

<シンポジウム 14—5>神経変性をどう考えるか？病態理解に至る最近の進歩

ミトコンドリアから見た神経変性機序—パーキンソン病を例に—

松田 憲之 田中 啓二

(臨床神経 2011;51:988)

Key words : パーキンソン病, ミトコンドリア, ユビキチン, リン酸化, 膜電位

背 景

ミトコンドリアの機能不全と神経変性の関係は古くから示唆されている。パーキンソン病についても同様にミトコンドリア異常との関連が多数報告されていたが、その具体的なメカニズムは必ずしも明らかではなかった。

われわれは遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子産物である Parkin と PINK1 の機能をしらべることで、病気の発症する仕組みを明らかにしようと考えた。どちらも遺伝様式は劣性であり、機能喪失によってパーキンソン病が発症するので、両者が病気の発症をおさえていることになる。しかしながら、Parkin や PINK1 の細胞内機能/局在はまさに「百家争鳴」の状態、混乱が続いていた。

結果と考察

2008年に米国の Youle らは Parkin が選択的に膜電位を失ったミトコンドリアに移動して、このミトコンドリアを分解することを報告した。われわれも時を隔てずに解析をおこ

ない、新たに以下の知見をみいだした。つまり、(1) PINK1 の膜電位依存的な分解が、ミトコンドリアの品質管理において決定的な役割を担っている。(2) PINK1 は正常なミトコンドリアではすみやかに分解されるが、膜電位の低下したミトコンドリア上に特異的に蓄積し、このことがミトコンドリアの異常を意味するシグナルとなる。(3) PINK1 は膜電位が失われたミトコンドリア上に Parkin を呼び寄せる「Parkin のリクルート因子」でもある。(4) Parkin は損傷ミトコンドリアへの移行によって活性化されるユビキチン連結酵素であり、ユビキチン化を介してミトコンドリアを隔離・分解する。(5) 上記のシステムが揃って働くことで、膜電位を失ったミトコンドリアだけが細胞から除去される。(6) 上記のプロセスは Parkin や PINK1 の患者由来の変異によって阻害されることから、「膜電位を失ったミトコンドリアを排除できない為に、遺伝性劣性パーキンソン病が発症する」ことが強く示唆される (Matsuda ら, JCB, 2010)。

海外グループからも関連論文がつぎつぎと報告されており、上記の仮説が遺伝性劣性パーキンソン病発症の本命である可能性は高い。シンポジウムでは最新の知見も紹介しながら、研究の現状を紹介したい。

Abstract

Neurodegenerative disorder as “mitochondrial dysfunction disease”

Noriyuki Matsuda, Ph.D. and Keiji Tanaka, M.D.

Laboratory of Protein Metabolism, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

(Clin Neurol 2011;51:988)

Key words: Parkin, PINK1, mitochondria, ubiquitin, proteolysis