

201024066A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

孤発性パーキンソン病遺伝子同定と創薬・テララーメイド研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 戸田 達史

神戸大学大学院医学研究科神経内科学

平成23(2011)年 5月

目 次

I. 総括研究報告	
孤発性パーキンソン病遺伝子同定と創薬・テーラーメイド研究 -----	1
神戸大学大学院医学研究科神経内科	戸田 達史
II. 分担研究報告	
1. 孤発性パーキンソン病遺伝子同定と創薬・テーラーメイド研究 -----	5
神戸大学大学院医学研究科神経内科	戸田 達史
2. ゲノム解析によるパーキンソン病遺伝子同定と創薬・テーラーメイド研究-----	7
順天堂大学医学部脳神経内科	服部 信孝
3. パーキンソン病の経時的臨床情報収集システムの構築に関する研究-----	11
国立精神・神経医療研究センター病院	村田 美穂
4. パーキンソン病治療下における薬物性精神障害発現予知のための SNP 解析-----	13
香川県立中央病院神経内科	山本 光利
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	15
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	23

1. 総括研究報告

孤発性パーキンソン病遺伝子同定と創薬・テーラーメイド研究

研究代表者 戸田達史 神戸大学大学院医学研究科神経内科 教授

研究要旨

パーキンソン病 (PD) の感受性遺伝子を同定するため、患者約 1000 人、対照 2500 人について、50 万 SNP によるゲノムワイド関連解析を行い、第 2 弾として Nat Genet の論文で示した上位 300SNP でなく有意な SNP 上位 9000 個を抽出した。これら SNP について、別の患者集団約 1000 検体で、再現研究を行っている。近親婚例 11 検体について、SNP array をもちいたホモ接合性マッピングを行い、3 検体で重複して、ホモ接合性をみとめる領域を、3 領域抽出した。 α -synuclein 3' -flanking SNP はアレル特異的な転写因子の結合を介してパーキンソン病感受性に影響することを示した。アジアメタ GWAS も進行中である。原因遺伝子が未知の常染色体劣性遺伝性 PD 家系において連鎖解析を行いその遺伝子座を決定し、さらにエクソーム解析を行った。その結果、複数の候補原因遺伝子座を同定した。これら候補原因遺伝子座に存在する遺伝子について検証を行い、劣性遺伝性パーキンソン病家系からは約 20 個の候補遺伝子を同定した。遺伝情報を基にしたテーラーメイド医療を目指した創薬のためには十分な臨床情報を伴う DNA 収集が極めて重要である。パーキンソン病及びその関連疾患患者の長期継続的な臨床情報を評価収集するためのシステムを構築した。来年度以降、臨床情報及び DNA 収集を進める。パーキンソン病治療上精神症状、特に幻覚妄想は患者のみならず介護者の大きな負担となる。原因は薬剤性と患者側の素因（遺伝的要因）が想定されているがまだ明確ではない。この点を明らかにするために SNP 解析と患者の背景要因を調査研究することにより、現在、DNA の収集と患者データベースを作成中である。

研究分担者

服部信孝 順天堂大学脳神経内科・主任教授
村田美穂 国立精神・神経医療研究センター病院神経内科・部長
山本 光利 香川県立中央病院神経内科・主任部長

療薬が豊富であるが、多くの薬剤はドパミンの補充が主体であり根本的な治療ではなく、真の原因や発症の引き金を突きとめることが重要である。

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

A. 研究目的

パーキンソン病 (PD) は、中高年に発症し、ドパミンニューロンの変性により振戦、筋固縮など運動障害を主症状とするアルツハイマー病とともに多い神経変性疾患であり、我が国には現在約 14 万人以上の患者がいるが、加齢に伴い発症率が増すため今後の患者の増加が予想される。神経変性疾患としては唯一治

一方で孤発例では、精神症状を起こす群、抗パ剤で副作用を起こしやすい群など、その経過・中心となる症状・薬剤の効果は患者に

より異なり、このことは従来 PD として一括して行われていた遺伝解析に階層化を可能にしそれには卓越した専門家の目が必要であり、また遺伝子多型によって患者個人個人に必要な薬剤を必要な量投与するテーラーメイド医療が可能であることを意味する。

