

- 27) 長谷川一子: その他の遺伝性パーキンソン病家系と遺伝子. 脳の科学 第26巻増刊号 (パーキンソン病のすべて). 星和書店. 東京. 2004. p194-205.
- 28) Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Nussbaum RL, et al: Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997; 276 (5321): 2045-2047.
- 29) Kruger R, Kuhn W, Muller T, Woitalla D, Graeber M, Riess O, et al: Ala30Pro mutation in the gene encoding alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Nat Genet* 1998; 18 (2): 106-108.
- 30) Zarranz JJ, Alegre J, Gomez-Esteban JC, Lezcano E, Ros R, de Yebenes JG, et al: The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Ann Neurol* 2004; 55 (2): 164-173.
- 31) Chandra S, Gallardo G, Fernandez-Chacon R, Schluter OM, Sudhof TC: Alpha-synuclein cooperates with CSP-alpha in preventing neurodegeneration. *Cell* 2005; 123 (3): 383-396.
- 32) Adamczyk A, Kazmierczak A, Strosznajder JB: Alpha-synuclein and its neurotoxic fragment inhibit dopamine uptake into rat striatal synaptosomes. Relationship to nitric oxide. *Neurochem Int* 2006; 49 (4): 407-412.
- 33) Hasegawa T, Matsuzaki-Kobayashi M, Takeda A, Sugeno N, Kikuchi A, Itoyama Y, et al: Alpha-synuclein facilitates the toxicity of oxidized catechol metabolites: implications for selective neurodegeneration in Parkinson's disease. *FEBS Lett* 2006; 580 (8): 2147-2152.
- 34) Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M: Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997; 388 (6645): 839-840.
- 35) Shimura H, Schlossmacher MG, Hattori N, Mizuno Y, Kosik KS, Selkoe DJ, et al: Ubiquitination of a new form of alpha-synuclein by parkin from human brain: implications for Parkinson's disease. *Science* 2001; 293 (5528): 263-269.
- 36) Fujiwara H, Hasegawa M, Dohmae N, Kawashima A, Masliah E, Iwatsubo T, et al: Alpha-Synuclein is phosphorylated in synucleinopathy lesions. *Nat Cell Biol* 2002; 4 (2): 160-164.
- 37) Feany MB, Bender WW: A Drosophila model of Parkinson's disease. *Nature* 2000; 404 (6776): 394-398.
- 38) Fleming SM, Fernagut PO, Chesselet MF: Genetic mouse models of parkinsonism: strengths and limitations. *NeuroRx* 2005; 2 (3): 495-503.
- 39) Singleton AB, Farrer M, Johnson J, Singleton A, Hague S, Gwinn-Hardy K, et al: Alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science* 2003; 302 (5646): 841.
- 40) Nishioka K, Hayashi S, Farrer MJ, Singleton AB, Mizuno Y, Hattori N, et al: Clinical heterogeneity of alpha-synuclein gene duplication in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2006; 59 (2): 298-309.
- 41) Leroy E, Boyer R, Auburger G, Leube B, Ulm G, Polymeropoulos MH: The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature* 1998; 395 (6701): 451-452.
- 42) Setsuie R, Wang YL, Mochizuki H, Mizuno Y, Noda M, Wada K, et al: Dopaminergic neuronal loss in transgenic mice expressing the Parkinson's disease-associated UCH-L1 I93M mutant. *Neurochem Int* 2007; 50 (1): 119-129.
- 43) Liu Y, Fallon L, Lashuel HA, Liu Z, Lansbury PT Jr: The UCH-L1 gene encodes two opposing enzymatic activities that affect alpha-synuclein degradation and Parkinson's disease susceptibility. *Cell* 2002; 111 (2): 209-218.
- 44) 和田圭司: PARK5 (UCH-L1). 臨床神経科学, 第25巻1号, 中外医学社, 東京, 2007, p75-76.
- 45) Paisan-Ruiz C, Jain S, Evans EW, Gilks WP, Simon J, Singleton AB, et al: Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron* 2004; 44 (4): 595-600.
- 46) Anthony HV Schapira: Etiology of Parkinson's disease. *Neurology* 2006; 66: S10-S23.
- 47) Mata IF, Wedemeyer WJ, Farrer MJ, Taylor JP, Gallo KA: LRRK2 in Parkinson's disease: protein domains and functional insights. *Trends Neurosci* 2006; 29 (5): 286-293.
- 48) West AB, Moore DJ, Smith WW, Ross CA, Dawson VL, Dawson TM, et al: Parkinson's disease-associated mutations in leucine-rich repeat kinase 2 augment kinase activity. *PNAS* 2005; 102 (46): 16842-16847.
- 49) Giasson BI, Covy JP, Bonini NM, Hurtig HI, Trojanowski JQ, Van Deerlin VM, et al: Biochemical and pathological characterization of Lrrk2. *Ann Neurol* 2006; 59 (2): 315-322.
- 50) 長谷川一子: PARK8 (LRRK2). 臨床神経科学, 第25巻1号, 中外医学社, 東京, 2007, p81.
- 51) Yamamura Y, Sobue I, Ando K, Iida M, Yanagi T: Paralysis agitans of early onset with marked diurnal fluctuation of symptoms. *Neurology* 1973; 23 (3): 239-244.
- 52) Kitada T, Asakawa S, Hattori N, Yokochi M, Mizuno Y, Shimizu N, et al: Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 1998; 392 (6676): 605-608.
- 53) Hattori N, Kitada T, Kuzuhara S, Nakamura S, Shimizu N, Mizuno Y, et al: Molecular genetic analysis of a novel Parkin gene in Japanese families with autosomal recessive juvenile parkinsonism: evidence for variable homozygous deletions in the Parkin gene in affected individuals. *Ann Neurol* 1998; 44 (6): 935-941.
- 54) Hedrich K, Eskelson C, Ozelius LJ, Pramstaller PP, Klein C, Kramer P, et al: Distribution, type, and origin of Parkin mutations: review and case studies. *Mov Disord* 2004; 19 (10): 1146-1157.
- 55) Chung KK, Thomas B, Troncoso JC, Marsh L, Dawson VL, Dawson TM, et al: S-nitrosylation of parkin regulates ubiquitination and compromises parkin's protective function. *Science* 2004; 304 (5675): 1328-1331.
- 56) Yao D, Gu Z, Nakamura T, Masliah E, Uehara T, Lipton SA, et al: Nitrosative stress linked to sporadic Parkinson's disease. S-nitrosylation of parkin regulates its E3 ubiquitin ligase activity. *PNAS* 2004; 101 (29): 10810-10814.
- 57) Imai Y, Soda M, Inoue H, Hattori N, Mizuno Y, Takahashi R: An unfolded putative transmembrane polypeptide, which can lead to endoplasmic reticulum stress, is a substrate of Parkin. *Cell* 2001; 105 (7): 891-902.
- 58) Takahashi R, Imai Y: Pael receptor, endoplasmic reticulum stress, and Parkinson's disease. *J Neurol* 2003; 250 Suppl3: III25-29.
- 59) Murakami T, Shoji M, Imai Y, Inoue H, Kawarabayashi T, Matsubara E, et al: Pael-R is accumulated in Lewy bodies of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004; 55 (3): 439-442.
- 60) Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, Dallapiccola B, Auburger G, Wood NW, et al: Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science* 2004; 304 (5674): 1158-1160.
- 61) Bonifati V, Rohe CF, Breedveld GJ, Fabrizio E, De Mari M, Oostra BA, et al: Early-onset parkinsonism associated with PINK1 mutations: frequency, genotypes, and phenotypes. *Neurology* 2005; 65 (1): 87-95.
- 62) Valente EM, Salvi S, Ialongo T, Marongiu R, Elia AE, Bentivoglio AR, et al: PINK1 mutations are associated with sporadic early-onset parkinsonism. *Ann Neurol*

