

図3 代表的な SNP chip

Affymetrix社の500K Arrayでは、PCR条件により増幅されやすいサイズ(250~2000 bp)があり、ゲノムからchipに搭載したSNPの断片が主に増幅濃縮される。Illumina社のbead chipでは、断片化したゲノムDNAをSNP部分を3'端にもつビーズにハイブリダイズさせ、さらに一塩基伸長反応が起きると蛍光を発する。

(文献11-13より引用)

	SNP1	SNP2	SNP3SNP500000
患者1 →	A/A	A/G	G/G G/G
患者2 →	A/A	A/G	G/G	G/G
⋮				
患者1000 →	G/G A1000 G1000	A/A	G/G	A/G
対照1 →	A/A	A/G	G/G	G/G
対照2 →	A/A	A/G	G/G	G/G
⋮				
対照1000 →	G/G A700 G1300	A/A	G/G	A/G

図4 SNP chip GWASの原理

たとえば患者1000人、対照1000人、計2000人各人の50万個のSNPの遺伝子型を決定する。すなわち、SNP chipとして2000枚の実験を行う(各1枚は横四角に相当)。それぞれSNP-1, SNP-2.....ずつ、患者、対照におけるそれぞれのアレルの出現頻度を合計し(縦四角に相当)、偏りがないかどうかの検定を行う。SNP1で患者で有意にAアレルが多い。

れだけ聞くと膨大な数のように思えるが、テクノロジーの進歩は急速であり、1枚のDNA chipに50~100万個のSNPを搭載したSNP chipも登場し、ハイブリダイゼーションベースの実験で、1人の50万個のSNPの遺伝子型が3日で決定できるようになった(Affymetrix, Illumina, Perlegen社など)(図3)。これらのchipはHapMap SNPの約90%をカバーしている⁹⁾。このSNP chipを用いて全ゲノム関連解析(Genome wide association study; GWAS, ドイツ語風にジーバスと発音する)を行うのである。

具体的にはたとえば患者1000人、対照1000人、計2000人各人の50万個のSNPの遺伝子型を決定する。すなわちSNP chipとして2000枚の実験を行う。それぞれSNP-1, SNP-2……ずつ、患者、対照におけるそれぞれのアレルの出現頻度を合計し、偏りがないかどうかの検定を行うのである(図4)。現在、このSNP chipを使った各疾患のGWASが次々と報告されつつある⁷⁾。

パーキンソン病のGWAS

パーキンソン病に関してもこのSNP chipの少人数の解析が報告されているが、まだ小人数であり、definiteなことはいえない。

Maraganoreらは、Perlegen社の198345個のSNP chipを用いて、443人の不一致兄弟ペア(片方は発症、もう片方は非発症)で解析、 $P < 0.01$ で残った有意な1793 SNPを332人ずつのケースコントロール解析を行った⁹⁾。その結果、最も低いP値を示すものとして神経発生に関与するセマホリン5A遺伝子($P = 7.62 \times 10^{-6}$)を見出したが、その後の他グループ他検体によるreplication解析、メタ解析でことごとく否定された。不一致兄弟ペアの解析にて、遺伝的負荷をもつ非発症者も近い将来発症したかもしれず、バイアスが増したものと考えられる。

またSingletonのグループは、Illumina社の408000個のSNP chipを用いて、267人ずつのケース

コントロール解析を行ったのちシナプスで働くキナーゼのひとつDLG2($P = 7.3 \times 10^{-6}$)などのリストを報告しているが⁹⁾、Maraganoreらのデータと共通するものはわずか3 SNPしかない¹⁰⁾。先述したようにこの人数では擬陽性のことのほうが多く、大人数での検証を待たねばならない。

現在、われわれは55万個のSNPを搭載したイルミナHap550アレイを用いて、患者約1000人のGenome wide association study(GWAS)の実験を行っている。Call rateは、99%以上を維持した。PD患者1000検体、理研コントロール2500検体のSNP型を判定し、疾患対照関連解析のデータ処理を行ったところ、予備的ではあるが、先のsynucleinも含めて、 10^{-7} ~ 10^{-12} レベルのSNPが26個存在し、新規のPD感受性遺伝子を捕捉している。

PDのSNP chipでは同様の大規模のプロジェクトが米国、ドイツで進行中であり、関連を認めたSNPに関しては、ドイツ人、米国人で再現性を検討し、人種を越えて共通するPD感受性SNPを同定していく。

おわりに

多因子神経変性疾患の疾患感受性遺伝子としては、アルツハイマー病におけるApoE4とパーキンソン病の α シヌクレイン、GBAなど以外に確立されたものは少ないのが現状であり、今後のGWASからさらなる研究の発展が期待される。

ところでPD孤発例では、振戦を主体とする群、抗パーキンソン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る。このことはPDにおいて、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。今後は、「遺伝子多型と疾患感受性」以外に「遺伝子多型と薬剤効果・副作用」の研究も展開されるであろう。SNPチップにより全ゲノム的に疾患や薬剤効果に関与するSNPが数多く同定され、それらをmixで搭載したカスタムの薬剤効果判定チップの臨床応用が期待される。

References

- 1) Sveinbjornsdottir S et al : *N Engl J Med* 343 : 1765-1770, 2000
- 2) Aharon-Peretz J et al : *N Engl J Med* 351 : 1972-1977, 2004
- 3) Mizuta I et al : *Hum Mol Genet* 15 : 1151-1158, 2006
- 4) Mueller JC et al : *Ann Neurol* 57 : 535-541, 2005
- 5) International HapMap Consortium : *Nature* 449 : 851-861, 2007
- 6) Barrett JC et al : *Nat Genet* 38 : 659-662, 2006
- 7) Wellcome Trust Case Control Consortium : *Nature* 447 : 661-678, 2007
- 8) Maraganore DM et al : *Am J Hum Genet* 77 : 685-693, 2005
- 9) Fung HC et al : *Lancet Neurol* 5 : 911-916, 2006
- 10) Evangelou E et al : *PLoS ONE* 2 : e196, 2007
- 11) Matsuzaki H et al : *Nat Methods* 1 : 109-111, 2004
- 12) Gunderson KL et al : *Nat Genet* 37 : 549-554, 2005
- 13) Steemers FJ et al : *Nat Methods* 3 : 31-33, 2006

遺伝子医学 MOOK 9号

トランスレーショナルリサーチを支援する

「ますます広がる 分子イメージング技術

生物医学研究から創薬, 先端医療までを支える分子イメージング技術・DDS との技術融合」

編集 : 佐治英郎 (京都大学大学院薬学研究科病態機能分析学分野教授)

田畑泰彦 (京都大学再生医科学研究所生体材料学分野教授)

2008年2月20日発行, B5判, 328頁

定価 : 1冊 5,600円 (本体 5,333円 + 税)

ISBN : 978-4-944157-39-6

発行 : 株式会社メディカル ドゥ

最近進歩が著しい生体画像工学と分子・細胞生物学の成果を融合させて, 生化学・生物学・臨床診断・治療・創薬に適用するために分子イメージングが注目されています。これらの技術のライフサイエンスの基礎研究, 生体機能や病因の解明研究, 遺伝子・再生医療, テーラーメイド医療などの医学研究, 創薬研究, 臨床診断分野などへの貢献が期待されています。

本書は, 分子イメージング研究の概要と基盤技術, さまざまな分野への応用アプローチ, さらに, ドラッグデリバリーシステム(DDS)との技術融合の必要性などについて, 現況と今後の方向性を含めて, 分子イメージング研究を統合的に特集することを意図し企画された一書です。

