

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/260000504>

Correlation between Polymorphic CAG-Repeats in the Androgen-Receptor Gene and Therapeutic Efficiency of Finasteride in Androgenetic Alopecia

Article · January 2008

CITATIONS

5

READS

1,628

8 authors, including:



[Akio Sato](#)

18 PUBLICATIONS 399 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



[Yuha Kojima](#)

PhoenixBio Co., Ltd.

8 PUBLICATIONS 114 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



[Koh-ei Toyoshima](#)

Kitasato University

21 PUBLICATIONS 434 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



[Taro Okada](#)

PhoenixBio Co., Ltd.

5 PUBLICATIONS 40 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



develop a new animal model [View project](#)



hair biology [View project](#)

<原著>

男性型脱毛症のフィナステリド治療効果と アンドロゲン受容体遺伝子CAGリピート多型との相関性

佐藤明男* 有馬裕子* 小島夕葉** 豊島公栄** 岡田太郎**
石井良典*** 倉田荘太郎**** 吉里勝利*

要旨：II型5 α リダクターゼを特異的に阻害するフィナステリドは男性型脱毛症(AGA)の治療に効果的である。II型5 α リダクターゼはAGA発症部位の毛乳頭において高発現し、テストステロンをDHTに変換する。DHTはアンドロゲン受容体(AR)に高い結合活性を示すため、AGA特有の部域特異的な脱毛症状の原因となる。また、ARのN末端付近にはポリグルタミン領域があり、これをコードする遺CAGリピート領域は多型が存在し、ARのアンドロゲンに対する感受性を制御すると考えられている。本研究では、フィナステリド治療効果とAR遺伝子CAGリピート数との関連を分析し、CAGリピートが短いほど高い効果となることを示した。これによりAGA診断基準としてAR遺伝子CAGリピート解析が有効であることが示唆された。

佐藤明男, 有馬裕子, 小島夕葉, 豊島公栄, 岡田太郎, 石井良典, 倉田荘太郎, 吉里勝利:
Skin Surgery:17(2); 80-86, 2008

キーワード：男性型脱毛症, フィナステリド, アンドロゲン受容体, 遺伝的多型, CAGリピート

はじめに

毛包は、その基底部(毛球部)において毛幹の産生を周期的に繰り返す(毛周期)¹⁾。毛周期では多くの分子が細胞間相互作用に関与し、毛周期の期間や毛性状を制御している^{2,3,4)}。男性型脱毛症(AGA)では成長期が短縮することにより、毛組織の矮小化を引き起こすと考えられている⁵⁾。この特徴的な脱毛は、アンドロゲンがトリガーだと考えられている⁷⁾。

アンドロゲンは毛乳頭細胞のアンドロゲン受容体(AR)を介して、特定の遺伝子転写を調節し、脱毛症を引き起こすと考えられている^{8,9,10)}。AGA発症部位の毛乳頭細胞ではAR発現が高く、細胞レベルのアンド

ロゲン感受性が高いことが示唆されている⁸⁾。さらに、AGA部位の毛乳頭ではII型5 α リダクターゼ活性が高く¹¹⁾、血中テストステロンを、AR結合活性が高いジヒドロテストステロン(DHT)へと変換することが示された¹²⁾。これらよりAGAの部域特異性は、ARとII型5 α リダクターゼの発現量と分布により説明されると考えられる¹³⁾。

ARはステロイドホルモン受容体ファミリーの一つであり、X染色体に位置している¹⁴⁾。このAR遺伝子は、3つの主要な機能領域(N末端領域、DNA結合領域、およびアンドロゲン結合領域)をコードする¹⁴⁾。ARのN末端領域には、ポリグルタミン配列があり、それをコードする遺伝子には遺伝的多型を有するCAG反復配列がある^{14,15)}。このCAGリピートが極端に長い場合は、球脊性筋萎縮症を引き起こすことが知られており¹⁶⁾、逆に短い場合は前立腺腫瘍^{17,18)}や乳癌¹⁹⁾のリスクが高まる。さらに最近、ARのCAGリピート数と男性型脱毛症には相関性があることが報告された²⁰⁾。これらのことから、AR遺伝子のCAGリピート領域は、アンドロゲンに対するARの感受性を調節することが示唆され、AR遺伝子のCAGリピート数と様々な病因について注目されている。

近年II型5 α リダクターゼの特異的阻害剤であるフィナステリド(プロペシアTM)は前立腺肥大治療薬と

* Akio SATO, M.D. Ph.D

* Yuko ARIMA, M.D.

