

ドーパミン神経細胞の細胞死を抑制する新たな分子を発見

パーキンソン病（注1）は、脳の黒質（注2）に存在するドーパミン作動性神経細胞（注3）の細胞死による運動機能の低下を主症状とする神経変性疾患です。ドーパミンは神経伝達物質ですが、ドーパミン作動性神経細胞に細胞死を引き起こし、この細胞死がパーキンソン病の発症に関与していることが知られています。

新潟大学大学院医歯学総合研究科ウイルス学分野の山後淳也（大学院生）、垣花太一助教、藤井雅寛教授らの研究グループは、USP10 蛋白質（注4）がドーパミン作動性神経細胞の細胞死を抑制することを発見しました。USP10 の発現を低下させた神経細胞では、ドーパミンによる活性酸素の産生が増加し、活性酸素に依存した細胞死が誘導されました。USP10 は、抗酸化蛋白質の転写活性化因子である Nrf2 蛋白質（注5）を活性化することで、神経細胞死を抑制しました。その際、USP10 は、リン酸化された p62 蛋白質（注6）の量を増やし、このリン酸化された p62 が Nrf2 を活性化しました。USP10 はパーキンソン病治療薬の有望な標的 です。

【本研究成果のポイント】

- USP10 はドーパミン神経細胞の細胞死を抑制する。
- USP10 は抗酸化遺伝子の発現を誘導し、活性酸素量を減少させ、ドーパミン神経細胞の細胞死を抑制する。
- USP10 は Nrf2 による抗酸化遺伝子の転写を活性化し、細胞死を抑制する。
- USP10 は、リン酸化された p62 の発現量を増加させ、Nrf2 を活性化する。

I. 研究の背景

パーキンソン病は、脳の黒質に存在するドーパミン作動性神経細胞の細胞死と、それに伴う運動機能の低下を特徴とする神経変性疾患です。パーキンソン病患者の脳では、黒質のドーパミン作動性神経細胞の数が減少しています。ドーパミンは神経伝達物質であり、ドーパミン受容体を持つ神経細胞に作用し、運動機能などを調節します。その一方で、ドーパミンは、ドーパミン作動性神経細胞の細胞死を引き起こし、パーキンソン病の発症に関与することが報告されています。しかしながら、ドーパミン作動性神経細胞の細胞死の分子機構については不明な点が数多く残されています。

II. 研究の概要

今回、本研究グループは、USP10 が、ドーパミン作動性神経細胞の細胞死を抑制することを発見しました（図 1）。USP10 の発現を低下させた神経細胞をドーパミンで処理すると、活性酸素の産生が増加し、強い細胞死が誘導されました。USP10 は、抗酸化蛋白質の転写活性化因子である Nrf2 を活性化することで、ドーパミンによる細胞死を抑制しました。ドーパミン添加前の神経細胞では、Nrf2 は Keap1 蛋白質（注 7）と結合し、プロテアソームで分解されています。ドーパミンを添加すると、p62 がリン酸化され、このリン酸化型 p62 が Keap1 を Nrf2 から遊離させ、Nrf2 を活性化します。USP10 は、リン酸化された p62 の量を増加させ、Nrf2 を活性化させました。