- 2004; 56 (3): 336-341.
- 63) Hatano Y, Li Y, Sato K, Asakawa S, Mizuno Y, Hattori N, et al: Novel PINK1 mutations in early-onset parkinsonism. *Ann Neurol* 2004; 56 (3): 424-427.
 - 64) Rohe CF, Montagna P, Breedveld G, Cortelli P, Oostra BA, Bonifati V: Homozygous PINK1 C-terminus mutation causing early-onset parkinsonism. *Ann Neurol* 2004; 56 (3): 427-431.
 - 65) Schulenberg B, Aggeler R, Beechem JM, Capaldi RA, Patton WF: Analysis of steady-state protein phosphorylation in mitochondria using a novel fluorescent phosphosensor dye. *J Biol Chem* 2003; 278 (29): 27251-27255.
 - 66) Chen R, Fearnley IM, Peak-Chew SY, Walker JE: The phosphorylation of subunits of complex I from bovine heart mitochondria. *J Biol Chem* 2004; 279 (25): 26036-26045.
 - 67) Murray J, Marusich MF, Capaldi RA, Aggeler R: Focused proteomics: monoclonal antibody-based isolation of the oxidative phosphorylation machinery and detection of phosphoproteins using a fluorescent phosphoprotein gel stain. *Electrophoresis* 2004; 25 (15): 2520-2525.
 - 68) Schulenberg B, Goodman TN, Aggeler R, Capaldi RA, Patton WF: Characterization of dynamic and steady-state protein phosphorylation using a fluorescent phosphoprotein gel stain and mass spectrometry. *Electrophoresis* 2004; 25 (15): 2526-2532.
 - 69) Gandhi S, Muqit MM, Stanyer L, Healy DG, Abou-Sleiman PM, Revesz T, et al: PINK1 protein in normal human brain and Parkinson's disease. *Brain* 2006; 129 (Pt 7): 1720-1731.
 - 70) Murakami T, Moriwaki Y, Harigaya Y, Shoji M, Takahashi R, Abe K: PINK1, a gene product of PARK6, accumulates in alpha-synucleinopathy brains. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; Epub ahead of print.
 - 71) Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, Schaap O, Breedveld GJ, Heutink P, et al: Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science* 2003; 299 (5604): 256-259.
 - 72) Dekker M, Bonifati V, van Swieten J, Leenders N, Galjaard RJ, van Duijn C, et al: Clinical features and neuroimaging of PARK7-linked parkinsonism. *Mov Disord* 2003; 18 (7): 751-757.
 - 73) Meulener MC, Xu K, Thomson L, Ischiropoulos H, Bonini NM: Mutational analysis of DJ-1 in *Drosophila* implicates functional inactivation by oxidative damage and aging. *PNAS* 2006; 103 (33): 12517-12522.
 - 74) Shinbo Y, Niki T, Maita C, Seino C, Iguchi-Arigo SM, Ariga H, et al: Proper SUMO-1 conjugation is essential to DJ-1 to exert its full activities. *Cell Death Differ* 2006; 13 (1): 96-108.
 - 75) Takahashi-Niki K, Niki T, Taira T, Iguchi-Arigo SM, Ariga H: Reduced anti-oxidative stress activities of DJ-1 mutants found in Parkinson's disease patients. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 320 (2): 389-397.
 - 76) Olzmann JA, Brown K, Wilkinson KD, Rees HD, Huai Q, Chin LS, et al: Familial Parkinson's disease-associated L166P mutation disrupts DJ-1 protein folding and function. *J Biol Chem* 2004; 279 (9): 8506-8515.
 - 77) Yokota T, Sugawara K, Ito K, Takahashi R, Ariga H, Mizusawa H: Down regulation of DJ-1 enhances cell death by oxidative stress, ER stress, and proteasome inhibition. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 312 (4): 1342-1348.
 - 78) Ramirez A, Heimbach A, Grundemann J, Stiller B, Hampshire D, Kubisch C, et al: Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase. *Nat Genet* 2006; 38 (10): 1184-1191.
 - 79) Williams DR, Hadeed A, al-Din AS, Wreikat AL, Lees AJ: Kufor Rakeb disease: autosomal recessive, levodopa-responsive parkinsonism with pyramidal degeneration, supranuclear gaze palsy, and dementia. *Mov Disord* 2005; 20 (10): 1264-1271.
 - 80) Strauss KM, Martins LM, Plun-Favreau H, Marx FP, Kautzmann S, Kruger R: Loss of function mutations in the gene encoding Omi/HtrA2 in Parkinson's disease. *Hum Mol Genet* 2005; 14 (15): 2099-2111.
 - 81) El-Agnaf OM, Curran MD, Wallace A, Middleton D, Murgatroyd C, Jaros E, et al: Mutation screening in exons 3 and 4 of alpha-synuclein in sporadic Parkinson's and sporadic and familial dementia with Lewy bodies cases. *Neuroreport* 1998; 9 (17): 3925-3927.

Pathogenesis of Parkinson disease

Hiroki Takeuchi and Ryosuke Takahashi

Abstract

Although the pathogenesis of Parkinson disease (PD) is still unclear, various studies have uncovered important clues to the cause of the dopaminergic cell death. Accumulating evidence has suggested that both environmental and genetic factors collaborate and cause dopaminergic cell death. Aging, exposure to pesticides, and endogenous toxic agents, such as dopamine derivatives, might induce oxidative stress and lead to neurodegeneration. The studies on familial PD-related genes indicate that impairment of the ubiquitin-proteasome system induces the accumulation of misfolded protein, mainly α -synuclein, leading to cell death. This review discusses the possible mechanisms, underlying sporadic and familial PD.

Key words: Parkinson disease, Pesticides, Oxidative stress, α -synuclein, Ubiquitin-proteasome system (Nippon Ronen Igakkai Zasshi 2007; 44: 415-421)

Graduate School of Medicine, Department of Neurology, Kyoto University

PNE
PROTEIN,
NUCLEIC ACID
AND ENZYME

蛋白質核酸酵素

<http://www.kyoritsu-pub.co.jp/>

2008年6月号増刊

Vol.53 No.8

別刷

「蛋白質 核酸 酵素」編集部
共立出版株式会社

〒112-8700 東京都文京区小日向4-6-19
Tel : 03-3947-2515 Fax : 03-3944-8182
E-mail : pne@kyoritsu-pub.co.jp
<http://www.kyoritsu-pub.co.jp/>

パーキンソン病

Parkinson's disease

● 松井秀彰・高橋良輔

パーキンソン病は、1817年、英国の医師Parkinsonによりshaking palsyとして報告されたことにその名を由来する。おもに中年以降に発し、緩徐進行性の神経障害、具体的には、振戦、固縮、無動の主要3徴候を中心に、姿勢反射障害、精神症状、自律神経障害、認知機能障害など、さまざまな症状を呈する。病理学的には黒質のドーパミン神経の著明な変性および脱落を特徴とし(図)、自律神経や大脳皮質などはほかの部位の神経にも障害が及ぶこともある。一部の家族性パーキンソン病を除けば、サイトゾルにLewy小体(→p.1069)とよばれる好塩基性の封入体(→p.986)がみられることも特徴である(図)。

