

厚生労働科学研究研究費補助金  
(ヒトゲノム・再生医療等研究事業)

ゲノム多型情報を基盤としたパーキンソン病  
原因遺伝子の同定とオーダーメイド医療の  
確立に関する研究  
(課題番号 H12-ゲノム-025)

平成 12-14 年度 研究報告書

主任研究者 戸田 達史

(大阪大学大学院医学系研究科)

厚生労働科学研究研究費補助金  
(ヒトゲノム・再生医療等研究事業)

ゲノム多型情報を基盤としたパーキンソン病  
原因遺伝子の同定とオーダーメイド医療の  
確立に関する研究  
(課題番号 H12-ゲノム-025)

平成 12-14 年度 研究報告書

主任研究者 戸田 達史

(大阪大学大学院医学系研究科)

## 目次

### I.総合研究報告書

ゲノム多型情報を基盤としたパーキンソン  
病原因遺伝子の同定とオーダーメイド医療の  
確立に関する研究

戸田達史 \_\_\_\_\_ 1

### II.総括研究報告書

ゲノム多型情報を基盤としたパーキンソン  
病原因遺伝子の同定とオーダーメイド医療の  
確立に関する研究

戸田達史 \_\_\_\_\_ 14

### III.分担研究報告書

村田美穂 \_\_\_\_\_ 22

服部信孝 \_\_\_\_\_ 24

山本光利 \_\_\_\_\_ 28

### IV.研究成果の刊行に関する一覧表

\_\_\_\_\_ 30

### V.研究成果の刊行物・別刷り

\_\_\_\_\_ 35

厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）  
平成14年度総括研究報告書

ゲノム多型情報を基盤としたパーキンソン病原因遺伝子の同定と  
オーダーメイド医療の確立に関する研究

主任研究者 戸田 達史 大阪大学大学院医学系研究科・教授

研究要旨：本研究ではパーキンソン病(PD)疾患感受性遺伝子を同定し、またSNPと各薬剤への反応性、副作用との関連を明らかにしオーダーメイド治療法を確立することを目的として今年度は以下の結果を得た。pooled DNA法による全ゲノムスキャンを開始し、現在までに約7800個のマーカの解析を行い、いくつかの領域で10の-6乗オーダーの有意差を得ている。見出された領域の周囲のSNPで連鎖不平衡解析を行い、疾患感受性遺伝子を同定し、機能解析へと進める。共通チェックシートを使用し、DNAサンプル及び臨床情報を727収集した。DJ-1(Park7)変異は極めて頻度の低い原因遺伝子と推定され、Park7以外に劣性遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子が存在している可能性があると予想される。ZNSは低用量で著明な抗パーキンソン効果を示し、その効果は多くは3年まで持続した。作用機序としてTHmRNAの増加を伴うTHタンパク及び活性亢進を介したドパミン産生亢進が考えられた。少数であるが、ZNSの効果が出現しにくいPDの一群が存在した。MIBG心筋シンチグラムにて、パーキンソン病においては対照群と比較して早期、後期像共に有意に低下していた。若年発症では明らかに障害度が、中年期以降発症群よりも低いことが判明した。

分担研究者氏名

村田 美穂（東京大学大学院医学系研究科・助手）

服部 信孝（順天堂大学医学部・講師）

山本 光利（香川県立中央病院・主任部長）

A 研究目的

パーキンソン病(PD)は、中高年に発症し、ドパミンニューロンの変性により振戦、筋固縮など運動障害を主症状とするアルツハイマー病とともに多い神経変性疾患であり、我が国には現在約10万人以上の患者がいるが、加齢に伴い発症率が増すため今後の患者の増加が予想される。神経変性疾患としては唯一治療薬が豊富であるが、多くの薬剤はドパミンの補充が主体であり根本的な治療ではなく、真の原因や発症の引き金を突きとめることが重要である。

PDにおける遺伝子の重要性は意見が分かれていたが、最近になって一卵性双生児の疾患一致率が約60%もあり二卵性の約3倍、他などから、多因子遺伝性疾患と認知されるようになった。家族性PDでは*a-synuclein*や*parkin*遺伝子が発見されたが、患者の大部分を占める孤発性PDでは疾患感受性遺伝子は証明されていない。

一方で孤発例では、振戦を主体とする群、抗パ剤で副作用を起こしやすい群など、その経過・中心となる症状・薬剤の効果は患者により異なり、このことは従来PDとして一括して行われていた遺伝解析

に階層化を可能にしそれには卓越した専門家の目が必要であり、また遺伝子多型によって患者個人個人に必要な薬剤を必要な量投与するオーダーメイド医療が可能であることを意味する。これまでパーキンソン病(PD)疾患感受性遺伝子探索は多数なされてきたが明らかかなものは見出されていない。この最大の原因はPDの多様性を無視してPDであるかないかのみを指標にDNA解析が行われてきたことにある。従って患者の階層化をいかに行うかがカギとなる。

すなわちパーキンソン病は疾患概念が確立した疾患単位であるが、実際には各種の抗パーキンソン病薬に対する効果や副作用の出現の仕方は患者により様々である。臨床的にパーキンソン病の亜型を明確にすることと、パーキンソン病を他の類似疾患から鑑別することは、パーキンソン病のオーダーメイド医療を行う上で重要な基礎情報である。

本研究では1)神経伝達物質関連など候補遺伝子から、続いて全ゲノムから未知のSNPを探索する2)効率的な患者の階層化を行うための臨床データ取得のチェックシートを作成する。3)多数のSNPをもとに約1000人の患者群と正常群で階層化も考慮した関連解析を行い疾患感受性遺伝子を同定する。4)同時にSNPと各薬剤への反応性、副作用との関連を明らかにしオーダーメイド治療法を確立する、ことを行う。

また村田らが発見した新規抗パーキンソン病薬

zonisamide (ZNS)について臨床効果の評価と作用機序を明らかにする。効果の発現程度に個人差があることから、この差をゲノム多型情報を用いて分類する。

また劣性遺伝性を示す若年性パーキンソン病のうち約半分にパーキン遺伝子変異を認めることが分かった。しかしながら、残りの半分にはパーキン遺伝子の変異を認めない。海外の家族性パーキンソン病を呈する家系群で新たに常染色体1番に隣接するPark6, Park7に連鎖することが報告された。更に、Park7の原因遺伝子DJ-1が単離された。新規遺伝子座に連鎖する家系の存在有無を検討すると伴に新しい原因遺伝子単離を目指すことを目的とした。

## B. 研究方法・研究結果・考察

### (1) ゲノムワイドマイクロサテライト関連解析

東海大学分子生命科学2との共同研究により、彼等が構築した3万種のマイクロサテライトマーカーのバンクを用いてpooled DNA法による全ゲノムスキャンを開始し、現在までに約7800個のマーカーの解析を行った。まだ一次スクリーニングの段階だが、海外から連鎖の報告がある1番染色体を含め、いくつかの領域で10の-6乗オーダーの有意差を得ている。

同じく神経変性疾患であるアルツハイマー病に比べ、これまでになされてきた検討も1個ずつの候補遺伝子に対してのものであり、大規模な候補疾患感受性遺伝子に関する研究は、当方が初めてである。その点でも本研究は意義のあるものと考えられる。プロジェクト前半にPDの疾患関連候補遺伝子あらかたのSNPタイピングを行い、階層化も考慮した関連解析を行ってきたが、アルツハイマー病のapoE4のような疾患感受性遺伝子は同定されていなく、疾患関連候補遺伝子だけでは限界がある。さらには、2001年秋はじめて孤発性PDで連鎖のある領域が発表された。現在、数施設がPD疾患感受性遺伝子の発見にしのぎを削っているが、日本で系統だてて大規模に行っているのは我々のグループである。いよいよ全ゲノムを対象にして研究ができるようになってきたので、3万種のマイクロサテライトマーカーとpooled DNA法による全ゲノムスキャンを開始した。

