

## 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； PRL 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	1973 年-1989 年 (S48-H 元) 鎮目和夫 熊原雄一 清水直容	視床下部ホルモン（TRH, LHRH, CRH, GRH）による間脳下垂体機能検査法を提唱し、PRL 分泌異常症など各種病態における診断的意義を確立した	
2	1979 年-2002 年 (S54-H14) 熊原雄一 清水直容 入江 實 加藤 讓 千原和夫	PRL 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	
3	1992 年(H4) 入江 實	PRL をはじめ GH、TSH の分泌不全をきたす複合下垂体ホルモン欠損症が、下垂体特異的転写因子である Pit-1 変異により発症することを世界で初めて見いだした。 これは、 <i>Nature Genetics</i> 創刊号の Editorial でも紹介された。	Tatsumi K et al. Cretinism with combined hormone deficiency caused by a mutation in the PIT1 gene. Nat Genet. 1:56-8, 1992

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	1996 年-2001 年 (H8-H13) 加藤 讓	PRL 分泌異常症の原因となる自己免疫性視床下部下垂体炎における抗下垂体抗体の診断的意義、病態が明らかとなった。	

2	1990年-2001年 (H2-H13) 入江 實 加藤 讓	高感度ホルモン測定法が開発され、血中 PRL の微量なレベルのホルモン動態が明らかにされた	
3	1999年-2001年 (H11-H13) 加藤 讓	PRL 遺伝子の Pit-1 結合 DNA エlement に結合する新規蛋白質 mPOU がクローニングされ、その機能が明らかとなった	

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。

(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	2006 (H18) 千原和夫	PRL 分泌異常症を含む視床下部下垂体疾患の治療効果判定のための QOL 尺度の開発	
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	2005 (H17) 千原和夫	プロラクチン分泌過剰症の治療の手引き	
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

	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年 (H4) 以降	PRL欠損を含む下垂体ホルモン複合欠損症の原因の解明 下垂体ホルモン複合欠損症が転写因子 PIT1 の異常により 起こることを巽、宮井は報告したが、その後、本疾患の原因 因として、種々の転写因子異常症( PROP1 異常症<Wu, 1998>、 LHX3 異常症<Netchine, 2000>、DAX1 異常症<Muscatelli, 1994>、中隔 視覚異形成症 (SOD)<Dattani, 1998>、Rieger 症候群<Semina, 1996>) が報告された。	Wu W et al Nat Genet. 18:147-9,1998 Netchine et al Nat Genet.25: 182-6,2000 Dattani et al Nat Genet.19: 125-33,1998
2			
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	2001年 -2004年 (H13-H16)	GH,PRL分泌を促進する新規ペプチド、グレリンの 同定、および同誘導体の視床下部下垂体 機能検査への応用	Kojima M et al. Ghrelin is a growth hormone-releasing acylated peptide from stomach Nature.402(6762):656-60,

			1999
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	1994 年 -2000 年 (H6-H12)	高プロラクチン血症の治療法として超長時間作動型ドーパミン D2 受容体刺激剤であるカベルゴリンが開発された。	Webster J, et al. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. N Eng J Med 331:904-909
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	PRL を含む下垂体ホルモン複合欠損症と視床下部ホルモンの AVP の複合欠損症の原因究明	下垂体と視床下部に限局して発現する遺伝子を解明し、候補遺伝子アプローチで家系解析する。	遺伝子発現データベースより候補遺伝子を得て家系解析する。 遺伝子変異を認めれば、遺伝子の機能を、発現実験やノックアウトマウスで解明し、個体レベルでの病因解明をする。
2	下垂体腫瘍の発症進展に関与する遺伝子群の解明	あり	5 年：包括的遺伝子発現マッピング
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	不妊症/月経異常が低プロラクチン血症により起こるか？	マウスでは、低プロラクチン血症により不妊症	2008-10 年：不妊外来症例で持続的 低プロラクチン血

		<p>/月経異常が起こることが明らかなので、症例で持続的に低プロラクチン血症の症例に、プロラクチンの変異があり、生物活性が低下することを明らかに出来ればヒトの不妊症/月経異常の新たな機序を解明できる。</p>	<p>症の症例をリクルートし、プロラクチンの変異を調べる。 遺伝子変異を認めれば、遺伝子の機能を発現実験で解明する。</p>
2	PRL 分泌異常をしばしば引き起こす、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：2 症例で同一の抗原を認識する抗体が存在することを見出した。現在機構検討中。
3	プロラクチノーマの薬剤抵抗性機序の解明	あり	5 年：抵抗性プロラクチノーマの遺伝子発現マッピング

### ( 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	薬剤耐性プロラクチノーマに対する画期的薬物療法の開発	あり	5 年：ペプチドを利用した新規アナログの開発
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	PRL 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				
3				
4				
5				