診断は上記の徴候を中心に行なわれ、特異的に診断できる臨床検査は少ない。最近、metaiodobenzylguanidine (MIBG)の心臓における取り込みが孤発性パーキンソン病で著明に低下していることが報告され注目をあびているが、いまだ保険適応はない。各種のPET (positron emission tomography, 陽電子放射断層撮影法)などでもドーパミン神経の機能の異常をとらえることは可能であるが、研究利用にとどまっている。治療は低下したドーパミンないしその機能を補う目的でL-ドーパやドーパミンアゴニストなどの薬物を利用することが中心であるが、症例によっては深部磁気刺激療法などの定位脳手術も行なわれる。しかし、いずれの治療も副作用は軽微ではなく、また、疾患の進行を止めるものでもない。

疾患の原因はいまだ理解されていない。ミトコンドリア機能障害仮説は1-methyl 4-phenyl 1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)やロテノンといったミトコンドリア機能障害を起こす薬物がドーパミン神経細胞死を惹起することや、*PINK1*遺伝子、*DJ-1*遺伝子というミトコンドリア機能に関与すると考えられている遺伝子が常染色体劣性遺伝形式の家族性パーキンソン病の原因となることなどから有力な仮説のひとつである。また、Lewy小体の存在、その構成蛋白質である α シヌクレイン(→p.1102)の過剰発現が常染色

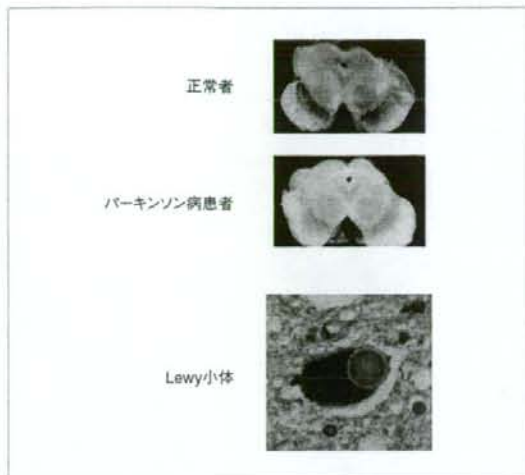


図 パーキンソン病の病理

黒質ドーパミン神経の著明な脱落およびLewy小体の存在(下)を特徴とする。

体優性遺伝形式の家族性パーキンソン病の原因となること、異常蛋白質を分解処理する役割を担うユビキチン化酵素(→p.1014)としてユビキチンリガーゼ機能をもつ蛋白質をコードする*Parkin*遺伝子(→p.1076)が常染色体劣性遺伝形式の家族性パーキンソン病の原因遺伝子のひとつであることなどから、構造異常をもった蛋白質の蓄積が神経細胞死に結びつくという仮説も有力である。*Parkin*の基質蛋白質のひとつである*Pacl*受容体(→p.1075)は蓄積によって小胞体ストレス応答(UPR, →p.948)をひき起こすことから、小胞体ストレスの細胞死への関与も注目されている。ほかに、酸化ストレス、ドーパミン毒性、DNA障害なども原因として提唱されている。

Hideaki Matsui, Ryosuke Takahashi

京都大学大学院医学研究科 臨床神経学

E-mail: ryosuket@kuhp.kyoto-u.ac.jp

URL: http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/neurology/

文献

- 1) Parkinson, J.: An Essay on the Shaking Palsy (1817)
- 2) Forster, E., Lewy, F. H.: in *Pathologische Anatomie* (Lewandowsky, M. ed.), pp.920-933, Springer-Verlag, Berlin (1912)

PNE
PROTEIN,
NUCLEIC ACID
AND ENZYME

蛋白質核酸酵素

<http://www.kyoritsu-pub.co.jp/>

2008年6月号増刊
Vol.53 No.8

別刷

「蛋白質 核酸 酵素」編集部
共立出版株式会社

〒112-8700 東京都文京区小日向4-6-19
Tel: 03-3947-2515 Fax: 03-3944-8182
E-mail: pne@kyoritsu-pub.co.jp
<http://www.kyoritsu-pub.co.jp/>

αシヌクレイン

α-synuclein

● 山門穂高・高橋良輔

αシヌクレインは、おもに中枢神経の神経終末に豊富に存在する(全蛋白質の0.1%)、140アミノ酸残基からなる蛋白質である。構造的には、アミノ酸残基Lys-Thr-Lys-Glu-Gly-Valのくり返し領域をもつN末端領域、凝集体形成に必須であるNACドメインとよばれる疎水性の中間部領域、そして、強く陰性に荷電したC末端領域からなる(図)、正常機能については不明な点が多いが、シナプス小胞の代謝などにかかわるとされている¹⁾。

以前より神経変性疾患(→p.953)のうち、アルツハイマー病(→p.909)のアミロイド(→p.906)の一成分として認識されてはいたが、1997年、αシヌクレイン遺伝子の点変異(A53T)が家族性パーキンソン病(→p.981)の責任遺伝子として同定されてからはとくに注目を集め²⁾、パーキンソン病のLewy小体(→p.1069)の主要構成成分であること、また、多系統萎縮症のグリア細胞サイトソル内の封入体(→p.986)などにも認められることが判明した。さらに、αシヌクレイン遺伝子の新たな点変異(A30P, E46K)や、正常αシヌクレイン遺伝子の二重複あるいは三重重複でも優性遺伝性の家族性パーキンソン病を生じることがわかり、αシヌクレインの“toxic gain of function”による発症と考えられている。

αシヌクレインは、本来、水溶性の高い不規則性蛋白質(→p.990)であるが、変異体や量的な変化、あるいは、酸化ストレスなどのストレス(→p.955)が加わると重合し、さらには不溶性のフィブリルとなり、最終的にはLewy小体を形成するとされている(図)。また、Lewy小体中のαシヌクレインの多くはリン酸化やユビキチン化、ニトロ化などの修飾をうけている(図)。αシヌクレインの細胞毒性はこの重合の過程で生じるとされ、Lewy小体よりむしろ、とくにいくつかのαシヌクレインが重合したフィブリル形成前のオリゴマーとよばれる可溶性の中間体が毒性を発揮するとの意見が多い。そして、小胞体-ゴルジ間輸送の障害、プロテアソーム(→p.995)の機能障害、膜構造への障害など、

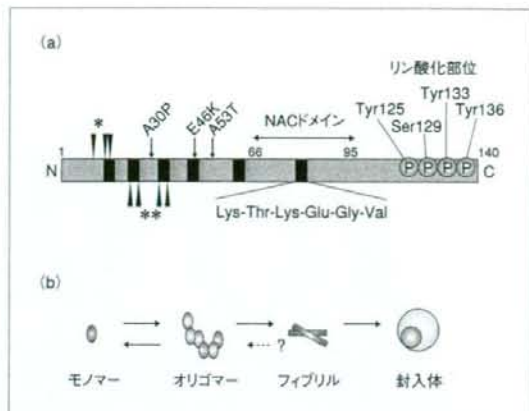


図 αシヌクレイン

(a) 構造と翻訳後修飾。* : フィブリル化αシヌクレインの *in vitro* ユビキチン化部位。** : 可溶性αシヌクレインの *in vitro* ユビキチン化部位。
(b) 凝集体の形成過程。

