

平成22年3月31日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2008 ~ 2009
 課題番号：20770112
 研究課題名 (和文) パーキンソン病と細胞膜修復の解析を通じて、ユビキチンの新たな役割を理解する。
 研究課題名 (英文) Ubiquitylation involved in Parkinson disease and membrane repair

研究代表者
 松田 憲之 (MATSUDA NORIYUKI)
 財団法人東京都医学研究機構・東京都臨床医学総合研究所・主任研究員
 研究者番号：10332272

研究成果の概要 (和文)：パーキンソン病はアルツハイマー病に次いで2番目に高い罹患率を示す老年性神経変性疾患である。病気が発症する仕組みの解明と、その知見を活かした根本的な治療法の確立が強く求められているが、その発症機構については諸説あって、定説が存在していなかった。われわれは本研究を通じて、「神経細胞内でミトコンドリアの品質管理が破綻し、膜電位に異常を持つミトコンドリアが細胞内に蓄積することによって、若年性のパーキンソン病が発症する」ということを明らかにした。

また、MG53というユビキチンリガーゼが細胞膜の修復に関与することも明らかにした。

研究成果の概要 (英文)：Parkinson's disease (PD) is a prevalent neurodegenerative disorder. Recent identification of genes linked to familial forms of PD, such as *Parkin* and *PINK1*, has revealed that ubiquitylation and mitochondrial integrity are key factors in disease pathogenesis. However, the exact mechanism underlying the functional interplay between Parkin-catalyzed ubiquitylation and PINK1-regulated mitochondrial quality control remains an enigma. We revealed the concrete mechanism underlying the functional interplay between ubiquitylation catalyzed by Parkin and mitochondrial quality control regulated by PINK1. These results provide crucial insight into the pathogenic mechanisms of PD. We also revealed that MG53 ubiquitin ligase is involved in plasma-membrane repair.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：分子生物学

科研費の分科・細目：生物科学・機能生物化学

キーワード：ユビキチン, パーキンソン病, Parkin, PINK1

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病は国内だけでも 15 万人近い患者のいる、深刻な神経変性疾患（神経細胞が失われることによって、ふるえや種々の運動障害がおこり、日常生活を送ることが極めて困難になる病気）です。患者として作家の故三浦綾子さん、元ボクサーのムハマド(モハメド)・アリさん、俳優のマイケル・J・フォックスさんら著名人も知られており、社会の高齢化にともなってパーキンソン病の患者数は増える一方です。

2. 研究の目的

パーキンソン病が発症する仕組みの解明と、その知見を生かした根本的な治療法の確立が社会的にも強く求められています。パーキンソン病の発症機構には諸説あって研究者間でもコンセンサスが得られておらず、定説は存在しませんでした。そこで、パーキンソン病の発症機序を明らかにし、定説を提唱することを目的に研究を行いました。

3. 研究の方法

パーキンソン病にはいくつかのタイプがありますが、ある種の遺伝子 (Parkin や PINK1) に変異が入ると、若くしてパーキンソン病が発症することが知られています。そこで我々は、パーキンソン病の発症を抑えるこれらの遺伝子 Parkin や PINK1 の機能を調べることで、病気の発症機構を明らかにできると考えました。

4. 研究成果

さて、ミトコンドリアは細胞の中で人間が生きていくのに必要なエネルギー (ATP) を産生するオルガネラですが、ATP を産生する為にはミトコンドリアの内膜を隔てた膜電位 (差) という電気的な勾配が必要です。2008 年、アメリカの Youle らによって Parkin が膜電位を失ったミトコンドリアに移行し、それを分解に導くことが報告されました [J. Cell Biol 2008]。われわれも直ちに Parkin や PINK1 の機能とミトコンドリアの膜電位の関係に焦点を絞って解析をはじめました。そして新しい知見として (1) Parkin が膜電位を失ったミトコンドリアへ移行してミトコンドリアを分解する為には PINK1 が必須であること、(2) Parkin は普段は酵素的に不活性型に保たれているが、ミトコンドリアの膜電位が失われることによって活性型へと変換されること、(3) 一連のプロセスの最上位のイベントはミトコンドリアにおける PINK1 の膜電位依存的な切断と分解であり、この仕組みによって PINK1 が膜電位を失ったミトコンドリア上に特異的に局在化していること。(4) 上記のプロセスが Parkin や PINK1 の患者由来の変異によって阻害されること、などを見いだしました。つまり、PINK1 は自分自身の分解制御を介してミトコンドリアの膜電位を常に監視 (モニター) しており、膜電位の異常なミトコンドリアを Parkin に引き渡すことで、低品質のミトコンドリアを処分している。さらに、この品質管理機構が破綻して異常な膜電位をもつミトコンドリアが細胞の中に蓄積すると若年性パーキンソン病が発症するというスキームが明らかになりました。

