

<シンポジウム 04—4>パーキンソン病の分子病態機序のブレークスルー

## パーキンソン病の分子病態機序：Parkin/PINK1 の機能

田中 啓二 松田 憲之 尾勝 圭

(臨床神経 2010;50:867)

**Key words** : パーキンソン病, ユビキチン, ミトコンドリア, ピンクワン, パーキン

パーキンソン病は高頻度で発症する難治性の神経変性疾患であり、病態の理解と根源的な治療法の開発が強く求められている。その多くは孤発性であるが、一部は遺伝子異常に由来する家族性である。家族性パーキンソン病は患者数こそ少ないが、原因が特定の遺伝子異常に由来することから解析がおこないやすく、病気の発症機構に関する多くの情報を与えてくれる。Parkin と PINK1 は若年性に発症する常染色体劣性パーキンソン病の原因遺伝子産物である。PINK1 はミトコンドリアに局在して、ミトコンドリアの品質維持に関与することが提唱されている。一方、Parkin は細胞質に存在するユビキチン連結酵素 (E3) である。各々の変異に由来する患者の病態が良く似ていることや、ショウジョウバエをもちいた遺伝学的な解析から、Parkin と PINK1 の機能はきわめて密接に関係していると考えられる。しかしながら、Parkin の触媒するユビキチン化と PINK1 の制御するミトコンドリアの品質管理が、具体的にどのように結びつくのかはまったく不明であった。興味深いことに、2008 年に Youle らによって、Parkin が膜電位を失った損傷ミトコンドリアに移行し、ミトコンドリアを分解に導くことが報告された。われわれもこの観察を確認するとともに、新しい知見として (1) PINK1 はミトコンドリアの膜電位依存的に急速分解されており、正常な

ミトコンドリアには検出できないが、ミトコンドリアが損傷し膜電位が失われることではじめてミトコンドリア外膜上に安定して存在できること、(2) PINK1 が “Parkin recruitment factor” であること：すなわち膜電位を失ったミトコンドリア上の PINK1 が Parkin をミトコンドリアへと移行させて、ミトコンドリアを分解に導くこと、(3) Parkin の E3 活性がミトコンドリアへの移行によって正に制御 (潜在型から活性型に変換) されること、(4) PINK1-Parkin 経路による損傷ミトコンドリアの分解処理は、大部分が選択的オートファジー (Mitophagy) によって遂行されるが、それ以外の手段による分解もおこなわれていること、(5) 上記のプロセスが Parkin や PINK1 の患者由来の変異によって阻害されること、などを見いだした。これら一連の結果は、パーキンソン病が膜電位を失った傷害ミトコンドリアに対する品質管理の破綻によって発症する疾病であることを強く示唆している<sup>1)</sup>。

### 文 献

- 1) Matsuda N, et al. PINK1 stabilized by mitochondrial depolarization recruits Parkin to damaged mitochondria and activates latent Parkin for mitophagy. *J Cell Biol* 2010;189:211-221.

### Abstract

#### Mechanisms underlying the cause of Parkinson's disease: The functions of Parkin/PINK1

Keiji Tanaka, M.D., Noriyuki Matsuda, M.D. and Kei Okatsu, M.D.

Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

(Clin Neurol 2010;50:867)

**Key words**: Parkinson's disease, Ubiquitin, Mitochondria, PINK1, Parkin