

## 27L-pm06

DJ-1 の機能喪失による神経細胞障害における DNA topoisomerase I の関与

○南雲 昭人<sup>1</sup>, 渡邊 雅紀<sup>1</sup>, 中島 隆良<sup>1</sup>, 手塚 雅勝<sup>1</sup>(<sup>1</sup>日本大薬)

【目的】家族性パーキンソン病の原因タンパク質として同定された DJ-1 は、近年、核酸結合タンパク質である PSF および NonO と複合体を形成することが報告された。PSF および NonO は、DNA topoisomerase I (Topo I) の活性を正に制御するタンパク質である。我々は、DJ-1 が Topo I の活性を負に制御するタンパク質であることを明らかにした。このことは、DJ-1 の変異によってその機能が喪失すると、Topo I の活性が亢進することを示唆している。本研究では、Topo I の活性の変化が神経細胞の生存に影響を及ぼすかを検討するとともに、DJ-1 の機能との関連について解析した。

【方法】Topo I の活性は、pUC19 を基質として supercoiled form から relaxed form への変換を指標として行った。細胞毒性の評価は、LDH assay により行った。

【結果・考察】Topo I を過剰発現させた Neuro2a 細胞では、細胞障害性が確認された。この細胞障害性は、DJ-1 を共発現することで抑制された。家族性パーキンソン病患者で認められている DJ-1 L166P 変異体で同様の解析をした結果、Topo I 活性の抑制作用および Topo I の過剰発現による細胞毒性を抑制する効果は認められなかった。Neuro2a 細胞の DJ-1 タンパク質をノックダウンすると、細胞死が引き起こされることがわかった。またこの時、Topo I の活性は顕著に増強していた。さらに DJ-1 をノックダウンした細胞に Topo I siRNA あるいは Topo I 阻害剤である Camptothecin を作用させると、細胞死は抑制された。これらのことから Topo I 活性を負に調節する機能を喪失することが、パーキンソン病発症の一因となる可能性が示唆された。従って、Topo I はパーキンソン病治療における新たな標的タンパク質であると考えられる。