



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の発症と温度感受性との関連についての研究

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/20.500.12099/435

研究成果の概要

遺伝性ペルオキシソーム欠損症は脂肪酸代謝など生体に重要な代謝機能を有している細胞内小器官であるペルオキシソームが先天的に欠損し、脳肝腎などに重篤な異常を呈する常染色体劣性の遺伝病で、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。本研究ではこのペルオキシソーム欠損症の遺伝子レベルでの病因、病態の解明を行い、本症に 12 個の遺伝的相補性群が存在し、そのうち新たに 6 つの群でその病因遺伝子を明らかにした。それぞれの機序として 9 つの群では蛋白のペルオキシソームへの細胞内輸送の異常、残りの 3 群ではより早期の膜形成過程での異常に起因すると考えた。臨床像と遺伝子異常との関係では各群に共通して重症型ではナンセンス変異やフレームシフト、軽症型ではミスセンス変異を認め、ミスセンス変異では一部の蛋白や細胞で細胞内輸送が認められ、それが残存活性や臨床像の軽症化に相関していた。さらにミスセンス変異をもつ軽症型患者細胞のなかに低培養温度下で蛋白がペルオキシソームに正常に局在する温度感受性現象を有することを明らかにし、温度による立体構造変化が発症に関わる可能性が示唆された。

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 10、11 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	Phenotype	CHO	Gene	ghost
A 8	ZS, NALD, IRD	ZP124		+
B 5,7	ZS, NALD		PEX10	+
C 4	ZS, NALD	ZP92	PEX6	+
D 9	ZS		PEX16	-
E 1	ZS, NALD, IRD	Z24	PEX1	+
F 10	ZS, IRD	Z65	PEX2	+
G	ZS			-
H	ZS, NALD	ZP128	PEX13	+
J	ZS	ZP119	PEX19	-
	2	ZP102	PEX5	+
	3	ZP104	PEX12	+
	6			+
R 11	RCDP	ZpG207	PEX7	

Gifu; Gifu Univ. Sch. Med., KKI; Kennedy Krieger Inst.,
 ZS; Zellweger syndrome, NALD; neonatal adrenoleukodystrophy,
 IRD; infantile Refsum disease, RCDP; rhizomelic type chondrodysplasia punctata
 PEX; genes of proteins involved in peroxisome biogenesis, peroxins

(2) ペルオキシソーム欠損症に関する国内外の研究状況

- 1964 Zellweger 症候群が奇形症候群として報告された。
 (Bowen et al: Bull. Johns Hopkins Hosp)