〈問い合わせ先〉

株式会社メディカル ドゥ

〒550-0004 大阪市西区靱本町 1-6-6 大阪華東ビル 5F

TEL ▶ 06-6441-2231 FAX ▶ 06-6441-3227 E-mail ▶ home@medicaldo.co.jp

URL ▶ http://www.medicaldo.co.jp

認知と遺伝子

The genetics of cognition

大阪大学大学院医学系研究科遺伝医学講座臨床遺伝学

Kazuhiro Kobayashi

小林千浩

大阪大学大学院医学系研究科遺伝医学講座臨床遺伝学教授

Tatsushi Toda

戸田達史

Summary

認知能力に個人差があるのは自明である。このような個人差を生じさせる因子として、環境的なものばかりでなく遺伝的な要因も大いにあることが、行動遺伝学の研究などにより明らかになってきた。認知機能のその遺伝学的な影響を明らかにしようと、分子遺伝学的、神経科学的、認知科学的なさまざまな分野が融合し協力して、関連遺伝子の同定を目指した研究が、近年行われはじめている。本稿では、多くの認知機能に関わる知能についての遺伝子の研究について概説する。

Key words

- 認知
- 知能
- 一般因子 *g*
- 多因子遺伝
- 精神遅滞

はじめに

脳は精神作用であるところが宿る場であり、その複雑な機能の解明は昔方から今日に至るまで人類の知的関心の対象となってきた。脳研究の究極の目標は、脳の精緻な神経回路の形成過程や、その神経回路網が知能、記憶、感情、意志などのところを生み出す過程を科学的に解明することである。現代においては、高齢化社会における認知症の予防法、うつなどの現代社会におけるさまざまなことの問題の解決法、およびこれら精神神経疾患の薬物治療などの治療法開発が重要な課題となっている。

認知とは、外界にある対象を知覚し、知識や記憶に基づいた思考、推理などを経て、それが何であるかを判断、解釈、理解する情報処理過程である。人間には、認知能力のあらゆる側面において、非常に大きな個人差がある。その差は、学校生活でだけみられるものではなく、すべての日常生活の場面でみることができる。これは当然のことのように思われるが、その個人差を生じさせるものは何だろうか。各個人の経験において何を学んだかの違い、すなわち環境の違いが、この認知能力の個人差の原因だと考えるのはもっともである。しかし近年、心理学者の多くは、環境要因だけでなく、遺伝的な要因と大きく相互作用し合って、認知能力が発達すると考えるようになった。また、行動遺伝学的研究から、知能形成過程で遺伝がかなりの役割を担っていることが示されてきて

おり、認知機能に関わる遺伝子の探索についての論文も発表されてきている。一方、認知の障害による疾患は、失認、失語、失行、幻覚、記憶障害、認知症など、いわゆる高次脳機能障害や、精神遅滞、自閉、読み書き障害、学習障害などの発達障害が知られており、それらの疾患で、発症に関わる遺伝子が同定されつつあるものもある。認知症の遺伝子解析については他稿に譲ることとして、本稿では主に、多くの認知機能に関わっている知能について述べる。

II 知能と遺伝子

1. 一般因子 g

知能についての議論は昔から行われてきたが、その遺伝要因についてはようやく明らかになってきたばかりである。知能の定義は、古くから多くの議論がなされているが、いまだ統一されたものはなく、研究者によって千差万別である。一般的に知能とは、広くヒトや動物の脳において、情報を処理、記録、再生し、処理結果を適切に出力すること、またこれらの過程を活性化することである。この過程をより適応的に、効率よく、より速く行う場合に、知能が高い、頭が良い、などと形容される。

知能は単一のものではなく、いくつかの異なる因子に分けられる。多くの理論家により、知能検査を道具として得られた得点に基づいて統計解析、因子分析が行われ、または研究者自身の経験などから、知能の構造が構築され、知能理論が提唱されてきた。心理テストは、言語の流暢さ、計算能力、空間的視覚化、記憶力など、認知の異なる領域を測定する目的でつくられていることが多いが、あるテストで優れている人は、他のテストでも優れ、劣っている人は他のテストでも劣っている傾向がみられることが知られている。

Spearman は、小学生を対象に古典、仏語、英語、数学、音程の弁別、音楽の才能に関する各種テストを行い、各成績間の相関係数を基礎に因子分析を行った。そして1904年に、知的能力は、すべての知的活動共通に作用する1つの因子、「一般因子 (general factor) g」と、個々の知的活動に固有に考えられる因子、「特殊因子 (specific

factor) s」の2つによって成り立っている、という「二因子説」を提唱した¹⁾。すなわち一般因子 g というものは、異なった認知能力に共通した、能力の上位にある構成概念で、認知能力の本質的な因子である。これまで心理学の分野において、統計学的に一般因子 g を抽出した数多くの研究が発表されており、一般因子 gこそが、知能であるという考え方が、現在主流である²⁾。

他に、Thurstone の、7つの因子からなる「多因子説」、Guilford の、三次元に並ぶ120因子からなる「知性構造モデル」、Gardner の、7つの独立した知能からなる「多重知能説」などがある。

2. 知能の遺伝性

知能はどれくらい遺伝的なのか³⁾。これまで行動遺伝学の分野において大規模な双生児研究や養子研究が数多く行われてきた⁴⁾。一卵性双生児はゲノムが全く同じであり、遺伝子を100%共有している。それに対し、二卵性は、兄弟姉妹と同様、平均50%の遺伝子を共有している。つまり一卵性双生児は、二卵性より遺伝的に2倍似ていることになる。しかし家庭環境から受ける影響は、一卵性でも二卵性でも劇的には異ならない。よって一卵性双生児の類似性が二卵性双生児の類似性を上回っていれば、そこには遺伝規定性があるといえる。

身長や体重など、人間の身体的な形質の一卵性双生児と二卵性双生児の類似性を、統計的に相関係数を求めて調べると、おしなべて一卵性の類似性が二卵性のそれを大きく上回っており、はっきりとした遺伝的影響があることがわかる(表1)。一方、宗教性や創造性などの心理的部分は、一卵性の類似性のほうが二卵性よりも若干高いだけで、大きな差ではない。つまり遺伝規定性はほとんどないと考えられる。では知能はどうか。IQ テストの成績の相関を調べると、一卵性双生児では、0.86と相関は高く、普通の兄弟と同じ二卵性双生児が0.60となっている⁵⁾。これらの相関係数から遺伝と環境の寄与率を求めると、身長や体重は遺伝の寄与率(遺伝率)が高く、宗教性や創造性は環境の寄与率(共有環境、非共有環境)が高い。知能は、中間型である(表1)。つまり、確かに知能には遺伝的な寄与はあるが、遺伝的なものだけ

表1 身体的・心理的形質の相関係数と、遺伝・環境の寄与率

	一卵性の相関率	二卵性の相関率	遺伝率	共有環境	非共有環境
身長	0.90	0.57	0.66	0.24	0.10
体重	0.80	0.43	0.74	0.06	0.20
宗教性	0.72	0.67	0.10	0.62	0.28
創造性	0.61	0.50	0.22	0.39	0.39
知能	0.86	0.60	0.52	0.34	0.14

では説明できないことがわかる。

3. 多因子遺伝モデル

知能や身長、血圧のような値が連続的なもの(量的形質)は、1つの遺伝子によって規定されるのではなく、複数の遺伝子、すなわち多因子遺伝モデルによって規定されていると考えられている⁹⁾。1つ1つの遺伝子の効果はごく小さいが、素質をより高める遺伝子をさまざまな遺伝子座でより多くもっている人ほど、全体として高い遺伝的素質をもつと考えるモデルである。この考え方では、1つの量的形質に関わる遺伝子座の数が多ければ多いほど、全体の分布はなだらかな正規分布になる。身長や体重、知能のような形質は、一般的に正規分布の形をとる。現在では生活習慣病を含む、単一遺伝病以外のほとんどの疾患が、この多因子遺伝性疾患であると考えられている。

4. 知能遺伝子の発見?

