
遺伝子から探る パーキンソン病の分子病態

The Molecular Mechanisms Underlying Familial Parkinson's Disease

京都大学大学院 医学研究科 脳病態生理学講座 臨床神経学

高橋 良輔*

I. はじめに

パーキンソン病は高齢者に多い神経変性疾患であり、有病率は約1000人に1人で、65歳以上の人口の1%以上が罹患するといわれる。神経病理学的には中脳黒質のドーパミン神経の選択的変性脱落が主体である。さらに光学顕微鏡的にはドーパミン神経にレビー小体と呼ばれる細胞質内封入体が変性するニューロンにみられるのが特徴である(図1)。臨床的にはドーパミン欠乏症状が主症状であり、振戦、無動、固縮、姿勢反射障害といった運動障害が徐々に出現、十数年にわたって進行し、末期には寝たきりになるという経過をたどる。L-ドーパによるドーパミン補充療法

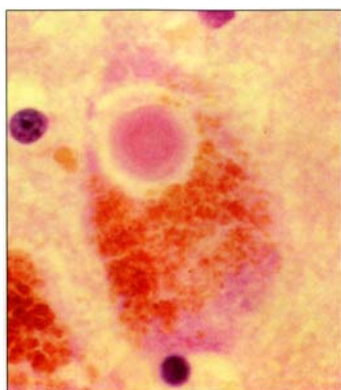


図1 レビー小体：神経細胞体にみられる異常なタンパク性の凝集物。パーキンソン病で変性する黒質や青斑核の色素含有細胞によくみられる。

など、初期には対症療法が有効であるが、神経変性そのものを遅らせるような、より効果的な治療法の開発には、発症メカニズムの解明が必須である。パーキンソン病は多くの場合、はっきりとした遺伝的要素は認められない孤発性であるが、5-10%のケースが家族性、すなわち遺伝性で発症する。このような家族性パーキンソン病の病因遺伝子の解析から、神経変性が起こるメカニズムの基本的な道筋が明らかになりつつある。本稿では家族性パーキンソン病に焦点をあて、神経変性の分子メカニズムについて概説する。

II. 家族性パーキンソン病

これまで遺伝子座が判明しているものに10疾患があり、そのうち6つの遺伝子が明らかになっている。家族性パーキンソン病の遺伝子座のシンボルとしてPARKが使われている(表1)。遺伝子が同定され、その機能解析がすすんでいるPARK1/PARK4, PARK2について以下に詳しく述べる¹⁾⁻³⁾。

1. PARK1, PARK4: α -シヌクレイン

α -シヌクレインはアミノ酸140個のタンパク質で、比較的神経特異的に発現している。神経細胞の中でもプレシナプス領域の細胞質に多いが、生理的役割は不明である。1997年、 α -シヌクレインの点変異(A53T)が常染色体優性遺伝性パー

* Ryosuke TAKAHASHI, M.D., Ph. D. (Professor): Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto

表1 家族性パーキンソン病の分類

		遺伝子	遺伝形式
• PARK1	4q21-22	α -synuclein	AD
• PARK2	6q25-27	Parkin	AR
• PARK3	2p13	?	AD
• PARK5	4p14	UCH-L1	AD (?)
• PARK6	1p35-36	PINK1	AR
• PARK7	1p36	DJ-1	AR
• PARK8	12p11.2-q13.1	dardarin/LRRK2	AD
• PARK9	1p36	?	AR
• PARK10	1p32	?	susceptibility locus
• PARK11	2q36-37	7	susceptibility locus

キンソン病の原因になるという報告がなされた⁴⁾。 α -シヌクレイン遺伝子変異は大変まれであるが、レビー小体の主成分であることが明らかになったことから、俄然パーキンソン病の鍵を握る分子として注目を集めるようになった⁵⁾。さらにPARK4は α -シヌクレインを含む染色体領域の三重複によって起こることがわかった。これは α -シヌクレインが遺伝子量にして2倍になるとパーキンソン病になることを意味し、孤発性パーキンソン病が α -シヌクレインの蓄積によって起こる可能性を強力にサポートする証拠となっている。

