

- Jones JM, Datta P, Srinivasula SM, Ji W, Gupta S, Zhang Z, Davies E, Hajnoczky G, Saunders TL, Van Keuren ML, Fernandes-Alnemri T, Meisler MH, Alnemri ES (2003) Loss of Omi mitochondrial protease activity causes the neuromuscular disorder of *mnd2* mutant mice. *Nature* 425: 721–727
- Khan NL, Graham E, Critchley P, Schrag AE, Wood NW, Lees AJ, Bhatia KP, Quinn N (2003) Parkin disease: a phenotypic study of a large case series. *Brain* 126: 1279–1292
- Kitada T, Asakawa S, Hattori N, Matsumine H, Yamamura Y, Minoshima S, Yokochi M, Mizuno Y, Shimizu N (1998) Deletion mutation in a novel protein “Parkin” gene causes autosomal recessive juvenile parkinsonism (AR-JP). *Nature* 392: 605–608
- Krüger R, Kuhn W, Müller T, Voitalla D, Graeber M, Kösel S, Przuntek H, Epplen JT, Schöls L, Riess O (1998) Ala30Pro mutation in the gene encoding  $\alpha$ -synuclein in Parkinson’s disease. *Nature Genet* 18: 106–108
- Kuroda Y, Mitsui T, Akaike M, Azuma H, Matsumoto T (2001) Homozygous deletion mutation of the parkin gene in patients with atypical parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71: 231–234
- Leroy E, Boyer R, Auburger G, Leube B, Ulm G, Mezey E, Harta G, Brownstein MJ, Jonnalagada S, chernova T, Dehejia A, Lavedan C, Gasser T, Steinbach PJ, Wilkinson KD, Polymeropoulos MH (1998) The ubiquitin pathway in Parkinson’s disease. *Nature* 395: 451–452
- Li Y, Tomiyama H, Sato K, Hatano Y, Yoshino H, Atsumi M, Kitaguchi M, Sasaki S, Kawaguchi S, Miyajima H, Atoda T, Mizuno Y, Hattori H (2005) Clinicogenetic study of *PINK1* mutations in autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Neurology* 64: 1955–1957
- Lim KL, Chew KC, Tan JM, Wang C, Chung KK, Zhang Y, Tanaka Y, Smith W, Engelender S, Ross CA, Dawson VL, Dawson TM (2005) Parkin mediates nonclassical, proteasomal-independent ubiquitination of synphilin-1: implications for Lewy body formation. *J Neurosci* 25: 2002–2009
- Lincoln SJ, Maraganore DM, Lesnick TG, Bounds R, Andrade Md, Bower JH, Hardy JA, Farrer MJ (2003) Parkin variants in North American Parkinson’s disease: cases and controls. *Mov Disord* 18: 1306–1311
- Lücking CB, Dürr A, Bonifati V, Vaughan J, De Michele G, Gasser T, Harhangi BS, Meco G, Deneffle P, Wood NW, Agid Y, Brice A, European Consortium of Genetic Susceptibility in PD, French PD Genetics Study Group (2000) Association between early-onset Parkinson’s disease and mutations in the parkin gene. *N Engl J Med* 342: 1560–1567
- Macedo MG, Anar B, Bronner IF, Cannella M, Squitieri F, Bonifati V, Hoogeveen A, Heutink P, Rizzu P (2003) The DJ-1L166P mutant protein associated with early onset Parkinson’s disease is unstable and forms higher-order protein complexes. *Hum Mol Genet* 12: 2807–2816
- Machida Y, Chiba T, Takayanagi A, Tanaka Y, Asanuma M, Ogawa N, Koyama A, Iwatsubo T, Ito S, Jansen PH, Shimizu N, Tanaka K, Mizuno Y, Hattori N (2005) Common anti-apoptotic roles of parkin and alpha-synuclein in human dopaminergic cells. *Biochem Biophys Res Commun* 332: 233–240
- Martins LM, Morrison A, Klupsch K, Fedele V, Moiso N, Teismann P, Abuin A, Grau E, Geppert M, Livi GP, Creasy CL, Martin A, Hargreaves I, Heales SJ, Okada H, Brandner S, Schulz JB, Mak T, Downward J (2004) Neuroprotective role of the Reaper-related serine protease HtrA2/Omi revealed by targeted deletion in mice. *Mol Cell Biol* 24: 9848–9862
- Miller DW, Ahmad R, Hague S, Baptista MJ, Canet-Aviles R, McLendon C, Carter DM, Zhu PP, Stadler J, Chandran J, Klinefelter GR, Blackstone C, Cookson MR (2003) L166P mutant DJ-1, causative for recessive Parkinson’s disease, is degraded through the ubiquitin-proteasome system. *J Biol Chem* 278: 36588–36595
- Moore DJ, Zhang L, Troncoso J, Lee MK, Hattori N, Mizuno Y, Dawson TM, Dawson VL (2005) Association of DJ-1 and parkin mediated by pathogenic DJ-1 mutations and oxidative stress. *Hum Mol Genet* 14: 71–84
- Muenter MD, Forno LS, Hornykiewicz O, Kish SJ, Maraganore DM, Caselli RJ, Okazaki H, Howard FM Jr, Snow BJ, Calne DB (1998) Hereditary form of parkinsonism-dementia. *Ann Neurol* 43: 768–781
- Nagakubo D, Taira T, Kitaura H, Ikeda M, Tamai K, Iguchi-Ariga SM, Ariga H (1997) DJ-1, a novel oncogene which transforms mouse NIH3T3 cells in cooperation with ras. *Biochem Biophys Res Commun* 231: 509–513
- Nichols WC, Pankratz N, Hernandez D, Paisan-Ruiz C, Jain S, Halter CA, Michaels VE, Reed T, Rudolph A, Shults CW, Singleton A, Foroud T; Parkinson Study Group-PROGENI investigators (2005) Genetic screening for a single common LRRK2 mutation in familial Parkinson’s disease. *Lancet* 365: 410–412
- Nukada H, Kowa H, Saito T, Tasaki Y, Miura S (1978) A big family of paralysis agitans. *Rinshoshinkeigaku* 18: 627–634
- Okuma Y, Hattori N, Mizuno Y (2003) Case report: Sensory neuropathy in autosomal recessive juvenile

- parkinsonism (PARK2). *Parkinsonism Rel Disord* 9: 313–314
- Olivieira SA, Scott WK, Martin ER, Nance MA, Watts RL, Hubble JP, Koller WC, Pahwa R, Stern MB, Hiner BC, Ondo WG, Allen FH Jr, Scott BL, Goetz CG, Small BW, Mastaglia F, Stajich JM, Zhang F, Booze MW, Womm MP, Middleton LT, Haines JL, Pericak-Vance MA, Vance JM (2003) Parkin mutations and susceptibility alleles in late-onset Parkinson's disease. *Ann Neurol* 53: 624–629
- Paisan-Ruiz C, Jain S, Evans EW, Gilks WP, Simon J, van der Brug M, de Munain AL, Aparicio S, Gil AM, Khan N, Johnson J, Martinez JR, Nicholl D, Carrera IM, Pena AS, de Silva R, Lees A, Marti-Masso JF, Perez-Tur J, Wood NW, Singleton AB (2004) Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-Linked Parkinson's disease. *Neuron* 44: 595–600
- Pankratz N, Nichols WC, Uniacke SK, Halter C, Rudolph A, Shults C, Conneally PM, Foroud T; Parkinson Study Group (2003) Significant linkage of Parkinson disease to chromosome 2q36-37. *Am J Hum Genet* 72: 1053–1057
- Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Pike ADB, Root H, Rubenstein J, Boyer R, Stenroos ES, Chandrasekharappa S, Athanassiadou A, Papapetropoulos T, Johnson WG, Lazzarini AM, Duvoisin RC, Di Iorio G, Golbe LI, Nussbaum RL (1997) Mutation in the  $\alpha$ -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 276: 2045–2047
- Pramistaller PP, König G, Leenders K, Kann M, Hedrich K, Vieregge P, Goetz CG, Klein C (2002) *Parkin* mutations in a patient with hemiparkinsonism-hemiatrophy: a clinical-genetic and PET study. *Neurology* 58: 808–810
- Rohe CF, Montagna P, Breedveld G, Cortelli P, Oostra BA, Bonifati V (2004) Homozygous PINK1 C-terminus mutation causing early-onset parkinsonism. *Ann Neurol* 56: 427–431
- Saigoh K, Wang YL, Suh JG, Yamanishi T, Sakai Y, Kiyosawa H, Harada T, Ichihara N, Sakana S, Kikuchi T, Wada K (1999) Intragenic deletion in the gene encoding ubiquitin carboxy-terminal hydrolase in *gad* mice. *Nature Genet* 23: 47–51
- Shimura H, Hattori N, Kubo S, Mizuno Y, Asakawa S, Minoshima S, Shimizu N, Iwai K, Chiba T, Tanaka K, Suzuki T (2000) Familial Parkinson's disease gene product, Parkin, is a ubiquitin-protein ligase. *Nature Genet* 25: 302–305
- Shimura H, Schlossmacher MG, Hattori N, Frosch MP, Trockenbacher A, Schneider R, Mizuno Y, Kosik KS, Selkoe DJ (2001) Ubiquitination of a new form of  $\alpha$ -synuclein by parkin from human brain: implication for Parkinson's disease. *Science* 293: 263–269
- Singleton AB, Farrer M, Johnston J, Singleton A, Hague S, Kachergus J, Hulihan M, Peuralinna T, Dutra A, Nussbaum R, Lincoln S, Crawley A, Hanson M, Maraganore D, Adler C, Cookson MR, Muentzer M, Baptista M, Miller C, Balncato J, Hardy J, Gwinn-Hardy K (2003) Alpha-synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science* 302: 841
- Snyder H, Mensah K, Theisler C, Lee J, Matouschek A, Wolozin B (2003) Aggregated and monomeric  $\alpha$ -synuclein bind to the S6' proteasomal protein and inhibit proteasomal function. *J Biol Chem* 278: 11753–11759
- Spellman GG (1962) Report of familial cases of parkinsonism: evidence of adominant trait in a patient's family. *JAMA* 179: 372–374
- Spillantini MG, Schmidt ML, Lee AMY, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M (1997) Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 388: 839–840
- Steck PA, Pershouse MA, Jasser SA, Yung WK, Lin H, Ligon AH, Langford LA, Baumgard ML, Hattier T, Davis T, Frye C, Hu R, Swedlund B, Teng DH, Tavtigian SV (1997) Identification of a candidate tumour suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers. *Nat Genet* 15: 356–362
- Strauss KM, Martins LM, Plun-Favreau H, Marx FP, Kautzmann S, Berg D, Gasser T, Wszolek Z, Muller T, Bornemann A, Wolburg H, Downward J, Riess O, Schulz JB, Kruger R (2005) Loss of function mutations in the gene encoding Omi/HtrA2 in Parkinson's disease. *Hum Mol Genet* 14: 2099–2111
- Suzuki Y, Imai Y, Nakayama H, Takahashi K, Takio K, Takahashi R (2001) A serine protease, HtrA2, is released from the mitochondria and interacts with XIAP, inducing cell death. *Mol Cell* 8: 613–621
- Taira T, Saito Y, Niki T, Iguchi-Arigo SM, Takahashi K, Ariga H (2004) DJ-1 has a role in antioxidative stress to prevent cell death. *EMBO Rep* 5: 213–218
- Tanaka K, Suzuki T, Hattori N, Mizuno Y (2004) Ubiquitin, proteasome and parkin. *BBA* 1695: 235–247
- Tanaka Y, Engelender S, Igarashi S, Rao RK, Wanner T, Tanzi RE, Dawson V, Dawson TM, Ross CA (2001) Inducible expression of mutant  $\alpha$ -synuclein decreases proteasome activity and increases sensitivity to mitochondria-dependent apoptosis. *Hum Mol Genet* 10: 919–926
- Tao X, Tong L (2003) Crystal structure of human DJ-1, a protein associated with early onset Parkinson's disease. *J Biol Chem* 278: 31372–31379
- Tassin J, Dürr A, de Brouchker T, Abbas N, Bonifati V, Michele GD, Bonnet AM, Broussolle E, Pollak P,

