

＜シンポジウム 14—4＞神経変性をどう考えるか？病態理解にいたる最近の進歩

若年性パーキンソン病の病態解明： インスリン開口機構からその病因に迫る

服部 信孝¹⁾ 江口 博人¹⁾ 今泉 美香²⁾
齊木 臣二¹⁾ 佐藤 栄人¹⁾ 永松 信哉²⁾

(臨床神経 2011;51:986-987)

Key words : 膵β細胞, 開口メカニズム, パーキンソックアウトマウス, 全反射顕微鏡

目 的

神経変性疾患の病態に膜輸送, 放出の関与が報告されており, 小胞輸送は神経変性疾患の共通メカニズムにかかわっている可能性が考えられる. 事実, 若年性パーキンソン病の原因遺伝子 parkin の遺伝子改変モデルでドパミン遊離障害が報告されており, その病態にシナプス小胞の遊離障害が推定される. カテコラミンやインスリンを含有する large dense core vesicle が共通の放出機構を有することから, 放出機構へのアプローチが容易な膵臓β細胞におけるインスリン分泌機構を検討し, 更にβ細胞でえられた結果を元に, 神経系における parkin の膜輸送への関与を検討する.

方 法

Parkin が膜輸送, 放出を阻害する機序を, 放出の解析が比較的容易な初代培養膵臓β細胞をもちいて, インスリン分泌を全反射顕微鏡 (以下 TIRFM) にて時間的空間的に解析することで検討する. また, 膜輸送の docking, priming, fusion いずれの過程が障害されるかを, TIRFM をもちいて検討する.

膜輸送に重要な蛋白である syntaxin1A を阻害する septin の発現, 局在, 構造変化を, 免疫二重染色をもちいて初代培養膵臓β細胞にて検討する. 細胞膜直下にて docking する vesicle と septin の関係を検討し, septin の vesicle の docking

におよぼす影響を検討する. β細胞でえられた結果が神経系でも反映されるか検討する. まず初代培養神経細胞における septin の発現, シナプス放出阻害を検討する. parkin KO mice の中枢神経における septin の syntaxin1 阻害作用を, マウス脳シナプトソーム分画における両分子間の結合能を免疫沈降法をもちいて検討することで, 証明する.

結 果

インスリン分泌の解析が比較的容易な初代培養膵臓β細胞をもちいて, TIRFM にて解析した. Parkin KO mouse の膵β細胞では細胞膜直下の syntaxin1A 依存性である docked vesicle の vesicle 全体に占める割合が減少し, docked vesicle からの放出が有意に減少した. このとき細胞膜直下に septin の繊維様の構造をみとめた. 16 週令の Parkin KO mice の脳シナプトソーム分画において syntaxin1A と septin の結合が有意に亢進していた. Parkin KO mouse の brain における septin の発現量に有意差はなかった.

考 察

膵β細胞は神経系とことなり均一な細胞群であり, 解析を容易にしてくれる. その解析結果が神経系にも反映されたことから, 神経系のシナプス開口機構解明に膵β細胞をもちいる戦略は有効と考える.

¹⁾ 順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科 [〒113-8431 東京都文京区本郷 2-1-1]

²⁾ 杏林大学医学部生化学

(受付日: 2011 年 5 月 19 日)

Abstract

The pathomechanisms of young-onset Parkinson's disease (PD), approach to the causes of PD form the mechanisms of insulin secretion system

Nobutaka Hattori, M.D.¹⁾, Hiroto Eguchi, M.D.¹⁾, Mika Imaizumi, Ph.D.²⁾,
Shinji Saiki, M.D.¹⁾, Shigeto Sato, M.D.¹⁾ and Shinya Nagamatsu, M.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine

²⁾Department of Biochemistry, Kyorin University School of Medicine

(Clin Neurol 2011;51:986-987)

Key words: pancreatic beta cell, Exocytosis, Parkin knock out mice, Total Internal Reflection Fluorescence
