することが、2004年明ら かとなったが、Kisspeptin 受容体変異による性腺機 能低下症が存在することが明らかとなった。	Semple RK et al. Two novel missense mutations in g protein-coupled receptor 54 in a patient with hypogonadotropic

			hypogonadism
--	--	--	--------------

(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	1998年 - (H10-)	遺伝子組み換え操作により感染の危険性の低いFSH製剤(recombinantFSH)が開発され、海外ではゴナドトロピン分泌異常患者の排卵誘発に使用されている。また、本剤は患者自身による自己注射が可能であり、ゴナドトロピン療法の普及に役立っている。	Recombinant Human FSH Product Development Group. Recombinant folliclestimulating hormone: development of the first biotechnology product for the treatment of

			infertility. Hum Reprod.Update 4:862 -881,1998
2	2001 年 - H13-	FSH-C-terminal peptide(FSH-CTP)は通常型のサブユニットと、ハイブリット型のサブユニットから構成されており、長時間作用型のFSH製剤として開発された。2001年にゴナドトロピン分泌障害の男性患者に対して使用され、その後不妊治療に対する使用例も報告され、注射回数が減ることが期待されている。	P.M.G.Bouloux et al. :First human exposure to FSH-CTP in hypogonadotropic hypogonadal males. Hum. Reprod. 16:1592-1597, 2001 Beckers et al.:First live birth after ovarian stimulation using a chimeric long acting human recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) agonist(rec FSH-CTP) for in vitro fertilization. Fertil Steril.79:621-3, 2003
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			
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	ゴナドトロピンの分泌異常をきたす、視床下部下垂体を場とした自己免疫疾患であるリンパ球性下垂体炎に關与する自己抗原の同定	あり	5 年：抗体マッピング
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	recombinantFSH および recombinantLH を用いた自己注射による排卵誘発法の検討	十分に可能である	recombinantFSH および recombinantLH の自己注射による排卵誘発に關して、有効性を検討するとともに、自己注射にて行う場合の安全性を確保するための指針を作成する

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	ゴナドトロピン分泌異常症の早期発見早期治療のための疾患啓蒙のシステム構築	あり		5年：マスメディアや一般医家への啓蒙活動
2	PCOS に合併する生活習慣病の予防について	重症化の機序解明と早期発見のパラメーターの検討については可能と思われる		PCOS 患者は糖尿病、高血圧症、冠血管障害などを発症する危険性が高いとされる。PCOS を定期的に管理し、血液検査や身体検査など生活習慣病のリスクファクターについての検査を行い、各種パラメーターにより発症前の早期発現を試み、運動、食事療法などの早期介入による発症予防について検討する。
3	多嚢胞性卵巣症候群の診断基準の改訂	あり		関連学会との意見調整が必要。根拠となるデータは発表した。

4				
5				