

情報解禁日時：2021年2月10日（水）20：00

令和3（2021）年2月8日

学習院大学

東京薬科大学

日本医療研究開発機構

報道関係各位

**ミトコンドリアの酵素がパーキンソン病原因遺伝子産物 Parkin を
分解し細胞死を防ぐことを発見
—弧発性パーキンソン病の病態メカニズムに新たな概念を提唱—**

1.発表者：

- 椎葉 一心 : 学習院大学 理学部 生命科学科 分子生化学 助教
東京薬科大学 生命科学部 分子生化学研究室 大学院生
- 武田 啓佑 : 学習院大学 理学部 生命分子科学研究所 客員所員
東京薬科大学 生命科学部 分子生化学研究室 博士研究員
- 長島 駿 : 東京薬科大学 生命科学部 分子生化学研究室 助教
- 伊藤 直樹 : 学習院大学 理学部 生命分子科学研究所 客員所員
東京薬科大学 生命科学部 分子生化学研究室 大学院生
- 藤川 雄太 : 東京薬科大学 生命科学部 分子生物化学研究室 助教
- 稲留 涼子 : 学習院大学 理学部 生命科学科 分子生化学 博士研究員
- 柳 茂 : 学習院大学 理学部 生命科学科 分子生化学 教授
東京薬科大学 名誉教授

2.研究体制：

学習院大学 東京薬科大学 東京大学 新潟大学

3.発表のポイント：

- パーキンソン病原因遺伝子産物 Parkin(パーキン)が細胞死抑制タンパク質 (FKBP38) の分解を促進して細胞死を誘導するメカニズムを解明。
- ミトコンドリアに存在する酵素 MITOL(マイトル：Mitochondria Ubiquitin Ligase)が Parkin を分解し、細胞死抑制タンパク質 (FKBP38) を保護することで細胞死を抑制することを発見。
- ミトコンドリアの酵素の活性化がパーキンソン病などの新たな治療標的になることを示唆。

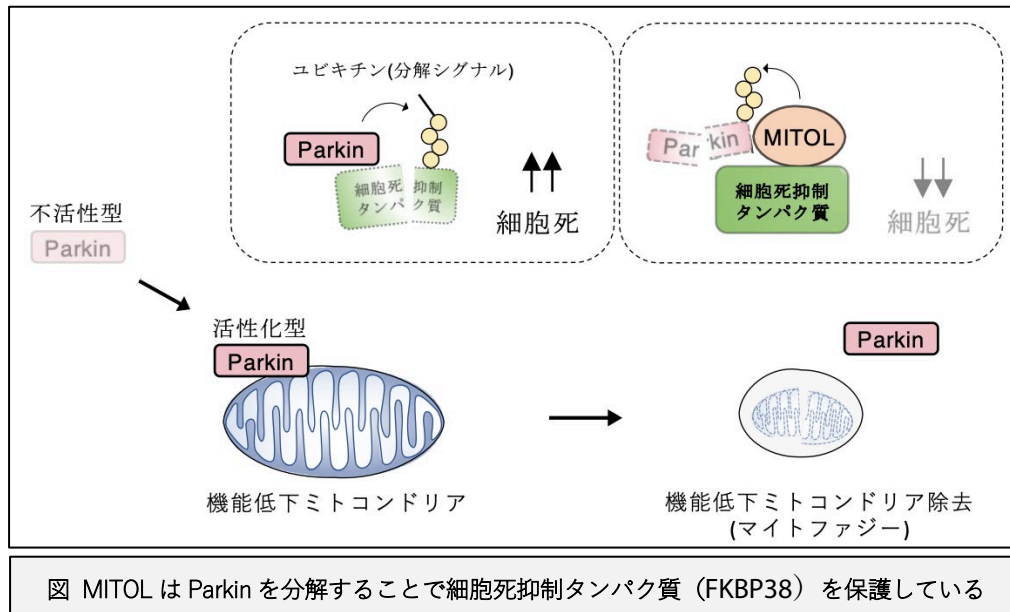
4.発表の概要：

学習院大学 椎葉 一心 助教と柳 茂 教授らの研究グループは、東京大学、新潟大学、東京薬科大学と共同で、パーキンソン病原因遺伝子産物 Parkin¹⁾が細胞死を引き起こすメカニズム、およびミトコンドリアに存在する酵素 MITOL²⁾が Parkin を分解することで細胞を保護していることを発見しました。

