



# パーキンソン病の 新しい発症メカニズムを発見 ～水素イオンとカリウムイオンの輸送異常が原因～

英国科学誌 *Nature Communications* (2023年 4月 20日付 電子版)

**Parkinson's disease-associated ATP13A2/PARK9 functions as a lysosomal H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase**

藤井拓人<sup>1,\*</sup>, 永森收志<sup>2</sup>, Pattama Wiriyasermkul<sup>2</sup>, Shizhou Zheng<sup>1</sup>, 矢後  
亜沙佳<sup>1</sup>, 清水貴浩<sup>1</sup>, 田渕圭章<sup>3</sup>, 奥村知之<sup>4</sup>, 藤井努<sup>4</sup>, 竹島浩<sup>5</sup>, 酒井秀紀<sup>1,\*</sup>

(\* : 藤井拓人と酒井秀紀は共同責任著者)

<sup>1</sup>富山大学 学術研究部 薬学・和漢系 薬物生理学研究室

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学 SI医学応用研究センター・臨床検査医学講座

<sup>3</sup>富山大学 研究推進機構研究推進総合支援センター 生命科学先端研究支援ユニット

<sup>4</sup>富山大学 学術研究部 医学系 消化器・腫瘍・総合外科

<sup>5</sup>京都大学 薬学研究科 生体分子認識学分野

# PARK9



- Parkinson disease 9
- パーキンソン病の主要な原因分子の一つ
- パーキンソン病患者で変異(異常)

## H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase

- 水素イオン(H<sup>+</sup>)とカリウムイオン(K<sup>+</sup>)を輸送するタンパク質
- PARK9と胃酸分泌を担う「胃プロトンポンプ」は共にH<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPaseである
- PARK9の機能は消化性潰瘍治療薬で阻害される<sup>②</sup>