本研究では、1)全ゲノム関連解析を行い、疾患感受性遺伝子を数10個同定する、2)超高速シーケンサーを用いたメンデル型原因遺伝子、Rare variant の同定を目指す、3)同時に日本で発見された抗パーキンソン薬ゾニサミドを中心に抗パーキンソン薬の反応性、副作用と SNP の関連を明らかにしテーラーメイド治療法を確立する、4)同定された疾患感受性遺伝子の機能解析、蛋白構造解析などに基づく網羅的薬剤候補化合物探索と日本発のパーキンソン病創薬、を行う。

B. 研究方法 C. 研究結果

①50万 SNP chip による全ゲノム関連解析(戸田)

患者約1000人、対照2500人について、50万 SNP によるゲノムワイド関連解析を行い、Nat Genet の論文で示した上位300SNP でなく有意な SNP 上位9000個を抽出した。これら SNP について、別の患者集団約1000検体で、再現研究を行っている。SNP 型 genotyping が終了し、genotyping 精度は良好であった。

②メンデル遺伝性 PD について(戸田)

パーキンソン病の近親婚例11検体について、SNP array をもちいた、SNP genotyping を行い、genotyping が終了、genotyping 精度は良好であった。さらに、ホモ接合性マッピングを行い、3検体で重複して、ホモ接合性をみとめる領域を、3領域抽出した。

③ α -synuclein 3' -flanking SNP のアレル特

異的な転写因子の結合(戸田)

我々およびドイツからの関連解析の報告を比較し、アジア人とヨーロッパ人に共通な PD 関連 SNCA SNP を選出した。これらの SNP に対して SH-SY5Y 細胞を用いたルシフェラーゼアッセイ、ゲルシフトアッセイを行った。両アッセイでアレル間の違いが明らかにみられた SNP については、アレル結合蛋白を DNA アフィニティビーズで精製し、質量分析で同定した。解析した4つの SNPs のうち rs356219 の protective allele におけるルシフェラーゼ活性は disease allele の約1.6倍に有意に増加していた。さらに、ゲルシフトアッセイでは、rs356219 の protective allele に特異的に結合する核蛋白の存在が示され、転写因子であることが同定された。

④原因遺伝子が未知の常染色体劣性晩発性 PD 家系遺伝子(服部)

常染色体劣性遺伝性 PD 家系において、患者およびその家族の末梢血白血球よりゲノム DNA を抽出し連鎖解析を行い、原因遺伝子の存在する領域を同定した。この領域に存在する遺伝子につき塩基配列を決定すべく、エクソーム解析を行った。

常染色体劣性遺伝性 PD 家系での連鎖解析により、新たな候補遺伝子領域を複数同定した。エクソーム解析の結果に基づき、劣性遺伝性 PD 家系から、病的変異の存在が疑われる約20個の候補原因遺伝子を同定した。

⑤パーキンソン病の経時的臨床情報収集システムの構築に関する研究(村田)

詳細な臨床情報の検討から、パーキンソン病の長期経時的臨床情報として重要なものをピックアップした。これらの情報の評価方法及び入力するシステムを検討した。

1) 記述及び評価項目

ID、氏名、性別、生年月日、初診日

① 診断名

② 既往歴、

③ 家族歴、

④ 生活歴：出身地、最終学歴、職歴、同居人、

⑤療養環境：

⑥病歴：⑦診察所見：一般身体診察(血圧、体重)、

神経学的診察

⑧服薬内容

⑨使用バッテリー：

⑩検査

2) 評価方法

毎年1回誕生日に評価外来の形で各種検査、診察を行う。

3) 入力システム

File maker proにて上記評価項目シートを作成した。各患者1年ごとに1シートとし、年間の横断的評価と長期継続的評価を行う。

4) 運用

当院にて経過観察中のパーキンソン病及びその関連疾患患者約1000名を対象とし、臨床情報を収集する。これと平行して、遺伝子検索の同意を得られた患者から採血、DNA収集を行う。

