

2023年6月1日

新潟大学  
科学技術振興機構  
筑波大学  
永生病院

## パーキンソン病における $\alpha$ シヌクレイン新規リン酸化の病態を発見

— パーキンソン病の新しいメカニズムの解明 —

新潟大学脳研究所脳病態解析分野の松井秀彰教授、京都大学医学研究科医学研究支援センターの伊藤慎二講師、筑波大学生存ダイナミクス研究センターの岩崎憲治教授、関西医科大学の廣瀬末果研究員（研究当時：大阪大学蛋白質研究所特任研究員）、永生病院脳神経内科パーキンソン病センターの久保紳一郎博士らの研究プロジェクトは、パーキンソン病（注1）における $\alpha$ シヌクレイン（注2）の神経毒性に関係すると考えられるT64リン酸化（注3）の存在を明らかにしました。

これまでパーキンソン病において、 $\alpha$ シヌクレインが重要な分子の1つであることは想定されてきましたが、 $\alpha$ シヌクレインがどのようにしてパーキンソン病の病態に関わるかは不明な点が多くありました。本研究では、加齢とともにパーキンソン病に類似した病理を呈する魚＝アフリカメダカの脳およびヒト剖検脳における $\alpha$ シヌクレインの翻訳後修飾（注4）を解析することで、 $\alpha$ シヌクレインT64リン酸化がパーキンソン病において増加することを見出しました。さらに $\alpha$ シヌクレインT64リン酸化が異常な形態の複合体を形成すること、ミトコンドリア機能障害（注5）や細胞毒性を発揮することなどを明らかにしました。以上の発見はパーキンソン病の病態解明とその治療開発に役立つことが期待されます。

本研究成果は、2023年5月30日、米国科学アカデミー紀要「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America」に掲載されました。

### 【本研究成果のポイント】

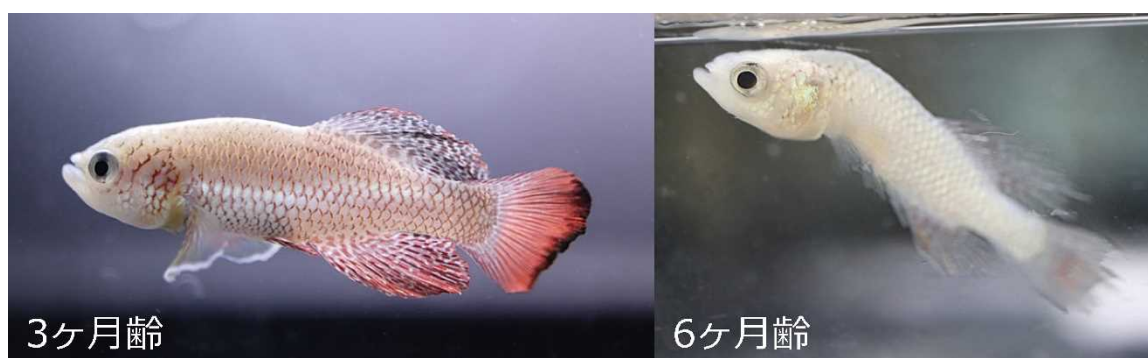
- 小型魚類とヒト試料を用いて $\alpha$ シヌクレインの新規リン酸化を見出した。
- $\alpha$ シヌクレインT64リン酸化がパーキンソン病において増加する。
- $\alpha$ シヌクレインT64リン酸化は異常な形態の複合体を形成し細胞毒性を発揮する。

## I. 研究の背景

パーキンソン病は手足のふるえ、動きの鈍さ、転倒しやすさなどを主症状とする神経疾患です。 $\alpha$ シヌクレインはレビー小体と言われる細胞内の凝集物の主な構成物質であり、 $\alpha$ シヌクレインおよびレビー小体の蓄積はパーキンソン病の主な病理的特徴です。これまでの研究で、パーキンソン病の病態における $\alpha$ シヌクレインの重要性が指摘されています。しかし、 $\alpha$ シヌクレインがパーキンソン病において毒性を発揮する分子的なメカニズムは、未だ十分には解明されていませんでした。

## II. 研究の概要

本研究では、まずは松井秀彰教授らが 2019 年に報告した、加齢とともにパーキンソン病の病態を呈するアフリカメダカ (図 1) の $\alpha$ シヌクレインに対する修飾に注目しました。その結果、アフリカメダカの $\alpha$ シヌクレインがいくつかの新規部位において、加齢あるいはパーキンソン病に伴いリン酸化されることがわかりました。



アフリカメダカ (学名: *Nothobranchius furzeri*)

### 図 1: 本研究に利用したアフリカメダカ

わずか 3-5 ヶ月の間に老化し、パーキンソン病を含むさまざまな加齢関連疾患の病態を呈する (松井ら *Cell Rep.* 2019)。

図は松井自身が撮影したもので、一部は松井研究室のホームページ

([https://www.bri.niigata-u.ac.jp/~neuroscience\\_of\\_disease/](https://www.bri.niigata-u.ac.jp/~neuroscience_of_disease/)) より転載。