# パーキンソン病（神経変性疾患、厚労省の指定難病）

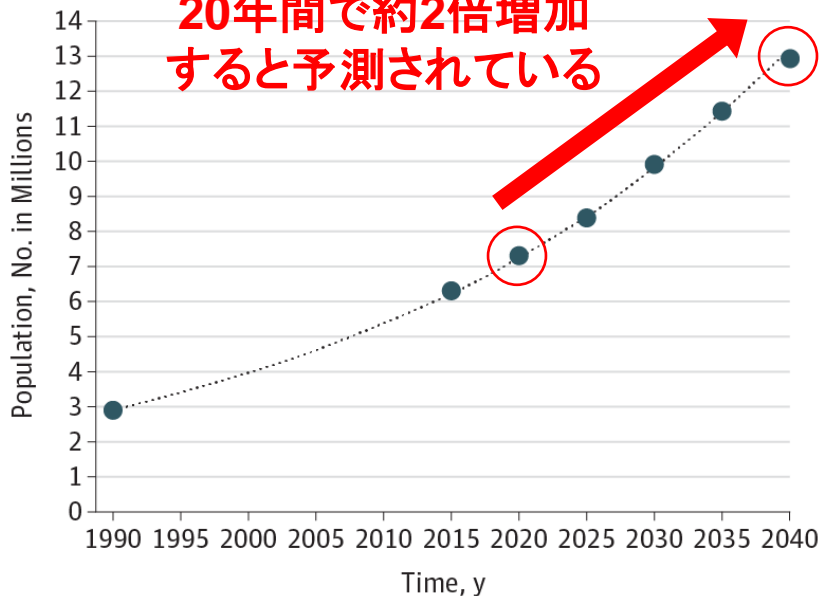
## 【有病率】

日本では、

- ・10万人あたり約150人の割合
- ・60歳以上では10万人に約1,000人

全世界では、  
20年間で約2倍増加  
すると予測されている

全世界のパーキンソン病患者数



日本では超高齢社会により増加率が世界に比べて高くなると予想される

## 【症状】

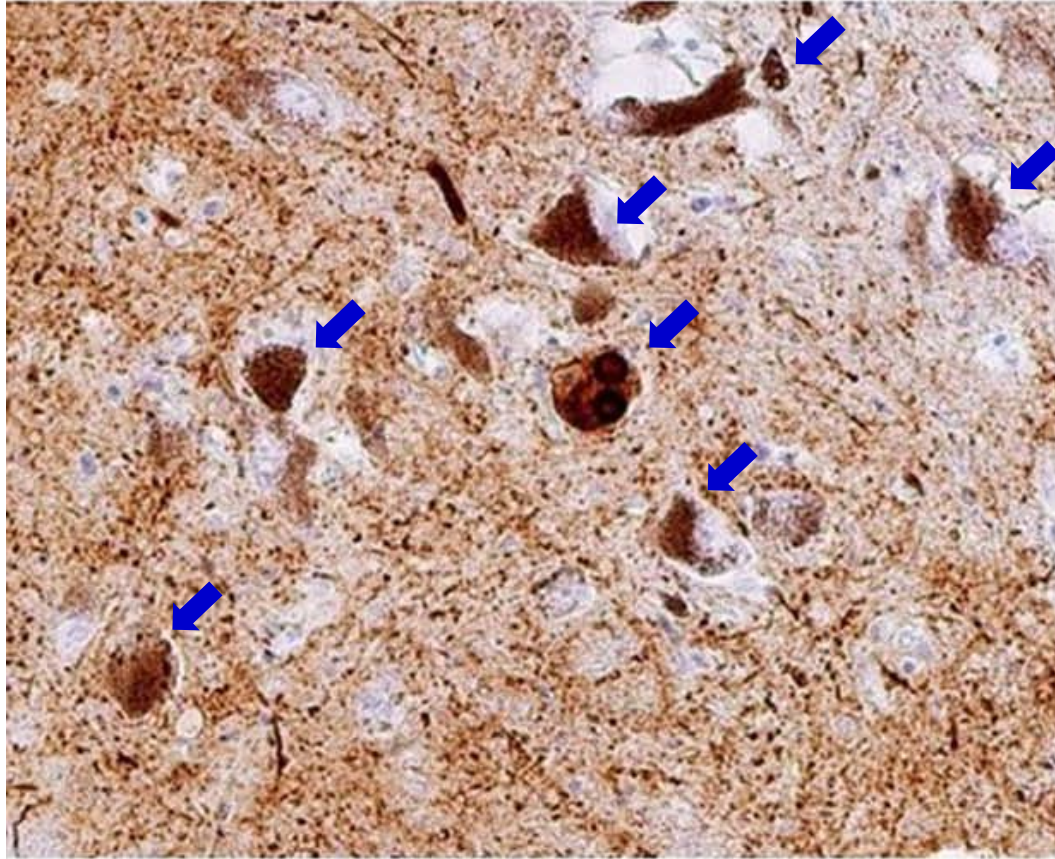
- ・振戦（手足・首が震える）
- ・無動（体の動きが無くなる）
- ・筋固縮（手足がこわばる）
- ・姿勢反射障害（倒れやすい）
- ・進行すると寝たきり