** Yuha KOJIMA, Ph.D.

** Koh-ei TOYOSHIMA, Ph.D.

** Taro OKADA

*** Yoshinori ISHII, M.D.

**** Sotaro KURATA, M.D. Ph.D

** Katsutoshi YOSHIZATO, Ph.D.

* 東京メモリアルクリニック・平山

〒151-0053東京都渋谷区代々木2-16-7 山葉ビル2F

** 株式会社フェニックスバイオ

〒739-0046広島県東広島市鏡山3丁目4番1号

*** 大宮スキングリニック

〒330-0802埼玉県さいたま市大宮区宮町1-36見留ビル3F

**** くらた医院

〒874-0831大分県別府市堀田4-2

受理 2008年5月21日

して開発され²¹⁾、さらにAGA治療に非常に効果的であることが報告された^{22, 23)}。フィナステリドの治療効果は、患者の遺伝的背景に影響、特にアンドロゲンに対するARの感受性が影響すると考えられる。われわれは最近、ARのアンドロゲンに対する感受性を調節すると考えられるCAGリピート領域の多型がフィナステリドの治療効果に影響することを報告した²⁴⁾。しかし、十分な症例数によるCAGリピート数の影響については報告されていない。

今回、ARのCAGリピート領域の遺伝的多型とフィナステリド治療効果の関連を明らかにすることを目的として、48週間以上フィナステリドを継続投与した日本人症例178例について、治療効果およびAR遺伝子CAGリピート数を分析し統計的分析を行った。その結果、AR遺伝子のCAGリピート数とフィナステリド治療効果の相関性が示された。フィナステリドは長期間にわたり服用することが必要であり投与には明確できめ細かい診断基準が求められる。本研究によりAR遺伝子CAGリピート数が、AGAに対するフィナステリド投与の診断基準の一つとなることが示唆された。

材料と方法

分析対象群

東京メモリアルクリニック平山においてAGAを主訴として受診し、臨床診断された成人男性患者うち、罹患期間10年以内の症例を対象症例群とした(Table 1)。対照症例群の内、初診時より48週間以上継続的にフィナステリド経口投与(1mg/day)による治療を行い、頭部定点写真の目視判定による効果評価でき、かつインフォームドコンセントによる承諾を得た全178症例を分析対象とした。また、分析対象の初診時NH分類については、Table 1の条件とした。なお、本研究はヘルシンキ宣言を遵守し、東京メモリアルクリニックの倫理審査会による承認を得て実施したものである。

Table 1 対象症例群の条件

| | |
|-------|---|
| 患者 | 初診時にAGAと診断された男性症例 |
| 罹患期間 | 自覚発症年齢より10年以内 |
| 治療期間 | 初診時より48週間以上フィナステリド連続投与 |
| AGA分類 | NH分類 II, Iia, Iiv, III, IIIa, IIIv, IV, Iva, V, Va および、びまん型 (Diffuse type) |

フィナステリド効果判定

初診時、治療経過、および治療効果判定にはKawashima et al. と Kaufman et al.の方法に一部改変した方法を用いた^{25, 26)}。初診時の脱毛主訴および臨床診断より、頭頂部および前頭部ヘアライン部を一定

の角度より写真撮影し、これをベースラインとした。判定写真は鼻先(muffle or tip of nose)とオトガイ端(tip of mentum)が重なる頭頸部角度方向とし、両耳介頂点を結ぶ線が水平となるようにアングルを固定し撮影した。また、ヘアライン部分の脱毛が主訴であると臨床的に判定した場合は、それを中心とした拡大写真も撮影した。いずれの撮影においても、50mm 接写レンズ付きデジタルカメラ(Nikon)にてフルオートにより写真撮影を行った。経過観察および効果判定時写真は、初診時撮影画角と被写体距離が同等となるように配慮し撮影した。

初診時をベースラインとし、治療期間48週間以上経過後にKawashima等²⁵⁾が報告したフィナステリド臨床治験判定に従い7点レイティングスケールにより効果判定を行った。その際、十分な訓練をほどこされた、3名の毛髪科学分野博士研究者(医師2名と博士研究員1名)によりスケール判定を行った。