- Vidaihet M, Mari MD, Marconi R, Madjbeur S, Filla A, Meco G, Yves A, Brice A, The French Parkinson's Disease Genetics Study Group, The European Consortium on Genetic Susceptibility in Parkinson's Disease (1998) Chromosome 6-linked autosomal recessive early-onset parkinsonism; linkage in European and Algerian families, extension of the clinical spectrum, and evidence of a small homozygous deletion in one family. *Am J Hum Genet* 63: 88–94
- Valente EM, Bentivoglio AR, Dixon PH, Ferraris A, Ialongo T, Frontali M, Albanese A, Wood NW (2001) Localization of a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonisms, PARK6, on human chromosome 1p35-36. *Am J Hum Genet* 68: 895–900
- Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, Muqit MM, Harvey K, Gispert S, Ali Z, Del Turco D, Bentivoglio AR, Healy DG, Albanese A, Nussbaum R, Gonzalez-Maldonado R, Deller T, Salvi S, Cortelli P, Gilks WP, Latchman DS, Harvey RJ, Dallapiccola B, Auburger G, Wood NW (2004) Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science* 304: 1158–1160
- Volles MJ, Lansbury PT Jr (2002) Vesicle permeabilization by protofibrillar alpha-synuclein is sensitive to Parkinson's disease-linked mutations and occurs by a pore-like mechanism. *Biochemistry* 41: 4595–4602
- Waters CH, Miller CA (1994) Autosomal-dominant Lewy body parkinsonism in a four-generation family. *Ann Neurol* 35: 59–64
- Weinreb PH, Zhen W, Poon AW, Conway KA, Lansbury PT Jr (1996) NACP, a protein implicated in Alzheimer's disease and learning, is natively unfolded. *Biochemistry* 35: 13709–13715
- Wilson MA, Collins JL, Hod Y, Ringe D, Petsko GA (2003) The 1.1-Å resolution crystal structure of DJ-1, the protein mutated in autosomal recessive early onset Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 9256–9261
- Wszolek ZK, Pfeiffer B, Fulgham JR, Parisi JE, Thompson BM, Uitti RJ, Calne DB, Pfeiffer RF (1995) Western Nebraska family (family D) with autosomal dominant parkinsonism. *Neurology* 45: 502–505
- Wszolek ZK, Pfeiffer RF, Tsuboi Y, Uitti RJ, McComb RD, Stoessl AJ, Strongosky AJ, Zimprich A, Muller-Mylhok B, Farrer MJ, Gasser T, Calne DB, Dickson DW (2004) Autosomal dominant parkinsonism associated with variable synuclein and tau pathology. *Neurology* 62: 1619–1622
- Yamamura Y, Sobue I, Ando K, Iida M, Yanagi T, Kono C (1973) Paralysis agitans of early onset with marked diurnal fluctuation of symptoms. *Neurology* 23: 239–244
- Yamamura Y, Kuzuhara S, Kondo K, Matsumine H, Mizuno Y (1998) Clinical, pathologic, and genetic studies on autosomal recessive early-onset parkinsonism with diurnal fluctuation. *Parkinsonism Rel Disord* 4: 65–72
- Zarranz JJ, Alegre J, G mez-Esteban J, Lezcano E, Ros R, Ampuero I, Vidal L, Hoenicka J, Rodriguez O, Atar s B, Llorens V, Tortosa EG, del Ser T, Mu niz DG, de Yebenes JG (2004) The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson's and Lewy body dementia. *Ann Neurol* 55: 164–173
- Zhang Y, Gao J, Chung KK, Huang H, Dawson VL, Dawson TM (2000) Parkin functions as an E2 dependent ubiquitin-protein ligase and promotes the degradation of the synaptic vesicle associated protein, CDCrel-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 21: 13354–13359
- Zimprich A, Biskup S, Leitner P, Lichtner P, Farrer M, Lincoln S, Kachergus J, Hulihan M, Uitti RJ, Calne DB, Stoessl AJ, Pfeiffer RF, Patenge N, Carbajal IC, Vieregge P, Asmus F, Muller-Mylhok B, Dickson DW, Meitinger T, Strom TM, Wszolek ZK, Gasser T (2004) Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron* 44: 601–607

Author's address: Prof. Y. Mizuno, MD, Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, 2-1-1 Hongo, Bunkyo, Tokyo 113-8421, Japan, e-mail: y\_mizuno@med.juntendo.ac.jp

## 第2章

## 病因・病理と病態生理

## 病因・発症機序

## 要旨

高齢化社会に向けてパーキンソン病の罹患率は今後さらに増えることが予想される。ドパミンの補充療法以来、生命予後は劇的に改善しているものの、一生涯薬物療法から解放されることのない生活を強いられている。さらに、長期服用に伴う合併症の問題もクロールアップされており、満足のいく治療とは言い難いのが現状である。進行阻止ができれば生活レベルも高いままで維持できることから、本質的な原因究明が望まれている。遺伝性パーキンソン病の研究が大きな手掛かりとなるものと考えられる。

## はじめに

パーキンソン病 (PD) の多くは家族内発症のない孤発型であるが、一部に家族内発症の認める家族性 PD (FPD) が存在する。最初に同定報告された  $\alpha$ -シヌクレインの点変異は極めてまれな原因遺伝子であるが、FPD の有無にかかわらず病理診断で不可欠な細胞質内封入体であるレヴィー小体の主要構成タンパクであることが分かっている。このように単一遺伝子の機能が孤発型 PD (SPD) の病態に直接的にかかわっていることが徐々に判明しており、今後、FPD からのアプローチが SPD の病態解明に最も有効な戦略になりうると考えている。また、*PARK8* の浸透率は 80 歳で 100% に達することより、全発症年齢に FPD も分布することが分かっている。このことは SPD においても遺伝的素因の関与が高いことが推定される。事実、最近の報告では 66 歳を若年性 PD として、それより若い PD 患者においては家族内発症の相対危険度は 2 倍を超えるとされている。

このようにますます FPD の研究は重要になってきており、FPD のアプローチから黒質神経変性の機序を明らかにできると考えている。本稿では、黒質神経変性の発症機序について、FPD の最近の進

## ● キーワード

家族性パーキンソン病  
ミトコンドリア  
機能低下  
酸化ストレス  
ドパミン代謝  
タンパク分解系

表1 家族性パーキンソン病 (FPD) の分類

FPD	遺伝形式	遺伝子座	遺伝子	LB
PARK1, 4	常優	4q21-q23	<i>α-syn</i>	+
PARK2	常劣	6q25.2-27	<i>parkin</i>	-*
PARK3	常優	2p13	?	+
PARK5	常優	4p14	<i>UCH-L1</i>	+
PARK6	常劣	1p35-p36	<i>PINK1</i>	?
PARK7	常劣	1p36	<i>DJ-1</i>	?
PARK8	常優	12p11q13.1	<i>LRRK2</i>	+/-
PARK9	常劣	1p36	?	?
PARK10	感受性	1p32	?	?
PARK11	常優	2q36-37	?	?

