

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～

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 譲 先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  $\alpha$ -シヌクレイン（ $\alpha$ -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  $\alpha$ -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。



右から服部教授、森助手、今居先任准教授

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  $\alpha$ -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）を発症します。そこで、PLA2G6 が働かなくなるようゲノム編集したモデル動物（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が薄くなっていくことが分かりました（図1）。



図1 PLA2G6 が働かないとリン脂質の疎水基が短くなる

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）。

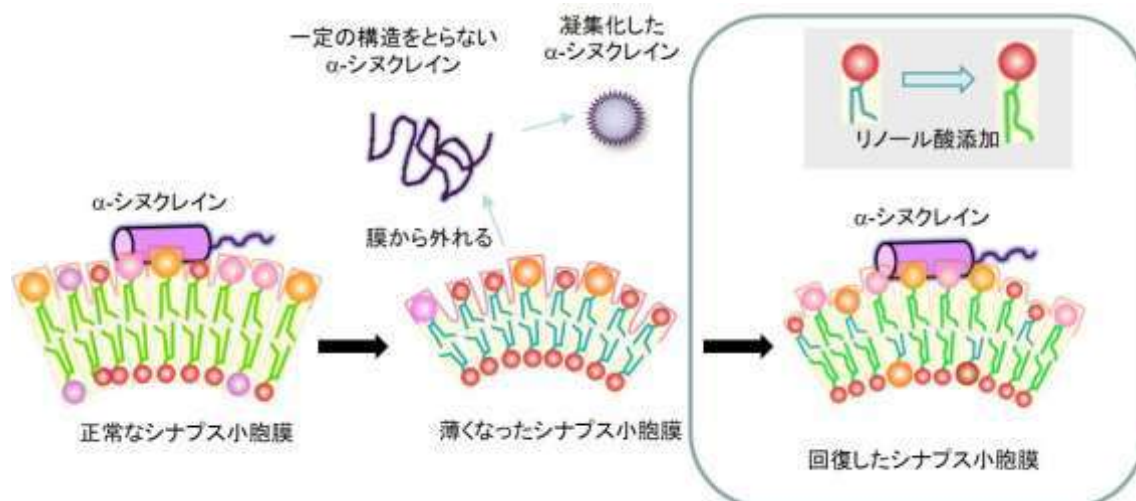


図2 本研究で明らかになったシナプス小胞膜とα-シヌクレインの凝集化との関係

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。

掲載誌：*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*

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

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

日文新聞发布全文 <https://www.juntendo.ac.jp/news/20190927-02.html>

文：JST 客观日本编辑部翻译整理