

令和 3 年 6 月 26 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K15376

研究課題名(和文)パーキンソン病病態を修飾する脂質の探索

研究課題名(英文)Investigation of lipid metabolism in Parkinson's disease

研究代表者

森 聡生 (Mori, Akio)

順天堂大学・医学部・非常勤助教

研究者番号：60782878

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：PLA2G6は家族性パーキンソン病の原因遺伝子であり、リン脂質の恒常性に関わっていることが知られている。我々はPLA2G6ノックアウトショウジョウバエを作製し解析を行った。加齢依存性に神経変性と患者脳に蓄積するのと同じように、 α -シヌクレインの凝集を確認した。更に脳脂質解析ではリン脂質の構成異常を認め、リン脂質構成異常を改変させるためにリノール酸を餌に添加することによりリン脂質構成改変を誘導し、これらの異常を改善することを見出しアメリカ科学アカデミー紀要に報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

パーキンソン病は現在までのところ、疾患修飾治療は存在しない。我々は新たに脂質代謝に注目し、脂質改変により神経変性を予防することを動物モデルで明らかにしたことにより、疾患治療や食事を通じた予防医学に通じる研究成果であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：PLA2G6 gene is a causative gene of Parkinson's disease with α -synucleinopathy. We reported that PLA2G6-deficient *Drosophila* exhibits defects in neurotransmission, progressive cell loss, and aggregation of α -synuclein. Lipid analysis of the brain reveals that alternation in phospholipids. We reported these results Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS). Recently, we found abnormal exosomes from PLA2G6 knock-out cells. This result also suggests that lipid alteration leads to abnormal clearance.

研究分野：神経変性疾患

キーワード：パーキンソン病 α -シヌクレイン 神経変性疾患 脂質代謝異常 リン脂質 異常タンパク質 ショウジョウバエ エクソソーム

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病は我が国では2番目に多い難治性の神経変性疾患であり、超高齢化社会を向かえる我が国のみならず、全世界的に増加傾向にある。動作緩慢さなどの運動症状に加え、嗅覚低下や睡眠障害などの非運動症状も現れる。ドパミン神経脱落と α -シヌクレイン凝集が病理的特徴である。パーキンソン病の原因遺伝子である *PLA2G6* はリン脂質代謝酵素であることが知られているが、その病態機序は不明であった。さらに、*PLA2G6* は脳鉄沈着病(NBIA)の原因遺伝子であることから、リン脂質代謝異常が広く神経変性疾患を起こす病理基盤であると考えた。

2. 研究の目的

PLA2G6 欠損によりリン脂質異常を起こすかをまず明らかにすることを目的とし、もしリン脂質異常を起こすのであれば、それにより神経変性を起こす機序の解明を目的として、新たな治療戦略の開発を目指した。

3. 研究の方法

PLA2G6 欠損ショウジョウバエを CRISPR-Cas9 で作製し、行動解析、睡眠リズム解析、脳脂質解析、ヒト α -シヌクレイン過剰発現モデルを作製した。

4. 研究成果

PLA2G6 ノックアウトショウジョウバエは加齢依存性に運動機能の低下と睡眠リズム異常を呈した。また振動を与えることにより痙攣する特殊な表現型を見出した。組織学的解析では、ドパミン神経細胞脱落および患者脳に蓄積するのと同じように α -シヌクレインの凝集を確認した。さらに脳脂質解析では、リン脂質のアシル基(脂肪酸)の短鎖化を認めた。これらの表現型はいずれもヒト *PLA2G6* 正常型を過剰発現させることによりレスキューされることからショウジョウバエとヒトのタンパク質としての機能は同じであると考えられる。一方で、病気を起こす変異(A80T)を過剰発現させた場合はレスキュー効果が得られなかった。電子顕微鏡での解析では、シナプス小胞の小型化と電気生理検査では神経活動の低下を確認し、リン脂質異常がシナプス機能に影響すると考えられた。

次に我々は、脳のリン脂質構成異常を改善させれば、これらの異常を改善できるかと考えた。ショウジョウバエは餌に脂肪酸を添加することにより脳の脂質を変化させることが分かっており、リン脂質構成異常を改変させるためにリノール酸を餌に添加した。リノール酸が添加された餌は、脳のリン脂質構成改変を誘導し、これにより運動機能異常や組織学的異常の表現型の改善効果のみならず、 α -シヌクレインの凝集体形成の軽減効果が得られた。また *PLA2G6* は NBIA の原因遺伝子である *C19orf12* をノックダウンさせたショウジョウバエは我々のショウジョウバエと同様に振動を与えることにより痙攣する特殊な表現型を示すことが報告されていることに着目した。この *C19orf12* は脂質代謝関わっていることが推測されているが、*PLA2G6* ノックアウトショウジョウバエに発現させたと同表現型の一部が改善することを確認した。このことから、*PLA2G6* と *C19orf12* は比較的近い機能を有していると推測された。

以上の様に、リン脂質の異常は神経変性を起こすだけではなく、 α -シヌクレインの凝集に関わっており、これらを改変することにより α -シヌクレインの凝集阻止効果があることを見出した。これらの結果は、アメリカ科学アカデミー紀要に報告した。