\*：一般にレヴィー小体は観察されないが、変異によっては観察されることがある。  
 剖検脳については、ヘテロ接合体でレヴィー小体の報告はあるが、ホモ接合体での有無について報告がない場合は？とした。  
 常優：常染色体優性、常劣：常染色体劣性、LB：レヴィー小体 (Lewy body)

歩から我々のデータを踏まえて解説したい。

### 家族性パーキンソン病の分類と臨床型

現在のところ PARK11 までの報告があり、そのうち6つの原因遺伝子が同定されている。常染色体優性遺伝性パーキンソン病 (ADPD) では、*SNCA* (点変異および正常型 *SNCA* の重複)、*UCHL-1*、*Nurr1* が、常染色体劣性遺伝性パーキンソン病 (ARPD) では、*parkin*、*DJ-1*、*PINK1* が同定された (表1)。PARK10 は PD の疾患感受性遺伝子としてマップされている。一般に ARPD は若年発症することが多く、一方 ADPD は中高年で発症することが多い。もちろん例外もあり、今後遺伝子のタイプが同定されてくるといろんな情報が分かってくると思われる。上記の遺伝子のうち、日本人では ARPD では、*parkin*、*PINK1* 変異が、ADPD については、PARK8 の原因遺伝子 *LRRK2* 変異が存在する。さらに、PARK4 と分類され *SNCA* の重複型が存在することが報告された。

日本は島国であり近親婚が多かったという地理的歴史的背景もあり、ARPD が圧倒的に多いとされていたが、ADPD も少なからず存在することが分かっており、FPD も多岐にわたって存在することか

ら、今後新規遺伝子の報告がされていくものと思われる。

## 常染色体優性遺伝性パーキンソン病 (ADPD)

### 1. $\alpha$ -synuclein (PARK1, 4)

1997年から1998年にかけてヨーロッパのADPDの家系において $\alpha$ -シヌクレイン (SNCA) が原因遺伝子であることが最初に報告された<sup>1)</sup>。最初にA53Tが、次にA30Pの2つの点変異が報告された。A53Tは共通の祖先から生じる創始者効果が示唆されている。その後スペインの家系において新たな点変異E46Kが認められ、さらにPARK4としてマップされていたIowa家系にて3倍体 (triplication) による変異が報告された<sup>2)</sup>。剖検脳において mRNA レベルでの過剰発現が示され、遺伝子発現レベルの増加がその病態にかかわっていることが推定されている<sup>1)</sup>。事実、SNCAの過剰発現系の齧歯類モデルやショウジョウバエモデルにおいて、このタンパクの過剰発現がタンパクの異常凝集やドパミン神経細胞への毒性を示すことが報告されている。Multiplicationについては追試により3倍体がさらに1家系、2倍体 (duplication) の症例が3家系存在することが分かった。3倍体ではびまん性レビー小体病を、2倍体では認知症を伴わないPDを呈するとされSNCAのコピー数の違いが痴呆の有無を惹起されるものと推定された。その後、我が国でも2倍体の報告が少なくとも2家系存在することが分かった<sup>3)</sup>。我が国で見いだされた2倍体は痴呆症状が存在していたが、パーキンソニズム発症後数年後に痴呆症状が発現しており、コピー数に依存して臨床型の重度が規定されている可能性が考えられた。また、同じSNCAの2倍体でも、2倍体の範囲の違いが臨床症状に影響を与えている可能性も考えられ、我が国で認められた2倍体の家系は2倍体の範囲が既報症例より広いことが分かっており、その違いが痴呆症状の発現に影響を与えている可能性が考えられた。

SNCAの機能については依然不明であるが、局在が脂質ラフトにあり、シナプス小胞のダイナミクスにかかわっており、学習や神経の可塑性に関与していることが推定されている。また、SNCAはチロシン水酸化酵素を抑制しながらドパミン産生を制御していることも報告されている。さらに、SNCAはホスホリパーゼD<sub>2</sub> (PLD<sub>2</sub>) を抑制

することが報告されている<sup>4)</sup>。PLD<sub>2</sub> は、脂質を介在したシグナルカスケードや膜輸送に関与することが分かっており、SNCA の膜輸送やシナプス小胞輸送への関与が推定される。興味深いことにドパミン神経様特徴を持つ細胞に対しては過剰発現が毒性を示すのに対し、非ドパミン神経に対しては神経保護的に作用することが報告されている。このことは、ドパミン神経細胞ではむしろ過剰発現とともに活性酸素種の産生が増加することが想定されている。

SNCA と酸化ストレスの関与に加えてミトコンドリア機能への関与も報告されている。SNCA 過剰発現のマウスでは、ミトコンドリア機能の変化が観察され、その結果細胞死が惹起される。また、SNCA ノックアウトマウスでも、ミトコンドリア内の脂質異常と電子伝達系の機能低下が報告されており、SNCA もまたミトコンドリア機能への関与が指摘されている。

## 2. *LRRK2* (PARK8)

相模原地方の大家系から遺伝子座が決定され、*LRRK2* がその原因遺伝子であることが判明した<sup>5)</sup>。最初に *LRRK2* 変異が同定された家系はスペインの Basque 地方の家系で、振戦が目立つことから原因遺伝子を振戦を意味する“dardarin”と命名された。その後、この遺伝子はすでに報告されていることもあり、*LRRK2* が一般的に用いられている。この遺伝子変異はエクソンが 51 個もあり、多岐に変異が分布している。

最も頻度の高い変異は G2019S 変異で白人の FPD の 5%、SPD の 1～5% を示すホットスポットとなっている。我が国でも陽性率は優性遺伝性の 5.8% で、SPD を含めて 1.7% に認めた<sup>6)</sup>。この G2019S 変異は創始者効果が認められると報告されているが、我が国の症例ではハプロタイプを共有していないことより創始者効果は白人に限っている可能性がある。しかしながら、人類の民族移動とともに変異が動いている可能性があり、アメリカ大陸でこの変異頻度が低いことから狭い範囲でハプロタイプを共有する可能性も残っている。

*LRRK2* の局在に関しては、変性した神経線維に局在しているもののレヴィー小体には存在していない。詳細な機能については不明だが、キナーゼドメインを持つことよりそのリン酸化の関与が指摘されている。変異 G2019S、I2020T ではキナーゼ活性が増加することが指摘

されている。この gain-of-function 効果により PD の発症することが推定されている。また、興味深いことに LRRK2 mRNA の発現パターンは黒質では発現せず、ドパミン投射先である線条体、皮質、小脳で、その発現が観察されている。mRNA は核で産生されるので、積極的に投射先に輸送されていることが予想される。

LRRK2 変異においては、レヴィー小体の有無は同じ変異の家系でもその存在は一定していない。また、同じ家系でも神経病理学的には、SNCA やタウタンパクがさまざまな程度で蓄積している。臨床的には、典型的な PD から進行性核上性麻痺様、多型統萎縮症、運動ニューロン病まで多彩な症状を呈している。この LRRK2 が重要な意味合いを持つのは、 $\alpha$ -シヌクレインやタウタンパクの上流に位置する可能性が高いからである。

## 常染色体劣性遺伝性パーキンソン病 (ARPD)

### 1. *parkin* (PARK2)

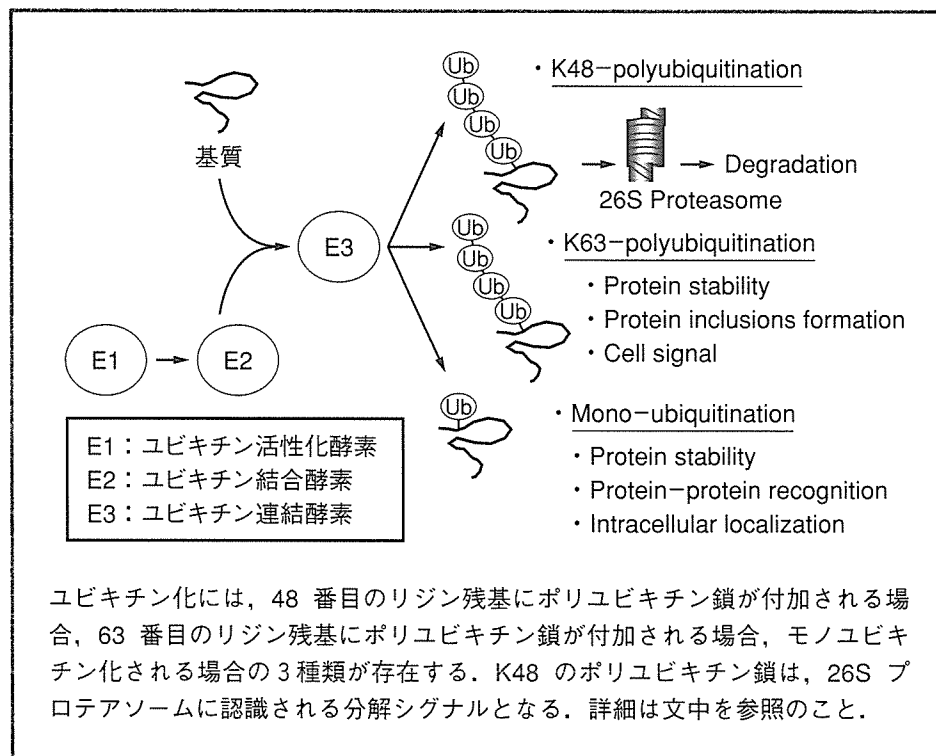
1973 年に Yamamura らによりその臨床型が確立され、我々のチームにより遺伝子単離が行われた<sup>7)</sup>。機能についても、選択的タンパク分解系であるユビキチン・プロテアソーム系のユビキチンリガーゼであることを世界に先駆けて報告した。細胞死の機序としては、基質の蓄積の寄与が推定されている<sup>9)</sup>。つまり、基質が *parkin* により分解されずに蓄積することで細胞死が誘導される機序が提唱された<sup>8)</sup>。現在 14 種類の基質候補が報告されているが、共通しているのはいずれも膜関連タンパクである (表 2)。しかしながら、最近になり *parkin* のリガーゼ機能については、① ユビキチン分子内の 48 番目リジンのポリユビキチン鎖付加 (K48)、② 63 番目のポリユビキチン鎖付加 (K63)、③ モノユビキチン付加 (mono 化) の 3 パターンが存在する (図 1) ことが報告された。K48 はタンパク分解系に関与し、K63 はタンパクの安定化、封入体形成、細胞シグナルに関与が指摘されている。一方、mono 化はタンパクの安定性、タンパクの認識、細胞内局在の関与が推定されている。*Parkin* に関してはいずれのユビキチン修飾にも関与していることが報告されている<sup>9)</sup>。*Parkin* にはさまざまな機能を持っている可能性があり、その細胞内局在もミトコンドリアからゴルジまで多岐にわたっていることが報告されている。



