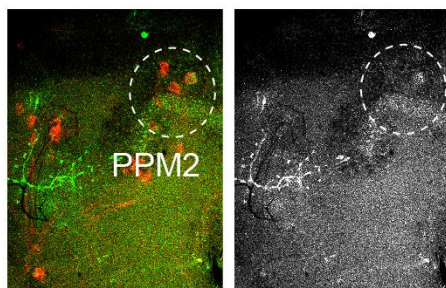


図1 ショウジョウバエの羽を利用したスクリーニング

羽の表現型は、Notch(切り込みが入ること)シグナルの名前の由来となっており、またDeltaの発現量と相関がある。

(A)で適量のDeltaを羽で発現させたところ、羽は正常に発生した。この条件下、LRRK2変異体(B)、NEURL4(C)、HERC2(D)と一緒に発現すると羽の縁が欠けた(矢頭◄)。

この実験結果から、LRRK2とその結合分子が共にDeltaの量(変動)蓄積させ、Notchシグナルを阻害することが分かった。



Notch 活性 /
ドーパミン神経

Notch 活性

図2 成熟ドーパミン神経でのNotchシグナルの活性化

(左) 高温にするとドーパミン神経(赤)の興奮が起こるように遺伝子操作したハエで、Notchシグナルの活性化を蛍光シグナル(緑)として可視化できるようにした。

(右) PPM2と呼ばれる部位(破線の円内)のドーパミン神経の興奮後、Notchシグナル活性の上昇が観察された。明るさはNotchシグナルの活性度合を示す。

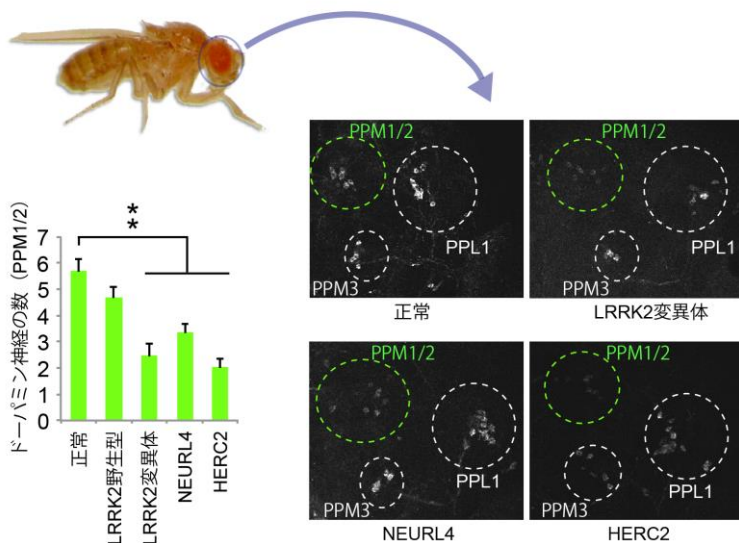


図3 正常と変異体でのドーパミン神経の数の比較

LRRK2変異体によるNotchシグナルの抑制が、ドーパミン神経変性を引き起こした。LRRK2変異体、NEURL4、HERC2の成虫脳ドーパミン神経（破線の円内の神経）での発現は、加齢依存的な神経変性をもたらす。これは、LRRK2、NEURL4、HERC2の働きによりDeltaが過剰に蓄積するためと考えられる。** $p < 0.01$

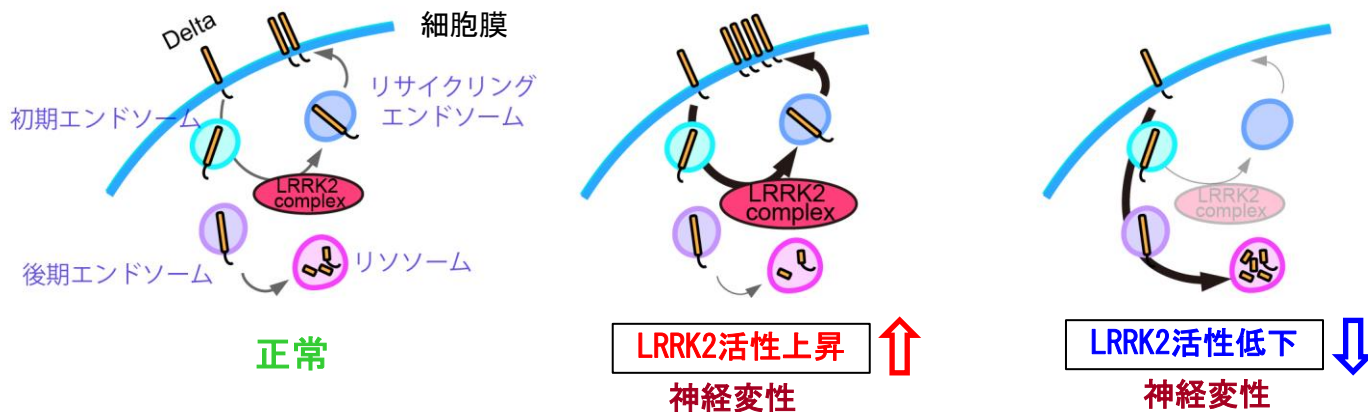


図4 今回明らかになったLRRK2変異体、HERC2、NEURL4がNotchシグナルを抑制する仕組み

(左) 細胞膜タンパク質であるDeltaは、細胞膜から細胞内に取り込まれ、通常はバランスよく2つの経路を辿る。一つは、初期エンドソーム→後期エンドソーム→リソソーム経路で、最終地点であるリソソームで分解される。他方は、初期エンドソーム→リサイクリングエンドソーム→細胞膜の順で経路して細胞膜に戻る。HERC2、NEURL4は、LRRK2と複合体 (LRRK2 complex) を形成して、Deltaを細胞膜へ戻すよう働く。

(中央) LRRK2にパーキンソン病変異が入るとリサイクリングが過剰になり、細胞膜にDeltaが蓄積して、Notchシグナルが阻害される。その結果、神経変性が起こる。

(右) LRRK2の活性が低下すると、Deltaがリソソームで過剰に分解される。その結果、Notchシグナルの活性が過剰になる。Notchシグナル過剰も神経変性を起こすため、両経路のバランスが重要であると考えられる。