遺伝性パーキンソン病モデルから孤発性パーキンソン病の病態に迫る

遺伝的要因

原因遺伝子産物の機能解析

酸化ストレスの負荷

環境的要因

PARK 1,4 (*α-synuclein*)

PARK 2 (*Parkin*)

PARK 6 (*PINK1*) ― ミトコンドリア

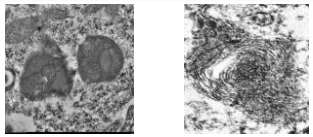
PARK 9 (*ATP13A2*) ― リソソーム

CHCHD2 新規遺伝子の同定

Neurotoxins
(MPTP, Rotenone,
6-OHDA, Paraquat)

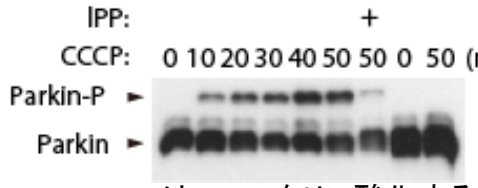
活性酸素(ROS)の増大

凝集体形成、ミトコンドリアクリアランス障害



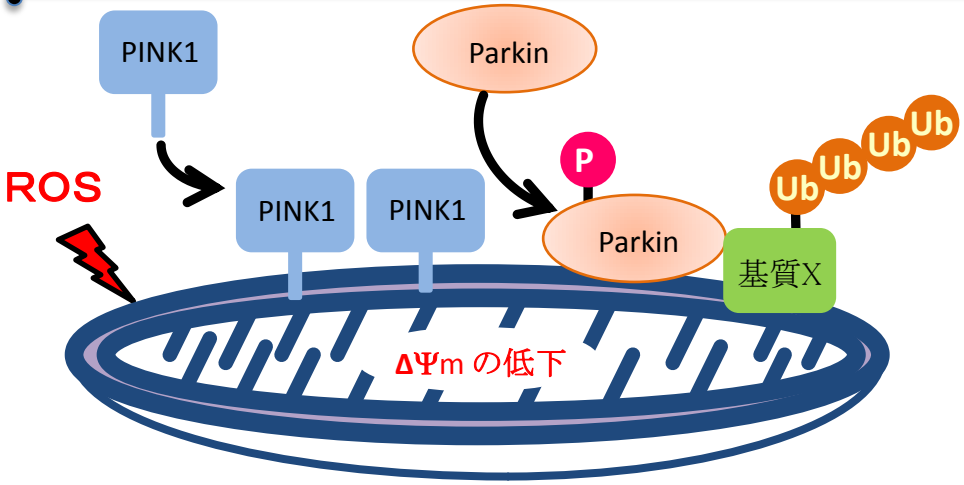
(ATP13A2ノックアウト細胞の凝集体)

Neuronal Death



(PINK1はParkinをリン酸化する)

ミトコンドリア品質管理の破綻による異常ミトコンドリアの蓄積が病態の一因である



＜PINK1とParkin はミトコンドリアの分解に関与＞

ROS産生よる異常ミトコンドリアの発生

↓

クリアランス (細胞保護的)

↓

PINK1とParkinの機能不全 (変異導入)

↓

ミトコンドリア除去機構の破綻 (品質管理不全)

↓

異常ミトコンドリアが蓄積し細胞死を誘導