

# 脳腱黄色腫症の遺伝子解析とケノデオキシコール酸による治療効果に関する研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/15708">http://hdl.handle.net/2297/15708</a>

学位授与番号	医博甲第1524号		
学位授与年月日	平成14年3月31日		
氏名	野末 剛		
学位論文題目	脳髄黄色腫症の遺伝子解析とケノデオキシコール酸による治療効果に関する研究		
論文審査委員	主査	教授	馬 淵 宏
	副査	教授	小 林 健 一
		教授	中 尾 眞 二

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

脳髄黄色腫症 (cerebrotendinous xanthomatosis, CTX) は、知能低下、錐体路症状、小脳症状などの進行性神経障害、アキレス腱黄色腫および若年性白内障、若年性動脈硬化症などにより特徴づけられる常染色体劣性遺伝性疾患で、本邦では現在までに 55 例の報告しかない。CTX では胆汁酸合成経路における 27-hydroxylase が欠損しているため、ケノデオキシコール酸 (chenodeoxycholic acid, CDCA) の合成が行われず、コレスタノールや胆汁アルコールが過剰に生成される。さらに胆汁酸プールが減少するため、コレステロール合成経路、胆汁酸合成経路の律速酵素に対するフィードバックが減少し、代謝障害はさらに助長され、脳組織や黄色腫部位にコレスタノールが蓄積する疾患である。今回、日本人 CTX 患者 2 症例の 27-hydroxylase 遺伝子の解析を行い、CDCA による治療効果を検討した。対象者の末梢白血球より分離した高分子 DNA を用いて、PCR により DNA 断片を増幅させ、PCR 一本鎖構成体多型 (PCR-single strand conformational polymorphism, PCR-SSCP) 法および直接塩基配列決定法 (direct sequencing) を用いて遺伝子変異の確定を行った。明らかとなった遺伝子変異については、PCR 制限酵素切断多型 (PCR-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP) 法により遺伝子変異の確認を行った。2 症例に対して CDCA (600mg/日) を投与し、4 週後にその効果について検討を行い以下の結果を得た。

1. 日本人 CTX 患者 2 症例に対し、原因遺伝子である 27-hydroxylase 遺伝子の解析を行い、Arg104Gln, Arg441Gln, Arg441Trp を見い出した。Arg104Gln はこれまでに報告がなく、新しい変異と考えられた。

2. 2 症例ともに CDCA 投与前後で血清コレスタノール値、頭部 MRI 所見は不変であったが、CDCA 投与 4 週後、脳波の改善、痴呆の改善、神経症状の改善を認めた。本症に対する CDCA による治療は、検査所見の改善以前に中枢神経系の機能的改善をもたらす可能性が示唆された。

本論文は CTX の原因遺伝子の異常を解析し、本症に対する CDCA による治療効果を明らかにしたものであり、今後の CTX 研究ならびに胆汁酸合成経路の研究に貢献する業績であると評価される。