



平成22年11月18日

報道機関 各位

東北大学 加齢医学研究所

独立行政法人 科学技術振興機構

若年性パーキンソン病の神経変性に関わる新規遺伝子の発見
—新規治療ターゲットとしての可能性—

【概要】

パーキンソン病は中脳ドーパミン神経の変性を特徴とする難治性の神経変性疾患です。50歳未満で発症する若年性遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子として PINK1 と Parkin が知られています。私たちは、動物モデルを用いてこれらの遺伝子が協調してドーパミン神経の生存性を維持することをすでに報告しておりましたが、その分子機構の詳細は未解明のままでした。今回、PGAM5 という新しい遺伝子が、PINK1 と Parkin の働きを調節し、本疾患に関与する可能性を見出しました。

本研究成果は、米国のオンライン科学誌「PLoS Genetics」に掲載されます（日本時間 2010 年 12 月 3 日午前 8 時解禁）。つきましては、成果の内容に関する説明会を下記のとおり行いますので、お知らせいたします。

記

日時 平成22年11月26日（金）午後4時から午後5時
場所 東北大学加齢医学研究所
星陵プロジェクト総合研究棟1階セミナー室1
〒980-8575 仙台市青葉区星陵町4-1

以上

(お問い合わせ先)

東北大学加齢医学研究所

担当：今居 譲

〒980-8575 仙台市青葉区星陵町 4- 1

電話番号：022-717-8490

E-mail: yimai@idac.tohoku.ac.jp

【背景】

若年性パーキンソン病が遺伝する幾つかの家系よりPINK1（ピンクワン）遺伝子とParkin（パーキン）遺伝子が、それぞれ2004年、1998年に原因遺伝子として発見され、これらの遺伝子に傷がつき正常に機能しないと中脳ドーパミン神経*1の変性が起こることが予想されていました。若年性パーキンソン病のモデル動物となることを期待し、私たちを含む世界中の研究グループがPINK1遺伝子やParkin遺伝子に疾患型変異を導入したマウスを作製しましたが、神経変性は起こらず当該分野の研究は停滞していました。2006年に私たちを含む3つの研究グループは、ショウジョウバエがヒトと同じPINK1遺伝子とParkin遺伝子を持つことを見つけ、これらの遺伝子の働きを止めると、ミトコンドリア*2の変性が起こることを見つけました。さらにPINK1遺伝子の下流にParkin遺伝子があり、両者が協調してミトコンドリアの機能を調節していることが明らかとなりました（**図1**）。しかし、これら2つの遺伝子がどのような仕組みでミトコンドリアの機能を調節しているかは全く分かっていませんでした。

【本研究成果】

ショウジョウバエではPINK1遺伝子やParkin遺伝子が失われると、多くのエネルギーを消費する筋肉や精子のミトコンドリアの変性が起こります（**図2**）。私たちは、プロテオミクス技術とショウジョウバエ遺伝学を組み合わせた独自のアプローチ（**図3**）で、PINK1遺伝子の変異によるミトコンドリアの変性を抑制する遺伝子を探索しました。その結果、PGAM5（ピージーエーエム ファイブ）という遺伝子の機能を止めると、ミトコンドリアの変性とそれに起因する表現型が抑えられることを突き止めました（**図4**）。PGAM5遺伝子の働きの抑制はParkin遺伝子の変異により表れる表

現型を改善しないことから（図5）、PGAM5遺伝子はPINK1遺伝子とParkin遺伝子の間に位置するか、Parkin遺伝子と独立に働くことが考えられました（図6）。

本研究は、京都大学、東京大学、慶應義塾大学、米国スタンフォード大学の研究グループとの国際共同研究として行われました。

【今後の展望】

疾患の起こる仕組みを分子レベルで解明することは、疾患の的確な予防法や治療法を開発するために大変重要です。ショウジョウバエ遺伝学を利用した本研究成果を今後さらに発展させることにより、若年性パーキンソン病原因遺伝子がミトコンドリアの機能を調節する仕組みの全貌解明へと繋がると期待されます。

ヒトもPGAM5遺伝子を持っていますが、ヒトにおいてもこの遺伝子の働きを適切にコントロールすることにより、ミトコンドリアの機能が改善し、若年性パーキンソン病の発症を抑えられる可能性が期待されます。さらに、遺伝的要因が不明な一般的なパーキンソン病においても、ミトコンドリアの機能の低下が疑われていることから、PINK1、Parkin、PGAM5遺伝子が適切に機能しているかを検討していく必要があると考えられます。

