

- and Sabatini DM. (2010). mTORC1 controls fasting-induced ketogenesis and its modulation by ageing. *Nature*, *468* (7327), 1100-1104. doi: 10.1038/nature09584.
- 22) Shteyer E, Liao Y, Muglia LJ, Hruz PW and Rudnick DA. (2004). Disruption of hepatic adipogenesis is associated with impaired liver regeneration in mice. *Hepatology*, *40* (6), 1322-1332. doi: 10.1002/hep.20462.
- 23) Takahashi S-s, Sou Y-s, Saito T, Kuma A, Yabe T, Sugiura Y, ...Komatsu M (2020). Loss of autophagy impairs physiological steatosis by accumulation of NCoR1. *Life Sci Alliance*, *3* (1), e201900513. doi: 10.26508/Isa.201900513.
- 24) Taub R. (2004). Liver regeneration: from myth to mechanism. *Nat Rev Mol Cell Biol*, *5* (10), 836-847. doi: 10.1038/nrm1489.
- 25) Tjiburg LB, Nyathi CB, Meijer GW and Geelen MJ. (1991). Biosynthesis and secretion of triacylglycerol in rat liver after partial hepatectomy. *Biochem J*, *277* (Pt 3), 723-728. doi: 10.1042/bj2770723.
- 26) Toledo M, Batista-Gonzalez A, Merheb E, Aoun ML, Tarabra E, Feng D, . . . Singh R. (2018). Autophagy Regulates the Liver Clock and Glucose Metabolism by Degrading CRY1. *Cell Metab*, *28* (2), 268-281 e264. doi: 10.1016/j.cmet.2018.05.023.
- 27) Turco E, Witt M, Abert C, Bock-Bierbaum T, Su MY, Trapannone R, . . . Martens S. (2019). FIP200 Claw Domain Binding to p62 Promotes Autophagosome Formation at Ubiquitin Condensates. *Mol Cell*, *74* (2), 330-346 e311. doi: 10.1016/j.molcel.2019.01.035.
- 28) Vargas JNS, Wang C, Bunker E, Hao L, Maric D, Schiavo G, . . . Youle RJ. (2019). Spatiotemporal Control of ULK1 Activation by NDP52 and TBK1 during Selective Autophagy. *Mol Cell*, *74* (2), 347-362 e346. doi: 10.1016/j.molcel.2019.02.010.
- 29) Wild P, Farhan H, McEwan DG, Wagner S, Rogov VV, Brady NR, . . . Dikic I. (2011). Phosphorylation of the autophagy receptor optineurin restricts Salmonella growth. *Science*, *333* (6039), 228-233. doi: 10.1126/science.1205405.

3 オートファジーと神経変性疾患 —パーキンソン病を中心に—

齊木 臣二

順天堂大学大学院 医学研究科神経学

Autophagy and Neurodegenerative Disease Focusing on Parkinson's Disease

Shinji SAIKI

Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine

要 旨

神経変性疾患は「不可逆的かつ進行性の神経細胞数の減少により、様々な機能喪失を生じた結果、日常生活に支障を呈する程度の症状を呈する疾患」と定義される。神経細胞における定

Reprint requests to: Shinji SAIKI
Department of Neurology,
Juntendo University School of Medicine,
2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku,
Tokyo 113-8421, Japan.

別刷請求先: 〒113-8421 東京都文京区本郷 2-1-1
順天堂大学大学院 医学研究科神経学

齊木 臣二

常的オートファジーの重要性が Komatsu, Mizushima らのグループにより報告され、また変異型 huntingtin (ハンチントン病) や α -synuclein (パーキンソン病) などの疾患責任遺伝子産物がオートファジーの基質となることが示されることにより、神経変性疾患の発症メカニズムとの関連が明らかにされた。またオートファジーに直結する分子の遺伝子変異により発症する SENDA (static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adult) の存在が報告され、その重要性が再認識されるに至っている。現在、このオートファジー機構を調整することによる治療薬の開発が癌や本疾患群に対して試みられている。本シンポジウムではこれらオートファジーとの関連が明らかになっている神経変性疾患についてまとめ、現時点で最も研究が進んでいるパーキンソン病とオートファジーの関連について示す。

