

一般演題抄録

I-2 パーキンソン病患者の末梢血単核球におけるオートファジーの変化

○三木康生¹、下山修司²、早狩亮³、今智矢⁴、上野達哉⁴、
丹治邦和¹、松宮朋徳²、対馬栄輝⁵、森文秋¹、富山誠彦⁴、
若林孝一¹

(弘前大学大学院医学研究科脳神経病理学講座¹、同脳神経生理学
講座²、同脳血管病態学講座⁴、青森県立中央病院神経内科³、
弘前大学大学院保健学研究科老年保健学分野⁵)

パーキンソン病 (PD) では神経細胞内におけるリン酸化 α シヌクレインの蓄積が病態に関わる。オートファジー・リソソーム系は細胞内の主要な異常タンパク質分解機構の1つであり、リン酸化 α シヌクレインはオートファジー・リソソーム系にて分解される。PD剖検脳において、この細胞内分解機能に異常が生じていることをこれまで報告してきたが、この異常が長い神経変性の結果起こったのか、病早期より生じているのかは分かっていない。そこで今回、PD患者 (n = 35) ならびに正常対照例 (n = 23) の末梢血単核球のオートファジーをトランスクリプトーム解析、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応、ウエスタンブロット解析を用いて検討した。トランスクリプトーム解析では、PD群においてオートファジーの主要タンパク質であるULK3、autophagy-related (Atg) 2A、Atg4B、Atg5、Atg16L1、histone deacetylase 6のmRNAが有意に減少していた。ウエスタンブロット解析ならびに逆転写ポリメラーゼ連鎖反応では、オートファジーの開始に関わるULK1、vacuolar protein sorting-associated protein (VPS) 34、Beclin1、autophagy/beclin1 regulator (AMBRA) 1のうちULK1、Beclin1、AMBRA1が有意に上昇する一方で、VPS34、Beclin1、AMBRA1のmRNAは有意に減少していた。VPS34、Beclin1、AMBRA1は α シヌクレインのモノマーと正の相関を、ULK1、VPS34、Beclin1、AMBRA1は α シヌクレインのオリゴマーと正の相関を示した。さらに、 α シヌクレインのオリゴマーはPDの重症度ならびに心臓交感神経の脱神経の程度と相関した。PDの末梢血単核球におけるオートファジーの変化はPD剖検脳におけるオートファジーの変化を反映している可能性が示唆された。PDにおけるオートファジーの異常はPDの病早期より生じている可能性がある。