

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1064 号	氏 名	封 玉 瑤
論文審査担当者	主 査 山 田 充 彦 副 査 菅 野 祐 幸・樋 口 京 一		
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>極長鎖脂肪酸アシル CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症は常染色体劣性遺伝疾患である。VLCAD 蛋白がほとんど存在しない severe type では多種の臓器や組織における脂肪蓄積・肝機能障害・心機能障害・横紋筋機能低下・意識消失発作などを高頻度に呈する特徴がある。蓄積した中性脂肪に混在する長鎖脂肪酸由来の毒性（カルボン酸毒性・界面活性剤作用）による細胞死により障害が惹起されると想定されてきた。核内受容体 PPAR は脂肪消費臓器における中性脂肪代謝のマスターレギュレーターの一つであり、VLCAD 欠損症の病態変化との関連を研究する発想に至った。VLCAD 欠損症患者 6 名の皮膚由来線維芽細胞を継代培養し、細胞内の遊離脂肪酸含量・PPAR 活性化・PPAR 標的遺伝子産物（脂肪酸代謝関連酵素）の蛋白および mRNA 発現変化・オクタノイル CoA 脱水素反応活性などを定法に従って測定した。また、スフィンゴ脂質合成系へのパルミトイル CoA 供給の増加が想定され、かつ、2 種の PPAR 標的遺伝子産物が律速酵素と考えられるスルファチド代謝関連酵素群の mRNA 発現変化を RT-PCR 法にて測定した。スルファチド含量およびスフィンゴイド組成を MALDI-TOF MS 法にて調べた。</p> <p>その結果、以下の成績を得た。</p> <ol style="list-style-type: none">1. VLCAD 欠損細胞に遊離脂肪酸蓄積が検出された。2. VLCAD 欠損細胞において PPARα活性化が生じ、PPARα標的遺伝子産物である 3 種の脂肪酸代謝系酵素の発現増加が認められた。3. VLCAD 欠損細胞において、PPARα標的遺伝子産物である 2 種のスルファチド合成酵素の発現増加が認められた。4. VLCAD 欠損細胞において、スルファチド含量が有意に増加した。 <p>以上より、VLCAD 欠損細胞において、PPARα活性化を介する脂肪酸分解能の増加は脂肪酸毒性の減少をもたらすことが示唆された。また、PPARα活性化を介するスルファチド合成の増加は硫酸毒性の減少をもたらすことが示唆された。これらの結果から、簡便な治療法の可能性が提示された。従って、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			