今後は東海大学と密に連携し、約30000個のマーカー、100人単位pooled DNAを用いた大規模なゲノムワイドマイクロサテライト関連解析を行い、アソシエーションのある領域を見出すことを中心に行う。最近連鎖が報告された染色体から優先的に行う。現時点で約7800個のマ

ーカーの解析を行い、いくつかの有意な関連領域を得ている。見いだされた領域の周囲のSNPで連鎖不平衡解析を行い、疾患感受性遺伝子を同定し、機能解析へと進める。

### (2) DNAサンプル収集

これまでに臨床分類、臨床評価シート作成、UPDRSでのscore化、文書によるインフォームドコンセントのあるDNAサンプルを727収集した。特に順天堂大学はパーキンソン病患者は多く未採血600例が存在する。また高齢発症のため同胞発症例の収集が困難であるが、オールジャパン体制で収集する。専門医にアンケートして約270家系が存在する回答が得られた。メンデル遺伝性と考えられパーキン遺伝子変異のないものは約40家系で、うち兄弟発症は10家系である。

### (3) 常染色体劣性遺伝性パーキンソン病の新規遺伝子座の同定と原因遺伝子の単離

パーキン遺伝子変異陰性家族例でハプロタイプがPark7に連鎖可能な家系6家系についてDJ-1の変異解析を行った。臨床的には若年発症でPark2と類似性の高い症例のみであった。発症年齢も若年発症であり、Park7と類似性が高かった。報告されているDJ-1遺伝子のexon 1-7までをPCRで増幅し、まずexonic deletionをスクリーニングし、更にdeletionのない場合は、直接塩基決定法にて変異の有無を検討した。またハプロタイプがヘテロで発症者間でハプロタイプが一致した家系についてはTaqMan probeを用いたgene dosage techniqueにてexonic deletionの有無を検討した。Park6に連鎖可能な家系については候補領域について変異有無を検討し、原因遺伝子同定を目指した。

DJ-1変異については全例に変異を見いだせなかった。Gene dosage techniqueを用いたもヘテロ接合体を示す症例も存在しなかった。Intron 1にリピート配列が存在し、欠失が認められた。しかしながら、この欠失は正常者でも認められ遺伝子多型と結論づけた。Park6については候補領域に存在する遺伝子について複数検討したが変異は存在しなかった。1家系において組み換え現象を認めており、候補領域が4cMまで狭められた。

パーキン遺伝子陰性例で一例もDJ-1に変異を認めなかったことはDJ-1変異は極めて頻度のすくない原因遺伝子であるといえる。またハプロタイプはPark7に一致しても変異がなかったことは他の常染色体に連鎖している可能性を示す。Park6について

は候補領域を4 cmまで狭めることができた。現在同定に向けて候補遺伝子の変異の有無を検討している。

#### (4) Zonisamide(ZNS)の著明な抗パーキンソン効果

1. 長期効果：パーキンソン病患者17名に現在の治療に加え zonisamide 50-200 mgを投与し、症状の変化及び副作用について Unified Parkinson Disease Rating scale (UPDRS)により評価した。投与開始前1年と開始後3年まで、6ヵ月ごとの評価により、進行性疾患である経過も考慮し、zonisamideの効果を評価した。

2. 作用機序：ヒト神経芽細胞腫SH-SY5Y細胞のメデイウム中に zonisamideを添加し、tyrosine hydroxylase(TH)タンパク量及びmRNA量について、Western blot法及びlight cyclerを用いて定量した。また、zonisamideのドパミン(D1-5)、セロトニン(5HT1-7)、グルタミン酸(ANMA, Kainate, NMDA)への親和性およびMAO阻害作用について検討した。

zonisamideは50-100mg(血中濃度3.4-10 $\mu$ g/ml=14.7-43.3 $\mu$ M)で明らかな抗パーキンソン効果を示し、効果は1年間は確実に持続し、4/5例で3年後も30%以上の改善率を示した。

Zonisamide:20 $\mu$ Mは培養細胞系において、THmRNA量をTHタンパク量の増加に先行して有意に増加させた。またMAOBにIC50=28 $\mu$ Mの阻害作用を示した。ドパミン・セロトニン等の受容体には明らかな親和性は示さなかった。

Zonisamideは低用量で著明な抗パーキンソン効果を示し、その効果は多くは3年まで持続した。作用機序としてTHmRNAの増加を伴うTHタンパク及び活性亢進を介したドパミン産生亢進が考えられた。また、中等度のMAOB阻害作用も関与していると考えられた。

#### (5) MIBG心筋シンチグラムによる検討

MIBG心筋シンチグラムがパーキンソン病患者でMIBGの取り込みが低下しているとの報告があるが、20-30例と少数例での報告である。山本はより多数のパーキンソン病患者での本検査の意義を明らかにするために、パーキンソン病患者150名に現在の治療下でMIBG心筋シンチグラムを実施した。神経学的、糖尿病がなく、抗うつ薬などの検査に影響のあることが知られている薬剤服薬中患者は検査から除外した。最終年度においてはパーキンソン病患者症例(150例)及び対照群(N=40)を増やし、更に、進

行性核上性麻痺8例、本態性振戦10例を加えて更に検討した。本検査は患者の同意を得て行った。

MIBG静脈注射後の15分(早期像)、4時間後(後期像)の2回MIBGの心臓交感神経への取り込みを測定し、心臓交感神経機能の検討を行った。

	早期像	後期像
パーキンソン病150例	1.59*	1.41*
進行性核上性麻痺8例	2.23	2.41
本態性振戦10例	2.03	2.01
対照群40例	2.34	2.34

数字：平均値。 \*P<0.0001

パーキンソン病においては対照群と比較して早期、後期像共に有意に低下していた。重症度とMIBGの取り込み低下は有意な相関を示したが、パーキンソン病の約10%は正常値を示した。また、進行性核上性麻痺患者、本態性振戦患者でも正常であり、パーキンソン病患者と類似の患者の鑑別に有用であることを示すものである。

#### (倫理面への配慮)

本研究は上に述べたように個々の患者の臨床情報が極めて重要であることから連結可能匿名化の検体として扱う。文部科学省、厚生労働省及び経済産業省合同「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に準拠した大阪大学、東京大学、順天堂大学、香川県立中央病院の各倫理審査委員会、および東京大学医学部附属病院治験審査委員会の承認を受け、これにのっとり施行している。

#### C. 結論

pooled DNA法による全ゲノムスキャンを開始し、現在までに約7800個のマーカの解析を行い、いくつかの領域で10の-6乗オーダーの有意差を得ている。見い出された領域の周囲のSNPで連鎖不平衡解析を行い、疾患感受性遺伝子を同定し、機能解析へと進める。共通チェックシートを使用し、DNAサンプル及び臨床情報を727収集した。DJ-1(Park7)変異は極めて頻度の低い原因遺伝子と推定され、Park7以外に劣性遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子が存在している可能性があるとして予想される。ZNSは低用量で著明な抗パーキンソン効果を示し、その効果は多くは3年まで持続した。作用機序としてTHmRNAの増加を伴うTHタンパク及び活性亢進を介したドパミン産生亢進が考えられた。少数であるが、ZNSの効果が出現しにくいPDの一群があり、この群について、今後遺伝的特性を明らかにする予定である。MIBG心筋シンチグラムにて、パー