1998年、ロンドンの精神医学研究所のPlominが率いる国際的なチームが、知能に連鎖した最初の遺伝子を見つけた、という報告がなされ、大きな話題となった¹⁰⁾。彼らは、第6番染色体上のinsulin-like growth factor-2 receptor (IGF2R) 遺伝子がIQの高低に関わる遺伝子の1つである可能性が高いと発表したのである。彼らはIQのとても高い人たちのグループ(IQ平均136)51人と平均的グループ(IQ平均103)51人との間で、第6番染色体上の37カ所のマイクロサテライト多型に違いがないかを調べた。するとこのIGF2R 遺伝子の中の多型の違いとIQの高低の違いに統計的に有意な関係が見出された。この結果は別の50人ずつの解析でも同じ結果が再現された。

この多型には、タイプ1から9までのアレルがあり、このうちタイプ4と5の人が圧倒的に多いことが知られている。特にIQの高いグループにタイプ5の人が統計的に有意に多かったのである($p=0.0004$)。さらにその割合をみてもみると、タイプ5のアレルをもつ人は、IQが平均的グループでは15%に対して、IQの高い人のグループにはその2倍の30%いた。つまりタイプ5であれば必ずIQが高くなるというわけではなく、またIQが高い人が必ずタイプ5をもつわけでもない。多因子遺伝の量的遺伝子の1つ1つの効果というのは、おそらくどれもほとんどこの程度のものなのではないかと考えられている。

しかしこの研究には、後日談がある。彼らがさらに別のIQのとても高い人たちのグループと平均的グループ100人ずつで解析をすると、もはやIGF2RとIQとの関連は見出せなかったのである¹¹⁾。

多因子遺伝に対するこのような関連解析は、さまざまな問題点がある。有意水準の取り方でも、危険率5% ($p<0.05$)では20個調べたら1個はエラーなので、関連があるといってもエラーを検出しているだけのことが多い。ほとんどの場合は検体数を増やせば関連は消失してしまう。多因子疾患研究の最近の傾向は、ボンフェローニ補正した有意水準でもまだ基準が緩いのではと議論されるほどである。彼らは、検体数が少なく有意水準が緩かったのである。

5. ゲノムワイドの解析

Plominらはつい最近、ゲノムワイドの関連解析(genome-wide association study; GWAS)の報告をした¹²⁾。IQの高い子供と低い子供のそれぞれ400人程度の

集団のプールした DNA で、アフィメトリクス社の500K SNP チップを使い、第1段階のスクリーニングを行って、47個の一塩基多型(single nucleotide polymorphism; SNP)を選んだ。次にそれらの SNP に関して、2,500人以上の子供を個別タイピングして、第2段階のスクリーニングを行ったところ、相加的モデルにて、6個の SNP で有意な関連がみられ、そのうち3つが既知の遺伝子のイントロンに位置する SNP であった(DNAJC13, TBC1D77, FADS3各遺伝子)。しかし、その個々の相関はあまり高くなく、最も高い SNP でも、相関係数 r が 0.062 ($p=0.0007$) であり、IQ の散らばりの0.4%を説明するだけであった(効果量)。6個の SNP を組み合わせて、相加的モデルにて関連を調べると、相関係数 r は 0.105 ($p<0.00000003$) になり、効果量は1.1%であった。多数のサンプルを用いた、再現性を確かめる研究と、遺伝子の機能解析研究が待たれるところである。

この他にも多くのゲノムワイド関連解析、候補遺伝子解析が報告されている¹⁰⁰⁻¹⁰⁷。Succinate-semialdehyde dehydrogenase (ALDH5A1) 遺伝子¹⁰⁰、Mx1ホメオボックス遺伝子¹⁰¹、cathepsin D (CTSD) 遺伝子¹⁰²、cholinergic receptor muscarinic 2 (CHRM2) 遺伝子¹⁰³などが、関連ありという報告がなされたが、結局これらの遺伝子が知能に対してどのように影響しているのかはまだ解明されていない。

III マウスの知能と遺伝子

1. マウスの一般因子 g

動物にも知能があるというのが定説となっている。京都大学霊長類研究所のチンパンジーのアイちゃんは、言葉も数字も理解できる天才チンパンジーとして有名であるし、チンパンジーの子供の記憶能力は人間の大人より優れているという報告もある¹⁰⁴。マウスの世界でも、他のマウスよりも賢いものがあるという。記憶学習能力が知能であるとはいえないが、知能の重要な因子であることには違いない。よって、人間の知能テストのマウス版である行動学習テストを用いた研究は、ヒトの知能関連遺伝子の探索につながる可能性がある。

ある行動学習テストで最高得点をとったマウスは、他のテストでも高得点をあげ、最低得点だったマウスは、他のテストでも劣る傾向がある。単に長距離の移動や、ものの識別などの個々の能力に長けているというよりも、全般的な学習能力が高いものがあることを意味している。つまりマウスにも一般因子 g が存在するのだ²²⁰⁻²⁶⁰。行動学習テストの成績から因子分析をすると、一般因子 g らしき因子が抽出されている。成績の個体差のうち、約40%はこの一般因子 g らしき因子の差で説明されるという。

このような行動学習テストを用いてマウス1匹ごとに差があるかを調べた研究はいくつか報告があるが、その差と遺伝子との関わりを調べたという報告はまだない。マウスとヒトを同等に考えるわけにはいかないが、マウスの一般因子 g に関わる遺伝子を同定できれば、ヒトの知能に関連する遺伝子を探す手がかりになる可能性がある。ヒトで一般因子 g に関連する遺伝子を見つけ出すのは難しいため、マウスで代用するのである。筆者らの研究室では、方々の研究者と共同で、作業記憶テストをはじめとする行動テストバッテリー¹⁰⁵を用いて多数の C57BL/6 近交系マウスを学習させて行動データを取り、また行動解析に用いたそれらのマウスから脳を採取し、海馬 RNA を用いて、マイクロアレイにより遺伝子発現プロファイリング解析を行い、行動データと遺伝子発現データが相関する遺伝子群を統計的に同定しようと試みている(図1)。図の例のように、39番のマウスはどのテストでも成績が良く、25番マウスは悪かった。筆者らのこれらの行動解析データの因子分析からは、寄与率が0.3を越えるような因子が抽出されてきている。近交系であるために、交雑種での寄与率よりは低くなってしまいが、一般因子 g の存在を示唆しており、現在、遺伝子同定へ向けた統計解析をしているところである。

2. 賢い遺伝子改変マウスのドギー

1999年、プリンストン大学の Tsien らは、ある遺伝子を導入することによって賢いマウスを作り出すことに成功し、哺乳類の知能向上が可能であることを証明したと発表して、世間を驚かせた²⁶¹。テレビドラマの主人公

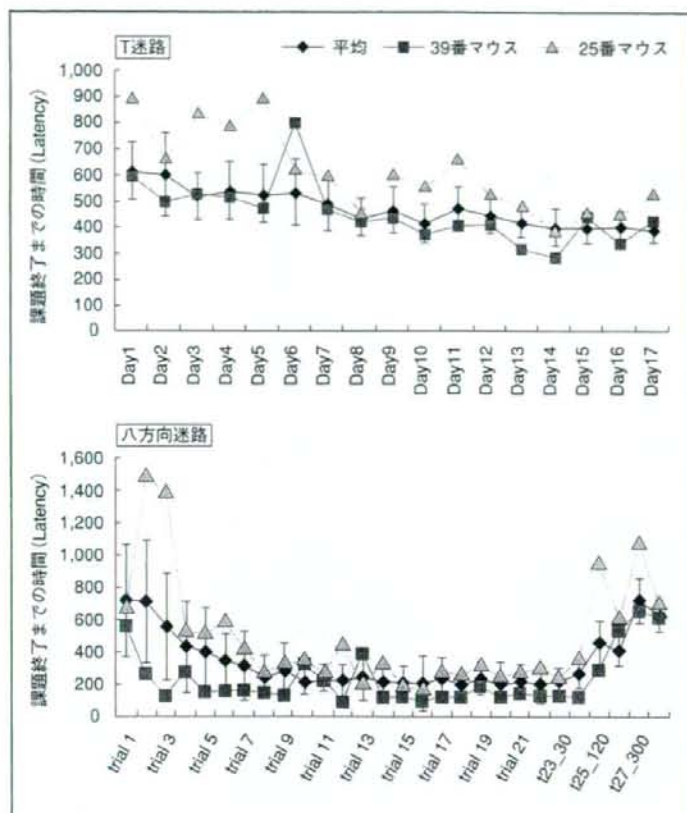


図1 行動テスト結果の例
行動学習過程において、39番マウスは、T迷路、八方向迷路どちらのテストでも、課題終了までにかかる時間が短く、25番マウスは長い。39番マウスのほうが一般因子gの高い、「賢い」マウスと考えられる。