ミトコンドリアは細胞内のエネルギー産生を担うだけでなく、細胞の生と死の運命を決定する主要な細胞小器官（オルガネラ）です。ミトコンドリアの機能低下は、パーキンソン病³⁾やアルツハイマー病などの神経変性疾患をはじめとする様々な疾患の原因になることが明らかとなっています。正常な細胞は、損傷や老化により機能が低下したミトコンドリアを選択的に除去する非常に巧妙なシステムを用いて細胞を保護しています。このシステムはマイトファジー⁴⁾（オートファジーの一種）と呼ばれ、パーキンソン病原因遺伝子産物として知られている Parkin がマイトファジーの調節に重要な役割を果たしていると言われていました。そのため、Parkin の機能欠失により、機能低下したミトコンドリアが蓄積し、パーキンソン病の発症につながっているのではないかと考えられています。

一方で、近年、マイトファジーの進行途中で Parkin が細胞死を誘導することや孤発性パーキンソン病患者脳において活性化した Parkin が蓄積していることが明らかになりました。このことから、Parkin は機能欠失のみならず過剰な活性化によってもパーキンソン病を引き起こす可能性が考えられます。しかし、Parkin がどのように細胞死を引き起こしているのか、また Parkin による細胞を保護する機能と細胞死を誘導する機能の相反する二つの機能がどのように調節されているのかは不明でした。

先行研究において、マイトファジーの進行時に細胞死が起こらないよう、細胞死抑制タンパク質である FKBP38⁵⁾が機能低下したミトコンドリアから脱出し、他のオルガネラである小胞体へ移行することが報告されていました。本研究グループは、今回の研究によって、同グループが以前に見いだしたミトコンドリアに存在する酵素 MITOL の機能に異常がある場合、マイトファジーの際に Parkin が小胞体上で FKBP38 を分解し細胞死を引き起こすことを明らかにしました。一方で、MITOL が正常に機能している場合は、Parkin により機能低下したミトコンドリアの除去を妨げないよう、MITOL が Parkin を分解し FKBP38 を保護していることを見出しました（図）。これらの結果から、MITOL は FKBP38 を保護することにより Parkin による細胞死を誘導する機能と細胞を保護する機能の相反する機能を制御していることがわかりました。これらの新たなメカニズムの解明は、パーキンソン病やマイトファジーが関連する疾患に対し、MITOL の活性化を標的とした新しい概念による治療戦略に繋がる可能性が期待されます。



本成果は、欧州科学雑誌「EMBO reports」に掲載されます。

本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）「老化メカニズムの解明・制御プロジェクト」、文部科学省科学研究費補助金および私立大学戦略的研究基盤形成支援事業の支援を受けて行われました。

5.発表内容：

【研究の背景と経緯】

パーキンソン病は中脳黒質のドーパミン作動性ニューロンの変性を主因とした神経変性疾患の一つです。1980年代に、パーキンソン病患者脳でミトコンドリア機能の低下が確認されたことを契機にミトコンドリアを中心としたパーキンソン病の発症メカニズムの解明が進められてきました。その中で、2008年にパーキンソン病原因遺伝子産物 Parkin が、損傷または老化したミトコンドリアを選択的に除去するシステム（マイトファジー）に関連することが報告されました。この報告をきっかけに、パーキンソン病の発症原因の一つは「Parkin の機能不全による不良ミトコンドリアの蓄積」が要因であるという仮説が世界中で支持されるようになりました。しかし、Parkin の細胞保護的な側面が支持される一方で、近年、マイトファジーの際に Parkin が細胞死を誘導することが報告されました。しかし、Parkin がどのように細胞死を引き起こしているのか、また Parkin が引き起こす細胞死を抑制する機構の存在などは詳しくわかっていませんでした。