さまざまな細胞毒性のメカニズムが想定されている。

このように、家族性パーキンソン病から注目されたαシヌクレインは、孤発性パーキンソン病においてもキー蛋白質とされ、さまざまなパーキンソン病モデル動物の作製が試みられた。αシヌクレイン遺伝子のトランスジェニックショウジョウバエでは、運動障害と封入体形成およびドーパミン細胞死を認めた。しかし、現時点でマウスを含めた哺乳類動物ではこれらの3項目をみだすモデルは存在せず、今後の課題である。

Hodaka Yamakado, Ryosuke Takahashi

京都大学大学院医学研究科 臨床神経学

E-mail : ryosuket@kuhp.kyoto-u.ac.jp

URL : http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~neurology/

文献

- 1) Recchia, A. et al: *FASEB J.* 18, 617-626 (2004)
- 2) Polymeropoulos, M. H. et al: *Science*, 276, 2045-2047 (1997)

PNE
PROTEIN,
NUCLEIC ACID
AND ENZYME

蛋白質核酸酵素

<http://www.kyoritsu-pub.co.jp/>

2008年6月号増刊

Vol.53 No.8

別刷

「蛋白質 核酸 酵素」編集部
共立出版株式会社

〒112-8700 東京都文京区小日向4-6-19
Tel: 03-3947-2515 Fax: 03-3944-8182
E-mail: pne@kyoritsu-pub.co.jp
<http://www.kyoritsu-pub.co.jp/>

Parkin 遺伝子

Parkin gene

● 小林芳人・高橋良輔

Parkin 遺伝子は、パーキンソン病 (→p.981) のうち、常染色体劣性遺伝形式の家族性パーキンソン病 (autosomal recessive juvenile parkinsonism; AR-JP, または、PARK2) の原因遺伝子として同定された¹⁾。遺伝形式からは、その機能喪失が発病につながるものと考えられる。

Parkin 蛋白質は、量の厳密な調整をうける蛋白質やフォールディング (→p.987) の異常な蛋白質などを選択的に分解するユビキチン-プロテアソーム系のユビキチン化酵素 (→p.1014) のひとつ、ユビキチンリガーゼである。ユビキチンリガーゼは基質となる蛋白質を認識し、基質蛋白質にユビキチン (→p.1012) をつける。これがプロテアソーム (→p.995) での分解シグナル (→p.998) となる。Parkin による家族性パーキンソン病発症メカニズムのもっともストレートな仮説は、Parkin の機能喪失により基質蛋白質が蓄積して毒性を発揮するというものである。これまで、10 個以上の基質候補蛋白質が同定され、このうち Pael 受容体 (→p.1075) は、培養細胞での過剰発現にて容易に小胞体ストレス応答 (UPR, →p.948) およびそれによる細胞死を生じる。Parkin はこれを抑制することから、小胞体関連分解 (ERAD, →p.945) によって小胞体ストレスから細胞を保護するはたらきをもつものと考えられる²⁾。

また、孤発性パーキンソン病では残存する神経細胞内に Lewy 小体 (→p.1069) とよばれる封入体 (→p.986) を認めるが、Parkin 遺伝子変異による家族性パーキンソン病ではこれを認めないことが多い。このことから、Parkin の生理的な機能のひとつが封入体の形成であるとも考えられる。これは、Lewy 小体が、毒性のある蛋白質を封入体として隔離することによって細胞保護的に作用しているとする考え方に基づくものであり³⁾、培養細胞での実験でもこれを支持する報告がみられる。

一方、ショウジョウバエにおける Parkin ホモログの機能喪失は、ミトコンドリア (→p.1008) の機能障害、筋の変性、精子形成の異常、ドーパミン神経細胞の減少を呈する。これは、ほかの劣性遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子産

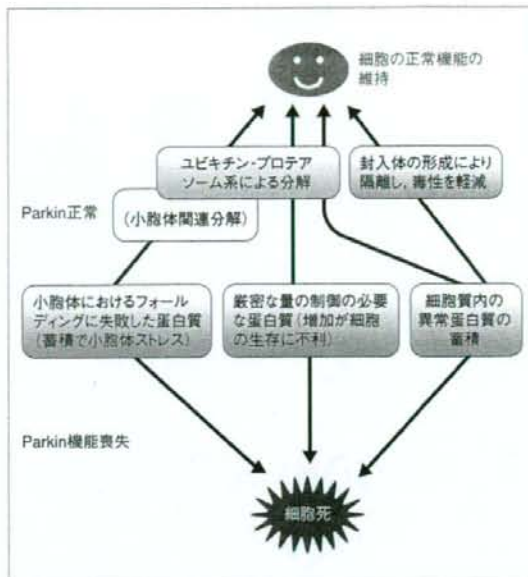


図 Parkin による常染色体劣性遺伝形式の家族性パーキンソン病の発症メカニズム

物であるミトコンドリアキナーゼ PINK1 の機能喪失と同一の表現型であり、PINK1 と Parkin は同じシグナル経路の上流・下流の関係にあることが判明した^{4,5)}。Parkin ノックアウトマウスも軽微なミトコンドリア機能障害を呈することから、Parkin とミトコンドリアとの関連も示唆され、特定の条件下では Parkin がミトコンドリアに存在するとの報告もある。Parkin による家族性パーキンソン病の発症メカニズムや孤発性パーキンソン病との関連には、まだ未解明の点が多い。

文献

- 1) Kitada, T. et al: *Nature*, 392, 605-608 (1998)
- 2) Imai, Y. et al: *Cell*, 105, 891-902 (2001)
- 3) Coellin, R. V., Dawson, V. L., Dawson, T. M.: *Cell Tissue Res*, 318, 175-184 (2004)
- 4) Park, J. et al: *Nature*, 441, 1157-1161 (2006)
- 5) Clark, I. E. et al: *Nature*, 441, 1162-1166 (2006)

Yoshito Kobayashi, Ryosuke Takahashi

京都大学大学院医学研究科 臨床神経学

E-mail : ryosuket@kuhp.kyoto-u.ac.jp

URL : <http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/neurology/>

PNE
PROTEIN,
NUCLEIC ACID
AND ENZYME

蛋白質核酸酵素

<http://www.kyoritsu-pub.co.jp/>

2008年6月号増刊
Vol.53 No.8

別刷

「蛋白質 核酸 酵素」編集部
共立出版株式会社

〒112-8700 東京都文京区小日向4-6-19

Tel: 03-3947-2515 Fax: 03-3944-8182

E-mail: pne@kyoritsu-pub.co.jp

<http://www.kyoritsu-pub.co.jp/>

● Pael 受容体

Pael receptor

● 江川齊宏・高橋良輔

Pael 受容体 (Pael : Parkin-associated endothelin-like) は、G 蛋白質共役型受容体 (G protein-coupled receptor ; GPCR) であり、リガンド不明のオーファン受容体である。GPR37 ともよばれる。その発現は、オリゴデンドロサイト、小脳プルキンエ細胞、黒質ドーパミンニューロン、海馬ニューロンに、比較的限局している。

