

遺伝性パーキンソン病の 病因解明

——神経変性疾患治療への第一歩——

高橋 良輔



パーキンソン病とは

神経変性疾患とは、脳の神経細胞が徐々に死んでいき、その結果として脳の大切な機能、記憶・学習・運動機能などに重い障害がもたらされる難病をひとくくりにして呼ぶ言葉です。アルツハイマー病は、学習や記憶に関わる神経細胞が死んでしまうために起こる神経変性疾患の代表的な病気です。パーキンソン病はアルツハイマー病に次いで多い神経変性疾患で、日本には約12万人の患者さんがいると推定されています。

パーキンソン病はアルツハイマー病と違って運動機能が障害される病気です。パーキンソン病の患者さんの脳を調べると、中脳の黒質という場所のドーパミンをつくる神経細胞が死んでしまい、少なくなっています。ドーパミンは神経細胞と神経細胞の間の連絡に使われる「神経伝達物質」の一種で、運動を円滑に機能させる神経回路の働きに不可欠です。パーキンソン病はドーパミン神経が死んで、脳内のドーパミンが欠乏してしまうため、運動に障害が起こると考えられます。

イギリスの医師、ジェームズ・パーキンソンが「振戦麻痺」という名称でこの病気を最初に記載したのは、1817年のことでした。それから140年以上を経て、パーキンソン病の病変部位である黒質にドーパミンが局在することを、スウェーデンのカルソン（2000年度ノーベル医学生理学賞受賞）と日本の佐野勇らがそれぞれ報告したのは1959年のことです。それ以来、この病気でドーパミン神経がなぜ死ぬのかを明らかにしようと、40年あまりの間多くの研究が行われてきましたが、その答えは得られないままでした。

私たちは、最近その病因の一端の解明に貢献することができたので、ご紹介したいと思います。

遺伝性パーキンソン病 — AR-JP

パーキンソン病にかかる人は50歳から60歳にかけてが最も多く、アルツハイマー病と同じく高齢者の病気といってよいでしょう。また多くは孤発性といって遺伝しないのが普通です。ところが患者さんの5%は遺伝性のパーキンソン病を発症します。遺伝性パーキンソン病の患者さんの発症年齢は、通常20歳から30歳にかけてと若いのが特徴です。遺伝性パーキンソン病のうち、特に劣性遺伝で起こるタイプは日本で研究が進み、「常染色体劣性遺伝性若年性パ

ーキンソニズム」（英語名の省略型の名称は「AR-JP」）と名付けられました。AR-JPの遺伝子探しでも日本が世界に先行し、1996年、新潟大学と順天堂大学のグループによって、AR-JPの病因遺伝子が第6番染色体にあることが示されました。1998年には、慶応大学と順天堂大学のグループが、AR-JPが第6番染色体上に遺伝子座のあるパーキンという蛋白質の欠損によって起こることを突き止めました。この発見によって、分子遺伝学の手法でパーキンソン病の病因に迫る道筋がはじめてつけられました。

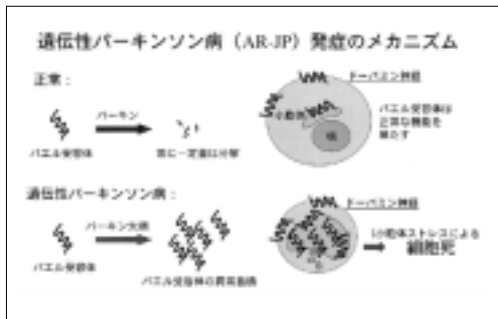
AR-JPの病因遺伝子がわかるまでのパーキンソン病研究は、どういう環境因子や生活習慣が病気になりやすいかを探索する疫学の研究や、パーキンソン病と似た症状を起こす神経毒の作用を調べる毒物学の研究が主体でした。もちろんこのような研究も大切ですが、病因遺伝子を基礎にした研究では、遺伝性という特殊なタイプのパーキンソン病ではあるものの、確実に病気を起こすものになる物質（遺伝子）に基盤を置いた研究ができる強みがあります。私たちはこのような考えにもとづき、AR-JPの病因解明の研究に着手しました。

AR-JPの病因遺伝子 — パーキンの機能

AR-JPという疾患は、正常なパーキン蛋白質がなくなることによって引き起こされます。健康な人ではパーキンが正常に働くことによって、パーキンソン病にかからずにすんでいるわけです。それではパーキンの正常な働きとは何なのでしょう？ パーキンが発見されてから約2年後、答えは意外なところから導き出されました。

パーキンはリングフィンガーといわれる、他のいくつかの蛋白質にも共通する特徴的な構造をもっていますが、その生理的な役割は全く不明でした。そんな状況の中、突然一部のリングフィンガー蛋白質が蛋白質の分解を促進する働きをもつ、ユビキチンリガーゼと呼ばれる酵素であることが解明されたのです。ユビキチンリガーゼのものには蛋白質を分解する活性はありませんが、ある特定の蛋白質とだけ結合し、その蛋白質が分解されるためのユビキチンというしるしをつけるのが、ユビキチンリガーゼの役割です。パーキンはユビキチンリガーゼであることは、ほどなく京都府立医科大学や我々を含む3つのグループによって証明されました。またAR-JPの患者さんでみつかったパーキンの変異蛋白質では、ユビキチンリガーゼ活性が失われているこ