【研究の内容】

本研究グループは、これまでミトコンドリア外膜に存在する酵素 MITOL (Mitochondrial Ubiquitin

Ligase)を同定し、MITOL がユビキチンと呼ばれる分解シグナルを用いることで、細胞毒性をもつ不溶性タンパク質を除去し、ミトコンドリアの品質を管理していることを明らかにしてきました。

本研究では、マイトファジーにおける Parkin の細胞死誘導機構と MITOL による細胞保護機構に焦点を当て解析を進めました。

まず、マイトファジーの中心因子である Parkin と結合する候補タンパク質の網羅的解析において、Parkin と MITOL が結合していることがわかりましたこの結合はマイトファジーの誘導時に特異的に観察されたため、MITOL はマイトファジーにおいて、Parkin を制御しているのではないかと考え、解析をした結果、MITOL はマイトファジーに反応して Parkin ヘユビキチンを付加し分解を誘導することがわかりました(図 1)。

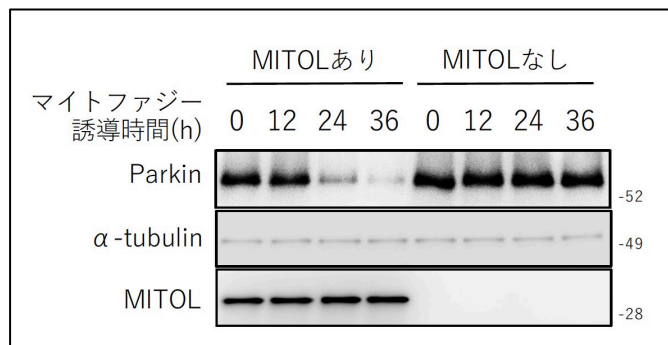


図 1：MITOL はマイトファジーの誘導依存的に Parkin を分解する

次に MITOL が Parkin を分解する生理的意義を解明するために、MITOL を欠失した細胞にマイトファジーを誘導したところ、Parkin の過剰な蓄積と細胞死の亢進が認められました(図 2 上, 図 3)。このことから、過剰な Parkin の蓄積が細胞を傷害しているのではないかと考えました。また、MITOL を欠失した細胞にマイトファジ

