

# 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	<a href="https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001819">https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001819</a>

順天堂大学	博士 (医学)	氏名	森 聡生
論文題目	Parkinson's disease-associated mutations of <i>PLA2G6</i> alters the phospholipid dynamics and interacts genetically with <i>C19orf12</i> (パーキンソン病原因遺伝子の <i>PLA2G6</i> 変異はリン脂質代謝の変化を起こし <i>C19orf12</i> と遺伝的相互作用を示す)		

(論文内容の要約) (1000字~1500字)

#### 【目的】

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。

#### 【方法】

*PLA2G6* ノックアウトショウジョウバエを CRISPR/Cas9 システムで作製した。野生型 w<sup>1118</sup> とバッククロスを計 6 回施行し、PCR でスクリーニングを施行して *PLA2G6* ノックアウトホモショウジョウバエを系統化した。運動解析、サーカディアンリズム測定、寿命計測、組織学的解析、および脂質解析を液体クロマトグラフィー/脂質解析法で施行した。またヒト *PLA2G6* およびショウジョウバエ *C19orf12* を過剰発現することによる表現型回復実験を行った。

#### 【結果】

*PLA2G6* ノックアウトショウジョウバエでは、運動機能の低下、寿命の短縮、bang sensitivity の出現、サーカディアンリズムの破綻、脳での空胞形成、ドパミン神経脱落が観察された。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あり、また脳の脂質解析では、アシル基の変化が認められた。ヒト正常型 *PLA2G6* を過剰発現することによりこれらの表現型の回復が得られた。一方で変異型 *PLA2G6* では同様な効果は得られなかった。さらには、同じ疾患群の原因遺伝子であるショウジョウバエ *C19orf12* を過剰発現することによっても *PLA2G6-KO* ショウジョウバエの表現型が回復できた。

#### 【考察】

*PLA2G6* は生化学的にはリン脂質のリモデリングを行っていると考えられているが、本研究によりショウジョウバエ脳でリン脂質のアシル基の構成維持に関わっていることが明らかになった。アシル基の長さや二重結合の数によるシナプス小胞放出機構の影響は言われており、リン脂質組成変化が神経変性の病態の可能性を示唆するものである。また興味深いことにヒト *PLA2G6* のみならず臨床型や病理変化が類似している *C19orf12* でも *PLA2G6-KO* ショウジョウバエの表現型の回復が得られたことからこの二つの遺伝子の遺伝的相互作用を示すものである。本研究は、脂質代謝異常と神経変性疾患を結びつける新たな知見を与えるものであり、将来的には発症予防や疾患修飾療法の創薬や食餌療法につながる観点からも重要であると考えられる。