## 【治療薬】

脳内で不足した**神経伝達物質**の「**ドパミン**」を、①**補充する薬剤**（レボドパ）、②**分解を阻害する薬剤**（セレギリン）、③**分泌を促進する薬剤**（アマンタジン）や、④**ドパミンアゴニスト**などが使用されている。

➡対症療法が主であり、  
根本的治療薬はない

# 「 $\alpha$ -シヌクレイン」



Menšíková et al., Nature (2022)

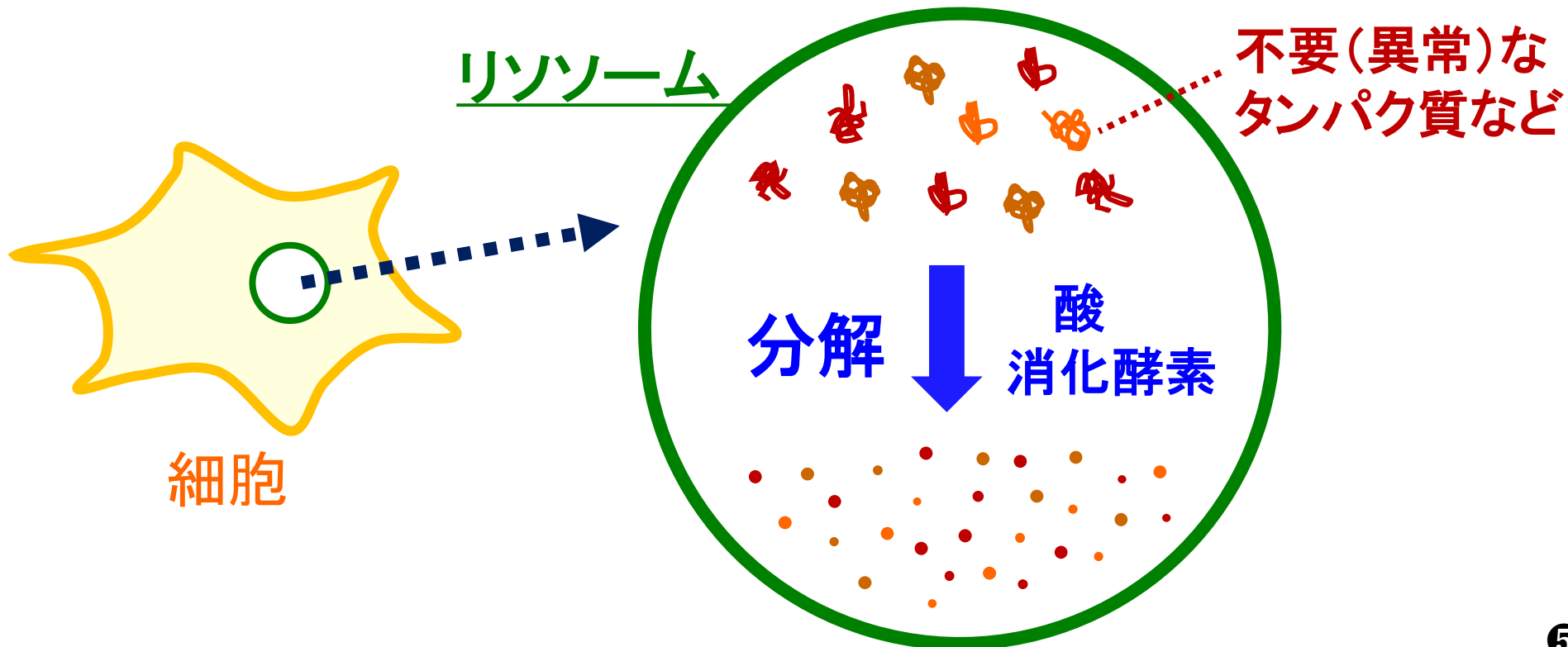
パーキンソン病患者の脳では、病原タンパク質である「 $\alpha$ -シヌクレイン」が「ゴミ」のように異常に蓄積することで、ドパミン神経細胞が死に至ると考えられている。④

