

医療・健康

**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
～ 特定の脂肪酸を与えることで神経細胞死の予防に成功 ～****概要**

順天堂大学大学院医学研究科神経学の服部信孝 教授、森 聡生 助手、パーキンソン病病態解明研究講座の今居 謙 前任准教授らの研究グループは、パーキンソン病の原因遺伝子の一つである *PLA2G6* をモデル動物(ショウジョウバエ)で働かないようにすると、神経細胞内でタンパク質 α -シヌクレイン(α -Synuclein)の凝集化が起こり、パーキンソン病発症の原因となる神経細胞死が誘導されることを発見しました。また、モデル動物にリノール酸を混ぜた餌を食べさせることで α -シヌクレインの凝集化の阻止と神経細胞死の予防に成功しました。この結果により医食同源が治療オプションとなり得ることが示唆され、パーキンソン病の効果的な予防・治療法の開発に向けて栄養学からのアプローチが可能になることが期待されます。本研究成果は米国科学アカデミー紀要(*PNAS*)電子版に早期公開版として、2019年9月23日付けで発表されました。

本研究成果のポイント

- パーキンソン病の原因遺伝子の一つである *PLA2G6* の機能喪失により神経細胞膜のリン脂質の組成が変化し、 α -シヌクレインが凝集化して神経細胞死が誘導されることを発見
- リノール酸の投与により神経細胞膜の組成が回復して α -シヌクレインの凝集化を阻止し、神経細胞死の予防に成功
- パーキンソン病の効果的な予防法開発に栄養学からのアプローチが有効である可能性を示唆

背景

パーキンソン病は、睡眠障害や嗅覚の低下から始まり、運動機能や認知機能にまで影響が進行する難治性の神経変性疾患です。生活の質を大きく左右する運動機能の障害は、脳内のドーパミン神経が変性することから起こり、ドーパミンの原料を補充する治療により症状は一時的に改善します。しかしながら、パーキンソン病の発症を予防する方法はまだ見つかっておりません。そのような状況の中、神経細胞にあるタンパク質 α -シヌクレインが凝集する現象が、パーキンソン病患者では発症に至る約20年も前から起こっていることが分かってきました。 α -シヌクレインの凝集化を阻止できれば、パーキンソン病の発症の予防法開発に繋がる可能性があります。そこで本研究は、なぜ α -シヌクレインが凝集化するのかを明らかにする目的で行われました。

内容

今回研究グループは、パーキンソン病の発症の原因となる α -シヌクレインの凝集化が起こるメカニズムを明らかにするため、パーキンソン病の原因遺伝子の一つである*PLA2G6* に注目しました。*PLA2G6* は細胞膜のリン脂質を編集*1する酵素ですが、この遺伝子の変異により若年発症型のパーキンソン病や鉄が脳に溜まる神経変性疾患 (NBIA *2) を発症します。そこで、*PLA2G6* が働かなくなるようゲノム編集*3したモデル動物(ショウジョウバエ)を作製し、脳内の脂質膜を調べたところ、加齢とともに細胞膜やシナプス小胞を構成するリン脂質膜*4が薄くなっていくことが分かりました(図1)。リン脂質膜が薄くなるとシナプス小胞のサイズが小さくなります。 α -シヌクレインはシナプス小胞の膜表面に結合、神経伝達物質の分泌を助けると考えられていますが、シナプス小胞のサイズが小さくなると α -シヌクレインがシナプス小胞の膜表面に結合しにくくなり凝集化しやすくなることが分かりました(図2)。このことから、モデル動物(ショウジョウバエ)の餌に細胞膜の組成変化を抑える脂質であるリノール酸*5を混ぜて与えてみたところ、薄くなったリン脂質膜が元に戻り、 α -シヌクレインの凝集化と神経細胞死の予防に成功しました(図2右)。