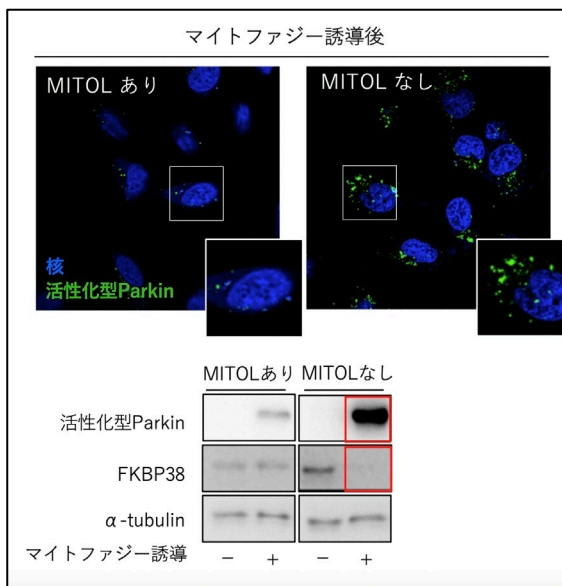


図 2:MITOL がないとマイトファジー誘導時に Parkin が細胞内に蓄積する

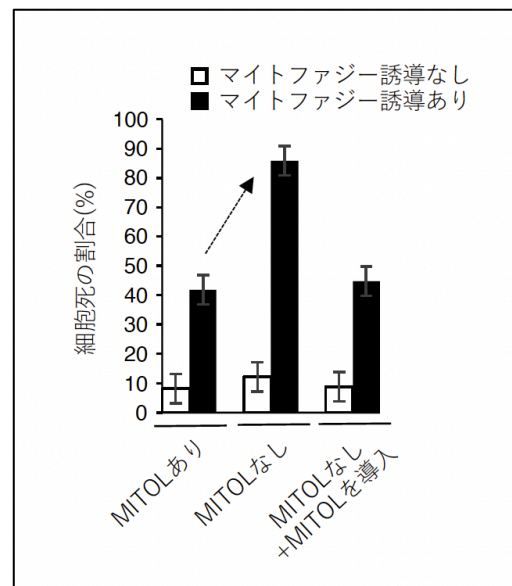


図 3：MITOL がないとマイトファジー誘導時に細胞死が起こる

ーを誘導すると Parkin の蓄積と共に、細胞死抑制タンパク質である FKBP38 のタンパク量が減少することがわかりました(図 2 下)。そこで、Parkin と FKBP38 の関係について解析したところ、MITOL を欠失した条件下では、Parkin はマイトファジーの際に FKBP38 の分解を促進して細胞死が誘導され、MITOL 存在下では、Parkin を分解することによって FKBP38 を保護していることが明らかになりました。

さらに、先行研究により、FKBP38 がミトコンドリアから小胞体へ移動することが報告されていたことから、MITOL も FKBP38 と同様に小胞体へ移動しているのではないかと考えました。この仮説を検証した結果、MITOL は FKBP38 に依存して一緒にミトコンドリアから小胞体へ移動する様子が観察され、マイトファジーの過程で MITOL が徐々に他のオルガネラへ移動し、MITOL が FKBP38 の保護機構に重要な役割を果たしていることを見いだしました(図 4)。

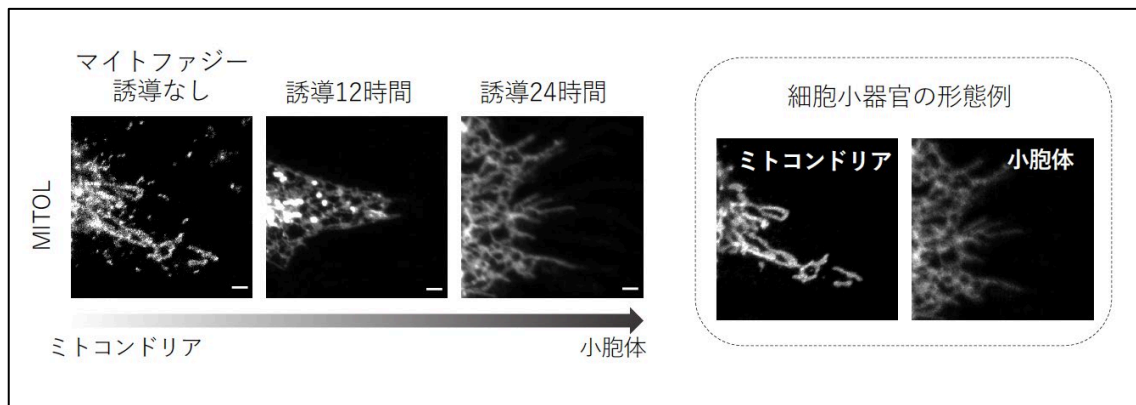


図 4：ミトコンドリアに存在する MITOL が他のオルガネラである小胞体へ移動する様子

これらの結果により、Parkin の細胞死を制御するメカニズムにおいて、MITOL が Parkin を分解することで FKBP38 を保護し、細胞死を制御していることが明らかになりました。また、MITOL はこれまでミトコンドリア外膜上で種々の応答を行っていると考えられていましたが、他のオルガネラに移動して細胞機能を調節していることが明らかになりました。外膜を 4 回貫通する MITOL がどのようにしてミトコンドリアから小胞体へ移動するのかについては今のところ不明ですが、オルガネラ間の MITOL の密接な連携が細胞機能の調節に重要な役割を果たすことが示されました。

【今後の展望】

本研究成果により、ミトコンドリアの酵素である MITOL が Parkin の分解を誘導することにより細胞死を抑制することが明らかとなり、Parkin による細胞生存と細胞死の相反する機能の制御機構が解明されました。原因遺伝子は正常な遺伝子に変異が入ることで、病態発症の原因になると考えられています。Parkin はパーキンソン病の原因遺伝子産物であり従来は、Parkin に変異が入ることでパーキンソン病が発症するのではないかと考えられていました。しかし今回、老化に伴い、正常な Parkin が適切に制御を受けることができなくなると、孤発性(加齢性)パーキンソン病の原因となる可能性が示されました。今回得られた新たな機構解明により、孤発性