# 「リソソーム」

細胞内外から運ばれてきた**不要な分子**(異常タンパク質など)を**分解**する細胞内小器官。

分解するための様々な**消化酵素**がリソソーム内に含まれている。

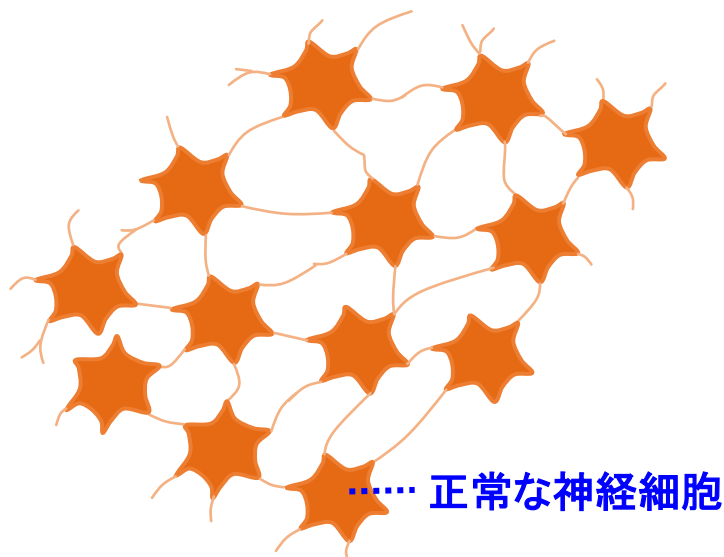
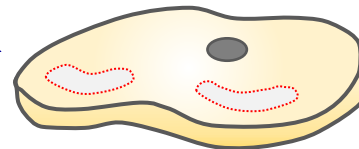
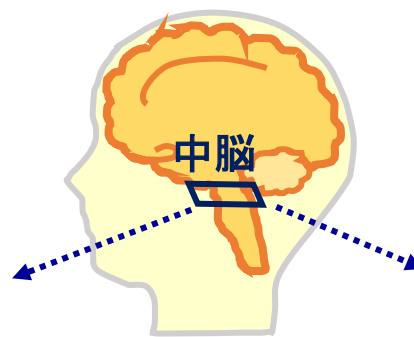
## ～細胞内の「ゴミ処理場」～