AR遺伝子CAGリピート数分析

遺伝子解析のインフォームドコンセントを得た178症例に対して、アンドロゲン受容体遺伝子のCAGリピート多型分析を行った。アンドロゲン受容体ゲノム塩基配列解析には、外科用持針器により根本より抜去した毛髪(頭髮または体毛)を用いた。毛髪は99.5%エタノールにより皮脂分と整髪料を洗浄除去し、IsoHairキット(Nippon Gene, Tokyo, Japan)の添付手順書に従ってDNA抽出を行った。他者検体へのコンタミネーションを防ぐために、ピニールパックに個別包装し、DNA抽出の全行程について、個別の滅菌済みプラスチック皿(Falcon)と試験チューブ(NALGEN)内で処理された²⁴⁾。

抽出されたゲノムDNAより、AR遺伝子第1エクソンのCAGリピート数を含む領域をPCR法にて増幅し、増幅産物のダイレクトシーケンシング法によりCAGリピート数を分析した。PCR増幅には、NCBI遺伝子データベースの塩基配列情報とSawaya等の報告を参考としてプライマーセットを設計した^{20, 24)}。その配列は以下の通りである；

Sense primer, 5'-TCCAGAGCGTGC GCGCGAAGTG-3';
Anti-sense primer 5'-GCCTGTGGGGCCTCTACGAT-3'.

PCR増幅はABI-9600(ABI)を用いてPCR増幅した(アニーリング温度, 62°C; 増幅サイクル数³⁰⁾)。増幅産物をアガロースゲル電気泳動(NUGEL, Mupid)し、増幅を確認した後に、CAGリピート数分析を行った。

4.0~10.0ng相当の増幅産物をテンプレートとし、BigDye Termination Cycling Sequencing Kit (ABI)の手順書に従って、3100-Avante Genetic Analyzer (ABI)を用いてダイレクトシーケンシングを行い、塩基配列データよりCAGリピート数を計測した。

統計分析

フィナステリド投与による治療効果判定とAR遺伝子第1エクソンCAGリピート数多型の相関性分析を行うために、CAGリピート数に対する、患者初診時年齢、罹患期間、脱毛パターン(改変Norwood-Hamilton(NH)分類)、およびフィナステリド投与期間の各変数に対してPerson's相関係数テストによる多変量解析を行った。さらに、相関性分析の有意性については、ANOVA and Post-hocテストを行った。さらに効果判定スコアに対するCAGリピート数の分布データ多重回帰分析(Multiple regression analysis)により回帰直線を得た。

結果

分析対象群の詳細とAR遺伝子CAGリピート数

AGAに対するフィナステリド投与治療効果とAR遺伝子のCAGリピート数との相関関係を明らかにするために、初診時にインフォームドコンセントを得て毛髪検体よりAR遺伝子CAGリピート数を分析し、48週間以上継続的にフィナステリド(1mg/day)を投与した178症例を対象とし、その治療効果判定を行った。分析対象の初診時平均年齢±SDは36.3±10.5歳であり、平均罹患期間±SDは5.4±2.9年であった(Table 1)。初診時よりフィナステリド投与による治療効果判定までの平均期間±SDは12.85±1.40ヶ月であった(Table 2)。また、初診時における全症例のNHスケール(6, 27)による分類をTable 2で示す。対象とした分析群の内、NH分類に当てはまらないびまん性脱毛を呈する症例が18例含まれていた。

Table 2 分析対象症例の年齢、AGA自覚年齢および罹患期間

| | 平均 ± SD | 最小 | 最大 |
|-------------|---------------|-----|----|
| 初診時年齢 | 36.30 ± 10.48 | 13 | 67 |
| AGA自覚年齢 | 30.94 ± 9.90 | 12 | 60 |
| AGA罹患期間 [年] | 5.40 ± 2.88 | 0.2 | 10 |

対象群の毛髪サンプルよりゲノムDNAを抽出し、AR遺伝子をPCR法およびダイレクトシーケンシング法・DNAフラグメント解析法によりCAGリピート数を分析した。その結果、AR遺伝子のCAGリピート数の最小および最大は、それぞれ16および32リピートであり、平均CAGリピート数±SDは22.1±2.7であった(Fig. 1)。

