

【目的】 パーキンソン病は進行性に黒質ドパミン神経細胞が変性する疾患で、その結果、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、分子病態については未解明な点が多い。私たちはこれまでに、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。一方、前述とは別に、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。そのため本研究では、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目指し解析を行った。

【方法】 パーキンソン病患者脳ではミトコンドリア呼吸鎖 I の機能障害が観察される。よって、ミトコンドリア呼吸鎖 I の阻害剤である Rotenone を細胞へ添加することでパーキンソン病モデル細胞を作製できることが知られている。細胞レベルの解析では薬剤処理によるパーキンソン病モデル細胞等を用いて、Parkin 分解酵素 MITOL を軸とし研究計画に取り組んだ。1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) の投与により、7 日間でパーキンソン病のモデルマウスを作出することができる。そのため個体レベルの解析では薬剤誘導性パーキンソン病モデルマウスを用い、生体内での不溶性ニトロシル化 Parkin の毒性および MITOL との関連について明らかにすることとした。

【結果】 今回 MPTP 誘導性のパーキンソン病モデル神経特異的 MITOL 欠損マウスを作製し解析を行ったところ、パーキンソン病モデル MITOL 欠損マウスでは野生型に比べ不溶性 Parkin が顕著に増加し、病態の悪化が認められ、また Parkin の不溶性化は病態発症に先立って起こることが明らかとなった(下図)。細胞系では Parkin 自体に毒性があるという結果も得られた。これらより、Parkin が病態に先立って不溶性化し神経細胞毒性となる可能性が示唆された。現在、国内外を問わずパーキンソン病の病態発症メカニズムの 1 つは Parkin の“loss of function”だと考えられている。事実、細胞を用いた実験において Parkin は多くの基質を分解し、蓄積を防ぐことで細胞毒性を回避することが報告されている。しかし、多くの Parkin 欠損マウスにおける *in vivo* 解析では既存基質の蓄積はおろかパーキンソン病の病態すら見られなかった。過去に筋萎縮性脊索硬化症 (ALS) の病態メカニズムとして、当初の病因遺伝子 SOD1 の機能喪失 (loss of function) が原因という考えではなく、ミスフォールドタンパクとしての異常 (gain of toxic) が原因であることが近年証明され支持されている。よって、機能が正常な変異 Parkin をもつパーキンソン病患者の報告があることなどから、SOD1 の歴史的展開にみられるよう Parkin も同様に“gain of toxic”の可能性があるのでないかと考えられる。

パーキンソン病の新たな考え方