現在、少数例にて入力システムの検証を行っている。

⑥パーキンソン病治療したにおける薬物性精神障害発現予知のための SNP 解析 (山本)

SNP 解析で精神症状発現のリスクが予知できれば、より合理的な治療法となる。1. パーキンソン病患者からの採血による DNA 採取

2. 患者データベースの構築

精神症状の評価は鳥取大学質問票にて行う。

現在まではサンプル収集中であり、データベースも構築中である。従って具体的な成果はないが60名の患者の詳細なデータベースが

完了した。

幻覚妄想の頻度では幻視は100%の患者で最低1度は経験していたが、現在も持続している患者は23%であった。

(倫理面への配慮)

検体収集に際しては、「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」を遵守し、文章によるインフォームドコンセントを得た。

D. 考察

全ゲノム関連解析では今後、9000SNPの統計学的検討を行い、PD感受性SNPを同定、機能解析へと進める。またシンガポール、中国、韓国のGWASグループとアジアメタGWASを行う。

近親婚症例では、今後、これらホモ領域を中心に着目し、エクソームシーケンスと合わせて、疾患原因変異を同定する。

メンデル遺伝型PDのSNCA遺伝子重複家系では、重複回数が増えるとSNCAの発現が上昇し臨床症状も重篤になることが報告されている。従って、孤発性PDにおいてもSNCAの高発現が疾患感受性をもたらすと考えられている。以上のことから、rs356219がアレル特異的に結合する転写因子を介してSNCAの転写レベルを調節している可能性が示唆される。

原因遺伝子が未知の常染色体劣性晩発性PD家系では、これまでの解析により、1つもしくはそれ以上の原因遺伝子の同定につながる可能性が高くなってきている。その結果、PDを遺伝学的に分類することが可能となり、オーダーメイド医療を目指した新たなパーキンソン病の治療法の開発につながる事が期待される。さらにその遺伝子産物の機能解析はPD克服に向けた創薬に直結する可能性が期待できる。

我々はこれまで、パーキンソン病にはいくつかの病型があることを主張してきたが、最近ようやく国際的にもパーキンソン病の病型が注

目されるようになってきた。本疾患は経過の長い疾患であるパーキンソン病においては、横断的な所見のみならず経過を加味した診察及び検査所見がその病態の把握、患者の特性把握に極めて重要である。また、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺（とくに PSP-P, pure akinesia）は初期にはパーキンソン病との鑑別が難しいこともしばしばで、横断的な所見のみでは疾患の本質を見落とす可能性がある。これらの事実から、長期に継続的に1人1人の病態を把握していくことが重要であり、これは担当医が代わっても同一の基準で評価していくことが重要である。

幻覚の発現様式、程度は様々であり、薬剤意図の関連も詳細は不明である。症状を発現しやすい患者の遺伝情報が分かれば治療薬剤の選択に有用性が期待できる。

E. 結論

α -synuclein 3' -flanking SNP はアレル特異的な転写因子の結合を介してパーキンソン病感受性に影響することを示した。また全ゲノム関連解析第2弾、アジアメタ GWAS やエクソーム解析も進行中である。

常染色体劣性遺伝性 PD 家系において、新規

原因遺伝子座の候補領域を決定した。この領域内における複数の遺伝子に変異を認めた。さらなる常染色体劣性遺伝性 PD 家系にて、これらの遺伝子の解析を行うことにより、1つまたは複数の原因遺伝子が同定できる可能性が高いと考えられた。

パーキンソン病及びその関連疾患患者の長期継続的な臨床情報を評価収集するためのシステムを構築した。来年度以降、臨床情報及び DNA 収集を進める。

今後更に症例の増加を重ねることが必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

(研究分担者の項参照)

2. 学会発表

(研究分担者の項参照)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(研究分担者の項参照)

