PLP1 関連疾患

(*PLP1*-Related Disorders)

[Pelizaeus-Merzbacher Disease, Spastic Paraplegia 2]

Gene Review 著者: James Y Garbern, MD, PhD, Grace M Hobson, PhD
日本語訳者: 窪田美穂　（ボランティア翻訳者）、櫻井晃洋　（信州大学医学部附属病院遺伝子診療部）
Gene Review 最終更新日: 2010.3.16　日本語訳最終更新日: 2012.11.23

原文　PLP1-Related Disorders

要約

疾患の特徴

PLP1 関連中枢神経系ミエリン形成障害の表現型は，ペリツェウス・メルツバッハー病（PMD）から痙性対麻痺 2 型（SPG）まで多岐にわたる．PMD の典型症例は，乳児期，もしくは小児期早期に，眼振，筋緊張低下，および認知障害を伴って発症する．こうした症状は進行して重度の痙縮と運動失調を呈する．寿命は短縮する．SPG2 の症状は痙性不全対麻痺であるが，中枢神経症状を伴う場合もあれば伴わない場合もあり，通常，寿命は短縮しない．表現型は家系内でもばらつきがあるが，通常，同一家系内の徴候にはかなりの一貫性がみられる．女性保因者が軽度から中等度の疾患徴候を示すことがある．

診断･検査

PLP1 関連疾患の臨床診断は，典型的な神経学的所見や X 連鎖性の遺伝形式に基づいて行われる．また，広汎なミエリン異常を呈する MRI 所見に基づいて診断されることも多い．PLP1 遺伝子の分子遺伝学的検査は臨床的に行われている．

臨床的マネジメント

症状の治療：神経内科，内科，整形外科，呼吸器科，胃腸科の専門家からなるチーム医療を行うべきである．治療としては，重度の嚥下障害を呈する患者には胃瘻を造設する．発作には抗てんかん薬を投与する．痙縮には，理学療法，運動，薬物療法（バクロフェン，ジアゼパム，チザニジン，ボツリヌス毒素），装具などによる定期的な管理を行う．また，関節拘縮には手術を行う．脊柱側弯症を有する患者には，車椅子の座席を患者にあったものにしたり，理学療法を行ったりすることも有効である．重症例では手術が必要となることがある．一般には，特別な教育や評価が必要であり，コミュニケーション支援機器が有益である．

続発的合併症の予防：脊柱側弯症の予防には，車椅子の座席を患者にあったものとしたり，理学療法を行ったりするとよい．

経過観察：小児期には半年から 1 年に 1 回，神経内科的評価と理学的評価を行い，発達速度や，痙縮，整形外科的合併症への経過観察を行う．

遺伝カウンセリング

PLP1 関連疾患の遺伝形式は X 連鎖性である．新生突然変異が報告されている．PMD の表現型を有する男性は妊孕力がない．SPG2 の表現型を有する男性には妊孕力を認めることがある．男性発端者の娘は全員が保因者となるが，息子は変異を受け継がない．女性保因者の息子は 50%の確率で変異を受け継ぎ発症する．女性保因者の娘は 50%の確率で保因者となる．リスクのある血縁者の保因者診断と，リスクの高い妊娠に対する出生前診断は，家系内の PML1 遺伝子の病原性遺伝子変異が同定されていれば可能である．

診断

臨床診断

PLP1 関連疾患は，ペリツェウス・メルツバッハー病（PMD）から痙性不全対麻痺 2 型（SPG）までを含み，幅の広い神経内科学的所見を呈する．表現型は家系内でもばらつきがあるが，通常，同一家系内の徴候にはかなりの一貫性がみられる．

Boulloche & Aicardi [1986]，Hodes et al [1993]，および Cailloux et al [2000]は，各自が実施した調査における PMD 患者の臨床徴候をまとめている．この疾患に含まれる表現型を明確な症候群にわけて厳密に分類することは不可能であるが，医学論文で多く用いられている病名を用いてまとめられている（表 1）．

表 1．PLP1 関連疾患の範囲

表現型	発症年齢	神経学的所見	歩行	会話	死亡年齢
重度「先天性」PMD	新生児期	出生時の眼振・咽頭筋力低下・喘鳴・筋緊張低下・重度痙縮±発作・認知障害	歩行不能	なし．しかし，非言語的コミュニケーションや会話への理解は可能である．	乳児期から 20 歳代まで．
古典的 PMD	生後 5 年間	生後 2 カ月間の眼振・初発症状としての筋緊張低下・痙性四肢不全麻痺・運動失調性のよろめき±ジストニー, アテトーゼ・認知障害	歩行可能となる場合でも介助が必要．小児期／青年期に歩行不能となる．	通常会話可能	20 歳代から 60 歳代
機能喪失型の PLP1 null 症候群	生後 5 年間	眼振なし・軽度の痙性四肢不全麻痺・運動失調・末梢性ニューロパチー・軽度から中等度の認知障害	歩行可能	会話可能であるが，通常，青年期以降に悪化	40 歳代から 60 歳代
複合型痙性不全対麻痺（SPG2）	生後 5 年間	眼振・運動失調・自律神経失調症 1・痙性歩行・認知障害はわずか，もしくはなし．	歩行可能	会話可能	30 歳代から 60 歳代
純粋型痙性不全対麻痺（SPG2）	通常生後 5 年間．20 歳代から 30 歳代の場合もある．	自律神経失調症[1]・痙性歩行・認知障害なし	歩行可能	会話可能	正常

1. 神経因性膀胱

画像検査

磁気共鳴画像（MRI）．中枢神経症状を有する患者の診断には，磁気共鳴画像（MRI）が最も有益である [Nezu et al 1998]

- **PMD．**PMD の表現型を有するほぼすべての患児はびまん性白質脳症を発症する．この白質脳症は，T2 強調画像もしくは流体減衰反転回復（フレア）画像で最も明瞭に描出される．このような画像では，左右の大脳半球，小脳，脳幹の中枢神経系白質で広汎な高信号領域を認める．大多数の小児では白質容量が減少しており，脳梁の菲薄化や髄鞘形成の全般的な減少という形で容易に

観察できる[Plecko et al 2003].

髄鞘形成の大半は生後 2 年までにおこるため，子どもが少なくとも 1，2 歳になるまでは，MRI の T2 強調画像に確定的な異常を認めることができない．しかし，正常な場合，新生期に橋部や小脳において髄鞘形成に関連した T1 信号や T2 信号の変化が現れ，3 月齢では内包後脚，脳梁膨大部，視放線において髄鞘形成を示す所見を認める[Barkovich 2005]．初期にこのような変化がみられない場合は，PMD，もしくはその他の脱髄病変を考慮すべきである．

- **SPG2 型.** SPG2 型患者では MRI 画像の異常はそれほど重度でなく，T2 強調画像で斑状病変や，より広汎な白質脳症が示されることがある[Hodes et al 1999].