キンソン病においては対照群と比較して早期、後期像共に有意に低下していた。若年発症では明らかに障害度が、中年期以降発症群よりも低いことが判明した。

D. 健康危険情報  
なし

#### E 研究発表

##### 1. 論文発表 (英文原著)

Momose Y, Murata M, Kobayashi K, Tachikawa M, Nakabayashi Y, Kanazawa I, Toda T. Association studies of multiple candidate genes for Parkinson's disease using single nucleotide polymorphisms. *Ann Neurol* 51:133-136, 2002

Hyun D-H, Lee M-H, Hattori N, Kubo S, Mizuno Y, Halliwell B, Jenner P: Effect of Wild-Type or Mutant Parkin on Oxidative Damage, Nitric Oxide, Antioxidant Defences and the Proteasome *J Biol Chem* 277: 28572-28577, 2002

Takanashi M, Mori H, Arima K, Mizuno Y, Hattori N: Expression pattern of tau mRNA isoforms correlates with susceptible lesions in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Mol Brain Res* 104: 210-219, 2002

Schossmacher MG, Frosch MP, Ping-Gai W, Medina M, Sharma N, Forno L, Ochiishi T, Shimura H, Sharon R, Hattori N, Langston JW, Mizuno Y, Hyman BT, Selkoe DJ, Kosik K: Parkin localizes to the Lewy bodies of Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. *Am J Pathol* 160: 1655-1667, 2002

Tanaka M, Fuku N, Takeyasu T, Guo L-J, Hirose R, Kurata M, Borgeld HJ, Yamada Y, Maruyama W, Arai Y, Hirose N, Oshida Y, Sato Y, Hattori N, Mizuno Y, Iwata S, Yagi K: Golden Mean to Longevity: Rareness of Mitochondrial Cytochrome *b* Variants in Centenarians but Not in Patients with Parkinson's Disease. *J Neurosci Res* 70: 347-355, 2002

Yoshioka M, Kuroki S, Sasaki H, Baba K, Toda T. A variant of congenital muscular dystrophy. *Brain Dev* 24:24-29, 2002

Chiyonobu T, Fukushima Y, Yamamoto Y, Yoshihara T, Tsunamoto K, Nishimura Y, Toda T, Kasabuchi Y. Two sibling cases of Vici syndrome; a clinical entity defined by albinism and agenesis of the corpus callosum with profound psychomotor retardation. *Am J Med Genet* 109:61-66, 2002

Kano H, Kobayashi K, Herrmann R, Tachikawa M, Many H, Nishino I, Nonaka I, Straub V, Talim B, Voit T, Topaloglu H, Endo T, Yoshikawa H, Toda T. Deficiency of  $\alpha$ -dystroglycan in muscle-eye-brain disease. *Biochem Biophys Res Commun* 291:1283-1286, 2002

Tachikawa M, Nagai Y, Nakamura K, Kobayashi K, Fujiwara T, Han H-J, Nakabayashi Y, Ichikawa Y, Goto J, Kanazawa I, Nakamura Y, Toda T. Identification of CAG repeat-containing genes expressed in human brain as candidate genes for autosomal dominant spinocerebellar ataxias and other neurodegenerative diseases. *J Hum Genet* 47:275-278, 2002

Zanoteli E, Rocha JC, Narumia LK, Fireman MA, Moura LS, Oliveira AS, Gabbai AA, Fukuda Y, Kinoshita M, Toda T. Fukuyama-type congenital muscular dystrophy: a case report in the Japanese population living in Brazil. *Acta Neurol Scand* 106:117-121, 2002

Horie M, Kobayashi K, Takeda S, Nakamura Y, Lyons GE, Toda T. Isolation and characterization of the murine homologue of the Fukuyama-type congenital muscular dystrophy gene, fukutin. *Genomics* 80:482-486, 2002

Nomiyama T, Tanaka Y, Hattori N, Nishimaki K, Nagasaka K, Kawamori R, Ohta S. Accumulation of somatic mutation in mitochondrial DNA extracted from peripheral blood cells in diabetic patients. *Diabetologica* 45:1577-1583, 2002

Taniguchi K, Kobayashi K, Saito K, Yamanouchi H, Ohnuma A, Hayashi YK, Many H, Jin DK, Lee M, Parano E, Falsaperla R, Pavone P, van Coster R, Talim B, Steinbrecher A, Straub V, Nishino I, Topaloglu H, Voit T, Endo T, Toda T. Worldwide distribution and broader clinical spectrum of

- muscle-eye-brain disease. *Hum Mol Genet* 12:527-534, 2003
- Kurahashi H, Shaikh T, Takata M, Toda T, Emanuel BS. The constitutional t(17;22): another translocation mediated by palindromic AT-rich repeats. *Am J Hum Genet* 72:733-738, 2003
- Silan F, Yoshioka M, Kobayashi K, Simsek E, Tunc M, Alper M, Cam M, Guven A, Fukuda Y, Kinoshita M, Kocabay K, Toda T. A new mutation of the fukutin gene in a non-Japanese patient. *Ann Neurol* 53:392-396, 2003
- Noguchi S, Tsukahara T, Fujita M, Kurokawa R, Tachikawa M, Toda T, Tsujimoto A, Arahata K, Nishino I. cDNA microarray analysis of individual Duchenne muscular dystrophy patients. *Hum Mol Genet* 12:595-600, 2003
- Li M, Ishikawa K, Toru S, Tomomotsu H, Takashima M, Goto J, Takiyama Y, Sasaki H, Imoto I, Inazawa J, Toda T, Kanazawa I, Mizusawa H. Physical map and haplotype analysis of 16q-linked autosomal dominant ataxia (ADCA) type III in Japan. *J Hum Genet* 48:111-118, 2003
- Nagai Y, Fujikake N, Ohno K, Higashiyama H, Popiel HA, Rahadian J, Inui T, Urade Y, Yamaguchi M, Strittmatter WJ, Burke JR, Toda T. Rescue of polyglutamine-induced neurological phenotypes by the peptide inhibitor QBP1 in drosophila disease models. *Hum Mol Genet* (in press)
- Takeda S, Kondo M, Sasaki J, Kurahashi H, Kano H, Arai K, Misaki K, Fukui T, Kobayashi K, Tachikawa M, Imamura M, Nakamura Y, Shimizu T, Murakami T, Sunada Y, Fujikado T, Matsumura K, Terashima T, Toda T. Fukutin is required for maintenance of muscle integrity, cortical histiogenesis, and normal eye development. *Hum Mol Genet* (in press)
- (英文総説)  
Murata M, Horiuchi E, Takahashi Y, Kanazawa I: Zonisamide increases dopamine synthesis by inducing THmRNA. *Mov Disord* 17(Suppl.5):S56, 2002
- Hattori N, Asakawa S, Shimura H, Kubo S, Sato K, Kitami T, Chikaoka-Kawamura Y, Imai Y, Takahashi R, Suzuki T, Tanaka K, Shimizu N, Mizuno Y. Ubiquitin-proteasome pathway is a key to understanding of nigral degeneration in autoromal recessive juvenile Parkinson's disease. In *Mapping the Progress of Alzheimer's and Parkinson's Disease*, eds, Mizuno Y, Fisher A, Hanin I, Kluwer Academic / Plenum Publishers, New York, 2002, pp 291-296
- Schlossmacher MG, Prosch MP, Gai WP, Sharma N, Medina M, Ochiishi T, Shimura H, Hattori N, Mizuno Y, Hyman BT, Selkoe DJ, Kosik KS. Colocalization of parkin with  $\alpha$ -synuclein in the Lewy bodies of Parkinson's disease. In *Mapping the Progress of Alzheimer's and Parkinson's Disease*, eds, Mizuno Y, Fisher A, Hanin I, Kluwer Academic / Plenum Publishers, New York, 2002, pp 297-300
- Shimura H, Schlossmacher MG, Hattori N, Prosch MP, Tockenbacher A, Schneider R, Mizuno Y, Kosik K, Selkoe DJ. Ubiquitination of a novel form of  $\alpha$ -synuclein by parkin. In *Mapping the Progress of Alzheimer's and Parkinson's Disease*, eds, Mizuno Y, Fisher A, Hanin I, Kluwer Academic / Plenum Publishers, New York, 2002, pp 301-304
- Toda T, Momose Y, Murata M, Tamiya G, Yamamoto M, Hattori N, Inoko H. Toward identification of susceptibility genes for sporadic Parkinson's disease. *J Neurol* (in press)
- Toda T, Kobayashi K, Takeda S, Sasaki J, Kurahashi H, Kano H, Tachikawa M, Wang F, Nagai Y, Taniguchi K, Taniguchi M, Sunada Y, Terashima T, Endo T, Matsumura K. Fukuyama-type congenital muscular dystrophy (FCMD) and  $\alpha$ -dystroglycanopathy. *Cong Anom* (in press)
- (和文総説)  
戸田達史、百瀬義雄 孤発性パーキンソン病の遺伝性素因と疾患感受性遺伝子の解析。 *脳の科学* 24:115-123, 2002
- 戸田達史 パーキンソン病における全ゲノムスクリーニング、複数遺伝子の関与を示す証拠 (訳・解説)。 *JAMA日本語版* 23(5):58-64, 2002

