京都大学	博士（　医　　学　）	氏　名	Roberto Gavinio
論文題目	PINK1 and Parkin complementarily protect dopaminergic neurons in vertebrates （ 脊椎動物においてPINK1とParkinは相補的にドーパミン神経を保護する　）		

（論文内容の要旨）

パーキンソン病(PD)は黒質におけるドーパミン産生細胞の選択的な脱落とそれに伴う運動機能障害を特徴としており、2番目に患者の多い神経変性疾患である。これまでヒトのPDを反映する良い脊椎動物のモデルが存在しなかったため、PDの病態発症機構は未だ不明のままである。Parkin と PINK1 は常染色体劣性遺伝性若年性 PD の原因遺伝子である。ショウジョウバエ、あるいはヒトの培養細胞を用いた研究から PINK1 は Parkin の上流に位置し、同じ経路上でミトコンドリアの恒常性を調節することが明らかとなった。この経路はミトコンドリアの機能維持に重要であると考えられてきているが、モデル脊椎動物において実際に Parkin と PINK1 がミトコンドリアの機能維持に重要であるかは示されてこなかった。

本研究はParkinとPINK1を欠損したメダカ(*Oryzias latipes*)及びマウス胎児繊維芽細胞(MEF)を用いて実験を行った。その結果、Parkin と PINK1 を欠損する MEF ではミトコンドリアの機能障害が起こり、アポトーシスが亢進していた。加えて Parkin と PINK1 を欠損するメダカでは加齢に従って選択的なドーパミン産生細胞の脱落と運動機能障害、さらにミトコンドリアの形態異常が観察された。興味深いことに Parkin を欠損する MEF 細胞でのミトコンドリア機能低下は PINK1 の過剰発現により一部回復することが観察された。これらの結果から、脊椎動物において Parkin と PINK1 がミトコンドリアの機能維持に相補的な役割を果たすことが示され、互いに独立した経路を介してミトコンドリアを保護する可能性が示唆された。

（論文審査の結果の要旨）

パーキンソン病(PD)は黒質におけるドパミン細胞の選択的脱落とそれに伴う運動機能障害が特徴であり、ミトコンドリア機能異常が重要な原因の一つと考えられている。Parkin と PINK1 は常染色体劣性遺伝性若年性 PD の原因遺伝子であるが、ショウジョウバエを用いた遺伝学的研究から PINK1 は Parkin の上流に位置し、同じカスケード上でミトコンドリアの恒常性維持、ひいてはドパミン神経の保護に働いていることが明らかとなった。しかしより高等な脊椎動物における両者の相互作用には不明な点が多い。本研究の目的は脊椎動物における、Parkin・PINK1 のミトコンドリア機能維持を中心とした役割と相互作用を明らかにすることである。Parkin と PINK1 を二重欠損したメダカでは Parkin・PINK1 単独欠損ではみられない進行性ドパミン神経脱落と運動機能障害が認められた。またメダカ及びマウス胎児線維芽細胞(MEF)において、Parkin・PINK1 単独欠損に対して、両者の欠損ではより顕著なミトコンドリアの膜電位と複合体 I 活性の低下、及び形態異常を認めた。このことから、脊椎動物においては、Parkin と PINK1 は互いにミトコンドリアの機能維持に相補的な役割を果たし、ドパミン神経保護的に働いていることが推察された。

以上の研究は、パーキンソン病の病態解明に貢献し、将来的な治療法開発に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成２５年４月２４日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日：　　年　　月　　日　以降