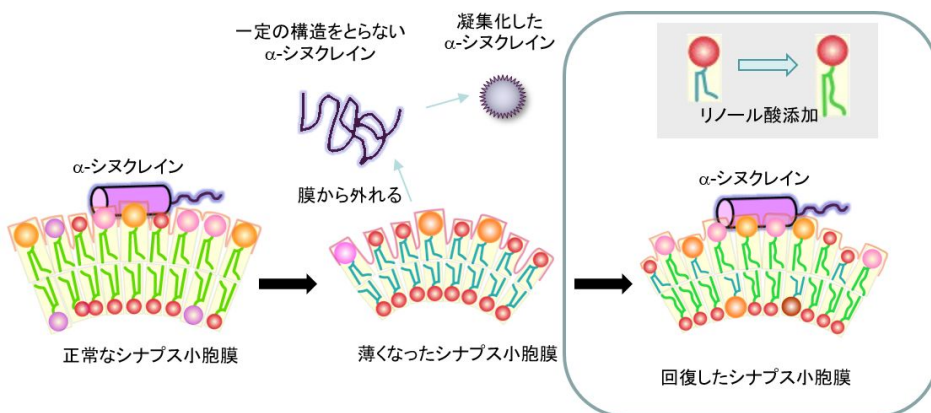


図 脂質膜のリン脂質が変化することにより、膜上に安定して結合している α -シヌクレインが外れて、凝集体形成のトリガーとなる。

加齢の影響により脳の脂質構成は変化することが知られている。このことから、特発性パーキンソン病でも加齢や生活習慣により脳の脂質構成が変化することは十分に考えられる。我々の研究成果はリン脂質異常が神経脱落を起こす新たな機序の解明に寄与するだけでなく、新たな治療・予防法の開発に繋がるものと考えられる。しかしながら、ショウジョウバエとヒトとの脳脂質構成は違うことが予想されることから、この点は今後の研究課題と考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Akio Mori , Taku Hatano, Yuzuru Imai, Nobutaka Hattori	4. 巻 116
2. 論文標題 PLA2G6 regulates neuronal functions and α -synuclein stability through membrane remodeling.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A	6. 最初と最後の頁 20689 - 20699
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1073/pnas.1902958116	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Akio Mori, Yuzuru Imai, Nobutaka Hattori	4. 巻 21
2. 論文標題 Lipids: Key Players That Modulate α -Synuclein Toxicity and Neurodegeneration in Parkinson's Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms21093301	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Akio Mori, Kei-Ichi Ishikawa, Shinji Saiiki, Taku Hatano, Yutaka Oji, Ayami Okuzumi, Motoki Fujimaki, Takahiro Koizumi, Shin-Ichi Ueno, Yoko Imamichi, Nobutaka Hattori	4. 巻 14
2. 論文標題 Plasma metabolite biomarkers for multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS one	6. 最初と最後の頁 e0223113
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0223113	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 2件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 森 聡生
2. 発表標題 MSAとPSPの血漿バイオマーカー
3. 学会等名 パーキンソン病・運動障害疾患コンgres
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 T. Hatano, A. Mori, T. Inoshita, K. Fukushima-Shiba, T. Koinuma, C. Yamashita, Y. Imai, N. Hattori
2. 発表標題 Synaptic dysfunction in a Drosophila model of PARK14
3. 学会等名 International Parkinson and Movement disorder society 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 A. Mori, T. Hatano, T. Inoshita, K. Shiba-Fukushima, T. Koinuma, C. Yamashita, A. Okuzumi, Y. Imai, N. Hattori
2. 発表標題 Parkinson's disease-associated mutations of PLA2G6 alters the membrane dynamics and α -synuclein stability
3. 学会等名 International Parkinson and Movement disorder society 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akio Mori
2. 発表標題 Disease Modifying Therapy in PD
3. 学会等名 Takamatsu International Symposium for PD & MD (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森 聡生
2. 発表標題 リン脂質リモデリング異常はシナプス機能異常と α -シヌクレイン凝集を引き起こす
3. 学会等名 第17回神経科学研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森 聡生
2. 発表標題 Parkinson's disease-associated iPLA2-VIA regulates the remodeling of phospholipid membrane, which is important for dopaminergic functions and α -Synuclein turnover
3. 学会等名 日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森 聡生
2. 発表標題 脂質改変治療はパーキンソン病の 新たな疾患修飾治療になる
3. 学会等名 神経治療学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森 聡生
2. 発表標題 抗MOG抗体関連疾患の髄液MBP値は病変の広がりとは相関する
3. 学会等名 日本神経免疫学会学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 森 聡生, 服部 信孝	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 128
3. 書名 CLINICAL NEUROSCIENCE 「 α -シヌクレインの分解系」	

〔産業財産権〕

〔その他〕

脳内の脂質変化がパーキンソン病の原因となるメカニズムを解明
https://www.amed.go.jp/news/release_20190927-01.html
脳内の脂質変化がパーキンソン病の原因となるメカニズムを解明
<https://www.juntendo.ac.jp/news/20190927-02.html>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------