Parkin 遺伝子 (→p.1076) は常染色体劣性遺伝形式の家族性パーキンソン病 (→p.981) の原因遺伝子であるが、Pael 受容体はユビキチン化酵素 (→p.1014) のうちユビキチンリガーゼである *Parkin* 蛋白質の基質のひとつである。これに関しては、小胞体 (→p.944) においてフォールディング (→p.987) が困難な Pael 受容体がミスフォールディングしたとき、その分解にかかわる *Parkin* に変異があった場合には小胞体内に蓄積し、小胞体ストレス応答 (UPR, →p.948) を介してドーパミンニューロンの細胞死が起こる、という仮説が提唱されている¹⁾。実際に生体では、ショウジョウバエやマウスの脳に Pael 受容体を過剰に発現させるとドーパミン細胞選択的な細胞死が生じる。また、マウスの Pael 受容体発現で引き起こされる神経細胞死は、小胞体のシャペロン (→p.943) である *BIP* (→p.1030) の過剰発現とドーパミン産生低下により抑制される。以上のように、Pael 受容体は小胞体ストレスにかかわっている一方、ドーパミンの代謝にも密接にかかわっていることが、近年、明らかになっている。

Pael 受容体ノックアウトマウスでは線条体のドーパミン量は低下し、逆に、Pael 受容体を過剰に発現したマウスでは、野生型マウスと比較してドーパミンニューロンの数が減少しているにもかかわらず、1 年齢ではむしろ線条体におけるドーパミンおよびその代謝産物である DOPAC 量は増加し、ドーパミン代謝の亢進が示唆されている。また、この過剰発現マウスはパーキンソン病をひき起こす神経毒に対して脆弱であることが示されている。また、Pael 受容体はマウスの線条体前シナプスにおいてドーパミントランスポ

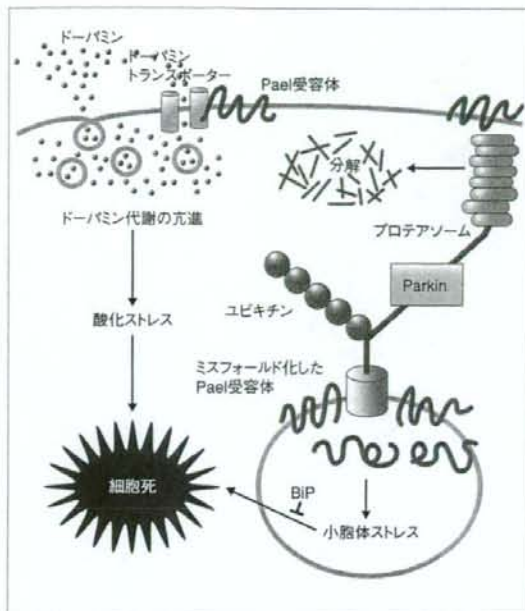


図 Pael 受容体による細胞死仮説

ーターと共在し、ドーパミンの取り込みにかかわっており、Pael 受容体ノックアウトマウスでは明らかにドーパミントランスポーターを介したドーパミン取り込みが亢進していることが報告されている²⁾。

以上のように、Pael 受容体はドーパミンの取り込みや代謝を調節し、それらにともなう酸化ストレスをひき起こす一方、細胞内に過剰に蓄積し小胞体ストレスをひき起こすことによって、最終的に細胞死をひき起こすことが考えられる。このように、Pael 受容体はドーパミンニューロン特異的な現象において重要な役割を担っている (図)。

Naohiro Egawa, Ryosuke Takahashi

京都大学大学院医学研究科 臨床神経学

E-mail : ryosuket@kuhp.kyoto-u.ac.jp

URL : <http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/neurology/>

文献

1) Imai, Y. et al: *Cell* 105, 891-902 (2001)

2) Imai, Y. et al: *Neurosci. Res.* 59, 413-425 (2007)

教育講演

4. 神経変性疾患研究の進歩

高橋 良輔

教育講演

4. 神経変性疾患研究の進歩

高橋 良輔

Key words: コンフォメーション病, フォールディング, プロトフィブリル, 小胞体ストレス

はじめに —神経変性疾患とは何か—

神経変性疾患の教科書による定義は以下のようである。「徐々に発症し、緩徐だが常に進行する神経症状を呈し、その症状も多くは対称的に、ある種の系統がおかされ(systemic disease)、家族性のことが多い(heredo-degenerative disease)ものであり、一方病理学的には、とくに神経細胞を中心とするさまざまな種類の退行性的変化があり、血管障害、感染、中毒のような明らかな原因がつかめない一群の神経疾患(金澤一郎, 2004年)¹⁾」¹⁾。代表的な神経変性疾患には海馬をはじめとする大脳皮質が侵され、認知症の原因となるアルツハイマー病、黒質ドーパミン神経の選択的変性により運動障害を引き起こすパーキンソン病、脊髄運動ニューロンの選択的変性で全身の麻痺が起こるALSなどが挙げられる。これらの疾患は謎の疾患といわれながら、その原因は臨床に密着した神経病理学や分子遺伝学の研究からゆっくりとしかし着実にわかってきたのである。

1. 神経変性疾患病因分子解明への道のり

多くの神経変性疾患の細胞病理学上の特徴は

たかはし りょうすけ: 京都大学大学院医学研究科臨床神経学(神経内科)

封入体と呼ばれる異常なタンパク性の凝集体がニューロンやグリア細胞内に形成されることである²⁾。たとえばアルツハイマー病では細胞外に老人斑、細胞内には神経原線維変化が、またパーキンソン病では神経細胞内にレビー小体が形成される。アルツハイマー病の老人斑と神経原線維変化は生化学的解析が成功し、それぞれAβペプチド、リン酸化タウであることが1980年代に判明し、大きな発見として注目されたが、それでもこれらが神経変性の原因かそれとも、結果に過ぎないのかは、疑問として残された。

この疑問に解答を与えたのは分子遺伝学からのアプローチである。面白いことに、多くの神経変性疾患ではほぼ同じ臨床症状と病理所見を呈する疾患でありながら遺伝性と孤発性のタイプが存在する。これはまれな遺伝性疾患が圧倒的に患者数の多い孤発性疾患のモデルになりうることを意味している。この考えを裏付けた好例がパーキンソン病である。PARK1と呼ばれる常染色体優性遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子が神経特異的タンパク質である α -synucleinであることが判明したが、その一方、パーキンソン病の特徴的封入体のレビー小体の主成分が α -synucleinであることも生化学的手法、免疫組織学的手法から明らかになった。この事実より、 α -synucleinが蓄積してレビー小体を形成する過程がパーキンソン病の発症プロセスであるとの考えが支持されることになった。このように、

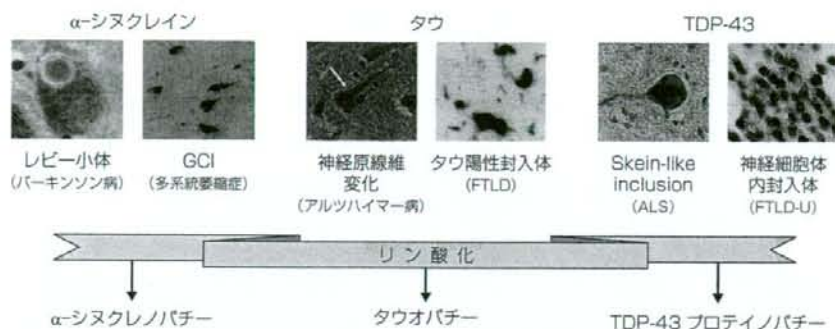


図1. α -シヌクレオパチー、タウオパチー、TDP-43 プロテオパチー (写真提供: 東京都精神研・新井哲明先生, 京都大学保健学科・木下彩榮先生, 京都大学医学研究科・河本恭裕先生)。