分析対象群の年齢分布とCAGリピート数の関連を調べるために、初診問診時に発症自覚年齢を調査した。発症自覚の平均年齢±SDは、30.7±10.0歳であり(Fig. 2A)、その度数分布は25~27歳をピークとし

ていた。発症自覚年齢ごとの平均CAGリピート数はほぼ一定であり、発症年齢とCAGリピート数に有意な相関性を認めなかった(Fig. 2B)。

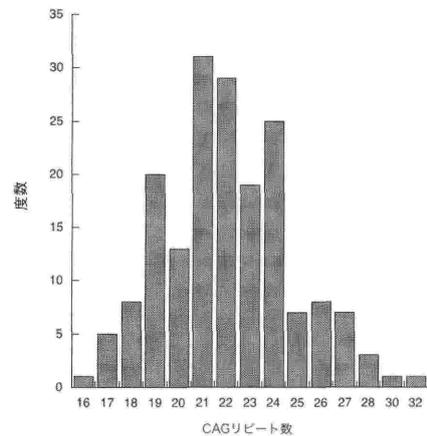


Fig. 1 CAGリピート数の頻度

初診時より12ヶ月間以上にわたり継続的にフィナステリド(1mg/day)を投与した178症例について、AR遺伝子のCAGリピート数の度数分布を示す。最小および最大は、それぞれ13および32リピートであり、平均CAGリピート数±SDは22.07±2.72であった。

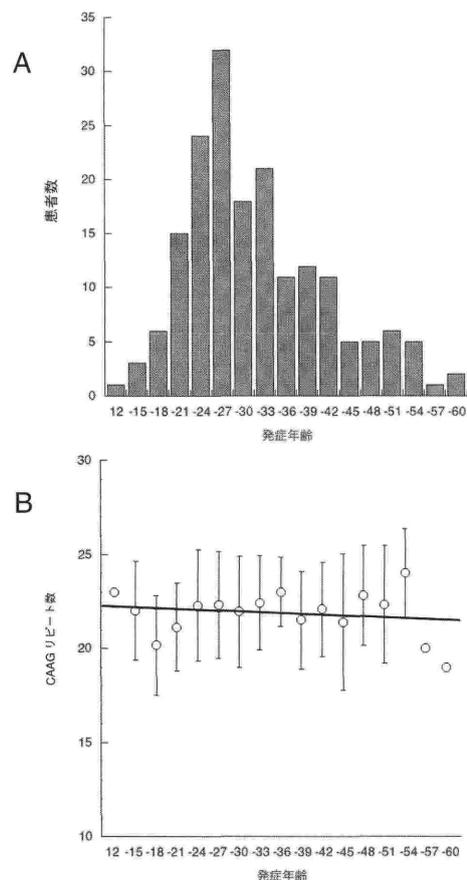


Fig. 2 AR遺伝子のCAGリピート数度数分布とAGA発症自覚年齢

(A)分析した178症例における発症自覚年齢(階級幅3年)に対するCAGリピート数度数分布。(B)AGA発症自覚年齢(階級幅3年)における平均CAGリピート数(○)±SDおよび平均二乗法による相関直線。発症自覚年齢ごとのCAGリピート数はほぼ一定であり、相関性は認められない。

AR遺伝子CAGリピート数とフィナステリド治療効果の関係

AR遺伝子のCAGリピート数とフィナステリド治療効果との関連を明らかにするために、分析群の全179症例について投与前と治療後における頭髪に変化をフィナステリド治療における効果判定法と同様の方法で評価した。初診時をベースラインとし、48週間以上経過時における頭髪の状況を定点写真撮影(Global photograph)して、Kawashima等による7段階(1~7)評価により治療効果スコアを判定した²⁵⁾。対象とした全症例で治療効果スコアは5(微増)以上であった。判定スコアは6(中程度増加)が最も多く114例であり、5(微増)および7(高度に増加)はそれぞれ26例と38例であった(Table 3)。判定したスコア群ごとのAR遺伝子CAGリピートの平均を比較すると、スコアの上昇に伴いCAGリピート数が減少する傾向があり、統計的有意差が認められた(Fig. 3)。

Table 3

| NH分類 | 例数 |
|----------|-----|
| II | 14 |
| II a | 6 |
| II v | 27 |
| III | 8 |
| III a | 3 |
| III v | 60 |
| IV | 27 |
| IV a | 5 |
| V | 1 |
| V a | 9 |
| Diffuse* | 18 |
| Total | 178 |

