

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)

論文審査結果の要旨

本論文は、パーキンソン病の原因遺伝子である *PLA2G6* の機能をショウジョウバエモデルを使用し、脂質代謝の側面から *PLA2G6* 変異による病態を明らかにした基礎医学的に意義がある論文である。パーキンソン病は頻度の多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。また *PLA2G6* は脳内鉄沈着疾患 (NBIA) の原因遺伝子でもある。*PLA2G6* ノックアウトショウジョウバエモデル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を示している。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を証明している。神経生理検査では自発的神経活動の低下を示していることからリン脂質のリモデリング破綻が神経変性の原因になるものと推測される。これらの表現型はヒト *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いことから、ヒトとショウジョウバエの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ている。さらに興味深いことに、同じ NBIA の原因遺伝子であるショウジョウバエ *C19orf12* でもレスキュー効果を示しており、*PLA2G6* と *C19orf12* では機能的な類似性がある可能性が示唆されている。本研究は神経変性と脂質代謝異常の関連性を示した新規性と、脂質代謝を調整する創薬や食餌指導などの可能性を初めて明らかにした臨床的に意義がある論文である。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。