次にヒトパーキンソン病脳を解析した結果、特に T64 という部位における $\alpha$ シヌクレインのリン酸化が、パーキンソン病の脳において増加していることが明らかになりました。T64 におけるリン酸化をさらに研究するために、T64D 変異という T64 リン酸化の状態を模倣するような変異 $\alpha$ シヌクレインを解析したところ、T64D 変異では $\alpha$ シヌクレインの複合体構造に異常をきたすことがわかりました。さらに T64D 変異 $\alpha$ シヌクレイン複合体の構造異常は、家族性パーキンソン病で見られる A53T 変異を持つ $\alpha$ シヌクレイン複合体の構造異常と類似していました。このような T64D あるいは T64E (注 6) といった変異は、培養細胞ではミトコンドリア機能障害・リソソーム障害・細胞死を起こし、脊椎動物のモデル生物としてよく使われているゼブラフィッシュでは神経変性の原因となりました。以上の実験結果はパーキンソン病の病態における $\alpha$ シヌクレインの T64 部位でのリン酸化の重要性と病原性を示すものでした (図 2)。

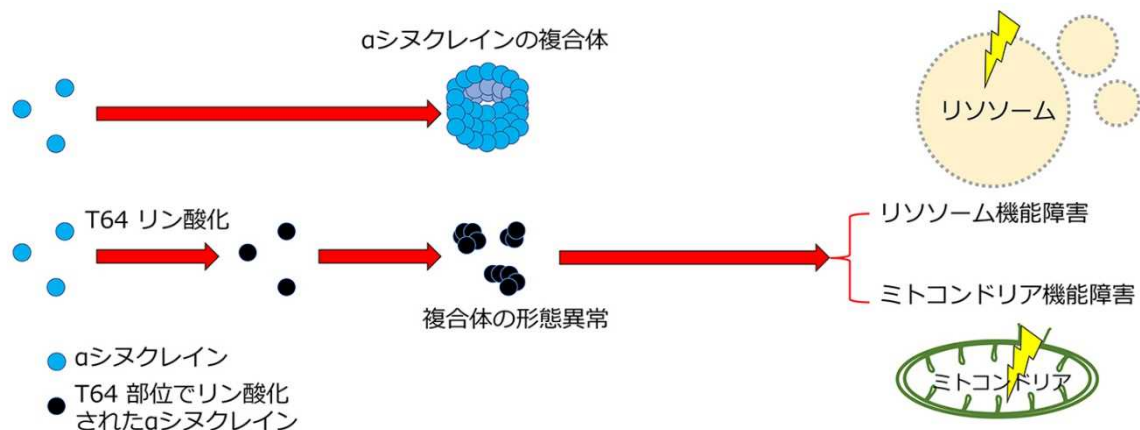


図 2: 本研究の概要

$\alpha$ シヌクレインの T64 リン酸化が異常な複合体の形成につながり、結果リソソーム機能障害やミトコンドリア機能障害、ひいては細胞毒性や神経細胞死につながると考えられる。

### III. 研究の成果

本研究プロジェクトは、パーキンソン病モデル動物およびヒトパーキンソン病の脳において、 $\alpha$ シヌクレインの T64 部位のリン酸化が増加することを報告しました。この T64 リン酸化は、 $\alpha$ シヌクレインの特性を変化させ、異常な複合体形成や毒性の獲得につながりました。今回の発見は、 $\alpha$ シヌクレインがパーキンソン病において毒性機能を獲得するための新しい重要なステップを明らかにするものです。

### IV. 今後の展開

本研究成果は、神経難病の 1 つであるパーキンソン病の病態解明に貢献するものであり、今後も引き続き解析を続けていきます。そして、パーキンソン病のより詳細な病態解明および治療開発、さらに発症機序の解明と超早期の予測・予防法開発に結び付けたいと考えています。

### V. 研究成果の公表

本研究成果は、2023 年 5 月 30 日、米国科学アカデミー紀要「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America」に掲載されました。

論文タイトル：Phosphorylation of  $\alpha$ -Synuclein at T64 Results in Distinct Oligomers and Exerts Toxicity in models of Parkinson's Disease

