

H-25 新たに見出された先天性リン脂質合成酵素異常症の生化学的解析

獨協医科大学 生化学
堀端康博, 杉本博之

Ethanolamine phosphotransferase 1 (EPT1) はホスファチジルエタノールアミン (PE) やプラズマローゲン (plasmenyl-PE) などのエタノールアミンリン脂質を合成する酵素である。どちらの脂質も生体膜のリン脂質二重層を構成する成分だが、plasmenyl-PE は脳に多く、活性酸素やラジカルを消去する抗酸化作用を有している。今回、イスラエルで新たに見出された遺伝性痙性対麻痺の患者一人を対象に全エクソソーム解析を行い、病因遺伝子の同定を試みた。その結果、EPT1 遺伝子のスプライシング部位に1塩基の変異が見出された。RT-PCR で解析した結果、患者ではエクソン6と8を部分的あるいは完全に欠如したEPT1のスプライシングバリエントが発現していた。HEK293細胞にこれらのバリエントを過剰発現したが、EPT1の酵素活性は認められなかった。患者皮膚由来の線維芽細胞に含まれるEPT1の酵素活性は、健康者と比べ顕著に低下していた。LC-MS/MSを用いてリン脂質を解析した結果、PEに大きな差はなかったが、患者ではplasmenyl-PEが著減していた。これまでplasmenyl-PEの合成はEPT1だけでなく、同様の酵素活性を有するisoformであるcholine/ethanolamine phosphotransferase 1 (CEPT1) も関与するとされてきた。今回、EPT1あるいはCEPT1をノックアウトした幾つかの細胞株を作製し、リン脂質組成を比較解析した。その結果、plasmenyl-PEの合成や保持は主にEPT1によって行われ、CEPT1では代償できないことが判明した。以上の結果から、EPT1はヒトにおいてplasmenyl-PEの産生と維持に主要な役割を担い、正常な脳神経系の発達に重要な役割を果たしていることが示唆された。

H-26 血管型エーラスダンロス症候群 (vEDS) の表現型の多様性と小胞体ストレス応答の関与についての研究

獨協医科大学 皮膚科学
林 周次郎, 井川 健

vEDSは3型コラーゲン蛋白をコードするCOL3A1のヘテロ遺伝子変異を伴う常染色体顕性遺伝の疾患である。大血管、消化管、妊娠中の子宮破裂などの重篤な合併症を伴い、推定死亡中央値48歳である。vEDSの発症は理論上、3型コラーゲンが出生時より低下しているが、症状が顕在化していくのは10才代後半である。また、同じバリエントを家族内で共有していても症状が異なる。そのため、症状の発現にはCOL3A1の病因バリエントによる一元性の要因ではなく、他のトリガーが存在し、vEDSの表現型の多様性(発症時期や症状の違い)を生み出しているのではないだろうかと考えた。

vEDSの皮膚を電子顕微鏡(EM)で観察すると、コラーゲン線維束の大小不同と小胞体(ER)の拡張(ERストレス)が見られるが、臨床的軽症例では膠原繊維束の大小不同が目立たなかった。次にCOL3A1に変異がない乳幼児の皮膚でもvEDS同様に膠原繊維束の大小不同を認めるがERの拡張はなかった。また、vEDSではCOL3A1の他にも結合組織蛋白の遺伝子発現が低下していた。COL3A1の病的アレルから産生される不良ペプチド鎖によりERストレスが起こり線維芽細胞にダメージを引き起こし、3型コラーゲン以外のほかの結合組織蛋白の産生異常が起こる結果、コラーゲン線維束は壊れ易くなると考えた。EMで見える小さな膠原繊維束は、乳児にも見られる新しく産生された未熟な膠原繊維束である可能性がある。小胞体ストレスの回避システムであるERストレス応答(力)は、先天的な個人差に加えて、他の罹患疾患、薬剤などの複数の後天的な影響も加味される。ERストレスはvEDSの表現型の多様性に関与している可能性を考えた。