# 正常

# パーキンソン病

黒質  
運動に関わる  
ドーパミン神経  
が多く存在

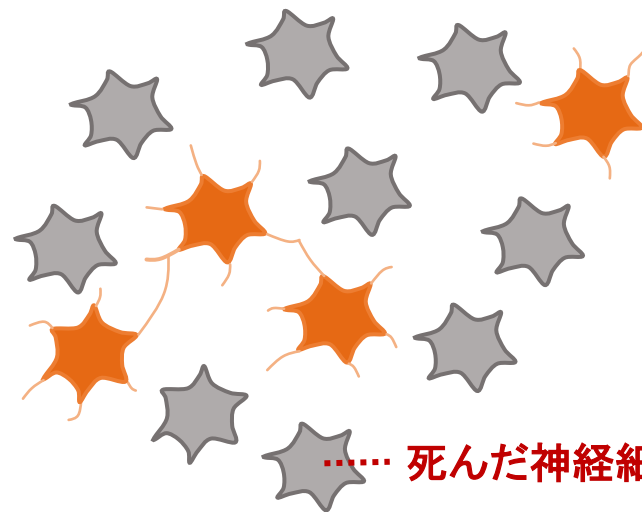


..... 正常な神経細胞

ドーパミン神経細胞が  
正常に機能している



運動機能は正常



..... 死んだ神経細胞

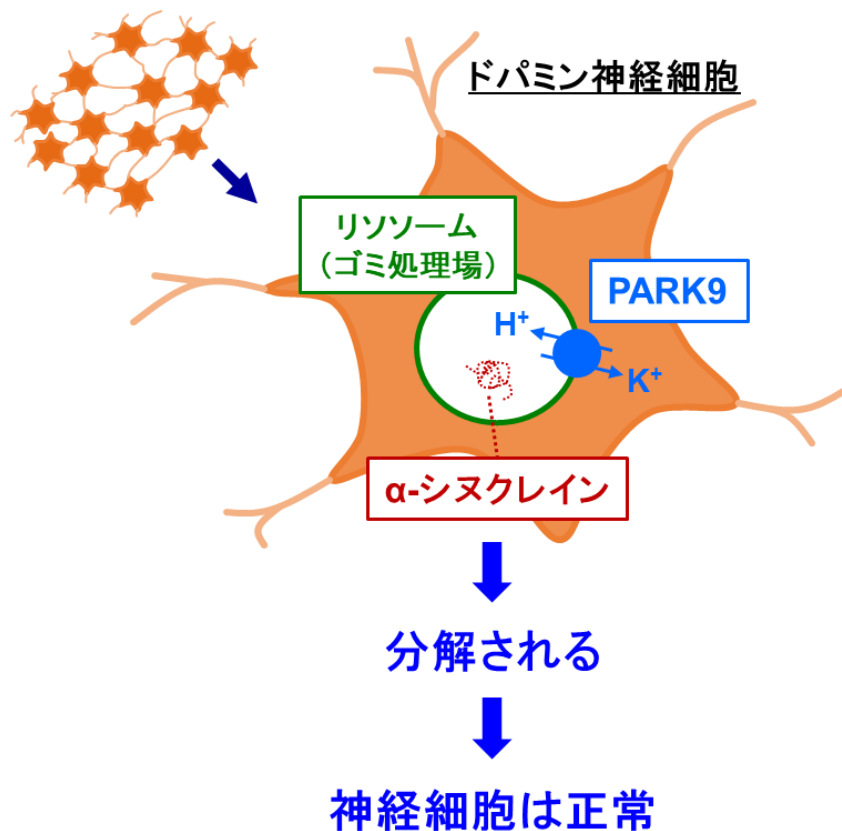
ドーパミン神経細胞が死ぬことで  
シグナル伝達が不全となる



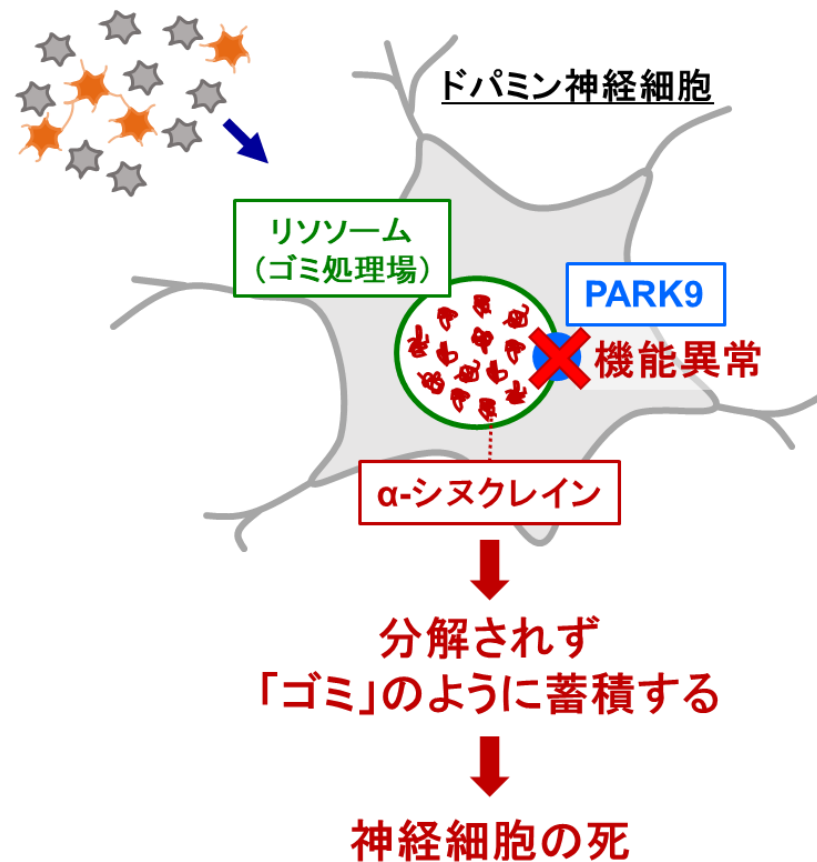
運動機能の障害  
(手足が震える・こわばる等)

