

# 遺伝性パーキンソン病の遺伝子産物の機能解析から黒質神経変性のメカニズムを探る

服部信孝

順天堂大学医学部脳神経内科・老人性疾患病態治療研究センター

## はじめに

パーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) は、遺伝学的要因と環境要因の相互作用によって、酸化ストレス、ミトコンドリア機能低下、蛋白質の凝集・リン酸化などが生じ、神経細胞死に至ることにより発症すると考えられる。このようなPDの治療薬開発には遺伝子産物の機能解析が不可欠である。本稿ではPDの原因遺伝子の中から特に $\alpha$ -synuclein, parkin, PINK1の機能と黒質神経変性への関与について検討する。

## $\alpha$ -synucleinの過剰発現—凝集と重複

### 1. 酸化ストレス代謝産物による $\alpha$ -synucleinの凝集

近年、神経変性疾患は細胞に封入体が形成されることから conformational diseases と呼ばれており、PDではLewy小体という封入体が確認されている。このLewy小体の主要構成要素である $\alpha$ -synucleinは、家族性PDにおいて最初に単離された原因遺伝子であり、豊富に持つリジン残基に様々な酸化ストレスの修飾分子が反応していると推測されている。

酸化ストレス代謝産物の一つ、4-hydroxy-2-nonenal (HNE) は $0.1\mu\text{M}$ 未満で走化性を示し、 $1\sim 20\mu\text{M}$



図1 パーキンソン病におけるHNE修飾蛋白質の蓄積

(文献2より引用)

では蛋白質やDNAの合成を阻害し、 $100\mu\text{M}$ を超えると細胞毒性を伴うが、PDにおいてはHNE修飾蛋白質の蓄積が認められている(図1)<sup>2)</sup>。また、ミトコンドリアの機能低下を示すragged-red fiberの発現部位に一致してHNE修飾蛋白質も蓄積する(未発表)。

*In vitro*試験では、HNE濃度が高いほど $\alpha$ -synucleinの凝集が進行し、質量分析法によるHNEの $\alpha$ -synuclein結合部位は、アミノ酸配列の50番目の1個所のみ認められるヒスチジン残基であった(未発表)。従って、酸化ストレス代謝産物はヒスチジン残基あるいはリジン残基などに結合して $\alpha$ -synucleinの凝集を促すと考えられる。

## 2. 日本人家系に多い $\alpha$ -synucleinのduplication

$\alpha$ -synucleinを過剰発現させたショウジョウバエにおいて、Lewy小体の形成および黒質神経変性が認

められるという報告<sup>3)</sup>から、ヒトのPDにおいても $\alpha$ -synuclein過剰発現が深く関与しているとされ、近年、PDにおける $\alpha$ -synuclein遺伝子領域の重複(multiplication)と病理・臨床病態との関係について研究が進んでいる。

その一つとして、遺伝性PDの192家系を対象に、定量PCRを用い、 $\alpha$ -synuclein Exon3をtarget gene、 $\beta$ -globinをreference geneとして $\alpha$ -synuclein/ $\beta$ -globin比を調査している(図2)<sup>4)</sup>。同比率はそれぞれ、正常「 $2 \div 2 = 1.0$ 」、2重複(duplication)「 $3 \div 2 = 1.5$ 」、3重複(triplication)「 $4 \div 2 = 2.0$ 」を示すが、本調査では、日本人の5家系(図2のA・B・C・D・E)は1.5となりduplicationの可能性が考えられた。米国アイオワ州で行われた同様の調査では2.0を示すtriplicationの家系が報告されている<sup>5)</sup>。なお、こうした $\alpha$ -synucleinのmultiplicationが生じている遺伝子領域