磁気共鳴検査（MRS）. 磁気共鳴検査（MRS）では，とりわけ機能喪失型の PLP1 null 症候群患者において，白質内の N-アセチルアスパラギン酸（NAA）値の減少を認めることがある[Bonavita et al 2001, Garbern & Hobson 2002, Plecko et al 2003]．対照的に，PLP1 遺伝子重複型では白質内の NAA 値が増加することがあり，カナバン病と誤診されることがある[Takanashi et al 2002]．PLP1 遺伝子重複型では，代謝産物異常が NAA だけでなくグルタミン，イノシトール，クレアチンの値の上昇で現れることが特徴的であり，この特徴は PMD をその他の白質ジストロフィーや脱髄疾患と鑑別する際に有益なことがある[Hanefeld et al 2005].

検査

細胞遺伝学的検査. 通常の細胞遺伝学的検査では，PMD の臨床徴候を呈する患者の 1%未満に X 染色体の腕内重複，もしくはより複雑な再構成を認める[Hodes et al 2000].

分子遺伝学的検査

GeneReviews は，分子遺伝学的検査について，その検査が米国 CLIA の承認を受けた研究機関もしくは米国以外の臨床研究機関によって GeneTests Laboratory Directory に掲載されている場合に限り，臨床的に実施可能であるとする． GeneTests は研究機関から提出された情報を検証しないし，研究機関の承認状態もしくは実施結果を保証しない．情報を検証するためには，医師は直接それぞれの研究機関と連絡をとらなければならない．—編集者注.

遺伝子

PLP1 関連疾患は、PLP1 遺伝子の変異によってもたらされる。

臨床検査

注：PLP1 遺伝子は約 20 kbp ほどの長さであるが，FISH 法で用いられるプローブは通常，極めて長く（40 kbp），PLP1 遺伝子以外の配列も含まれているため，FISH 検査で PLP1 遺伝子の重複だと考えられたものが，実際は PLP1 遺伝子自身は含まれない隣接領域での重複である可能性もある[Lee et al 2006]．このため，典型的な PLP1 関連疾患の臨床症状が現れている場合には，（PLP1 遺伝子の隣接領域に対する発現量測定ではなく），PLP1 遺伝子そのものに対する発現量測定を行うべきである．

PLP1 遺伝子発現量の変化はアレイ CGH 法により検出できるが，PCR 検査を用いた場合と同様，アレイ CGH 法では重複した PLP1 遺伝子の転座や隣接領域以外で生じた挿入は同定できない．長い DNA プローブ（BAC アレイなど）を用いたアレイ CGH 法では，FISH 法と同様，偽陽性や偽陰性が出ることがあるが，これらの方法と比べるとオリゴヌクレオチド・アレイを用いたアレイ CGH 法は，感度と特異度が高いことが多い．しかし，アレイ CGH 法で陽性結果が出た場合の確証には PCR 法を用いた解析を用いるべきである．

- **重複．** 遺伝子の量的変化の多くは、典型的には PLP1 遺伝子全体を含む Xq22 におけるタンデム重複である。まれに X 染色体 q22 から離れた部位に重複領域が挿入されることがある．このような挿入として，X 染色体 p22，X 染色体 q28[Woodward et al 1998a, Hodes et al 2000]，19 番染色体長腕テロメア[Inoue et al 2002a]，および Y 染色体[Woodward et al 2005]の 4 つが報告されている．

- **欠失.** PLP1 遺伝子全体の欠失は PMD の表現型を有する患者の 2%未満で生じている[Raskind et al 1991; Boespflug-Tanguy et al 1994; Inoue et al 2002a; Shaffer，未発表の観察所見]．Inoue et al [2002a]は，これまで PLP1 遺伝子欠失を有するといわれた患者において，PLP1 遺伝子の欠失だけでなく，欠失の連結部により遠位の X 染色体の一部分が逆位挿入された複雑な再構成を持つ患者を報告した．また，この患者には PLP1 遺伝子の 3'領域の重複もみられた[Hobson et al 2002b, Lee et al 2007]．部分的な PLP1 遺伝子の欠失例も報告されている．

- **位置効果による再構成．** PMD と SPG2 のごく一部は，位置効果による再構成（遺伝子を異種調節要素の制御下におく染色体再構成）から説明できるように思われる．
    - 従来の染色体解析を用いて PLP1 遺伝子近傍であるが PLP1 遺伝子自体を含まない X 染色体の切断部付近で逆位（70 kbp）が同定された小児における PMD 様症候群の解釈として，位置効果によって PLP1 遺伝子の発現調節に異常が生じ可能性が指摘されている[Muncke et al 2004]．

- FISH 解析で同定された，PLP1 遺伝子を含まない隣接領域の重複の位置効果により，痙性対麻痺を有する 1 人の男性に神経症状が生じたと考えられた[Lee et al 2006].

表 2．PLP1 関連疾患に対する分子遺伝学的検査

遺伝子 [1]	検査方法	検出変異 [2]	検査方法ごとの変異検出率 [3]		検査の利用
			罹患者男性	保因者女性	
PLP1	FISH 法や欠失／重複解析 [4,5]	欠失／重複	50[6]%	50～75%	臨床
	シークエンス解析 [7]	配列変異体	30%[8]	脚注 9 を参照	Testing

1. Table A.参照。
2. 遺伝子座変異の分子遺伝学的情報を参照。
3. 検査方法の変異検出力とは，当該遺伝子に対する検出力である．PLP1 関連疾患に一致する臨床所見を有する男性の約 20%では PLP1 遺伝子内に変異が同定されないことから，解析される遺伝子領域ではないはるか上流，もしくは下流にある領域や，イントロンで変異が生じていることがうかがえる．
4. ゲノム DNA に対するシークエンス解析での解析が容易でない欠失／重複を検出する検査．定量 PCR，リアルタイム PCR，MLPA（多重連鎖反応依存性プローブ増幅）法，アレイ CGH 法などのさまざまな方法を用いることができる．
5. 報告されている方法には、Gao et al [2005], Regis et al [2005], Wolf et al [2005], Combes et al [2006], Warshawsky et al [2006]がある。
6. 様々なサイズでの遺伝子発現量の変化が少なくとも 50%の PLP1 関連疾患の男性患者でみられる　[Sistermans et al 1998, Inoue et al 1999]。
7. シークエンス解析で検出される変異は，遺伝子内の欠失や挿入，ミスセンス変異，ナンセンス変異，スプライス部位の変異などである．典型的には、エクソンもしくは全遺伝子欠失/重複は検出されない。シークエンス解析の結果を解釈する際にはここをクリック。
8. ほとんどの点変異ではミスセンス変異もしくはフレームシフト変異がおきることとなるが、それぞれのエクソン全体よりも小さい欠失や挿入と同様に、スプライス変異もまたおこりうる [Sistermans et al 1998, Hobson et al 2000, Hobson et al 2002a, Hubner et al 2005, Hobson et al 2006, Wang et al 2006]。シークエンス解析は一般的に、PLP1 遺伝子重複が検出されなかったときに行われる。しかし、シークエンス解析に先立って PCR 増幅をおこなうことで、罹患男性におけるエクソン領域もしくは全遺伝子の欠失を推定することができる。
9. ゲノム DNA のシークエンス解析では、保因者女性での(複数の)エクソンもしくは全遺伝子欠失を検出することはできない。