にちなんでドギーと名づけられたこのトランスジェニックマウスの系統は、学習速度と記憶力が通常よりもかなり優れていた。

彼らは、シナプスのNMDA型グルタミン酸受容体の機能を高めるために、NMDA型グルタミン酸受容体を構成するNR2サブユニットのNR2B遺伝子を導入した。NR2BはNR2Aと比べ、興奮性シナプス後電位の持続が著明に長い。若い個体ではNR2Bが多く発現するが、成熟するにつれてNR2Aに取って代わる。これが、若い個体のほうが学習能力が高いことと関係しているのではないかとわれている。成体期にも幼若期と同程度にまでNMDA型グルタミン酸受容体の機能が高められた

ドギーマウスは、学習の電気生理学的モデルである長期増強(long-term potentiation; LTP)現象の増大を示すだけでなく、水迷路や恐怖条件づけなど多様な行動実験にて野生型より記憶・学習能力が高かった。

LTPに関わる分子を標的に遺伝子改変し、記憶学習能力の低下したノックアウトマウスが数多く報告されているが、逆に哺乳類で遺伝子操作により学習能力を高めることが示されたことに大変意義がある。記憶力の著しい減退がみられる疾病に対して、症状を緩和するためのドギーマウスで行われたような遺伝子治療、NMDA型グルタミン酸受容体の活性を変化させる薬物治療の可能性がありうる。

IV 精神遅滞, 自閉症と遺伝子

1. 精神遅滞

精神遅滞は発達期においてIQが70未満である疾患である。世界的に一般人口の3%程度の頻度と報告され、きわめて頻度の高い知能発達障害群である。その原因は多彩で、1割は、低酸素・感染症・頭部外傷などの、胎児期・産産期・小児期の外部環境要因、2割は、ダウン症候群・脆弱X症候群などの染色体異常・遺伝子異常、残りの7割は原因不明である。しかし、近年の分子遺伝学的研究により、多数の遺伝子の異常が同定されてきた。精神遅滞の中で、ダウン症候群に次いで多い脆弱X症候群は、FMR1遺伝子の3塩基リピートが患者において伸長している。脆弱X症候群は、精神遅滞がたった1個の遺伝子の異常で起ることが示されたはじめての疾患である³⁰⁾。

精神遅滞は男児に多くみられる。脆弱X症候群も含め、X染色体に精神遅滞に関連する遺伝子が多く存在するからである。この中で、低分子量G蛋白質であるRhoファミリーGTPaseのGAP(GTPase活性化蛋白質)として働く、oligophrenin(OPHN1)の遺伝子に変異がみつかった³⁰⁾。さらにその後、別の患者群で、同じRhoファミリー

ミリー情報伝達系に関わるPAK3³¹⁾、ARHGEF6³²⁾、FGD1³³⁾、ARHGEF9³⁴⁾などの遺伝子に変異があることが発見された。Rhoファミリーはアクチン骨格系の制御を行い、細胞の形態変化、運動、細胞分裂において機能することが知られている³⁵⁾。ニューロンでは樹状突起の成長や樹状突起棘の形成に関与している。このように精神遅滞の原因遺伝子のいくつかが同じ情報伝達系に関与していることが明らかになり、認知機能はこの経路の情報が滞りなく伝わってこそ保たれ、一部でも異常が認められる場合には、表現型として精神遅滞がみられるのであろう(図2)。

また、遺伝子発現の制御に関わる遺伝子も、精神遅滞の原因遺伝子として数多く同定されている。MeCP2遺伝子は、メチル化DNA結合蛋白質をコードし³⁶⁾、またJARIDIC遺伝子は、ヒストン脱メチル化酵素をコードしている³⁷⁾。他にもRPS6KA3³⁸⁾、ATRX³⁹⁾、ARX⁴⁰⁾、PQBP1⁴¹⁾、FTSJ1⁴²⁾、ZNF41⁴³⁾、ZNF81⁴⁴⁾、ZNF674⁴⁵⁾など、遺伝子発現に関与する分子の異常が同定されている。ニューロンにおける遺伝子の発現の調節が、認知機能には重要なのであろう。

近年、原因不明の精神遅滞症例の中に、通常の染色体検査では検出できない微細なゲノムのコピー数の異常をもつ例が含まれていることが報告され、このような微細

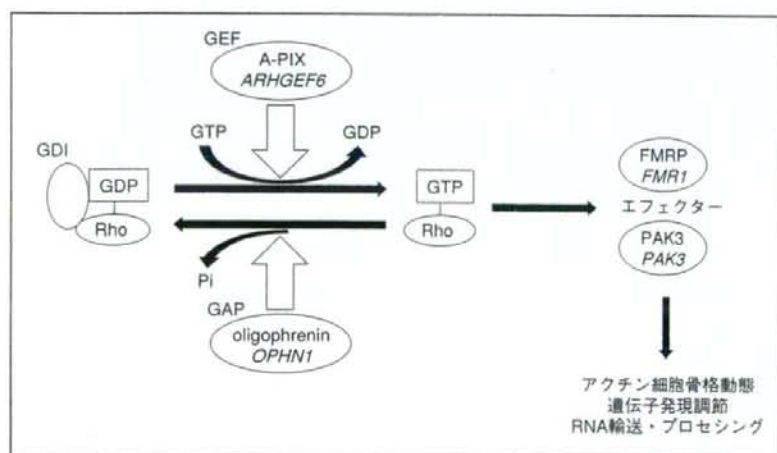


図2 Rho GTPaseのサイクルと精神遅滞原因遺伝子

Rhoはグアニヌクレオチド交換因子(GEF)によってGTP結合の活性型に交換されるが、その反応はGDP解離抑制蛋白質(GDI)で調節される。また活性型は、GTPase活性化蛋白質(GAP)により加水分解され、GDP結合型の不活性型になる。活性型は下流のエフェクターに作用し、アクチン細胞骨格動態や遺伝子発現調節を調節する。

構造異常をみつけて、その領域に含まれる遺伝子を解析するという方法が、精神遅滞の原因遺伝子研究の最近の流行である。筆者らの研究室でも、他研究室と共同で、GRIA3遺伝子領域の重複異常を同定することに成功した(図3)⁴⁰。GRIA3はAMPA型グルタミン酸受容体の1つのサブユニットである。

2. 自閉症

自閉症は500人に1人程度の、社会性の発達の障害、コミュニケーション障害、活動と興味の範囲の著しい限局性を特徴とする、認知能力発達障害である。多因子遺伝性疾患で、発症に関わる遺伝子同定を目指した連鎖解析、関連解析研究が精力的に行われている。先のMeCP2遺伝子の異常は、女兒では自閉症症状を示すレット症候群、

男児では精神遅滞を引き起こす³⁹。また自閉症患者と自閉症状を示さない精神遅滞の患者が共存する大家系において、neurexin4遺伝子の突然変異が報告されている⁴¹。脆弱X症候群は、自閉傾向もみられる精神遅滞である。これらは単一遺伝子での自閉の例ではあるが、自閉症も男児に多いこともあり、自閉症に関わる遺伝子は精神遅滞の遺伝子と大きく重なるようである。また最近、ゲノムに散在するコピー数多型(CNV)が自閉症と関連しているという報告が相次ぎ⁴²⁻⁵⁰、1つの研究により自閉症関連遺伝子として見つかったneurexinは、先のneurexinと相互作用して、先のドギーマウスの項でも触れた、NMDA型グルタミン酸受容体に関与していることが知られている⁴⁰。

