

# 報 道 資 料

発表日：平成25年 7月12日  
所 属：公立大学法人奈良県立医科大学  
担 当：研究推進課（池谷、藤谷）  
電 話：0744-22-3051  
内 線：2555、2553

## 血管弛緩物質、一酸化窒素(NO)が パーキンソン病における細胞機能障害を防ぐメカニズムを 世界で初めて解明！

—「サイエンティフィックリポーツ」誌に論文を発表—

奈良県立医科大学薬理学講座(吉栖正典教授)の小澤 健太郎准教授らの研究グループは京都大学(高橋良輔教授)、三重大学(田中利男教授)との共同研究で、一酸化窒素(NO)がパーキンソン病において活性が低下するタンパク質 parkin を活性化させることで、パーキンソン病における細胞機能障害を防いでいることを突き止めました。

パーキンソン病の発症メカニズムの解明にせまる画期的な研究成果で、今後 NO をパーキンソン病において機能が障害されている神経で増やすことにより、parkin の活性化を促進させ、パーキンソン病を治療する薬剤の開発へつながることが期待されます。

この成果をまとめた論文が、英国の科学雑誌『**Scientific Reports**』（電子版）(2013年7月16日号)に掲載されます。

### <概要>

パーキンソン病は不要なタンパク質の分解に関わっているタンパク質 parkin の活性が低下することで発症すると考えられています。今回、小澤准教授らの研究グループは、血管を弛緩させる生理活性物質のひとつである一酸化窒素(NO)が、この parkin を活性化させるメカニズムを解明しました。

このことによりNOによりparkinを活性化させる新しいパーキンソン病治療の薬剤の開発に道を開きました。

### <背景>

パーキンソン病は加齢と共に発症し、手足のふるえ、手足のこわばり、動作が緩慢になったりするという症状が出る疾患です。パーキンソン病は神経伝達物質であるドーパミンを作る神経細胞が減少することで発症すると考えられていますが、その原因は未だに不明な点があります。パーキンソン病の患者さんの中には遺伝子異常のため発症される方がおられますが、どの遺伝子に異常があるのかを調べてきた結果、parkin というタンパク質をコードする遺伝子に異常があるとパーキンソン病を発症するということがわかってきました。しかしパーキンソン病患者さん全体で見ると parkin に異常がある

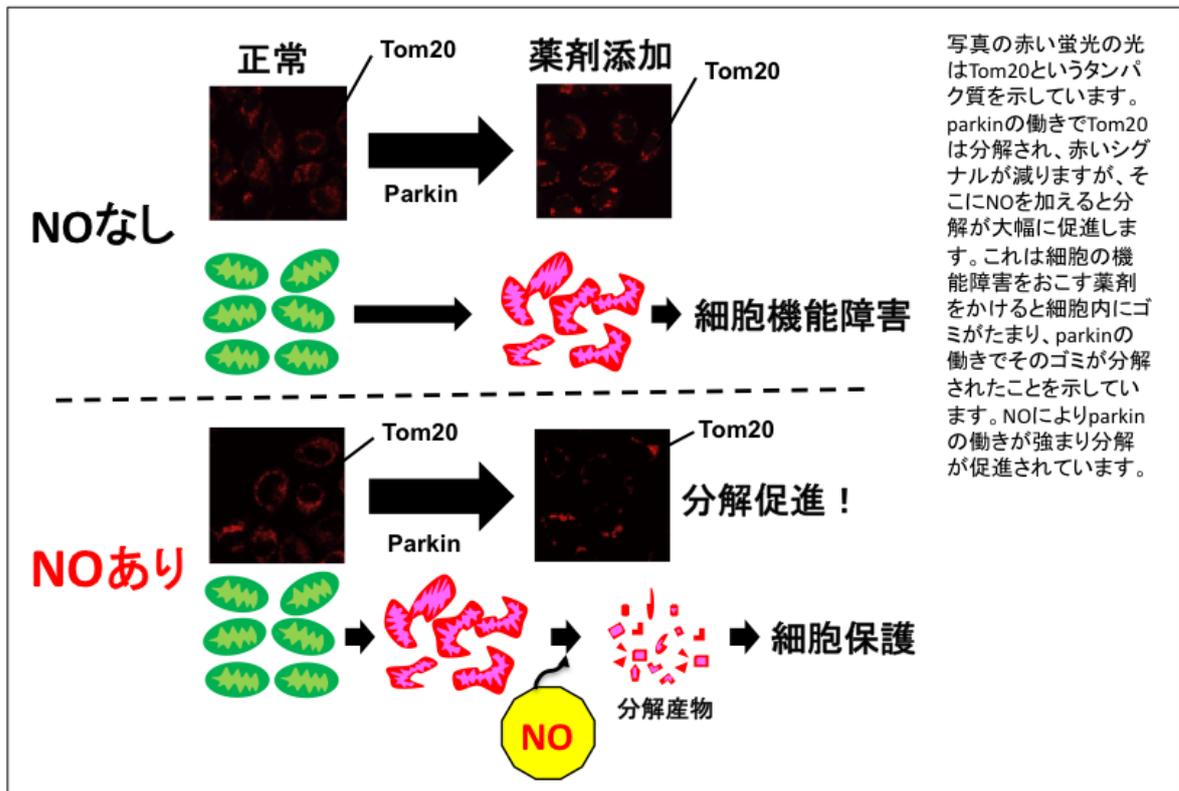
患者さんはごく一部であり、parkin に異常がない大部分の患者さんがなぜパーキンソン病を発症するのかは解明されていません。