以上の結果から、*PLA2G6* 遺伝子に変異があると α -シヌクレインがシナプス小胞の膜表面に結合しにくくなり凝集化しやすくなることで神経細胞死が誘導されること、さらに、リン脂質が薄くなることにより細胞内小器官の一つである小胞体にストレス(小胞体ストレスと呼ばれる)がかかり、神経細胞死が増加することも分かりました。つまり、この2つの神経細胞死の要因が相加的に関与することが、*PLA2G6*変異によるパーキンソン病が若年で発症する理由と考えられます。

今後の展開

パーキンソン病の効果的な予防法は未だ見つかっていません。 α -シヌクレインには、狂牛病の原因として有名なプリオン*6のような性質があることが実験的に明らかになりつつあります。 α -シヌクレインの凝集化と神経回路を伝っての広がりへの阻止はパーキンソン病の予防になると考えられ、壮年期～中年期までに α -シヌクレインをいかに凝集させないかが予防のポイントであると考えられます。食餌による脂質膜の操作で、パーキンソン病様の症状を予防できることをモデル動物で示した本研究は、本疾患の効果的な予防法の開発にヒントを与えるものです。ハエとヒトでは生体膜の組成が違うことから、今後は、ヒトで同様の現象が見られるか、さらに、食事で予防可能かどうかには焦点をあて、研究を進めていきます。

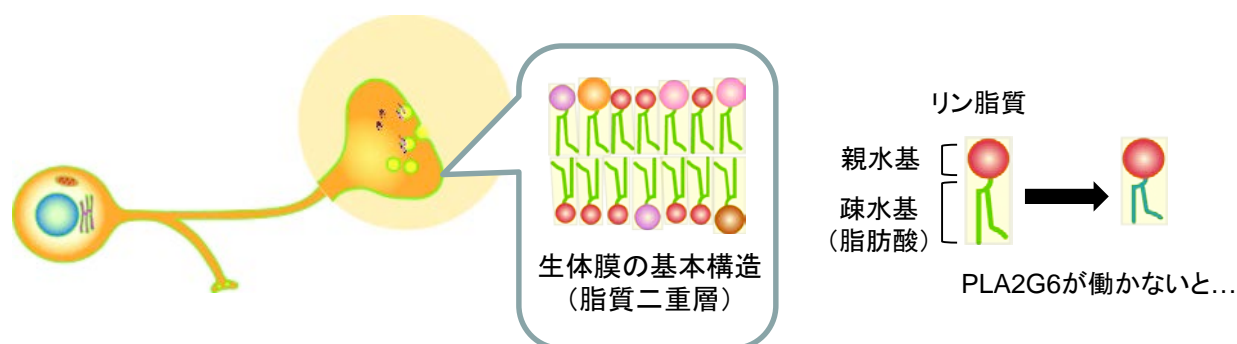


図1 PLA2G6が働かないとリン脂質の疎水基が短くなる

(左)PLA2G6は生体膜(神経細胞の絵で緑色で示す)を編集する。円は、シナプスの部分の拡大で、シナプス小胞(●)がある。
 (右)PLA2G6が働かないとリン脂質の疎水基が短くなり、生体膜が薄くなる。

