

2021年5月26日

新潟大学
日本医療研究開発機構

ミトコンドリア DNA の細胞質への漏出が パーキンソン病モデルにおける神経変性に関与

新潟大学脳研究所脳病態解析分野の松井秀彰教授、同研究所病理学分野の柿田明美教授、同研究所脳神経内科学分野 兼 同研究所所長の小野寺理教授らの研究グループは、ミトコンドリア DNA^(※1) が細胞質に漏出することで炎症反応や細胞死、神経変性が惹起されていることを培養細胞や小型魚類などの様々なパーキンソン病モデルで明らかにしました。また、そのミトコンドリア DNA の細胞質漏出のセンサー阻害や細胞質ミトコンドリア DNA の分解促進により、その病的な状態が改善することを見出しました。

このパーキンソン病の新しい病態メカニズムに関する研究成果が、*Nature Communications* 誌に 2021 年 5 月 25 日（日本時間）に掲載されました。

【本研究成果のポイント】

- パーキンソン病の状態を模した培養細胞やゼブラフィッシュでは、ミトコンドリア DNA が細胞質に漏出していることを明らかにした。
- 細胞質に漏出したミトコンドリア DNA のセンサーを阻害することや細胞質ミトコンドリア DNA の分解を促進することにより、炎症反応や神経変性が改善することを示した。
- ヒトパーキンソン病剖検脳でも細胞質に漏出したミトコンドリア DNA やそのセンサーである IFI16^(※2) の蓄積を認めた。

I. 研究の背景

パーキンソン病は運動障害やそれ以外の多彩な症状を呈する神経難病の 1 つであり、未だにその病態には不明な点が多く残されています。パーキンソン病の病態にミトコンドリア機能障害やリソソーム^(※3) 機能障害が関わっていることは以前より示唆されてきましたが、その詳細なメカニズムはわかっていませんでした。

II. 研究の概要・成果

本研究では、リソソーム中の DNase II^(※4) などによる分解から逃れたミトコンドリア由来の細胞質 DNA が、パーキンソン病を模す培養細胞およびゼブラフィッシュにおいて細胞毒性

および神経変性を誘導することを報告しました。培養細胞ではパーキンソン病に関連する遺伝子である PINK1、GBA、または ATP13A2^(※5) の減少は、ミトコンドリア由来の細胞質 DNA の増加を引き起こし、I 型インターフェロン応答^(※6) と細胞死を誘導しました。これらの表現型は、DNA を分解するリソソーム内の DNA 分解酵素である DNase II の過剰発現、またはミトコンドリア DNA のセンサーとして機能する IFI16 の減少によって改善しました。パーキンソン病モデルとして用いられるゼブラフィッシュの 1 つである gba 変異体においても、ヒト DNase II を過剰発現させることにより、その運動障害とドーパミン作動性神経の変性が改善されました。IFI16 およびミトコンドリア由来の細胞質 DNA は、パーキンソン病患者の剖検脳の病変部位において蓄積を認めました。