- 戸田達史 ゲノムを基盤とする疾患関連遺伝子研究。頭頸部自律神経 16:1-7, 2002
- 戸田達史 多因子性神経疾患。医学のあゆみ 202:855-860, 2002
- 永井義隆、小林千浩、戸田達史 神経系の遺伝子学。最新医学 57:2142-2157, 2002
- 村田美穂：日本発の新しい抗パーキンソン病薬ゾニサミド Mol Med 39:956-959, 2002
- 百瀬義雄, 村田美穂：遺伝子機能と関連した遺伝子多型 Clin Neurosci 20:742-743, 2002
- 村田美穂：高齢者パーキンソン病治療開始薬の選択 - レボドパ Geriatric Med 40:1213-1217, 2002
- 村田美穂：遺伝性パーキンソン病1型 (park1/a-synuclein) 脳の科学 24:125-129, 2002
- 村田美穂：脳梗塞—それぞれの立場での最高の治療をめざして 内科 89:584-586, 2002
- 村田美穂：不随意運動に対する新しい薬物療法 Clin Neurosci 20:1420-1421, 2002
- 村田美穂：初期治療と効果減弱時の対応 今月の治療 10:495-499, 2002
- 服部信孝、水野美邦：常染色体劣性遺伝性若年性パーキンソンニズム (park2/parkin) 脳の科学 24:139-149, 2002
- 服部信孝、水野美邦。常染色体劣性遺伝性若年性パーキンソンニズム (park2/parkin)。脳の科学 24:139-149, 候補遺伝子の変異の服部信孝。Parkinから見たレヴィ小体の形成機序とパーキンソン病。医薬ジャーナル Medical Front Line 38 (S-2): 74-81, 2002.
- 服部信孝。Parkin 遺伝子について。CURRENT INSIGHTS IN Neurological Science 10: 2-4, 2002.
- 野見山崇、服部信孝、河盛隆造：糖尿病・難聴におけるミトコンドリアの関与と病態。ミトコンドリアとミトコンドリア病60 (増刊号) : 273-277, 2002.
- 佐藤健一、服部信孝、水野美邦：悪性片頭痛。ミトコンドリアとミトコンドリア病60 (増刊号) : 278-281, 2002.
- 久保紳一郎、服部信孝：パーキン。知っておきたい200 words-現代医学の理解のために、医学のあゆみ: 13: 1226-1227, 2002.
- 山本光利。パーキンソン病；精神症状の治療をどうするか。Brain Medical 14:155-160, 2002
- 山本光利。パーキンソン病進行期の治療。神経治療学19:29-36,2002
- 山本光利：神経疾患における123I-meta-iodobenzylguanidine(MIBG) 心筋シンチグラフィ。Annual Review 神経 2003, pp299-307、中外医学社、東京 2003年
- 戸田達史 単一遺伝子による神経疾患の原因遺伝子同定 Clinical Neurosci (in press)
- 戸田達史 ゲノム解析からの病態解明：神経疾患と遺伝素因 現代医療 (in press)
- 服部信孝、水野美邦。パーキンソン病におけるミトコンドリア機能異常。日本臨床60: 406-411, 2002
- 戸田達史、百瀬義雄 多因子遺伝性神経疾患の疾患感受性遺伝子の探索 Clinical Neurosci (in press)

## 2. 学会発表

- Toda T, Momose Y, Murata M, Tamiya G, Yamamoto M, Hattori N, Mizuno Y, Kanazawa I, Inoko H. Toward identification of susceptibility genes for sporadic Parkinson's disease. 15th Naito conference on molecular biological approaches for intractable diseases. Hayama, 2002
- Momose Y, Murata M, tamiya G, Ikuta T, Oka A, Okamoto K, Kobayashi K, Tachikawa M, Yoshikawa Y, Yamamoto M, Hattori N, Mizuno Y, Kanazawa I, Inoko H, Toda T. Microsatellite marker-based genome-wide association studies for Parkinson's disease by using the pooled DNA method. 52nd Annual Meeting The American Society of Human Genetics, Baltimore, 2002
- Murata M, Horiuchi E, Takahashi Y, Kanazawa I. Zonisamide increases dopamine synthesis by inducing TH mRNA. 7th International congress of Parkinson's disease and movement disorders. Miami, 2002
- Hattori N. An update on Parkin function and ubiquitination processes in Parkinson's disease. Protein Processing in Neurodegenerative Diseases, Paris, France, June 12, 2002
- Hattori N, Yoshino H, Imamichi Y, Mizuno Y. Parkin mutations in young-onset or recessive form of Parkinson's Disease. 7th INTERNATIONAL CONGRESS OF PARKINSON'S DISEASE AND MOVEMENT DISORDERS. Miami, U.S.A., November 10-14, 2002
- Hattori N, Inzelberg R, Nisipeanu P, Blumen S, Carasso R, L, Mizuno Y. Two different phenotypes of the same parkin mutation in a large pedigree. 7th INTERNATIONAL CONGRESS OF PARKINSON'S DISEASE AND MOVEMENT DISORDERS. Miami, U.S.A., November 10-14, 2002
- Hattori N. An update on parkinson function and ubiquitination processes in Parkinson's disease. 1st International Workshop "Frontiers in Molecular Neuropathology" by RIKEN BSI Molecular Neuropathology Group. Saitama. November 27-29, 2002
- Yamamoto M, Tsuji T, Kageyama Y. Cardiac uptake of MIBG in patients with essential tremor and tremor dominant- Parkinson's Disease. 7th International congress of parkinson's disease and movement disorders, Miami, Nov 10-14, 2002
- Yamamoto M, Kohira I, kashihara K, Nakashima M. Cardiac MIBG scintigraphy for differentiating Parkinson's disease from progressive supranuclear palsy (PSP) and corticobasal degeneration (CBD). Atypical parkinsonian Disorders Meeting, Innsbruck, Feb 19-21, 2003
- 戸田達史：ゲノムに基づく神経筋難病研究 千里ライフサイエンスセミナー、豊中、2002
- 戸田達史：ゲノム解析による未来医療への期待 大阪医薬品協会現代医学セミナー、大阪、2002
- 戸田達史：パーキンソン病の遺伝子とオーダーメイド医療をめざした解析 奈良パーキンソン病研究会、奈良、2002
- 戸田達史：遺伝子解析による未来医療への期待 関西社会経済研究所講演会、大阪、2002
- 戸田達史：神経遺伝学 第2回川崎医大臨床神経学セミナー、倉敷、2002
- 戸田達史：ゲノムに基づく疾患関連遺伝子研究 第42回日本先天異常学会教育講演、浜松、2002
- 戸田達史：ヒトゲノム、遺伝子、病気 第33回朝日新聞クボタヒューテックセミナー、大阪、2002
- 戸田達史：ヒトゲノム、遺伝子、病気 第33回朝日新聞クボタヒューテックセミナー、東京、2002
- 戸田達史：多遺伝子性疾患としてのパーキンソン病 第32回新潟神経学夏期セミナー、新潟、2002
- 戸田達史：ゲノムに基づく疾患関連遺伝子研究とゲノム医科学 第3回老年内分泌代謝研究会、東京、2002
- 戸田達史：Genetic risk factors for Parkinson's disease 第11回パーキンソン病治療研究会、東京、2002