表2 基質候補

基 質	機 能	報 告 者
CDCrel-1	Exocytosis	Zhang Y, et al. (2000)
CDCrel-2	Exocytosis	Choi P, et al. (2003)
Pael-receptor	ER stress	Imai Y, et al. (2001)
O-gly. α-synuclein	Lewy body	Shimura H, et al. (2001)
Synphilin-1	Lewy body	Chung KK, et al. (2001)
Cyclin E	Apoptosis	Staropoli J, et al. (2003)
α / β Tubulin	Microtubules	Ren Y, et al. (2003)
Synaptotabmin XI	Fusion or Docking	Huynh DP, et al. (2003)
p38 subunit of aminoacyl-tRNA synthase	Protein biosynthesis	Corti O, et al. (2003)
Poly-Q protein	Poly-Q disease	Tsai Y, et al. (2003)
Single-minded (SIM2)	Transcription factor	Okui M, et al. (2005)
Misfolded DAT	Dopamine transporter	Jiang H, et al. (2004)
RanBP2	E3 SUMO ligase	Won Um J, et al. (2006)

図1 ユビキチン修飾の分類



機能に関しては、モノアミン酸化酵素の mRNA の抑制や活性の低下が、患者で見いだされた変異 parkin で観察されていることが報告されている。我々のグループでは、parkin がドパミンキノン体の産生抑制にかかわっていることを指摘している<sup>10)</sup>。また、ドパミン分子による修飾により parkin の機能が不活化されることを報告している。酸化ストレスによる parkin の不活化が起れば、SPD の病態にも parkin の関与が十分に考えられる。また、このドパミンキノン体の産生は SNCA で抑制されることを見いだしている。Parkin のリガーゼ活性に関してはシャペロンに属する 14-3-3 $\eta$  により活性が制御されていることを報告している<sup>11)</sup>。この 14-3-3 $\eta$  も SNCA と結合することより FPD の遺伝子産物が共通カスケードを形成していることが分かっている。

変異に関しては、ARPD の約半分がこの parkin 遺伝子変異によることが報告されており、最も頻度の高いタイプである。変異型としては、外国ではミスセンス変異および microdeletion が多い一方、我が国ではほとんどが欠失変異である。臨床症状としては、典型的なパーキンソニズムから Yamamura らにより報告された特徴的臨床症状のほかに、小脳症状など多彩な表現型の報告がある。遺伝子変異型と表現型との相関ははっきりしないが、C 末端にある RING ドメインに変異があるとヘテロ接合体でも若年発症する可能性が指摘されている。

## 2. PINK1 (PARK6)

シシリア島の ARPD の家系を対象とした連鎖解析により 1p35-36 に遺伝座が絞られ、PINK1 (PTEN Induced Putative Kinase 1) 遺伝子その原因であることが報告された<sup>12)</sup>。この PINK1 変異は世界中に分布しており、多くは点変異であるが、我が国でもその存在が確認されている<sup>13)</sup>。興味深いことに早期発症の孤発型 (50 歳以下) においても、ヘテロ接合体での変異も報告されている。PINK1 遺伝子は 581 のアミノ酸からなり、最初の 34 のアミノ酸残基にミトコンドリアへの移行シグナルを持ち、後半の大部分をカルモジュリンファミリーのセリン/トレオニンキナーゼドメインが占める。このドメインに変異が集中している。これまでにミトコンドリアへの局在および酸化ストレスにより引き起されるミトコンドリアの機能障害と、アポトーシスの誘導に対して保護的に働いていることが実験的に示されてい

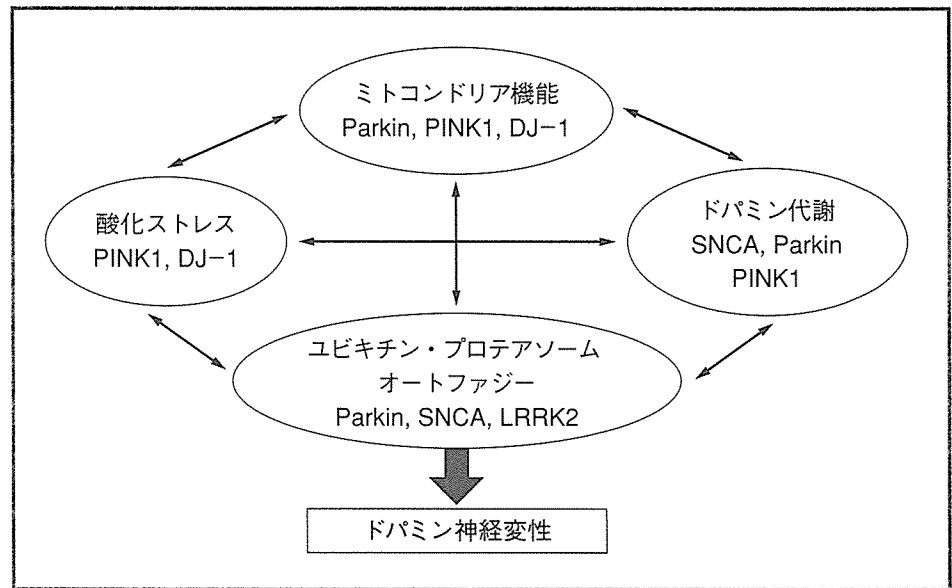
る。PINK1 はレヴィー小体にも存在していることが報告されており、*in vivo* での実験系で PINK1 が不溶性になりやすい性質と関連があるかも知れない。また、PINK1 局在は神経細胞とグリアにある。最近になり PINK1 ノックアウトショウジョウバエではミトコンドリアのクリステの膨大に伴うミトコンドリア機能低下が指摘されており、parkin ノックアウトショウジョウバエの極めて類似性の高い表現型を持つことが分かった。さらに、この PINK1 ノックアウトショウジョウバエに parkin を過剰発現させてやるとミトコンドリア機能は回復することが分かった。面白いことに parkin ノックアウトショウジョウバエに PINK1 を過剰発現させてもミトコンドリア機能を回復させることができなかった<sup>14)</sup>。このことは PINK1 が parkin の上流に位置することを示すものである。

### 3. DJ-1 (PARK7)

ヨーロッパの ARPD の家系を対象とした連鎖解析により 1p36 にマップされ、原因遺伝子として *DJ-1* 遺伝子が同定された<sup>15)</sup>。オランダの家系において exon1 から 5 にまたがる欠失が見いだされ、イタリアの家系にて L166P の点変異が見いだされた。*DJ-1* は 189 のアミノ酸から構成され、脳も含め体内の各組織にユビキタスに発現している。結晶構造からは二量体を形成していることが分かっており、局在はミトコンドリアマトリックスや内膜に存在することが報告されている<sup>16)</sup>。この局在からは PINK1 と相互作用の可能性を示すものである。

*DJ-1* には SNCA を始めとするタンパクの凝集抑制作用があり、このシャペロン作用は残基 106 のシステインにより増強される<sup>17)</sup>。もちろん、過度の酸化は機能低下になる。おそらく *DJ-1* の主要な作用としては、シャペロン作用と抗酸化ストレス作用にかかわっていることが推定される<sup>18)</sup>。変異頻度は大規模調査にても陰性例が多く、まれな変異である可能性が示唆されている。我が国でも *DJ-1* 変異は一例も存在しない。

図2 家族性パーキンソン病における共通機序そして孤発型パーキンソン病の  
 解明へ



### おわりに (図2)

SPD の病態には酸化ストレス、ミトコンドリア機能低下、ドパミン代謝異常などの関与が指摘されていた。しかしながら、詳細な解析となると MPTP-PD モデルを使った解析に限られており、なかなかブレイクスルーが生まれなかった。しかしながら、FPD の研究により詳細な機能解析が可能になり、しかも遺伝子産物は共通したカスケードを形成していることが分かってきている。重要なのは、これら遺伝子産物の機能は酸化ストレス、ミトコンドリア機能低下、ドパミン代謝、そしてタンパク分解系にかかわっており、SPD の病態と共通機序を形成していることは間違いないと考えている。今後、これら遺伝子産物の相互作用を明らかにできれば、黒質神経細胞変性の機序を明らかにできる日もそう遠くないと考える。

