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発症に温度が関わる機序を解明する

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	http://hdl.handle.net/20.500.12099/756

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には脂質代謝を中心に様々な生理的機能を有していて、その代謝異常症の極型であるペルオキシソーム欠損症には遺伝的に12個の相補性群が存在し、それぞれの病因も遺伝子レベルで明らかにしている。さらに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温度感受性現象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症例があることも明らかにしている。そしてその機序の１つとして発熱により発症した患者の原因であるPex13タンパクのSH3ドメイン内にあるアミノ酸置換変異の精製ペプチドを用いてそのリガンドタンパクとの結合が温度により可逆的に変化することを証明した。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モデルマウスの作成に成功し、このマウスでは肝細胞においてモザイク状にペルオキシソームタンパクの輸送異常を呈していることを明らかにした。さらにペルオキシソーム欠損症において１３番目の新規相補性群患者の発見、およびその病因遺伝子PEX14の解明、国内ペルオキシソーム欠損症患者の網羅的解析を行っている。

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疫学的解析と温度感受性現象も含めた病態解明についての平成１５，１６年度研究成果を報告する。

（１）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)

１９７３　Zellweger症候群でペルオキシソームの欠損が報告された。
(Goldfischer et al: Science)

１９９２　ペルオキシソーム欠損症の病因遺伝子(Ｆ群におけるPAF-1/PEX2)が初めて解明された。(Shimozawa et al: Science)

１９９２　３種類のCHO変異細胞とペルオキシソーム欠損症の相補性が明らかにされた。
(Shimozawa et al: J Clin Invest)

１９９５　酵母のペルオキシソーム形成遺伝子のヒトhomolog(PXR1/PEX5)が２群の病因遺伝子であることが報告された。(Dodt elt al: Nat Genet)

１９９５～６　ZP92よりラットPAF-2cDNA、Ｃ群の病因であるヒトPAF-2cDNAのクローニング、患者解析に成功した。(Tsukamoto et al: Nat Genet, Fukuda et al: Am J Hum Genet)

１９９７　酵母のPEX7のヒトhomologがRhizomelic chondrodysplasia punctataの病因であることが報告された。　(Braverman et al: Nat Genet)

１９９７　Zellweger症候群のノックアウトマウスが作製された。
(Baes et al: Nat Genet)

１９９７～８　PEX12が3群の病因であることが報告された。
(Chang et al: Nat Genet, Okumoto et al: Mol Cell Biol)

１９９７～８　PEX1が1群の病因であることが報告された。
(Reuber et al: Nat Genet, Tamura et al: Proc Natl Acad Sci USA)

１９９８　PEX10がB群の病因であることが報告された。
(Warren et al: Am J Hum Genet, Okumoto et al, Hum Mol Genet)

１９９８　ペルオキシソーム欠損症軽症型において温度感受性現象を有することが発見された。
(Imamura et al: Am J Hum Genet, Imamura et al, Hum Mol Genet)

１９９８～９　PEX16がD群の病因であることが報告された。
(Honsho et al: Am J Hum Genet, South et al, J Cell Biol)

１９９９　PEX19がJ群の病因であることが報告された。
(Matsuzono et al: Proc Natl Acad Sci USA)

１９９９　H群の病因がPEX13であることが解明され、その軽症型患者のミスセンス変異が温度感受性を呈することが報告された。(Shimozawa et al: Hum Mol Genet)

２０００　PEX3がG群の病因であることが報告され、１２の相補性群のうち１１群までその病因遺伝子が同定された。(Shimozawa et al: Hum Mol Genet)

２００３　本邦におけるペルオキシソーム欠損症全患者をまとめ、最大の共通変異であるPEX10遺伝子の２塩基欠失が日本人創始者変異である可能性を示唆した。
(Shimozawa et al: Am J Med Genet)

２００４　ペルオキシソーム欠損症で１３番目の相補性群となるPEX14遺伝子異常患者の存在を明らかにした。(Shimozawa et al: Hum Mutat)

（２）研究成果の総括（平成15、16年度）

本研究はペルオキシソーム欠損症の遺伝子レベルでの病因・病態ならびに温度感受性現象の解明について検討し、その成果を以下に要約し、報告書 A～Hを掲載した。

1）　本邦における全ペルオキシソーム欠損症患者を臨床・遺伝・疫学的に検討し、最大共通変異であるPEX10遺伝子の２塩基欠失が日本人創始者変異である可能性を示唆した。　（報告 A）

2）　ペルオキシソーム欠損症A群の病因遺伝子PEX26をクローニングして、患者における変異解析を行い、病因であることを明らかにした。　（報告 B）

3）　GC/MSを用いた血清脂肪酸一斉分析を行うことにより極長鎖脂肪酸、フィタン酸、プラスマローゲン等の代謝異常を検出し、ペルオキシソーム欠損症をはじめとしたペルオキシソーム病の診断システムを確立した。　（報告 C）

4）　ペルオキシソーム膜タンパクの抗体を用いたプロテオーム解析により、新規ペルオキシソームタンパクであるLON proteaseを発見し、その局在や機能を解析した。　（報告 D）

5）　F群ペルオキシソーム欠損症患者におけるPEX2遺伝子変異を解析し、新規の変異を同定した。（報告 E）

6）　マウス小脳の神経細胞における発生成長に伴うペルオキシソームの局在の変化を培養細胞系と組織化学的に明らかにした。　（報告 F）

7）　ペルオキシソーム欠損症１３番目の新規相補性群の存在を明らかにして、その病因がPEX14遺伝子異常にあることを解明した。　（報告 G）

8）　最も頻度の高いペルオキシソーム病であるadrenoleukodystrophyの患者細胞にフラボノイド誘導体を添付することにより極長鎖脂肪酸代謝異常を正常化させ、新たな治療法開発の可能性を示唆した。　（報告 H）

以上の研究は平成15、16年度科学研究費補助金（基盤研究(Ｃ２)）によって行われた。本研究の成果は国内におけるペルオキシソームの基礎的研究の中心である姫路工業大学理学部大隅隆教授、九州大学理学部藤木幸夫教授、富山医科薬科大学薬学部今中常雄教授をはじめ国内外の研究施設ならびに本学各研究者の惜しみない協力によるところが大きい。また、本研究の推進にあたり、貴重な御助言をいただいた鈴木康之教授、折居忠夫教授、近藤直実教授の諸先生方に心より深謝いたします。