百瀬義雄、村田美穂、田宮元、生田智樹、岡晃、岡本浩一、小林千浩、立川雅司、牧野悟士、新屋みのり、吉川陽子、山本光利、服部信孝、水野美邦、金澤一郎、猪子英俊、戸田達史：パーキンソン病におけるマイクロサテライト多型を基盤としたゲノムワイド関連解析 第47回人類遺伝学会、名古屋、2002

村田美穂、堀内恵美子、金澤一郎：ゾニサミドの作用機序に基づく新規抗パーキンソン病薬の探索 第43回日本神経学会総会、札幌、2002

堀内恵美子、村田美穂、高橋佑二、金澤一郎：Zonisamide(ZNS)の抗パーキンソン作用発現機序(2)。第43回日本神経学会総会、札幌、2002

服部信孝：パーキン遺伝子—その変異と機能—(教育講演) 第43回日本神経学会総会、札幌、2002

服部信孝、吉野浩代、今道洋子、櫻井夕美子、水野美邦。パーキン遺伝子の変異解析-第3報-。第43回日本神経学会総会、札幌、5月29-31日、2002

服部信孝。パーキンソン病におけるミトコンドリア機能障害。第75回日本生化学会大会、京都、10月、2002

服部信孝。町田 裕。近岡洋子。北見聡。水野美邦。若年性パーキンソン病原因遺伝子パーキンの機能。第25回日本分子生物学会年会。横浜。12月12日。2002

服部信孝。順天堂大学のパーキンソン病治療について。鳥取県パーキンソン病治療パネルディスカッション。米子。12月13日。2002

服部信孝。ユビキチンリガーゼとしてのパーキン蛋白の機能解析。文部科学省特定領域研究「総合脳」平成13年度公募班員研究成果報告会。東京。12月17-18日。2002

山本光利：パーキンソン病と神経保護作用  
第29回日本脳科学会、酒田、2002

H。知的財産権の出願・登録状況

- 1。特許取得 なし
- 2。実用新案登録 なし
- 3。その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）  
分担研究報告書

ゲノム多型情報を基盤としたパーキンソン病原因遺伝子の同定と  
オーダーメイド医療の確立に関する研究

分担研究者 村田美穂 東京大学大学院医学系研究科 助手

研究要旨 新たに抗パーキンソン作用を発見した zonisamide の長期効果を明らかにした。  
また、培養細胞を用いて、zonisamide が THmRNA 増加を介してドパミン合成を  
亢進させ、効果を示すことを明らかにした。

A. 研究目的

我々は抗けいれん薬として我が国で開発された zonisamide が著明な抗パーキンソン効果を持つことを見出したので、その効果持続について、3年間までの長期効果を明らかにする。また、ヒト培養細胞系を用いて、作用機序を明らかにする。

B. 研究方法

1. 長期効果：パーキンソン病患者 17 名に現在の治療に加え zonisamide 50-200 mg を投与し、症状の変化及び副作用について Unified Parkinson Disease Rating scale (UPDRS)により評価した。  
投与開始前 1 年と開始後 3 年まで、6 ヶ月ごとの評価により、進行性疾患である経過も考慮し、zonisamide の効果を評価した。

（倫理面への配慮）

昨年度に引き続き東京大学医学部附属病院治験審査委員会（未承認薬・用具臨床使用）の承認のもと、患者より文書同意を得た上で施行した。

2. 作用機序：ヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞のメデイウム中に zonisamide を添加し、tyrosine hydroxylase (TH) タンパク量及び mRNA 量について、

Western blot 法及び light cycler を用いて定量した。

また、zonisamide のドパミン(D1-5)、セロトニン(5HT1-7)、グルタミン酸(ANMA, Kainate, NMDA)への親和性および MAO 阻害作用について検討した。

C. 研究結果

zonisamide は 50-100mg(血中濃度 3.4-10 $\mu$ g/ml= 14.7-43.3 $\mu$ M)で明らかな抗パーキンソン効果を示し、効果は 1 年間は確実に持続し、4/5 例で 3 年後も 30% 以上の改善率を示した。

Zonisamide:20 $\mu$ M は培養細胞系において、THmRNA 量を TH タンパク量の増加に先行して有意に増加させた。また MAOB に IC<sub>50</sub>=28 $\mu$ M の阻害作用を示した。ドパミン・セロトニン等の受容体には明らかな親和性は示さなかった。

D. 結論

Zonisamide は低用量で著明な抗パーキンソン効果を示し、その効果は多くは 3 年まで持続した。作用機序として THmRNA の増加を伴う TH タンパク及び活性亢進を介したドパミン産生亢進が考えられた。また、中等度の MAOB 阻害作用も関与していると考え

られた。

## E. 研究発表

### 1 論文発表

Murata M, Horiuchi E, Takahashi Y, Kanazawa I :  
Zonisamide increases dopamine synthesis by  
inducing THmRNA. *Mov Disord* 17(Suppl.5)S56,  
2002

### 2.学会発表

村田美穂, 堀内恵美子, 金澤一郎: ゾニサミドの  
作用機序に基づく新規抗パーキンソン病薬の探  
索. 第43回日本神経学会総会 2002, 札幌。

堀内恵美子, 村田美穂, 高橋佑二, 金澤一郎:  
Zonisamide(ZNS)の抗パーキンソン作用発現機序

(2). 第43回日本神経学会総会 2002, 札幌。

## F. 研究目的

我々は抗けいれん薬として我が国で開発された  
zonisamide が著明な抗パーキンソン効果を持つこと  
を見出したので、その効果持続について、3年間ま  
での長期効果を明らかにする。また、ヒト培養細胞系  
を用いて、作用機序を明らかにする。

## G. 研究方法

1. 長期効果: パーキンソン病患者17名に現在の治療  
に加え zonisamide 50-200 mg を投与し、症状  
の変化及び副作用について Unified Parkinson Disease  
Rating scale (UPDRS)により評価した。

投与開始前1年と開始後3年まで、6ヵ月ごとの  
評価により、進行性疾患である経過も考慮し、  
zonisamide の効果を評価した。

(倫理面への配慮)

