

# 難治疾患共同研究拠点共同研究終了報告書

平成25年4月15日

東京医科歯科大学難治疾患研究所長 殿

申請者(代表者)

所属機関 大阪大学大学院医学系研究科

職 名 助教

氏 名 新沢康英

下記により、共同研究の終了報告を致します。

記

研究題目	(和)モデルマウスを用いた家族性パーキンソン病の病態メカニズム解析 (英)Study of pathomechanism of familial Parkinson's disease using model mice		
研究領域番号 (研究領域から選択)	1	研究対象番号 (研究対象から選択)	B
研究領域	1. 難治疾患の病因・病態解明に関する基礎・応用研究 2. 難治疾患の診断・治療・予防法の開発に関する基礎・応用研究 3. 難治疾患研究に有用な解析技術・モデル生物の開発に関する基礎・応用研究		
研究対象	A. 悪性腫瘍の共同研究 B. 脳・神経系難治疾患の共同研究 C. 心・血管系難治疾患の共同研究 D. 運動器系難治疾患の共同研究 E. 免疫・感染系難治疾患の共同研究 F. 代謝系難治疾患の共同研究 G. その他の難治疾患の共同研究		
研究期間	平成22年4月1日～平成24年3月31日		
研究組織			
氏名	所属機関・部局等	職名	役割分担
新沢康英	大阪大学大学院医学系研究科 遺伝子学	助教	実験計画、遂行と総括
難治疾患研究所共同研究対応教員	(共同研究をした教員名を記載) 清水重臣		

## 研究成果

PLA2G6 遺伝子は、ヒト常染色体劣性遺伝性疾患である乳児型神経軸索ジストロフィー (INAD)、鉄代謝異常神経疾患 (NBIA、Hellervorden-Spatz 病) で変異が認められていたが、近年、家族性パーキンソン病の原因遺伝子 (PARK14) としても同定された。PLA2G6 遺伝子の神経組織における生理的な役割は不明のままであり、PLA2G6 遺伝子の機能欠失が如何なるメカニズムで病態を発症するかは明らかにはされていない。我々は、PLA2G6 欠損マウスを使用し、その臨床症状、神経病理学的解析、電子顕微鏡による超微細構造の解析、ミトコンドリア機能の解析を行い、その病態メカニズムを明らかにしようとした。

### 1) 臨床症状

PLA2G6 欠損マウスでは、テールサスペンションテスト、ハンギングワイヤーグリップテスト、歩行テストにより、パーキンソン病モデルマウスで見られる運動障害 (50週齢より出現) が顕著に見られることを確認し、ネクロシス抵抗性でマウスであるシクロフィリンD欠損マウスと交配することにより、臨床症状の出現時期が遅れることを明らかにした。

### 2) 神経病理学的解析

神経組織全般にスフェロイド・空胞形成を主体とする神経軸索ジストロフィーを発症することを明らかにした。

### 3) 超微細構造の解析

初期病変 (15週齢) として、ミトコンドリアクリステ構造の異常が認められた (脊髄前角細胞)。また、56 週齢以降ではミトコンドリア変性に伴い、顆粒状の物質が認められ、軸索内で PAS 染色陽性のスフェロイドを形成していると考えられた。

### 4) ミトコンドリア機能解析

PLA2G6 欠損マウスから単離したミトコンドリアが、カルシウム負荷によるミトコンドリア膜透過性遷移現象 (mPT) に感受性が高いことを示した。

### 5) 細胞死の解析

酸化ストレス性の細胞死の誘導に BH3 only 遺伝子の一つである Noxa 遺伝子が重要であることを示した。

PLA2G6 欠損マウスをモデルとして、その病態メカニズムを解析した結果、ミトコンドリアの形態異常と機能欠失が家族性パーキンソン病 (PARK14) の病態発症に重要であることを明らかにした。

### 利用した難治疾患研究リソース (○で囲む)

- 1) 疾患バイオリソース
- 2) 疾患モデル動物
- ③ 疾患オミックス

### 使用した設備・資料・試料等

パーキンソン病モデルマウス  
  
電子顕微鏡解析  
  
ミトコンドリア機能解析

**本研究成果に関連する論文発表状況**

(本共同研究拠点経費による研究であることが謝辞に明示されている論文には \* 印を付けて下さい)

1. Aikawa T, Shinzawa K, Tanaka N, Tsujimoto Y., Noxa is necessary for hydrogen peroxide-induced caspase-dependent cell death. FEBS Lett. 584 p681-8, 2010
2. Beck G, Sugiura Y, Shinzawa K, Kato S, Setou M, Tsujimoto Y, Sakoda S, Sumi-Akamaru H., Neuroaxonal dystrophy in calcium-independent phospholipase A2 $\beta$  deficiency results from insufficient remodeling and degeneration of mitochondrial and presynaptic membranes. J Neurosci. 31 p11411-20, 2011