1.

検査結果の解釈

臨床所見が PLP1-関連疾患と合致する男性患者の約 20%は、PLP1 遺伝子での同定可能な変異を持っていない。このことは、かなずしも常には解析されない領域で変異が起きていることを示唆している（たとえば、もっと上流もしくは下流の領域やイントロン領域など）。もしくは、PLP1 関連疾患と臨床症状のよく似た異なる疾患である可能性がある。

検査手順

発端者の診断目的

1.

PLP1 遺伝子の欠失/重複を検査する．マイクロアレイ染色体検査や他の定量的な分子学的検査では、コピー数変異を検出する感度や特異度が高い．　2.もし欠失/重複解析の際に

a.臨床的に高い確率で罹患者と思われる患者にコピー数変化を検出した時には、直接の重複なのか挿入によるものか確かめるために、間期核 FISH を行う。間期核 FISH では、時折みられる、重複が異なる遺伝子座に挿入されている場合を同定することができる。また、重複の体細胞モザイクについても同定することができる。

Note:FISH プローブは通常かなりサイズが大きく(>40kbp)約 20kbp の PLP1 遺伝子の領域外の配列を含むので、FISH 検査で PLP1 重複の可能性は示すことができるが、実際には PLP1 遺伝子自体を含まない PLP1 遺伝子隣接領域の重複を検出することになる[Lee et al 2006]。そのため、もし臨床的に典型的な PLP1 関連疾患と考えられるなら、隣接配列ではなく PLP1 遺伝子の遺伝子発現量を調べる検査を行うべきである。

b.重複や欠失が同定できなければ、PLP1 配列解析を行う。

保因者女性の確定.

保因者女性を確定する場合には，家系内で病因となっている遺伝子変異が予め同定されていて、その家系特異的変異を検出する必要がある.

もし罹患者男性への検査ができなければ

1.欠失/重複を検出する方法を用いて解析を行う.

2.

欠失もしくは重複が同定されない場合，シークエンス解析を行う.

出生前診断と着床前診断（PGD）. リスクのある妊娠に対する出生前診断と着床前診断（PGD）に際しては，家系内で病因となっている遺伝子変異が予め同定されていなければならない.

注：GeneTests Laboratory Directory に掲載されている検査機関で検査が臨床的に検査が行われている場合に限り，臨床的に実施されているとするのが GeneReviews の方針である．こうした掲載には著者，編集者，査読者の意向は必ずしも反映されていない.

遺伝的に関連のある疾患

PLP1 遺伝子変異に関連する表現型は，本疾患以外に存在しない.

臨床像

自然経過

ペリツェウス・メルツバッハー病（PMD）と X 連鎖性痙性対麻痺 2 型（SPG2）は，PLP1 遺伝子の変異から生じる臨床像の両極に位置している．PLP1 遺伝子変異により中枢神経系の髄鞘形成に異常が生じる．同一家系内に PMD に罹患した男性と SPG2 に罹患した男性が観察されている[Hodes et al 1993, Sistermans et al 1998].

重度，もしくは「先天型」の PMD. 重度，もしくは「先天型」の PMD の発症は出生時，もしくは生後数週間以内である．このような症例では振子様眼振，筋緊張低下，咽頭脱力，および喘鳴を認める．罹患した乳児には痙攣が生じることがあり，運動障害は重度である.

その後，重度 PMD の患児は低身長となり，体重はあまり増えない．筋緊張低下は後に四肢の痙性四肢麻痺に進展するが，極めて重度となる場合が多い．患児は歩行不能であり，上肢をうまく使えないままである．言語表現は極めて限られているが，理解力が優れていることもある．嚥下困難のため経管栄養が必要となることがある.

乳児期，もしくは小児期に死亡することもあるが，多くの場合，誤嚥によるものである．注意深いケアを行えば，20 歳代以降まで生存することもある．

古典型 PMD. 古典型 PMD は，Pelizaeus [1885]と Merzbacher [1910]によって初めて報告された．古典型 PMD の罹患者男性には眼振が生じることが多いが，生後数カ月まで認識されないこともある．眼振が生じない場合もまれにある．患児には筋緊張低下を認め，4 歳までにふらつき（頭頸部の振戦），運動失調，痙性四肢不全麻痺が生じる．何らかの目的を持った両腕の随意運動がみられることが多い．後天性の場合，歩行には通常，杖や歩行器などの支援機器が必要となるが，小児後期や青年期に痙性が悪化すると，一般に歩行不能となる．

認知障害もみられるが，重症度の高い患児ほどには悪化せず，言語能力と会話能力の発達がみられることが多い．ジストニア姿勢やアテトーゼのような錐体外路障害が生じることがある．

50 歳代や 60 歳代までの生存が報告されている．

移行型. 発症時は中等度であるが，先天性 PMD や古典型 PMD の重症度となる移行型もみられる．

機能喪失型の *PLP1* null 症候群. 眼振を認めず，主に両下肢を侵す比較的軽度の痙性四肢不全麻痺と，運動失調と，軽度の多発性脱髄性末梢性ニューロパチーを伴う場合，機能喪失型の PLP1 null 症候群とされる．PLP1 null 症候群の患者では，一般に古典型 PMD 患者と比較して歩行機能は良好であるが，磁気共鳴分光法から推定される軸索変性のため，進行が速くなる．軸索変性は白質内 N-アセチルアスパラギン酸（NAA）の減少によって示される[Garbern et al 2002].