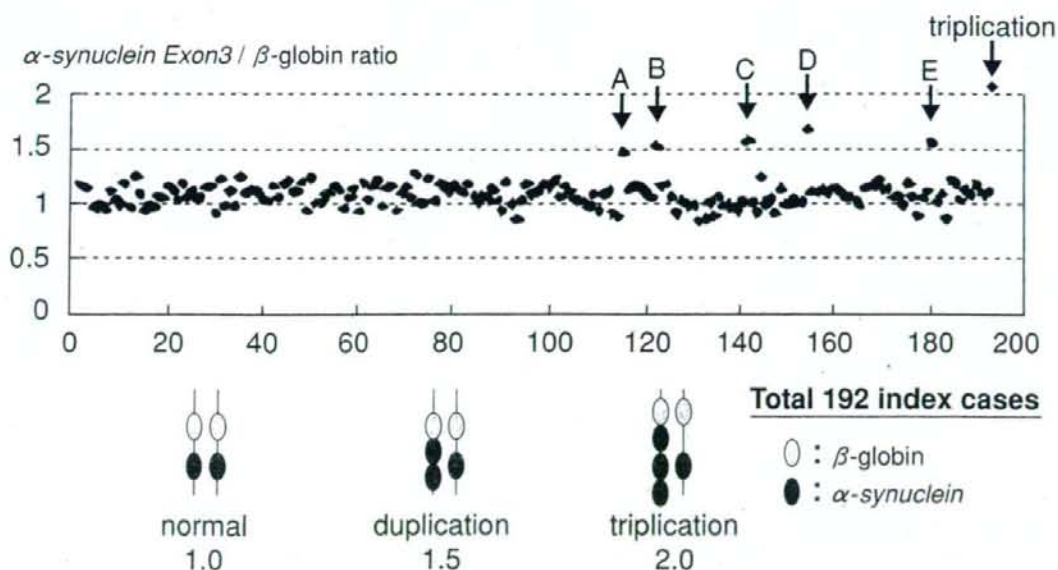


図2 遺伝性パーキンソン病(PARK4)192例における $\alpha$ -synuclein Exon3スクリーニング(文献4より引用改変)

は、SNP array による日本人家系を対象とした調査では、すべて異なる。

### 3. Duplication 症例における認知症発症と GCI 形成

Duplication の 5 家系 8 症例を対象とした臨床病態調査 (表 1)<sup>4)</sup> では、認知機能検査 MMSE (mini-mental state examination) が 17 点 (表 1 の B1), 7 点 (同 E5), および 12 点 (同 E3) の症例が認められ, E3 は Lewy 小体型認知症 (dementia with Lewy bodies: DLB) で調査後死亡した。

従来は  $\alpha$ -synuclein のコピー数が PD の重症度を左右するとし, triplication 症例では発症が早く認知症に移行しやすい一方, duplication 症例は認知症になりにくいと推測されていたが, これらの研究により duplication 症例においても認知症は発症し得ることが示された。

死亡した DLB 患者 (E3) の脳の剖検では, 肉眼

でも黒質神経変性が強く認められ, 多数の  $\alpha$ -synuclein 凝集体に加え, triplication 症例でみられる封入体の glial cytoplasmic inclusion (GCI) も観察された<sup>9)</sup>。

$\alpha$ -synuclein の duplication 症例は triplication 症例と同様に, びまん性 Lewy 小体病 (diffuse Lewy body disease: DLBD) の病理像を示すとともに, GCI が形成されることが明らかとなり,  $\alpha$ -synuclein の過剰発現は Lewy 小体だけでなく GCI も形成すると考えられる。また,  $\alpha$ -synuclein の multiplication であれば認知症はほぼ必発と予想された。

当施設で, wearing off が強い duplication 症例において脳深部刺激法の適応を検討した際, 将来的に予想される認知症発症が問題となったことがある。同症例は運動機能障害が重度であったため, 認知症未発症の現状において運動機能を改善させることを優先し, 患者に説明のうえ脳深部刺激法を施行した

表 1 Duplication 症例 (5 家系 8 症例) の臨床病態 (文献 4) より引用改変)

	A13	A15	B1	C1	D1	E5	E7	DLB ↓ E3
Sex	F	M	M	F	M	F	M	M
Age(year)	57	43	65	56	46	66	56	68
Age at onset	48	38	47	49	38	54	53	65
Disease duration (years)	10	6	19	8	9	13	4	4
Initial symptom	rigidity	rigidity	bradykinesia	gait disturb	?	Akinesia	Akinesia	Akinesia
Bradykinesia	+	+++	+++	-	?	+++	+	++
Rigidity	+++	+++	+++	-	?	+	+	++
Resting tremor	-	-	-	+	?	-	+	+
Postural Instability	-	+	-	-	?	-	+	++
UPDRS	10/108	32/108	-	3/108	49/108	88/108	39/108	(-)
MMSE	30/30	30/30	17/30	30/30	30/30	7/30	27/30	12/30 (66y)
Levodopa response	+++	+	+	+++	+	+	++	-

が、症例によって慎重に判断すべき点である。

また、当施設において、兄が多系統萎縮症、弟がPDと病理学的に確認された症例があり、 $\alpha$ -synucleinの過剰発現が発症につながる過程で、いずれかの疾患に切り替わる経路の存在が推測され、今後の研究課題となっている。