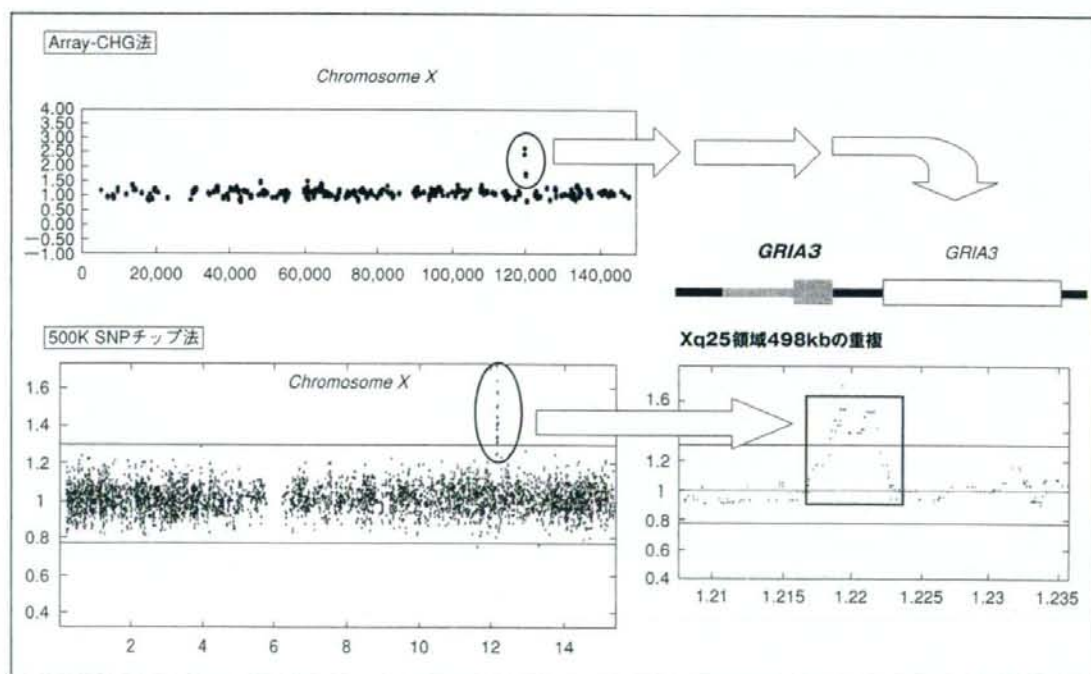


図3 Xq25にみつけた精神遅滞における重複変異

Array-CGH法、500K SNP法で同定された498kbの重複領域には、GRIA3遺伝子の上流部位が含まれており、遺伝子発現の異常がみられた。



おわりに

知能の遺伝子に関する研究について紹介してきたが、専門家の多くは、この種の研究については慎重な姿勢をとっている。こうした研究が進むと、人々が遺伝子によって「賢い」とか「賢くない」とかレッテルを貼られる可能性や、知能を高める遺伝子をもっている胎児を親が選別する可能性が出てくるからである。遺伝学者は反論する。これらのような研究から、環境因子、生活因子との交絡を探り、たとえば栄養学や教育を使って知能を高める方法がわかるかもしれない、認知機能を低下させないような創薬が可能かもしれない。Plominは、「これはむずかしい問題だ。しかし私たちが考えているほどやっかいではない」と話す。

文献

- 1) Spearman C: General intelligence, objectively determined and measured. *Am J Psychol* 15: 201-293, 1904
- 2) Jensen AR: The g factor: The science of mental ability. *in* Human evolution, behavior, and intelligence, ed by Itzkoff SW. Westport, Praeger Publishers, 1998
- 3) Plomin R: Genetics and general cognitive ability. *Nature* 402: C25-C29, 1999
- 4) Plomin R: The role of inheritance in behavior. *Science* 248: 183-188, 1990
- 5) Fulker DW, DeFries JC, Plomin R: Genetic influence on general mental ability increases between infancy and middle childhood. *Nature* 336: 767-769, 1988
- 6) Plomin R, Owen MJ, McGuffin P: The genetic basis of complex human behaviors. *Science* 264: 1733-1739, 1994
- 7) Chorney MJ, Chorney K, Seese N, et al: A quantitative trait locus (QTL) associated with cognitive ability in children. *Psychol Sci* 9: 159-166, 1998
- 8) Hill L, Chorney MJ, Lubinski D, et al: A quantitative trait locus not associated with cognitive ability in children; A failure to replicate. *Psychol Sci* 13: 561-562, 2002
- 9) Butcher LM, Davis OS, Craig IW, et al: Genome-wide quantitative trait locus association scan of general cognitive ability using pooled DNA and 500K single nucleotide polymorphism microarrays. *Genes Brain Behav* 7: 435-446, 2008
- 10) Plomin R, Hill L, Craig IW, et al: A genome-wide scan of 1842 DNA markers for allelic associations with general cognitive ability; A five-stage design using DNA pooling and extreme selected groups. *Behav Genet* 31: 497-509, 2001
- 11) Fisher PJ, Turic D, Williams NM, et al: DNA pooling identifies QTLs on chromosome 4 for general cognitive ability in children. *Hum Mol Genet* 8: 915-922, 1999
- 12) Hill L, Craig IW, Asherson P, et al: DNA pooling and dense marker maps; A systematic search for genes for cognitive ability. *Neuroreport* 10: 843-848, 1999
- 13) Posthuma D, Luciano M, Geus EJ, et al: A genomewide scan for intelligence identifies quantitative trait loci on 2q and 6p. *Am J Hum Genet* 77: 318-326, 2005
- 14) Butcher LM, Meaburn E, Knight J, et al: SNPs, microarrays and pooled DNA: Identification of four loci associated with mild mental impairment in a sample of 6000 children. *Hum Mol Genet* 14: 1315-1325, 2005
- 15) Harlaar N, Butcher LM, Meaburn E, et al: A behavioural genomic analysis of DNA markers associated with general cognitive ability in 7-year-olds. *J Child Psychol Psychiatry* 46: 1097-1107, 2005
- 16) Luciano M, Wright MJ, Duffy DL, et al: Genome-wide scan of IQ finds significant linkage to a quantitative trait locus on 2q. *Behav Genet* 36: 45-55, 2006
- 17) Craig I, Plomin R: Quantitative trait loci for IQ and other complex traits; Single-nucleotide polymorphism genotyping using pooled DNA and microarrays. *Genes Brain Behav* 5 (Suppl.1): 32-37, 2006
- 18) Plomin R, Turic DM, Hill L, et al: A functional polymorphism in the succinate-semialdehyde dehydrogenase (aldehyde dehydrogenase5 family, member A1) gene is associated with cognitive ability. *Mol Psychiatry* 9: 582-586, 2004
- 19) Payton A, Holland F, Diggle P, et al: Cathepsin D exon 2 polymorphism associated with general intelligence in a healthy older population. *Mol Psychiatry* 8: 14-18, 2003
- 20) Dick DM, Aliev F, Kramer J, et al: Association of CHRM2 with IQ; Converging evidence for a gene influencing intelligence. *Behav Genet* 37: 265-272, 2007
- 21) Inoue S, Matsuzawa T: Working memory of numerals in chimpanzees. *Current Biology* 17: R1004-R1005, 2007
- 22) Galsworthy MJ, Paya-Cano JL, Monleón S, et al: Evidence for general cognitive ability (g) in heterogeneous stock mice and an analysis of potential confounds. *Genes Brain Behav* 1: 88-95, 2002
- 23) Matzel LD, Han YR, Grossman H, et al: Individual differences in the expression of a "general" learning ability in mice. *J Neurosci* 23: 6423-6433, 2003
- 24) Locurto C, Fortin E, Sullivan R: The structure of indi-

