

遺伝性パーキンソン病研究の進歩

服部 信孝

(臨床神経, 49 : 882—884, 2009)

Key words : 遺伝性パーキンソン病, パーキン, PINK1, 蛋白分解系

はじめに

パーキンソン病の多くは遺伝歴のない孤発型パーキンソン病 (PD) である。しかしながら, 5~10% は単一遺伝子異常にともなう遺伝性パーキンソン病 (FPD) とされている。PD の要因に関しては, MPTP, ロテノンのような神経毒の関与が推定されたが, 十分な確証はえられていない。一方, 単一遺伝子の関与による FPD の存在が明らかにされ, 現在では遺伝的素因と環境因子の関与が推定されている。アルツハイマー病 (AD) の病態でも, 遺伝性アルツハイマー病 (FAD) の原因遺伝子アミロイド前駆体蛋白, プレセニリン 1, 2 そして危険因子である ApoEε4 はいずれも Aβ42 の増加を誘導する。勿論, アミロイドのみならずタウ蛋白の関与も重要であることはまちがいないが, FAD の原因遺伝子が共通カスケードを形成することがわかっており, FDP の遺伝子産物も同様にドパミン反応性黒質神経脱落的のメカニズムにおいて共通機構を形成していることが予想される。事実, FPD の 1 つであるパーキン遺伝子の単離において, その機能が二大蛋白分解系の 1 つであるユビキチン・プロテアソーム系に関与していることがわかった。PD の病理学的診断で重要なマーカーであるレビー小体はユビキチンをふくんでおり, パーキンの機能破綻でユビキチン陽性のレビー小体が形成されないことは, いいかえれば蛋白分解系の重要性を示唆しているものといえる。また Park9 の遺伝子産物 ATP13A2 は, オートファジー・リソソーム系に関与していることがわかっており蛋白分解系の関与は重要な役割をなしていると考えられる。

封入体には, 核内封入体と細胞質内封入体があるが, 現在細胞質内封入体であるレビー小体は神経保護的に作用していることが推定されている。核内封入体に関してはむしろ神経毒性が高いと考えられる。核内にはオートファジー・リソソーム系は局在できないので核内封入体と細胞質内封入体には違いが存在することが考えられる。名古屋大学が推進しているリュープロレリンと球脊髄性筋萎縮症での検討では, 神経変性は可逆的な時期があり, その後不可逆的な変化をきたすことを示唆している。Dysfunction の時期を経ることを示しており, その時期を模索することが今後の新しい神経変性疾患の治療戦略となると考えられる。パーキンソン病の病態には, レ

ビー小体の形成が病理診断学的にも重要なキーワードであると考えられているが, 一部の FPD ではその封入体形成が観察されない。したがって FPD の研究は, 封入体形成のメカニズム解明にも繋がるといえる。本講演では, とくに劣性遺伝性 PD (ARPD) の病態について解説したい。

常染色体劣性遺伝性パーキンソン病 (ARPD)

ARPD には, 主に parkin, PINK1, DJ-1 の三種類が存在する。この 3 型については, 発症年齢に違いはあるものの臨床的にはきわめて類似性が高いといえる (Table 1)。変異の頻度は, parkin がもっとも多く, 次に PINK1 変異が高い。DJ-1 に関しては, 世界的にも頻度は少なく, わが国では現在のところ変異の存在は確認できていない。3 型の臨床症状の特徴としては L-ドーパ反応性のパーキンソニズムの存在, L-ドーパ治療早期に出現する運動合併症状, とくにジスキネジアの早期出現は, 共通機構を形成している可能性を示す。実際, 最近のデータでは, ショウジョウバエのデータではあるが, PINK1 は, parkin の上流で機能していることが報告されている¹⁾。おそらくこの 3 型については同じカスケードを形成している可能性が高い。そこで, Living cell で 2 つの分子の結合を検討できる方法, FRET で PINK1 と parkin の結合について検討した。その結果, ミトコンドリア外膜で両分子が結合していることがわかった。更に parkin の PINK1 への作用としては, PINK1 の安定性に関与していた。Parkin が存在すると PINK1 のポリユビキチン化が抑制され, PINK1 の分解を阻害していた。Pulse Chase での検討でも野性型 parkin が存在すると PINK1 の分解半減期が延長した (Fig. 1)²⁾。両分子の位置づけに関しては, upstream か downstream かはわからないが, 少なくとも同じカスケードを形成している可能性が高い。最近の報告では, parkin がミトコンドリアの分解に関与する可能性も指摘されており³⁾, parkin と PINK1 がミトコンドリア外膜で会合することと併せて, ミトコンドリア機能を中心とした共通カスケードが想定される。一方, parkin のリガゼとして基質スクリーニングがおこなわれている。われわれも新規基質として PDCD2-1 を同定している。この基質は parkin 変異のある剖検脳のみならず孤発型 PD においても蓄積が観察されている⁴⁾。

Table 1 劣性遺伝性パーキンソン病の分類と臨床的特徴

	Parkin	DJ-1	PINK1
Type of Mutations	Deletion Frame-shift Nonsense Missense	Deletion Missense (L166P)	Missense (G309D) Nonsense (W437Stop)
# of Mutations	~50	> 2	> 20
Inheritance	AR	AR	AR
Levodopa Response	Good	Good	Good
Progression	Slow	Slow	Slow
Pathogenic Mechanism	LOF	LOF	LOF

- ・ EO PD patients carry heterozygous mutations (Parkin, DJ-1 and/or PINK1).
- ・ Asymptomatic heterozygous carriers (Parkin, PINK1) show a significant loss (20-35%) of dopaminergic terminals by PET.