分子遺伝学の研究が遺伝性変性疾患の責任遺伝子を明らかにするとともに、病理学、生化学の研究によって、遺伝性疾患の病因遺伝子が孤発性疾患にも深くかかわっていることが示され、神経変性疾患の原因分子が次々に明らかになってきた。

ごく最近では剖検脳の生化学的解析から、TDP-43 というタンパク質が前頭側頭型認知症、そして孤発性ALSの封入体の主成分であることが明らかになり、大きな注目を集めている^{3,4)}。一方 α -synuclein, tau, TDP-43 は複数の重要な神経変性疾患の原因になっていることがわかり、それぞれのタンパク質が蓄積して発症する疾患は synucleinopathy, tauopathy, TDP-43 proteinopathy と呼ばれている (図1)。たとえば、 α -synuclein はパーキンソン病だけでなく、多系統萎縮症 (Multiple System Atrophy, MSA), Pure Autonomic Failure (PAF), レビー小体型認知症 (Dementia with Lewy bodies; DLB) といった疾患に共通して蓄積するが、蓄積する部位はオリゴデンドログリア、交感神経節、大脳皮質ニューロンと異なっている。同じタンパク質が蓄積する部位、細胞種によって異なった疾患を引き起こすことは興味深い現象であるが、なぜ蓄積が起こるのか、また同じタンパク質にもかかわらず蓄積部位が異なる様々な疾患を引き起

こすのはなぜか、はまだ全く不明である。この3種類のタンパク質の封入体構成成分はリン酸化型が主体をなすという点で共通性があり、共通の分子発症機構が想像される。

2. コンフォメーション病

それではタンパク質の蓄積が神経変性を引き起こすメカニズムは何だろうか? 神経変性疾患で蓄積するタンパク質は実は構造異常を起こしている。異常な構造のタンパク質が原因となる一群の疾患はコンフォメーション (立体構造) 病と名づけられた⁵⁾。異常なタンパク質は不溶性となり、塊をつくり、沈殿する。これはまさに神経変性疾患の封入体形成タンパク質の性質そのものであり、神経変性疾患は代表的なコンフォメーション病と言える。

タンパク質が異常構造をとる原因は遺伝性疾患の場合は、アミノ酸の置換や繰り返し配列の拡張などの一次構造の変化で理解が容易である。しかし変異のない野生型のタンパク質でも、酸化などの修飾で構造異常を起こしうる。また適切に折りたたまれて正しい立体構造をとる、フォールディングという過程に失敗したミスフォールド化タンパク質、すなわち異常タンパク質も、生理的に一定の割合で生成されており、

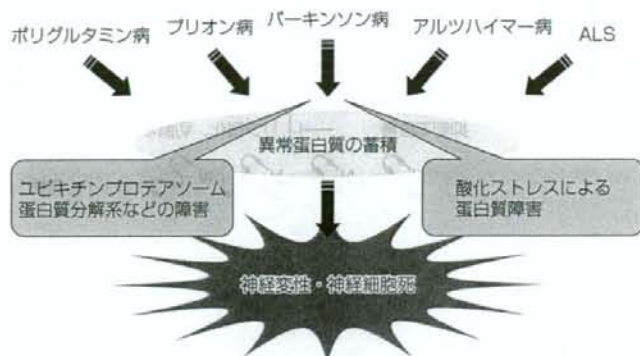


図2. 神経変性疾患はコンフォメーション病である

ユビキチン・プロテアソーム系などのタンパク質分解系が障害されると、ミスフォールド化タンパク質の蓄積が起こりうる。これらの知見から、遺伝性のみならず、孤発性の神経変性疾患もその多くはコンフォメーション病という概念で統一的に説明できるのではないかと考えられる(図2)。

3. ミスフォールド化タンパク質の毒性メカニズム

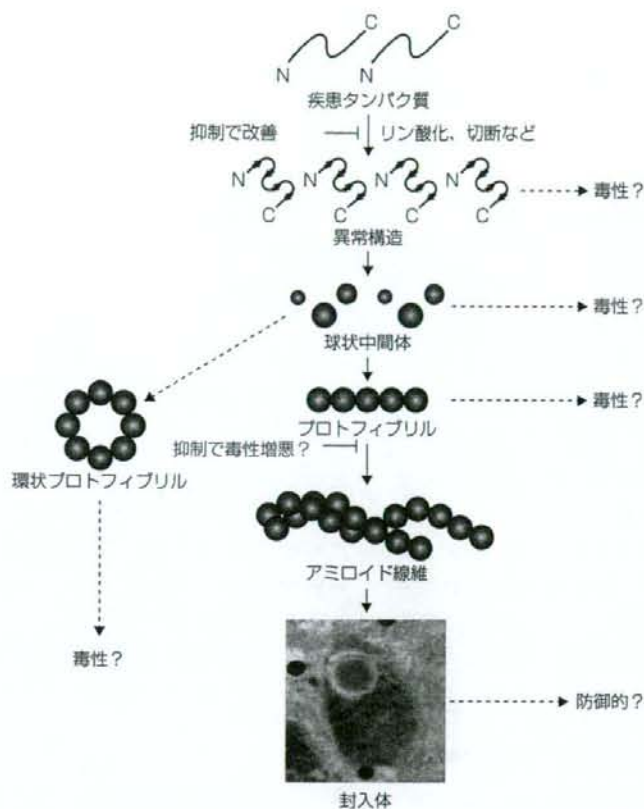
次に、ミスフォールド化タンパク質はなぜ毒性を持つのだろうか。in vitroの系では、ミスフォールド化タンパク質が線維を形成する過程を再現することに成功し、その解析から、異常構造中間体、オリゴマー、プロトフィブリルといった中間体を経て、約10nmの径を有するアミロイド線維が形成されることが明らかになった。さらにこれらの中間体が毒性の主体となることが強く示唆された(図3)²⁾。ドーナツ型のプロトフィブリルが細胞膜に穴をあけて細胞死を引き起こすとした仮説は注目されたが、in vivoで該当するような構造物が見出されないことからその役割は確立されていない⁶⁾。むしろ最近ではオリゴマーの毒性に注目が集まり、そのシナプス毒性に関して、Aβペプチドを用いた実験を主

として多くの証拠が得られつつある。

次に培養細胞を用いた実験では、神経変性疾患の原因となるミスフォールドタンパク質を過剰発現すると、プロテアソームの活性が阻害されることが示されている⁷⁾。このことからミスフォールド化タンパク質の蓄積とプロテアソーム阻害の悪循環で神経変性が進行するとの考えも提唱されている。

4. ストレス応答とミスフォールド化タンパク質

一方ミスフォールドタンパク質はその毒性により生体防御反応を引き起こす。その代表となるのが、小胞体ストレス応答である。小胞体は分泌系タンパク質のフォールディングを助け、品質管理を行う細胞内小器官であるが、その機能が破綻し、過剰にミスフォールドタンパク質が蓄積した状態が小胞体ストレスである。生体はミスフォールドタンパク質を取り除くために小胞体シャペロンの転写を進めはじめとしてさまざまな手段を講じるが、ミスフォールドタンパク質の排除に失敗した場合には、アポトーシスで死んでしまう⁸⁾。このようなメカニズムで生じると考えられる神経変性疾患の例が常染色体劣性家族性パーキンソン病 (AR-JP) と呼ばれる