- vidual differences in heterogeneous stock mice across problem types and motivational systems. *Genes Brain Behav* 2 : 40-55, 2003
- 25) Galsworthy MJ, Paya-Cano JL, Liu L, et al : Assessing reliability, heritability and general cognitive ability in a battery of cognitive tasks for laboratory mice. *Behav Genet* 35 : 675-692, 2005
- 26) Matzel LD, Townsend DA, Grossman H, et al : Exploration in outbred mice covaries with general learning abilities irrespective of stress reactivity, emotionality, and physical attributes. *Neurobiol Learn Mem* 86 : 228-240, 2006
- 27) Takao K, Yamasaki N, Miyakawa T : Impact of brain-behavior phenotyping of genetically-engineered mice on research of neuropsychiatric disorders. *Neurosci Res* 58 : 124-132, 2007
- 28) Tang YP, Shimizu E, Dube GR, et al : Genetic enhancement of learning and memory in mice. *Nature* 401 : 63-69, 1999
- 29) Bell MV, Hirst MC, Nakahori Y, et al : Physical mapping across the fragile X ; Hypermethylation and clinical expression of the fragile X syndrome. *Cell* 64 : 861-866, 1991
- 30) Billuart P, Bienvenu T, Ronce N, et al : Oligophrenin-1 encodes a rhoGAP protein involved in X-linked mental retardation. *Nature* 392 : 923-926, 1998
- 31) Allen KM, Gleeson JG, Bagrodia S, et al : PAK3 mutation in nonsyndromic X-linked mental retardation. *Nat Genet* 20 : 25-30, 1998
- 32) Kutsche K, Yntema H, Brandt A, et al : Mutations in ARHGEF6, encoding a guanine nucleotide exchange factor for Rho GTPases, in patients with X-linked mental retardation. *Nat Genet* 26 : 247-250, 2000
- 33) Lebel RR, May M, Pouls S, et al : Non-syndromic X-linked mental retardation associated with a missense mutation (P312L) in the FGD1 gene. *Clin Genet* 61 : 139-145, 2002
- 34) Marco EJ, Abidi FE, Bristow J, et al : ARHGEF9 disruption in a female patient is associated with X linked mental retardation and sensory hyperarousal. *J Med Genet* 45 : 100-105, 2008
- 35) Ramakers GJ : Rho proteins, mental retardation and the cellular basis of cognition. *Trends Neurosci* 25 : 191-199, 2002
- 36) Moretti P, Zoghbi HY : MeCP2 dysfunction in Rett syndrome and related disorders. *Curr Opin Genet Dev* 16 : 276-281, 2006
- 37) Jensen LR, Amende M, Gurok U, et al : Mutations in the JARID1C gene, which is involved in transcriptional regulation and chromatin remodeling, cause X-linked mental retardation. *Am J Hum Genet* 76 : 227-236, 2005
- 38) Merienne K, Jacquot S, Pannetier S, et al : A missense mutation in RPS6KA3 (RSK2) responsible for non-specific mental retardation. *Nat Genet* 22 : 13-14, 1999
- 39) Gibbons RJ, Picketts DJ, Villard L, et al : Mutations in a putative global transcriptional regulator cause X-linked mental retardation with alpha-thalassemia (ATR-X syndrome). *Cell* 80 : 837-845, 1995
- 40) Kitamura K, Yanazawa M, Sugiyama N, et al : Mutation of ARX causes abnormal development of forebrain and testes in mice and X-linked lissencephaly with abnormal genitalia in humans. *Nat Genet* 32 : 359-369, 2002
- 41) Kalscheuer VM, Freude K, Musante L, et al : Mutations in the polyglutamine binding protein1 gene cause X-linked mental retardation. *Nat Genet* 35 : 313-315, 2003
- 42) Freude K, Hoffmann K, Jensen LR, et al : Mutations in the FTSJ1 gene coding for a novel S-adenosylmethionine-binding protein cause nonsyndromic X-linked mental retardation. *Am J Hum Genet* 75 : 305-309, 2004
- 43) Shoichet SA, Hoffmann K, Menzel C, et al : Mutations in the ZNF41 gene are associated with cognitive deficits ; Identification of a new candidate for X-linked mental retardation. *Am J Hum Genet* 73 : 1341-1354, 2003
- 44) Kleefstra T, Yntema HG, Oudakker AR, et al : Zinc finger 81 (ZNF81) mutations associated with X-linked mental retardation. *J Med Genet* 41 : 394-399, 2004
- 45) Lugtenberg D, Yntema HG, Banning MJ, et al : ZNF674 ; A new Krüppel-associated box-containing zinc-finger gene involved in nonsyndromic X-linked mental retardation. *Am J Hum Genet* 78 : 265-278, 2006
- 46) Chiyonobu T, Hayashi S, Kobayashi K, et al : Partial tandem duplication of GRIA3 in a male with mental retardation. *Am J Med Genet A* 143A : 1448-1455, 2007
- 47) Laumonier F, Bonnet-Brilhault F, Gomot M, et al : X-linked mental retardation and autism are associated with a mutation in the NLGN4 gene, a member of the neuroligin family. *Am J Hum Genet* 74 : 552-557, 2004
- 48) Autism Genome Project Consortium : Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. *Nat Genet* 39 : 319-328, 2007
- 49) Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D, et al : Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science* 316 : 445-449, 2007
- 50) Weiss LA, Shen Y, Korn JM, et al : Association between microdeletion and microduplication at 16p11.2 and autism. *N Engl J Med* 358 : 667-675, 2008

孤発性パーキンソン病のメカニズム

水田依久子* 戸田達史

要 旨

- ・孤発性パーキンソン病は振戦、筋固縮、無動、姿勢反射障害を四主徴とする、神経変性疾患である。その病理学的特徴は中脳黒質・線条体系ドパミン神経脱落と、Lewy小体と呼ばれる神経細胞内封入体の出現である。
- ・メンデル遺伝型パーキンソン病の原因遺伝子の同定および生化学的実験、動物実験などから、孤発性パーキンソン病の主要な病態メカニズムとして、ミトコンドリア機能障害、蛋白分解機構の機能低下、酸化ストレス、そして α -シヌクレイン(α -synuclein)の関与が考えられている。
- ・ α -シヌクレインはLewy小体の主要構成成分である。その遺伝子変異はメンデル遺伝型パーキンソン病の原因であり、かつその遺伝子多型は孤発性パーキンソン病と極めて強い関連を示す。この蛋白がさまざまな要因により、重合体を形成し、凝集してLewy小体を形成していく過程で、神経毒性をもたらすと考えられている。

はじめに

孤発性パーキンソン病は、神経変性疾患の中では、アルツハイマー病に次いで頻度が高い。50～60歳代に発症することが多く、臨床的には、振戦、筋固縮、無動、姿勢反射障害を四主徴とする。病理学的特徴は、中脳黒質・線条体系ドパミン神経脱落とLewy小体と呼ばれる神経細胞内封入体の出現である。病態機序については、さまざまな説が唱えられてきている。

本稿では、現在主流となっている仮説を概説し、その中でも病態上重要な役割を果たす蛋白である α -シヌクレイン(α -synuclein)について詳しく解説する。

孤発性パーキンソン病の病態機序解明のストラテジー

1. 遺伝学的アプローチ^{1,2)}

パーキンソン病の大部分は孤発性であり、加齢および複数の疾患感受性遺伝子(遺伝要因)と環境要因の組み合わせにより発症すると考えられている。遺伝要因が関係するということの根拠は、①患者の約10%に家族内発症がみられる、②患者の同胞における有病率の一般集団の有病率に対する比(λ_s)は6.7(アイスランドの報告)、③一卵性双生児での疾患一致率(55%)が二卵性双生児での一致率(18%)の約3倍であった、ということである。

これに対して、パーキンソン病のごく一部を占めるメンデル遺伝型家系では、単一の遺伝子の変異により発症する。メンデル遺伝型家系の遺伝子

*Mizuta Ikuko, Toda Tatsushi 大阪大学大学院医学系研究科遺伝医学講座臨床遺伝学
〔〒565-0871 吹田市山田丘 2-2-B 9〕

表 孤発性パーキンソン病の機序に関する主な仮説とエビデンス

機序	エビデンス ⁴⁻⁷⁾
ミトコンドリア機能障害	患者にミトコンドリア機能低下 パーキンソン様症状を起こす神経毒(MPTP, rotenone など)はミトコンドリア機能を障害 ミトコンドリア機能に関係する遺伝子がメンデル遺伝型家系で同定(PINK1, DJ-1 など)
プロテアソーム機能低下	プロテアソーム機能に関係する遺伝子がメンデル遺伝型家系で同定(parkin, UCH-L1 など) パーキンソン病動物モデルでプロテアソーム活性低下
酸化ストレス	患者で酸化ストレスマーカーの増加 パーキンソン様症状を起こす神経毒(MPTP, rotenone, 6-OHDA など)の作用過程でフリーラジカル産生 メンデル遺伝型家系遺伝子のひとつ DJ-1 は酸化ストレス防御作用
α -シヌクレイン蓄積	Lewy 小体の主成分は α -シヌクレイン メンデル遺伝型家系でみられるアミノ酸変異を持つ合成蛋白の凝集性促進 メンデル遺伝型の正常 α -シヌクレイン遺伝子重複家系で、蛋白・遺伝子発現レベルが上昇 培養細胞、動物モデルで、封入体を伴った神経細胞死

