

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	新たなパーキンソン病分子病態の解明
キーワード	① パーキンソン病、② Parkin、③ ユビキチンリガーゼ

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏名	シイバ イッシン 椎葉一心
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	学習院大学 理学部 助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	同上
プロフィール	2017年、東京薬科大学生命科学研究科生命科学研究科卒業。2022年、東京薬科大学大学院生命科学研究科生命科学研究科専攻にて博士(生命科学)を取得。2020年より学習院大学理学部生命科学研究科助教。細胞内小器官であるミトコンドリアを中心とした研究に従事。

1. 研究の概要

パーキンソン病は1000人～550人に1人の割合で発症する神経変性疾患であり、年々患者数が増加している。孤発性の場合、多くは50代後半ごろから症状が現れ始める。病態として進行性に黒質ドパミン神経細胞が変性する疾患で、結果、黒質・線条体におけるドパミンが減少し神経障害が生じる。病態の原因として患者脳の黒質・線条体領域でミトコンドリア機能障害や変性タンパク質の蓄積がみられることが明らかとなっているが、詳細な分子病態については未解明な点が多い。その中で、我々の研究室では、パーキンソン病原因遺伝子産物 Parkin が細胞死を誘導すること、その抑制系として Parkin を分解する酵素 MITOL を同定し、分子病態の一端を明らかにしてきた。その研究過程において、Parkin が高度に凝集・不溶性化し細胞死を誘導することを新たに見出した。本研究では、パーキンソン病原因遺伝子産物 Parkin の持つ毒性に焦点を当て、新規パーキンソン病病態メカニズムの解明を行い新たな治療戦略の基盤構築を目指す。

2. 研究の動機、目的

パーキンソン病原因遺伝子産物である Parkin は様々な基質を認識し分解することで神経細胞の生存を維持していると考えられている。したがって、パーキンソン病の分子病態として、Parkin の機能不全による基質蓄積が病態を進行させるという Parkin の Loss of function 仮説が一般的に受け入れられている。しかし、Parkin 欠損マウスの脳では既知の基質の蓄積およびパーキンソン病の病理的特徴が観察されないことや、基質分解機能が正常な Parkin の遺伝子変異が発見されたことなどから前述の仮説が疑問視されている。また、パーキンソン病患者脳では Parkin が高度にリン酸化やニトロシル化の修飾を受けており、Parkin 自体が不溶性化し蓄積することも報告されている。多くの神経変性疾患において不溶性タンパク質の蓄積が神経障害の原因であることを考慮すると、Parkin は定常時には基質分解を通して細胞保護的に働くが、老化などによる細胞内の環境変化により一転して不溶性化、蓄積し細胞毒性(Gain of toxic)になり得るのではないかと考えられる。申請者は Parkin 凝集体による細胞毒性を見出したことから、『本当にパーキンソン病分子病態の実態は Parkin の Loss of function であ

るのか』という問いを Gain of toxic の観点から再考し、MITOL を軸にその詳細な分子機序について明らかにすることを目的とした。

3. 研究の結果

前述の目的を実現させるために、Parkinによる 1. 細胞毒性とその抑制機構 2. 不溶性 Parkinの病態との関連 に焦点を当て、具体的に以下の2つの点の解明を目指し研究を行った。

① Parkinの毒性およびMITOLによる不溶性Parkin分解機構

Parkin を分解する酵素である MITOL を欠損させたパーキンソン病モデル細胞では、ニトロシル化修飾を受けた不溶性 Parkin が蓄積し、細胞死が誘導されていることを観察した。さらに、MITOL は不溶性ニトロシル化 Parkin を K63 型のユビキチンを付加し、分解することで細胞死を抑制していることが明らかとなった。より詳細な分子機構については、現在も解析中である。

② 個体におけるニトロシル化修飾を受けた不溶性Parkinの蓄積と病態

パーキンソン病の病変部位において不溶性ニトロシル化Parkinの蓄積が病態と関連するかどうかを検討するため、Cre-loxPシステムを用いて脳特異的MITOL欠損マウスを作出した。MPTPの投与にてパーキンソン病を誘導したところ、野生型マウスと比較して、脳特異的MITOL欠損マウスでは、不溶化したニトロシル化Parkinが病変部位に蓄積し、さらに病態の悪化が観察された。MITOLは自然老化に伴い減少することを鑑みると、MITOLの低下が不溶性Parkinの蓄積を許し、病態発症の原因となっている可能性が考えられた。

4. 研究者としてのこれからの展望

今回の研究から、パーキンソン病の分子病態の一部が不溶性Parkinの細胞毒性によるものであることが示唆された。さらに、その抑制系として、MITOLが不溶性Parkinを分解していることも明らかとなった。今後は、より詳細な分子メカニズムを解析していきたい。例えば、Parkinはリン酸化やニトロシル化などさまざまな翻訳後修飾を受けることがわかっている。今回の解析から、特に不溶化しやすいのはニトロシル化を受けたParkinであり、MITOLはリン酸化されたParkin、ニトロシル化修飾を受けたParkinのどちらも分解することができるが、それぞれのParkinを分解する際、異なる経路で分解していることがわかった。これらの詳細な分子機構を明らかとし、パーキンソン病の分子病態を明確にしたい。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は、若手研究者奨励金を授与していただき、ありがとうございました。ご支援のおかげで、パーキンソン病の分子病態の一端を解き明かすことができました。これからも本研究を継続して取り組み、発展・飛躍させ、素晴らしい研究成果として報告できるように精進して参ります。研究を進め、パーキンソン病を根治できるような創薬研究へと発展を目指して参ります。