# 本研究成果のポイント

## 正常時



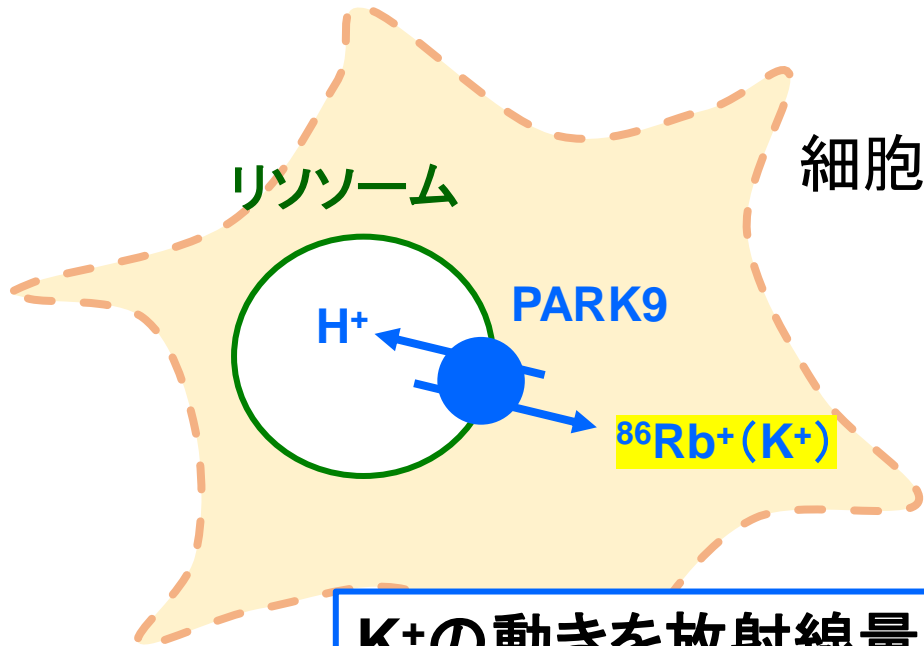
## パーキンソン病



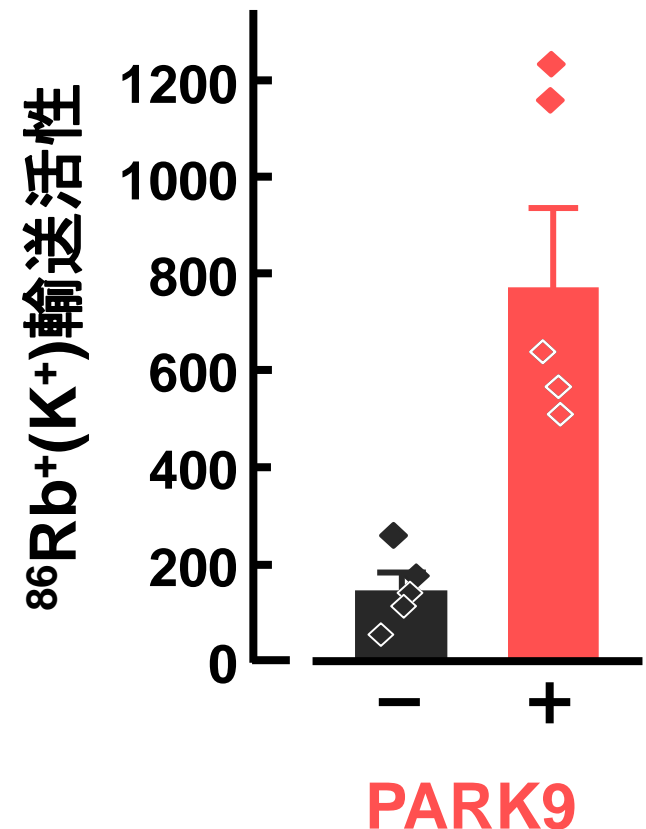
- ▶ PARK9が、水素イオン(H<sup>+</sup>)とカリウムイオン(K<sup>+</sup>)を輸送するタンパク質であることを発見した。
- ▶ PARK9によるH<sup>+</sup>とK<sup>+</sup>の輸送異常が、α-シヌクレインの細胞内蓄積に関与することを突き止めた。
- ▶ パーキンソン病の発症機構や治療方法の解明に向け、新たな道を開くことが期待できる。