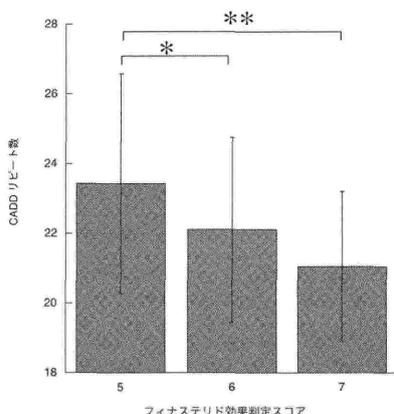


Fig. 3 フィナステリド効果判定スコアとCAGリピート数の相関分析

12ヶ月間以上にわたり継続的にフィナステリド(1mg/day)を投与した178症例の頭髪を定点写真撮影(Global photograph)し、Kawashima等による7段階(1~7)評価により治療効果スコアを判定した。全ての症例で治療効果スコアは5から7の範囲であった。判定したそれぞれのスコアグレードごとに、AR遺伝子CAGリピート数の平均±SDをプロットした。スチューデントt検定により、各スコア間平均CAGリピートには有意差が認められた(* p < 0.05, ** p < 0.01)。

CAGリピート数の変化によりフィナステリド治療効果がどのように変化するかを明らかにするため、CAGリピート数ごとのフィナステリド効果判定スコアの割合を分析した。その結果、CAGリピート数が減少するに従い、スコア7の割合が増加し、また逆にCAGリピート数が増加するに従ってスコア5の割合が増加する傾向が認められた(Fig. 4A)。またCAGリピート数が26以上の場合、効果判定スコア7が見られなくなり、逆に効果判定スコア5の割合が急増することが示された(Fig. 4A)。臨床的に十分満足のいく治療効果と認識できるのは効果判定スコア6以上であることから各CAGリピート数における効果判定スコア6以上が占める割合をプロットしたところ、CAGリピート数が27.5以下では効果判定スコア6以上が50%以上となり、24.5以下では80%以上となることが近似的に示された(Fig.4B)。

フィナステリド投与により中程度以上の効果が期

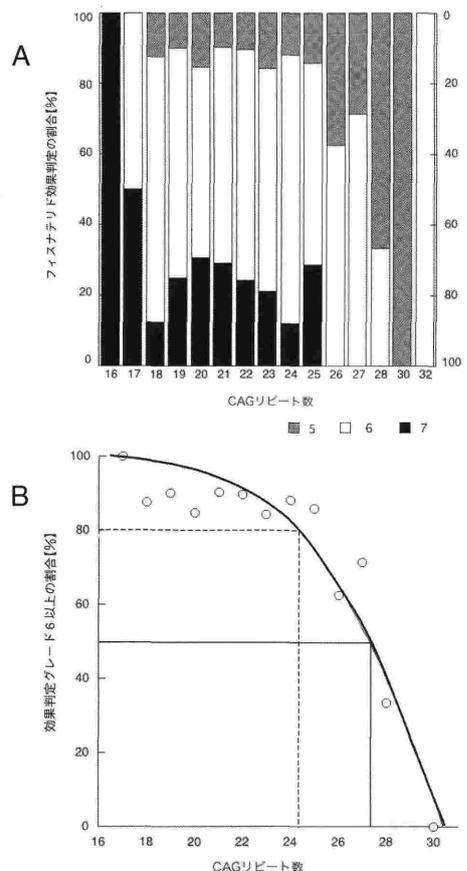


Fig. 4 CAGリピート数に対するフィナステリド効果判定スコアの割合

(A) 各CAGリピート数におけるフィナステリド効果判定スコアの割合(%)を示す。CAGリピート数が増加(減少)するに従い、高い(低い)フィナステリド治療効果スコアの割合が減少する傾向が認められた。(B) 各CAGリピート数に対して、臨床において十分な治療効果と考えられる、判定スコア6以上が占める割合をプロットした。プロットの近似曲線より、判定スコア6以上が50%以上を占めるのは、27.5リピート以下であり、80%以上では24.5以下であった。

待できるCAGリピート数を予測するために、全症例のフィナステリド治療効果スコアとCAGリピート数の関係をプロットし、回帰分析を行った。その結果、治療効果スコア6以上となる予想CAGリピート数は23.5以下であることが算出された(Fig. 5)。