## ParkinとPINK1の相互作用

### 1. 共通の経路における作用

Parkinは常染色体劣性遺伝性若年性PD (AR-EOP)において高頻度に変異が認められる原因遺伝子であり、黒質に局限した神経変性をもたらす。

Parkinノックアウトマウスにおける研究では、ドパミン遊離作用の低下、D1およびD2受容体結合能の亢進、ドパミン合成能の低下が認められる。PINK1ノックアウトマウスも同様で、parkinおよびPINK1のノックアウトマウスの臨床病態は類似性が高く、いずれも共通の経路で作用していると考え

られる。

ショウジョウバエにおける研究ではparkinおよびPINK1はいずれもミトコンドリアの機能維持に関与しており、PINK1はparkinの上流で、言い換えればparkinが下流で作用している<sup>9,10</sup>。

蛍光エネルギー移動を示すFRET (fluorescence resonance energy transfer) 現象においては、PINK1およびparkin間で大きいことから、両者は近接していることが示唆され、ミトコンドリアの外膜で結合していると推測されている (投稿中)。

### 2. PINK1の安定性に関するparkin

ユビキチンリガーゼであるparkinがPINK1のユビキチン化に与える影響を検討した研究では、正常なparkinは、正常なPINK1のユビキチン化を弱め分解されにくくする一方、PINK1変異体に対してはこのような現象を認めない。Pulse-chase methodを用いてPINK1の分解の程度をみた場合も、parkin混合時が最も分解されにくい。また、死亡したAR-EOP

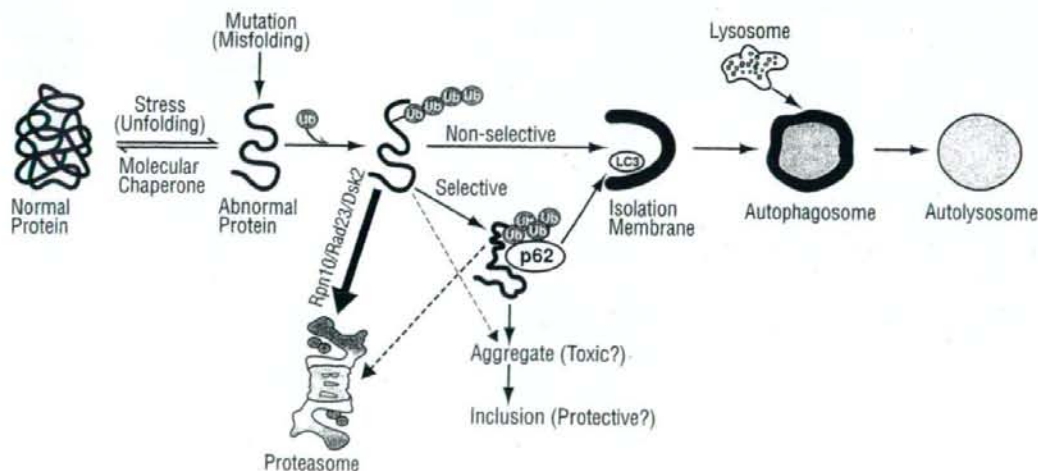


図3 ユビキチン陽性蛋白質の凝集体形成におけるp62の役割 (文献11より引用)

患者の脳における可溶性分画での *PINK1* の発現量は対照群に比べて減少しており、これは、AR-EOP 患者の脳に正常な *parkin* が存在しないためと考えられる。さらに *parkin* ノックアウトマウスにおける *PINK1* の発現量は、対照群に比べて少ない。*Parkin* を安定させた細胞株では *PINK1* が発現し、*parkin* がほとんどない細胞株では *PINK1* もほとんどない (投稿中)。

以上の研究から、*parkin* は *PINK1* の安定性に関与していることが示唆される。一方、*PINK1* が *parkin* を分解することで、両者のバランスが維持されている可能性も考えられている。

### 蛋白質分解系における $\alpha$ -synuclein の機能

細胞内における主要な蛋白質分解系は2つあり、一つは選択性が低いオートファジー・リソソーム系 (autophagy-lysosomal pathway)、もう一つは選択性が高いユビキチン・プロテアソーム系 (ubiquitin-proteasome pathway) である。これらは、PD 患者にみられる Lewy 小体の主要構成要素である  $\alpha$ -synuclein や、メタボリックシンドロームへの関与が考えられている蛋白質の p62 を通じて相互に関連している。

p62 は、ユビキチン化蛋白質を特異的に認識し、オートファジーへ誘導する (図3)<sup>11)</sup>。

今後、 $\alpha$ -synuclein の蛋白質分解系の関与とオートファジー系も含めて検討する。

### おわりに

黒質神経変性において蛋白質分解系は重要な因子であり、主要な2つの蛋白質分解系を調節する機構は現在のところ明らかではないが、 $\alpha$ -synuclein は重

