

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		線虫をモデル動物としたパーキンソン病原因遺伝子の解析			
研究テーマ (欧文) AZ		Analysis of Parkinson' s disease gene using nematode as a model animal			
研究氏 代表名 者	カナ CC	姓)	名)	研究期間 B	2008～ 2009年
	漢字 CB	久本	直毅	報告年度 YR	2010年
	ローマ字 CZ	Hisamoto	Naoki	研究機関名	名古屋大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		名古屋大学大学院理学研究科・准教授			
<p>概要 EA (600字～800字程度にまとめてください。)</p> <p>ROCO ファミリーキナーゼ LRRK は線虫からヒトまで種を越えて保存されており、そのひとつであるヒト LRRK2/PARK8 は家族性および孤発性パーキンソン病の原因遺伝子として知られている。しかし LRRK2 の機能や、その周辺で機能する因子については不明の点が多い。我々はヒト LRRK2 の結合因子として、ユビキチンリガーゼ CHIP の抑制因子 BAG-2 とシャペロン因子 Hsc70 を同定した。一方、線虫 <i>C. elegans</i> をモデル動物とした検証により、BAG-2 の線虫ホモログ UNC-23 が LRRK2 の線虫ホモログ LRK-1 と遺伝学的に同じ経路で、シナプス小胞タンパク質の極性的な局在を制御していることを見いだした。さらに、<i>unc-23</i> 変異体で見られる局在異常の表現型は CHIP の線虫ホモログ CHN-1 の欠損変異および Hsc70 の線虫ホモログ HSP-1 の点変異により抑圧された。</p> <p>UNC-23/HSP-1/CHN-1 複合体による LRK-1 の制御メカニズムを明らかにするために、線虫の内在性の LRK-1 について抗 LRK-1 抗体を用いて検討した。その結果、<i>unc-23</i> 変異体において LRK-1 蛋白質の見かけの分子量が低下していることを見出した。さらに LRK-1 の細胞内での局在を調べたところ、<i>unc-23</i> 変異体では LRK-1 のゴルジ体への局在が減少していた。これらの表現型はいずれも <i>chn-1</i> 変異および <i>hsp-1</i> 変異によってそれぞれ抑圧されたことから、上記の変化は HSP-1/CHN-1 依存的に生じていると考えられる。以上のことから、UNC-23-HSP-1-CHN-1 複合体は LRK-1 タンパク質をおそらく部分分解してその細胞内局在を制御することにより、シナプス小胞タンパク質の局在を制御していると考えられる。</p> <p>現在まだ実験を継続中であり、更なる解析を行うことより BAG2/UNC-23 による LRRK2/LRK-1 の制御機構について明らかにしたいと考えている。</p>					
キーワード FA	パーキンソン病	<i>C. elegans</i>	モデル生物		

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA									
研究機関番号 AC					シート番号									

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	

欧文概要 EZ

ROCO family kinase LRRK is conserved among multicellular organisms. The LRRK2 protein belongs to LRRK and the *LRRK2/PARK8* gene has been recently identified as a causative gene for autosomal dominant Parkinson's disease. However, functions of LRRK2 and factors associated with LRRK2 are not well known. We identified BAG-2, repressor of ubiquitin-ligase CHIP, and Hsc70 as LRRK2 interacting proteins. We also found that UNC-23, a *C. elegans* homologue of BAG-2, regulates polarity of synaptic vesicle (SV) protein localizations similar to LRK-1, a *C. elegans* homologue of LRRK2. Furthermore, the SNB-1 mislocalization phenotype in *unc-23* mutant was suppressed by *chn-1* or *hsp-1* mutation. To further understand the relationship between UNC-23 and LRK-1, we determined endogenous LRK-1 protein using anti-LRK-1 antibody. We found that LRK-1 protein was modified in *unc-23* mutant. In addition, localization of LRK-1 protein at Golgi apparatus was decreased in *unc-23* mutant. These phenotypes were cancelled by *chn-1* mutation and *hsp-1* mutation, respectively. Thus, we speculate that UNC-23-HSP-1-CHN-1 complex regulate the localization of SV proteins by regulating the modification of LRK-1 protein in *C. elegans*.