

Parkinson's disease-associated mutations of PLA2G6 alters the phospholipid dynamics and interacts genetically with C19orf12

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2016-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 森, 聡生 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001819

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1676 号

Parkinson's disease-associated mutations of *PLA2G6* alters the phospholipid dynamics and interacts genetically with *C19orf12*

(パーキンソン病原因遺伝子の *PLA2G6* 変異はリン脂質代謝の変化を起こし *C19orf12* と遺伝的相互作用を示す)

森 聡生 (もり あきお)

博士 (医学)

論文内容の要旨

パーキンソン病はアルツハイマー病に次いで頻度の高い神経変性疾患であるが、病因は未だ不明な点が多く根本治療が期待されている。*PLA2G6* は家族性パーキンソン病 PARK14 の原因遺伝子であることが知られていると同時に、脳内鉄沈着疾患 (NBIA) の原因遺伝子でもある。生化学的には *PLA2G6* はリン脂質の代謝酵素であり、リン脂質のアシル基から脂肪酸を遊離しリゾリン脂質を生成するとされているが、*PLA2G6* 変異の病態機序については不明な点が多い。そこで、我々は *PLA2G6* ノックアウトショウジョウバエを作製し、表現型の観察および脂質解析を行った。*PLA2G6* ノックアウトショウジョウバエでは運動機能の低下、” bang sensitivity ”、寿命の短縮およびサーカディアンリズムの破綻が確認され、組織学的観察では脳組織の空胞形成とドパミン神経細胞脱落が観察された。さらには脳の脂質解析を液体クロマトグラフィー/脂質解析法で行い、コントロールに比べてリン脂質のアシル鎖が短く、二重結合が少ないことが明らかになった。神経生理検査ではノックアウトショウジョウバエで自発的神経活動の低下が認められた。この表現型とリン脂質異常はヒト *PLA2G6* を過剰発現することによりレスキュー効果が得られ、病的変異では得られなかった。このことから、ヒトとショウジョウバエは脂質代謝の酵素としては機能的に相同性を有していることが示された。さらに興味深いことに、同じ NBIA の原因遺伝子であり、臨床型や病理所見が類似しているショウジョウバエ *C19orf12* を *PLA2G6* ノックアウトショウジョウバエに過剰発現することによってもレスキュー効果があることが示された。このことから *PLA2G6* と *C19orf12* では機能的な類似性がある可能性が示唆された。パーキンソン病をはじめとした神経変性疾患では遺伝的要因と環境的要因が発症に関与していると推測されるが、本研究は食餌などによるリン脂質の変化が修飾因子として関与している新しい知見をもたらすものである。