服部 信孝・西岡 健弥・佐藤 栄人

## 文献

- 1) Polymeropoulos MH, et al: Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 276: 2045-2047, 1997.
- 2) Singleton AB, et al: alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science* 302 (5646): 841, 2003.
- 3) Nishioka K, et al: Clinical heterogeneity of alpha-synuclein gene duplication in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 59: 298-309, 2006.
- 4) Payton JE, et al: Structural determinants of PLD2 inhibition by alpha-synuclein. *J Mol Biol* 337: 1001-1009, 2004.
- 5) Zimprich A, et al: Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron* 44: 601-607, 2004.
- 6) Tomiyama H, et al: Clinicogenetic study of mutations in LRRK2 exon 41 in Parkinson's disease patients from 18 counties. *Mov Disord*, 2006 [Epub ahead of print]
- 7) Kitada T, et al: Mutations in the *parkin* gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 392: 605-608, 1998.
- 8) Hattori N, et al: Pathogenetic mechanisms of parkin in Parkinson's disease. *Lancet* 364: 722-724, 2004.
- 9) Matsuda N, et al: Diverse effects of pathogenic mutations of Parkin that catalyze multiple monoubiquitylation in vitro. *J Biol Chem* 281: 3204-3209, 2005.
- 10) Machida Y, et al: Common anti-apoptotic roles of parkin and alpha-synuclein in human dopaminergic cells. *Biochem Biophys Res Commun* 332: 233-240, 2005.
- 11) Sato S, et al: 14-3-3eta is a novel regulator of parkin ubiquitin ligase. *EMBO J* 25: 211-221, 2005.
- 12) Valente EM, et al: Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in *PINK1*. *Science* 304: 1158-1160, 2004.
- 13) Hatano Y, et al: Novel *PINK1* Mutations in Early-Onset Parkinsonism. *Ann Neurol* 56: 424-427, 2004.
- 14) Clark IE, et al: *Drosophila pink1* is required for mitochondrial function and interacts genetically with parkin. *Nature*, 2006. [Epub ahead of print]
- 15) Bonifati V, et al: Mutations in the *DJ-1* gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science* 299: 256-259, 2003.
- 16) Zhang L, et al: Mitochondrial localization of the Parkinson's disease related protein DJ-1: implications for pathogenesis. *Hum Mol Genet* 14: 2063-2073, 2005.
- 17) Zhou W, et al: The oxidation state of DJ-1 regulates its chaperone activity toward alpha-synuclein. *J Mol Biol* 356: 1036-1048, 2006.
- 18) Choi J, et al: Oxidative Damage of DJ-1 Is Linked to Sporadic Parkinson and Alzheimer Diseases. *J Biol Chem* 281: 10816-10824, 2006.

## Parkinson病の遺伝的要因

The genetics of Parkinson's disease

Parkinson 病 (PD) は遺伝的要因と環境要因が複雑に影響して発症する多因子疾患である。PD はほとんどが孤発性であるが、双生児研究の結果では一卵性の疾患一致率は二卵性の約 3 倍あり、PD 発症に対する遺伝的要因の影響は大きいと考えられる。一方、単一遺伝子変異によって発症する家族性 PD は 5~10% 存在していると考えられている。近年 PD における分子遺伝学的解析が急速に進み、家族性 PD の原因遺伝子のみならず通常孤発性 PD の感受性遺伝子の存在も明らかにされつつある。こうした分子遺伝学的研究の成果から家族性のみならず孤発性 PD を含めた発症機序の解明やあらたな創薬のターゲットとなる分子を見出す可能性が期待されている。ここでは誌面の関係ですべてを紹介することはできないが、比較的日本人に変異の多い原因遺伝子と孤発性 PD の感受性遺伝子について最近の知見を含めて紹介したい。

### parkin 遺伝子

1998 年に常染色体劣性遺伝性 (AR) 若年性パーキンソンニズムの原因遺伝子として Kitada らによって同定されたのが *parkin* 遺伝子である<sup>1)</sup>。*parkin* 遺伝子変異は人種を越えて世界に幅広く認められ、その頻度は ARPD の約 50% とされている。発症年齢はおおむね 40 歳以下であるが、なかには 70 歳代発症例や一家族歴がないような若年発症例でも *parkin* 遺伝子変異が存在することがある。特徴的な臨床症状として日内変動、下肢ジストニア、L-DOPA 治療後早期のジスキネジア、睡眠効果などがある。

### LRRK2 遺伝子

常染色体優性遺伝性パーキンソ

ニズム (ADPD) においてもっとも頻度が高いのは 2004 年に Paisan-Ruiz らと Zimprich らによって同定された *Leucine-Rich Repeat-Kinase 2 (LRRK2: ラークツー)* 遺伝子である<sup>2,3)</sup>。この遺伝子変異の頻度は、ADPD の約 13%、孤発性 PD の約 1.5% という報告がなされている。今後、遺伝子解析が進めばさらに頻度が高くなることが予想される。最近、感受性遺伝子としての可能性も指摘され、PD の病態機序を理解するうえで重要な遺伝子のひとつであることが示唆される。臨床像は自律神経症状が比較的軽度である点を除き孤発性 PD とほとんど変わらないことが特徴であるが、睡眠障害は 85% に出現するという報告もある。神経病理所見は同一家系内 (つまり同じ遺伝子変異であっても) 多様である。

### $\alpha$ -synuclein 遺伝子の重複と感受性遺伝子

$\alpha$ -synuclein 遺伝子は家族性 PD の原因遺伝子としてはじめて同定された遺伝子であり、その遺伝子産物は Lewy 小体の構成成分のひとつであるなど PD 発症において重要な役割を演じていることが予測されている。また、 $\alpha$ -synuclein 遺伝子領域の重複 (multiplication) が *PARK4* の原因であることが見出され、 $\alpha$ -synuclein 遺伝子の発現量の増加が PD 発症に関与することが示唆されている。Nishioka らによりわが国でも存在している

ことが報告されている<sup>4)</sup>。また、孤発性 PD の感受性遺伝子として  $\alpha$ -synuclein 遺伝子が注目されており、複数の研究グループによって報告されている<sup>5)</sup>。今後、さらに研究が進めば治療方針の選択や、予後の予測、発症予防などに応用されることが期待される。

### おわりに

今回紹介した以外にも多数の遺伝子が報告されているが、いまだ原因遺伝子不明の家族性 PD も多数存在している。今後、発症にかかわる遺伝子を同定し、さらにはその機能解明から PD の真の原因が究明されることもそう遠くない未来に可能となると信じている。

- 1) Kitada, T. et al.: Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature*, **392**: 605-608, 1998.
- 2) Paisan-Ruiz, C. et al.: Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron*, **44**: 595-600, 2004.
- 3) Zimprich, A. et al.: Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron*, **44**: 601-607, 2004.
- 4) Nishioka, K. et al.: Clinical heterogeneity of  $\alpha$ -synuclein gene duplication in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.*, **59**: 298-309, 2006.
- 5) Mueller, J. C. et al.: Multiple regions of  $\alpha$ -synuclein are associated with Parkinson's disease. *Ann. Neurol.*, **57**: 535-541, 2005.

船山 学, 服部 信孝 / Manabu FUNAYAMA and Nobutaka HATTORI  
順天堂大学医学部脳神経内科, 同老人性疾患病態・治療研究センター

## 生理的心肥大と病的な心肥大

Physiological versus pathological cardiac hypertrophy

臨床的に“心肥大”といえば、高血圧、心筋梗塞、弁膜症など血行力学的負荷が加わった状態で起

こる心筋細胞肥大を指す。心肥大は、壁厚を増大させ壁ストレスを軽減させることから、負荷に対す

る一種の適応現象と考えられてきた。しかし、心肥大は虚血性心疾患や心不全発症のリスクファクターであり、過剰な負荷が長期間持続するとしだいに左室収縮能が低下し心不全へと移行することから、このような心肥大は単純な適応現象ではなくむしろ病的な心肥大 pathological cardiac hypertrophy ととらえられるようになってきた。一方、このような“病的”心肥大とは対照的に、“生理的”な心臓肥大も存在する。典型的なのはスポーツ選手にみられる心肥大(いわゆるスポーツ心)で、マラソンや水泳の選手にみられるような左室内腔の拡張を伴う遠心性肥大とレスリングや重量あげの選手にみられるような左室壁厚の増大を伴う求心性肥大に分けられる。スポーツ心における左室収縮機能は正常あるいは亢進しており、肥大は可逆的である。妊娠時にも循環血漿量の増大によって遠心性心肥大が生じ、左室収縮機能は正常あるいは亢進している。一般的にはこのようなスポーツ心や妊娠中にみられる心肥大を生理的な心肥大 physiological cardiac hypertrophy とよぶことが多い。さらに、出生後から成人期に至るまでの過程において心筋細胞の分裂増殖は、出生後2週間程度で停止するのに対して心重量は体重の増加によく相関して約20倍に増加することから、この間の心重量増加の大部分は心筋細胞肥大によって生じていると考えられる。このような成長過程に伴う心肥大も“生理的”心肥大の範疇に入るものと思われる。

生理的心肥大と病的な心肥大は、機能、形態、分子マーカーなどの点において基本的にはまったく異なる状態と考えられる。しかし、生理的心肥大と病的な心肥大の違いが決定されるメカニズムについてはその詳細は明らかではない。たとえば、水泳選手の心肥大、妊娠中の心肥大、大動脈弁閉鎖不全症