キーワード：オートファジー、パーキンソン病、alpha-synuclein、マイトファジー

オートファジーとパーキンソン病

パーキンソン病 (PD) は有病率が 150 人 / 10 万人と我が国で 2 番目に多い神経変性疾患で、加齢により発症率が上昇し、特徴的な運動機能異常 (振戦、筋固縮、無動など) を呈する¹⁾。孤発性 PD 剖検脳は病理学的に中脳黒質神経細胞の脱落と、 α -synuclein を構成成分の一部とする Lewy 小体なる神経細胞内封入体形成を特徴とする。近年、PD 患者では腸管粘膜、皮膚、唾液腺などの自律神経終末を含む生検切片に α -synuclein が沈着すること、その診断的意義の重要性が報告されている。さらに迷走神経終末が分布する胃・虫垂への外科的神経除去により PD 発症率が抑制されるなど、自律神経終末に沈着した α -synuclein と疾患発症との関与を示唆する知見が得られつつある。そのため、 α -synuclein を標的とする抗体療法なども開発が進んでいる。

PARK1/PARK4 原因遺伝子 α -synuclein は、ミスセンス変異 (A53T, A30P など) または duplication, triplication によって発病することが知られている²⁾。 α -synuclein は広義のオートファジーに含まれるシャペロン介在性オートファジー (CMA) の基質とされ、また変異型 α -synuclein (A53T, A30P) はマクロオートファジー (狭義のオートファジー) の基質とされる³⁾。細胞内過剰 α -synuclein が small GTPase である Rab 1A 阻害により autophagy を抑制することが報告され⁴⁾、 α -synuclein トランスジェニック (TG) マウス、又は α -synuclein ノックアウト

(KO) マウスと変異型 huntingtin (htt, ハンチントン病原因遺伝子産物) TG マウスとそれぞれ交配させると、前者ではオートファジーが阻害され凝集物が増加し表現型が増悪、後者では凝集物が減少し表現型が改善することが報告されており⁵⁾、オートファジー活性調節因子として α -synuclein そのものが働くことが示唆されている。またオートファジー調節作用を持つ家族性 PD 原因遺伝子として Omi/HtrA2 (PARK13) が挙げられ、同遺伝子野生型強制発現細胞では Hax-2 (Bcl-2 ファミリー関連蛋白) の分解促進により Beclin-1 が活性化され、オートファジーが誘導されるが、protease 活性が低下した変異型では誘導されない⁶⁾。

PARK2, PARK6 原因遺伝子は夫々 parkin, PINK1 であり、両遺伝子産物は協同してミトコンドリアオートファジー (マイトファジー) を誘導し、ミトコンドリア外膜のプロテアソームによる分解と協調しつつ、リソソームによる分解を経てミトコンドリアを除去する⁷⁾。また DJ-1 も PINK1/parkin 介在性マイトファジーと非共通機構によりマイトファジー誘導のトリガーとして働くことが報告されている⁸⁾。

アルツハイマー病とオートファジー

アルツハイマー病 (AD) は多くが高齢に発症する進行性の認知機能低下を中心とする神経変性疾患で、病理学的にアミロイド β ($A\beta$) 沈着、リン酸化タウの沈着を伴う細胞内の神経原線維変化 (NFT) を特徴とする。家族性 AD は極めて

少ないものの、原因遺伝子として amyloid precursor protein (APP), presenilin (PSEN) 1 and 2 が同定されている。AD におけるオートファジー機能異常は、初期段階（ファゴソーム形成開始ステップ）と最終段階（リソソームタンパク分解酵素による分解ステップ）に生じることが示唆されている。