要な調節因子の一つと考えられる。今後の PD 原因遺伝子と蛋白質分解系に関する研究の進展が期待される。

### 参考文献

- 1) Esterbauer H, et al: Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med* 11: 81-128, 1991.
- 2) Yoritaka A, et al: Immunohistochemical detection of 4-hydroxynonenal protein adducts in Parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93: 2696-2701, 1996.
- 3) Feany MB, et al: A Drosophila model of Parkinson's disease. *Nature* 404: 394-398, 2000.
- 4) Nishioka K, et al: Clinical heterogeneity of alpha-synuclein gene duplication in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 59: 298-309, 2006.
- 5) Singleton AB, et al: alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science* 302: 841, 2003.
- 6) Obi T, et al: Clinicopathologic study of a SNCA gene duplication patient with Parkinson disease and dementia. *Neurology* 70: 238-241, 2008.
- 7) Sato S, et al: Decline of striatal dopamine release in parkin-deficient mice shown by ex vivo autoradiography. *J Neurosci Res* 84: 1350-1357, 2006.
- 8) Kitada T, et al: Impaired dopamine release and synaptic plasticity in the striatum of PINK1-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104: 11441-11446, 2007.
- 9) Clark IE, et al: Drosophila pink1 is required for mitochondrial function and interacts genetically with parkin. *Nature* 441: 1162-1166, 2006.
- 10) Park J, et al: Mitochondrial dysfunction in Drosophila PINK1 mutants is complemented by parkin. *Nature* 441: 1157-1161, 2006.
- 11) Bjørkøy G, et al: p62/SQSTM1 forms protein aggregates degraded by autophagy and has a protective effect on huntingtin-induced cell death. *J Cell Biol* 171: 603-614, 2005.

## ここまでわかったパーキンソン病 (PD) の成因 — 遺伝性 PD の病態からわかったこと

服部 信孝 久保紳一郎

要旨: パーキンソン病 (PD) のほとんどは、遺伝歴のない孤発型が主体となっている。しかしながら、近年の分子生物学の進歩により単一遺伝子異常にともなう遺伝性 PD (FPD) が存在することがわかり、現在では単一遺伝子異常にともなう FPD の遺伝子産物の機能解析から孤発型 PD の病態解明へ繋げようとする戦略が盛んにおこなわれるようになった。1983年の1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) によるパーキンソニズムの報告以来、PDの病態解明は加速的に進んでいる。一方で、依然真の要因については解明にいたっていないといわざるをえない。しかしながら、FPDの研究からLewy小体の主要構成成分である $\alpha$ -synuclein分子の発見、parkin分子の発見によりubiquitin-proteasome pathwayの関与、更にはPark9のATP13A2の発見でautophagy-lysosomal pathwayも黒質ドパミン神経変性に関与していることがわかった。少なくとも二大蛋白分解系が神経変性に重要な役割をなしていることが推定される。更に劣性遺伝性 FPD の遺伝子産物 PINK1, DJ-1 はミトコンドリア機能にかかわっていることが推定されており、parkin もふくめて神経変性の機序にミトコンドリア機能が関与していることが考えられている。おそらく FPD の遺伝子産物は、共通カスケードを形成していると推定される。黒質神経変性の機序は、まさしく FPD の機能解明から今解き明かされようとしている。

(臨床神経, 47: 774-778, 2007)