複合型痙性不全対麻痺（SPG2）. 複合型痙性不全対麻痺（SPG2）では，自律神経失調症（神経因性膀胱など），運動失調，眼振がみられる場合が多い．複合型痙性対麻痺と比較的軽度の PMD（PLP1 null 症候群など）を客観的基準で明確に区別することはできない．

純粋型痙性不全対麻痺（SPG2）. 定義上，このほかの顕著な CNS 徴候を認めない痙性不全対麻痺（SPG2）を純粋型とするが，神経因性膀胱などの自律神経失調症が生じることもある．寿命は正常である．

SPG2 の男性患者には妊孕能があるが，PMD の男性患者にはない．

神経生理学的検査

視覚，聴覚，体性感覚による誘発電位検査では，それぞれの感覚モダリティの潜時は末梢側で正常～正常付近であるが，中枢側では重度の延長，もしくは消失する．

PLP1 遺伝子の機能喪失型アレルや，PMP1 特異的領域に影響を及ぼす変異や，幾つかのスプライス部位変異を有する家系を除き[Shy et al 2003, Vaurs-Barrie`re et al 2003]，末梢神経伝導速度は正常である．末梢性ニューロパチーを認める場合には中枢神経系障害と比較して軽度であり，伝導速度が軽度に遅延する．伝導速度は手首や肘など，肢の圧迫されやすい部位で顕著に遅延することがある．

ヘテロ接合体. PLP1 変異を有する女性では，症状が現れる場合と現れない場合がある．重度の罹患男性のいる家系ではヘテロ接合体の女性に PLP1 関連疾患の臨床症状が生じにくいのに比べて，軽度の罹患男性のいる家系ではヘテロ接合体の女性に症状が生じやすいことが幾つかの治験で観察された[Sivakumar et al 1999, Hurst et al 2006]．このため，男性での症状の重症度と，ヘテロ接合体の女性での神経症状の生じやすさには逆相関が存在する．

ヘテロ接合体の女性が神経学的徴候を発症するリスクは，家系内の罹患者男性が PLP1 null 症候群である場合が最も高く，その次に罹患男性が SPG2 症候群である場合となっている[Hurst et al 2006]．神経学的徴候の発症リスクが最も低いのは，PLP1 重複のヘテロ接合体を有する場合であり，このような場合には通常，軽症のほうにかたよった X 染色体の不活化を認める[Woodward et al 2000].

以下の解釈がなされている．

- 重症の表現型に関連するアレルは，小児初期に乏突起膠細胞（中枢神経系でミエリンを作り出す細胞）のアポトーシス（細胞死）を生じさせる．ヘテロ接合体の女性では，不活化されていない X 染色体上の PLP1 遺伝子の変異アレルを発現している乏突起膠細胞は生後まもなくアポトーシスを受けるが，そのうち，不活化されていない X 染色体上に PLP1 遺伝子の正常なアレルを発現している乏突起膠細胞によって置き換えられていく．このため，重症型の PLP1 変異をもつ女性は，（その他の X 連鎖性劣性疾患と同様），正常な PLP1 アレルを有する X 染色体の方が不活化されてしまうことから神経学的徴候が生じたり，（変異 PLP1 を発現している乏突起膠細胞が存在する間に）一過性の徴候が生じることがあるが，変性を生じさせる乏突起膠細胞が正常な PLP1 アレルを発現した乏突起膠細胞に置き換わってゆくにつれて，徴候は軽減する[Inoue et al 2001].
- 男性では，軽度の表現型に関連するアレルは，乏突起膠細胞のアポトーシスを生じさせない．ヘテロ接合体の女性では，異常な乏突起膠細胞が残存して神経学的徴候が生じることがある[Sivakumar et al 1999].

Hurst et al [2006]は SPG2，もしくは PMD を有する家系を解析し，罹患男性の表現型の重症度と，ヘテロ接合体の血縁者との間にみられる逆相関に対して，統計的な裏付けを見出した．こうした観察は遺伝カウンセリングに際して重要な意義を持っており，この点については「血縁者のリスク」，「男性発端者の同胞」の項で議論する．

症状が現れているヘテロ接合体が発端者であることは少なく，罹患者男性の血縁者を調べていくうちに同定される．

遺伝子型と臨床型の関連

遺伝子型と臨床型の関連が存在する場合がある．

重複を有する患者のほとんどが古典型 PMD となるが，なかには先天性 PMD に分類される者もおり，PLP1 遺伝子座のコピー数が 3 つ以上である場合もある[Wolf et al 2005]．重複の程度や，切断点や再挿入部位はさまざまであり，ここから臨床像の多様さが説明されると考えられる．多様性を生じさせると考えられるこのほかの原因には，患者の遺伝的背景なども挙げられる．

最重度の臨床症状を生じさせるのは，通常，ミスセンス変異（非保存的アミノ酸置換）やその他の PLP 遺伝子の点変異や挿入欠失である．

重症度の低い痙性対麻痺症候群の原因として最多なものは，蛋白構造のうちそれほど重要でないと考えられる部位での保存的アミノ酸置換である．これらの変異部位からアミノ酸の位置と臨床型との間に明瞭な相関関係が示されるわけではない．しかし，アミノ酸残基 117-151 によってコードされる PLP1 遺伝子の特異的部位における変異によって，重症度が低下する傾向がある[Cailloux et al 2000]．

これまで PMD は中枢神経系に限った疾患であるとみなされていたが，PLP1 遺伝子の欠失などの機能喪失型変異[Raskind et al 1991]や，フレームシフト変異，および開始コドンに影響を及ぼすミスセンス変異を有する患者では，比較的軽度の脱髄性の末梢性ニューロパチーが生じることから，ミエリンプロテオリピド蛋白質（PLP）や DM20（選択的スプライシングによる転写産物，以下の段落を参照のこと）が中枢神経系と同様に末梢神経系でも機能していることが示された．さらに，機能喪失型の表現型では，典型的な PMD における表現型と比べると，中枢神経系徴候の重症度は低くなる．機能喪失型の表現型では，主要な運動系と感覚系の中枢神経経路における長さ依存性の変性と，大脳白質での N-アセチルアスパラギン酸の減少との間に相関がみられる．

PLP1 遺伝子は 2 種類の大きな選択的スプライシング転写物をコードしている．すなわち，完全長の遺伝子によってコードされるミエリンプロテオリピド蛋白質（PLP1）と，117～151 の残基をコードする PLP1 特異的ドメインをもたない DM20 である．末梢性ニューロパチーは比較的軽度の中枢神経系障害と同様，PLP1 特異的領域のみに影響を与える変異から生じる[Shy et al 2003]．中枢神経系の障害は，機能喪失型の患者でみられるよりも軽症となることがある．

