



2019年9月10日

新潟大学

パーキンソン病の病原性蛋白質のユビキチン化と凝集体形成を抑制している蛋白質を同定

パーキンソン病は、黒質、線条体などのドーパミン神経細胞の変性と脱落を主体とする進行性の神経変性疾患です。 α -シヌクレイン蛋白質はパーキンソン病の原因蛋白質です。 α -シヌクレインのユビキチン化（注1）と凝集体形成が、パーキンソン病の発症に中心的な役割を果たしています。神経細胞が、炎症、酸化剤などのストレスに曝されると、 α -シヌクレイン蛋白質はユビキチン化され、神経細胞に毒性を示します。パーキンソン病患者の神経細胞には、ユビキチン化 α -シヌクレイン蛋白質が凝集体を形成しています。新潟大学大学院医歯学総合研究科ウイルス学分野の Anisimov Sergei 大学院生、高橋雅彦准教授、藤井雅寛教授らの研究グループは、 α -シヌクレイン蛋白質のユビキチン化と凝集体形成を抑制する分子として G3BP1 蛋白質を同定しました。本研究は、G3BP1 蛋白質がパーキンソン病の発症を抑制している可能性を示しました。また、G3BP1 がパーキンソン病の治療薬の標的分子として有望であることを示しています。

【本研究成果のポイント】

- G3BP1 は α -シヌクレインのユビキチン化を抑制する。
- G3BP1 はユビキチン化 α -シヌクレインの凝集体形成を抑制する。
- G3BP1 はパーキンソン病の治療薬の標的分子として有望である。

I. 研究の背景

パーキンソン病は、黒質、線条体などのドーパミン神経細胞の変性と脱落を主体とする進行性の神経変性疾患です。 α -シヌクレイン蛋白質は家族性（注2）および孤発性パーキンソン病（注3）の原因蛋白質です。神経細胞が、酸化剤、炎症などのストレスに曝されると、 α -シヌクレイン蛋白質はユビキチン化され、オリゴマー（多量体）を形成します。このオリゴマーが神経細胞に毒性を示し、神経細胞を死滅させます。また、パーキンソン病の脳病変には、ユビキチン化 α -シヌクレインの凝集体（レビー小体）が観察されます。このレビー小体はパーキンソン病の最大の特徴の1つです。しかしながら、 α -シヌクレイン蛋白質のユビキチン化および凝集体形成をコントロールするメカニズムについては多くのことが不明でした。

II. 研究の概要

当研究グループは、G3BP1 蛋白質が α -シヌクレインのユビキチン化および凝集体形成を抑制していることを発見しました。これらの G3BP1 による抑制に、p62 蛋白質と USP10 蛋白質が関

与していました。p62 と USP10 は、すでに α -シヌクレインの蛋白分解、凝集体形成および細胞毒性を制御することが報告されています。p62 はユビキチン化した α -シヌクレインに結合し、 α -シヌクレインの蛋白分解を誘導します。一方で、USP10 はユビキチン化 α -シヌクレインのオリゴマーを、より大きな凝集体(アグリソーム) (注4) へと変換し、オリゴマーの細胞毒性を不活化します。G3BP1 は、p62 と USP10 に結合し、 α -シヌクレインのユビキチン化と凝集体形成を抑制していました。興味深いことに、G3BP1 は、 α -シヌクレイン以外の多くの蛋白質のユビキチン化と凝集体形成を、同様のメカニズムにより抑制していました。これらの結果は、G3BP1 が蛋白質のユビキチン化およびユビキチン化蛋白質の凝集体形成を制御する主要因子であることを示しています。また、G3BP1 がパーキンソン病の治療標的として有望であることを示しています。

Ⅲ. 研究の成果

α -シヌクレインはパーキンソン病の原因蛋白質です。神経細胞がストレスに曝されると、 α -シヌクレインはユビキチン化され、オリゴマーを形成し、細胞毒性を示します。また、パーキンソン病の脳病変には、レビー小体という、ユビキチン化 α -シヌクレインの凝集体が形成されます。当研究グループは、G3BP1 蛋白質が、 α -シヌクレインのユビキチン化および凝集体形成を抑制していることを発見しました。また、この抑制のために、G3BP1 が、p62 蛋白質と USP10 蛋白質の機能を制御していることを見つめました(図1)。p62 と USP10 は α -シヌクレインのユビキチン化、細胞毒性および凝集体形成に関与することがすでに報告されています。p62 はユビキチン化 α -シヌクレインに結合し、ユビキチン化 α -シヌクレインをオートファジーで分解します。ユビキチン化 α -シヌクレインのオリゴマーは細胞毒性を持ちますが、この毒性は、大きな凝集体(アグリソーム)を形成することによって不活化されます。この α -シヌクレインの凝集体形成は USP10 と p62 によって誘導されます。G3BP1 は USP10 と p62 に結合し、USP10 によるアグリソームの形成を抑制し、ユビキチン化 α -シヌクレインの蛋白量を抑制していました。従って、G3BP1 の発現量を低下させると、ユビキチン化 α -シヌクレインの蛋白量が増加し、アグリソームが形成されました。さらに、興味深いことに、G3BP1 は、 α -シヌクレイン以外にも、多くの蛋白質のユビキチン化を、同じメカニズムにより抑制していました。ユビキチン化蛋白質の異常な蓄積は様々な神経変性疾患の発症に関与します。従って、本研究は、G3BP1 が、複数の神経変性疾患の発症を抑制していることを示唆しています。

Ⅳ. 今後の展開

ユビキチン化蛋白質はパーキンソン病を含む様々な神経変性疾患の発症に関与しています。当研究グループは、これらの疾患に、G3BP1、p62 および USP10 がどのように関与するのかを解析しています。また、G3BP1 を標的とした治療薬についても解析を進めています。

Ⅴ. 研究成果の公表

これらの研究成果は、2019年9月9日 AM10:00 (英国時間) の Scientific Reports 誌 (ネイチャー・パブリッシング・グループが出版する学際的なオープンアクセスジャーナル、インパクトファクター: 4.011) のオンライン速報版に掲載されました。

論文タイトル: G3BP1 inhibits ubiquitinated protein aggregations induced by p62 and USP10

著者: Sergei Anisimov, Masahiko Takahashi, Taichi Kakihana, Yoshinori Katsuragi, Hiroki Kitaura, Lu Zhang, Akiyoshi Kakita, Masahiro Fujii.

doi: 10.1038/s41598-019-46237-1



本件に関するお問い合わせ先

新潟大学大学院医歯学総合研究科ウイルス学分野

藤井 雅寛 教授

E-mail : fujiimas@med.niigata-u.ac.jp

VI. 用語説明

注1：ユビキチン

ユビキチンは76アミノ酸から成る蛋白質。ユビキチンは酵素によって蛋白質に付加され、付加された蛋白質の蛋白分解や機能を調節する。

注2：家族性パーキンソン病

遺伝子異常(遺伝子変異、遺伝子欠損、遺伝子増幅など)によって発症するパーキンソン病。同じ遺伝子異常を持つ家族に発症する。家族性パーキンソン病の原因遺伝子として、これまでに複数の遺伝子異常が知られている。 α -シヌクレインの遺伝子変異および増幅も家族性パーキンソン病の原因の1つである。

注3：孤発性パーキンソン病

遺伝性が認められないパーキンソン病。孤発性パーキンソン病の一部にも α -シヌクレインが関与する疾患がある。そのような疾患では、 α -シヌクレイン蛋白質の凝集体が脳病変に観察される。