(Ross CA & Poirier MA,
Nat Med 2004 を一部改変)

図3. タンパク質凝集の過程と治療のターゲット

家族性パーキンソン病である⁹⁾。

AR-JPの病因遺伝子Parkinはユビキチンリガゼ (E3) という酵素であることが判明した。E3はユビキチン結合酵素(E2)や26Sプロテアソームに加えて、ユビキチンプロテアソーム系で分解される運命にあるタンパク質を特異的に認識、結合する。そうすることで76アミノ酸の小さなタンパク質であるユビキチンが基質に共有結合する反応を助け、プロテアソーム分解の認識マーカーとなるポリユビキチン鎖を形成させ、基質の分解を促進する働きがある(図4)。したがっ

てParkinが遺伝的に欠損すると、その基質タンパク質が蓄積して、細胞毒性を発揮するようになると想像される。

Parkinの基質として見出されたパエル受容体(Pael-R)は、他の多くの膜タンパク質もそうであるように、ミスフォールド化しやすいタンパク質である。膜タンパク質は新しく合成されると、翻訳と共役して小胞体の内腔に運ばれる。小胞体内腔には多くの小胞体シャペロンというタンパク質のフォールディングを介助するタンパク質が存在しており、フォールディングが盛

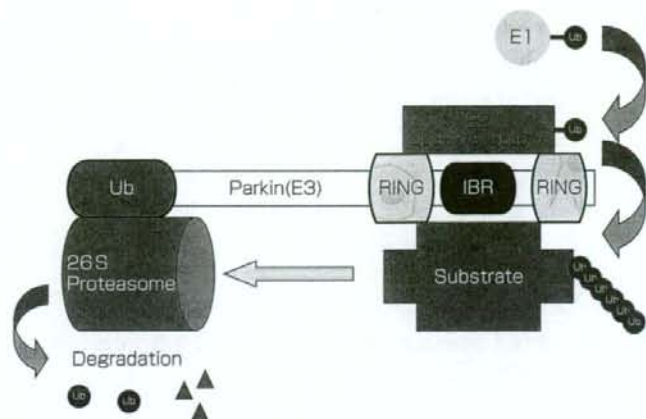


図4. Parkin (E3) とユビキチンプロテアソーム系



図5. AR-JPの分子メカニズム

んに行われるが、それが失敗してミスフォールド化してしまったタンパク質は、再び細胞質に逆輸送されて、ユビキチンプロテアソーム系の働きで分解される。このようなミスフォールド化膜タンパク質を分解処理する経路を小胞体関連分解(Endoplasmic Reticulum Associated Degradation; ERAD)と呼んでいる。我々はParkinがミスフォールド化Pael-RをERADで分解する際に必要なE3であることを突き止め、その欠損により、ミスフォールド化Pael-Rが過剰に蓄積して小胞体ストレスを引き起こすことがAR-JPの原因

とする仮説を提唱している(図5)⁹⁾。この仮説に合致して、これまでにPael-Rを過剰発現したショウジョウバエ、マウスでドーパミン神経細胞死が生じることが示された。マウスではPael-Rを組み込んだアデノウイルスを線条体に注射すると、逆行性に黒質ドーパミン細胞にとりこまれ、顕著な小胞体ストレスを伴って細胞死が生じた。興味深いことに、ドーパミン合成の律速酵素であるチロシンヒドロキシラーゼの阻害剤を投与して、ドーパミン産生を低下させると、細胞死も抑制された。メカニズムの詳細は明らかで

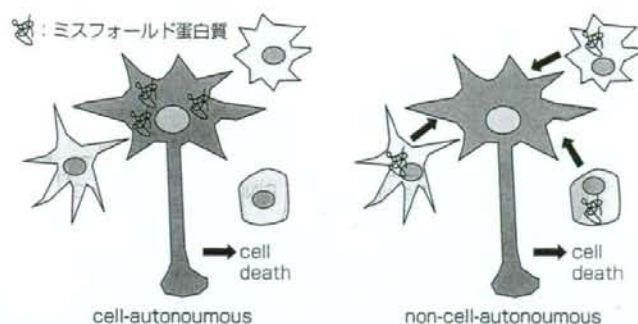


図6. 細胞自律性 (cell-autonomous) と非細胞自律性 (non-cell-autonomous) の細胞死

ないが、この結果はAR-JPでドーパミン神経が選択的に変性する原因は小胞体ストレスに加え、ドーパミンあるいはドーパミンが産生する酸化ストレスである可能性を示唆している¹⁰⁾。

5. 非細胞自律性細胞死と神経変性

上記のミスフォールドタンパク質の毒性のメカニズムは、タンパク質そのものの毒性にせよ、ストレス応答によるものにせよ、いずれも神経細胞内に異常蛋白質が蓄積することによって、細胞内から細胞死の引き金が引かれるとの前提に立ったものであった。ところが、家族性ALSのよいモデルとなる、運動ニューロンが選択的に変性する変異SOD1トランスジェニックマウスの研究によって、変異タンパク質を発現する運動ニューロン周囲のアストログリアやミクログリアによって、神経細胞死が誘発される、非細胞自律性 (non-cell autonomous) 細胞死が運動ニューロンの変性に重要な役割を担っていることが明らかになった (図6)。これは細胞特異的ノックアウトシステムを巧妙に用いて、変異SOD1の発現を運動ニューロンではそのままにして、アストロサイトやミクログリアで特異的にシャットダウンすると、疾患の進行が抑制されるという実験結果によって明らかになったものであ

る¹¹⁾。非細胞自律性の細胞死には、アストロサイトの分泌する液性因子や炎症がかかわっている可能性がある。また同じく変異SOD1が分泌されて、細胞外から炎症を惹起することによって毒性を発揮するとの報告も出されており、細胞死への細胞外からの因子の関与の注目が高まっている¹²⁾。アルツハイマー病でA β ペプチドの蓄積によって老人斑が形成された後にタウの蓄積による神経原線維変化が起こることはよく知られているが、細胞外のA β ペプチドによる神経原線維形成のメカニズムにも非細胞自律性細胞死の観点から検討が加えられてよいであろう。

6. 治療への展望

神経変性疾患がコンフォメーション病であるという前提にたてば、原因となるタンパク質を除去することが根本的治療となる。DNA, mRNA, タンパク質の各レベルに対応して、転写阻害剤, RNA干渉, ワクチン, あるいはタンパク質分解系の賦活化などの方法で異常タンパク質を減らすことを狙った治療法開発が行われており、アルツハイマー病におけるA β タンパク質のワクチン療法などは近い将来現実化する可能性もある。また異常伸長ポリグルタミンは核内で毒性を発揮することが知られるが、核内に異常伸長ポリ

グルタミンを有するアンドロゲン受容体が移行することを阻止することによって、球脊髄型筋萎縮症を治療しようとする試みも動物実験で成功をおさめ、現在試験がおこなわれつつある¹³⁾。

一方システムの視点も欠かせない。パーキンソン病では、最近治療法として視床下核に電極を刺入し、持続的に電気刺激を与える方法(脳深部刺激法、Deep Brain Stimulation: DBS)が薬物治療では症状を制御できない患者の有力な治療手段であることが示され、注目されている¹⁴⁾。黒質ドーパミン神経の変性が大脳基底核の神経回路を通じて視床下核の異常興奮に至るという生理学上の発見が治療に結びついたものである。