それでは α -シヌクレインはどのようにしてレビー小体を形成するのか？レビー小体のような凝集塊は封入体とよばれ、ミスフォールド蛋白質という異常蛋白質を多く含んでいる。蛋白質が本来の機能を発揮するためには正しい折れたたみ(フォールディング)が起こる必要がある。分子シャペロンは蛋白質のフォールディングを助ける役割を担うが、それでもうまく折れたたみが起こらない不良品の蛋白質、つまりミスフォールド蛋白質ができる。通常ミスフォールド蛋白質はパーキンの項で詳しく述べるユビキチンプロテアソーム蛋白質分解系の働きで分解され、処理されるが、何らかの理由で分解が間に合わなくなると、ミスフォールド蛋白質が細胞内に蓄積する。 α -シヌクレインは家族性パーキンソン病では変異によってミスフォールド化するが、孤発性パーキンソン病では翻訳後修飾によってミスフォールド化し、蓄積してレビー小体を形成するのではないかと考えられるようになった^{6) 7)}。レビー小体は電子顕微鏡でみると径約10ナノメートルの

アミロイドフィブリルと呼ばれる線維構造を呈する。

ミスフォールド化した α -シヌクレインの蓄積がパーキンソン病の原因になるという考えは α -シヌクレインを過剰発現するモデル動物がパーキンソン病類似の病態を示すようになることから支持されている^{2) 7)}。マウスで神経特異的に野生型または変異型の α -シヌクレインを脳で発現させると、ドーパミン神経終末が特異的に変性し、運動機能も低下する。さらに神経細胞内にレビー小体に似た凝集物が出現する。いっぽうショウジョウバエでも脳に α -シヌクレインを過剰発現させると、ドーパミン神経細胞死が起こり、やはりレビー小体様封入体が形成される。しかし、

ミスフォールドタンパク質による線維形成

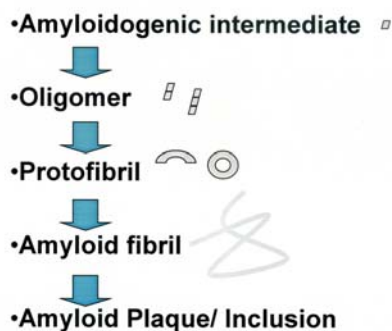


図2 α -シヌクレインの線維フィブリル) 形成過程：正常な α -シヌクレインは遺伝子変異や翻訳後修飾などによってミスフォールド化し、中間体のプロトフィブリルを形成する。プロトフィブリルの形態は直鎖状、環状などさまざまであり、この一部が毒性をもつ可能性がある。プロトフィブリルは最終的にはフィブリルに転換し、レビー小体が形成される。

細胞毒性を發揮するのはレビー小体ではなく、そこにいたるまでのミスフォールド化した α -シヌクレインの分子種（プロトフィブリル）であるとの考えが有力である（図2）。

2. PARK2：パーキン

AR-JPは40才以下で発症するパーキンソン病様症状を主体とする疾患で、神経病理学的には孤発性パーキンソン病と同様、黒質・青斑核の色素含有細胞の選択的変性が特徴である。しかしレビー小体は通常みられない⁸⁾。

AR-JPの病因遺伝子パーキンはユビキチンリガーゼ（略称：E3）というユビキチンプロテアソーム蛋白分解系に関わる酵素であることが判明している^{9) - 12)}（図3）。ユビキチンプロテアソーム経路は短寿命のタンパク質の主な分解経路である（図3）¹³⁾。ユビキチンは76アミノ酸の小さなタンパク質であるが、活性化酵素（E1）、結合酵素（E2）、連結酵素あるいはリガーゼ（E3）からなる連続的な酵素反応により標的タンパク質に共有結合し、さらにこの反応をくり返すことによって形成されたポリユビキチン鎖が標的タンパク質の分解シグナルとして作用する。分解シグナルを認識するのは巨大なタンパク質分解酵素複合体であるプロテアソームであり、標的タンパク質を分解する。E3の役割は標的タンパク質を特異的に認識し、E2とともに、そのユビキチン化を促進することである。