浸透率

PLP1 遺伝子変異は，男性において完全な浸透度を示す．PLP1 はげっ歯類からヒトに至るまでアミノ酸配列が完全に保存されていることから，正常配列からの変異はどのようなものであれ有害である可能性が示されている．

表現促進現象

PLP1 遺伝子変異に関しては，表現促進現象の報告はない．

病名

Perizaeus-Merzbacher 病は、ズダン親和性白質ジストロフィーとしても知られている。

プロテオリピド蛋白 1 はこれまでプロテオリピド蛋白と呼ばれていた．主に消化管に類似した遺伝子が発現していることがわかってから，番号がつけられるようになった．

1 番目のメチオニンは翻訳後に切断されるため，以前の文献では通常，アミノ酸番号が 2 番目のコドンでコードされるグリシンから始まっていることに注意すること．

頻度

米国では，全人口における PML の有病率は約 20～50 万人に 1 人と推定されている．

ドイツにおける白質ジストロフィーの調査では，PMD の発症率は 10 万件の生児出産のうち約 0.13 件であった[Heim et al 1997]．

Seeman et al [2003]らは，チェコ共和国において 9 万人の生児出産のうち 1 人に PLP1 遺伝子の変異が検出されたと報告した．これはチェコ共和国特有の状況を反映していると思われるが，PMD の有病率は一般に認識されているよりも高い可能性があることが示されている．

鑑別診断

本稿で扱われる疾患に対する遺伝学的検査の実施可能性に関する最新情報は，GeneTests Laboratory Directory を参照のこと．—編集者注．

PLP1 関連疾患の患者は，初診時に脳性麻痺や非進行性脳症と診断されることが多い．

ペリツェウス・メルツバッハー病（PMD）．とりわけ X 連鎖性疾患の家族歴がある場合，2 歳までに生じる眼振，筋緊張低下の初発症状，および脳 MRI での白質異常（内包後脚，中小脳脚と上小脳脚，および内側毛帯と外側毛帯での異常信号など．正常な新生児では，これらはすべて髄鞘化している）が併発していれば，PMD の診断を疑うべきである．神経画像によって同定される白質の遺伝性疾患をもつ児に対する最近の調査では、7.4%が PMD に罹患しており、2 番目に多い白質ジストロフィーであった[Bronkowsky et al 2010]。このことは、PMD が比較的よくみられる疾患であることを示唆している。

PLP1 関連疾患に一致する臨床所見を有する男性患者の約 20%では，PLP1 遺伝子変異が同定できない．臨床検査で解析が行われない非コード領域にある PLP1 遺伝子変異が発症原因の場合もあるが，別の遺伝子座が原因で類似の臨床症状が生じていることもある．最近，SLC16A2（別名：MCT8）遺伝子の変異によっても，新生児期の筋緊張低下，眼振，発達遅滞，および広汎な低髄鞘化を呈する X 連鎖性症候群が生じることが示された[Vaurs-Barrie`re et al 2009]．「MCT8 変異による甲状腺ホルモン輸送障害」を参照のこと．

FAM126A（別名：HYCC1，HCC，DRCTNNB1A）遺伝子の変異から，先天性白内障，発達遅滞，びまん性の白質ジストロフィーを伴う緩徐進行性の運動失調，脱髄性末梢性ニューロパチーを呈する常染色体劣性の症候群が発症する．このような場合，白質ジストロフィーが生じる領域では，T2 強調画像での高信号域と T1 強調画像での低信号域が描出され，（このような領域における水分含有量の増加が示されている）[Biancheri et al 2007].

コネキシン 46.6 をコードする GJC2（旧名：GJA12）遺伝子の変異により，早発性の眼振，運動機能の発達遅滞，運動失調，進行性痙縮，部分発作，軽度末梢性ニューロパチー，びまん性白質ジストロフィーを示す MRI 所見を特徴とする常染色体劣性症候群が生じることがわかった[Uhlenberg et al 2004, Bugiani et al 2006, Orthmann-Murphy et al 2007, Salviati et al 2007, Wolf et al 2007,Henneke et al 2008, Sartori et al 2008, Ruf & Uhlenberg 2009].

このほか，イスラエルのベドウィン家系でも常染色体劣性症候群が報告されている．この重度 PMD に類似した症候群は，後天性小頭症との相関しており，HSPD1（旧名：HSP60）遺伝子変異により発症する[Magen et al 2008].

このほか，異染性白質ジストロフィー，X 連鎖性副腎白質ジストロフィー，クラッベ病，カナバン病などの白質ジストロフィーでは通常，眼振はみられず，MRI に病変の好発部位を認める．X 連鎖性副腎白質ジストロフィーでは後頭葉の白質，異染性白質ジストロフィーでは前頭葉の白質に病変が生じることが多い．こうした白質ジストロフィーでは，神経伝導速度（NCV）や誘発電位が異常となることが多い．中枢神経系の低髄鞘化／白質消失を伴う小児期の運動失調（CACH/VWM）は，運動失調，痙直など，さまざまな視神経萎縮を呈する常染色体劣性疾患である[Pronk et al 2006, Scali et al 2006, van der Knaap et al

2006]．表現型には亜急性の乳児型（発症年齢：1 歳未満），小児初期発症型（発症年齢：1～5 歳），小児後期／若年発症型（発症年齢：5～15 歳），成人発症型がある．

経過は慢性進行性であるが，発熱性疾患や頭部外傷後に急激に悪化することがある．CACH/VWM の診断は，臨床所見，頭部 MRI での特徴的な異常所見，および真核細胞翻訳開始因子（eIF2B）の 5 つのサブユニットをコードしている 5 つの遺伝子（EIF2B1, EIF2B2, EIF2B3, EIF2B4, and EIF2B5）のうち 1 つに変異が同定されることに基づいて行われる[Leegwater et al 2001].

アレキサンダー病は，グリア線維酸性タンパク質（GFAP）をコードする遺伝子の変異によって生じる常染色体優性疾患である[reviewed in Johnson 2002]．患者には発達遅滞，進行性の痙縮，認知障害，大頭症が現れる．MRI では特に前頭葉の白質において，T2 強調画像で高信号域が示されるが，脳室周囲には T1 強調画像での高信号と T2 強調画像での低信号がみられる[van der Knaap et al 2001].

メロシン欠損型先天性筋ジストロフィーの乳児では，大脳白質の T2 信号が顕著に増強する．重度の脱力と筋緊張低下を認めるが, 眼振はない場合, 医師はミオパチーを検討するべきである[Mercuri et al 1995].

進行性多発性硬化症に臨床像が類似している成人発症型の常染色体優性の白質ジストロフィーは，ラミン B1 をコードする LMNB1 遺伝子の重複によって生じることが示された[Padiath et al 2006].

