別紙３

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

研究分担者　福本誠二　特任教授

研究要旨：偽性副甲状腺機能低下症は、副甲状腺ホルモンへの抵抗性を特徴とする疾患である。本症の病型分類や診断が本邦で策定されてから、約 30 年が経過している。その間に本症の分子的病因の解明が進んだことから、今回病因に基づく本症の病型分類や診断法を作成した。

Ａ．研究目的

偽性副甲状腺機能低下症は、副甲状腺ホルモンの分泌には異常は存在しないものの、副甲状腺ホルモン受容体以降の情報伝達系の障害のため、低カルシウム血症などが惹起される疾患である。本症の病型分類や診断法が本邦で策定されてから、既に約 30 年が経過している。その間に、本症の分子的病因が明らかにされてきた。そこで本研究では、病因に基づく本症の病型分類や診断法を確立することを目的とした。

Ｂ．研究方法

副甲状腺ホルモンの分子的作用機序、偽性副甲状腺機能低下症の病態等に関する基礎的、臨床的論文の検討、および本邦での関連遺伝子の検討可能状況の調査により、偽性副甲状腺機能低下症の新たな分類、診断法を作成した。

（倫理面への配慮）

該当なし。

Ｃ．研究結果

従来本症は、臨床像や副甲状腺ホルモン負荷試験である Ellsworth-Howard 試験の結果などにより、1a 型、1b 型、1c 型、および 2 型に分類されてきた。一方本症の分子的病因の解明等により、*GNAS* 遺伝子変異を有する例を 1a 型、*GNAS* 遺伝子インプリンティング異常を認める例を 1b 型と定義できること、2 型は疾患単位としては存在しないこと、1c 型は 1a 型に含まれることが明らかとなった。さらに本症類似疾患として、*PRKAR1A* や *PDE4D* 遺伝子異常による先端骨形成不全症が存在することが明らかとなった。本邦でも、*GNAS* 遺伝子変異やインプリンティング異常、*PRKAR1A*、*PDE4D* 遺伝子変異の検討が一部検査機関で可能となった。

Ｄ．考察

GNAS を始めとするいくつかの遺伝子の検討により、本症の確定診断、病型分類が可能と考えられる。一方、これらの遺伝子検査は、現在保険適用となっていない。将来的には、これらの検査の保険適用が望まれる。また遺伝子検査は、必ずしも 100% の感度を有していないものと推定される。遺伝子異常を認めないものの、臨床的に偽性副甲状腺機能低下症が疑われる場合に、どのように診断を進めるのかは今後の課題である。

Ｅ．結論

偽性副甲状腺機能低下症の病因に基づく病型分類、診断法を作成した。今後関係諸学会での議論の後、公表予定である。

~~Ｆ．健康危険情報~~

~~○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○~~

~~（分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入）~~

Ｇ．研究発表

1.　論文発表

なし

2.　学会発表

なし

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

Ｈ．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし