

<分担>

さとう しげと
佐藤 栄人

順天堂大学 医学部 脳神経内科 准教授

研究概要

パーキンソン病はレビー小体と呼ばれる封入体を病理学的特徴とし、黒質ドーパミン神経の細胞死を引き起こす。しかしながらドーパミン細胞の選択的変性機序は未だ不明な点が多い。パーキンソン病の約10%に遺伝性疾患がみられ、原因遺伝子産物（PINK1とParkin）に着目し病態研究を推進してきた。近年、遺伝性パーキンソン病の病態としてミトコンドリア分解機構の破綻による損傷ミトコンドリアの蓄積が注目されている。一方、同様に常染色体劣性の遺伝形式を呈するPARK9(ATP13A2が原因遺伝子)はリソソームの機能維持に重要な因子であり、それら欠損動物ではリソソーム蓄積症に類似した病態を呈することが明らかとなってきた。オートファジーリソソーム系の異常を基盤とした遺伝性パーキンソン病のさらなる病態解明を目指していきたい。

代表論文

1. Shiba-Fukushima K, Imai Y, Yoshida S, Ishihama Y, Kanao T, Sato S, Hattori N. PINK1-mediated phosphorylation of the Parkin ubiquitin-like domain primes mitochondrial translocation of Parkin and regulates mitophagy. *Sci Rep.* 2:1002 (2012)
2. Imaizumi Y, Okada Y, Akamatsu W, Koike M, Kuzumaki N, Hayakawa H, Nihira T, Kobayashi T, Ohyama M, Sato S, Takanashi M, Funayama M, Hirayama A, Soga T, Hishiki T, Suematsu M, Yagi T, Ito D, Kosakai A, Hayashi K, Shouji M, Nakanishi A, Suzuki N, Mizuno Y, Mizushima N, Amagai M, Uchiyama Y, Mochizuki H, Hattori N, Okano H. Mitochondrial dysfunction associated with increased oxidative stress and alpha-synuclein accumulation in PARK2 iPSC-derived neurons and postmortem brain tissue. *Mol Brain.* 5:35 (2012)
3. Matsui H, Sato F, Sato S, Koike M, Taruno Y, Saiki S, Funayama M, Ito H, Taniguchi Y, Uemura N, Toyoda A, Sakaki Y, Takeda S, Uchiyama Y, Hattori N, Takahashi R. ATP13A2 deficiency induces a decrease in cathepsin D activity, fingerprint-like inclusion body formation, and selective degeneration of dopaminergic neurons. *FEBS Lett.* 587:1316-25 (2013)

キーワード

遺伝性パーキンソン病
神経変性疾患
PINK1
Parkin
ATP13A2