【解説図】

別紙を参照して下さい。

【用語解説】

- *1 中脳ドーパミン神経: パーキンソン病において神経変性が起こる神経。この神経が変性するとパーキンソン病で見られる運動機能障害（手足の震え、筋肉の硬直、姿勢制御の障害など）が起こる。
- *2 ミトコンドリア: 細胞の活動に必要なエネルギー（ATP）を作る細胞小器官。この器官の損傷や老化が進むと、酸化ストレスの原因となる活性酸素種が器官内部から漏洩する。

【本研究テーマは、以下の研究プログラムの支援を受けました】

独立行政法人科学技術振興機構 科学技術振興調整費

■プログラム名：若手研究者の自立的な研究環境整備促進

■課題名：先進融合領域フロンティアプログラム

■機関名：東北大学

■代表者名（役職）：井上 明久（総長）

■平成18年度～平成22年度

独立行政法人日本学術振興会

■プログラム名：科学研究費補助金 若手研究（B）

■課題名：老人性神経変性疾患原因遺伝子群に対する多面的スクリーニング法の確立

■機関名：東北大学

■代表者名（役職）：今居 譲（准教授）

■平成21年度～平成22年度

【発表論文】

発表雑誌：PLoS *Genetics*

発表論文名：The Loss of PGAM5 Suppresses the Mitochondrial Degeneration Caused by Inactivation of PINK1 in *Drosophila*（日本語訳：ショウジョウバエにおいて PGAM5 遺伝子の喪失は、PINK1 不活性化によるミトコンドリアの変性を抑制する）

著者名：Yuzuru Imai, Tomoko Kanao, Tomoyo Sawada, Yoshito Kobayashi, Yasuhiro Moriwaki, Yosuke Ishida, Kohsuke Takeda, Hidenori Ichijo, Bingwei Lu, and Ryosuke Takahashi

別紙、図とその説明

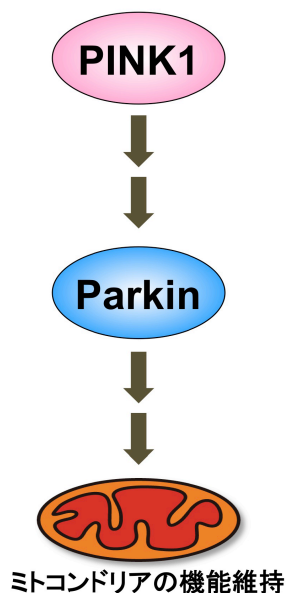


図 1. *PINK1* 遺伝子は *parkin* 遺伝子の上流で働き、ミトコンドリアの機能維持を行う。

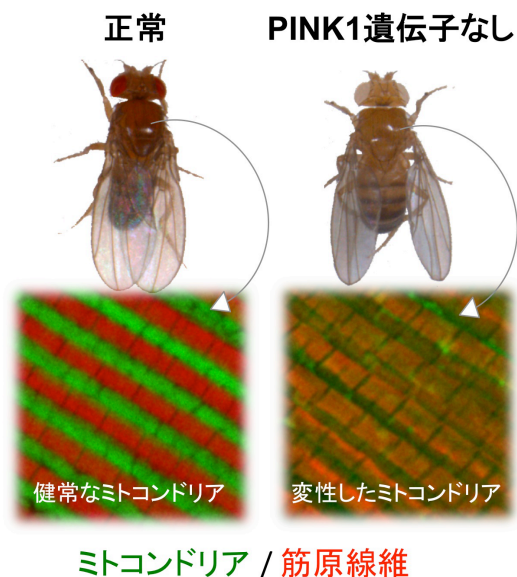


図 2. ショウジョウバエにおいて *PINK1* 遺伝子がないと、羽を制御する筋肉のミトコンドリアの変性（下）が起こり、羽が垂れる（上）。*parkin* 遺伝子のないショウジョウバエも同じ表現型を示す。



図 3. 本研究アプローチ。

1. *PINK1* タンパク質に結合する分子（*PINK1* 結合タンパク質）を質量分析により網羅的に同定。
2. *PINK1* 結合タンパク質の遺伝子に変異をもつハエと *PINK1* 遺伝子を喪失したハエとを掛け合わせる。
3. 次世代のハエの羽の表現型を調べ、羽の下垂を抑制する遺伝子をスクリーニング。
4. *PINK1* 遺伝子の喪失によるミトコンドリアの変異を抑制する遺伝子の同定。

