



## 今泉陽一

GCOE RA →  
エーザイ株式会社 研究員

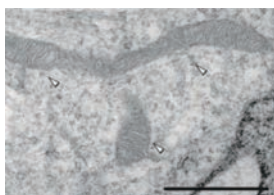
### 家族性パーキンソン病(PARK2)患者由来iPS細胞を用いた病態研究

パーキンソン病は、主に50代後半から60歳代に発症し、ゆっくりと進行する神経変性疾患である。遺伝性のパーキンソン病の一つに“parkin”遺伝子が欠失した若年発症型の家族性パーキンソン病(PARK2)が知られている。この遺伝子を欠失させた培養細胞やマウスによる実験から、酸化ストレスが亢進し、ミトコンドリア機能異常が生じている可能性が示されていた。しかし、発症前・初期の患者脳内の現象を正確に捉えることは技術的・倫理的に不可能であった。他方で、京都大学山中伸弥教授らが、開発した人工多能性幹細胞(induced Pluripotent Stem Cell; iPSC)技術は、患者の皮膚細胞から、これまで手に入れることが困難であった神経細胞の作製を可能にした。しかし、パーキンソン病患者iPS細胞由来の神経細胞で病態の一部を再現する報告はあるものの、以前未解明な部分も多く細胞を提供頂いた同じ患者の脳内で同様の現象が起きているかに関しては、全く確認されていなかった。

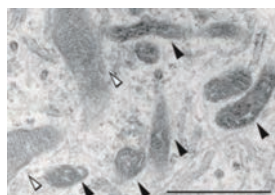
我々のグループでは、2名(PA, PB)のPARK2患者(parkin変異)の皮膚の細胞から、iPS細胞を作成し、神経細胞を誘導し様々な解析を行ってきた。初めに酸化ストレスに着目したところ、PARK2患者由来の神経細胞では、酸化ストレスが亢進し、酸化ストレスの防御機構であるNrf2 pathwayが増強されている事を見いだした。

次に、酸化ストレスと密接な関係性のあるミトコンドリアを詳細に解析したところ、PARK2患者由来の神経細胞においてのみ異常なミトコンドリアの集積が確認された(図参照)。一方で、患者由来線維芽細胞及びiPS細胞では異常は見出されなかった。更に、ミトコンドリア膜電位を低下させることで、ミトコンドリア分解系への影響を検討した。その結果、健常者由来神経細胞ではミトコンドリア内膜が消失したが、PARK2患者由来神経細胞では消失せず保たれていることが確認された。以上から、PARK2患者由来神経細胞では、ミトコンドリア分解系に異常があり、その結果ダメージを受けたミトコンドリアが集積していることが示唆された。

これまでのPARK2患者死後脳を用いた検討では、孤発性パーキンソン病患者でよく観察される $\alpha$ シヌクレインを主としたレビー小体の蓄積はほとんど報告されていない。ところが、一方のPARK2患者(PA)の剖検脳を観察した結果、レビー小体および $\alpha$ シヌクレインの蓄積が確認された。さらに、PA患者由来iPS細胞から誘導した神経細胞においてのみ、PA患者剖検脳と同様に $\alpha$ シヌクレインが蓄積していることを見出した。一方で、 $\alpha$ シヌクレインの蓄積がないと考えられるPB患者iPS細胞由来の神経細胞ではその蓄積は確認されなかった。この結果は、患者iPS細胞由来の神経細胞を用いる事で、同一患者の脳内で起きている現象を忠実に再現することを世界で初めて証明したこととなる。



健常人由来



PARK2患者由来

[図]  
iPS細胞由来の神経細胞における電子顕微鏡解析  
健常人由来神経細胞(左図)では、ミトコンドリアは正常な形態を保っている(白矢頭)。PARK2患者由来神経細胞(右図)では、ミトコンドリアは電子密度が高く、内膜が膨張しているものが観察される(黒矢印)。一方で、正常な形態のミトコンドリアも混在している(白矢印)。

#### 代表論文

1. Imaizumi et al., "Mitochondrial dysfunction associated with increased oxidative stress and alpha-synuclein accumulation in PARK2 iPSC-derived neurons and postmortem brain tissue". Molecular brain. 2012

### 21世紀COE/グローバルCOEに参加して

GCOE Young Researcher Support Planでは、国際学会(フィレンツェ・上海)、国内研究会(掛川)の参加費・渡航費を全てサポートして頂きました。これらの学会・研究会に参加することで、発表の機会や最新の学術的な知見を得ることができただけでなく、グローバルなヒューマンネットワークを築くのにとってもよい機会が得られました。そして、得た情報・ヒューマンネットワークは本研究を遂行していく上で非常に役立つものとなりました。

サポートして頂いたGCOEプログラムに御礼申し上げます。