

## 遺伝性パーキンソン病の集学的研究 ~分子遺伝学的アプローチからの解明を目指す~

西岡健弥 李元哲 船山学

### はじめに

現在本邦には 10 万人あたり 100~150 人のパーキンソン病の患者が存在し、さらにその類縁疾患であるパーキンソン症候群を含めると、より多くの患者が存在するであろう。また、世界トップクラスの平均寿命（男性 79.44 歳、女性 85.90 歳）と老年人口の増加（65 歳以上の人口 24.1%）に伴い、その症例数も増え続けていることが予想されている。

パーキンソン病は神経疾患の中でも比較的治療方法の多い疾患であり、数十種類の内服薬は保険認定されており、脳深部刺激療法、リハビリテーション等、総合的、包括的治療が押し進められている。一方、根本的な疾患の理解とより良い治療法の開発は、これからもまだまだ望まれる分野である。

私達の研究グループでは、パーキンソン病の遺伝子ならびにその分子生物学的な発症メカニズムを追求することをミッションとしている。パーキンソン病の患者内には、家族内発症者を含む遺伝性パーキンソン病と、それらを含まない孤発型パーキンソン病に分けられる。遺伝性パーキンソン病は約 5-10% 程度であり、頻度としては決して多くはないが、原因遺伝子を比較的同定しやすい疾患群である。現在まで遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子として約 18 種類同定されている。その中でも、*α-synuclein*、*parkin*、*LRRK2* は頻度も多く、代表的な変異として知られている。これらの遺伝子の発現や欠損に注目することにより、より具体的な病像を理解することができる。またこれらの疾患モデルは孤発型 PD の病態解明の上で有力な手法となっている。

私達の研究室には日本国内のみならず世界各国から集められたパーキンソン病並びにその関連疾患の遺伝子は約 3000 検体を超え、日々集積は続けられている。この DNA バンクを用いることにより、数々の新しい発見を行ってきた。

### ***SNCA; alpha-synuclein (PARK1)***

*α-synuclein* は、パーキンソン病の hallmark である Lewy 小体の主要な構成物質である。*α-synuclein* の過剰発現により、Lewy 小体の蓄積が起こり、パーキンソン病、並びにびまん性レビー小体病を発症することが考えられている。びまん性レビー小体病はパーキンソン病 (DLB) と同じスペクトラムの中にある疾患だが、認知機能障害、意識の変容、幻覚等の精神症状を併発し、より重篤化した臨床像を呈する。*α-synuclein* 蛋白は 4q-21 領域に存在する *SNCA* という遺伝子座がコードしている。DLB の遺伝子変異は明らかなものは同定されていなかったが、我々の研究室より、本邦で初めて *SNCA* の変異、2 倍体家系を同定した (Nishioka K, et al., *AnnNeurol* 2006)。常染色体優性遺伝を取る大家系であり、発症者の臨床像は DLB を呈することが特徴であった。病初期に PD であっても、進行とともに DLB を呈する。Rigid-akinesia parkinsonism を呈する。また引き続き *SNCA* の 3 倍体の家系も同定している (Sekine T, et al., *Mov Disord* 2010)。*SNCA* は *gene dosage* が増える程、より若年発症であり、症状の進行は早く、より重篤化する。*SNCA* には点変異も存在し、以前より知られているものとして、A30P、E46K、

A53Tがあり、最近になり G51D、H50Q の変異が報告された。点変異は重複と比較すると頻度的には圧倒的に少ないが、E46K や G51D については、進行は早く認知機能障害を合併し、DLB に近い病態を呈している。遺伝子改変動物の研究等を踏まえれば、SNCA の変異も機能獲得、gain-of-function のメカニズムで発症することが推測されている。このような過剰発現メカニズムに注目すれば、将来的に $\alpha$ -synuclein の発現を抑える手法の開発ができれば、PD/DLB の症状を緩和できる可能性がある。