分子レベルからシステムレベルまで、神経変性研究はいまやメカニズム解明から治療法開発へとその焦点を移しつつあるといえよう。

文 献

- 1) 金澤一郎: 変性疾患。「神経内科学」, 豊倉康夫編, 第2版, 朝倉書店, 2004, 458-547.
- 2) Ross CA, Poirier MA: Protein aggregation and neurodegenerative disease. *Nat Med* 10 (Suppl): S10-17, 2004.
- 3) Neumann M, et al: Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 314: 130-133, 2006.
- 4) Arai T, et al: TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem Biophys Res Commun* 351: 602-611, 2006.
- 5) Carrell RW, Lomas DA: Conformational disease. *Lancet* 350: 134-138, 1997.
- 6) Volles MJ, Lansbury PT Jr: Zeroing in on the pathogenic form of alpha-synuclein and its mechanism of neurotoxicity in Parkinson's disease. *Biochemistry* 42: 7871-7878, 2003.
- 7) Bence NF, et al: Impairment of the ubiquitin-proteasome system by protein aggregation. *Science* 292: 1552-1555, 2001.
- 8) Mori K: Tripartite management of unfolded proteins in the endoplasmic reticulum. *Cell* 101: 451-454, 2000.
- 9) Imai Y, et al: An unfolded putative transmembrane polypeptide, which can lead to endoplasmic reticulum stress, is a substrate of Parkin. *Cell* 105: 891-902, 2001.
- 10) Kitao Y, et al: Pael Receptor Induces Death of Dopaminergic Neurons in the Substantia Nigra via Endoplasmic Reticulum Stress and Dopamine Toxicity, which is Enhanced under Condition of Parkin Inactivation. *Hum Mol Genet* 16: 50-60, 2007.
- 11) Yamanaka K, et al: Astrocytes as determinants of disease progression in inherited amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Neurosci* 11: 251-253, 2008.
- 12) Urushitani M, et al: Chromogranin-mediated secretion of mutant superoxide dismutase proteins linked to amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Neurosci* 9: 108-118, 2006.
- 13) Katsuno M, et al: Leuprorelin rescues polyglutamine-dependent phenotypes in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. *Nat Med* 9: 768-773, 2003.
- 14) Hamani C, et al: Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* (70): 393-399, 2006.

＜シンポジウム 2＞神経変性疾患研究の焦点—新たな病的因子の登場と臨床への展望—

基調講演：神経変性疾患研究の課題

高橋 良輔

臨床神経学 第48巻 第11号 別刷

(2008年11月1日発行)

基調講演：神経変性疾患研究の課題

高橋 良輔

(臨床神経, 48: 903-905, 2008)

Key words: コンフォメーション病, ミスフォールドタンパク質, オリゴマー, 小胞体ストレス, 非細胞自律性

1. 神経変性疾患とは何か

神経変性疾患とはどのような疾患だろうか。「徐々に発症し、緩徐だが常に進行する神経症状を呈し、その症状も多くは対称的に、ある種の系統がおかされ(systemic disease)、家族性のことが多い(heredo-degenerative disease)ものであり、一方病理学的には、とくに神経細胞を中心とするさまざまな種類の退行性的変化があり、血管障害、感染、中毒のような明らかな原因がつかめない一群の神経疾患(金澤一郎, 2004年)」¹⁾と教科書には書かれている。代表的な神経変性疾患には海馬などのニューロンが侵され、認知症の原因となるアルツハイマー病、黒質ドーパミン神経の選択的変性により運動障害をひきおこすパーキンソン病、脊髄運動ニューロンの選択的変性で全身の麻痺がおこる ALSなどが挙げられる。これらの疾患の病因はいずれも長い間、謎に包まれてきた。

2. 神経変性疾患病因解明への道のり

神経変性疾患は教科書の定義からは、病理学的にも明らかな原因がつかめないとされているが、じつは病理学的所見の中に病因への確かな手がかりが存在していた。それは異常なタンパク質の凝集形成である²⁾。多くの神経変性疾患の細胞病理学上の特徴は封入体と呼ばれる異常なタンパク質の凝集体がニューロンやグリア細胞内に形成されることである。

封入体の病的意義を解明するのに大きく貢献したのが分子遺伝学の進歩である。アルツハイマー病(AD)やパーキンソン病(PD)は多くは孤発性であるが、ほぼ同じ臨床症状と病理所見を呈するまれな遺伝性のタイプが存在し、その研究から、ADにはアミロイドβタンパク質が、PDにはα-synucleinが遺伝性、孤発性に共通する病因分子であることが明らかになった。このように分子遺伝学の研究によって遺伝性変性疾患の解明が進むとともに、病理学、生化学の研究によって、遺伝性疾患の原因遺伝子が孤発性疾患にも深くかかわっていることが示された。

ごく最近の研究により、α-synuclein, tau, TDP-43は複数の重要な神経変性疾患の原因になっていることがわかり、それぞれのタンパク質が蓄積して発症する疾患は synucleino-

pathy, tauopathy, TDP-43 proteinopathy と呼ばれている。この3種類のタンパク質は病理学的検討から、封入体形成に際してはリン酸化型が主体をなすという点で共通性がある。この事実から考えると、synucleinopathy, tauopathy, TDP-43 proteinopathy には共通の分子発症機構があるのかもしれない。

3. コンフォメーション病

神経変性疾患で蓄積するタンパク質は構造異常をおこしている。異常な構造のタンパク質が原因となる一群の疾患はコンフォメーション(立体構造)病と名づけられた³⁾。異常なタンパク質は不溶性となり、塊をつくり、沈殿する。これは封入体形成タンパク質の性質そのものであり、神経変性疾患は代表的なコンフォメーション病といえる(Fig. 1)。

タンパク質が正しい立体構造をとる過程は折りたたみ(フォールディング)と呼ばれる。細胞の中ではフォールディングを助ける分子、分子シャペロンが適切なフォールディングを促進すると考えられている(ON経路)(Fig. 2)、ところが分子シャペロンがフォールディングに失敗すると(ミスフォールド化)、OFF経路に入る。OFF経路に入ったミスフォールドタンパク質は通常ユビキチンプロテアソームタンパク質分解系(UPS)によって分解される。ところが、分解をまぬかれたミスフォールドタンパク質は凝集を形成する。この凝集はアミロイドと呼ばれるが、凝集はランダムではなく、規則的にミスフォールドタンパク質が集合してアミロイド線維を形成する⁴⁾。Aβペプチドやプリオン蛋白で典型的にみられるように、ミスフォールドタンパク質がβシート構造をとることがアミロイド線維形成の鍵と考えられる。in vitroの系では、ミスフォールドタンパク質がアミロイド線維を形成する過程を再現することに成功し、その解析から、異常構造モノマー、オリゴマー、プロトフィブリルといった中間体を経て、線維が形成されることが明らかになり、これらの中間体が毒性の主体となっていることが強く示唆された⁵⁾。最近ではオリゴマーの毒性に注目が集まり、オリゴマーのシナプス毒性に関して、Aβペプチドをもちいた実験を主として多くの証拠がえられつつある。

一方、タンパク質の凝集はタンパク質の物理化学的性質だ