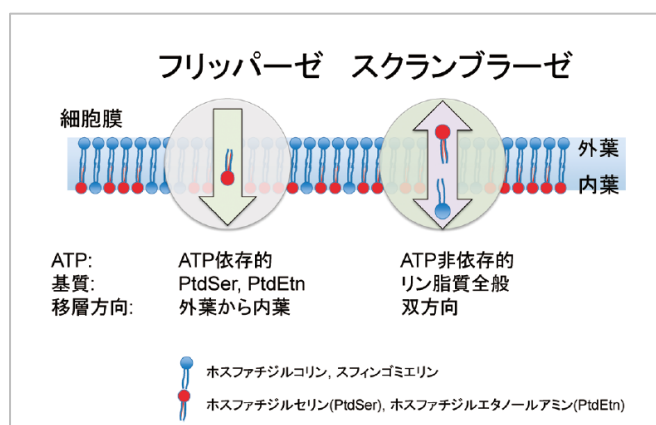


ヒト神経障害の原因となるフリッパーゼの点変異は、細胞膜ホスファチジルコリンの反転異常を引き起こす

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)は細胞膜の内葉に限局し、ホスファチジルコリン (PtdCho) やスフィンゴミエリン(SM)は表面の外葉に分布する。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葉から内葉へ方向に移層 (フリップ/反転) させることで樹立・維持される (参考図)。

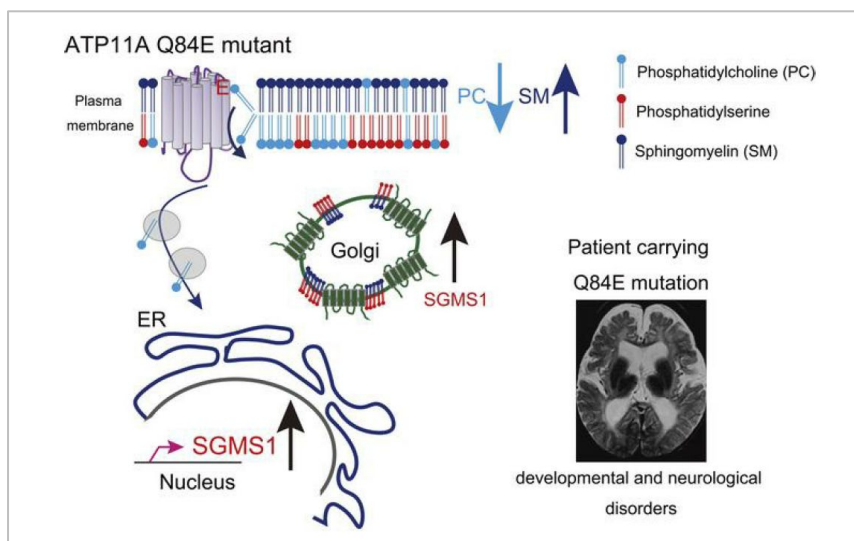


参考図：フリッパーゼとスクランブラーゼの働き

フリッパーゼは、PtdSer と PtdEtn を特異的に細胞膜の外葉から内葉へフリップする。一方、スクランブラーゼは PtdSer を外葉に出すことで細胞の死を免疫細胞に知らせる。

(瀬川「生化学」91(6):743-752 (2019))

これまでに、IFReC 免疫・生化学研究室の長田重一教授、瀬川勝盛准教授 (現 東京医科歯科大 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 膜貫通部に生じており、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、細胞膜外葉の 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、細胞の特性を変化させた。さらに MALDI イメージの質量分析では(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胚内においても、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。



本論文の概念図

フリッパーゼの点変異により PtdCho が細胞内に移送され、細胞膜リン脂質の構成が変わった結果、発達障害や神経の重篤な障害をもたらす。

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, ..., and Shigekazu Nagata.

Link

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