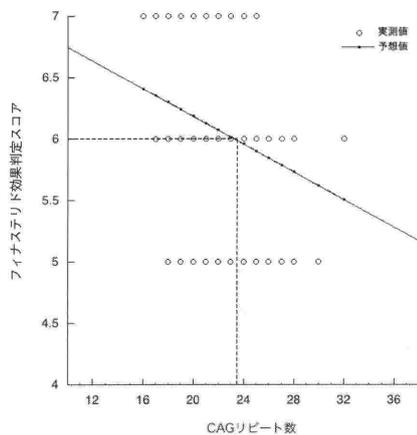


Fig. 5 フィナステリド効果判定スコアとCAGリピート数分布による回帰分析

CAGリピート数(x軸)に対するフィナステリド治療効果スコア(y軸)との関係をプロットし(○)、回帰分析を行った(—)。その結果、治療効果スコア6以上となる予想CAGリピート数は23.5以下であることが算出された。

Table 4 各スコアの頻度とCAGの平均

| 効果判定 | 例数 | 平均CAG数 ± SD |
|-------|-----|--------------|
| 5 | 26 | 23.42 ± 3.16 |
| 6 | 115 | 22.10 ± 2.66 |
| 7 | 38 | 21.05 ± 2.15 |
| Total | 178 | 22.07 ± 2.72 |

考 察

AGAは有毛部頭皮のうちで前頭額部および頭頂部に限局的に発症し一定の部域特異的パターンを呈する。全身性に発症する円形脱毛症と対比して特徴的であり、第二次性徴において部域特異的に軟毛が硬毛化する現象と類似している^{7, 12, 13}。AGA患者の脱毛部位皮膚より採取された毛包由来毛乳頭細胞は、正常頭皮と比較して高いAR発現を示す⁸。ARは核内受容体として、下流遺伝子の転写活性を制御する¹⁰。従って、この部域特異的なAR発現量の差は、アンドロゲン刺激に対する感受性の差を毛包に生じさせると考えられる⁸。またアンドロゲンの一種であるテストステロンの血中濃度とAGA発症に相関性は認められない²⁹。しかしテストステロンをDHTに変換する5 α リダクターゼが脱毛症領域において高発現である^{12, 13}。このDHTはテストステロンより強いARへの結合活性を示すことにより特徴的な脱毛パターンを示すと考えられている。

AR分子N末端付近にはグルタミンリピート領域が存在し、これをコードするCAGリピート領域には遺伝的

多型がある^{17, 18, 19, 20, 24}。またグルタミンリピート数が短いほど、テストステロン結合活性が高いと報告されている²⁸。さらに、グルタミンリピート領域をコードするCAGリピート領域の多型と前立腺腫瘍等種々の疾病の発症リスクとの関連が示されている。このことから、ARのアンドロゲンに対する感受性がAGA発症のリスクと強く関係すると考えられている^{15, 20}。AGA治療薬であるフィナステリドはII型の5 α リダクターゼを阻害し、その結果としてARとDHTの結合を減少させることで治療効果を及ぼす。したがって、フィナステリドの治療効果とAR分子の多型によるテストステロンおよびDHTに対する感受性の違いには相関性があると考えられる。

今回、フィナステリドの治療効果とARのグルタミンリピート領域をコードするAR遺伝子CAGリピート数との関連を明らかにするために、AGA患者のフィナステリド治療効果とCAGリピート数の相関性について分析を行った。明瞭な治療効果判定結果との相関性を得るために、フィナステリド投与時における判定方法に準拠し、また判定までの投与期間を48週間以上とした。その結果、今回の分析群における平均CAGリピート数±SDは22.1±2.7であり、以前報告した日本人男性AGA患者のCAGリピート数の平均と同等であり、有意な差は見られなかった²⁴。さらに、149例という統計的に有意性を証明できる症例数において、CAGリピート数が短いほど高いフィナステリド治療効果が得られることが明らかとなった。

AGA治療において患者が十分な治療効果を示すことができる、中程度増加以上の効果判定が期待できるCAGリピート数を統計的に分析したところ、23.5リピート以下であることが示され、25リピート以下の場合、その85%以上において高度に増加または中程度増加であったことから、フィナステリド治療開始時において25リピート以下の患者に対しては、十分な効果が期待できると考えられた。またCAGリピート数26以上では高度に増加する治療例が見られなかったことから、26リピート以上の場合はその効果は限定的なものとなると考えられた。従って、治療においてフィナステリド単独ではなく、複数の治療薬・治療法との併用がより高い治療効果を得るために必要となると考えられた。

