



# 岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

ペルオキシソーム欠損症における病因蛋白の立体構造解析による発症機序の解明について

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2008-03-12 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 下澤, 伸行 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12099/627">http://hdl.handle.net/20.500.12099/627</a>

## 研究成果の概要

これまでの科学研究によりペルオキシソーム欠損症は遺伝的には12個の相補性群に分類される一方、臨床的には最重症のZellweger症候群、重症の新生児型adrenoleukodystrophy、軽症の乳児型Refsum病まで神経細胞移動障害などの中枢神経を含め全身、多岐に渡っている。その中で本研究者らは軽症型患者細胞において培養温度の上昇により蛋白のペルオキシソームへの輸送が障害されてペルオキシソームが欠損することを遺伝子レベルで解明し、これらの患者では発熱を契機に発症、重症化する臨床像を呈する例があることを明らかにしている。さらにその機序の1つとしてタンパクの立体構造の変化により起こる可能性をPex13タンパクのSH3ドメイン内の患者におけるアミノ酸置換の立体構造モデリングにより確認している。その結果、温度により可逆的にその機能が変化するアミノ酸変異により蛋白の輸送や病因蛋白の異常が発症するメカニズムを蛋白の立体構造解析から解明し得る極めて有用なシステムの確立が可能となった。また個体レベルでの解析についても温度感受性変異をもつ軽症型モデルマウスの作成をすすめており、このモデルマウスの系よりも環境、個体温度による発症のコントロール、発症機序や神経細胞移動等のメカニズムを解明する可能性が出現した。

本報告書ではペルオキシソーム欠損症の国内外の研究状況を概説し、申請者らが行った本症の温度感受性に関わる病因・病態解明における平成13、14年度の研究成果を報告する。