

## 総合研究奨励賞 (結城賞)



村田 等

## 略 歴

昭和55年8月14日生

平成15年3月 岡山大学工学部生物機能工学科卒業

平成20年3月 岡山大学大学院自然科学研究科修了

平成20年4月 岡山大学医学部客員研究員

平成20年5月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科細胞生物学分野  
特任助教

平成22年1月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科細胞生物学分野助教  
現在に至る

## 研究論文内容要旨

*PINK1*はパーキンソン病原因遺伝子の1つで、主にミトコンドリアに局在するリン酸化酵素をコードしている。*PINK1*の細胞内での機能を明らかにすることは、パーキンソン病の発症メカニズムを理解するうえで重要である。最近、*PINK1*が他のパーキンソン病原因遺伝子産物であるParkinと協調して働き、細胞内の損傷を受けたミトコンドリアの除去（マイトファジー）に関与することが報告された。この過程において損傷ミトコンドリア上で*PINK1*が安定化することがマイトファジーの誘導に必要であるが、どのような機構で*PINK1*が安定化するのはわかっていなかった。

我々は*PINK1*の結合タンパク質の解析からこの謎に取り組み、*PINK1*の新規結合タンパク質としてSARM1を同定した。SARM1はTIRドメインをもつToll-like receptor (TLR) アダプタータンパク質の1つでミトコンドリア上に局在する。SARM1はE3ユビキチンリガーゼTRAF6の結合サイトをもっており、*PINK1*とTRAF6の結合を媒介する役割をもっていた。TRAF6は*PINK1*の433番目のリジンを紹介してK63鎖型のユビキチン化修飾を行い、このユビキチン化が*PINK1*のミトコンドリア上での安定化に必要であった。家族性パーキンソン病患者でみられる*PINK1*変異体では*PINK1*のユビキチン化が減少していた。ドミナントネガティブ体やsiRNAを用いたSARM1、TRAF6の発現抑制によって*PINK1*の安定化は抑制され、マイトファジーの誘導も減少した。これらの結果からSARM1、TRAF6を紹介した*PINK1*のユビキチン化が*PINK1*の損傷ミトコンドリア上での安定化に必要であり、この機構の破綻がパーキンソン病発症の一因になることが示唆された。