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

孤発性パーキンソン病遺伝子同定と創薬・テラーメイド研究
研究代表者 戸田達史 神戸大学大学院医学研究科神経内科 教授

研究要旨

パーキンソン病 (PD) の感受性遺伝子を同定するため、患者約 1000 人、対照 2500 人について、50 万 SNP によるゲノムワイド関連解析を行い、Nat Genet の論文で示した上位 300SNP でなく有意な SNP 上位 9000 個を抽出した。これら SNP について、別の患者集団約 1000 検体で、再現研究を行っている。近親婚例 11 検体について、SNP array をもちいたホモ接合性マッピングを行い、3 検体で重複して、ホモ接合性をみとめる領域を、3 領域抽出した。 α -synuclein 3' -flanking SNP はアレル特異的な転写因子の結合を介してパーキンソン病感受性に影響することを示した。

A. 研究目的

本研究では、1) 全ゲノム関連解析を行い、疾患感受性遺伝子を数 10 個同定する、2) 超高速シーケンサーを用いたメンデル型原因遺伝子、Rare variant の同定を目指す、3) 同時に日本で発見された抗パーキンソン薬ゾニサミドを中心に抗パーキンソン薬の反応性、副作用と SNP の関連を明らかにしテラーメイド治療法を確立する、4) 同定された疾患感受性遺伝子の機能解析、蛋白構造解析などに基づく網羅的薬剤候補化合物探索と日本発のパーキンソン病創薬、を目的とする。

B. 研究方法 C. 研究結果

1. 50 万 SNP chip による全ゲノム関連解析

患者約 1000 人、対照 2500 人について、50 万 SNP によるゲノムワイド関連解析を行い、Nat Genet の論文で示した上位 300SNP でなく有意な SNP 上位 9000 個を抽出した。これら SNP について、別の患者集団約 1000 検体で、再現研究を行っている。SNP 型 genotyping が終了し、genotyping 精度は良好であった。

2. メンデル遺伝性 PD について

パーキンソン病の近親婚例 11 検体について、SNP array をもちいた、SNP genotyping を行い、

genotyping が終了、genotyping 精度は良好であった。さらに、ホモ接合性マッピングを行い、3 検体で重複して、ホモ接合性をみとめる領域を、3 領域抽出した。

3. α -synuclein 3' -flanking SNP のアレル特異的な転写因子の結合

我々およびドイツからの関連解析の報告を比較し、アジア人とヨーロッパ人に共通な PD 関連 *SNCA* SNP を選出した。これらの SNP に対して SH-SY5Y 細胞を用いたルシフェラーゼアッセイ、ゲルシフトアッセイを行った。両アッセイでアレル間の違いが明らかにみられた SNP については、アレル結合蛋白を DNA アフィニティービーズで精製し、質量分析で同定した。解析した 4 つの SNPs のうち rs356219 の protective allele におけるルシフェラーゼ活性は disease allele の約 1.6 倍に有意に増加していた。さらに、ゲルシフトアッセイでは、rs356219 の protective allele に特異的に結合する核蛋白の存在が示され、転写因子であることが同定された。

(倫理面への配慮)

検体収集に際しては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守し、文章によるインフォームドコンセントを得た。

D. 考察

全ゲノム関連解析では今後、9000SNPの統計学的検討を行い、PD感受性SNPを同定、機能解析へと進める。またシンガポール、中国、韓国のGWASグループとアジアメタGWASを行う。

近親婚症例では、今後、これらホモ領域を中心に着目し、エクソームシーケンスと合わせて、疾患原因変異を同定する。

メンデル遺伝型PDの*SNCA*遺伝子重複家系では、重複回数が増えると*SNCA*の発現が上昇し臨床症状も重篤になることが報告されている。従って、孤発性PDにおいても*SNCA*の高発現が疾患感受性をもたらすと考えられている。以上のことから、rs356219がアレル特異的に結合する転写因子を介して*SNCA*の転写レベルを調節している可能性が示唆される。

E. 結論

α -synuclein 3'-flanking SNPはアレル特異的な転写因子の結合を介してパーキンソン病感受性に影響することを示した。また全ゲノム関連解析第2弾、アジアメタGWASやエクソーム解析も進行中である。

F. 研究発表

1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

Tan EK, Kwok HH, Tan LC, Zhao WT, Prakash KM, Au WL, Pavanni R, Ng YY, Satake W, Zhao Y, Toda T, Liu JJ, *Neurology* 75:508-512, 2010.