患者の心肥大はその形態(遠心性心肥大)および心肥大の誘因(容量負荷)は類似しているにもかかわらず、前二者では心機能は保持されるのに対し後者では心機能は障害される。この違いは容量負荷の程度や負荷の持続時間の違いだけではかならずしも説明できず、両者の違いがなにに由来するのかが明らかではない。

出生後の“生理的”心肥大に関しては臓器サイズの制御という観点からいくつかの報告がある。インスリン/insulin-like growth factor (IGF)のシグナルはPI3-kinase/Akt経路を介して臓器サイズを制御することが知られているが、心臓においてもこの経路が成長に伴う生理的心肥大を制御していることが明らかにされている。たとえば、心筋特異的インスリン受容体ノックアウトマウスや優勢阻害型PI3-kinaseの心筋特異的トランスジェニックマウスでは心機能は正常であるが、心重量は減少しており、逆に恒常活性型PI3-kinase心筋特異的トランスジェニックマウスではいわゆる“生理的”心肥大にきわめて類似した形の心肥大をきたす<sup>1,2)</sup>。栄養状態や体格が心重量と相関することはよく知られているが、インスリンやIGFによる“生理的”心肥大の制御は栄養状態・体格と心重量を相関させる分子機構のひとつであると考えられる。

“生理的”心肥大と“病的”心肥大の違いを考えるうえで、最近報告された心筋特異的発現誘導型Aktトランスジェニックマウスの表現系は興味深い。このマウスにおいては成人期において心筋組織

特異的にAktトランスジェンの発現を誘導することが可能であるが、短期間のAkt活性化では“生理的”心肥大が生じるのに対し長期間にわたってAktを活性化すると“病的”心肥大が生じることが明らかにされている<sup>3)</sup>。また、“生理的”心肥大の時期においてはvascular endothelial growth factor (VEGF)などの血管増殖因子の発現が亢進し、冠動脈の血管新生が促進されるのに対して、“病的”心肥大と移行する過程においては血管増殖因子の発現亢進がみられなくなるために血管新生が心筋の肥大に追い付かず、結果として相対的な心筋虚血状態が生じる。さらに、心肥大の初期においてVEGFのシグナルを遮断すると冠動脈の血管新生が抑制され、本来ならその時期にはみられないはずの心機能低下が顕在化する<sup>3)</sup>。これらの結果は冠動脈の血管新生が生理的心肥大と病的な心肥大の違いを決定する要因のひとつであることを強く示唆するものと考えられる。

- 1) Shiojima, I. et al.: Akt signaling mediates postnatal heart growth in response to insulin and nutritional status. *J. Biol. Chem.*, **277**: 37670-37677, 2002.
- 2) Shioi, T. et al.: The conserved phosphoinositide 3-kinase pathway determines heart size in mice. *EMBO J.*, **19**: 2537-2548, 2000.
- 3) Shiojima, I. et al.: Disruption of coordinated cardiac hypertrophy and angiogenesis contributes to the transition to heart failure. *J. Clin. Invest.*, **115**: 2108-2118, 2005.

塩島一朗 / Ichiro SHIOJIMA  
千葉大学大学院医学研究院循環病態医科学

## 皮膚科学

### 皮膚科領域での出生前診断の実際

*Prenatal diagnosis of inherited skin diseases*

皮膚科領域で出生前診断が臨床導入されたのは1980年代である。その後、疾患の病態解明、原因遺

伝子の解明に後押しされ、多くの重症型遺伝性皮膚疾患が出生前診断の適応となっている。ほとんど

# パーキンソン病

富山 弘幸 服部 信孝 水野 美邦

## はじめに

パーキンソン病(PD)は安静時振戦、無動、固縮および姿勢反射障害を認める神経変性疾患であり、ほとんどは孤発型で5%前後に遺伝性PD(FPD)を認めるのみである。しかしながら Rocca らの報告により、66歳をカットオフとしてそれより若い場合を若年性PDとする概念が生まれてきている。単一遺伝子異常によるPDの存在から、現在では、PDの病態については genetic-environmental interaction の考え方が主流となってきている。環境因子の考え方としては、1980年代は、MPTP-induced parkinsonism の報告があり、一時期は同じような神経毒性の高い物質などが盛んに調べられたが、今なお決定的なものはないといえる。一方、MPTP-induced parkinsonism の報告から、PDの病態にミトコンドリアの関与が明らかにされた。今後は、遺伝的因子とミトコンドリアの関与について詳細な検討が必要と考えている。事実、最近の FPD の検討から FPD の遺伝子産物そのもののミトコンドリアへの関与が明らかにされようとしている。本稿では、最新の FPD の遺伝子産物とミトコンドリア機能異常との関わりを中心に解説したい。

### MPTP-induced parkinsonism の発見と complex I の活性低下

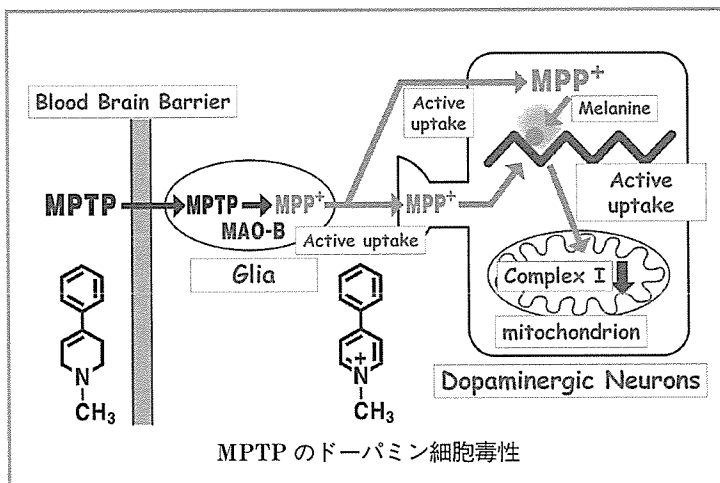
PDにおけるミトコンドリア研究に大きく貢献した MPTP(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyri-

dine)の発見は偶発的なものであった。ヘロイン中毒者が無動、固縮などのパーキンソニズムを来し、この患者の剖検脳において黒質神経細胞の脱落が認められた<sup>2)</sup>。その後、このドパミン神経細胞死はヘロインの不純物である MPTP が原因であることが判明した。

MPTP が体内に取り込まれると血液脳関門を通過する。その後、グリア細胞内で MAO-B(monoamine oxidase B) で酸化され MPP<sup>+</sup>(1-methyl-4-phenylpyridinium ion) となり、MPP<sup>+</sup>はドパミントランスポーターにより濃度勾配に逆らって能動的に黒質ドパミン神経細胞に取り込まれる。さらに MPP<sup>+</sup>はミトコンドリア内で高濃度となり、complex I を抑制<sup>3-5)</sup>することで細胞死を誘発すると考えられている(図)。complex I 阻害剤である Rotenone も MPTP と同じ部位に結合する<sup>6)</sup>。これ以外にも、MPP<sup>+</sup>は mtDNA の複製に不可欠な D-loop の構造を不安定化することより複製を阻害すること<sup>7)</sup>や、TCA サイクルの  $\alpha$ -ケトグルタル酸脱水素酵素を抑制することが報告されている<sup>8)</sup>。実際、PD 患者の剖検脳の黒質でも complex I の選択的活性低下が報告された。さらに PD 患者剖検脳の線条体の呼吸鎖構成蛋白について complex I を構成するサブユニットの部分欠損が見出され<sup>9)</sup>、黒質における免疫組織化学での活性測定でも complex I-IV のうち complex I のみ染色性が悪い細胞が目立ち、選択的黒質神経細胞死を来す PD の黒質線条体系の特徴的変化と考えられた<sup>10)</sup>。さらにこの発見から MAO-B 阻害剤の開発が行われ、現在広く PD の治療薬として使用されている。

### PD とミトコンドリア DNA(mtDNA)の異常

ミトコンドリアは独自に mtDNA をもつ。mtDNA には保護蛋白質も存在せず、電子伝達系より漏出する活性酸素の影響を直接に受けるために、その変異が、核 DNA と比較すると、約 10 倍高い頻度でおこる特徴がある。また、mtDNA は complex I, III, IV, V の一部のサブユニットをコードしている。そのため、PD の complex I サブユニットの部分欠損は mtDNA の変異によるものかが注目され、PD の線条体で約 5 kb の欠失 mtDNA が正常対照よ



MPTP のドーパミン細胞毒性

とみやま ひろゆき 順天堂大学/脳神経内科  
はっとり のぶたか 同 助教授  
みずの よしくに 同 教授



り多く認めたとするデータが報告された<sup>11)</sup>。しかしながらこの欠失 mtDNA は疾患特異的な変異ではなく、老化に伴い変異の蓄積がおこり高齢の正常対照群にも認めることがわかっており、この欠失 mtDNA の蓄積がはたして PD の原因なのかは未だ明確ではない。核にコードされるミトコンドリア蛋白遺伝子の関与の可能性を示唆するデータも報告され<sup>12)</sup>、また mtDNA の質的異常として点変異も報告されているが、これらが直接的に電子伝達系の活性低下を引きおこし、変性に至ることを証明したデータは今のところ存在していない。遺伝子多型の検討においても、ミトコンドリア蛋白をコードする遺伝子が PD の発症と関連しているデータは複数報告<sup>13,14)</sup>されているが、結論の出ていないものが多い。また、mtDNA は核の遺伝子と異なり、そのすべてを卵母細胞、つまり母親から譲り受ける。mtDNA の PD 発症機序への関与の知見は有力ではあるが、はっきり母系遺伝を呈する家系が多いとする報告はないことから、mtDNA の変異だけで原因を説明するのは困難と思われる。