著者：Hideaki Matsui, Shinji Ito, Hideki Matsui, Junko Ito, Ramil Gabdulkaev, Mika Hirose, Tomoyuki Yamanaka, Akihide Koyama, Taisuke Kato, Maiko Tanaka, Norihito Uemura, Noriko Matsui, Sachiko Hirokawa, Maki Yoshihama, Aki Shimosawa, Shin-ichiro Kubo, Kenji Iwasaki, Masato Hasegawa, Ryosuke Takahashi, Keisuke Hirai, Akiyoshi Kakita, Osamu Onodera

doi: 10.1073/pnas.2214652120

## VI. 謝辞

本研究は、科学技術振興機構ムーンショット型研究開発事業 (JPMJMS2024)、文部科学省科学研究費助成事業 (JP22484842、JP18955907、JP14516799、JP16690735、JP17925674)、AMED (JP19gm6110028、JP19dm0107154、JP21wm0425019)、武田科学振興財団、住友財団、東京生化学研究会、上原記念生命科学財団、細胞科学研究財団、クラウドファンディング、その他の寄付金などの支援を受けて行われました。

また、本研究は、京都大学医学研究科臨床神経学教授の高橋良輔教授、東京都医学総合研究所の長谷川成人博士、新潟大学脳研究所脳病態解析分野の山中智行准教授、同脳神経内科学分野の小野寺理教授、同病理学分野の柿田明美教授等の協力を得て行いました。

### ムーンショットプロジェクトマネージャー 高橋良輔教授のコメント

本研究開発プロジェクトでは臓器連関に着目することで認知症を発症前に予測し、予防可能とすることを目指しています。パーキンソン病およびパーキンソン病関連認知症においてその病態発症メカニズムには $\alpha$ シヌクレインが病因タンパクとして関与していることが知られており、特にその蓄積は病気の発症前、すなわち未病の時期から始まっています。本研究ではこの $\alpha$ シヌクレインが神経毒性を発揮するために重要な要素を新たに見出すことに成功しました。 $\alpha$ シヌクレインは脳だけではなく腸管をはじめとした末梢臓器にも存在し腸脳連関と密接に関係しているため、臓器連関に着目してパーキンソン病の未病期から発症に至る病態予測モデルを構築するためのキーパラメーターとして重要です。このように、本研究における $\alpha$ シヌクレインの修飾・挙動に関する新たな発見は、腸脳連関に基づく疾患予測モデルの構築の基礎となり、ヒトにおけるパーキンソン病関連認知症の発症前予測および予防法につながると考えます。

#### 【用語解説】

(注 1) パーキンソン病：手足のふるえ、動きの鈍さ、転倒のしやすさ、などを症状とする脳神経疾患。L-Dopa などの内服により症状は緩和されることが多いが、病気の詳細なメカニズムは未だわかっていない。

(注 2)  $\alpha$ シヌクレイン：神経細胞などに存在するタンパク質。パーキンソン病の脳内に蓄積していること、遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子産物の1つであること、などからその病態への重要な関与が想定されている。

(注 3) T64 リン酸化：ここでは $\alpha$ シヌクレインの64番目のアミノ酸であるトレオニン (T と略す) に対してリン酸化修飾がおこることを意味する。

(注 4) 翻訳後修飾：タンパク質が合成された後、タンパク質へ付加されるさまざまな修飾のことを言う。リン酸化はその修飾様式の1つである。

(注 5) ミトコンドリア機能障害：ミトコンドリアは細胞の中に存在する細胞内小器官で、エネルギーの生成などにおいて重要な働きを担っている。ミトコンドリア機能障害はなんらかの

原因でミトコンドリアの正常な機能が低下することを意味する。

(注 6) T64D/T64E:  $\alpha$ シヌクレインの T64 リン酸化とその構造を似せるために  $\alpha$ シヌクレインの 64 番目のアミノ酸である T をアスパラギン酸 (D) やグルタミン酸 (E) に変化させたもの。

#### **本件に関するお問い合わせ先**

##### **【研究に関すること】**

新潟大学脳研究所脳病態解析分野

教授 松井秀彰 (まついひであき)

TEL : 025-227-0646 E-mail : hide0729[at]bri.niigata-u.ac.jp

筑波大学生存ダイナミクス研究センター

教授 岩崎憲治 (いわさきけんじ)

TEL : 029-853-6045 E-mail : ikenji[at]tara.tsukuba.ac.jp

永生病院脳神経内科パーキンソン病センター

センター長 久保紳一郎 (くぼしんいちろう)

E-mail : skubo[at]juntendo.ac.jp

##### **【JST 事業に関すること】**

科学技術振興機構ムーンショット型研究開発事業部

犬飼孔 (いぬかいこう)

TEL : 03-5214-8419 E-mail : moonshot-info[at]jst.go.jp

##### **【広報担当】**

新潟大学広報事務室

TEL : 025-262-7000 E-mail : pr-office[at]adm.niigata-u.ac.jp

筑波大学広報局

TEL : 029-853-2040 E-mail : kohositu[at]un.tsuuba.ac.jp

科学技術振興機構広報課

TEL : 03-5214-8404 E-mail : jstkoho[at]jst.go.jp

医療法人社団永生会広報連携・地域支援事業部

川村ひろ子

E-mail : h-kawamura[at]eisei.or.jp