

<シンポジウム (3)—11—2> 神経変性疾患の病態解明・その病態とバイオマーカーの開発を目指して

家族性パーキンソン病の分子病態を基盤とした バイオマーカーの検討

佐藤 栄人

(臨床神経 2012;52:1327-1328)

Key words : パーキンソン病, PINK1, Parkin, ミトファジー

不良なミトコンドリアの蓄積は、細胞の機能不全を招き、癌・変性疾患など様々な病態発症の原因となる。実際、細胞の発電所であるミトコンドリアの機能異常（呼吸鎖の低下や MtDNA の欠失など）の知見は、パーキンソン病をはじめとする様々な神経変性疾患で集積している。とくに、老化にともなって亢進した活性酸素(ROS)の産生は、ミトコンドリアの機能異常をひきおこす。したがって、損傷ミトコンドリアを浄化(クリアランス)して自律的なミトコンドリア増殖をうながし、健全なミトコンドリアを維持する品質管理は、細胞分裂によって異常ミトコンドリアを希釈できないニューロンでは不可欠である。多くの疾患が酸化ストレスの影響を指摘されているが、パーキンソン病も例外ではない。ミトコンドリアの生理的反応によって電子伝達系から漏出した電子が豊富に存在する酸素と反応することにより活性酸素が産生される。スーパーオキシドアニオン(O₂⁻)、過酸化水素(H₂O₂)、ヒドロキシラジカル(OH[•])などのROSは、脂質過酸化、DNA 損傷、酵素タンパク質障害をきたすとされるが、パーキンソン病ではこれら酸化ストレスの指標の上昇がみられることからROSの関与が強く示唆されてきた。

パーキンソン病の約5~10%は家族性であるがこれまでに多くの原因遺伝子が単離されパーキンソン病の病態解明に大きく貢献してきた。常染色体劣性遺伝形式を呈する PARK2 (Parkin が原因遺伝子)は、1998年に順天堂大学と慶応大学の共同研究により単離されたが、今日では Parkin 変異は遺伝性パーキンソン病のなかでもっとも頻度が高い疾患群のひとつである。臨床像は若年発症であり L-dopa が有効である反面、L-dopa によって誘発されるジスキネジアや wearing off などの運動障害が早期から出やすいという特徴をもつ。また日内変動や睡眠効果がみられることも共通点である。病理学的には Lewy 小体が形成されないと定義されるが Lewy 小体を有する剖検例も散見され議論の余地がある。Parkin は 465 アミノ酸からなる約 52kDa のタンパク質で、N 末端にユビキチン様(Ubl)ドメインを、C 末端には二つの RING finger ドメインとそれに挟まれた IBR (in between Ring finger) からなる RING box 構造、さらに Ubl と RING box をつなぐ linker 領域により構成されている。RING finger ドメインは多くのタ

ンパク質でみつかるとモチーフでありユビキチン化反応に関与している(RING型E3)。同じく常染色体劣性の遺伝形式を呈する PARK6 (PINK1 が原因遺伝子)は若年発症であることや L-dopa が有効であるなどの理由から PARK2 に非常に類似した疾患群である。2006年にショウジョウバエをもちいた遺伝学的解析から PINK1 と Parkin は同じカスケード上で働いていることが判明するにいたり、臨床ならびに基礎的な知見から両者の作用機序は近いものであることが推測された。

これまでに若年発症家族性パーキンソン病の原因遺伝子産物である Parkin と PINK1 に着目し、これらのミトコンドリア品質管理における役割を明らかにすることで、神経変性疾患の発症機構解明に挑んできた。すなわち、PINK1 は健全なミトコンドリアにおいては不安定で通常ほとんど存在しないが、ミトコンドリアの膜電位が低下すると、安定化して外膜上に蓄積し、それがシグナルとなって細胞質の Parkin が損傷ミトコンドリアに移行、複数の外膜タンパク質をユビキチン化する。次いで、このユビキチン化修飾が引き金となって選択的なミトコンドリアのオートファジーによる分解(ミトファジー)を受け、ミトコンドリアの恒常性が維持される。このように PINK1 は損傷ミトコンドリアに蓄積することからミトコンドリアストレスのバイオマーカーとなる可能性を秘めている。

一方、ミトコンドリアに局在する PINK1 がミトコンドリア機能にいかに関与しているかは不明な点が多い。われわれは PINK1 ノックアウト MEF をもちいてミトコンドリア呼吸能を詳細に検討するために、細胞当たりの酸素消費、プロトンリーク、ROS の産生を比較検討した。結果として PINK1 ノックアウト MEF ではミトコンドリアからのプロトンリークには変化はないものの、ミトコンドリア呼吸能と膜電位の低下をみとめた。ミトコンドリア膜電位は基質酸化すなわちミトコンドリア呼吸の際に形成されるプロトン勾配によって生み出されることを考えると、ミトコンドリア呼吸の低下をきたした結果、2次的に膜電位が低下していることが推測された。このようにミトコンドリア呼吸能維持のために PINK1 は重要な機能を有している。

PINK1 変異によってはミトコンドリア呼吸障害に起因す

る異常ミトコンドリアの産生を促進すると共に、ミトファジー誘導不全をも合併するような PINK1 変異のばあいには異常ミトコンドリアの蓄積を加速することとなり、早期細胞

死を惹起するものと推測している。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

Abstract

Molecular mechanism of early-onset familial PD

Shigeto Sato

Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine

The cellular abnormalities in Parkinson's disease (PD) are probably induced by both genetic predisposition and environmental factors. Mitochondrial dysfunction has long been implicated in the pathogenesis of PD. The recent discovery of genes associated with the etiology of familial PD has emphasized the role of mitochondrial dysfunction in PD. Recently, PINK1 and Parkin, which are associated with the mitochondria, have also enhanced the understanding of mitochondrial integrity. However, the exact mechanism underlying the functional interplay between Parkin and PINK1 remains unknown. PINK1 is rapidly and constitutively degraded under steady state conditions in a mitochondrial membrane potential dependent manner. But a loss of mitochondrial potential stabilizes PINK1 accumulation. This phenomenon may be the first step of mitochondrial elimination (mitophagy) and useful for the mitochondrial stress biomarker. Furthermore, some pathogenic mutations of PINK1 are associated with mitochondrial respiratory deficit. These results suggest that accumulation of damaged mitochondria may be the cause of early-onset familial PD.

(Clin Neurol 2012;52:1327-1328)

Key words: Parkinson's disease, PINK1, Parkin, mitophagy