### PD におけるミトコンドリア障害と酸化ストレス

ミトコンドリアと酸化ストレスは元来関係が深く、ミトコンドリア呼吸鎖は供給される酸素の 90% を使い、ATP を合成することによりエネルギーを産生しており、フリーラジカルの漏出も多い。ミトコンドリア障害によりミトコンドリア呼吸が低下すると、酸素の水までの完全な還元が障害され活性酸素の生成が亢進する。これらの分子種は、他の物質を非特異的に酸化して酸化障害をおこす。事実、PD の中脳黒質では、酸化ストレスを受けた核酸、蛋白質、脂質などが増加していることが相次いで報告されている<sup>15-17)</sup>。さらに、DNA の酸化修飾の修復酵素である MTH1 や OGG1 の PD 患者の黒質における検討では、これらの酵素がミトコンドリア内で増加していることが報告されている<sup>17,18)</sup>。このことはミトコンドリア DNA に酸化修飾が増加して、代償的に増加しているものと考えている。興味深いことにこの現象は PD に特異的なものでなく、他の神経変性疾患でも増加していることが分かっている。また加齢者でも増加しており、進行の過程で防御的機能のため増加しているものと解釈している。

こうした結果は、神経変性に酸化ストレスが関与していることを示している。

黒質に多く存在するドパミンや鉄の存在はフリーラジカルの生成をさらに助長するとの報告もある。鉄は脳内においてフェリチンとして貯蔵されているが、フェリチンから遊離するとフリーラジカルの産生の引き金になる。また、神経伝達物質であるドパミンは自動酸化され、その代謝の過程でフリーラジカルを生成する。黒質神経細胞はフリーラジカルの侵襲を受けやすい環境にあり、ドパミン神経細

胞の脆弱性、PD における選択的黒質神経細胞死はこのことに起因する可能性が考えられる。

その後の研究で、酸化ストレス自体もアポトーシス誘導のシグナルであることがわかり、PD の神経細胞死にもアポトーシスの関与が報告された<sup>19)</sup>。

以上のように、ミトコンドリア障害と酸化ストレスは PD の黒質変性に重要と考えられる。ただ現時点ではどちらも PD の一次的原因とは考えられず、何らかの遺伝的素因と環境因子の相互作用が細胞変性のトリガーとなり二次的に神経変性を増長する可能性が考えられる。

治療への応用としては、ミトコンドリア機能低下をその補酵素を投与し補正することを目的とした CoQ10 の臨床試験が行われている。中間報告では、1日投与量が 1200 mg まで増量すれば進行阻止作用があるかもしれないことが示された。この投与量は、この補酵素が脳血液関門を通過しないことが影響しているものと考えられるが、大量療法といえる。むしろこの試験から CoQ10 の安全性が確認されるというおまけがついた。さらに HMG CoA 還元酵素が CoQ10 を抑制させることが指摘されていたが、一応現時点では、影響なしとされている。

### PD の原因遺伝子からの発症機序へのアプローチ

ミトコンドリア機能低下が、黒質神経細胞死に関与していることは十分な確証があるが、上流に存在する要因は全く分かっていない。その中で、単一遺伝子異常で発症する FPD の遺伝子産物の機能からミトコンドリア以外のカスケードが判明してきており、そのカスケードもまたミトコンドリアカスケードへつながる可能性がある。代表格は *PARK6* の原因遺伝子の *PINK1* (PTEN-induced putative kinase 1) である。*PINK1* はミトコンドリア移行シグナルおよびキナーゼドメインをもち、*PARK6* は常染色体劣性遺伝形式をとり、*PINK1* の loss of function にて PD を発症することが考えやすい<sup>20)</sup>。すなわち、*PINK1* がミトコンドリアに対して保護的に働いている可能性を示しており、しかも変異型は、loss-of-function 効果を示すことが予想される。さらに、*PARK7* の原因遺伝子である *DJ-1* の overexpression はミトコンドリア障害から保護し<sup>21)</sup>、その knockdown は酸化ストレスに対する感受性を増大すると報告された<sup>22)</sup>。このように遺伝子産物自身が、ミトコンドリア機能に直接的に関与していることが報告されている。

一方、ミトコンドリアと間接的に関与している遺伝子産物としては、Parkin があげられる。Parkin は、蛋白質の品質管理を行っているユビキチン-プロテアソームシステム (UPS) の直接的分子であるユビキチンリガーゼである。他にも  $\alpha$ -synuclein, UCH-L1 なども UPS と関わっていることが判明している。UPS では複数の酵素が共同して、蛋白にユビキチンを複数付加し、プロテアソームがそのユビキチン鎖を認識して ATP 依存性に分解する。選択的蛋白

分解に関わる 26 S プロテアソームは ATP 依存性であるため、ミトコンドリア障害で ATP の産生が低下すると UPS の機能が低下し、不要な蛋白が増加して神経細胞死を来す可能性がある。つまり、FPD の原因遺伝子の研究により、ミトコンドリア障害と UPS の機能不全とドパミン神経変性の密接な関係が示唆されている。また最新の知見として、PD の原因遺伝子として確立はしていないが、serine protease でありミトコンドリア移行シグナルをもつ Omi/HtrA 2 をコードする遺伝子の変異がドイツの PD 患者の中にみつき、マウスの実験でもパーキンソニズムを来すことが報告された<sup>23)</sup>。ここでもミトコンドリア機能障害が PD の発症に関わっていることが示唆されており興味深い。

臨床的には FPD は PD 全体の約 5% であり、*parkin*, *PINK1*, *DJ-1* 遺伝子変異陽性患者はそれぞれ常染色体劣性遺伝形式の FPD の約 50%, 4.5%, 1% 未満と報告され<sup>24)</sup>、単一の原因として PD のすべてを説明するものではないが、Parkin, PINK 1, DJ-1 は抗酸化抗アポトーシス蛋白としてミトコンドリアに保護的に働いていると考えられてきており、Lewy 小体の主成分である  $\alpha$ -synuclein の凝集にどう関わっているかなど相互作用も含め、その機能解析は孤発性も含む PD の病態解明に寄与するものと期待されている。

## 今後の展望

PD は 50~60 歳代に発症してくることが多いことから、老化と細胞変性との関わりは以前から指摘されてきている<sup>25)</sup>。MPTP の発見から PD におけるミトコンドリア呼吸障害と変異 mtDNA の蓄積が明らかにされ、これが老化とそれに伴う神経細胞死の一因ともなっていることを支持する知見が得られたことは、これまでほとんど不明であった細胞の老化と変性の機序を解明する上で重要な意味合いがあるといえよう。

complex I の活性低下は PD のみに特異的な現象ではなく、アルツハイマー病の他、すでに核の原因遺伝子が判明している Huntington 病、Friedrich 病などでも報告されている。ミトコンドリア機能異常は、ミトコンドリア病はもとより、PD 以外にもアルツハイマー病など種々の代表的な神経変性疾患においても病態の修飾因子として注目されてきており、PD の一義的な原因とするには確定的な証拠にかける反面、ミトコンドリアにおける電子伝達系の機能障害が細胞の変性一般に関わる現象である可能性が示唆されている。ミトコンドリアの生理機能およびその機能障害が、老化や広く全身的な疾患にどのようなつながるかにについては、さらなる今後の研究の成果が期待されるところである。