一方で一酸化窒素(NO)は、人の身体の中で血管を弛緩させ、血圧を下げるという働きがあることがわかっています。この発見は 1998 年のノーベル生理学・医学賞の対象となり、一酸化窒素のシグナル機能の発見によりムラド博士、ファーチゴット博士とイグナロ博士に授与され、現在では NO を発生させるいわゆるニトロ製剤は狭心症の特効薬として広く使われております。このように NO には血管において重要な役割を果たしているわけですが、その後の研究で NO はパーキンソン病の発症にも関係していることがわかってきました。しかし NO がどのようにパーキンソン病の発症に関わるのかは不明であり、また NO がパーキンソン病を治す方向に働くのか悪くする方向に働くのかも研究者によって異なる結果が出ていました。

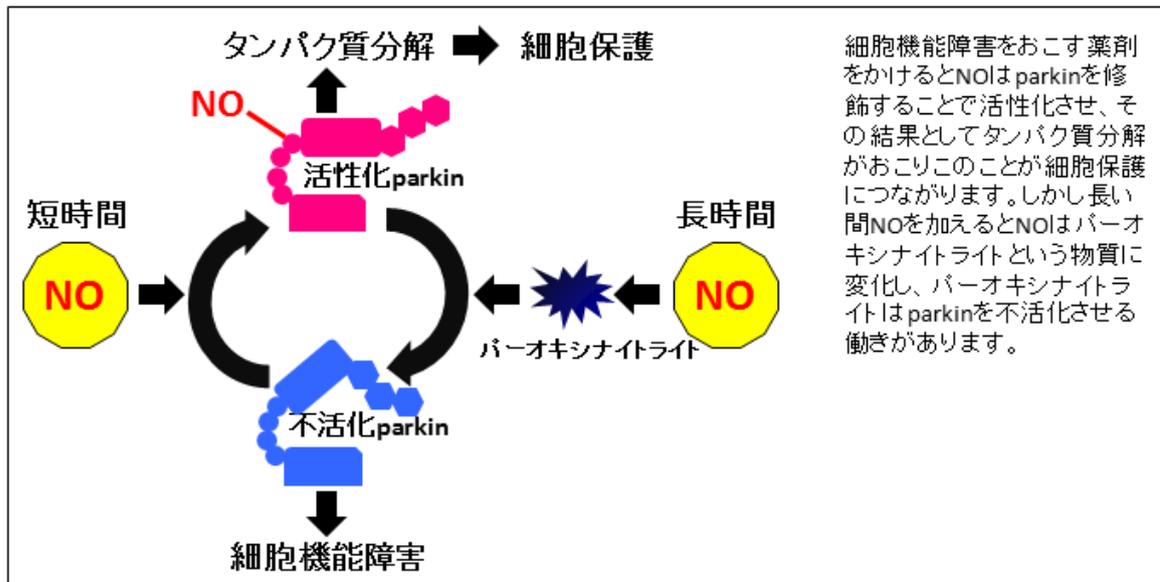
今回、小澤准教授らの研究グループは、NO が parkin を修飾することにより parkin を活性化し、その結果、細胞機能障害を防いでいることを見いだしました。さらに NO はこの作用以外に、細胞機能障害を増悪させる別のメカニズムが存在していることを証明しました。