PRPS1 遺伝子の変異によって生じるアーツ症候群は，重度の先天性感音難聴，若年発症型の筋緊張低下，運動発達の遅延，軽度から中等度の知的障害，運動失調，および感染リスクの増大を特徴とする X 連鎖性疾患である．視神経萎縮を除くすべての症状は，2 歳までに発症する．小児初期に末梢性ニューロパチーの徴候が現れる．MRI 画像に白質ジストロフィーを示す所見はみられない．アーツ症候群と報告された 2 家系の 15 人の少年のうち 12 人は，感染症を合併して 6 歳前に死亡した．保因者女性には，遅発性（20 歳以降）に難聴その他の症状が生じることがある．

サラ病（遊離シアル酸蓄積症）の患児には，筋緊張低下，眼振，運動機能や認知機能の発達遅延が生じることがある．PMD では発作が生じることが多くなるが，サラ病の患児では改善がみられることが多い．臨床症状の重症度は，小児期での死亡の多い永続的な四肢不全麻痺や言語獲得不能を呈する症例から，会話や歩行の開始遅延や軽度の知的障害を伴うが寿命は正常な相対的にみて軽度の症例まで，多岐にわたる．重症児の MRI では，T2 強調画像で必ず高信号を呈する白質に広汎な髄鞘形成異常がみられる．これよりも軽症児では，とりわけ脳室周囲で髄鞘形成が遅延する[Sonninen et al 1999].

先天性の末梢神経の髄鞘低形成，中枢神経の髄鞘形成不全，ワールデンブルグ－ヒルシュスプルング病を伴う症候群である PCWH は，SOX10 遺伝子の切断変異により生じる[Touraine et al 2000,Inoue et al 2002b, Inoue et al 2004].

痙性対麻痺 2 型（SPG2）．L1 遺伝子のある種の変異により L1 症候群が生じる．L1 症候群には X 連鎖性の痙性対麻痺 1 型（SPG1），MASA 症候群（知的障害，失語症，ひきずり歩行，内転母指），X 連鎖性水頭症など，さまざまな臨床型が含まれる．このような疾患患者の MRI では脳室腫大や脳梁無形成を認めるが，白質ジストロフィーは生じない．

コネキシン 47 蛋白質をコードする GJC2（旧名は GJA12）遺伝子の変異により，痙性対麻痺症候群が生じる[Orthmann-Murphy et al 2009].

SPG2 との鑑別では，このほかの常染色体優性や常染色体劣性の痙性対麻痺のいくつかを考慮すること(「遺伝性痙性対麻痺概説」を参照のこと）．

臨床的マネジメント

最初の診断時における評価

PLP1 関連疾患と診断された患者の疾患の程度を測るためには，以下の評価が推奨されている．

- 呼吸困難や哺乳困難，脱力，筋緊張低下，痙性，脊柱側弯症，運動失調，視力障害，認知障害，拘縮，関節脱臼，歩行の程度と重症度を判断するための診察．
- 乳児や小児に対しては，認識機能や身体機能などの症状に対して治療を行うため，発達評価を用いて，子どもができることと必要とされることを判断する．
- 髄鞘形成異常の程度を判断するために，脳 MRI を行う（9 月齢以上での有用性は高い）．年長児や青年では軸索の機能障害を確認するため，磁気共鳴分光法を行う．
- 神経伝達速度を用いた末梢神経機能の評価を行うことから，機能喪失型の PLP1 症候群の患者を推定することができる．この検査に信頼性が認められるのは 4 歳以降になってからであろうと考えられる．

・家族歴により，その他の罹患者やリスク保有者が同定できる．
・医学遺伝学的コンサルテーション

症状に対する治療

神経内科，内科，整形外科，呼吸器，胃腸科の専門家からなるチーム医療による治療が最適である．

特に重症度が高い患者に対しては，早期から嚥下困難や気道保護へ注意しておくことが肝心である．重度の嚥下障害を有する患者には胃瘻栄養が必要となることがある．

発作は最も重症度の高い（先天性の）患者に限られる．このような患者では常時，脳波所見にてんかん波形が示されるわけではないが，一般にカルバマゼピンなどの抗てんかん薬によって奏効がみられる．

痙直は理学療法や定期的なストレッチ運動などの運動などで管理する．理学療法，運動，装具その他の支援機器と併用して，バクロフェン（髄腔内投与など），ジアゼパム，チザニジンなどの鎮痙薬を使用すると効果的な場合がある．進行した症例では，関節拘縮を軽減する手術が必要となることがある．

重度の脊柱側弯症の結果，とりわけ体位変換時に，肺の合併症や呼吸窮迫が生じることがあり，肺機能を維持するために是正手術が必要となることがある．座席（なかでも車椅子の座席部分）を患者に合うものにしたり，理学療法を行うことで，手術の必要性が低減したり，手術が不要となる場合がある．

PLP1 関連疾患の患児には特別な学校教育が必要となることが多い．発達評価を行うと，子どもができることは何かを正確に評価することができる．重度の運動障害があるわりには，実際の子どもの能力が高いこともある．とりわけ視覚障害や聴覚障害のある子どもとのコミュニケーションに際しては，電気的なコミュニケーションツールなどを用いると容易になることがある．

続発性病変の予防

車椅子の座席を患者に合うものにしたり，理学療法を行うことにより，脊柱側弯症が予防できることがある．言語や嚥下機能の評価を行えば，誤嚥を予防したり軽減したりすることが可能であり，また，適切な栄養や水分の補給をより安全に行うために，経管栄養が必要な患者がわかる場合がある．

経過観察

小児期の発達の進行を観察したり，必要に応じて痙直や整形外科的合併症の治療や監視を行うため，半年から 1 年に 1 回，神経内科的評価や物理医学的評価を行うとよい．

回避すべき薬物や環境

長期的な疾患経過を促進させる薬剤や環境は特定されていない．

多発性硬化症患者と同様，発熱時などの体温上昇により，神経内科的徴候や症状が一時的に増悪することがある（ウートフ現象）．

リスクの高い親族への検査

遺伝カウンセリング目的のリスクのある血縁者に対する検査に関連する問題は，「遺伝カウンセリング」を参照のこと.

研究中の治療法

米国食品医薬品局が認可した第 I 相試験において、中枢神経組織の幹細胞が近年 PMD 患者の脳に移植された[Gupta et al 2012]。その手順は許容されうるものであり、髄鞘化が移植領域で確認されている。

PLP1 遺伝子のコピーを過剰に有する患者や重症型の点変異を有する患者では，理論的に，PLP1 遺伝子の発現を抑制する薬剤が有効であると考えられる. このタイプの薬剤について, 前臨床試験が進行中である.