Key words: ユビキチン・プロテアソーム系, オートファジー・リソソーム系, レビー小体, 遺伝性パーキンソン病, 遺伝子産物機能

### はじめに

パーキンソン病 (PD) は、アルツハイマー病 (AD) に次いで頻度の高い神経変性疾患である。1817年にJames Parkinsonが、その著書「Shaking Palsy」の中ですでにPDの臨床症状のほとんどを詳細に記載している。しかしながら、最近の臨床研究では、少なからずのPD患者が認知症を合併することが明らかにされ、単にドーパミン神経のみならずセロトニンやコリン作動性神経にも病変の広がりがあることがわかった。現在では、単に movement disorders の疾患とせず neuropsychiatric disorders と捉える必要が強調されている。PDのほとんどは遺伝歴のない孤発型とされてきた。ところが最近のデータでは、環境因子と遺伝的素因の相互作用により発症することが推定されており、遺伝子の関与は少ないことが予想されている。また、疫学調査によれば、全年齢過程を考慮すると同胞発症者がいれば更に発症者が出現するリスクは1.7倍といわれている。66歳以下にすると2.6倍にリスクが増えるとの報告がある<sup>1)</sup>。FPDの最新のデータでは、13の遺伝子座、そして7つの原因遺伝子が単離・同定されている (Table 1)。このFPDの遺伝子産物の機能から、黒質神経脱落的の共通機構が明らかにされようとしている。本稿では、FPDの機能解明から推定される神経変性の機序について解説したい。

### 1. 封入体形成について: 優性遺伝性パーキンソン病を中心に ( $\alpha$ -シヌクレインとLRRK2)

優性遺伝性パーキンソン病 (ADFPD)、代表的な原因遺伝子として $\alpha$ -シヌクレインやLRRK2 (leucine-rich repeat kinase<sup>2)</sup>が上げられる。現在では、PDに特徴的な病理所見であるLewy小体の主要成分として $\alpha$ -シヌクレイン蛋白が同定され、以後、 $\alpha$ -シヌクレインに関する知見は大幅に前進を遂げ、遺伝子変異や遺伝子コピー数が増えた multiplication の機序により $\alpha$ -シヌクレイン蛋白の異常凝集がおこり、PDが発症することが証明されている。この遺伝子変異による病理所見は、脳内に広範囲にLewy小体が出現し、認知症を呈し若年発症で急激に進行するケースもみとめられる。その臨床症状は孤発型よりも、より重篤なばあいがある。点変異型は、きわめてまれな変異であるが、多重遺伝子コピー数による FPD は、わが国でもその存在が確認された<sup>3)</sup>。おそらく世界的に分布していると考えられる。この遺伝子コピー数の増えたタイプは、遺伝子の高発現が、発症の鍵となることが推定される。更に病理学的検討もなされ、グリア細胞にも $\alpha$ -シヌクレイン陽性の封入体の存在が確認されている。これら所見は、multiple system atrophy (MSA) の病態にも $\alpha$ -シヌクレインの過剰発現が関与している可能性を示している。更に2006年、

Table 1 遺伝性パーキンソン病の一覧

Genetic Symbol	Mode of Inheritance	Chromosomal Location	Gene Name	Frequency of Familial PD	Frequency of Sporadic PD
SNCA (PARK1, PARK4)	AD	4q	SNCA	< 0.5%	—
PARK2	AR	6q	Parkin	10-20%	Rare
PARK3	AD	2p	?	?	—
PARK5	AD	4p	UCHL-1	Rare	—
PARK6	AR	1p	PINK1	2-7%	Rare
PARK7	AR	1p	DJ1	1-2%	Rare
PARK8	AD	12p-q	LRRK2	5-10%	2%
PARK9	AR	1p	ATP13A2	?	—
PARK10	Susceptible gene	1p	?	?	—
PARK11	AD	2q	?	?	—
PARK12	Susceptible gene	Xq21-25	?	—	—
PARK13	AD	2p	NRAT2	Rare	—

Mizuta らより、日本人孤発型 PDE の大規模 SNPs 解析がおこなわれ、 $\alpha$ -シヌクレイン蛋白をコードする遺伝子領域 SNCA の intron 4 に、 $p=5.0 \times 10^{-10}$  という統計学的有意差をもって危険因子となる遺伝子多型が同定された<sup>3)</sup>。この報告からも、 $\alpha$ -シヌクレインは家族性パーキンソン病のみならず、孤発型においても何らかの有力な発病因子となっている可能性が推測できる。そしてこの SNP を持つ mRNA の発現が増加することが確認されている。 $\alpha$ -シヌクレイン遺伝子の発現増加が、発症の危険因子となることが孤発型でも証明されたことになる。

