

注意: 報道解禁 日本時間12月19日(水)午後7時以降

No. 01

2012年12月19日

## 医療・健康

### パーキンソン病発症に関わる新規分子メカニズムの発見 ～新規治療ターゲットとしての可能性～

#### 本研究成果のポイント

- ▶ 若年性パーキンソン病発症に関わる不良なミトコンドリアを除去する新規分子メカニズムを解明
- ▶ パーキンソン病の治療や早期診断ターゲットになる可能性を示唆

#### 概要

パーキンソン病は中脳ドーパミン神経の変性を特徴とする難治性の神経変性疾患です。40歳未満で発症する若年性遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子としてPINK1（ピンクワン）とParkin（パーキン）が知られています。Parkinは機能が低下した（不良）ミトコンドリア\*1を除去する働きをしていると考えられますが、普段は働かないようになっています。今回、PINK1がParkinのスイッチをいれる仕組みがあることを見つけ、その破綻が本疾患に関与する可能性を見出しました。

この成果は、若年性パーキンソン病の発症メカニズムの一端を明らかにし、これからのパーキンソン病の治療に大きく道を拓く可能性を示しました。本研究成果は12月19日付で科学雑誌*Scientific Reports*に発表されます。

#### 背景

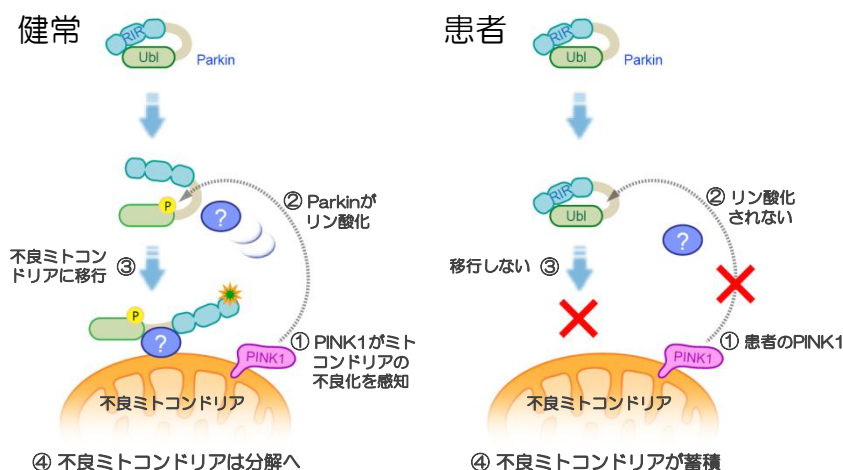
若年でパーキンソン病を発症する家系の研究からPINK1遺伝子とParkin遺伝子が原因遺伝子として発見され、これらの遺伝子に傷がつき正常に機能しないと中脳ドーパミン神経\*2の変性が起こると考えられています。我々を含む複数の研究グループは、PINK1とParkinそれぞれの遺伝子から作られるタンパク質であるPINK1とParkin\*3は共に、不良ミトコンドリアを除去するメカニズム（マイトファジー）に関与していることを明らかにしてきました。不良ミトコンドリアが生じると、ミトコンドリア上にあるPINK1がそれを感知し、細胞質にあるParkinをミトコンドリア上に呼び寄せ、ミトコンドリアの分解が起こります。しかしながら、PINK1がどのようにParkinを不良ミトコンドリアに呼び寄せるのか、その分子メカニズムはまったくわかっていませんでした。

#### 内容

今回、我々はPINK1はリン酸をタンパク質につける酵素（キナーゼ）であることに注目し、PINK1がParkinにリン酸を付加（リン酸化）するかどうかを検討しました。その結果、不良ミトコンドリアが生じたときにだけPINK1が活性化し、Parkinにリン酸を付加することが分かりました。このリン酸の付加は、PINK1遺伝子に傷があるパーキンソン病患者の細胞では起こりません。また、リン酸を付加しないようにしたParkinを細胞で作らせると、Parkinの不良ミトコンドリアへの移行とParkinによる不良ミトコンドリアの分解がうまく起こらなくなりました。以上のことから、PINK1はParkinにリン酸を付加することによってParkinにスイッチを入れ、不良ミトコンドリアへ呼び寄せることが明らかになりました（次頁、図）。

## 今後の展開

疾患の起こる仕組みを分子レベルで解明することは、疾患の的確な予防法や治療法を開発するために大変重要です。今後さらに研究を進展させることによって、若年性パーキンソン病原因遺伝子がミトコンドリアの機能を調節する仕組みの全貌解明へと繋がると期待されます。今回の発見から、Parkinに正しくスイッチが入るようにして、不良ミトコンドリアを分解に導くことが本疾患の治療につながると期待されます。また、不良ミトコンドリアの蓄積をいち早く検出することが、パーキンソン病の早期診断法開発の鍵となると考えられます。



**発症の分子メカニズムのモデル図**  
パーキンソン病患者では、PINK1によるParkinのミトコンドリアへの呼び寄せがうまくいかず、不良ミトコンドリアが分解されない。

**発表誌:** *Scientific Reports* (<http://www.nature.com/srep/index.html>)

**タイトル:** PINK1-mediated phosphorylation of the Parkin ubiquitin-like domain primes mitochondrial translocation of Parkin and regulates mitophagy

**日本語訳:** PINK1を介したParkinのユビキチン様ドメインのリン酸化は、Parkinのミトコンドリア移行とマイトファジー制御に関わる

**著者名:** Kahori Shiba-Fukushima, Yuzuru Imai Y, Shigeharu Yoshida, Yasushi Ishihama, Tomoko Kanao, Shigeto Sato, Nobutaka Hattori

本研究は、順天堂大学大学院医学研究科神経学講座の福嶋佳保里研究員、今居 譲先任准教授、服部信孝教授の研究グループと京都大学大学院薬学研究科 石濱泰教授の研究グループとの共同研究として行われました。なお本研究は、科学研究費補助金 若手(B) および新学術領域研究「脳内環境:恒常性維持機構とその破綻」の研究助成を受けています。

研究内容に関するお問い合わせ先  
順天堂大学大学院医学研究科 神経学講座  
先任准教授 今居 譲

TEL:03-5802-1045 FAX:03-3813-0421

E-mail: yzimai@juntendo.ac.jp

<http://www.juntendo.ac.jp/med/lab/shinkei.html>

取材に関するお問い合わせ先  
順天堂大学 総務局総務部文書・広報課

TEL:03-5802-1006 FAX:03-3814-9100

E-mail: bunsyo@juntendo.ac.jp

<http://www.juntendo.ac.jp/index.html>

## 【補足資料】

### 用語解説

#### \*1 ミトコンドリア

細胞の活動に必要なエネルギー(ATP)を作る細胞小器官。この器官の損傷や老化が進むと、酸化ストレスの原因となる活性酸素種が器官内部から漏洩する。

#### \*2 中脳ドーパミン神経

パーキンソン病において神経変性が起こる神経。この神経が変性するとパーキンソン病で見られる運動機能障害(手足の震え、筋肉の硬直、姿勢制御の障害など)が起こる。

#### \*3 PINK1、Parkin

PINK1遺伝子、Parkin遺伝子から作られるタンパク質は、それぞれ同名のPINK1, Parkinと名付けられている。混乱しないように、ここでは、遺伝子は(例)PINK1遺伝子、タンパク質は(例)PINK1と表記する。