フィナステリドはAGA治療に対して非常に有効な選択肢であるが、長期間にわたり服用することが必要であることから、投与には明確できめ細かい診断基準に基づく患者の理解が求められる。本研究によりAR遺伝子CAGリピート数の遺伝的多型分析が、AGAに対するフィナステリド投与の診断基準の一つとなることが示唆され、治療に当たってきめ細かい対応への一助になると考えられた。

謝 辞

本研究にあたって多大なご助言, ご助力いただきました東京医科大学皮膚科学教室教授坪井良治先生に深謝申し上げます。

本論文の要旨の一部は第26回日本臨床皮膚科学会総会(2008年2月, 於シンガポール)において発表した。

参考文献

- 1) Hardy MH : The secret life of the hair follicle, Trends Genet, 8: 55-61, 1992
- 2) Botchkarev VA and kishimoto J(2003). Molecular control of Epithelial- Mesenchymal interactions during hair follicle cycling. J Invest Dermatol 8: 46-55.
- 3) Stenn KS and Pause R(2001) Controls of hair follicle cycling. Physiological Review 81: 449-494
- 4) Rendl M, Lewis L and Fuchs E(2005) Molecular dissection of Mesenchymal- epithelial interaction in the hair follicle. PLoS Biology 3: 1910-1923
- 5) Uno H : The histopathology of hair loss, Current Concepts Scope Publications, Upjohn Kalamazoo, 1988 (monograph)
- 6) Hamilton JB(1951). Patterned loss of hair in man; types and incidence. Ann N Y Acad Sci. 53: 708-728
- 7) Inui S, Fukuzato Y, Nakajima T, Yoshikawa K, Itami S (2002). Androgen-inducible TGF-beta1 from balding dermal papilla cells inhibits epithelial cell growth: a clue to understand paradoxical effects of androgen on human hair growth. FASEB J. 22 16: 1967-1969.
- 8) Hibberts NA, Howell AE and Rnadal VA (1998). Balding hair follicle dermal papilla cell contain higher levels of androgen receptors than those from non-balding scalp. Journal of Endocrinology 156: 59-65
- 9) Hiort O(2004) Androgen and hair. In: Testosterone (Eberhard Nieschlag and Hermann M. Behre) Cambridge University Press: Cambridge, 93-124
- 10) Itami S, Inui S(2005) Role of androgen in mesenchymal epithelial interaction in human hair follicle. JID Symposium Proceedings 10: 209-211
- 11) Sawaya, ME, and Price, VH: Different levels of 5alpha-reductase type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia, J Invest Dermatol, 109: 296-300, 1997
- 12) Randall VA (2004) Androgen and hair. In: Testosterone -Action · Deficiency · Substitution (Nieschlag E and Behre HM) Cambridge University Press: Cambridge, 207-231
- 13) Randall VA, Hibberts NA, Thornton MJ, Hamada K, Merrick AE, Kato S, et al(2001) The hair follicle: a paradoxical androgen target organ. Horm Res. 54: 243-250
- 14) Chamberlain NL, Driver ED and Miesfeld RL(1994). The length and location of CAG trinucleotide repeats in androgen receptor N-terminal domain affect transactivation function. Nucleic Acid Research 22: 3181-3186
- 15) Ellis JA, Stebbing M and Harrap SB(2001). Polymorphism of the androgen receptor gene is associated with male pattern baldness. J Invest Dermatol 116: 452-455.
- 16) Biancalana V, Serville F, Pommier J, Julien J, Hanauer A, Mandel JL. (1992). Moderate instability of the trinucleotide repeat in spinobulbar muscular atrophy. Hum Mol Genet. 1(4):255-258
- 17) Hardy DO, Scher HI, Bogenreider T, Sabbatini P, Zhang ZF, Nanus DM and Catterall JF(1996). Androgen receptor CAG repeat lengths in prostate cancer: correlation with age of onset. J. Clinical Endocrinology and Metabolism 81: 4400-4405
- 18) Stanford JL, Just JJ, Gibbs M, Wicklund KG, Neal CL, Blumenstein BA and Ostrander EA (1997). Polymorphic repeats in androgen receptor gene: Molecular markers of prostate cancer risk. Cancer Research 57: 1194-1198
- 19) Suter NM, Maloney KE, Daling JR, Doody DR and Ostrander EA(2003). Androgen receptor (CAG)_n and (GGC)_n polymorphisms and breast cancer risk in a population-based case-control study of young women. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 12: 127-135
- 20) Sawaya ME and Shalita (1998) Androgen receptor polymorphisms (CAG repeat lengths) in androgenetic alopecia, hirsutism, and Acne. Journal of Cutaneous Medicine and Surgery 3: 9-15
- 21) McConnell JD et al.(2003). N. Engl. J. Med. 349:2387
- 22) Sawaya ME, Blume-Peytavi U, Mullins DL, Nusbaum BP, Whiting D, Nicholson DW, et al(1998) Effects of Finasteride on apoptosis and regulation of the human hair cycle. Journal of Cutaneous Medicine and Surgery 6: 1-9
- 23) Sato A(2004) Androgenetic Alopecia. In: New Therapy for Hair-related Diseases (Hirayama T) Kanehara Publishing Company: Tokyo, Japan. 70-76
- 24) Sato A, Kojima YY, Toyoshima K, Kurata S, Ishii Y and Yoshizato K(2006) Polymorphic CAG repeats in androgen receptor gene and their implication in androgenetic alopecia. Skin Surgery 15: 67-74
- 25) Kawashima M, Hayashi M, Igarashi A et al.(2004).