昨年度に引き続き東京大学医学部附属病院治験審査  
委員会(未承認薬・用具臨床使用)の承認のもと、患  
者より文書同意を得た上で施行した。

2. 作用機序: ヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞のメ  
ダイウム中に zonisamide を添加し、tyrosine  
hydroxylase (TH)タンパク量及び mRNA 量について、  
Western blot 法及び light cycler を用いて定量した。  
また、zonisamide のドパミン(D1-5)、セロトニン  
(5HT1-7)、グルタミン酸(ANMA, Kainate, NMDA)への

親和性および MAO 阻害作用について検討した。

## H. 研究結果

zonisamide は 50-100mg(血中濃度 3.4-10 $\mu$ g/ml= 14.7-  
43.3 $\mu$ M)で明らかな抗パーキンソン効果を示し、  
効果は1年間は確実に持続し、4/5例で3年後も30%  
以上の改善率を示した。

Zonisamide:20 $\mu$ M は培養細胞系において、THmRNA  
量を TH タンパク量の増加に先行して有意に増加させ  
た。また MAOB に IC50=28 $\mu$ M の阻害作用を示した。  
ドパミン・セロトニン等の受容体には明らかな親和性  
は示さなかった。

## I. 結論

Zonisamide は低用量で著明な抗パーキンソン効果  
を示し、その効果は多くは3年まで持続した。作用機序  
として THmRNA の増加を伴う TH タンパク及び活性  
亢進を介したドパミン産生亢進が考えられた。また、  
中等度の MAOB 阻害作用も関与していると考えられ  
た。

## J. 研究発表

### 1 論文発表

Murata M, Horiuchi E, Takahashi Y, Kanazawa I :  
Zonisamide increases dopamine synthesis by  
inducing THmRNA. *Mov Disord* 17(Suppl.5)S56,  
2002

### 2.学会発表

村田美穂, 堀内恵美子, 金澤一郎: ゾニサミドの  
作用機序に基づく新規抗パーキンソン病薬の探  
索. 第43回日本神経学会総会 2002, 札幌。

堀内恵美子, 村田美穂, 高橋佑二, 金澤一郎:  
Zonisamide(ZNS)の抗パーキンソン作用発現機序  
(2). 第43回日本神経学会総会 2002, 札幌。

厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）  
分担研究報告書

ゲノム多型情報を基盤としたパーキンソン病原因遺伝子の同定とオーダーメイド医療の確立に関する研究

—常染色体劣性遺伝性パーキンソン病の新規遺伝子座の同定と原因遺伝子  
と原因遺伝子の単離を目指して—

分担研究者 服部信孝 順天堂大学医学部脳神経内科 講師

**研究要旨：**パーキン遺伝子変異による若年性パーキンソン病は劣性遺伝性を示す若年性パーキンソン病の約半分に変異を認める。一方、パーキン遺伝子や他の既知の遺伝子に変異を認めない家族性パーキンソン病が少なからず存在することが分かった。我々は新規に遺伝子座が決定された Park6, Park7 について新規原因遺伝子の同定を目指して研究を進めてきた。平成 14 年度に Park7 の原因遺伝子 DJ-1 がその原因遺伝子として単離された。そこで我々は既にハプロタイプが Park7 に連鎖の可能性のある家族性 PD について変異解析を行った。我が国では DJ-1 に変異を持つ家系は少ないことが分かった。

#### A. 研究目的

劣性遺伝性を示す若年性パーキンソン病のうち約半分にパーキン遺伝子変異を認めることが分かった。しかしながら、残りの半分にはパーキン遺伝子の変異を認めない。昨年度海外の家族性パーキンソン病を呈する家系群で新たに常染色体一番に隣接する Park6, Park7 に連鎖することが報告された。更に、Park7 の原因遺伝子 DJ-1 が単離された。我々はパーキン遺伝子変異陰性例について変異の有無を検討した。

#### B. 研究方法

パーキン遺伝子変異陰性家族例でハプロタイプが Park7 に連鎖可能な家系 6 家系について DJ-1 の変異解析を行った。臨床的には若年発症で Park2 と類似性の高い症例のみであった。発症年齢も若年発症であり、Park7 と類似性が高かった。報告されている DJ-1 遺伝子の exon 1-7 までを PCR で増幅し、まず exonic deletion をスクリーニングし、更に deletion のない場合は、直接塩基決定法にて変異の有無を検討した。またハプロタイプが

ヘテロで発症者間でハプロタイプが一致した家系については TaqMan probe を用いた gene dosage technique にて exonic deletion の有無を検討した。Park6 に連鎖可能な家系については候補領域について変異有無を検討し、原因遺伝子同定を目指した。

#### C. 研究結果

DJ-1 変異については全例に変異を見いだせなかった。Gene dosage technique を用いたもヘテロ接合体を示す症例も存在しなかった。Intron 1 にリピート配列が存在し、欠失が認められた。しかしながら、この欠失は正常者でも認められ遺伝子多型と結論づけた。Park6 については候補領域に存在する遺伝子について複数検討したが変異は存在しなかった。1 家系において組み換え現象を認めており、候補領域が 4cM まで狭められた。

#### D. 考察

パーキン遺伝子陰性例で一例も DJ-1 に変異を認めなかったことは DJ-1 変異は極めて頻度のすくない原因遺伝子であるといえる。ま

たハプロタイプは Park7 に一致しても変異がなかったことは他の常染色体に連鎖している可能性を示す。Park6 については候補領域を 4 cM まで狭めることができた。現在同定に向けて候補遺伝子の変異の有無を検討している。

## E. 結論

DJ-1 変異は極めて頻度の低い原因遺伝子と推定された。遺伝子座は他に存在していることが示唆された。Park7 以外に劣性遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子が存在している可能性があると考えている。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

(英文原著)

- Hyun D-H, Lee M-H, Hattori N, Kubo S, Mizuno Y, Halliwell B, Jenner P: Effect of Wild-Type or Mutant Parkin on Oxidative Damage, Nitric Oxide, Antioxidant Defences and the Proteasome *J Biol Chem* 277: 28572-28577, 2002.
- Takanashi M, Mori H, Arima K, Mizuno Y, Hattori N: Expression pattern of tau mRNA isoforms correlates with susceptible lesions in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Mol Brain Res* 104: 210-219, 2002.
- Schlossmacher MG, Frosch MP, Ping-Gai W, Medina M, Sharma N, Forno L, Ochiishi T, Shimura H, Sharon R, Hattori N, Langston JW, Mizuno Y, Hyman BT, Selkoe DJ, Kosik K: Parkin localizes to the Lewy bodies of Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. *Am J Pathol* 160: 1655-1667, 2002.
- Tanaka M, Fuku N, Takeyasu T, Guo L-J, Hirose R, Kurata M, Borgeld HJ, Yamada Y, Maruyama W, Arai Y, Hirose N, Oshida Y, Sato Y, Hattori N, Mizuno Y, Iwata S, Yagi K: Golden Mean to Longevity: Rareness of Mitochondrial Cytochrome *b* Variants in Centenarians but Not in Patients with Parkinson's Disease. *J Neurosci Res* 70: 347-355, 2002.
- Nomiyama T, Tanaka Y, Hattori N, Nishimaki K, Nagasaka K, Kawamori R, Ohta S. Accumulation of somatic mutation in mitochondrial DNA extracted from peripheral blood cells in diabetic patients. *Diabetologica* 45:1577-1583, 2002.
- (英文総説)
- Hattori N, Asakawa S, Shimura H, Kubo S, Sato K, Kitami T, Chikaoka-Kawamura Y, Imai Y, Takahashi R, Suzuki T, Tanaka K, Shimizu N, Mizuno Y. Ubiquitin-proteasome pathway is a key to understanding of nigral degeneration in autosomal recessive juvenile Parkinson's disease. In *Mapping the Progress of Alzheimer's and Parkinson's Disease*, eds, Mizuno Y, Fisher A, Hanin I, Kluwer Academic / Plenum Publishers, New York, 2002, pp 291-296
- Schlossmacher MG, Prosch MP, Gai WP, Sharma N, Medina M, Ochiishi T, Shimura H, Hattori N, Mizuno Y, Hyman BT, Selkoe DJ, Kosik KS. Colocalization of parkin with  $\alpha$ -synuclein in the Lewy bodies of Parkinson's disease. In *Mapping the Progress of Alzheimer's and Parkinson's Disease*, eds, Mizuno Y, Fisher A, Hanin I, Kluwer Academic / Plenum Publishers, New York, 2002, pp 297-300
- Shimura H, Schlossmacher MG, Hattori N, Prosch MP, Tockenbacher A, Schneider R, Mizuno Y, Kosik K, Selkoe DJ. Ubiquitination of a novel