さまざまな疾患や病態に対する臨床試験に関する情報へアクセスしたい場合には， ClinicalTrials.gov を参照のこと.

その他

PMD や SPG2 に対する治療に関しては，成功の有無を問わず，比較試験の報告はない.

遺伝カウンセリング

「遺伝カウンセリングは個人や家族に対して遺伝性疾患の本質, 遺伝, 健康上の影響などの情報を提供し, 彼らが医療上あるいは個人的な決断を下すのを援助するプロセスである．以下の項目では遺伝的なリスク評価や家族の遺伝学的状況を明らかにするための家族歴の評価, 遺伝子検査について論じる. この項は個々の当事者が直面しうる個人的あるいは文化的な問題に言及しようと意図するものではないし，遺伝専門家へのコンサルトの代用となるものでもない．」

遺伝形式

PLP1 関連疾患の遺伝形式は X 連鎖性である.

患者家族のリスク

男性発端者の両親

- 発端者の父親が罹患者であることはなく，また変異の保因者であることもない．
- 女性では，子どもや血縁者に罹患者がいる場合には，その女性は絶対的ヘテロ接合体（保因者）である．
- 家系解析から，当該家系でこの発端者が唯一の罹患者であることが判明した場合には，罹患者の母親は保因者であるか，PLP1 遺伝子の点変異を新生突然変異として有する可能性がある．
    - 家族歴の有無に係わらず，発端者の母親の大多数が PLP1 遺伝子変異の保因者である．
    - 重症型の PLP1 遺伝子の点変異に関して，新生突然変異が報告されているが[Hodes et al 1998]，祖父の生殖細胞系で生じたと考えられる PLP1 遺伝子の重複に関しては報告がない[Woodward et al 1998b, Mimault et al 1999].

男性発端者の同胞

- 同胞のリスクは母親の保因者状態に基づく．
- PLP1 遺伝子変異を有する女性には，子ども 1 人 1 人に変異を伝える確率が 50%ある．変異を受け継いだ男性同胞は発症する．変異を受け継いだ女性同胞は保因者となり，軽度から中等度の疾患徴候が現れることがある．罹患者男性に比較的軽度の神経徴候を生じさせる PLP1 アレルが，ヘテロ接合体での神経徴候の発症に関連している可能性が高いことに注目すべきである．
- この状態では生殖細胞系モザイクが生じる可能性がある．このため，母親の DNA に病原性遺伝子変異が同定されない場合であっても，発端者の同胞が病原性遺伝子変異を受け継ぐリスクは依然として高くなっている[Woodward et al 2003].
- 男性罹患者の表現型が比較的軽症である場合（合併症の有無に係わらず形成不全対麻痺を認める場合），女性同胞が神経徴候を発症する可能性は高くなる[Hurst et al 2006]．ヘテロ接合体女性が臨床症状を発症するリスクは，男性同胞が機能喪失型の PLP1 症候群である場合に最も高くなり，男性同胞が PLP1 遺伝子の重複をもつ場合に最も低くなる．PLP1 遺伝子重複を有するヘテロ接合体女性に良い方に歪んだ X 染色体の不活化を認めたという報告がある[Woodward et al 2000].

男性発端者の子. 典型的な PMD 男性には妊孕性がないが，痙性対麻痺の患者男性は子どもをもつ可能性がある．罹患者男性は PLP1 遺伝子変異を娘全員に伝えるが，息子には伝えない．

その他の男性発端者の血縁者. 発端者の母方の伯／叔母とその子どもに保因者リスク，もしくは発症リスクがある場合がある（発端者の母親の性別，家族関係，保因者状態に基づく）．罹患者男性の重症度が低い場合には，ヘテロ接合体の女性に神経徴候（通常，成人発症型の痙性不全対麻痺）が現れる可能性が高くなる．

保因者診断

ヘテロ接合体の神経機能は通常，正常であるが，軽度から中等度の疾患徴候が現れることがある．

家系内で病原性 PLP1 遺伝子変異が同定されている場合，分子遺伝学的検査を通じて保因者の同定が可能である．

遺伝カウンセリングに関連した問題

表現型の多様性． リスクのある男女は同一の親族や同胞間でもさまざまな表現型が共存していることに留意することが肝要である．このため，男性の表現型が軽症化している家系では，子どもの表現型が重症化するリスクがある．

遠位部に挿入された重複． まれに遠位部に挿入された重複から PLP1 関連疾患が生じることがあるが，遺伝形式が X 連鎖でない場合もあるため，遺伝カウンセリングで困難な問題が生じやすい[Hodes et al 2000, Inoue et al 2002a].

家族計画

- 遺伝的リスクの確定や出生前診断の実施に関する議論を行う最適な時期は妊娠前である．
- 罹患している若年成人や原因遺伝子変異を有する若年成人への遺伝カウンセリング（子への潜在リスクや生殖に関する選択に関する議論など）の提供は妥当である．

DNA バンキング． DNA バンキングは，将来の使用のために，通常は白血球から調整した DNA を貯蔵しておくことである．検査手法や，遺伝子，変異，疾患への理解は将来改善する可能性があり，患者の DNA を貯蔵しておくことは考慮されるべきである．DNA バンキングを行っている機関一覧を参照のこと．

出生前診断

家系内で PLP1 遺伝子の変異が同定されている場合，保因者である妊娠女性に対する出生前診断が可能である[Woodward et al 1999, Regis et al 2001]. 通常の方法では，胎生週数約 10～12 週の絨毛生検（CVS），もしくは通常胎生週数約 15～18 週に行われる羊水穿刺で採取した胎児細胞の DNA 解析，もしくは細胞遺伝学的検査を行って，胎児の性別を判定する．胎児が男性ならば，既知の病原性遺伝子変異に対して，胎児細胞の DNA の解析を行うことができる．同一の親族や同胞間でもさまざまな表現型が共存していることが多いため，罹患者胎児の表現型を正確に予測することはできない．このため，男性の表現型が軽症化し

ている家系では，子どもの表現型が重症化するリスクがある．変異を受け継いだ女性同胞は保因者となり，軽度から中等度の疾患徴候が現れることがある．

注：胎生週期とは最終月経の第 1 日から換算するか，超音波による計測によって算出される．

着床前診断（PGD）．着床前診断（PGD）は原因遺伝子変異が同定されている家系で可能である．

着床前診断は性別の判断に有用であるだけでなく[de Die-Smulders et al 1998]，PLP1 遺伝子の病原性点変異の選別にも有用である[Verlinsky et al 2006]．これまで PLP1 遺伝子の重複がある家系で出生前診断が行われたことはないが，連鎖マーカーや接合点断片を用いて，異常な X 染色体を正常な X 染色体から区別することは可能であろうと考えらえる．（PCR 法を用いた解析で新たに複製された DNA と重複を区別することは困難であろう．）