以上より、AR-JPではパーキンのE3活性の低下によって、パーキンが本来ユビキチン化し、その分解を促進すべき基質がドーパミン神経に蓄積し、神経変性を引き起こすと考えられる。これまでにパーキンの標的タンパク質としていくつかの蛋白質が分離同定されている。これらの中で私達が分離同定したパエル受容体（Pael-R）は小胞体ストレスとパーキンソン病を結びつけ、その蓄積が直接細胞死を誘導する分子としてとくに注目されている¹⁴⁾。

パエル受容体はドーパミン神経に発現しており、タンパク質新生の段階でミスフォールド蛋白質になってしまったパエル受容体をパーキンが小胞体レベルで分解していることがわかった。小胞体では蛋白質のフォールディングの状況に

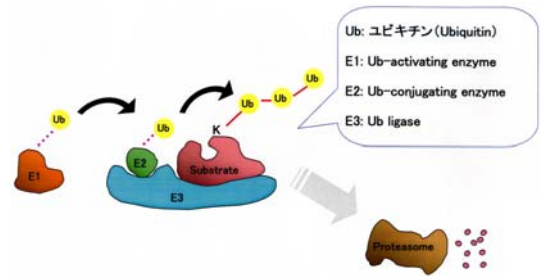


図3 ユビキチンプロテアソームタンパク質分解系：説明は本文参照。

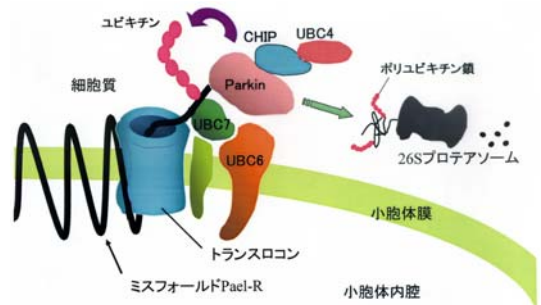


図4 小胞体関連分解（ERAD）：Ubc6、Ubc7は小胞体膜の細胞質側にあるERADに関わるE2である。ミスフォールド膜タンパク質はトランスロコンを通して細胞質に逆に運ばれ、ユビキチンプロテアソーム系によって分解される。

よって蛋白質が選別され、うまくフォールディングされて、折れたたんぱく質は分泌経路にのせられるが、フォールディングに失敗したミスフォールド蛋白質は分解される¹⁵⁾。このように分泌系蛋白質が小胞体でフォールディング状態に応じてよりわけられ、分解に至る経路を小胞体関連分解（ERAD: Endoplasmic Reticulum-Associated Degradation）と呼ぶ¹⁶⁾。ERADの基質となる蛋白質は細胞質へ逆行輸送され、細胞質のユビキチン・プロテアソーム系によって分解される（図4）。パエル受容体を過剰発現させた細胞で、プロテアソーム阻害剤を投与したところ、パエル受容体の小胞体への集積が観察され、パエル受容体がERADで分解されていることがわかった。さらにプロテアソームの阻害を持続させると、やがて細胞内で異常な凝集塊を形成し、それに伴って細胞が丸く縮んで死んでしまう。小胞体に折れたたんぱく質が蓄積すると細胞機能が障害されることが知られ、小胞体ストレスと呼ばれている。細胞は小胞体ストレスに対する究極のストレス