form of a-synuclein by parkin. In Mapping the Progress of Alzheimer's and Parkinson's Disease, eds, Mizuno Y, Fisher A, Hanin I, Kluwer Academic / Plenum Publishers, New York, 2002, pp 301-304

(和文総説)

- ・ 服部信孝, 水野美邦. 常染色体劣性遺伝性若年性パーキンソンニズム (park2/parkin). 脳の科学 24: 139-149, 2002
  - ・ 横地正之, 卜部貴夫, 服部信孝, 高橋 学, 船田伸顕. パーキンソン病発症後 7 年目に痴呆が顕在化した pure form of Lewy body disease の 1 剖検例. Geriatric Medicine 40: 132-141, 2002
  - ・ 服部信孝, 水野美邦. パーキンソン病におけるミトコンドリア機能異常. 日本臨床 60: 406-411, 2002
  - ・ 服部信孝, 水野美邦. 5章 診断と治療 10. 変性疾患, 神経内科ハンドブック 鑑別診断と治療 第3段, 医学書院, 東京, 2002. pp823-890
  - ・ 服部信孝, 水野美邦. 常染色体劣性遺伝性若年性パーキンソンニズム (park2/parkin). 脳の科学 24: 139-149, 候補遺伝子の変異の服部信孝. Parkin から見たレヴィ小体の形成機序とパーキンソン病. 医薬ジャーナル Medical Front Line 38 (S-2): 74-81, 2002.
  - ・ 服部信孝. Parkin 遺伝子について. CURRENT INSIGHTS IN Neurological Science 10: 2-4, 2002.
  - ・ 野見山崇, 服部信孝, 河盛隆造: 糖尿病・難聴におけるミトコンドリアの関与と病態. ミトコンドリアとミトコンドリア病 60 (増刊号): 273-277, 2002.
  - ・ 佐藤健一, 服部信孝, 水野美邦: 悪性片頭痛. ミトコンドリアとミトコンドリア病 60 (増刊号): 278-281, 2002.
  - ・ 久保紳一郎, 服部信孝: パーキン. 知っておきたい 200 words-現代医学の理解のために, 医学のあゆみ: 13: 1226-1227, 2002.
2. 学会発表
- ・ Hattori N. An update on Parkin function and ubiquitination processes in Parkinson's disease. Protein Processing in Neurodegenerative Diseases, Paris, France, June 12, 2002
  - ・ 服部信孝. 教育講演 4 Parkin 遺伝子: その変異と機能. 第 43 回日本神経学会総会, 札幌, 5月29-31日, 2002
  - ・ 服部信孝, 吉野浩代, 今道洋子, 櫻井夕美子, 水野美邦. パーキン遺伝子の変異解析-第3報-. 教育講演 4 Parkin 遺伝子: その変異と機能. 第 43 回日本神経学会総会, 札幌, 5月29-31日, 2002
  - ・ 服部信孝. パーキンソン病におけるミトコンドリア機能障害. 第 75 回日本生化学会大会, 京都, 10月15-17日, 2002
  - ・ Hattori N. Yoshino H. Imamichi Y. Mizuno Y. Parkin mutations in young-onset or recessive form of Parkinson's Disease. 7th INTERNATIONAL CONGRESS OF PARKINSON'S DISEASE AND MOVEMENT DISORDERS. Miami, U.S.A. , November 10-14, 2002
  - ・ Hattori N. Inzelberg R. Nisipeanu P. Blumen S. Carasso R, L. Mizuno Y. Two different phenotypes of the same parkin mutation in a large pedigree. 7th INTERNATIONAL CONGRESS OF PARKINSON'S DISEASE AND MOVEMENT DISORDERS. Miami, U.S.A. , November 10-14, 2002
  - ・ Hattori N. An update on parkinson function and ubiquitination processes in Parkinson's disease. 1st International Workshop "Frontiers in Molecular Neuropathology" by RIKEN BSI Molecular Neuropathology Group. Saitama. November 27-29, 2002
  - ・ 服部信孝. 町田 裕. 近岡洋子. 北見聡. 水野美邦. 若年性パーキンソン病原因遺伝子パーキンの機能. 第 25 回日本分子生

物学会年会，横浜，12月12日，2002

- ・ 服部信孝，順天堂大学のパーキンソン病治療について，鳥取県パーキンソン病治療パネルディスカッション，米子，12月13日，2002
- ・ 服部信孝，ユビキチンリガーゼとしてのパーキン蛋白の機能解析，文部科学省特定領域研究「総合脳」平成13年度公募班員研究成果報告会，東京，12月17-18日，2002

H. 知的財産権の出願，登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）  
分担研究報告書

ゲノム多型情報を基盤としたパーキンソン病原因遺伝子の同定と  
オーダーメイド医療の確立に関する研究

分担研究者 山本光利 香川県立中央病院神経内科 部長

研究要旨 パーキンソン病患者において MIBG 心筋シンチグラフィーを行い有意な MIBG の取り込みの低下を認め、進行性核上性麻痺および本態性振戦では正常であった。本検査はパーキンソン病と他の疾患との鑑別に有用であることを明らかにした。これはパーキンソン病のオーダーメイド医療の基礎をなすパーキンソン病の診断に有用性がある。

総括研究者 戸田達史  
大阪大学大学院医学系研究科  
教授

臨床研究 1.

A. 研究目的

パーキンソン病を疾患概念が確立した疾患単位であるが、近年パーキンソン病は単一の病気ではいとの立場から論じる一派もある (D.Calne,2001)。臨床的にパーキンソン病の亜型を明確にすることと、パーキンソン病を他の類似疾患から鑑別することは、パーキンソン病のオーダーメイド医療を行う上で重要な基礎情報である。

B. 研究方法

臨床研究：MIBG 心筋シンチグラムがパーキンソン病患者で MIBG の取り込みが低下しているとの報告があるが、20-30 例と少数例での報告である。我々はより多数のパーキンソン病患者での本検査の意義を明らかにするために、パーキンソン病患者 150 名に現在の治療下で MIBG 心筋シンチグラムを実施した。

神経学的、糖尿病がなく、抗うつ薬などの検査に影響のあることが知られている薬剤服薬中患者は検査から除外した。最終年度においてはパーキンソン病患者症例 (150 例) 及び対照群 (N=40) を増やし、更に、進行性核上性麻痺 8 例、本態性振戦 10 例を加えて更に検討した。本検査は患者の同意を得て行った。MIBG 静脈注射後の 15 分 (早期像)、4 時間後 (後期像) の 2 回 MIBG の心臓交感神経への取り込みを測定し、心臓交感神経機能の検討を行った。

