



Title	リン脂質フリッパーゼATP11Aの生理機能の解明
Author(s)	落合, 由貴
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/82341
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論 文 内 容 の 要 旨

氏 名 (落 合 由 貴)	
論文題名	リン脂質フリッパーゼATP11Aの生理機能の解明
論文内容の要旨	
真核生物の細胞膜は脂質二重層で構成され、リン脂質は二層間で非対称に分布する。アミノリン脂質であるホスファチジルセリン (PS) やホスファチジルエタノールアミン (PE) は細胞質に面する内層に限局し、ホスファチジルコリンやスフィンゴミエリンは主に外層に分布する。アミノリン脂質の非対称分布は、PSやPEを外層から内層へ移層する酵素、リン脂質フリッパーゼによって樹立・維持される。当研究室では、P4型ATPaseファミリーに属するATP11AとATP11Cを哺乳類の細胞膜で機能するフリッパーゼとして同定した。ATP11AとATP11Cは10回膜貫通型の膜タンパク質であり、サブユニットであるCDC50Aと結合することで細胞膜に局在し、PSやPEを外層から内層へ移層する。ATP11Cは肝臓やB細胞に強く発現しており、その遺伝子欠損マウスは、B細胞欠損症、胆汁鬱滞などの表現型を示す。一方、ATP11Aの遺伝子欠損マウスは報告されておらず、その生理機能は不明である。そこで本研究は、ATP11Aの生理機能の解明を目的としてATP11A 遺伝子欠損 (ATP11A^{-/-}) マウスを解析した。 ATP11A^{-/-}マウスは、胎生致死であり、胎生期 (Embryonic day; E) 14.5日以降に死亡した。ATP11Aは胎仔心臓、とくに心筋細胞に強く発現していた。それに対応して、E13.5 ATP11A^{-/-}マウスは心室壁の菲薄化や心室中隔部分欠損といった心臓の形態異常を示した。そこで、心筋細胞特異的ATP11A^{-/-} ($\alpha MHC-Cre^{+}ATP11A^{flax/flax}$) マウスを作製したところ、この変異マウスは、心臓の形態異常を呈さず正常に発育した。最近、胎生致死となる多くの遺伝子欠損マウスが、胎盤の形成不全を起こすことが報告されている (Nature 555, 463–468, 2018)。実際、胎盤ではATP11Aが高発現していた。そこで、胎盤葉上層細胞 (Epiblast) 特異的なATP11A遺伝子欠損 ($Sox2-Cre^{+}ATP11A^{flax/flax}$) マウスを樹立したところ、マウスは正常に発育した。ATP11A遺伝子を欠損した胎盤は、ラビリンス層が未発達であり、それらを構成する合胞体栄養膜細胞の異形成や多数の死細胞が観察された。 以上より、ATP11A^{-/-}マウスの心臓の形態異常は、胎盤の発達不全に起因すると結論した。ATP11Aは胎盤形成、とりわけ合胞体栄養膜細胞の形成・維持に重要な役割を持つ可能性が示唆された。今後、合胞体栄養膜細胞の形成とATP11Aのフリッパーゼ機能の関連を検討する必要がある。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (落 合 由 貴)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	仲野 徹
	副 査	教授	八木 健
	副 査	教授	月田 早智子
	副 査	教授	伊川 正人

論文審査の結果の要旨

細胞膜の脂質二重層では、リン脂質が非対称的に分布している。このリン脂質の非対称性は、リン脂質フリッパーゼによって樹立・維持される。哺乳類細胞の細胞膜上で機能するリン脂質フリッパーゼ、ATP11Aの生理機能を解明するため、遺伝子欠損マウスの解析を行った。

ATP11A遺伝子欠損マウスは、胎生14日以降に死亡し、心室壁の菲薄化・心室中隔部分欠損を引き起こした。ATP11Aは胎仔心筋細胞に強く発現するが、心筋細胞特異的ATP11A遺伝子欠損マウスは異常が認められなかった。胎仔以外の組織である胎盤に注目すると、ATP11Aは胎盤により高発現し、ATP11A遺伝子欠損マウスの胎盤では形態学的異常が認められた。胎仔特異的なATP11A遺伝子欠損マウスを作製すると、そのマウスは誕生・発育した。以上の結果から、ATP11Aは胎盤の正常な発達に必須であり、胎盤異常は胎仔発育不良・胎生致死をもたらしたと結論した。

この研究は、これまで未知であったATP11Aの機能を明らかにした、リン脂質フリッパーゼの解明に貢献するものであり、博士学位に値する。