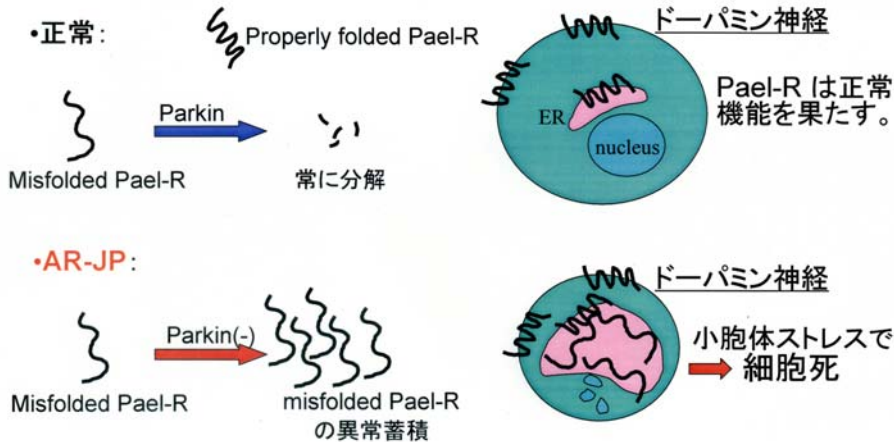


図5 AR-JP 発症の分子メカニズム

応答として細胞死を起こす¹⁷⁾。パエル受容体は小胞体ストレス誘導性細胞死を引き起こしたと考えられる。さらにヒト脳を使った検討で、AR-JPの剖検脳で不溶性パエル受容体の蓄積が観察されたことから、パエル受容体の蓄積はAR-JPにみられる神経変性のメカニズムをうまく説明する¹⁸⁾ (図5)。

以上の結果より、AR-JPはミスフォールド化したパエル受容体の異常蓄積により、ドーパミン神経が選択的に細胞死に陥って発症に至るのではないかと考えられる。事実、ショウジョウバエの脳にパエル受容体を大量に発現させることによってAR-JPのモデルが作製された¹⁹⁾。パエル受容体をドーパミン神経特異的なプロモーターを用いて発現させると、脳のある部位のドーパミン神経が半数ほどに減少する。さらにパエル受容体を神経細胞全般に発現させても、同じようにドーパミン細胞だけが変性脱落することがわかり、ドーパミン細胞が何らかの理由でパエル受容体蓄積のストレスに特別脆弱なことが想像される。最近の我々の研究でマウスでもパエル受容体の蓄積でドーパミン神経細胞死が起こることが判明している。

III. 終わりに

家族性パーキンソン病の分子メカニズムに関する最近の知見を概観してきた。一番強調したいことは、家族性パーキンソン病の研究から孤発性パーキンソン病の病因への直接的な手がかりが

得られたことである。PARK1の病因遺伝子 α -シヌクレインが孤発性パーキンソン病においても重要な役割を演じていることは疑いない。次にPARK1、PARK2の研究からパーキンソン病ではミスフォールドタンパク質の蓄積とそれを分解する役割を担うユビキチンプロテアソーム系の破たんが神経変性を引き起こしているらしいこともわかってきた。今後このような知見をもとに治療法開発が実現することが期待される。

文献

- 1) Lansbury, P. T. & Brice, A. (2002) Genetics of Parkinson's disease and biochemical studies of implicated gene products, *Curr Opin Cell Biol.* 14, 653-60.
- 2) Steece-Collier, K., Maries, E. & Kordower, J. H. (2002) Etiology of Parkinson's disease: Genetics and environment revisited, *Proc Natl Acad Sci USA.* 99, 13972-4.
- 3) Dawson, T. M. & Dawson, V. L. (2003) Rare genetic mutations shed light on the pathogenesis of Parkinson disease, *J Clin Invest.* 111, 145-51.
- 4) Polymeropoulos, M. H., Lavedan, C., Leroy, E., Ide, S. E., Dehejia, A., Dutra, A., Pike, B., Root, H., Rubenstein, J., Boyer, R., Stenroos, E. S., Chandrasekharappa, S., Athanassiadou, A., Papapetropoulos, T., Johnson, W. G, Lazzarini, A. M., Duvoisin, R. C., Di Iorio, G, Golbe, L. I. & Nussbaum, R. L. (1997) Mutation in the alpha-

