



プレス通知資料（研究成果）

本件配布先：文部科学記者会、科学記者会、本町記者会、厚生労働記者会
※本件に係る報道解禁
テレビ・ラジオ・インターネット：日本時間 8 月 14 日（月）午後 7 時
新聞：日本時間 8 月 15 日（火）朝刊

2023 年 8 月 8 日

国立大学法人東京医科歯科大学
学校法人順天堂 順天堂大学

「*PARK22* 遺伝子変異によるパーキンソン病の発症メカニズムの解明」 — 異常な α -シヌクレインのリン酸化を誘導する新たな経路 —



【ポイント】

- パーキンソン病^{*1}は中脳黒質のドーパミン作動性ニューロンの消失に起因する神経変性疾患^{*2}です。
- 今回、*PARK22/CHCHD2*^{*3}変異によるパーキンソン病発症メカニズムを明らかにしました。
- この制御にはカゼインキナーゼ 1 (CK1)^{*4}による α -シヌクレイン^{*5}のリン酸化が関わっており、カゼインキナーゼ 1 の阻害剤によって病態が改善されることを見いだしました。

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・病態細胞生物分野の鳥居 暁プロジェクト准教授、清水 重臣教授、順天堂大学大学院医学研究科神経学の佐藤 栄人先任准教授、服部 信孝教授の研究グループは、*PARK22/CHCHD2* 変異によるパーキンソン病の発症メカニズムを明らかにしました。この研究は文部科学省科学研究費補助金、日本医療研究開発機構などの支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 *EMBO Molecular Medicine* に、2023 年 8 月 14 日正午（中央ヨーロッパ夏時間）にオンライン版で発表されます。

【研究の背景】

パーキンソン病の発症には、中脳黒質ドーパミン作動性ニューロンの変性・脱落が関わっていることが知られています。多くのパーキンソン病は、孤発性ですが、*SNCA* (α -シヌクレイン) などの遺伝子変異による家族性パーキンソン病も存在します。近年 *CHCHD2* が、家族性パーキンソン病の原因遺伝子 (*PARK22*) であり、孤発性パーキンソン病のリスク遺伝子となっていることが明らかにされました。しかしながら、そのパーキンソン病発症メカニズムに関しては未知な部分が多く、その疾患異常を改善する方法もわかっていませんでした。

【研究成果の概要】

私達の研究グループは、今回、CHCHD2 の最も多い疾患原因変異である 61 番目のスレオニンがイソロイシンに変化した T61I 変異によるパーキンソン病の発症機序を明らかにすることができました。マウス由来神経芽細胞腫 Neuro2a 細胞を神経分化させた場合、CHCHD2 野生型(CHCHD2^{WT})は、ミトコンドリアに局在していますが、T61I 変異型(CHCHD2^{T61I})は、一度ミトコンドリアに入るものの、その後ミトコンドリア外に移動することがわかりました。この間違って局在した CHCHD2^{T61I} は、CK1 ϵ/δ をリクルートすることで(図1)、そのキナーゼ活性により α -シヌクレインと神経フィラメント構成因子(NEFL)のリン酸化を引き起こし、結果としてアグリソーム^{※6}の形成を誘導しました。

マウスを使った解析では、Chchd2^{T61I} ノックインマウスおよびトランスジェニックマウスともに、ドーパミン作動性ニューロンに Chchd2^{T61I}、CK1 ϵ/δ リン酸化 α -シヌクレイン、リン酸化 NEFL を含むアグリソームが形成され、神経変性特有の歩行異常、運動機能障害が見られました。同様のアグリソームは、死後 PD 患者の脳と患者由来 iPS 細胞から作製したドーパミン作動性神経細胞でも観察されました。そこで、CK1 ϵ/δ 阻害剤である PF-670462 で細胞やマウスを処理すると、 α -シヌクレインと NEFL のリン酸化を大幅に抑制することができました(図2左)。

また、PF-670462 は、ドーパミン作動性ニューロンの細胞死を抑制し、Chchd2^{T61I} 変異ノックインマウスのクラスピング(握り行動)や歩行異常などの神経変性表現型を改善させました(図2右)。