LRRK2 (leucine-rich repeat kinase 2) 遺伝子変異は、我が国の常染色体優生遺伝性パーキンソン病の大家系(相模原家系)により候補領域が絞りこまれ、近年二つのグループから原因遺伝子が同定された。LRRK2 遺伝子は 51 の exon をふくみ、2,527 個のアミノ酸からなる LRRK2 蛋白をコードする。発現は ubiquitous であるが、その量は脳よりも心臓、肝臓、肺で比較的多い。われわれの最新のデータでは、脂質ラフトに局在していることが判明しており、変異型の局在は正常型と変化がないことから、gain-of-function 型効果が発症にかかわっていることが想定される<sup>4)</sup>。機能面から考えると、キナーゼ活性の関与が注目される。現在では世界中の多くの家系で 20 種類以上の変異型が確認されており、高齢発症の FPD においてもっとも多い変異である。代表的な変異としては、MAPKKK ドメイン内に G2019S、I2020T が存在する。G2019S 変異は、家族性パーキンソン病の中で 3~40% 程度の頻度でみとめられている。LRRK2 遺伝子変異による臨床症状は、L-Dopa に対する反応性の良好な典型的なパーキンソン症状を呈し、経過は比較的緩徐であり、孤発性 PD との区別が困難であるばあいも多い。特徴的な病理所見として、臨床像は比較的均一であるにもかかわらず、多様な病理像を呈することが上げられる。孤発

型 PD でもみとめられる中脳黒質の神経細胞脱落に加え、Lewy 小体のみとめないものから広範囲にみとめられるものまでその出現は多様である。さらに AD や進行性核上性麻痺などでみとめられるタウ蛋白の異常沈着もみとめられる症例もあり、種々の神経疾患の病理像が混在した所見を呈している。このため、LRRK2 はシヌクレイン/パチーに加え、タウオパチーにおいても重要な蛋白であることが推測され、PD をふくめた神経変性疾患全般の病態を解明する上で重要な蛋白である。

最近、アジア人(台湾人、中国漢民族、日本人)のみで LRRK2 の exon48 内に孤発型 PD の危険因子となる G2385R という SNP が報告されている。 $p=1.24 \times 10^{-4}$  という有意差で、危険因子としては変異型が同定されている。この SNP を所有したばあい、約 2.6 倍の危険率で発症しやすくなる<sup>5)</sup>。未だ、LRRK2 遺伝子変異や SNP が PD の発症過程においてどのように関与するのかが不明であるが、LRRK2 遺伝子の臨床および基礎的研究が FPD のみならず、孤発性パーキンソン病の発症メカニズムの解明、治療の開発につながる可能性を示唆している。

## 2. 黒質神経脱落における蛋白分解系の関与—劣性遺伝性 PD を中心に

優性遺伝性 PD では、遺伝子産物が封入体形成に直接的に関与していることが推定されている。一方、parkin を代表とする劣性型 PD では封入体形成が一般にみとめられないことが報告されている。そしてその parkin は、蛋白分解系の一反応系ユビキチン・プロテアソーム系に関与していることがわかっている。蛋白分解系のユビキチン化にはリジン 48 番、63 番そしてモノユビキチン化がある (Fig. 1)。最近のデータで

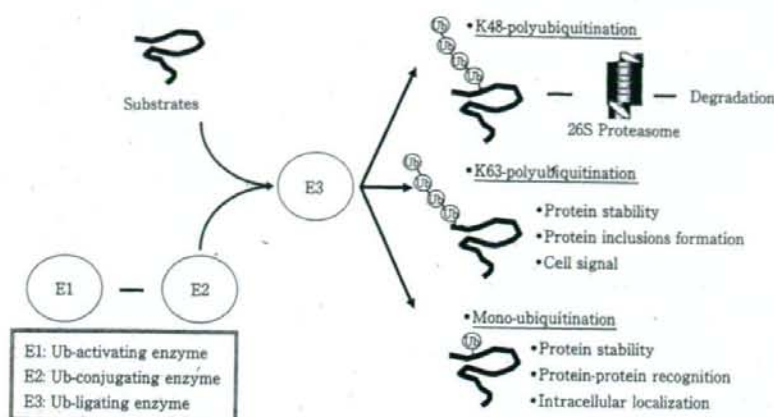


Fig. 1 蛋白質分解系には、ユビキチンのリジン残基 48 番, 63 番, モノユビキチン化の三種類が存在する。48 番目のリジン残基のポリユビキチン化は、蛋白質分解系のシグナルになる。一方、63 番のポリユビキチン化は、封入体形成に関与している可能性が指摘されている。そしてモノユビキチン化は、細胞内局在にかかわっている可能性が指摘されている。Parkin は、すべてのユビキチン化機能を持つとされている。

