

## .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； 偽性低アルドステロン症

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 8～10 年 度 名和田新	偽性低アルドステロン症 1 型の 5 症例において、ENaC のサブユニットの遺伝子異常を見出し、日本人における分子遺伝学的特徴を明らかにした。	
2	平成 11～13 年 度 宮地幸隆	ミネラルコルチコイド受容体のリガンド認識の変化による構造変化が、転写共役因子結合の違いに結びつくことが分子レベルで明らかになり、ミネラルコルチコイド抵抗症の分子メカニズムが明らかになった (Mol Cell Biol. 22: 3698-3706, 2002.)	
3	平成 17～19 年 度 藤枝憲二	ミネラルコルチコイド受容体の新規転写制御メカニズムとしての Sumo 化との関係を明らかにした (J Biol Chem. 282: 1998-2010, 2007)	

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	1996	常染色体性劣性遺伝を示す偽性低アルドステロン症1型では、腎尿細管における上皮性 Na チャンネル(ENaC)が原因遺伝子のひとつであることが明らかになった。	Nat Genet. 12: 248, 1996
2	1998	常染色体性優性遺伝を示す偽性低アルドステロン症1型もしくは孤発例では、ミネラルコルチコイド受容体が原因遺伝子のひとつであることが明らかになった	Nat Genet. 19: 279, 1998
3	2001	セリンスレオニンキナーゼの WNK1 および WNK 4 が偽性低アルドステロン症2型の原因遺伝子であることが明らかになった	Science 293: 1107, 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	1999	ミネラルコルチコイドであるアルドステロンは、ミネラルコルチコイド受容体を介してタンパク質リン酸化酵素 sgk の遺伝子発現を亢進することにより、ENaC の活性を上昇させることが明らかになった。	Proc Natl Acad Sci. USA. 96: 2514, 1999. J Biol Chem. 274: 16973, 1999
2	2003	WNK4 による腎臓における NaCl 再吸収、K 排泄の調節のメカニズムを明らかにした。	Nat Genet. 35: 372, 2003
3	2000- 2001	偽性低アルドステロン症の日本人における分子遺伝学的特徴を明らかにした。	J Clin Endocrinol Metab 85: 4690, 2000. J Clin Endocrinol Metab 86: 9, 2001

(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	新たな偽性低アルドステロン症 1 型、2 型の原因遺伝子の同定	可能	症例を集積し、連鎖不均衡を用いたポジショナルクローニングにより新たな疾患遺伝子を同定する。
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	偽性低アルドステロン症 2 型における CI 再吸収亢進機構の解明	可能	
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	WNK の情報伝達系を修飾する薬剤の開発	可能	WNK の情報伝達系の修飾は、偽性低アルドス

			テロン症 2 型のみならず高血圧の治療薬剤開発につながるため、まず種々の化合物のスクリーニングを行う。
2	ミネラルコルチコイド抵抗症の克服	可能	転写共役因子とミネラルコルチコイド受容体との相互作用を利用することで、新たなミネラルコルチコイド受容体リガンド開発のためのアッセイ系を開発する。
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				
---	--	--	--	--