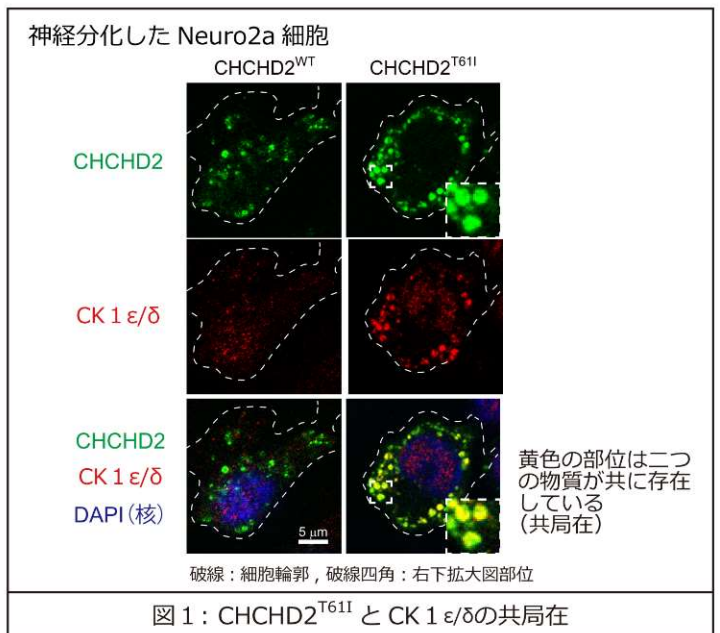


図1: CHCHD2^{T61I} と CK1 ϵ/δ の共局在

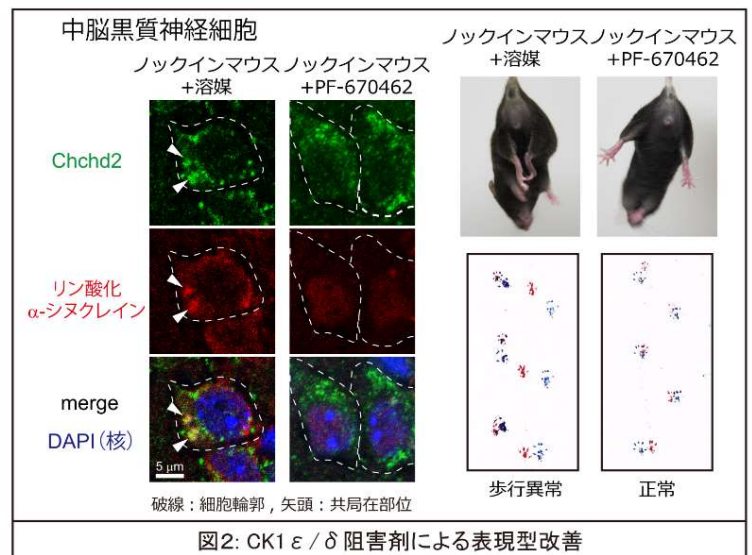
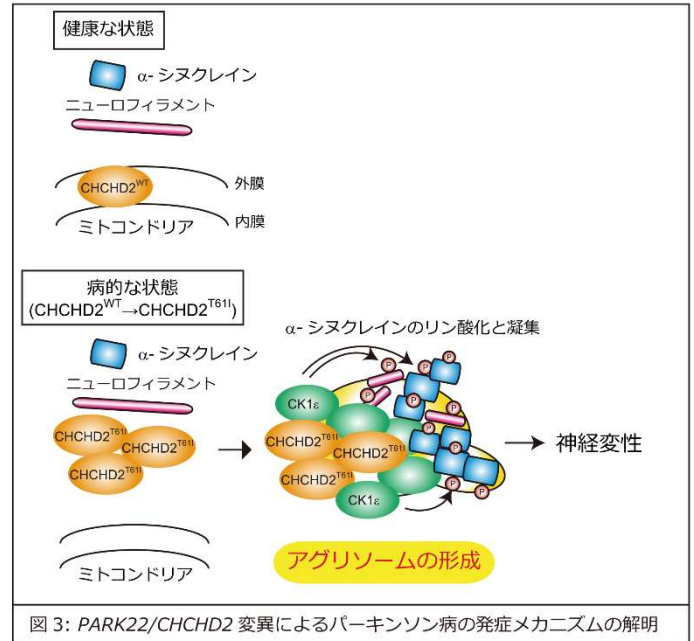