パーキンソン病の病態解明に貢献すると共に MITOL の活性化を標的としたパーキンソン病の新たな概念による治療戦略に繋がることが期待されます。

6. 発表雑誌 :

著者 : Isshin Shiiba, Keisuke Takeda, Shun Nagashima, Naoki Ito, Takeshi Tokuyama, Shun-ichi Yamashita, Tomotake Kanki, Toru Komatsu, Yasuteru Urano, Yuuta Fujikawa, Ryoko Inatome, and Shigeru Yanagi
椎葉一心、武田啓佑、長島 駿、伊藤直樹、徳山剛士、山下俊一、神吉智丈、小松徹、浦野泰照、藤川雄太、稲留涼子、柳 茂

論文タイトル : MITOL promotes cell survival by degrading Parkin during mitophagy
マイトファジーにおいて MITOL は Parkin を分解することで細胞保護的に働く

雑誌名 : EMBO reports

掲載日 : 2021 年 2 月 10 日 日本時間/JST 20:00 (中央ヨーロッパ時間/CET 2 月 10 日 12:00)

DOI : 10.15252/embr.201949097

論文 URL : <https://www.embopress.org/doi/10.15252/embr.201949097>

研究支援 : 日本医療研究開発機構 (AMED) 「老化メカニズムの解明・制御プロジェクト」、文部科学省科学研究費補助金および私立大学戦略的研究基盤形成支援事業

7. お問い合わせ先 :

【研究に関すること】

学習院大学 理学部 生命科学科 分子生化学

教授 柳 茂 (やなぎ しげる)

電話 : 03-5992-1262

メール : shigeru.yanagi@gakushuin.ac.jp

学習院大学 理学部 生命科学科 分子生化学研究室

助教 椎葉 一心 (しいば いっしん)

電話 : 03-5904-9424

メール : issin.shiiba@gakushuin.ac.jp

【取材に関すること】

学習院大学 学長室 広報センター（担当 湯元）

東京都豊島区目白 1-5-1

電話：03-5992-1008

メール：koho-off@gakushuin.ac.jp

東京薬科大学 総務部 広報課

東京都八王子市堀之内 1432-1

電話：042-676-6711

メール：kouhouka@toyaku.ac.jp

【AMED の事業に関すること】

日本医療研究開発機構（AMED）

疾患基礎研究事業部 疾患基礎研究課

TEL：03-6870-2286 FAX：03-6870-2243

老化メカニズムの解明・制御プロジェクト

E-mail：aging@amed.go.jp

8.用語解説

- 1) Parkin : パーキンソン病原因遺伝子産物であり、通常は細胞質に局在する酵素。機能低下したミトコンドリアに集まる特性を持つ。MITOLと同様にユビキチンリガーゼ活性を有している。
- 2) MITOL (Mitochondria Ubiquitin Ligase) : ミトコンドリア外膜に局在する酵素。ユビキチンリガーゼ活性を有し、近傍のタンパク質にユビキチンを付加することでタンパク質の分解を誘導し、細胞内の品質管理を担っている。
- 3) パーキンソン病 : 中脳黒質のドーパミン神経が減少することで神経伝達物質であるドーパミンの放出量が低下し、手の震え、筋肉がこわばる、動作が緩慢になる、歩行障害などの症状を示す進行性の神経変性疾患。孤発性（加齢性）と遺伝性に大別され、遺伝性については原因遺伝子の存在がいくつか明らかとなっている。近年ミトコンドリアの機能低下が病態発症に関係することがわかった。
- 4) マイトファジー : 2016年のノーベル生理学・医学賞の受賞対象となった細胞内システムであるオートファジーの一種。オートファジーを用いて機能低下したミトコンドリアのみを選択的に除去する機構で、近年パーキンソン病原因遺伝子産物 Parkin によって制御されることがわかった。

- 5) FKBP38 : ミトコンドリアに局在し、細胞死抑制タンパク質と結合し細胞死を抑制している。マイトファジーの際に、細胞死抑制タンパク質と共にミトコンドリアから小胞体へ移動することがわかっている。

以上