

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；葛原 茂樹

疾患名；球脊髄性進行性筋萎縮症（SBMA：Kennedy病）

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	1989年度 萬年 徹	本症の臨床病理像，遺伝様式を解明し，運動ニューロン疾患の中で疾患概念を確立	別添 (最終頁) 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	1992年度 萬年 徹	アンドロゲン受容体遺伝子のCAGリピート数と疾患重症度が関連することを報告	別添 (最終頁) 2
2	2001年度 田代邦雄	ヒトのアンドロゲン受容体遺伝子導入トランスジェニックマウスの細胞核内にポリグルタミン封入体形成を確認	別添 (最終頁) 3
3	2002年度 葛原茂樹	トランスジェニックマウスにおいて臨床症状の出現は，テストステロンを介する発生機序によることを発見	別添 (最終頁) 4
4	2006年度 葛原茂樹	本邦多数例の検討からCAGリピート数と病状の進行速度とは相関しない	別添 (最終頁) 5

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	2003年度 葛原茂樹	本症遺伝子と分子シャペロンである熱ショック蛋白の両者を導入したトランスジェニックマウスでは臨床症状が軽減する	別添 (最終頁) 6
2	2003年度 葛原茂樹	LHRH アナログのリュープロレリン投与でアンドロゲン作用を阻止することにより、トランスジェニックマウスの発症が抑制されることを確認	別添 (最終頁) 7
3	2004年度 葛原茂樹	ヒト患者に対するリュープロレリン投与臨床治験開始	別添 (最終頁) 8

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	1991年	アンドロゲン受容体遺伝子変異によるCAGリピートの延長が病気の原因であることの発見	別添 (最終頁) 9
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	1998年	CAGリピート延長産物であるユビキチン陽性のポリグルタミン封入体を細胞核内に確認	別添 (最終頁) 10
2	2002年	ホモの異常遺伝子対を有する女性において、臨床症状は出現しないことの発見 男性ホルモン依存性の示唆	別添 (最終頁) 11
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			
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	原因は既に解明 (X 染色体上のアンドロゲン受容体遺伝子異常)		
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	遺伝子異常によって細胞核内に形成されるポリグルタミンと選択的神経細胞死との関連	大	進行中
2	アンドロゲン受容体 テストステロン結合と核内移行, 移行後の細胞死誘導の分子機構の解明	大	進行中
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	LHRH アナログのリュープロレリンの少数例対象のヒト患者への臨床治験	大	開始された
2	上の成果を踏まえた多数例を対象とするコントロールスタディ	かなり大	今後計画
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	リュープロレイン投与による改善・重症化防止	大		臨床治験の結論を待って取りかかる
2	リュープロレイン以外のテストステロン分泌阻害薬の臨床応用	見込みあり		今後検討
3				
4				
5				

【別添】 [SBMA]

- SBMA- 1 . Sobue G, Hashizume Y, Mukai E, Hirayama M, Mitsuma T, Takahashi A; X-linked recessive bulbospinal neuronopathy. A clinicopathological study. *Brain*. 112:209-32, 1989.
- SBMA- 2 . Doyu M, Sobue G, Mukai E, Kachi T, Yasuda T, Mitsuma T, Takahashi A; Severity of X-linked recessive bulbospinal neuronopathy correlates with size of the tandem CAG repeat in androgen receptor gene. *Ann Neurol*. 32:707-710, 1992.
- SBMA- 3 . Adachi H, Kume A, Li M, Nakagomi Y, Niwa H, Do J, Sang C, Kobayashi Y, Doyu M, Sobue G; Transgenic mice with an expanded CAG repeat controlled by the human AR promoter show polyglutamine nuclear inclusions and neuronal dysfunction without neuronal cell death. *Hum Mol Genet*. 10:1039-1048, 2001.
- SBMA- 4 . Katsuno M, Adachi H, Kume A, Li M, Nakagomi Y, Niwa H, Sang C, Kobayashi Y, Doyu M, Sobue G; Testosterone reduction prevents phenotypic expression in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. *Neuron*. 35:843-854, 2002.
- SBMA- 5 . Atsuta N, Watanabe H, Ito M, Banno H, Suzuki K, Katsuno M, Tanaka F, Tamakoshi A, Sobue G. Natural history of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA): a study of 223 Japanese patients. *Brain* 129:1446-55, 2006
- SBMA- 6 . Adachi H, Katsuno M, Minamiyama M, Sang C, Pagoulatos G, Angelidis C, Kusakabe M, Yoshiki A, Kobayashi Y, Doyu M, Sobue G; Heat shock protein 70 chaperone overexpression ameliorates phenotypes of the spinal and bulbar muscular atrophy transgenic mouse model by reducing nuclear-localized mutant androgen receptor protein. *J Neurosci*. 23:2203-2211, 2003.
- SBMA- 7 . Katsuno M, Adachi H, Doyu M, Minamiyama M, Sang C, Kobayashi Y, Inukai A, Sobue G; Leuprorelin rescues polyglutamine-dependent phenotypes in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. *Nat Med*. 9:768-773, 2003.
- SBMA- 8 . 祖父江元 ; ALS,PD における新規ユビキチンリガーゼ Dofin の同定・機能解析と治療への応用 . 厚生労働科学研究費補助金 ( 難治性疾患克服研究事業 ) 神経変性疾患に関する調査研究班・事後評価用解説資料 . 2004.
- SBMA- 9 . La Spada AR, Wilson EM, Lubahn DB, Harding AE, Fischbeck KH; Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature*. 352:77-79, 1991.

SBMA- 1 0 . Li M, Miwa S, Kobayashi Y, Merry DE, Yamamoto M, Tanaka F, Doyu M, Hashizume Y, Fischbeck KH, Sobue G; Nuclear inclusions of the androgen receptor protein in spinal and bulbar muscular atrophy. *Ann Neurol.* 44:249-254, 1998.

SBMA- 1 1 . Schmidt BJ, Greenberg CR, Allingham-Hawkins DJ, Spriggs EL; Expression of X-linked bulbospinal muscular atrophy (Kennedy disease) in two homozygous women. *Neurology.* 59:770-772, 2002.