C. 研究結果

	早期像	後期像
パーキンソン病 150 例	1.59*	1.41*
進行性核上性麻痺 8 例	2.23	2.41
本態性振戦 10 例	2.03	2.01
対照群 40 例	2.34	2.34

数字：平均値。 \*P<0.0001

D. 結論

パーキンソン病においては対照群と比較して早期、後期像共に有意に低下していた。重症度と MIBG の取り込み低下は有意な相関を示したが、パーキンソン

ン病の約10%は正常値を示した。また、進行性核上性麻痺患者、本態性振戦患者でも正常であり、パーキンソン病患者と類似の患者の鑑別に有用であることを示す者である。

臨床研究2：ゲノム解析のための資料収集

1. オーダーメイド医療の基礎調査のために、パーキンソン病患者背景の調査票の作成を分担研究者の村田美穂、服部信孝と共同で行った。
2. 分担として、パーキンソン病患者200名および正常者50例において文書同意を得た後に採血を行い、東京大学神経内科へ検体を送付した。また、共同作成した調査票を用いて、患者背景のカルテ調査および聞き取り調査を行った。この作業と平行して患者の現在の神経および精神症状の評価を行い、これらの結果をデータベースに入力作業を行った。

### 3.同意取得状況

当病院の倫理委員会より本研究に対して実施の許可承認を得た。倫理的配慮を十分に行うようにとのコメントが付与された。現在、この許可に基づき本人または許諾者（患者本人が書字困難な場合にのみ）の同意のもとに採血を行った。

### 研究発表

#### 1. 論文発表

Yamamoto M.

Depression in Parkinson's disease: its prevalence, diagnosis, and neurochemical background.

J Neurol. 48 Suppl 3:5-11,2001

山本光利. 疾患と薬物療法；パーキンソン病.

CLINICAL NEUROSCIENCE 19:162-165, 2001

山本光利

パーキンソン病；精神症状の治療をどうするか. Brain Medical 14:155-160, 2002

山本光利

パーキンソン病進行期の治療. 神経治療学 19:29-36,2002

山本光利 (分担執筆)

神経疾患における 123I-meta-iodobenzylguanidine(MIBG) 心筋シンチグラフィ. Annual Review 神経 2003, pp299-307, 中外医学社, 東京 2003年

#### 2. 学会発表

Yamamoto M, Kamata H. Cardiac uptake of 123I-metaiodobenzylguanidine(MIBG) in Parkinson's Disease. 第14回 International Congress on Parkinson's disease. Helsinki, Finland, July 30,2001

山本光利

パーキンソン病と神経保護作用

第29回日本脳科学会. 酒田市 2002年6月7日

Yamamoto M, Tsuji T, Kageyama Y.

Cardiac uptake of MIBG in patients with essential tremor and tremor dominant- Parkinson's Disease.

第7回 International vongress of parkinson's disease and movement disorders, マイアミ市, 11月10-14日, 2002年

Yamamoto M, Kohira I, kashihara K, Nakashima M.

Cardiac MIBG scintigraphy for diffrentaiting Parkinson's disease from progressive supranuclear palsy (PSP) and corticobasal degeneration(CBD).

Atypicaal parkinsonian Disorders Meeting, Innsbruck, 2月19-21日 2003年

発行者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Jong YJ, Kobayashi K, Toda T, Kondo-lida E, Huang SC, Shen YZ, Nonaka I, Fukuyama Y.	Genetic heterogeneity in three Chinese children with Fukuyama congenital muscular dystrophy.	Neuromuscul Disord	10	108-112	2000
Futaki M, Yamashita T, Yagasaki H, Toda T, Yabe M, Kato S, Asano S, Nakahata T.	The IVS4+4 A-T mutation of the Fanconi anemia gene FANCC is not associated with a severe phenotype in Japanese patients.	Blood	95	1493-1498	2000
Toda T, Kobayashi K, Kondo-lida E, Sasaki J, Nakamura Y.	The Fukuyama congenital muscular dystrophy story.	Neuromuscul Disord	10	153-159	2000
Toda T, Kobayashi K, Nonaka I.	Congenital muscular dystrophies with special reference to the Fukuyama type.	Neurosci News	3	39-45	2000
Saito K, Osawa M, Wang Z-P, Ikeya K, Fukuyama Y, Kondo-lida E, Toda T, Ohashi H, Kurosawa K, Wakai S, Kaneko K.	Haplotype-phenotype correlation in Fukuyama congenital muscular dystrophy.	Am J Med Genet	92	184-190	2000
Chadani Y, Kondoh T, Kamimura N, Matsumoto T, Matsuzaka T, Kobayashi O, Kondo-lida E, Kobayashi K, Nonaka I, Toda T.	Walker-Warburg syndrome is genetically distinct from Fukuyama type congenital muscular dystrophy.	J Neurol Sci	177	150-153	2000
Villanova M, Mercuri E, Bertini E, Sabatelli P, Morandi L, Mora M, Sewry C, Brockington M, Brown SC, Ferreira A, Maraldi NM, Toda T, Guicheney P, Merlini L, Munttoni F.	Congenital muscular dystrophy associated with calf hypertrophy, microcephaly and severe mental retardation in three Italian families: evidence for a novel CMD syndrome.	Neuromuscul Disord	10	541-547	2000
Asano Y, Minagawa K, Okuda A, Matsui T, Ando K, Kondo-lida E, Kobayashi O, Toda T, Nonaka I, Tanizawa T.	A case of Walker-Warburg syndrome.	Brain Dev	22	454-457	2000
Sasaki J, Ishikawa K, Kobayashi K, Kondo-lida E, Fukuyama M, Mizusawa H, Takashima S, Sakakihara Y, Nakamura Y, Toda T.	Neuronal expression of the fukutin gene.	Hum Mol Genet	9	3083-3090	2000
Colombo R, Bignamini AA, Carobene A, Sasaki J, Tachikawa M, Kobayashi K, Toda T.	Age and origin of the FCMD 3'-untranslated-region retrotransposal insertion mutation causing Fukuyama-type congenital muscular dystrophy in Japanese population.	Hum Genet	107	559-567	2000
Kobayashi K, Sasaki J, Kondo-lida E, Fukuda Y, Kinoshita M, Sunada Y, Nakamura Y, Toda T.	Structural organization, complete genomic sequences, and mutational analyses of the Fukuyama-type congenital muscular dystrophy gene, fukutin.	FEBS Lett	489	192-196	2001
Togo M, Toda T, Nguyen LA, Kubota S, Tsukamoto K, Satoh H, Hara M, Iso-o N, Noto H, Kimura S, Nakahara K, Seyama Y, Hashimoto Y.	Genetic analysis of phytosterolaemia.	J Inherit Metab Dis	24	43-50	2001
Trana TD, Kroepfla T, Saito M, Nagura M, Ichiseki H, Kubota M, Toda T, Sakakihara Y.	The gene copy ratios of SMN1/SMN2 in Japanese carriers with type I spinal muscular atrophy.	Brain Dev	23	321-326	2001
Toda T, Sasaki J, Tachikawa M, Kano H, Kobayashi K.	Molecular genetics of Fukuyama CMD and fukutin.	Acta Myologica	20	92-95	2001
Yoshida A, Kobayashi K, Manyu H, Taniguchi K, Kano H, Mizuno M, Inazu T, Mitsuhashi H, Takahashi S, Takeuchi M, Herrmann R, Straub V, Talim B, Voit T, Topaloglu H, Toda T, Endo T.	Muscular dystrophy and neuronal migration disorder caused by mutations in a novel glycosyltransferase, POMGnT1.	Dev Cell	1	717-724	2001