Sun H, Satake W, Zhang C, Nagai Y, Tian Y, Fu S, Yu J, Qian Y, Qian Y, Chu J, Toda T. Genetic and clinical analysis in a Chinese parkinsonism-predominant spinocerebellar ataxia type 2 family. *J Hum Genet.* 56: 330-334, 2011.

2. 学会発表

日本人類遺伝学会第55回大会

日本神経学会第51回総会

The American Society of Human Genetics 60th Annual Meeting

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

発明者：戸田達史

パーキンソン病発症リスクマーカー

出願番号：特願 2010-112507

出願日：平成 22 年 5 月 14 日

研究要旨

パーキンソン病（PD）は今後高齢化社会に向けて増加することが予想される。従って根本原因の解明は焦眉の急であり、病態解明や発症の引き金となるものを突きとめることが本症を阻止する治療薬開発に向けての一步となる。PDの一部は単一遺伝子異常により家族性に発症することから、これらの解析は本症の病態を分子レベルで明らかにすることが期待でき、新たな治療薬開発につながることを予想される。本研究では原因遺伝子が未知の常染色体劣性遺伝性 PD 家系において連鎖解析を行いその遺伝子座を決定し、さらにエクソーム解析を行った。その結果、複数の候補原因遺伝子座を同定した。これら候補原因遺伝子座に存在する遺伝子について検証を行い、劣性遺伝性パーキンソン病家系からは約 20 個の候補遺伝子を同定した。

A.研究目的

PDの原因究明に向け、原因遺伝子が未知の常染色体劣性遺伝性パーキンソン病（PD）家系において遺伝子座を決定し、新規原因遺伝子を同定することを目的とする。

B.研究方法

常染色体劣性遺伝性 PD 家系において、患者およびその家族の末梢血白血球よりゲノム DNA を抽出し連鎖解析を行い、原因遺伝子の存在する領域を同定した。この領域に存在する遺伝子につき塩基配列を決定すべく、エクソーム解析を行った。

研究対象者に対するプライバシーの保護など、人権擁護上の問題について十分に配慮し、個人情報の保管体制を整えた。DNA サンプル採取の際は文書でインフォームド・コンセントを得た。「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 13 年 3 月 29 日文科省・厚労省・経済省告示第 1 号）」を遵守し、それに準じた倫理委員会で承認を得た。

C.研究結果

常染色体劣性遺伝性 PD 家系での連鎖解析により、新たな候補遺伝子領域を複数同定した。エクソーム解析の結果に基づき、劣性遺伝性 PD 家系から、病

的変異の存在が疑われる約 20 個の候補原因遺伝子を同定した。

D.考察

これまでの解析により、1 つもしくはそれ以上の原因遺伝子の同定につながる可能性が高くなってきている。その結果、PD を遺伝学的に分類することが可能となり、オーダーメイド医療を目指した新たなパーキンソン病の治療法の開発につながる事が期待される。さらにその遺伝子産物の機能解析は PD 克服に向けた創薬に直結する可能性が期待できる。

E.結論

常染色体劣性遺伝性 PD 家系において、新規原因遺伝子座の候補領域を決定した。この領域内における複数の遺伝子に変異を認めた。さらなる常染色体劣性遺伝性 PD 家系にて、これらの遺伝子の解析を行うことにより、1 つまたは複数の原因遺伝子が同定できる可能性が高いと考えられた。