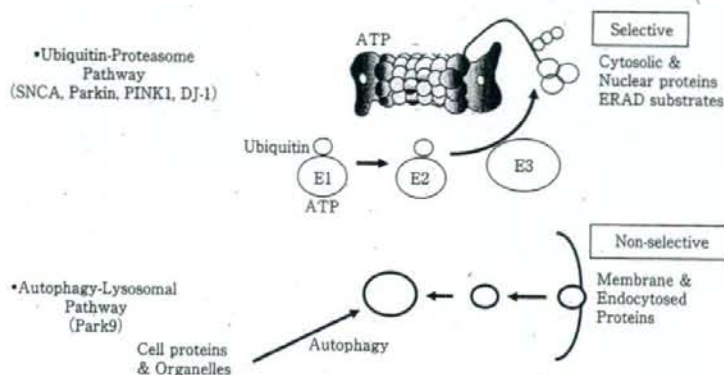


Fig. 2 2大蛋白質分解系。ユビキチン・プロテアソーム系とリソソーム・オートファジー系が存在する。この蛋白質分解系は、相互に作用していることが推定されている。

は、parkin は、蛋白質分解系のシグナルだけでなく、リジン残基 63 番目にもポリユビキチン鎖が付加されることが報告されている。K63 のポリユビキチン鎖は、蛋白質分解系のシグナルには成りえず、レビー小体形成にかかわっていることが推定されている<sup>67)</sup>。更に細胞内局在の変化や蛋白安定性にかかわっているとされているモノユビキチン化の作用も parkin は、保持しているとされている<sup>6)</sup>。またリガーゼ活性に関しては、すべての変異型で消失しているわけではなく<sup>6)</sup>、parkin 変異型のもたらすメカニズムについては、依然不明な点が多い。一方で、parkin と他の劣性遺伝性 PD の遺伝子産物の結合が報告されている。Parkin は変異型 DJ-1 と結合することが報告されている<sup>6)</sup>。Parkin は、DJ-1 と結合してその安定性に影

響を与えている可能性が指摘されている。興味深いことに、その結合は酸化ストレスにより誘導されることである。

蛋白質分解系には、大きくオートファジー・リソソーム系と parkin が関与しているユビキチン・プロテアソーム系が存在する (Fig. 2)。蛋白質分解系を考えたばあ、オートファジー系も神経変性で重要な機能をなしていることが報告された。臨床研の田中、水嶋の両グループは、別々のオートファジーの分子を潰した遺伝子改変マウスモデルを作製した。その結果、オートファジーのノックアウトマウスは、ユビキチン陽性の封入体を細胞内に形成することがわかった。更にこのノックアウトマウスの解析では、封入体形成の多い部位では神経脱落が少なく、封入体形成の少ない部位では、細胞死の脱落が多



Table 2 わが国でみいだされた Park9 の症例、既報との比較。

	日本人家系	Chilean II : 8	Chilean II : 9	Chilean II : 10	Chilean II : 11	Jordanian V44	Jordanian V48	Jordanian V49	Jordanian V53
発症年齢 (years)	22	18	17	15	12	12	15	13	12
罹病期間 (year)	23	23	20	22	22	24	19	18	11
初発症状	E	A, B	A, C	A, B	D	A, BC	A, C	B, C	A, C
臨床症状									
健反射亢進	++	+++	+	+++	+++	++	++	+++	+++
Babinski's sign	+	+	-	+	+	+	+	+	+
Palmomental reflex	+	+	-	+	+	/	/	/	/
振戦	+	+	+	+++	+	-	-	-	-
筋固縮	++	++	+	+++	+	++	+++	+++	+++
無動	+++	+++	+++	+++	++	++	++	++	++
核上性眼球運動障害	+	+	-	+	+	++	+++	++	++
FFF-mini-myoclonus	+	+	-	+	+	++	++	+++	+
幻覚	+	++	+++	-	-	++	+	++	+
認知症 (MMSE)	15/30	N/A	19/30	15/30	9/28	14/30	2/30	13/30	2/30
Response to anti-PD drugs									
Trihexyphenidyl	N/A	++	++	+	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
levodopa	++	N/A	N/A	N/A	N/A	++	+++	+++	+++
Diffuse atrophy of brain (MRI)	++	N/A	N/A	N/A	N/A	++	++	++	++

Homo : Homozygous, Comp hetero : Compound heterozygous, Hetero : Heterozygous, B : Bradykinesia, M : Mental retardation, R : Rigidity, D : Developmental disturbance, G : Gait disturbance, FFF mini-myoclonus : facial-facial-finger mini-myoclonus, MMSE : Mini Mental State Examination, PD : Parkinson disease, - : absent, + : present, N/A : not assessed.