図2: CK1 ϵ/δ 阻害剤による表現型改善

【研究成果の意義】

今回の研究成果は、CK1ε がリン酸化 α-シヌクレインを介して、CHCHD2^{T611} 変異による PD の病態に関与していることを示すものです (図3)。このため今後 CK1 の阻害剤が CHCHD2^{T611} 変異によるパーキンソン病の治療法候補の一つとして挙げられることが期待できます。さらにリン酸化 α-シヌクレインは他の家族性もしくは孤発性パーキンソン病にも広く関与することがわかっているため、今回の結果はパーキンソン病全体の疾患治療に繋がる可能性を含んでおり、今後の更なる発展が期待できます。



【用語解説】

※1 パーキンソン病

振戦、無動、筋固縮、姿勢反射障害などの運動機能障害を起こす神経変異疾患です。原因として中脳黒質緻密部のドーパミン作動性ニューロンの脱落があることがわかっています。患者の約 10%が家族性の遺伝子変異により発症することが知られており、残りは孤発性で発症原因はわかりません。

※2 神経変性疾患

遺伝子変異や、種々の環境要因により脳や脊髄の神経細胞が変性(神経細胞死)し、徐々に失われることで認知症や運動機能障害などを引き起こす病気です。アルツハイマー病やパーキンソン病、ハンチントン病などが知られています。

※3 PARK22/CHCHD2

coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain containing 2。CHCHD2 タンパク質は N 末端側にミトコンドリア移行シグナル、C 末端側に CHCHドメインを持ち、ミトコンドリアの内膜と外膜の間の内腔に局在します。

※4 カゼインキナーゼ 1

真核生物が持つセリン・スレオニンキナーゼファミリー分子です。ある特定のタンパク質のセリンもしくはスレオニンにリン酸基を付与する酵素です。いくつかの類似した機能を持つアイソフォームが存在し、シグナル伝達、概日リズム、転写因子の核細胞質間移行などに関与します。

※5 α-シヌクレイン

SNCA (PARK1/4)によってコードされるタンパク質で、その変異や遺伝子重複によって家族性パーキンソン病を

発症させることが知られています。孤発性パーキンソン病や Lewy 小体型認知症にも関与し、患者の神経細胞内に見られる Lewy 小体や細胞内封入体の主要成分はリン酸化され異常蓄積した α -シヌクレインであることがわかっています。

※⁶アグリソーム

老化や神経変性疾患で蓄積することが知られている変性タンパク質の凝集体です。 β -シートを持つ繊維構造(フィブリル)を内包しています。

【論文情報】

掲載誌: EMBO Molecular Medicine

論文タイトル: Involvement of casein kinase 1 epsilon/delta (Csnk1e/d) in the pathogenesis of familial Parkinson's disease caused by CHCHD2

【研究者プロフィール】

鳥居 暁 (トリイ サトル) Torii Satoru

東京医科歯科大学 難治疾患研究所
病態細胞生物学分野 プロジェクト准教授

・研究領域

オートファジー

細胞死

シグナル伝達



佐藤栄人 (サトウ シゲト) Sato Shigeto

順天堂大学大学院 医学研究科 神経学
先任准教授

・研究領域

パーキンソン病

神経内科一般



服部 信孝 (ハットリ ノブタカ) Hattori Nobutaka

順天堂大学大学院 医学研究科 神経学
教授

・研究領域

パーキンソン病

神経内科一般



清水 重臣 (シミズ シゲオミ) Shimizu Shigeomi

東京医科歯科大学 難治疾患研究所

病態細胞生物学分野 教授

・研究領域

オートファジー

細胞死

オルガネラ・バイオロジー



【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 病態細胞生物学分野

TEL:03-5803-4797 FAX:03-5803-4821

清水 重臣(シミズ シゲオミ)

E-mail: shimizu.pcb@mri.tmd.ac.jp

鳥居 暁(トリイ サトル)

E-mail: toripcb@tmd.ac.jp

順天堂大学大学院医学研究科 神経学

TEL:03-3813-3111(代表)

服部 信孝

佐藤 栄人

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp

順天堂大学 総務局 総務部 文書・広報課

〒113-8510 東京都文京区本郷 2-1-1

TEL:03-5802-1006

E-mail: pr@juntendo.ac.jp