## 文 献

- Langston JW, Ballard PA, Tetrud J. Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science*. 1983; 219: 979-80.
- Davis GC, Williams AC, Markey SP, et al. Chronic parkinsonism secondary to intravenous injection of meperidine analogues. *Psychiatry Res*. 1979; 1: 249-54.
- Mizuno Y, Sone N, Saitoh T. Effects of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine and 1-methyl-4-phenylpyridinium ion on activities of the enzymes in the electron transport system in mouse brain. *J Neurochem*. 1987; 48: 1787-93.
- Schapiro AHV, Cooper JM, Dexter D, et al. Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *Lancet*. 1989; 1: 1269.
- Mizuno Y, Suzuki K, Ohta S. Postmortem changes in mitochondrial respiratory enzymes in brain and a preliminary observation in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 1990; 96: 49-57.
- Krueger MJ, Singer TP, Casida JE, et al. Evidence that the blockade of mitochondrial respiration by the neurotoxin 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP<sup>+</sup>) involves binding at the same site as the respiratory inhibitor, rotenone. *Biochem Biophys Res Commun*. 1990; 169: 123-8.
- Umeda S, Muta T, Ohsato T, et al. The D-loop structure of human mtDNA is destabilized directly by 1-methyl-4-phenylpyridinium ion (MPP<sup>+</sup>), a parkinsonism-causing toxin. *Eur J Biochem*. 2000; 267: 200-6.
- Mizuno Y, Saitoh T, Sone N. Inhibition of mitochondrial alpha-ketoglutarate dehydrogenase by 1-methyl-4-phenylpyridinium ion. *Biochem Biophys Res Commun*. 1987; 143: 971-6.
- Mizuno Y, Ohta S, Tanaka M, et al. Deficiencies in complex I subunits of the respiratory chain in Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989; 163: 1450-5.
- Hattori N, Tanaka M, Ozawa T, et al. Immunohistochemical studies on complex I, II, III, and IV of mitochondria in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1991; 30: 563-71.
- Ikebe S, Tanaka M, Ohno K, et al. Increase of deleted mitochondrial DNA in the striatum in Parkinson's disease and senescence. *Biochem Biophys Res Commun*. 1990; 170: 1044-8.
- Hattori N, Yoshino H, Tanaka M, et al. Allele in the 24-kDa subunit gene (NDUFV 2) of mitochondrial complex I and susceptibility to Parkinson's disease. *Genomics*. 1998; 49: 52-8.
- Van der Walt JM, Nicodemus KK, Martin ER, et al. Mitochondrial polymorphisms significantly reduce the risk of Parkinson disease. *Am J Hum Genet*. 2003; 72: 804-11.
- Kobayashi T, Matsumine H, Matuda S, et al. Association between the gene encoding the E2 subunit of the alpha-ketoglutarate dehydrogenase complex and Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1998; 43: 120-3.
- Dexter DT, Carter CJ, Wells FR, et al. Basal lipid peroxidation in substantia nigra is increased in Parkinson's disease. *J Neurochem*. 1989; 52: 381-9.
- Yoritaka A, Hattori N, Uchida K, et al. Immunohistochemical detection of 4-hydroxynonenal protein adducts in Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996; 93: 2696-701.
- Shimura-Miura H, Hattori N, Kang D, et al. Increased 8-oxo-dGTPase in the mitochondria of substantia nigral neurons in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1999; 46: 920-4.
- Fukae J, Takanashi M, Kubo S, et al. Expression of 8-oxoguanine DNA glycosylase (OGG 1) in Parkinson's disease and related neurodegenerative disorders. *Acta Neuropathol*. 2005; 109: 256-62.
- Mochizuki H, Goto G, Mori H, et al. Histochemical detection of apoptosis in Parkinson's disease. *J Neuro Sci*. 1996; 137: 120-3.
- Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, et al. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK 1. *Science*. 2004; 304: 1158-60.
- Canet-Aviles RM, Wilson MA, Miller DW, et al. The Parkinson's disease protein DJ-1 is neuroprotective due to cysteine-sulfenic acid-driven mitochondrial localization. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101: 9103-8.
- Yokota T, Sugawara K, Ito K, et al. Down regulation of DJ-1 enhances cell death by oxidative stress, ER stress, and proteasome inhibition. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003; 312: 1342-8.
- Strauss KM, Martins LM, Plun-Favreau H, et al. Loss of function mutations in the gene encoding Omi/HtrA 2 in Parkinson's disease. *Hum Mol Genet*. 2005; 14: 2099-111.
- Li Y, Tomiyama H, Sato K, et al. Clinicogenetic study of PINK 1 mutations in autosomal recessive early-onset Parkinsonism. *Neurology*. 2005; 64: 1955-7.
- McGeer PL, Itagaki S, Akiyama H, et al. Rate of cell death in Parkinsonism indicates active neuropathological process. *Ann Neurol*. 1988; 24: 574-6.

## パーキンソン病の薬物療法：最近の動向と問題点

服部 信孝

## Pharmacotherapy in Parkinson Disease : Its Advantages and Limitations

by

Nobutaka Hattori, M.D.

from

Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine

We reviewed treatments with drugs for Parkinson disease (PD). Since the induction of Levodopa, the prognosis has significantly improved. The most recent guideline from the Japanese Neurological Association recommends that neurologists treat patients with dopamine agonists rather than that with Levodopa in the early stages of PD. However, recent reports such as the ELLDOPA study have indicated that Levodopa is not toxic and may have the potential to prevent the progression of the disease. In contrast, a SPECT study using  $\beta$ -CIT in ELLDOPA could not confirm Levodopa's neuroprotection properties nor its ability to halt progression of the disease. However, this study indicated that Levodopa may have neuroprotection activities that work against the progression of the disease. When considering motor complications, dopamine agonists may be the first choice for early stage treating PD. Levodopa also may offer neuroprotection for PD. Thus, the potential of Levodopa and dopamine agonists for neuroprotection should be reevaluated. Although the prognosis of PD can be significantly improved, merely improving daily activity and quality of life is not enough for patients with PD. Thus, neuroscientists should discover novel drugs that can prevent the progression of PD.

(Received August 18, 2006 ; accepted September 5, 2006)

**Key words** : Parkinson disease, Levodopa, dopamine agonists, early stage, advances stage  
Jpn J Neurosurg (Tokyo) 15 : 734-740, 2006

## はじめに

パーキンソン病 (PD) は、今後高齢化社会に向けて、ますます増加の一途をなすことが予想されている。わが国の PD の治療は、1972 年に Levodopa が導入され、その生命予後は劇的に改善されている。しかしながら、Levodopa 導入により運動症状は改善されたものの、長期フォローにより運動合併症状の出現が大きな問題として提起された。一方、運動症状の改善に対しては、Levodopa に劣るものの改善効果を示し、さらに運動合併症状の抑

制効果を示すドパミン作動薬 (DA) が開発された。プロモクリプチンが PD 治療薬として開始されたのが、1985 年のことである。その後、現在に至るまでわが国でも 5 種類の DA が使用可能になっている。DA の種類も増え、補助剤として MAO-B 阻害剤、塩酸アマンタジン、L-threo-DOPS、抗コリン剤が対症療法として使用されている。最近では、薬物療法だけでなく、脳深部刺激療法も治療選択にオプションとして加わり、治療の選択肢はかなり広がってきているといえる。本稿では、薬物治療の最近の動向と問題点について解説したい。

順天堂大学医学部脳神経内科 / 〒113-8421 文京区本郷 2-1-1 [連絡先: 服部信孝]

Address reprint requests to: Nobutaka Hattori, M.D., Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, 2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8421, Japan

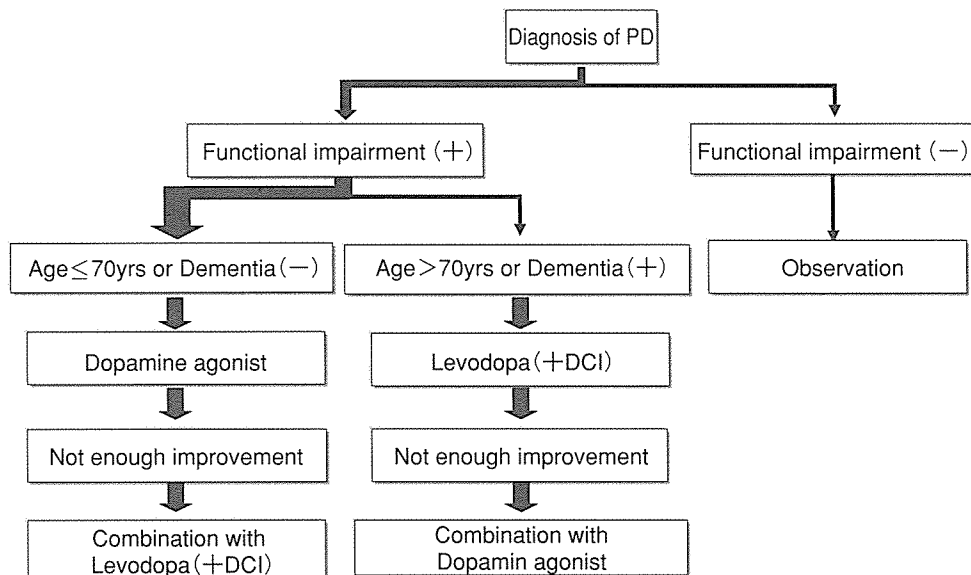


Fig. 1 The therapeutic algorithm for the management of Parkinson disease (ref. 8)

Table 1 Evidenced-based medical review : dopamine agonists for Parkinson disease (ref. 4)

	Prevention of clinical progression	Symptomatic adjunct to Levodopa	Prevention of motor complications	Treatment of Motor Fluctuations
Efficacious		Bromocriptine Pergolide Cabergoline Pramipexole	Cabergoline Pramipexole	Pergolide Pramipexole
Likely efficacious			Bromocriptine	Bromocriptine Cabergoline
Not efficacious				
Insufficient data	Bromocriptine Pergolide Cabergoline Pramipexole		Pergolide	

## DA の長所

PD の予後は、Levodopa の導入以来劇的に改善されている。一方、Levodopa による運動合併症状が問題となっており、その予防に DA の初期導入が推奨されており、日本神経学会のガイドラインでも 70 歳をめぐり、それより若くして発症した場合は DA から使用することが治療指針として求められている (Fig. 1)<sup>8)</sup>。また、Levodopa の作用には細胞毒性がある可能性も指摘されており、処方時期はできるだけ遅くするのが得策とされている感がある。しかしながら、Early versus late L-dopa study (ELLDOPA STUDY) が報告され<sup>3)</sup>、大量の Levodopa でなければ運動合併症状の頻度は増加しないことが証明され、細胞毒性に関しても最新のデータでは否定的な意見

が多く、ここに至り Levodopa の作用が見直されてきた。しかし、DA がパーキンソンニズムに対し効果があり、最近では運動症状のみでなくうつ的な症状にも効果を示すことが明らかになってきた。

現在、わが国の DA では、プロモクリプチン (1985 年発売)、ペルゴリド (1994 年発売)、タリペキソール (1996 年発売)、カベルゴリン (1999 年発売)、プラミペキソール (2004 年発売) が利用可能であり、さらに ropinirol が発売予定となっている。プロモクリプチン、ペルゴリド、カベルゴリンは麦角系であり、タリペキソール、プラミペキソール、ropinirol は、非麦角系である。両者の違いは作用時間の違いにあるとされているが、十分な臨床効果の違いの検討は存在しない。むしろ代謝経路の違いや D3 に対する親和性のプロフィールの違いが重要になっ