1959年、京都市生まれ。83年、京都大学医学部卒業。東京都立神経病院などで神経内科臨床に従事した後、東京都神経科学総合研究所神経学研究部門・主任研究員となる。この間、米国カリフォルニア州ラホヤのバーナム研究所・ジョンリード研究室に留学。99年より、理化学研究所・脳科学総合研究センター・運動神経変性研究チーム・チームリーダー。



(図)

とがわかりました。つまり、パーキンがもっている蛋白質分解の促進機能が失われることが、パーキンソン病を引き起こすと考えられます。パーキンのユビキチンリガーゼ機能がなくなると、本来分解されるべき蛋白質が細胞内に異常に蓄積するはずで、そしてこの蛋白質の異常蓄積が神経細胞を死に至らしめることが予想されます。つまり、パーキンがその機能を失うことによって異常蓄積した蛋白質が、ドーパミン神経細胞を殺してしまう「犯人」というわけです。

今回私たちは、酵母を使った強力な遺伝子クローニング法により、ドーパミン神経殺しの「犯人」をつかまえることに成功しました。

ドーパミン神経殺しの犯人となる蛋白質 — パエル受容体

私たちがつかまえた犯人の正体は、意外なことに細胞膜に存在する「受容体」と呼ばれる蛋白質でした。神経は他の神経と多種多様な情報交換を行うことによって運動、知的活動などの機能を実現しています。受容体は、そのような高度の神経活動に欠かせない情報の受け手となる蛋白質であり、神経はさまざまな受容体蛋白質を発現しています。私たちは、健康人の脳ではパーキンによって分解される運命にあるこの蛋白質を、パーキンと関係する受容体という意味をこめて、パエル受容体と名付けました。

パエル受容体がどのような生理的機能を担っているかはまだ不明ですが、脳に特異的に発現していて、神経細胞の中では特にドーパミン神経に高度の発現がみられることがわかりました。興味深いことに、この受容体を遺伝子工学の手法で哺乳類培養細胞で大量に発現させてやると、受容体を発現した細胞の一部が死んでしまうことが観察されました。大量発現に加えて、この受容体の分解を薬剤を使って阻止すると、細胞死の程度はさらにひどくなり、パエル受容体を発現している細胞のうち70～80%が死んでしまいます。パエル受容体は健康人の脳にも発現している蛋白質なのに、どうしてこんなことが起きるのでしょうか？

細胞膜にある蛋白質は新しく生成されると同時に、小胞体という袋のような小器官に送られます(図)。膜蛋白質は膜を貫通する部分をもつなど、複雑な構造をしています。複雑だけにちゃんとした完成品になるために手間がかかります。手間がかかるだけでなく、場合によっては「失敗作」の方が多くなってしまふこ

ともまれではありません。小胞体はこのような「完成品」と「失敗作」の選り分けをする品質管理工場の役割を担っている場所です。「完成品」は小胞体を通して細胞膜に送られますが、「失敗作」は細胞質に戻されて分解されてしまいます。分解系が障害されて、「失敗作」=異常蛋白質の分解が滞ると、その異常蛋白質は小胞体に蓄積します。小胞体はそれをストレスと感じ(小胞体ストレスと呼ばれます)、程度が軽いうちは細胞を防御するシグナルを発しますが、蛋白質の異常蓄積が限度を超えたと判断すると、能動的な細胞死であるアポトーシスのシグナルを発動して細胞死を引き起こします。

パエル受容体は、「失敗作」が「完成品」を常に上回ってしまう、正しい構造をとりにくい蛋白であることが私たちの研究で明らかになりました。健康者では、パーキンによって「失敗作」のパエル受容体が常に分解されているのでこたなきを得ているわけですが、パーキンが欠損したAR-JPの患者さんでは、分解されなくなった出来損ないのパエル受容体が小胞体に蓄積し、神経細胞死が起こると考えられます(図)。事実、患者さんの脳では、パエル受容体が非AR-JP患者さんの脳の10倍から30倍以上も蓄積していることが確かめられました。

パーキンソン病の治療に向けて

以上のことから、AR-JPは患者さんの脳に溜まったパエル受容体を掃除するか、その産生を抑えることによって治療が可能と考えられます。これはまだアイデアの段階ですが、よいモデル動物ができれば、臨床応用へ向けての研究が飛躍的に進むことが期待できます。また遺伝性でない普通の孤発性パーキンソン病でも、パエル受容体がそれに似た異常蛋白質の蓄積が原因になっているかどうか大切なポイントでもあるので、調べているところです。

最近の研究によって、アルツハイマー病をはじめとする他の神経変性疾患でも異常蛋白質、いわばゴミ蛋白が脳に溜まることが病気の原因となっているらしいことがわかってきました。高齢化社会を迎え、神経変性疾患に苦しむ患者さんの数も徐々に増加しつつあります。このような脳の有害なゴミ蛋白の掃除を可能にし、神経変性疾患の有効な治療法を確立することが、私の研究者としての最大の夢であり、歩みはゆっくりでも夢に向かって着実に前進していきたいと思っています。