F.研究発表

2010 年度
論文発表

1. Hayashi C, Funayama M, Li Y, Kamiya K, Kawano A, Suzuki M, Hattori N, Ikeda K. Prevalence of

- GJB2 causing recessive profound non-syndromic deafness in Japanese children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010. [Epub ahead of print].
2. Miyamoto N, Tanaka Y, Ueno Y, Tanaka R, Hattori N, Urabe T. Benefits of Prestroke Use of Angiotensin Type 1 Receptor Blockers on Ischemic Stroke Severity. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2010. [Epub ahead of print].
 3. Saiki S, Sasazawa Y, Imamichi Y, Kawajiri S, Fujimaki T, Tanida I, Kobayashi H, Sato F, Sato S, Ishikawa KI, Imoto M, Hattori N. Caffeine induces apoptosis by enhancement of autophagy via PI3K/Akt/mTOR/p70S6K inhibition. *Autophagy*. 2011;7(2):42-53. [Epub ahead of print].
 4. Funayama M, Tomiyama H, Wu RM, Ogaki K, Yoshino H, Mizuno Y, Hattori N. Rapid screening of ATP13A2 variant with high-resolution melting analysis. *Mov Disord*. 2010;25(14):2434-7.
 5. Yoshino H, Tomiyama H, Tachibana N, Ogaki K, Li Y, Funayama M, Hashimoto T, Takashima S, Hattori N. Phenotypic spectrum of patients with PLA2G6 mutation and PARK14-linked parkinsonism. *Neurology*. 2010;75(15):1356-61.
 6. Tanaka Y, Tanaka R, Liu M, Hattori N, Urabe T. Cilostazol attenuates ischemic brain injury and enhances neurogenesis in the subventricular zone of adult mice after transient focal cerebral ischemia. *Neuroscience*. 2010;171(4):1367-76. Epub 2010 Oct 8.
 7. Sekine T, Kagaya H, Funayama M, Li Y, Yoshino H, Tomiyama H, Hattori N. Clinical course of the first Asian family with Parkinsonism related to SNCA triplication. *Mov Disord*. 2010. [Epub ahead of print].
 8. Amo T, Sato S, Saiki S, Wolf AM, Toyomizu M, Gautier CA, Shen J, Ohta S, Hattori N. Mitochondrial membrane potential decrease caused by loss of PINK1 is not due to proton leak, but to respiratory chain defects. *Neurobiol Dis*. 2011;41(1):111-8. Epub 2010 Sep 15.
 9. Oizumi H, Tanaka R, Shimura H, Sasaki K, Koike H, Hattori N, Tanaka S. A Case of Cerebral Embolism With Metastatic Chondrosarcoma in the Left Atrium. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2010. [Epub ahead of print].
 10. Fukae J, Tanaka S, Hattori N. Retroperitoneal fibrosis secondary to pergolide therapy. *Intern Med*. 2010;49(15):1687. Epub 2010 Aug 2.
 11. Noda K, Tani M, Fukae J, Fujishima K, Hattori N, Okuma Y. Isolated proximal leg paresis due to a small cortical infarction. *Intern Med*. 2010;49(15):1633-6. Epub 2010 Aug 2.
 12. Watanabe M, Kimura K, Iguchi Y, Shibasaki K, Urabe T, Hattori N. Peripheral arterial atherosclerosis in patients with extracranial, not intracranial, arterial stenosis. *Intern Med*. 2010;49(15):1515-9. Epub 2010 Aug 2.
 13. Shiotsuki H, Motoi Y, Nakamura S, Mizuno Y, Hattori N. Dopamine deficiency may lead to capgras syndrome in Parkinson's disease with dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2010 Summer;22(3):352i.e14-352.e15.
 14. Tanaka R, Kawanabe T, Yamauchi Y, Shimura H, Tanaka Y, Miyamoto N, Ueno Y, Urabe T, Hattori N, Tanaka S. Economy Class Stroke Syndrome after a Long Drive. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2010. [Epub ahead of print].
 15. Li L, Funayama M, Tomiyama H, Li Y, Yoshino H, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Mizuno Y, Hattori N. No evidence for pathogenic role of GIGYF2 mutation in Parkinson disease in Japanese patients. *Neurosci Lett*. 2010;479(3):245-8.
 16. Oyama G, Yoshimi K, Natori S, Chikaoka Y, Ren YR, Funayama M, Shimo Y, Takahashi R, Nakazato T, Kitazawa S, Hattori N. Impaired in vivo dopamine release in parkin knockout mice. *Brain Res*. 2010;1352:214-22. Epub 2010 Jul 8.
 17. Okatsu K, Saisho K, Shimanuki M, Nakada K,