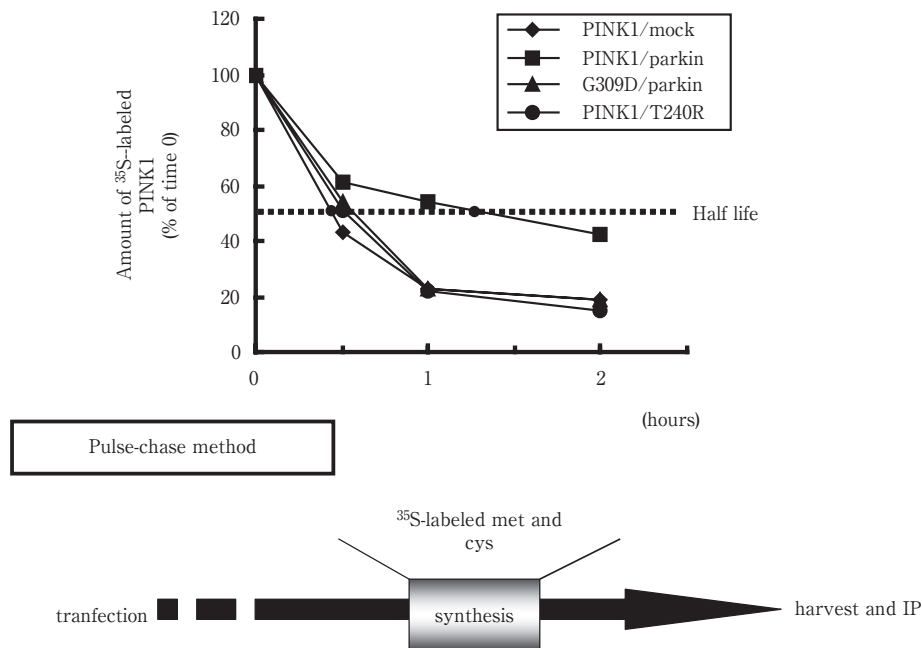


Fig. 1 Pulse chase による PINK1 の分解半減期. Parkin の存在下で PINK1 の安定性が増している.

Parkin の遺伝子改変モデルとして Knock out (KO) mice を作成し、詳細な検討が報告されている。われわれの検討では、行動異常はないものの線条体におけるドパミン遊離の低下、D1, D2 の結合能の亢進が観察された⁵⁾。とくに D1, D2 の結合能の亢進は、L-ドーパ治療開始の早期から出現する運動合併症状の出現と関連性があると考えている。現在、ボルタメトリーを使った詳細な検討を行っている。

まとめ

ARPD は遺伝形式から loss-of-function 型効果を示している可能性がある。よって KO mice の作成とその解析結果が重要なヒントを提供してくれる。しかしながら、parkin, PINK1, DJ-1 の KO mice の解析ではドパミン遊離の低下という共通

機構はあるものの個々の遺伝子の詳細な機能は依然不明である。ARPD には臨床的類似性も高く、その機能解明は ARPD の共通メカニズムを明らかにできる可能性を示している。優性遺伝性パーキンソン病は、封入体形成というメカニズムに関わっている可能性があり、FPD の病態解明は多くを占める。孤発型 PD の原因究明更には新規治療開発に繋がる可能性を秘めている。事実、translational research の成果として α -synuclein の発現レベルをおさえる治療が臨床応用されようとしている。

文献

1) Clark IE, Dodson MW, Jiang C, et al: Drosophila pink1 is required for mitochondrial function and interacts genetically with parkin. Nature 2006; 441: 1162—1166

- 2) Shiba K, Arai T, Sato S, et al: Parkin stabilizes pink1 through direct interaction. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 383: 331—335
 - 3) Narendra D, Tanaka A, Suen DF, et al: Parkin-induced mitophagy in the pathogenesis of parkinson disease. *Autophagy* 2009; 5: 706—708
 - 4) Fukae J, Sato S, Shiba K, et al: Programmed cell death-2 isoform1 is ubiquitinated by parkin and increased in the substantia nigra of patients with autosomal recessive parkinson's disease. *FEBS Lett* 2009; 583: 521—525
 - 5) Sato S, Chiba T, Nishiyama S, et al: Decline of striatal dopamine release in parkin-deficient mice shown by ex vivo autoradiography. *J Neurosci Res* 2006; 84: 1350—1357
-