の研究から導かれる病態機序は、孤発性パーキンソン病にも関係すると考えられる。これまでに Lewy 小体の主要構成成分である α -シヌクレイン(α -synuclein)のほか、プロテアソーム系に関係する遺伝子(*parkin*, *UCH-L1*)、ミトコンドリアに関係する遺伝子(*PINK1*, *DJ-1*)、酸化ストレスに関係する遺伝子(*DJ-1*)などが同定されている。また、孤発性の患者群と対照群で遺伝子の多型頻度を比較し、有意差のある遺伝子を同定する患者対照関連解析も以前から行われて来た。

2. 神経毒の解析³⁾

パーキンソン病の症状を引き起こす薬物として、MPTP、ロテノン(rotenone)、6-OHDAなどが知られており、これらの作用機序からも、病態を考察することができる。これらの神経毒のうち、病理学的にも孤発性パーキンソン病と類似する所見を示すのが、MPTPとロテノンである。

MPTP(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine)は麻薬の合成過程の副産物であり、脳内でMPP⁺となりドパミントランスポーターを介してドパミン神経に取り込まれ、エネルギー産生のあるミトコンドリア電子伝達系のComplex Iを阻害することにより、神経細胞死をもたらすということがわかっている。ヒトのMPTP起因性パーキンソンニズムでは、Lewy小体様の封入体が報告されている。

また、ロテノンは、農薬の一種であり、動物モ

デルでドパミン神経死と封入体形成がみられる。農薬がパーキンソン病の危険因子であるという疫学的研究の報告があることから注目されている。ロテノンもミトコンドリアComplex Iの特異的阻害薬である。

また、いずれの薬物も、作用過程において、フリーラジカルを生じて酸化ストレスを起こすことも知られている。

主要な機序

上記のストラテジーから、孤発性パーキンソン病の神経死に至る機序として、①ミトコンドリア機能障害により細胞内エネルギー産生が低下する⁴⁾、②蛋白分解機構(プロテアソーム系など)機能低下により神経細胞内に構造異常をきたした蛋白が貯まって細胞毒性を持つ⁵⁾、③酸化ストレス(活性酸素物質 reactive oxygen species; ROS)が細胞毒性を持つ、などがさまざまな割合で関与していること⁶⁾、そして④ α -シヌクレイン蛋白がこれらの経路あるいは別の経路に関与していることについては、ほとんど異論がない⁷⁾。さらに、各機序の関与を裏付ける報告も剖検脳の病理学的・生化学的解析から得られている(表)。これらの機序は複数の遺伝因子や環境因子の影響のもとで、それぞれ、あるいは互いに影響しあって、孤発性パーキンソン病の病態を形成していくと考え

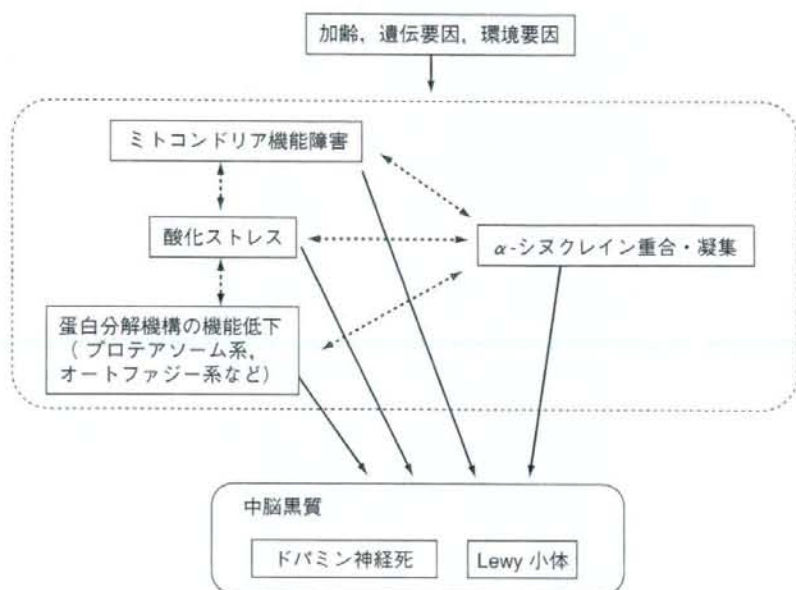


図1 孤発性パーキンソン病発症機序(仮説)

られている(図1)。

.....
 シヌクレイン蛋白とは⁸⁾

.....
 シヌクレイン蛋白が最初に精製されたのは、シビレイの電気器官(電気細胞への神経終末が豊富に存在する)からである。特にシナプス前部の(presynaptic)神経終末シナプスと核(nuclear)に局在していたので、synuclein(シヌクレイン)と命名された。核への局在については、後に再現性のないことがわかったが、シヌクレインの名前はそのまま残った。

アミノ酸配列の相同性から、ヒトではα-シヌクレイン、β-シヌクレイン、γ-シヌクレインの三つのシヌクレイン蛋白が知られている。ヒトα-シヌクレインはかつて NACP(non-amyloid-β component precursor)と呼ばれていた。アルツハイマー病の老人斑に含まれるペプチド NAC(non-amyloid-β component)の前駆体として報告されていたのである(ただし、NACが老人斑に含まれるということについては、再現性がなかったことから否定されている)。α-シヌクレインは全長 140 個のアミノ酸からなる可溶性蛋白で、

脳、特に前シナプス部に豊富に存在するが、生理的機能についてはまだよくわかっていない。

.....
 α-シヌクレインの遺伝学的背景について

.....
 α-シヌクレインがパーキンソン病との関係で注目されたのは、メンデル遺伝家系の解析からである。メンデル遺伝型パーキンソン病家系の中で最初に原因遺伝子が同定されたのが、常染色体優性遺伝家系における、α-シヌクレイン遺伝子のアミノ酸変化をもたらす点変異(missense mutation)であった⁹⁾。現在、3種類の点変異と、正常なα-シヌクレイン遺伝子の重複家系¹⁰⁾がそれぞれ報告されているが、後述するように細胞内に蓄積しやすい変異である。

α-シヌクレインが孤発性パーキンソン病の疾患感受性遺伝子であるかどうかを調べるために、この遺伝子上の多型の頻度を患者群と対照群で比較する関連解析が世界中で行われて来た。われわれはα-シヌクレインの3'領域の6個のSNPsに極めて強い関連を見だし(図2)、さらに剖検脳におけるα-シヌクレイン遺伝子発現レベルとこれらのSNPsのgenotypeが相関する傾向も報

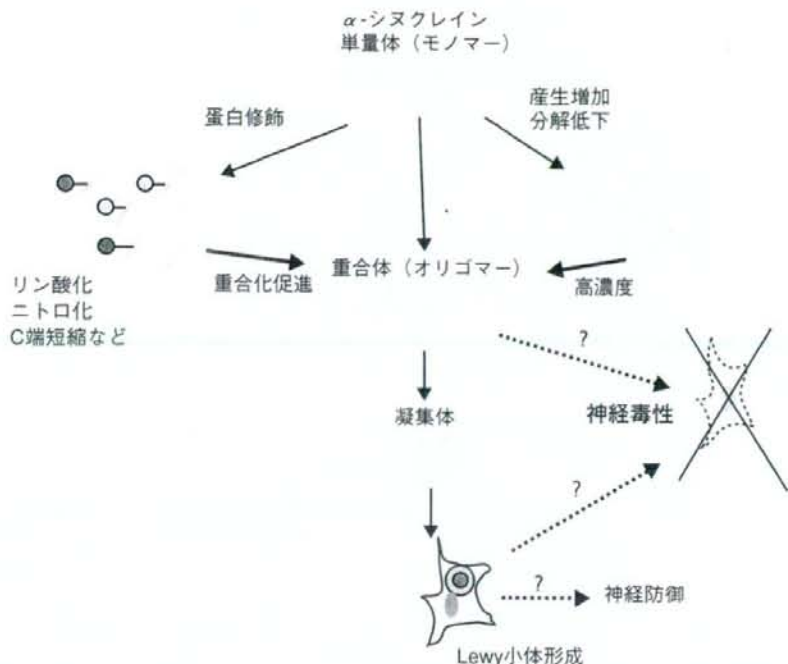


図3 α-シヌクレインの重合と神経毒性

て神経が生き延びているのかについては、実はいまだに結論が得られていない。最近、蛋白凝集過程の途中で形成されるα-シヌクレイン蛋白の重合体(oligomer)が神経毒性をもたらすという報告が多い^{7,15)}(図3)。

