



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

遺伝性ペルオキシソーム欠損症の病因解明と遺伝子治療の基礎的検討に関する研究

メタデータ	言語: jpn 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	http://hdl.handle.net/20.500.12099/320

研究成果の概要

遺伝性ペルオキシソーム欠損症は細胞内小器官の1つであるペルオキシソームの形成異常に基づく常染色体劣性遺伝性疾患で、中枢神経の migration disorder など種々の臓器に重篤な異常を来して生後早期に死亡する Zellweger 症候群から成人生存例も存在する乳児型 Refsum 病まで多岐にわたる臨床像を呈している。また遺伝的には複数の相補性群に分類されており、CHO 細胞や酵母のペルオキシソーム欠損変異細胞を用いていくつかの群でその病因遺伝子が解明されている。申請者はペルオキシソーム形成因子 1 (PAF-1) が F 群の病因であることを世界で初めて明らかにしたが、本研究ではさらに C 群の病因であるヒト PAF2 cDNA をクローニングして患者変異を同定した。また欧州より集積したペルオキシソーム欠損症を解析しヒトでは 12 個の遺伝的相補性群が存在すること、CHO 変異細胞ではこれまでに 8 群を分離してうち 6 群がヒトと同群であることを明らかにしている。さらにこの CHO 変異細胞を用いて新たに E 群および 3 群の病因遺伝子のクローニング、患者変異解析にも成功している。また軽症型のペルオキシソーム欠損症患者細胞において低温度培養下でペルオキシソーム機能が回復することを明らかにし、この現象が患者の重症度と相関することを突き止めた。

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病因・病態解明における平成 8、9 年度の研究成果を報告する。

(1) ペルオキシソーム欠損症遺伝的相補性群と病因遺伝子解析の現状

Gifu	KKI	AMC	Phenotype	CHO	Gene	Mapping	Yeast
A	8		ZS,NALD,IRD				
B	5,7		ZS,NALD		PEX10		Pex10
C	4	3	ZS,NALD	ZP92	PEX6 (PAF2)	6p21.1	Pex6
D	9		ZS				
E	1	2	ZS,NALD,IRD	Z24	PEX1	7q21-22	Pex1
F	10	5	ZS	Z65	PEX2 (PAF1)	8q21.1	Pex2
G			ZS				
H			NALD				
J				ZP119			
	2	4	ZS,NALD	ZP102	PEX5 (PXR1)	12p13.3	Pex5
	3		ZS	ZP104	PEX12(PAF3)		Pex12
	6		NALD	ZP110			
				ZP114			
					PEX13		Pex13
11	1	1	RCDP		PEX7	6q22-24	Pex7

Gifu; Gifu Univ. Sch. Med., KKI; Kennedy Krieger Inst.,

AMC; Academic Medical Centre, Univ. of Amsterdam

ZS; Zellweger syndrome, NALD; neonatal adrenoleukodystrophy,

IRD; infantile Refsum disease, RCDP; rhizomelic type chondrodysplasia punctata

PEX; genes of proteins involved in peroxisome biogenesis, peroxins

PAF; peroxisome assembly factor, PXR1; peroxisome targeting signal 1 receptor