

平成 24 年 3 月 2 日（金）関西実験動物研究会第 113 回例会講演

パーキンソン病の分子病態—動物モデルを中心に—

高橋良輔

京都大学 医学研究科 脳病態生理学講座 臨床神経学
JST-CREST

パーキンソン病 (PD) はレヴィ小体と呼ばれる神経細胞体内の封入体形成を特徴とし、黒質ドーパミンニューロンの比較的選択的な変性脱落によって、進行性で深刻な運動障害をきたす、高齢者に多い神経変性疾患である。神経変性疾患の中ではアルツハイマー病に次いで多く、わが国の患者数は現在 15-18 万人と推定されている。PD は通常孤発性であるが、5-10% の症例で家族性発症をみる。家族 PD の原因遺伝子の機能解析によって PD における神経変性の分子メカニズムが次第に明らかになってきた。 α -シヌクレインは常染色体優性遺伝性パーキンソン病の責任遺伝子として最初に同定されたが、その後レヴィ小体の主成分であることがわかり、孤発性 PD の病因に深く関与していると考えられる。遺伝学的証拠から異常蛋白質としてのアルファシヌクレイン蓄積が PD の原因であることが強く示唆されている。また α -シヌクレインは細胞内タンパク質であるが、細胞から細胞へ、プリオン蛋白のように伝播することが実験動物で示され、PD の神経病理の進展様式もその考え方で説明可能なことから、最近のホットトピックとなっている。

一方、常染色体劣性遺伝性パーキンソニズム (AR-JP; PARK2) の病因遺伝子として同定されたパーキンはユビキチンプロテアソーム蛋白質分解系で重要な役割を果たすユビキチンリガーゼという酵素であり、蛋白質分解の破綻が PD の発症に関わることを示す強い証拠を提供している。その中で我々はパーキンの基質としてミスフォールドパエル受容体 (Pael-R) を同定した。ミスフォールド化した Pael-R はパーキンによりユビキチン化され、小胞体関連分解 (ERAD) と呼ばれる不要たんぱく質処理機能によって UPS 依存的に分解される。AR-JP ではパーキンの活性が低下するため、ERAD におけるミスフォールド化 Pael-R の分解が阻害され、小胞体に蓄積し、小胞体ストレスを起こしてドーパミンニューロンの変性、細胞死を引き起こすとの仮説を提示し、遺伝子改変マウスでもこの仮説を支持するデータを得ている。いっぽう、PARK2 同様、常染色体劣性遺伝性 PD である PARK6 の病因遺伝子でミトコンドリアに局在する蛋白質キナーゼ PINK1 と Parkin が遺伝学的に同一のカスケードに位置し、哺乳類ではミトコンドリアのオートファジーに関与することが示され、ミトコンドリア機能不全の PD 発症における役割も注目されている。

さらに最近、ゲノムワイドな関連解析 (GWAS) によって孤発性 PD にも家族性 PD の病因遺伝子が深く関与していることが明らかになった。加えて先天性代謝疾患であるゴーシェ病の原因遺伝子グルコセラブロシダーゼ (GBA) の変異が孤発性 PD のリスク遺伝子になることも判明し、注目されている。

このように PD の分子病態研究は目覚ましい進歩をとげているが、今後の課題のひとつは、ヒトの PD の臨床症状および病理所見を忠実に再現する動物モデルを作出することである。我々は数年前から小型魚類のメダカを用いた遺伝性パーキンソン病モデル作製の試みを行ってきた。最近の成果の一端を紹介したい。