

a) PD 分子病態解明研究 (齊木臣二グループ、常深泰司グループ、波田野琢グループ)

1) PD 病因遺伝子に着目した分子病態解明研究

(波田野 琢、王子 悠、森 聡生、奥住 文美、濃沼 崇博、上野 真一、谷口 大祐、小川 崇、竹重 遥)

黒質、大脳皮質、自律神経系を含めた広範な神経細胞変性メカニズムにおける **alpha-synuclein** の果たす役割の重要性は明白であるが、その機能について完全には解明されていない。当グループでは膜輸送及び脂質代謝酵素の機能障害と **alpha-synuclein** との関連について、培養細胞並びにショウジョウバエモデルを用いて検討している。森は **PLA2G6** 遺伝子の障害により引き起こされる脂質代謝異常を **LC-MS** を用いて解析し、リン脂質の変化が **alpha-synuclein** の凝集を引き起こし、脂質補充療法が症状改善に役立つことを明らかにした(論文投稿中)。また奥住はマウスモデルを用いて **alpha-synuclein** の伝播に関する検討を貫名客員教授(現同志社大学)の指導の下、進めており、その伝播の時間的特性、部位特異性を明らかにしている(*Acta Neuropathol Commun.* 2018)。さらに王子は **PD** ゲノムバンクを利用し、独自に常染色体優性パーキンソン病の原因として新たに脂質酵素関連遺伝子を、独立した3家系から同定し、現在患者由来線維芽細胞及び **iPS** 細胞を用いて病態解明を進めている(論文投稿準備中)。濃沼はミトコンドリア膜関連タンパク神経変性症の原因である **C9orf72** の機能に関して **mitochondrial associated membrane** と神経変性に注目した検討を、谷口はタウタンパクと **dynactin** の関連についての検討をショウジョウバエモデルを用いて進めている。

頭部 **MRI** 拡散強調画像解析も当院放射線科、青木教授グループと共同研究を行っており、**PD** の白質障害、基底核の拡散障害、非運動症状と皮質および白質の障害について明らかにしてきた。今後はジスキネジアと基底核の拡散障害(小川)、精神症状と皮質、白質および基底核の拡散障害(竹重)について検討を始めている。

2) オートファジーに着目したパーキンソン病分子病態解明、新たなるオートファジー制御機構の解明(齊木臣二、古屋徳彦、石川景一、笹澤有紀子、藤巻基紀、中鏡暁子)

古屋は遺伝性 **PD** 原因遺伝子産物 **PINK1・parkin** により制御されるマイトファジー(以

下 PINK1/parkin 介在性マイトファジー) の調節機構解明のため、障害ミトコンドリアへリクルートされる新規分子が、ミトコンドリアマトリックス蛋白に結合しつつ、マイトファジー誘導効果を持つことを証明した (論文投稿中)。

笹澤は PD にて代謝変化が観察されているポリアミン代謝産物のオートファジー誘導活性を評価し、その分子機構が mTORC1 活性抑制に由来することを確認し、リソソーム分布変化と dynein との結合変化の分子メカニズムの関与を明らかにした (論文投稿中)。

藤巻は、鉄飢餓状態でのオートファジーの重要性についてミトコンドリア機能との関連に着目しつつ検討を進めている。現時点では、鉄飢餓状態の際にオートファジーにより分解される NCOA4 の機能とミトコンドリア機能喪失機構について検討を重ね、論文投稿準備を進めている。

中鏡は、l-dopa 代謝産物の中でオートファジー調節作用を持つ分子を特定し、その分子作用メカニズムを検討している。

3) エキソソームに着目した PD 病態解明研究 (常深泰司、石黒雄太)

近年、エキソソームを代表する細胞外放出経路がパーキンソン病を含む神経変性疾患の病態に深く関わっていることが認識されつつある。遺伝性パーキンソン病である Kufor-Rakeb 症候群の原因遺伝子 ATP13A2 がコードする P5 ATPase によるエキソソームの産生障害を報告し、さらに研究を進めている (常深)。またこの知見を発展させ、孤発性パーキンソン病の普遍的病態である α シヌクレインの発現上昇によりエキソソームの放出が低下することを複数の細胞モデルにて確認し、 α シヌクレインがターゲットとしている分子を同定しつつある (石黒)。

臨床研究として、エキソソームがパーキンソン病のバイオマーカー、あるいは他疾患と鑑別する材料となりうるか、患者血清よりエキソソームを抽出して検討を開始した (石黒)。