注：GeneTests Laboratory Directory に掲載されている検査機関で検査が臨床的に検査が行われている場合に限り，臨床的に実施されているとするのが GeneReviews の方針である．こうした掲載には著者，編集者，査読者の意向は必ずしも反映されていない．

分子遺伝学的な発症機序

分子学的病態生理学と Pelizaueus-Merzbacher 病（PMD）の遺伝学を振り返るには、Garbern [2007], Woodward [2008], Hobson & Garbern [2012]を参照。
Yool et al [2000] によってヒトと動物モデルでの PLP1 変異の特徴がまとめられている。遺伝子内の小さい変異によってもたらされる臨床症状にはかなり幅があり、軽度の形成麻痺と失調から重症痙性四肢麻痺、発作、喘鳴、小児期での致死へと多岐にわたっていた。異なる PLP1 変異の臨床的な重症度における多様性を説明づける仮説は、Gow and Lazzarini [1996] と Southwood & Gow [2001] によって提示されている。ミスセンス変異と遺伝子内の微細欠失は、ミエリンプロテオリピド蛋白質（PLP1）や PLP 1 アイソフォームの DM20 の異常な折り畳み構造の原因となると推定されている。これらの異常な折り畳み構造の蛋白質は細胞内処理経路を通過することができず、小胞体(ER)に蓄積され、細胞質内に到達できず折りたたまれていない蛋白の応答を活性化することができない（UPR）[Southwood et al 2002]。乏突起膠細胞が軸索を髄鞘化しようとするにつれ、もし PLP1 と DM20 の両方が ER に蓄積されていれば、UPR-活性化細胞死が引き続いて起こる。しかし、もし DM20 がなく、PLP1 のみが ER に蓄積されていれば、乏突起膠細胞はいきのびて髄鞘化をおこし、痙性麻痺のようなより重症度の低い状態をひきおこすことになる。
PLP1 蛋白の過剰発現は、PLP1 遺伝子発現量の増加がきっかけとなっておこるメカニズムと考えられている。実験段階での報告だが、PLP1 蛋白発現の増加によって、コレステロールと脂肪がエンドソームとリソソームの構成成分となることとともに、PLP1 蛋白の誤った局在がもたらされると示唆されている

[Simons et al 2000]。これに加えて、PLP1 の遺伝子発現量の増加は、髄液中の N-アスパラグルタミン酸(NAAG)の増加とも関連している[Mochel et al 2010]。このことは、PMD ではびまん性の軸索損傷がおきていることを示唆する。この PMD における髄鞘化不全と軸索損傷との関連と、他の白質ジストロフィーについては、Mar＆Noetzel がまとめている[2010]。

PLP1 の欠失と、おそらく PLP1 の発現をさまたげるいくつかのスプライス変異によって、軽度の髄鞘欠損とより重度の軸索変性がもたらされている。

いくつかの家系内で多様な表現型がみられているが、これは、まだ解明されていない遺伝的背景もしくは環境要因の結果と推測されている。遺伝的背景の効果に焦点をあてた、興味深い動物モデルの例がある。C3H マウスの家系では、187 番目のイソロイシンがスレオニンとなったミスセンス変異(rumpshaker)によって、寿命が正常(2 年未満)な軽症例となった。しかし、C57BL/6 の家系では、致死的な症状をもたらすこととなった[Al-Saktawi et　2003]。

遺伝子構造

PLP1 は 7 つのエクソンからなる約 15kbp の遺伝子である。2 つの主な選択的スプライスによる転写産物をコードしている。完全長の転写産物はミエリンプロテオリピド蛋白（PLP1）をコードしており、転写多型産物は DM20 をコードしているが、DM20 は 117-151 残基によってコードされる PLP1 特異的領域を欠いたものである。遺伝子の詳細な要約と蛋白の情報については、Table A の Gene Symbol を参照のこと。

良性のアレル多型

PLP1 における選択的良性(非病原性)のアレル多型は以下にまとめた。

正常な遺伝子産物

ミエリンプロテオリピド蛋白 1(PLP1)は、中枢神経組織の髄鞘を構成する主な蛋白質であり、約 50%の髄鞘蛋白を形作っている。哺乳類の間では、PLP1 は高い保存性を示しており、マウスやラットやヒトの PLP1 配列は 276 のアミノ酸配列で完全に同一である。他の哺乳類での PLP1 でも、ほんの少しの配列が異なるのみである。ミエリンプロテオリピド蛋白に加えて、少なくとも 1 つの遺伝子産物、アイソフォーム DM20 が PLP1 遺伝子によってコードされている。PLP1 と DM20 はどちらも 4 回脂質二重膜を貫通する膜透過蛋白であると予想されている。加えて、この蛋白は、脂肪酸への共有結合のアシル結合を通じて、細胞膜にまで固定されている。PLP1 はおそらく、髄鞘の隣接部位を固定していると考えられる。しかし、さらなる機能、選択的機能が存在する可能性もある[Griffiths et al 1998]。

選択的スプライスによる産物である、DM20 アイソフォームは、末梢神経組織や他の組織でも確認されている。スプライス多型はエクソン 3 でみられるが、ここではエクソンの 3'側の半分が DM20 の mRNA から切り取られており、アミノ酸残基 117-151 のフレーム内欠失をもたらしている。

PLP1/DM20 での、転写後の蛋白質分解切断は、生体内でおきているようである[Bizzozero et al 2002]。PLP1 由来のペプチドによって、乏突起膠細胞の有糸分裂誘発が促されているという報告がある[Yamada et al 1999]。加えて、最近、DM20 ではなく PLP1 では細胞内のシステイン残基において二量体を形成していることが示された[Daffu et al 2012]。この二量体形成は、挿入/欠失と重複いずれの場合でも、PMD の分子的な疾患発症機序に関与している可能性がある。

異常な遺伝子産物

PLP1 の重複はミエリンプロテオリピド蛋白(PLP1)の過剰発現をもたらし、中枢神経組織で髄鞘を形成する乏突起膠細胞の機能不全や細胞死をひきおこすと推定されている。正常なミエリンプロテオリピド蛋白を過剰発現したトランスジェニックマウスでは、髄鞘形成不全と中枢神経の脱髄どちらの現象も観察されていた[Griffiths et al 1998, Yool et al 2000]。