#### ***Parkin (PARK2) と PTEN-induced putative kinase 1; PINK1 (PARK6)***

*PARK2* は 1999 年、当科より世界に先駆けて同定された (Kitada et al. Nature 1998)。常染色体劣性遺伝の形式をとる家系に認められ、6q25.2-q27 に存在する 1.3Mb の巨大遺伝子であり、12 個の exon が存在し 465 個のアミノ酸から構成される。本邦の常染色体劣性遺伝性 PD の 50% に認められる。*PARK2* 遺伝子産物である Parkin 蛋白はユビキチン E3 リガーゼであり、ミトコンドリアの品質管理に関係しており、ミトコンドリアの機能の破綻により PD が発症する機序も考えられている。*PARK2* 変異を持つ患者の臨床像は非常に特徴的であり、孤発型 PD とは一線を画す。40-50 歳以下の若年発症であり、レボドパに対する反応は良好であり、低容量で経過し、下肢のジストニア、すくみ足、姿勢反射障害を認める。また睡眠により改善の得られる sleep benefit や、レボドパ誘発性のジスキネジアを起こしやすい。一方で、通常の PD や *PARK1* に見られるような認知機能障害、幻覚、嗅覚障害、レム睡眠障害等は認められない。また病理像として、Lewy 小体はないか認めない症例がほとんどである。常染色体劣性遺伝を呈する中で *PARK2* の次に頻度が高いものに *PINK1* があるが、*PINK1* もほとんど *PARK2* と同様の臨床像を呈している (Kumazawa R et al., Arch Neurol 2008)。Parkin と *PINK1* の関連についても、遺伝子改変動物も含めて盛んに研究は行われており、共にミトコンドリアの品質管理に関与する。また、*PARK2* と *PINK1* の両方に変異がある家系では臨床症状が増悪することが明らかになっている (Funayama M et al., MovDisord 2012)。我々の研究グループでは、当院や送付されてきた家族性パーキンソン病の DNA に対して、*PARK2* および *PINK1* に関しては、点変異、重複、欠失いずれもあり、MLPA 法や direct sequencing 法にて網羅的な解析を行っている。

#### ***Leucin-rich repeat kinase 2; LRRK2 (PARK8)***

*PARK8* は、当初本邦の相模原に存在する常染色体優性遺伝形式を取る大家系から遺伝子座が同定された。その後、その領域の原因遺伝子として *Leucin-rich repeat kinase 2; LRRK2* が同定された。高齢発症の PD に認められ、抗パーキンソン病薬に対する反応は良好であり、遺伝性パーキンソン病の中では、もっとも孤発型パーキンソン病に近い臨床像を呈すると言われている。*LRRK2* 遺伝子は 51 の exon を含有し、144kb の長さがあり、2527 のアミノ酸をコードしている。複数のドメインを持ち、それぞれ leucine-rich repeat (LRR), Ras of complex protein; GTP ase (Roc), COOH terminal of Roc: COR, kinase domain, WD40 から構成される。7つの遺伝子変異があり、N1437H, R1441G/C/H, Y1699C, G2019S, I2020T が病的な遺伝子として上げられる。相模原の大家系は I2020T であり、G2019S はユダヤ民族や北ヨーロッパに多い。その病理像として、Lewy 小体が出現するものや、Glial cytoplasmic inclusion を認める症例もあり、多様性を認める。*LRRK2* もまた当科にて screening を行っており、本邦における頻度や分布の解析を行っている (Tomiyama H et al., MovDisord 2006)。

#### **その他の PD 原因遺伝子/PD 関連遺伝子**

上記の遺伝子の他、本教室ではほとんど全ての PD 原因遺伝子/PD 関連遺伝子について変異解析・機能解析を行っている (表参照)。ゲノム解析に関しては 3000 例を超える症例を保有し、各遺伝子の replication study を迅速に行ってきた。また、国内外の研究者との共同研究が常に

進行中で数々の大規模研究に参加している (JAMA 2006, Nat Genet 2009, Am J Hum Genet 2010, Hum Mol Genet 2010, Lancet Neurol 2011, Neurology 2012 等)。

### **新規 PD 原因遺伝子の単離**

我々は 3000 例を超える症例について遺伝子解析を行っているが、家族性 PD に限っても遺伝子変異が同定されるのは約 20% である。家族性 PD の原因遺伝子は約 20 種単離されているが未知の原因遺伝子が数多く存在する可能性が非常に高い。原因遺伝子が見つからない遺伝的に濃厚な家系を集積し、DNA マイクロアレイを用いた連鎖解析や、次世代シーケンサーを用いた whole genome sequencing、exome sequencing 行い、新規 PD 原因遺伝子の単離を目指し解析を行っている。

### **大学院入学を希望される方へ**

基礎実験が初めての方も、親切丁寧に指導致します。また研究のみならず、国際学会に年に 1 度は出席したり、飲み会があったりと、いろいろ楽しい企画も盛りだくさんです。基礎研究の分野もチームプレーが大事です。一人一人の能力を活かして、最終的に一つチームとして大きく動く研究室を目指しています。パーキンソン病の分子生物学に興味があり、新しいことの発見に情熱を燃やせる方の入局を希望します。