いとしている。このことから封入体形成は神経保護的に作用している可能性が高い。

黒質神経変性におけるオートファジーの関与については、昨年 Park9 (Kufor-Raked syndrome) の原因遺伝子 ATP13A2 が単離されたことでその変性にもオートファジー・リソソーム系の関与が推定される<sup>10)</sup>。Park9 は慢性歩行と認知症がめだつ症候群で家族性進行性核上性麻痺のような病態をとる。この遺伝子は P-type の lysosome に関与していることがわかっていて、この Park9 の変異型はプロテアソーム系で分解されている。このことは、先の 2 つの分解系が相互に作用していることが推定される。そしてこの変異を持つ日本人家系の存在も確認された (Ning et al. in press)。臨床症状のサマリーを Table 2 に示す。

#### おわりに

現在、単一遺伝子異常にともなう FPD の研究は、孤発型 PD の病態に大きく貢献しているといえる。現在、神経変性の多くが部位特異的に封入体を形成することから conformational diseases の概念が広がっている。そして 2 つの蛋白分解系の関与が封入体形成に関与しているとされており、そし

て封入体形成部位により核内と細胞質内封入体に大きく分けられる。この蛋白分解系にかかわる分子が、FPD の発症に関与していることより、FPD の研究は他の神経変性疾患の病態解明、特に封入体形成のメカニズムに大きなヒントをもたらすことが予想される。

#### 文 献

- 1) Rocca WA, McDonnell SK, Strain KJ, et al: Familial aggregation of Parkinson's disease: The Mayo Clinic family study. *Ann Neurol* 2004; 56: 495-502
- 2) Nishioka K, Hayashi S, Farrer MJ, et al: Clinical heterogeneity of alpha-synuclein gene duplication in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2006; 59: 298-309
- 3) Mizuta I, Satake W, Nakabayashi Y, et al: Multiple candidate gene analysis identifies alpha-synuclein as a susceptibility gene for sporadic Parkinson's disease. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 1151-1158
- 4) Hatano T, Kubo S, Imai S, et al: Leucine-rich repeat kinase 2 associates with lipid rafts. *Hum Mol Genet* 2007; 16: 678-690
- 5) Funayama M, Li Y, Tomiyama H, et al: Leucine-rich re-

- peat kinase 2 G2385R variant is a risk factor for Parkinson disease in Asian population. *Neuroreport* 2007; 18: 273—275
- 6) Lim KL, Dawson VL, Dawson TM: Parkin-mediated lysine 63-linked polyubiquitination: a link to protein inclusions formation in Parkinson's and other conformational diseases? *Neurobiol Aging* 2006; 27: 524—529
  - 7) Lim KL, Chew KC, Tan JM, et al: Parkin mediates non-classical, proteasomal-independent ubiquitination of synphilin-1: implications for Lewy body formation. *J Neurosci* 2005; 25: 2002—2009
  - 8) Matsuda N, Kitami T, Suzuki T, et al: Diverse effects of pathogenic mutations of Parkin that catalyze multiple monoubiquitylation in vitro. *J Biol Chem* 2006; 281: 3204—3209
  - 9) Moore DJ, Zhang L, Troncoso J, et al: Association of DJ-1 and parkin mediated by pathogenic DJ-1 mutations and oxidative stress. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 71—84
  - 10) Ramirez A, Heimbach A, Grundemann J, et al: Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase. *Nat Genet* 2006; 38: 1184—1191
  - 11) Ning Y, Kanai K, Tomiyama H, et al: PARK9-linked parkinsonism in Eastern Asia: Mutation detection in ATP13A2 and clinical phenotype *Neurology*. (in press)

#### Abstract

### The pathogenesis of Parkinson's disease: A hint from insights of familial Parkinson's disease

Nobutaka Hattori, M.D. and Shin-ichiro Kubo, M.D.

Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine

Parkinson's disease (PD) is a progressive movement disorder characterized by resting tremor, rigidity, akinesia, and postural instability. In addition, PD is characterized by the appearance of Lewy bodies in the remaining neurons. The exact etiology for this disease is still unknown. However, genetic-environmental interaction could contribute the pathomechanisms of PD. Indeed, totally seven causative genes responsible for familial PD have been identified. Since discovery of familial PD (FPD), genetic PD models have been developed. Thus, we think that the research field of FPD provides us a good hint for the pathogenesis of nigral degeneration in not only familial but also sporadic form of PD.

(*Clin Neurol*, 47: 774—778, 2007)

**Key words:** ubiquitin-proteasome system, autophagy-lysosomal system, Lewy body, familial Parkinson's disease, PD gene product function