

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： パーキンソン病遺伝子ネットワーク解明と新規治療戦略

2. 研究代表者： 高橋 良輔（京都大学大学院医学研究科 教授）

3. 研究概要

パーキンソン病の成因には、遺伝要因と環境要因を介して、小胞体ストレス、酸化的ストレス、ミトコンドリア障害、タンパク質分解異常、細胞骨格の障害等が、複雑に絡み合っていると考えられる。

本研究では、マウス、メダカ、ニワトリBリンパ球細胞株DT40において、パーキンソン病の病因関連遺伝子に変異を加えた多重遺伝子変異および毒物誘発性モデルによってパーキンソン病を引き起こす様々な遺伝子間のネットワークおよび遺伝要因と環境要因との相関を明らかにし、パーキンソン病の複合病態を解明する。さらに、このようなモデルを治療薬開発に役立てる。

これまで研究代表者らは小胞体ストレスによりドパミン細胞死が生じることを示してきたことから、特に小胞体ストレスに焦点をあてて、研究が進められた。まず小胞体ストレス応答発動因子を破壊したメダカおよびニワトリBリンパ細胞株DT40を作製し、両者ともATF6が小胞体シャペロン誘導で主要な役割を果たすことを見出した。次にドパミン神経毒MPTPによるパーキンソン病モデルマウスでは小胞体ストレスセンサーであるATF6およびPERK-eIF2 α -ATF4経路の系が重要な役割を果たしていることを見出した。さらにスクリーニングで見出された低分子化合物で、ATF6およびPERK-eIF2 α -ATF4経路を活性化するタンゲレチンとPERK-ATF4経路の選択的活性化薬であるサルブリナールのMPTPによるドパミン細胞死抑制効果を明らかにし、予防・治療薬になり得る可能性を提示した。

メダカで疾病モデルを作製する研究では、プロテアソーム阻害薬、リソソーム阻害薬、小胞体ストレス誘発薬でパーキンソン病モデルの作製に成功し、これらの細胞機能障害のパーキンソン病の成因への関与が支持された。さらに常染色体劣性遺伝性パーキンソン病の病因遺伝子、Parkin、PINK1、ATP13A2の変異メダカの作製に成功、Parkin/PINK1の二重ノックアウトメダカとATP13A2の変異メダカで、リソソーム系の異常構造を伴うドパミン細胞死が生じ、オートファジー・リソソーム系の障害がパーキンソン病の成因として特に重要であることが新たに示された。一方、小胞体ストレス応答発動遺伝子の包括的ノックアウトにも成功し、メダカを用いてパーキンソン病への小胞体ストレス応答シグナルの関与を探るツールが整備された。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況及び研究成果の現状

主に毒物誘発性モデルを用いて小胞体ストレス応答因子の解析が進められており、それ自体は十分な進展をみせている。本モデルにおいて小胞体ストレスセンサーであるATF6およびPERK-eIF2 α -ATF4経路の系が重要な役割を果たしていることを見出した。また、これらを活性化する化合物がドパミン細胞死を抑制する効果を有することを明らかにした。また、新たにメダカのパーキンソン病モデルを作成した。

しかし、家族性パーキンソン病多重遺伝子変異モデルについては、当初の予定通りには作成が進行してはいない。

成果の科学的・技術的インパクトについては、MPTP誘発性のドパミン神経細胞死への小胞体ストレス応答遺伝子の関与の解明、PERK-eIF2 α -AFT4を活性化するタンゲレチン、サルブリナールのドパミン細胞死防御効果の発見は科学的に重要である。また、メダカにおけるパーキンソンモデルの確立は技術的インパクトを与えるものである。

4-2. 今後の研究に向けて

ポイントはMPTP以外のパーキンソン病モデルにおける小胞体ストレスの役割を早急に明らかにすること

である。また、本計画はパーキンソン病の複合病態を解明することであるが、残る研究期間内に何をどこまで解明するかについて改めて研究の現段階での進捗状況を踏まえて、焦点を明確化する必要がある。遺伝子改変メダカを基軸に研究が展開されると考えられるが、同時に進行している種々の遺伝子改変マウスを用いた解析との補完性や、薬剤のスクリーニング系としての有効性など、グループ間の連携を生かした作業が必要と考える。

4-3. 総合的評価

主に毒物誘発性モデルを用いて、小胞体ストレス応答因子の解析が進められ、成果をあげている。

多重遺伝子変異マウスでは運動障害が見られないなどの問題はあるが、遺伝子改変メダカにおいてはパーキンソン病の病態が再現できることが示され、これを用いた小胞体ストレス応答の関与について、今後研究が進展することが期待される。研究全体は着実に進められており、今後、複合病態全体のネットワークの解明、さらには治療薬あるいはパーキンソン病原因物質のスクリーニングへの展開がなされることを期待する。メダカを用いたモデルは研究の効率をあげ、スピードを上げるなど、研究の進展をはかる上で極めて、有利であり、重要である。ただし、パーキンソン病の病態に関する本質的な異常をとらえた段階では、マウスをはじめとする哺乳類モデルの作成が必要になると思われる。その意味では、マウスモデルの作成がなぜ困難であるか、その機序を明らかにすることも、先に進むためには必要ではないかと考える。