# PARK9による カリウムイオン(K<sup>+</sup>) の輸送

細胞内のリソソームでの輸送を測る  
→ 表面の細胞膜だけを破く

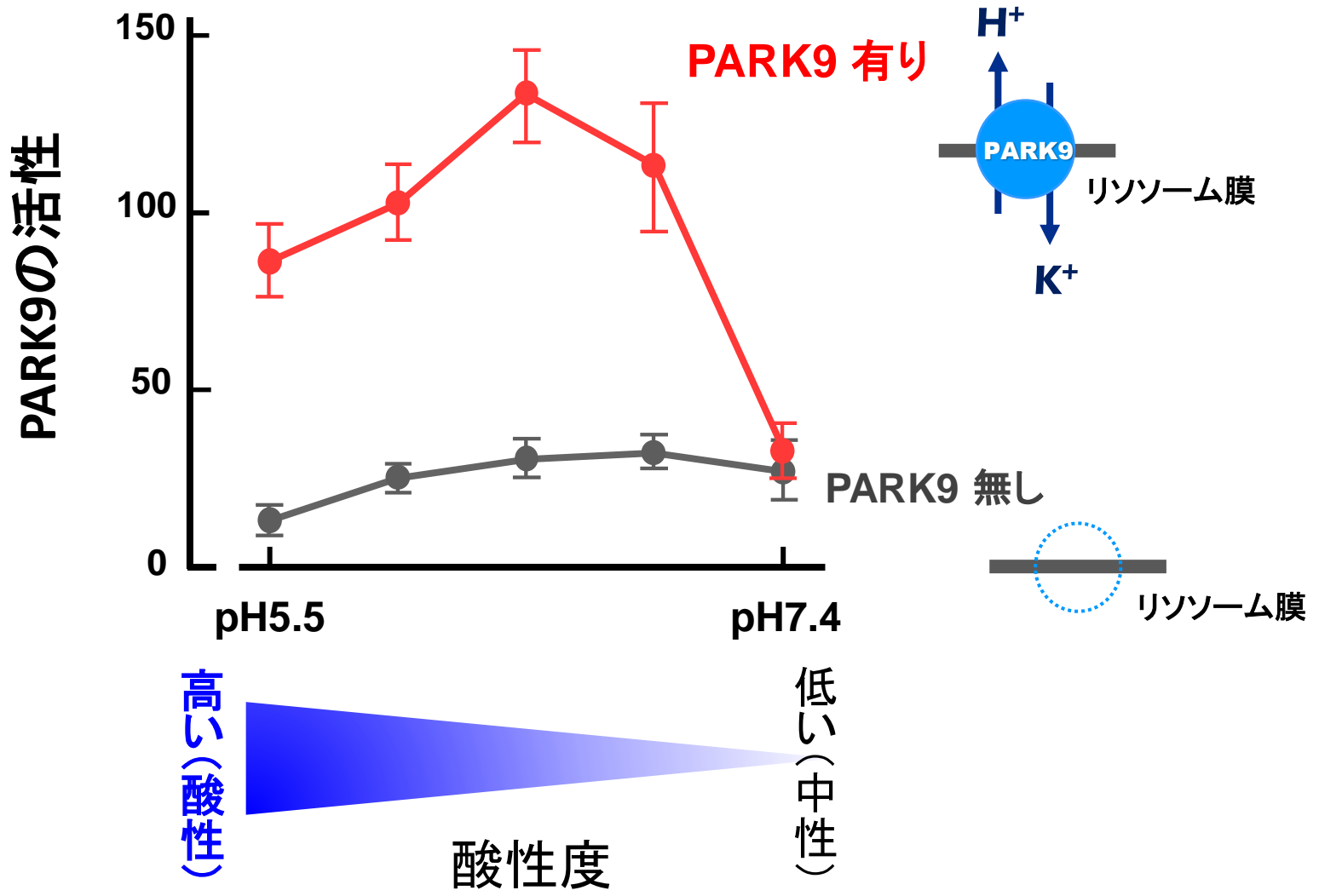


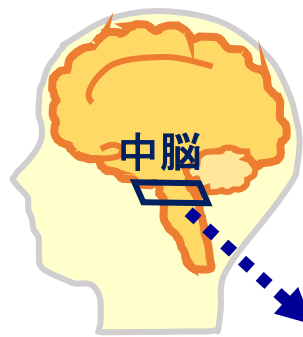
K<sup>+</sup>の動きを放射線量を測って調べる





# PARK9による 水素イオン(H<sup>+</sup>) の輸送





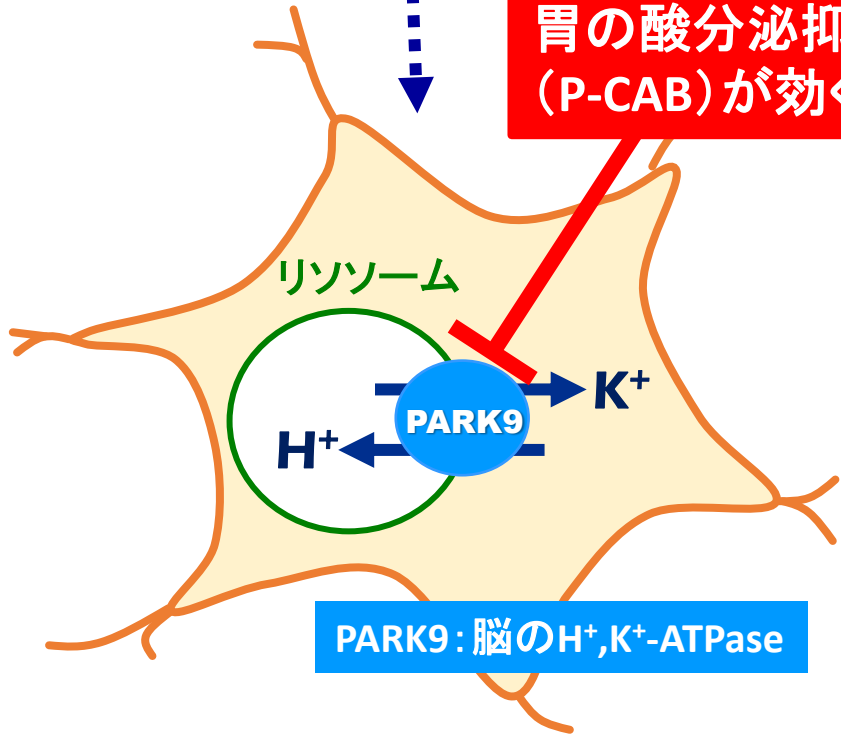
脳

中脳



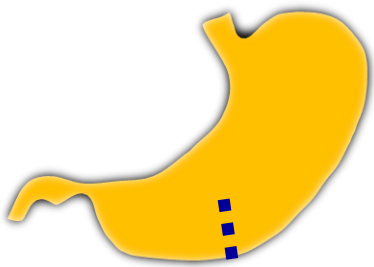
黒質

胃の酸分泌抑制剤 (P-CAB) が効く！



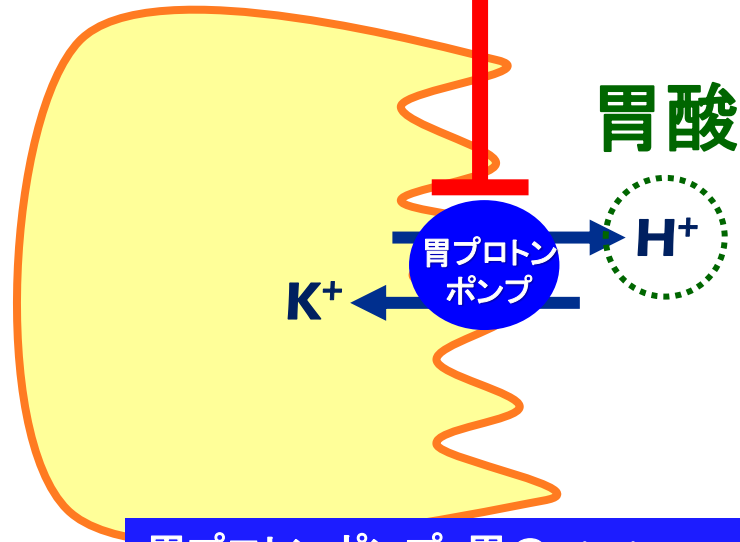
PARK9: 脳のH<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase