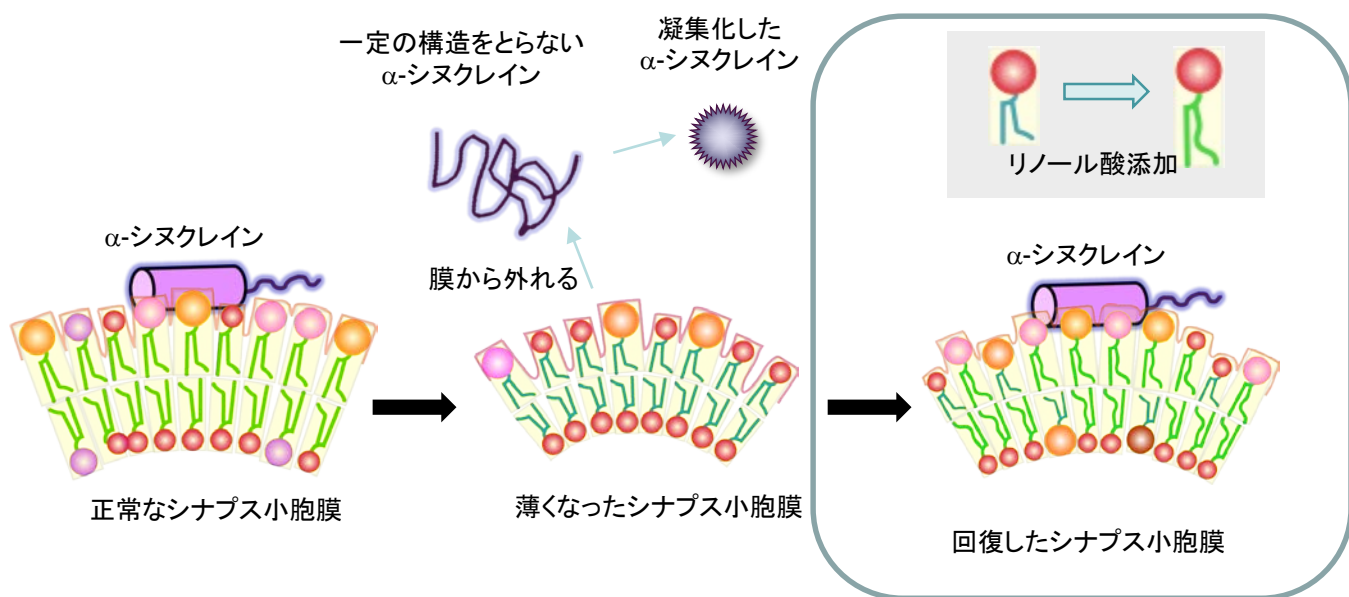


図2 本研究で明らかになったシナプス小胞膜と α -シヌクレインの凝集化との関係

PLA2G6が働かないことにより、シナプス小胞膜が薄くなると、シナプス小胞のサイズが小さくなる(80%程度になった)。その結果、膜の湾曲が大きくなり、 α -シヌクレインが安定的に結合できない。そのため、 α -シヌクレインが膜から外れやすくなることで一定の構造をとらない時間が長くなり、凝集化しやすくなると考えられる。また、膜が薄くなることにより小胞体ストレスによる神経細胞死も引き起こされる。リノール酸を添加するとリン脂質が長くなり、シナプス小胞膜の厚みが回復する。また、小胞体の機能も正常になり、小胞体ストレスが原因となる神経細胞死も抑制できる。

用語解説

***1 リン脂質の編集**：リン脂質は脂肪の一種で細胞膜や神経のシナプス小胞などの生体膜成分となり、性質が異なる多くの種類がある。外部環境への適応や細胞内応答に応じて、膜のリン脂質の種類や構成成分（脂肪酸、*4を参照）を交換していく作業を編集と表記している。

***2 NBIA**：不随意運動、姿勢異常、パーキンソン病様の運動障害、知的機能低下を主症状とする症候群。大脳基底核を中心に鉄が沈着し、神経変性が起こる。NBIAは Neurodegeneration with brain iron accumulationの略。

***3 ゲノム編集**：目的とする特定の遺伝子を改変する技術。本研究で使用されたCRISPR/Cas9（クリスパー・キャスナイン）などがある。

***4 リン脂質膜**：リン脂質で構成された生体膜（細胞膜、細胞内小器官、シナプス小胞などの膜）は、リン脂質が二層に並んだ膜を形成する。図1も参照。

***5 リノール酸**：植物油に多く含まれる脂肪酸（図1を参照）の一種。脂肪酸はリン脂質の構成成分で、多くの種類がある。リン脂質を構成する脂肪酸の種類により生体膜の性質も変化する。

***6 プリオン**：脳に多く存在するタンパク質の一つ。異常な形になったタンパク質が正常型を異常型に順次変換させるため、ウイルス感染のように広がる。

原著論文

本研究成果は米国科学アカデミー紀要 (*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America: PNAS*) 電子版に早期公開版として、2019年9月23日付けで発表されました。

