

遺伝性パーキンソン病を抑制する “ユビキチンを介したミトコンドリア品質管理機構”

講師：松田憲之 先生

東京都医学総合研究所 ユビキチンプロジェクト
プロジェクトリーダー

ミトコンドリアは呼吸によるATP産生など、多くの機能を担う重要なオルガネラである。一方でミトコンドリアは活性酸素種の産生源でもあり、諸刃の剣としての性質を持っている。そこで生体にはミトコンドリアの品質を識別し、ダメージを負ったミトコンドリアを選択的に排除する機構が備わっている。

PINK1とParkinは遺伝性潜性(劣性)パーキンソン症候群の原因遺伝子産物である。我々は、PINK1とParkinが「膜電位の低下した損傷ミトコンドリア」で特異的に活性化するセリンスレオニンキナーゼ(PINK1)とユビキチン連結酵素(Parkin)であることを明らかにした(1,2)。両者は協調して損傷ミトコンドリアにユビキチンを付加しており、それがシグナルとなって損傷ミトコンドリアは分解に導かれる。我々はPINK1/Parkinによるユビキチン化の分子メカニズムの研究を進めて、PINK1がユビキチンをリン酸化することでParkinを活性型に変換すること(3,4)や、Parkinの形成するミトコンドリア上のユビキチン鎖がPINK1によってリン酸化されると、それが細胞質のParkinをリクルートする受容体となり、最終的に異常ミトコンドリアのユビキチン化が一気に促進されること(5)などを解明した。

最終的に、PINK1とParkinの付加したユビキチン鎖が選択的オートファジーのシグナルとなって、損傷ミトコンドリアはマイトファジーによって除去される(6)。しかしながら、ユビキチン鎖がどのように『読み出される(decodingされる)』のかについては未解明な点も残されていた。我々は、Parkinの触媒したユビキチンが損傷ミトコンドリアからペルオキシソームへの移行シグナルという予期せぬ機能を持つ(7)ことを発見した。さらに、ユビキチンと結合したOPTN(optineurin)がATG9(オートファゴソーム形成時に膜を供給する重要なオートファジー関連因子)と結合し、ユビキチン - OPTN - ATG9 という経路を介してマイトファジーを誘導することを解明した(8)。本発表では最新の知見も紹介しながら、『遺伝性パーキンソン病の発症を抑える“ユビキチンを介したミトコンドリア品質管理”』について考察したい。

(1) Matsuda et al., JCB 2010; (2) Okatsu et al., Nature Commun. 2012; (3) Koyano et al., Nature 2014; (4) Yamano et al., JCB 2015; (5) Okatsu et al., JCB 2015; (6) Yamano et al., eLife 2018; (7) Koyano et al., EMBO Rep 2019; (8) Yamano et al., JCB 2020.

日時：2020年10月7日(水曜日)

17:30- 18:30

場所：①医学部 第3講義室

(Zoomを用いて講演を生配信：質疑も可能)

②Zoomで視聴：学内に掲示してあるID、パスワードをご確認ください

世話人：神吉智丈

機能制御学分野

電話：025-227-2156

e-mail：kanki@med.niigata-u.ac.jp