

ミトコンドリア機能調節因子としての DJ-1 の機能

生命科学院 環境応答統御科学分野

石杜 周子

【背景】

DJ-1 は転写調節やシャペロン作用を介した抗酸化ストレス活性を有する多機能タンパク質であり、家族性パーキンソン病原因遺伝子 *PARK7* として同定されて以来、脳神経変性疾患との関連が注目されている。パーキンソン病の原因遺伝子の中にはミトコンドリアに影響すると考えられているものがあり、DJ-1 もその一つである。ミトコンドリアの機能低下により産生する活性酸素は疾患の発症原因になると考えられているが、これには呼吸鎖複合体の一つである complex I が主に関与するため、complex I 機能障害とそれにより誘発される酸化ストレスがパーキンソン病発症の機構解明に重要だと考えられる。DJ-1 は酸化ストレス時にミトコンドリアに集まり細胞死抑制に働くという報告があり、ミトコンドリア内局在についても議論の最中である。DJ-1 とミトコンドリア機能との関連を明らかにするため、complex I 制御の可能性に着目し実験を行なった。

【結果】

DJ-1 をノックダウンした細胞 (293TREx-shDJ-1 cell line) を用い、complex I 酵素活性を測定したところ、活性が低下していた。同様の細胞に complex I 阻害剤である rotenone を処理後、MTT アッセイにより細胞生存率を測定したところ、DJ-1 ノックダウン細胞の生存率は rotenone 処理後に低下していた。これらの結果から DJ-1 は complex I を正に制御しているのではないかと考えられた。これに対し DJ-1 ノックアウトマウスの線維芽細胞における complex I 酵素活性は、野生型に比べ大幅に増加していた。これを受け、より生細胞内の活性を反映した測定法として、ミトコンドリア膜電位の測定を行なった。その結果、ノックダウン・ノックアウト細胞とも膜電位が低下しており、complex 阻害剤に対する感受性も増加していることから、DJ-1 はミトコンドリア活性を正に制御している可能性が示唆された。

また今回、ミトコンドリア内における DJ-1 の局在の可能性、DJ-1 と complex I subunit との結合も示された。

【まとめ】

DJ-1 はミトコンドリア内あるいは膜上で機能し、complex I 活性を正に制御している可能性が示された。今後はこのメカニズムを明らかにするため、呼吸鎖複合体のアセンブリに関わることで間接的にミトコンドリアの形態や活性に影響する可能性も視野に入れ、検討していく必要がある。