- Finasteride in the treatment of Japanese men with male pattern hair loss. *Eur. J. Dermatol.* 14: 247-254
- 26) Kaufman KD, Olsen EA, Whiting D et al. (1998). Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia. *J. American Acad. Dermatol.* 39: 578-589
- 27) Norwood OT (1975) Male pattern baldness: classification and incidence. *South Med J.* 68:1359-1365
- 28) Ding DC, Xu LH, Menon M, Reddy PV and Barrack ER (2004). Effect of a short CAG 21 (Glutamine) repeat on human androgen receptor function. *The Prostate* 58: 23-32
- 29) Hilmer AM, and Northen MM (2005). Genetic variation in the human androgen receptor gene is the major determinant of common early-onset androgenetic alopecia. *Am. J. Hum.Genet.* 77: 140-148

Correlation between Polymorphic CAG-Repeats in the Androgen-Receptor Gene and Therapeutic Efficiency of Finasteride in Androgenetic Alopecia

Akio Sato, M.D. Ph.D, Yuko Arima, M.D.
Tokyo Memorial Clinic Hirayama
2-16-7 Yoyogi, Shibuya, Tokyo 151-0053, Japan
Yamaha Build, 2F

Yuha Kojima, Ph.D., Koh-ei Toyoshima, Ph.D.,
Taro Okada, Katsutoshi Yoshizato, Ph.D.
Phoenixbio Co. Ltd.,
3-4-1 Kagamiyama, Higashihiroshima, Hiroshima 739-0046, Japan

Yoshinori Ishii, M.D. Ph.D
Omiya Skin Clinic
1-36 Miya, Omiya, Saitama 330-0802, Japan
Mitome Build, 3F

Sotaro Kurata, M.D.
Kurata Clinic
4-2, Horita, Beppu, Oita 874-0831, Japan

Finasteride which specifically inhibits type II 5α -reductase is extremely effective for androgenetic alopecia (AGA). Type II 5α -reductase was highly expressed in the dermal papilla cells of the AGA regions on the forehead and converted testosterone into dihydrotestosterone (DHT). DHT has high binding affinity to the androgen receptor (AR), which is expressed in AGA dermal papilla cells, thus causing AGA-specific regional hair loss. In addition, there is a poly glutamine domain in the neighboring N terminal of AR, and the CAG repeats coding this region have genetic polymorphism. It is thought that the sensitivity of the AR for androgen is affected by these genetic polymorphisms. In this study, we analyzed the correlation between the therapeutic effect of Finasteride and the number of the CAG repeats in the AR gene. The results showed that there was a better therapeutic effect of finasteride to AGA in cases where the CAG repeats were short. This study suggests that the CAG repeat analysis of the AR gene is an effective AGA diagnostic criteria.

Key words: androgenetic alopecia, finasteride, androgen receptor, genetic polymorphism, CAG repeats