注4 アグリソーム

ユビキチン化蛋白質の大きな凝集体で、細胞質の中心体付近に形成される。ユビキチン化蛋白質が細胞に蓄積すると形成される。

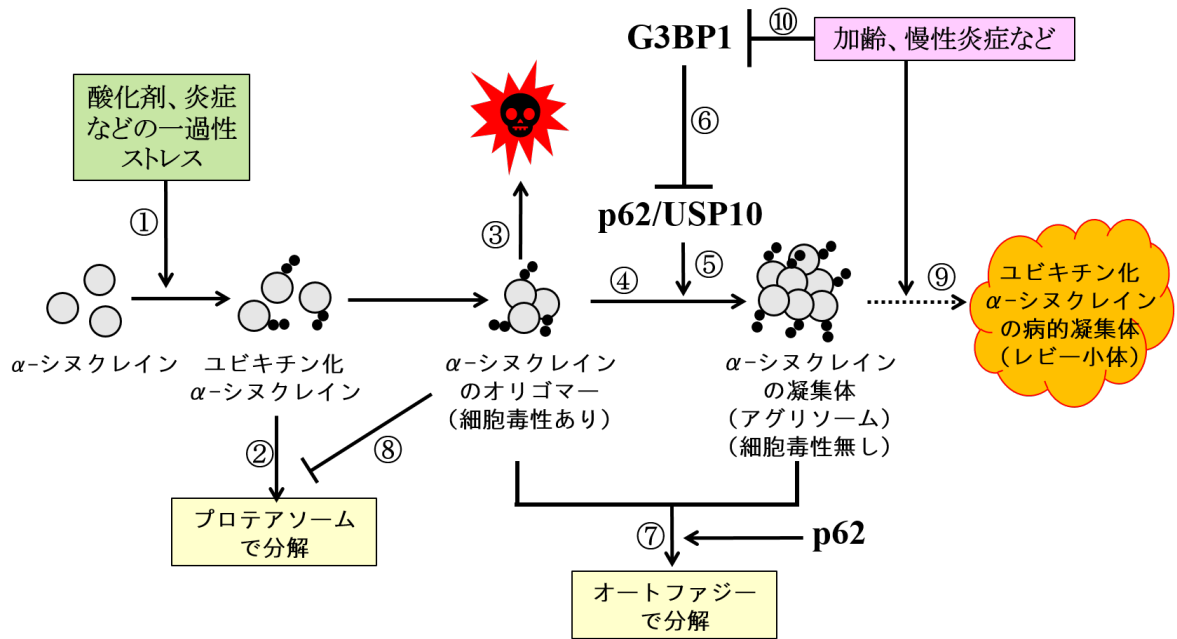


図 1 : G3BP1 による α -シヌクレインのユビキチン化の制御モデル :

- ① 酸化剤、炎症などのストレスによってユビキチン化 α -シヌクレインが誘導される。
- ② ユビキチン化 α -シヌクレインのモノマー（単量体）はプロテアソームで分解される。
- ③ ユビキチン化 α -シヌクレインのオリゴマーは細胞毒性を持つ。
- ④ より強いストレス下では、 α -シヌクレインのオリゴマーは、アグリソームに変換され、その毒性が不活化される。
- ⑤ USP10 と p62 はアグリソームの形成を促進する。
- ⑥ G3BP1 は、USP10 と p62 を抑制し、アグリソームの形成を抑制する。
- ⑦ ユビキチン化 α -シヌクレインのオリゴマーおよび凝集体は p62 を介したオートファジーで分解される。
- ⑧ α -シヌクレインのオリゴマーはプロテアソームによるユビキチン化蛋白質の分解を抑制する。
- ⑨ 加齢、慢性炎症などに伴い、プロテアソーム活性とオートファジー活性が低下すると、病的凝集体（レビー小体）が形成される。
- ⑩ 加齢、慢性炎症などに伴い、G3BP1 の機能が低下すると、ユビキチン化 α -シヌクレインの量が増加し、アグリソーム（レビー小体）が形成される。