ドパミン神経細胞



胃

酸分泌抑制剤 (P-CAB)  
消化性潰瘍治療薬

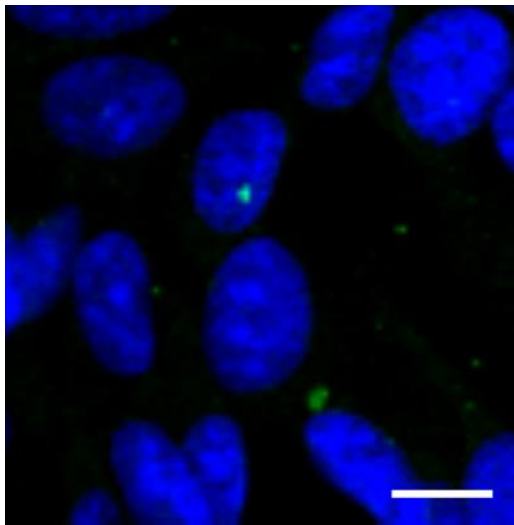


胃プロトンポンプ: 胃のH<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase

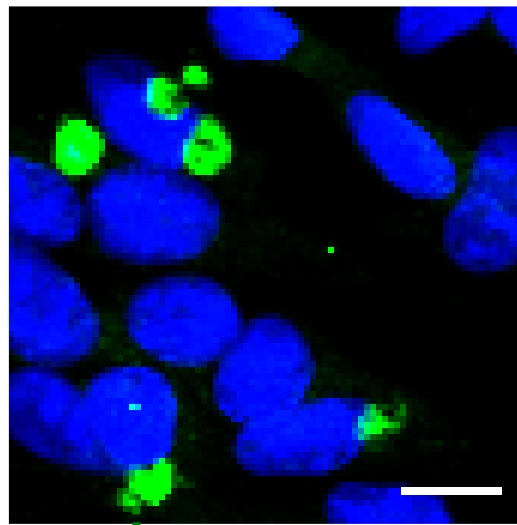
胃酸分泌細胞

# P-CABでPARK9を阻害すると $\alpha$ -シヌクレインの蓄積が引き起こされる

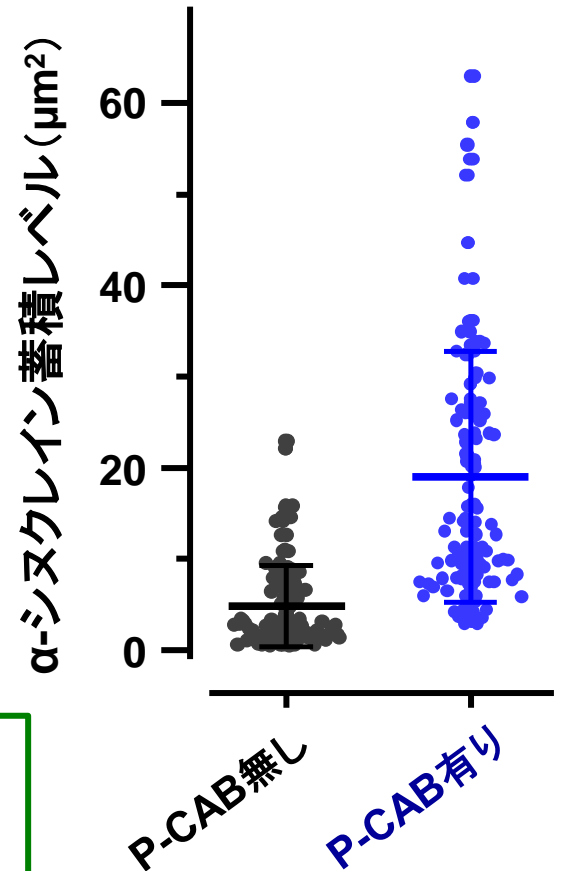
P-CAB無し



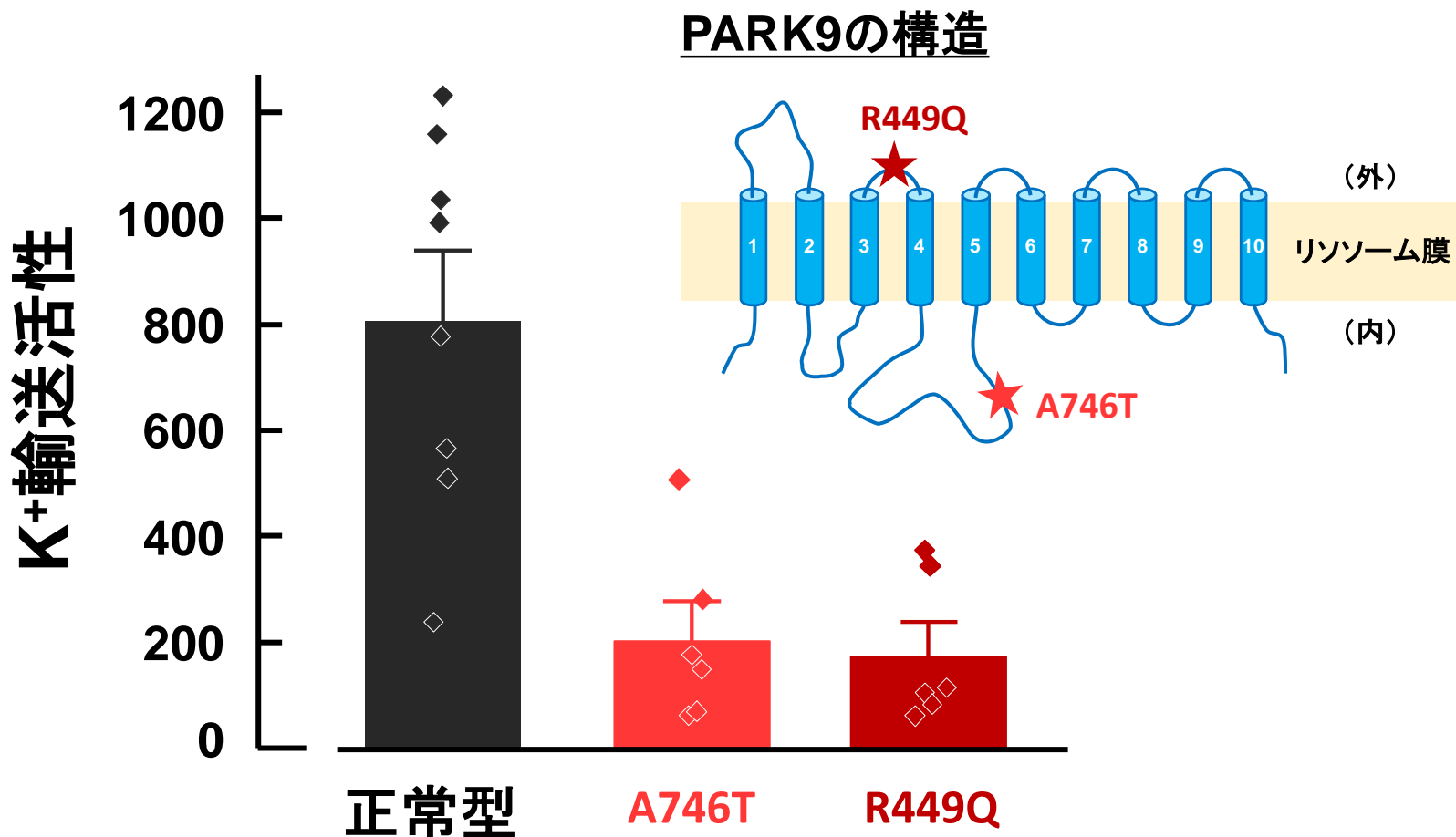
P-CAB有り



$\alpha$ -シヌクレインが「ゴミ」のように蓄積される様子を緑色蛍光を用いて観察



# パーキンソン病患者のPARK9の変異によりイオン輸送機能が低下する



パーキンソン病患者に  
みられる変異型