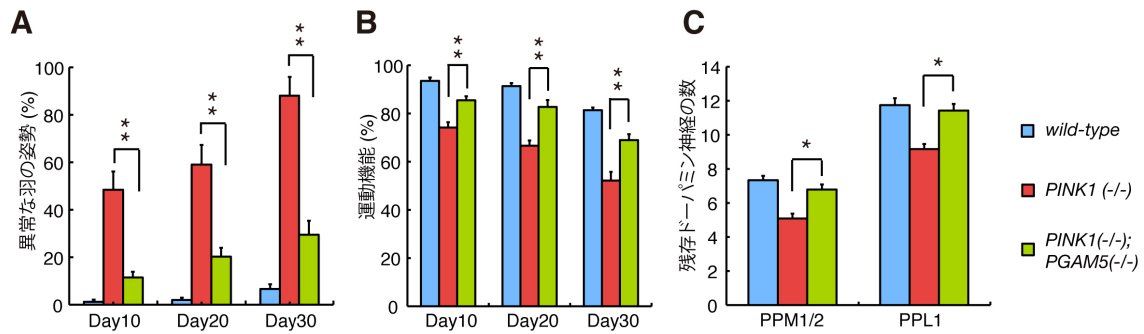


図 4. *PGAM5* 遺伝子の不活性化 (*PGAM5*(-/-)) は、*PINK1* 変異 (*PINK1*(-/-)) に起因する表現型を抑制する。

A、羽の姿勢の異常。B、運動機能。C、25 日齢成虫の PPM1/2, PPL2 神経核ドーパミン神経の数。

A、B の横軸は成虫ハエの日齢。*, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$ 。

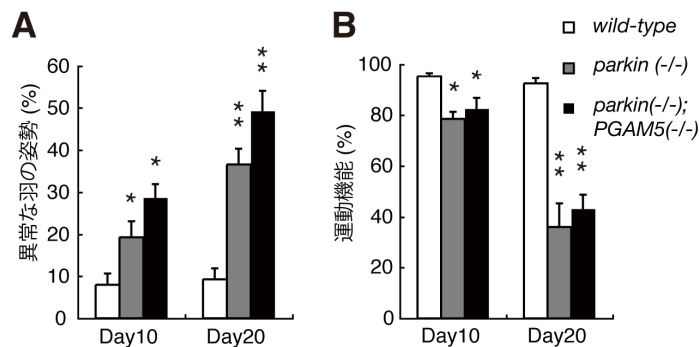


図 5. *PGAM5* 遺伝子の不活性化 (*PGAM5*(-/-)) は、*parkin* 変異 (*parkin*(-/-)) に起因する表現型を抑制しない。

A、羽の姿勢の異常。B、運動機能。A, B の横軸は、成虫ハエの日齢。

*, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$ 。

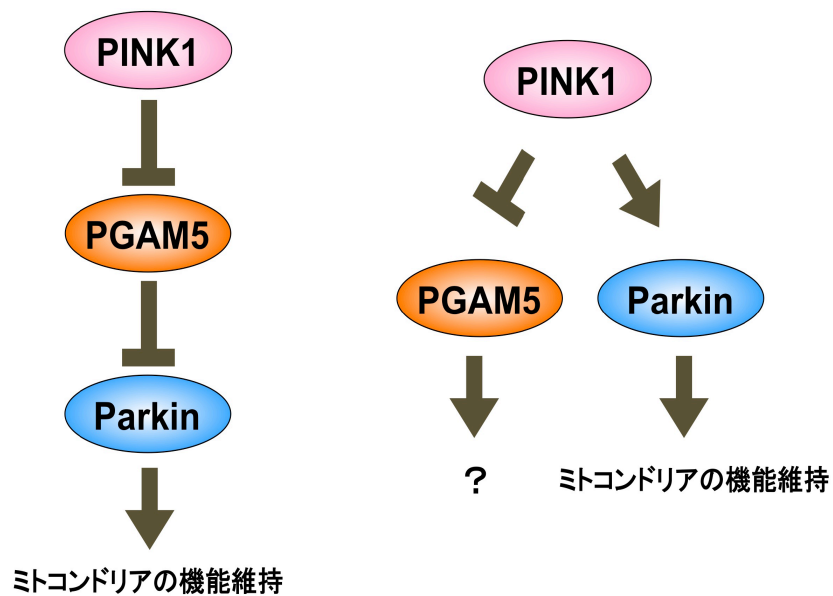


図 6 . 遺伝学的解析から考えられる PGAM5 の役割（作業仮説）。
左、 PINK1 と Parkin の間に位置し、Parkin の活性を抑制する。
右、 PINK1 の下流に位置し、Parkin とは独立に働く。PGAM5 はミトコンドリアの機能を調節していると考えられるが、その詳細の解明は今後の課題である。