
神経変性とユビキチンリガーゼ

Neurodegeneration and ubiquitin

名古屋大学大学院医学系研究科神経内科

石垣 診祐* 祖父江 元*

はじめに

神経変性疾患は中年期以降に発症し緩徐に進行する神経疾患の総称であり、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、ポリグルタミン病などが代表的なものである。病変部位の神経細胞の脱落変性が特徴であり、そのため脱落した神経細胞の持つ機能が障害され神経症状を呈する。神経変性疾患の病態については近年遺伝学的もしくは分子生物学的検討から異常タンパク質の蓄積とその分解に携わるユビキチン・プロテアソームシステムの関与が病態と関連していることが明らかになってきた。

神経変性疾患の病理学的特徴に細胞内に形成される封入体の存在がある。これらの封入体には病理学的検討からユビキチン複合体、プロテアソームの構成成分などが含まれることが知られており、このユビキチン陽性封入体は病理学的診断上も重要な所見となっている。

ユビキチンは76個のアミノ酸からなる小さなタンパク質であり、活性化酸素 (E1)・結合酸素 (E2)・リガーゼ (E3) から構成された複合酵素系 (ユビキチンシステム) によって標的タンパク質に共有結合する。さらにこのE1-E2-E3のカスケード反応を繰り返して、多数のユビキチン分子が枝状に繋がったポリユビキチン鎖が形成される。ポリユビキチン化されたタンパク質はプロテアソームに運ばれ最終的に分解される。

複数の遺伝性神経変性疾患の原因遺伝子がこのユビキチン・プロテアソームシステムに関連す

る遺伝子であることが判明している。この事実を前述のユビキチン陽性封入体の病理学的重要性とあわせて考えると、ユビキチン・プロテアソームシステムが神経変性疾患の病態機序の中で鍵を握るシステムであるという考えに疑問はないと思われる。そのなかでもユビキチン化の基質となる標的タンパク質を特異的に認識するユビキチンリガーゼ (E3) の役割が注目されている。

代表的な家族性パーキンソン病である常染色体劣性遺伝性若年性パーキンソニズム (AR-JP) の原因遺伝子としてparkinが同定された。ParkinはRING-IBR ドメインを有するユビキチンリガーゼ (E3) であり、AR-JPの患者の変異Parkinはユビキチンリガーゼ活性を消失している。このことは、Parkinのloss-of function (ユビキチンリガーゼ活性の喪失) が、この疾患の発症原因となっていることを強く示唆している。現在までに数多くのタンパク質がParkinの基質候補として同定されている。なかでも α -synucleinは別の家族性パーキンソン病の原因遺伝子でもあり、このことはパーキンソン病ではなんらかの異常タンパク質がユビキチン・プロテアソームシステムの機能異常により蓄積し、神経細胞死を引き起こすということが病態機序の中心であることを強く示唆する。

DorfinはALS患者脊髄で遺伝子発現が増加していた新規遺伝子として我々がクローニングした分子である^{1), 2)}。DorfinはParkinと同様にRING-IBR ドメインを有するユビキチンリガーゼ (E3) である。抗Dorfin抗体でALS患者脊髄を免疫染色

* Shinsuke Ishigaki and Gen Sobue: Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine

すると弧発生、家族性AKSとも脊髄運動ニューロンのユビキチン陽性封入体が抗Dorfin抗体で強く染色される^{3), 4)}。さらにDorfinは変異SOD1に特異的に結合し、ユビキチン化するユビキチンリガーゼであることが判明した³⁾。また変異SOD1を発現させた培養神経細胞にDorfinを共発現させると、変異SOD1の凝集対を減少させた神経細胞死を抑制することもわかった³⁾。Dorfinがユビキチンリガーゼとして変異SOD1を認識・処理することにより細胞内の変異SOD1クリアランスを増大させその結果神経細胞死を抑制しているものと考えられた。DorfinはALS脊髄運動ニューロンのユビキチン陽性封入体以外にParkinson病のLewy小体や多系統萎縮症(MSA)のglial cytoplasmic inclusion (GCI)にも局在が認められ⁴⁾、ユビキチン・プロテアーム系を通じて、広く神経変性疾患の病態に重要な働きを担っているものと推測される。

おわりに

神経変性疾患の発症メカニズムに共通するものとしては、なんらかの異常タンパク質が蓄積すること、それを分解するユビキチン・プロテアソームシステムの役割の病態における重要性、とりわけユビキチンリガーゼについて概説してきた。ParkinやDorfinといったユビキチンリガーゼの研究から、神経変性疾患におけるユビキチン・プロテアソームシステムのかかわりがさらに詳しく解明され、神経変性疾患の病態解明と治療法開発への道が開かれるものと期待したい。

文献

- 1) Niwa J. et al, *Biochem Biophys Res Commun* 281: 706-713, 2001.
- 2) Ishigaki S. et al, *FEBS Lett* 531: 354-358, 2002.
- 3) Niwa J. et al, *J Biol Chem* 277: 36793-36798, 2002.
- 4) Hishikawa N. et al, *Am J Pathol* 163: 609-619, 2003.

この論文は、平成16年7月24日(土)第18回老年期痴呆研究会(中央)で発表された内容です。