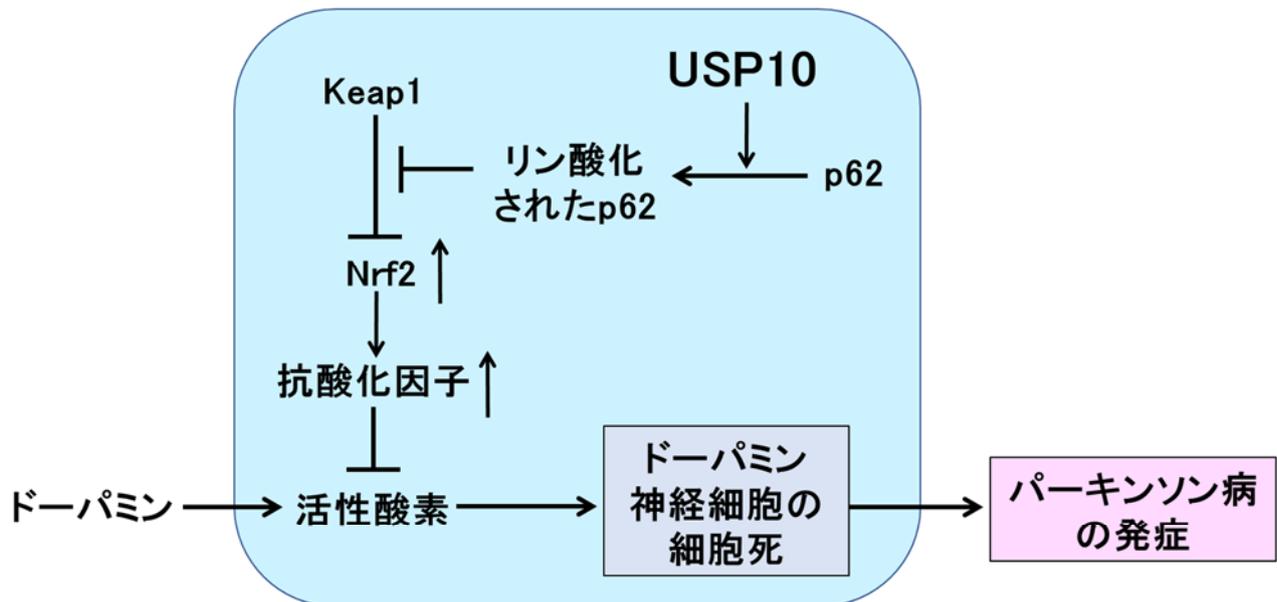


図 1 : USP10はNrf2を活性化し、ドーパミン神経細胞の細胞死を抑制する

III. 研究の成果

パーキンソン病は、人口の約 1,000 人に 1 人が罹患する高頻度の神経変性疾患です。高齢化に伴いパーキンソン病の患者数は増加しており、日本での患者数は 12 万人を超えると推定されています。しかし、パーキンソン病を完治させる治療薬は開発されていません。本研究では、USP10 の活性化剤がパーキンソン病の治療薬として有望であることを明らかにしました。

活性酸素の過剰産生は、神経変性疾患だけでなく、がん、加齢性疾患、ウイルス性疾患などの病態にも関与しています。USP10 は神経細胞以外にも、多くの種類の細胞にも発現していることから、USP10 による活性酸素の制御が神経変性疾患以外の多くの疾患の病態に関与している可能性を示唆しています。

IV. 今後の展開

今回の研究により、USP10 の活性化剤がパーキンソン病の治療薬として有望であることが分かりました。今後は、USP10 を活性化する薬剤の開発を進めていきます。また、神経変性疾患以外の、活性酸素の異常産生が関与する疾患についても、USP10 がどのように病態に関与して

いるかを解析する予定です。

V. 研究成果の公表

これらの研究成果は、2021年11月23日、Journal of Biological Chemistry 誌（インパクトファクター：5.157）のオンライン速報版に掲載されました。

論文タイトル：USP10 inhibits the dopamine-induced reactive oxygen species-dependent apoptosis of neuronal cells by stimulating the antioxidant Nrf2 activity

著者：Junya Sango, Taichi Kakihana, Masahiko Takahashi, Yoshinori Katsuragi, Sergei Anisimov, Masaaki Komatsu, and Masahiro Fujii

doi : 10.1016/j.jbc.2021.101448

用語の説明

注1：パーキンソン病

パーキンソン病は、脳の黒質に存在するドーパミン作動性神経細胞の細胞死による、運動機能の低下を主症状とする神経変性疾患です。パーキンソン病の主な運動症状としては、1) 手足や顎の震え（振戦）、2) 手足の筋肉のこわばり（筋固縮）、3) 動きが鈍くなる、または動かなくなる（無動・孤動）、4) 体のバランスが崩れたり、倒れそうになったりする（姿勢保持障害）などが知られています。

注2：黒質（こくしつ）

黒質は、中脳の基底核にある神経核の一つです。黒質にはドーパミン作動性神経細胞が多く存在します。ヒトの黒質は、メラニン色素を含む神経細胞が数多く存在するため、黒く見えます。

注3：ドーパミン作動性神経細胞

ドーパミンを放出する神経細胞です。

注4：USP10 蛋白質

ユビキチンは76個のアミノ酸からなる蛋白質です。USP10は、脱ユビキチン化酵素活性を持つ蛋白質の一つで、蛋白質に付加されたユビキチンを除去（脱ユビキチン化）します。ヒトでは100種類以上の脱ユビキチン化酵素活性を持つ蛋白質が発見されています。

注5：Nrf2 蛋白質

H0-1 や NQ01 などの抗酸化遺伝子の発現を誘導する転写因子です。Nrf2 は、定常状態では細胞質内に存在し、Keap1 と結合してユビキチン化され、プロテアソームで分解されます。細胞がストレスに曝されると、Keap1 が Nrf2 から解離し、Nrf2 の分解が止まり、Nrf2 は細胞質から核に移動して、抗酸化遺伝子（H0-1、NQ01 など）の転写を活性化します。

注6：p62 蛋白質

p62 蛋白質は、Nrf2 の活性化因子です。酸化剤などのストレスにさらされると、p62 の 351 番目のセリン残基がリン酸化されます。このリン酸化された p62 は Keap1 と結合し、Keap1 を Nrf2 から遊離させ、Nrf2 を活性化します。

注 7 : Keap1 蛋白質

Keap1 蛋白質は、Nrf2 に結合し、Nrf2 のユビキチン化を誘導し、プロテアソームによる Nrf2 の分解を誘導します。

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
教授 藤井 雅寛 (ふじい まさひろ)
E-mail : fujiimas@med.niigata-u.ac.jp