

パーキンソン病の原因となる 異常タンパク質の分解メカニズムを解明

パーキンソン病など神経変性疾患の治療法開発に向けての新知見

(2002年7月19日、文部科学省においてプレスリリース)

当研究所は、パーキンソン病の原因となる異常タンパク質を分解するメカニズムを世界で初めて解明した。理研脳科学総合研究センター運動系神経変性研究チームの今居謙研究員らを中心とした研究グループによる成果。若くして発病する遺伝性のパーキンソン病は、「パーキン」と呼ばれるタンパク質分解にかかわる酵素が機能しないため、ゴミとなった特定のタンパク質が、運動機能に重要なドーパミン神経に蓄積することが原因で引き起こされる。本研究では、パーキンに結合し、パーキンの働きを助けるタンパク質「Hsp70」*と「CHIP」*を同定し、さらにHsp70とCHIPが、パーキンによる“不要になったタンパク質の分解”を助けることを発見した。Hsp70は、ゴミとなったタンパク質が神経細胞内に蓄積して起こるポリグルタミン病などの他の神経変性疾患でも、症状を改善することが報告されているタンパク質であり、パーキンソン病の治療法だけでなく、神経変性疾患に普遍的な治療法開発に寄与するものと期待される。

●
パーキンソン病はアルツハイマー病に次いで罹患人口が多い神経変性疾患である。中脳の黒質と呼ばれる部位のドーパミン神経が選択的に変性脱落していき、その結果、運動機能に障害が生じる。しかし、ドーパミン神経が変性する原因に関しては、ほとんど解明されていない。多くのパーキンソン病は孤発性（遺伝的要因でなく突然発症する）だが、一部には遺伝性のものがあり、現在までに「 α -シヌクレイン」と「パーキン」がその原因遺伝子として同定されている。これらは原因遺伝子が明らかであるため、分子生物学的解析が可能である。

●
最近の研究成果として2000年、運動系神経変性研究チームなどによって、“パーキンがタンパク質分解にかかわる「ユビキチンリガーゼ」という酵素の活性を持つこと”、“パーキンの変異が原因のパーキンソン病患者（家族性：遺伝的要因で発症する）ではこの活性がないこと”が発見された。さらに2001年、運動系神経変性研究チームと順天堂大学の共同研究グループは、パーキンで分解される膜タンパク質「パエル受容体」を同定した。このタンパク質は、適切に合成されない場合はパーキンで分解されるが、分解されずに神経細胞に蓄積すると神経細胞が細胞死を起こす。このパエル受容体は、パーキンソン病脳組織で蓄積していることも分かった。

●
パーキンは単独ではタンパク質分解にかかわる酵素活性が非常に弱い。そこで研究グループは、パーキンと協調してその酵素活性を強める分子の存在を想定し、生化学的手法を用いて検索した。その結果、以下のような研究成果が得られた。

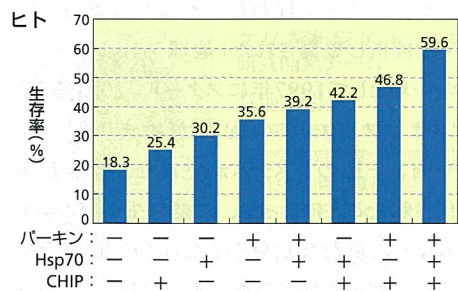
- ①パーキンに結合するタンパク質「Hsp70」と「CHIP」を同定した。
- ②CHIPは、パーキンの酵素活性を増強し、パーキンの基質である“適切に合成されなかったパエル受容体”の分解を促進することを見つけた。
- ③Hsp70は、試験管内でパエル受容体を分解する働きはないが、正常な形に作られなかったパエル受容体が細胞内で不溶化し分解酵素で分解されなくなることを防ぐ役割をしていることを明らかにした。
- ④CHIPとHsp70が同時に存在すると、パーキンのパエル受容体分解活性が最も増強されることが明らかとなった。
- ⑤CHIPとHsp70が同時に存在すると、“適切に合成されなかったパエル受容体”に

※「Hsp70」と「CHIP」
「Hsp70」は、分子シャペロンと呼ばれるグループに属するタンパク質で、異常なタンパク質を検出し、正しい形のタンパク質に戻す役割を果たすことが知られている。「CHIP」は、タンパク質の分解にかかわる「ユビキチンリガーゼ」という酵素の活性を、試験管内で持っていることが分かってはいたが、細胞内での役割はよく分かっていないタンパク質であった。

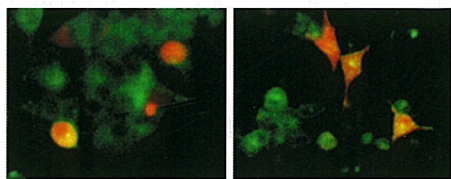
●
監修：脳科学総合研究センター
運動系神経変性研究チーム
研究員 今居 謙

よる細胞死を効果的に抑制することが分かった（図）。

●
パーキンソン病の大部分を占める孤発性のパーキンソン病では、変性しつつあるドーパミン神経内にタンパク質が不溶化し蓄積した塊（レビー小体）がしばしば見られる。この事実は、孤発性のパーキンソン病においても、パエル受容体のように正常な形に作られることが難しいタンパク質が神経細胞に蓄積し、神経細胞死が起きていることを示唆するものである。さらにアルツハイマー病などの神経変性疾患でも、異常タンパク質の蓄積が発症の原因として疑われている。本研究の成果であるタンパク質の不溶化を防ぐHsp70と、異常なタンパク質の分解を助けるCHIPの働きの発見は、異常なタンパク質の蓄積による疾患の普遍的な治療法の開発につながるものと期待される。本研究成果は、米国の学術雑誌『Molecular Cell』（7月号）に掲載された。



「パーキン」や「Hsp70」、「CHIP」などの有無による「ヒト」由来の神経系細胞生存率



パエル受容体による細胞死を起こす培養神経細胞に、目印として赤色蛍光タンパク質の遺伝子（DsRED）のみを導入した細胞（左写真、赤）は、丸い形をして死につつま。一方、DsREDに加えパーキン、Hsp70、CHIPの遺伝子を導入した細胞（右写真、赤）は、正常な細胞の形態を維持している。