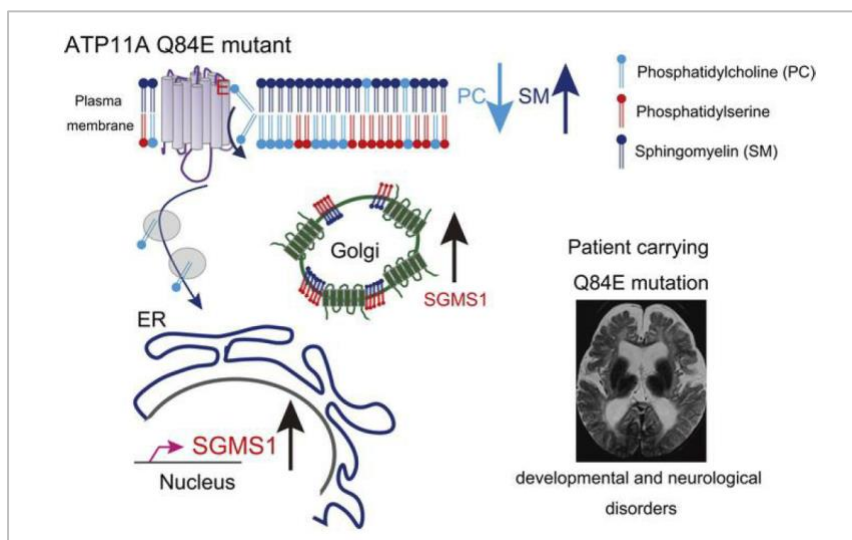


## 神経障害の原因となる ATP11A の亜致死性変異は、細胞膜ホスファチジルコリンの異常な反転を引き起こす

A sublethal ATP11A mutation associated with neurological deterioration causes aberrant phosphatidylcholine flipping in the plasma membrane

哺乳類細胞の細胞膜を構成するリン脂質は非対称に分布する。ホスファチジルセリン (PtdSer) やホスファチジルエタノールアミン(PtdEtn)は細胞膜の内層に局限し、ホスファチジルコリン (PtdCho) やスフィンゴミエリン(SM)は表面の外層に分布する。中でも PtdSer と PtdEtn の非対称性は、フリッパーゼと呼ばれる酵素が PtdSer や PtdEtn を特異的に細胞膜の外層から内層へ一方向に移層 (フリップ/反転) させることで樹立・維持される。これまでに、大阪大学免疫学フロンティア研究センター 長田重一教授と東京医科歯科大学難治疾患研究所 瀬川勝盛教授らのグループは哺乳類細胞の細胞膜フリッパーゼとして ATP11A と ATP11C を同定していた。今回、長田教授と瀬川教授らは、東北大学小児科のグループ(呉繁夫教授、菊池敦生助教ら)との共同研究により、発達遅延と神経障害を伴う患者に、ATP11A 遺伝子のヘテロ接合性点変異 (Q84E)を見出した。この点変異をもつモデルマウスは、神経障害と発達障害の兆候を示し、患者の病態を再現した。Q84E 変異は ATP11A の第 1 膜貫通領域に生じており、変異フリッパーゼは本来の基質ではない PtdCho をフリップした。このメカニズムを解析するため、分子動力学シミュレーションを行ったところ(東京大学 石北央教授、野地智康助教との共同研究)、Q84E 変異により、PtdCho が ATP11A のリン脂質導入サイト(入口)に結合することが明らかになった。この PtdCho の異常なフリッピングにより、Q84E 発現細胞では、細胞膜外層の PtdCho が減少する一方、SM が増加することが分かった。このリン脂質の分布の変化は、細胞のサイズや増殖、コレステロールの恒常性など、細胞の性質を変化させた。さらに MALDI イメージングによる質量分析では(慶應大学 末松誠教授、杉浦悠毅講師との共同研究)、Q84E ノックインマウスの胎生期においても、SM レベルの顕著な増加が見られた。すなわち、PC の異常なフリップと SM の増加が病態の一端である可能性が示唆された。以上の結果は、細胞膜フリッパーゼ ATP11A の基質特異性が、リン脂質の適切な分布にとって生理学的に重要であること、その破綻がヒトに重篤な発達・神経障害を引き起こすことを示している。今後、同様の病態や変異をもつ患者の診断に役立つことが期待される。



### 論文の内容

フリッパーゼの点変異(Q84E)により、細胞膜 PtdCho の動態が大きく変化することで重篤な発達障害と神経障害を引き起こされる

**Journal:** Journal of Clinical Investigation (August 18, 2021 online)

**Title:** A sublethal ATP11A mutation associated with neurological deterioration causes aberrant phosphatidylcholine flipping in plasma membranes.

**Authors:** Katsumori Segawa, Atsuo Kikuchi, Tomoyasu Noji, Yuki Sugiura, Keita Hiraga, Chigure Suzuki, Kazuhiro Haginoya, Yasuko Kobayashi, Mitsuhiro Matsunaga, Yuki Ochiai, Kyoko Yamada, Takuo Nishimura, Shinya Iwasawa, Wataru Shoji, Fuminori Sugihara, Kohei Nishino, Hidetaka Kosako, Masahito Ikawa, Yasuo Uchiyama, Makoto Suematsu, Hiroshi Ishikita, Shigeo Kure, and Shigekazu Nagata

**Link**

<https://www.jci.org/articles/view/148005>