なお、α-シヌクレイントランスジェニックマウスではα-シヌクレイン蓄積による神経脱落がみられるが、病理組織学的・神経学的にヒトのパーキンソン病を忠実に反映するモデルはまだない¹⁶⁾。

その他の機構

プロテアソーム系以外の蛋白分解機構として、細胞内の蛋白をリソソーム(lysosome)に運搬して分解するオートファジー系がある。パーキンソン病の剖検脳でオートファジーの亢進がみられていること、α-シヌクレインがプロテアソーム系、オートファジー系、いずれの分解も受けること、さらに最近同定されたメンデル遺伝型パーキンソン病原因遺伝子 *ATP13A2* の蛋白がリソソ-

ムに局在することから、関心が高まってきている^{17,18)}。また、プロテアソーム系の機能低下が小胞体ストレス(ER stress)を引き起こすとの説¹⁹⁾や、ミクログリアによる炎症反応・サイトカインが関与するという説²⁰⁾もある。

おわりに

パーキンソン病のメカニズムの解明にあたっては、メンデル遺伝型パーキンソン病の原因遺伝子の研究成果が大きく貢献してきた。今後は未知のメンデル遺伝型遺伝子の同定のみならず、孤発性パーキンソン病において現在進行している大規模なゲノムワイド患者対照関連解析から、新規の感受性遺伝子が同定され、新しい機序がみつかる可能性がある。

文献

- Warner TT, Schapira AH: Genetic and environmental factors in the cause of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 53(Suppl 3): S16-S23, 2003
- Farrer MJ: Genetics of Parkinson disease: para-

- digm shifts and future prospects. *Nat Rev Genet* **7** : 306-318, 2006
- 3) Bove J, Prou D, Perier C, et al : Toxin-induced models of Parkinson's disease. *NeuroRx* **2** : 484-494, 2005
 - 4) Schapira AH : Mitochondria in the aetiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* **7** : 97-109, 2008
 - 5) McNaught KS, Jackson T, JnoBaptiste R, et al : Proteasomal dysfunction in sporadic Parkinson's disease. *Neurology* **66**(Suppl 4) : S37-S49, 2006
 - 6) Jenner P, Olanow CW : Oxidative stress and the pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurology* **47** (Suppl 3) : S161-S170, 1996
 - 7) Uversky VN : Neuropathology, biochemistry, and biophysics of α -synuclein aggregation. *J Neurochem* **103** : 17-37, 2007
 - 8) Goedert M : Alpha-synuclein and neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci* **2** : 492-501, 2001
 - 9) Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al : Mutation in the α -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* **276** : 2045-2047, 1997
 - 10) Singleton AB, Farrer M, Johnson J, et al : α -Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science* **302** : 841, 2003
 - 11) Mizuta I, Satake W, Nakabayashi Y, et al : Multiple candidate gene analysis identifies α -synuclein as a susceptibility gene for sporadic Parkinson's disease. *Hum Mol Genet* **15** : 1151-1158, 2006
 - 12) Mueller JC, Fuchs J, Hofer A, et al : Multiple regions of alpha-synuclein are associated with Parkinson's disease. *Ann Neurol* **57** : 535-541, 2005
 - 13) Myhre R, Toft M, Kachergus J, et al : Multiple alpha-synuclein gene polymorphisms are associated with Parkinson's disease in a Norwegian population. *Acta Neurol Scand*(in press)
 - 14) Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM-Y, et al : α -synuclein in Lewy bodies. *Nature* **388** : 839-840, 1997
 - 15) Irvine GB, El-Agnaf OM, Shankar GM, et al : Protein aggregation in the brain : the molecular basis for Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Mol Med* **14** : 451-464, 2008
 - 16) Fernagut P-O, Chesselet M-F : Alpha-synuclein and transgenic mouse models. *Neurobiol Dis* **17** : 123-130, 2004
 - 17) Anglade P, Vyas S, Javoy-Agid F, et al : Apoptosis and autophagy in nigral neurons of patients with Parkinson's disease. *Histol Histopathol* **12** : 25-31, 1997
 - 18) Martinez-Vicente M, Cuervo AM : Autophagy and neurodegeneration : when the cleaning crew goes on strike. *Lancet Neurol* **6** : 352-361, 2007
 - 19) Lindholm D, Wootz H, Korhonen L : ER stress and neurodegenerative diseases. *Cell Death Differ* **13** : 385-392, 2006
 - 20) Kim YS, Joh TH : Microglia, major player in the brain inflammation : their roles in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Exp Mol Med* **38** : 333-347, 2006

Alzheimer 病と遺伝

戸田達史*

要 旨

- ・代表的な認知症である Alzheimer 病(AD)は、神経細胞内に異常リン酸化タウ、細胞外にアミロイドβタンパク質(Aβ)が蓄積する疾患である。異常タンパク質の凝集・蓄積が神経変性を引き起こすという神経疾患共通の分子機構が考えられている。
- ・優性遺伝性家族性 AD 原因遺伝子として APP, プレセニリン 1, 2 があり、病的意義の高い Aβ42 の産生を増強する。
- ・家族性前頭側頭葉変性症の原因遺伝子として、タウ遺伝子、プログランニューリンがあり、最近、患者脳に出現する特徴的なユビキチン陽性封入体タンパクの TDP-43 が同定された。
- ・孤発性 AD の強力な遺伝的リスクとして ApoE 遺伝子多型 ε4 アレルがある(オッズ比約 3~5 倍)。
- ・SNP チップによる全ゲノム関連解析(GWAS)が行われており、GAB2 遺伝子などが同定された。
- ・Aβワクチン療法は確かに AD 患者のβアミロイドの蓄積は減少させるが、認知症の改善や寿命の延長とは無関係であった。
- ・家族性 AD の遺伝子診断、ApoE4 のリスク診断には留意すべき点がある。

はじめに

神経疾患には単一遺伝子の異常によるものと、大部分は孤発性だが一部にメンデル遺伝をとる多因子遺伝性疾患がある。単一遺伝子発見により分子病態の解明が進み、異常タンパク質の凝集・蓄積が神経変性を引き起こすという共通の分子機構が考えられている。

認知症は、少数の若年発症の家族性単一遺伝病と、大多数を占める孤発性認知症が知られている。それらの病理が同じであることから、孤発性認知症もゲノム情報を基調として、性別、加齢、頭部外傷、生活習慣など環境要因が複雑に絡み合っ

て発症すると考えられる。認知症は現在 2,400 万人、10 年後には 4,000 万人を超え、7 秒に 1 人が発病していると推測されている。

代表的な認知症であるアルツハイマー病(Alzheimer's disease; AD)は、軽い物忘れから重度認知障害、寝たきりで食べることもできない状態に緩徐進行する疾患である。可逆的な神経細胞機能障害から形態学的変化である老人斑の出現、神経原線維変化、神経細胞脱落へと約 10 年かけて進行する。病態生化学的には脳の神経細胞内に異常リン酸化タウ、細胞外にアミロイドβタンパク質(Aβ)が蓄積する疾患ととらえることができる。

本稿では、AD および近年注目の非 Alzheimer

*TODA Tatsushi 大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝学 [〒565-0871 吹田市山田丘 2-2-B9]