若年性のパーキンソン病の原因に関しては、既にいくつかの仮説が提唱されていますが、定説は未だに存在しませんでした。一方、今回の報告はパーキンソン病が膜電位を失ったミトコンドリアに対する品質管理の不全病であることを強く示唆しており、パーキンソン病の発症メカニズムに根本的な再考を促すものです。さらに、今回のわれわれの報告に関しては、国外の複数の研究者からも独立して同じ仮説が提唱されています。近年メディアに登場する iPS 細胞の研究からも分かるように、社会的な影響の大きな科学的発見は国際的に厳しい競争になります。われわれと相前後してアメリカ、イギリス、ドイツの研究者から同様の論文が報告されていることは、この仮説が科学的に正しいことの証明であり、本仮説が若年性パーキンソン病発症の定説になることを強く示唆しています。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計2件)

- ① Noriyuki Matsuda, Shigeto Sato, Kahori Shiba, Kei Okatsu, Keiko Saisho, Clement A Gautier, Yu-shin Sou, Shinji Saiki, Sumihiro Kawajiri, Fumiaki Sato, Mayumi Kimura, Masaaki Komatsu, Nobutaka Hattori and Keiji Tanaka (2010) PINK1 stabilized by mitochondrial depolarization recruits Parkin to damaged mitochondria and activates latent Parkin for mitophagy. *Journal of Cell Biology*, 189 (2): 211-221. 査読有り
- ② Chuanxi Cai, Haruko Masumiya, Noah Weisleder, Noriyuki Matsuda, Miyuki Nishi, MoonSun Hwang, Jae-Kyun Ko,

Peihui Lin, Angela Thornton, Xiaoli Zhao, Zui Pan1, Shinji Komazaki, Marco Brotto, Hiroshi Takeshima and Jianjie Ma (2009)

MG53 nucleates assembly of cell membrane repair machinery.

Nat Cell Biol. 11(1):56-64. 査読有り

[学会発表] (計4件)

- ① Noriyuki Matsuda: PINK1 recruits Parkin to damaged mitochondria for degradation. The 2nd International Symposium of NCRC “Mitochondria and Autophagy in Neurodegenerative Diseases”, Feb 8, 2010, Kyung Hee University, Seoul, Korea (招待講演).
- ② 松田憲之, 佐藤栄人, 柴佳保里, 尾勝圭, 税所慶子, 曾友深, 斉木臣二, 河尻澄宏, 里史明, 木村まゆみ, 小松雅明, 服部信孝, 田中啓二: パーキンソン病は、膜電位を失ったミトコンドリアに対する品質管理不全病である。
第32回日本分子生物学会大会, 2009年12/9 - 12、パシフィコ横浜
- ③ 松田憲之, 田中啓二:
パーキンソン病は膜電位を失ったミトコンドリアの Quality control disease である。
第82回日本生化学会大会, 2009年10/21 - 24、神戸ポートアイランド(招待講演).
- ④ Noriyuki Matsuda: Parkin is retrieved from the cytoplasm to depolarized mitochondria, and triggers its degradation.
5th International Symposium on Autophagy, Sep 24-28, 2009, Otsu, Shiga, Japan (招待講演).

[その他]

研究成果をホームページで公表.

<http://www.rinshoken.or.jp/activities/t100419.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松田 憲之 (MATSUDA NORIYUKI)

財団法人 東京都医学研究機構・東京都
臨床医学総合研究所・主任研究員

研究者番号：10332272

(2) 研究分担者

なし

(3) 研究連携者

なし