以上の結果は、ミトコンドリア DNA の細胞質への漏出がパーキンソン病の神経変性の重要な原因となる可能性を示唆しています (図)。

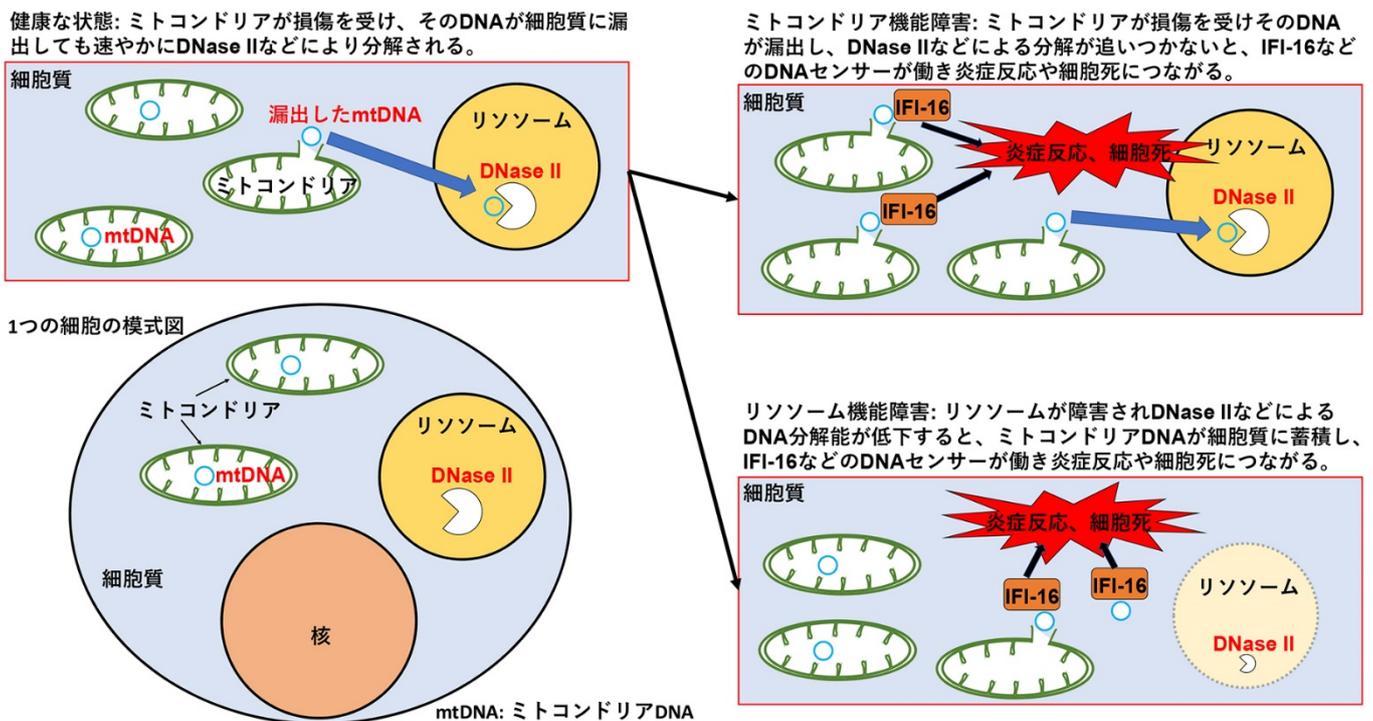


図: 本研究成果から考えられるパーキンソン病の病態仮説

III. 今後の展開

細胞質に漏出したミトコンドリア DNA の分解、あるいはそのミトコンドリア DNA センサーの阻害が、パーキンソン病の治療につながる可能性があります。またパーキンソン病以外の疾患でも同様のメカニズムが存在する可能性があり、引き続き検証を進めます。

IV. 研究成果の公表

これらの研究成果は、2021年5月25日(日本時間)、*Nature Communications* 誌に掲載されました。

論文タイトル: Cytosolic dsDNA of mitochondrial origin induces cytotoxicity and

neurodegeneration in cellular and zebrafish models of Parkinson's disease

著者：Hideaki Matsui, Junko Ito, Noriko Matsui, Tamayo Uechi, Osamu Onodera, and Akiyoshi Kakita

doi: 10.1038/s41467-021-23452-x

V. 本研究への支援

本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）の革新的先端研究開発支援事業（PRIME）「全ライフコースを対象とした個体の機能低下機構の解明」研究開発領域、日本医療研究開発機構（AMED）の脳科学研究戦略推進プログラム事業、JSPS 科研費、公益財団法人科学振興財団、武田薬品工業株式会社の支援を受けて実施しました。

VI. 用語解説

- ※ 1 ミトコンドリア DNA：細胞の中の細胞内小器官であるミトコンドリア内に存在する DNA
- ※ 2 IFI16：外部から細胞に侵入した微生物の DNA を認識するセンサーの役割を果たしていると言われているタンパク質
- ※ 3 リソソーム：細胞の中にある細胞内小器官で様々なものを分解する機能を持つ
- ※ 4 DNase II：DNA を分解する酵素の 1 つでリソソームに存在する
- ※ 5 PINK1、GBA、または ATP13A2：PINK1 や ATP13A2 の変異は家族性パーキンソン病の原因の 1 つであり、GBA の変異はパーキンソン病の危険因子の 1 つである
- ※ 6 I 型インターフェロン応答：IFN α や IFN β を中心とした免疫応答

本件に関するお問い合わせ先

< 研究に関すること >

新潟大学脳研究所脳病態解析分野
教授 松井秀彰（まつい ひであき）
E-mail：hide0729@bri.niigata-u.ac.jp

< 広報担当 >

新潟大学広報室
E-mail：pr-office@adm.niigata-u.ac.jp

< AMED 事業に関すること >

国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）
シーズ開発・研究基盤事業部 革新的先端研究開発課
E-mail：kenkyuk-ask@amed.go.jp