論文タイトル： Parkinson's disease-associated iPLA2-VIA/PLA2G6 regulates neuronal functions and α -synuclein stability through membrane remodeling

日本語訳：パーキンソン病原因関連遺伝子 iPLA2-VIA/PLA2G6 は生体膜リモデリングを介して、 α -synuclein の安定性と神経機能を制御する

著者名： Akio Mori, Taku Hatano, Tsuyoshi Inoshita, Kahori Shiba-Fukushima, Takahiro Koinuma, Hongrui Meng, Shin-ichiro Kubo, Spencer Spratt, Changxu Cui, Chikara Yamashita, Yoshimi Miki, Kei Yamamoto, Tetsuya Hirabayashi, Makoto Murakami, Yoshikazu Takahashi, Hideo Shindou, Takashi Nonaka, Masato Hasegawa, Ayami Okuzumi, Yuzuru Imai, Nobutaka Hattori

著者（日本語表記）：森聡生¹、波田野琢¹、井下強¹、柴-福嶋佳保里¹、濃沼崇博¹、孟紅蕊¹、久保紳一郎¹、Spencer Spratt¹、崔長旭¹、山下力¹、三木寿美²、山本圭³、平林哲也⁴、村上誠²、高橋圭一⁵、進藤英雄⁵、野中隆⁴、長谷川成人⁴、奥住文美¹、今居譲¹、服部信孝¹

所属機関：¹順天堂大学、²東京大学、³徳島大学、⁴東京都医学総合研究所、⁵国立国際医療研究センター

DOI：<https://doi.org/10.1073/pnas.1902958116>

なお、本研究はJSPS科研費 (JP18K15376, JP16K09675, JP16K09679, JP16K19525, JP15H05905, JP17H04049, JP15H04842, JP18H04043)、AMED 難治性疾患克服研究事業 (JP18ek0109393)、革新的先端研究開発支援事業「画期的医薬品等の創出をめざす脂質の生理活性と機能の解明」領域 (JP18gm5910012, JP18gm0910011)、「疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の創出」領域 (JP18gm0710006, JP18gm0710002)、武田科学振興財団、大塚製薬の研究助成を受けて実施されました。本研究のリン脂質と α -シヌクレインの解析は、村上誠教授（東京大学）、長谷川成人プロジェクトリーダー（都医学総合研究所）、進藤英雄プロジェクト長（国立国際医療研究センター）、山本圭准教授（徳島大学）の研究グループの支援を受け、森聡生助手、井下強助教が中心となり実施しました。

< 研究内容に関するお問い合わせ先 >

順天堂大学大学院医学研究科

パーキンソン病病態解明研究講座

先任准教授 今居 譲 (いまい ゆずる)

TEL: 03-6801-8332 FAX: 03-3813-0421

E-mail: yzimai@juntendo.ac.jp

https://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/labo/parkinsons_disease/k4.html

< AMED事業に関する問い合わせ >

日本医療研究開発機構戦略推進部難病研究課

TEL: 03-6870-2223 E-mail: nambyo-info@amed.go.jp

基盤研究事業部研究企画課

TEL: 03-6870-2224 E-mail: kenkyu-ask@amed.go.jp

< 取材に関するお問い合わせ先 >

順天堂大学 総務局 総務部 文書・広報課

担当: 長嶋 文乃 (ながしま あやの)

TEL: 03-5802-1006 FAX: 03-3814-9100

E-mail: pr@juntendo.ac.jp

<https://www.juntendo.ac.jp>



順天堂大学は、SDGsに取り組んでいます。