AD 患者脳の dystrophic neurite では過剰なオートファゴソームが観察され⁹⁾¹⁰⁾、プレセニリン 1 遺伝子変異は V0-ATPase の小胞体 (ER) からリソソームへの輸送を阻害し、リソソームの酸性化不全をきたし、リソソームでの分解不全を招来する¹¹⁾。また AD モデルマウスにおいて cystatin B (cysteine protease の内因性阻害蛋白) をノックアウトすることによりリソソームでの蛋白分解が亢進し、A β を含むオートファジー基質分解が促進され、表現型が改善する¹²⁾。他の報告でもリソソームでの蛋白分解能の低下による A β 蓄積が見られており AD におけるオートファジー不全状態が示唆されている¹²⁾¹³⁾。またオートファジー初期段階で重要な Beclin-1 のノックダウンにより APP 変異型アルツハイマーモデルマウスの神経細胞内に A β が蓄積し神経変性をきたすとされる¹⁸⁾。現在までのところ過剰リン酸化タウの蓄積とオートファジー機能不全については少数の報告があるのみであり結論は出していない。

引用文献

- 1) Postuma RB, *et al*: MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* **30**, 1591-1601, doi: 10.1002/mds.26424 (2015).
- 2) Saiki S, Sato S and Hattori N: Molecular pathogenesis of Parkinson's disease: update. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **83**, 430-436, doi: 10.1136/jnnp-2011-301205 (2012).
- 3) Rubinsztein DC, Codogno P and Levine B: Autophagy modulation as a potential therapeutic target for diverse diseases. *Nat Rev Drug Discov* **11**, 709-730, doi: 10.1038/nrd3802 (2012).
- 4) Winslow AR and Rubinsztein DC: The Parkinson disease protein alpha-synuclein inhibits autophagy. *Autophagy* **7**, 429-431, doi: 14393 [pii] (2011).
- 5) Corrochano S, *et al*: alpha-Synuclein levels modulate Huntington's disease in mice. *Hum Mol Genet* **21**, 485-494, doi: 10.1093/hmg/ddr477 (2012).
- 6) Li B, *et al*: Omi/HtrA2 is a positive regulator of autophagy that facilitates the degradation of mutant proteins involved in neurodegenerative diseases. *Cell Death Differ* **17**, 1773-1784, doi: cdd201055 [pii] 10.1038/cdd.2010.55 (2010).
- 7) Youle RJ and Narendra DP: Mechanisms of mitophagy. *Nat Rev Mol Cell Biol* **12**, 9-14, doi: nrm3028 [pii] 10.1038/nrm3028 (2011).
- 8) Thomas KJ, *et al*: DJ-1 acts in parallel to the PINK1/parkin pathway to control mitochondrial function and autophagy. *Hum Mol Genet* **20**, 40-50, doi: 10.1093/hmg/ddq430 (2011).
- 9) Nixon RA, *et al*: Extensive involvement of autophagy in Alzheimer disease: an immunoelectron microscopy study. *J Neuropathol Exp Neurol* **64**, 113-122 (2005).
- 10) Boland B, *et al*: Autophagy induction and autophagosome clearance in neurons: relationship to autophagic pathology in Alzheimer's disease. *J Neurosci* **28**, 6926-6937, doi: 10.1523/JNEUROSCI.0800-08.2008 (2008).
- 11) Lee JH, *et al*: Lysosomal proteolysis and autophagy require presenilin 1 and are disrupted by Alzheimer-related PS1 mutations. *Cell* **141**, 1146-1158, doi: 10.1016/j.cell.2010.05.008 (2010).
- 12) Yang DS, *et al*: Reversal of autophagy dysfunction in the TgCRND8 mouse model of Alzheimer's disease ameliorates amyloid pathologies and memory deficits. *Brain* **134**, 258-277, doi: 10.1093/brain/awq341 (2011).
- 13) Sun B, *et al*: Cystatin C-cathepsin B axis regulates amyloid beta levels and associated neuronal deficits in an animal model of Alzheimer's disease. *Neuron* **60**, 247-257, doi: 10.1016/j.neuron.2008.10.001 (2008).