### <研究概要>

まず NO を発生させる薬剤を添加して NO が家族性パーキンソン病の原因タンパク質 parkin を活性化させることを示しました。次に parkin を構成するアミノ酸を人工的に一つだけ別のアミノ酸に置換する方法を用いて、parkin のどのアミノ酸が NO に修飾されているかを調べ、323 番目のアミノ酸が NO に修飾されていることを発見しました。次にこの変異 parkin は NO により活性化されないことを示し、このことより 323 番目のアミノ酸を NO が修飾することが、NO による parkin の活性化のメカニズムであることがわかりました。この結果により、NO がどのようなメカニズムによりパーキンソン病の発症に関係しているのかが解明されました。



最後に長時間 NO を添加し続けると、parkin の活性が低下してくることを示し、これは NO がパーオキシナイトライトという物質に変化することによるためであることを発見しました。この parkin の不活性化は正常の parkin でも変異 parkin でも見られましたので、323 番目のアミノ酸は直接関与していないことがわかりました。この結果、NO は parkin の 323 番目のアミノ酸であるシステインを修飾することで parkin を活性化させ細胞保護に働いているのに加え、パーオキシナイトライトに変化することで parkin を不活化し細胞機能障害を起こしていることがわかりました。



### <今後の展望>

NO がパーキンソン病の発症に関わっていることは昔から示唆されてきましたが、そのメカニズムに関しては明らかではありませんでした。今回我々はそのメカニズムの一端を明らかにし、NO がパーキンソン病において発症を抑えるのと促進する両方に働いていることを解明しました。この NO の 2 つの作用は異なるメカニズムによっておこっており、NO の細胞保護に働く作用だけをおこす薬を開発できれば、新しいパーキンソン病治療薬になることが期待されます。

### <用語説明>

**一酸化窒素(NO):**一酸化窒素(いっさんかちっそ、nitric oxide)は窒素と酸素からなる無機化合物です。一酸化窒素は血管を弛緩させる活性を持つことが明らかとなり、この発見は 1980 年代において驚くべき発見として迎えられ、1992 年の「サイエンス」誌で「今年の分子」として取り上げられました。1998 年のノーベル生理学・医学賞は一酸化窒素のシグナル機能の発見によりムラド博士、ファーチゴット博士とイグナロ博士に授与されています。

**Parkin:** parkin は常染色体性劣性遺伝性若年性パーキンソニズム (AR-JP) という家族性パーキンソン病の原因タンパク質として同定されました。Parkin は異常なタンパク質を分解する働きがあり、この活性がなくなるとパーキンソン病を発症すると考えられています。

**アミノ酸:** 生体のタンパク質の構成ユニット。生物を構成するタンパク質はすべてアミノ酸が鎖状につながったものです。どのアミノ酸がどの順番でつながるかは遺伝子によって決まります。

<論文名>

**S-nitrosylation regulates mitochondrial quality control via activation of parkin.**

(一酸化窒素は parkin の活性化を通してミトコンドリアの品質管理を制御している。)

『**Scientific Reports**』(2013年7月16日号)掲載

<研究グループ一覧>

小澤 健太郎(准教授・薬理学講座・筆頭著者/連絡先代表著者)

小松原 晃(大学院生・薬理学講座)

川舟 広徒(大学院生・薬理学講座)

辻 優一(学部学生・薬理学講座)

趙 晶(研究生・薬理学講座)

京谷 陽司(助教・薬理学講座)

吉栖 正典(教授・薬理学講座)

京都大学大学院医学研究科

澤田 知世(研究生・臨床神経学)

高橋 良輔(教授・臨床神経学)

三重大学大学院医学系研究科

西村 有平(講師・薬理ゲノミクス)

田中 利男(教授・薬理ゲノミクス)