- synuclein gene identified in families with Parkinson's disease, *Science*. 276, 2045-7.
- 5) Baba, M., Nakajo, S., Tu, P. H., Tomita, T., Nakaya, K., Lee, V M., Trojanowski, J. Q. & Iwatsubo, T. (1998) Aggregation of alpha-synuclein in Lewy bodies of sporadic Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies, *Am J Pathol*. 152, 879-84.
 - 6) Goldberg, M. S. & Lansbury, P. T. (2000) Is there a cause-and-effect relationship between alpha-synuclein fibrillization and Parkinson's disease?, *Nat Cell Biol*. 2, E115-9.
 - 7) Dawson, T. M., Mandir, A. S. & Lee, M. K. (2002) Animal models of PD: Pieces of the same puzzle?, *Neuron*. 35, 219-22.
 - 8) Mizuno, Y., Hattori, N., Mori, H., Suzuki, T. & Tanaka, K. (2001) Parkin and Parkinson's disease, *Curr Opin Neurol*. 14, 477-82.
 - 9) Kitada, T., Asakawa, S., Hattori, N., Matsumine, H., Yamamura, Y., Minoshima, S., Yokochi, M., Mizuno, Y. & Shimizu, N. (1998) Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism, *Nature*. 392, 605-8.
 - 10) Shimura, H., Hattori, N., Kubo, S., Mizuno, Y., Asakawa, S., Minoshima, S., Shimizu, N., Iwai, K., Chiba, T., Tanaka, K. & Suzuki, T. (2000) Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase, *Nat Genet*. 25, 302-5.
 - 11) Imai, Y., Soda, M. & Takahashi, R. (2000) Parkin suppresses unfolded protein stress-induced cell death through its E3 ubiquitin-protein ligase activity, *J Biol Chem*. 275, 35661-4.
 - 12) Zhang, Y, Gao, J., Chung, K. K., Huang, H., Dawson, V L. & Dawson, T. M. (2000) Parkin functions as an E2-dependent ubiquitin-protein ligase and promotes the degradation of the synaptic vesicle-associated protein, CDCrel-1, *Proc Natl Acad Sci USA*. 97, 13354-9.
 - 13) 田中啓二 (2003) 新手を繰り出すユビキチンの魔術、*実験医学* 21, 330-9.
 - 14) Imai, Y., Soda, M., Inoue, H., Hattori, N., Mizuno, Y. & Takahashi, R. (2001) An unfolded putative transmembrane polypeptide, which can lead to endoplasmic reticulum stress, is a substrate of Parkin, *Cell*: 105, 891-902.
 - 15) Mori, K. (2000) Tripartite management of unfolded proteins in the endoplasmic reticulum, *Cell*. 101, 451-4.
 - 16) Plemper, R. K. & Wolf, D. H. (1999) Retrograde protein translocation: ERADication of secretory proteins in health and disease, *Trends Biochem Sci*. 24, 266-70.
 - 17) Nakagawa, T., Zhu, H., Morishima, N., Li, E., Xu, J., Yankner, B. A. & Yuan, J.(2000) Caspase-12 mediates endoplasmic-reticulum-specific apoptosis and cytotoxicity by amyloid-beta, *Nature*. 403, 98-103.
 - 18) 高橋良輔 (2002) パーキンの機能、*生化学* 74, 471-6
 - 19) Yang, Y., Nishimura, I., Imai, Y., Takahashi, R. & Lu, B. (2003) Parkin suppresses dopaminergic neuron-selective neurotoxicity induced by Pael-R in *Drosophila*, *Neuron*. 37, 911-24.

この論文は、平成18年7月8日(土) 第16回近畿老年期痴呆研究会で発表された内容です。