

副腎白質ジストロフィーの発症機構に関する研究

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: 鈴木, 康之 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/321

研究成果の概要

副腎白質ジストロフィー（ALD）は進行性の脱髄と副腎機能障害を主徴とするX染色体連鎖劣性遺伝病で、学童期の男児が学習障害・性格変化・視力聴力障害などで発症し、知能低下・運動障害を経て植物状態に至る予後不良の、しかも脱髄疾患としては最も高頻度（男児2～数万人に1名の割合で発症）の疾患である。本症の病因はX染色体長腕末端付近に位置するALD遺伝子の異常であること、またペルオキシソームの極長鎖脂肪酸活性化酵素の機能障害が二次的に生じていることが既に明らかにされているが、詳細な発症メカニズムは明らかでなく、治療法や発症予防法も確立されたものはない。本研究では、本疾患の発症機構解明を目的として研究を行った。

本報告書において、副腎白質ジストロフィーの概略と国内外の研究状況を述べ、平成8、9年度の成果を報告する。

（1）副腎白質ジストロフィーの概略

疾患領域：	先天性ペルオキシソーム代謝異常症／脂肪酸代謝異常症
遺伝形式：	X染色体連鎖劣性遺伝
病因遺伝子：	ALD遺伝子（Xq28）
欠損蛋白：	ALD蛋白
代謝障害部位：	ペルオキシソーム脂肪酸 β 酸化系（極長鎖脂肪酸活性化酵素）
臨床病型：	（小児型）学童期に性格変化、視力聴力障害、歩行障害で発症、数年で死亡 （思春期型）思春期発症、症状は小児型に類似 （成人大脳型）成人発症、痴呆、精神症状から寝たきりとなる （AMN）成人発症、脊髄症状が主体で進行は緩徐 （アジソン病）副腎皮質不全のみが出現する型 （女性発症者）女性保因者が成人後、AMN類似の症状を呈する （無症状型）生涯無症状の者もある
予後：	小児型が最も予後不良で急速に進行し数年で死亡
生化学所見：	血中飽和極長鎖脂肪酸の増加
治療：	極長鎖脂肪酸制限食、一価不飽和脂肪酸投与、骨髓移植
出生前診断：	可能
鑑別疾患：	他の白質変性症、SSPE、脳腫瘍、心身症、精神病、アジソン病 ペルオキシソーム欠損症、ペルオキシソーム β 酸化酵素欠損症

（2）副腎白質ジストロフィーに関する国内外の研究状況

1923	副腎白質ジストロフィーの初報告例（Siemerling, Arch Psychiatr Nervenkr, 68:217）
1976	飽和極長鎖脂肪酸の蓄積（Igarashiet al, J Neurochem 26:851）
1984	ペルオキシソーム β 酸化の異常（Singh et al., Pediatr Res 18:286）
1986	極長鎖脂肪酸活性化酵素の異常（Hashmi et al, FEBS lett 196:247）
1989	一価不飽和脂肪酸による治療（Rizzo et al, Neurology 39:1415）
1990	骨髓移植療法（Aubourg et al, N Engl J Med 322:1860）
1993	ALD遺伝子の同定（Mosser et al, Nature 361:726）
1993～	ALD遺伝子変異の解析
1996	ラット極長鎖脂肪酸活性化酵素遺伝子の単離（Uchiyama et al, J Biol Chem 271:30360）
1997	ALDモデルマウス（Kobayashi et al, Biochem Biophys Res Commun 232:631）