- Shitara H, Sou YS, Kimura M, Sato S, Hattori N, Komatsu M, Tanaka K, Matsuda N. p62/SQSTM1 cooperates with Parkin for perinuclear clustering of depolarized mitochondria. *Genes Cells*. 2010;15(8):887-900. Epub 2010 Jul 2.
18. Kawajiri S, Machida Y, Saiki S, Sato S, Hattori N. Zonisamide reduces cell death in SH-SY5Y cells via an anti-apoptotic effect and by upregulating MnSOD. *Neurosci Lett*. 2010;481(2):88-91. Epub 2010 Jun 25.
19. Mitsui J, Takahashi Y, Goto J, Tomiyama H, Ishikawa S, Yoshino H, Minami N, Smith DI, Lesage S, Aburatani H, Nishino I, Brice A, Hattori N, Tsuji S. Mechanisms of genomic instabilities underlying two common fragile-site-associated loci, PARK2 and DMD, in germ cell and cancer cell lines. *Am J Hum Genet*. 2010;87(1):75-89.
20. Xu Z, Ichikawa N, Kosaki K, Yamada Y, Sasaki T, Sakai LY, Kurosawa H, Hattori N, Arikawa-Hirasawa E. Perlecan deficiency causes muscle hypertrophy, a decrease in myostatin expression, and changes in muscle fiber composition. *Matrix Biol*. 2010;29(6):461-70. Epub 2010 Jun 9.
21. Miyamoto N, Tanaka Y, Ueno Y, Tanaka R, Hattori N, Urabe T. Comparison of clinical backgrounds with anterior versus posterior circulation infarcts. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2010;19(5):393-7. Epub 2010 May 15.
22. Ueno Y, Shimada Y, Tanaka R, Miyamoto N, Tanaka Y, Hattori N, Urabe T. Patent foramen ovale with atrial septal aneurysm may contribute to white matter lesions in stroke patients. *Cerebrovasc Dis*. 2010;30(1):15-22. Epub 2010 Apr 27.
23. Matsuda N, Sato S, Shiba K, Okatsu K, Saisho K, Gautier CA, Sou YS, Saiki S, Kawajiri S, Sato F, Kimura M, Komatsu M, Hattori N, Tanaka K. PINK1 stabilized by mitochondrial depolarization recruits Parkin to damaged mitochondria and activates latent Parkin for mitophagy. *J Cell Biol*. 2010;189(2):211-21.
24. Tani M, Hayakawa H, Yasuda T, Nihira T, Hattori N, Mizuno Y, Mochizuki H. Ectopic expression of α -synuclein affects the migration of neural stem cells in mouse subventricular zone. *J Neurochem*. 2010;115(4):854-63.
25. Shiotsuki H, Yoshimi K, Shimo Y, Funayama M, Takamatsu Y, Ikeda K, Takahashi R, Kitazawa S, Hattori N. A rotarod test for evaluation of motor skill learning. *J Neurosci Methods*. 2010;189(2):180-5. Epub 2010 Mar 30.
26. Yamashiro K, Milsom AB, Duchene J, Panayiotou C, Urabe T, Hattori N, Ahluwalia A. Alterations in nitric oxide and endothelin-1 bioactivity underlie cerebrovascular dysfunction in ApoE-deficient mice. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010;30(8):1494-503. Epub 2010 Mar 17.
27. Lesage S, Patin E, Condroyer C, Leutenegger AL, Lohmann E, Giladi N, Bar-Shira A, Belarbi S, Hecham N, Pollak P, Ouvrard-Hernandez AM, Bardien S, Carr J, Benhassine T, Tomiyama H, Pirkevi C, Hamadouche T, Cazeneuve C, Basak AN, Hattori N, Dürr A, Tazir M, Orr-Urtreger A, Quintana-Murci L, Brice A; French Parkinson's Disease Genetics Study Group. Parkinson's disease-related LRRK2 G2019S mutation results from independent mutational events in humans. *Hum Mol Genet*. 2010;19(10):1998-2004. Epub 2010 Mar 2.
28. Fukae J, Noda K, Fujishima K, Takahashi T, Hattori N, Okuma Y. Subacute longitudinal myelitis associated with Behcet's disease. *Intern Med*. 2010;49(4):343-7. Epub 2010 Feb 15. Review.
29. Kawajiri S, Saiki S, Sato S, Sato F, Hatano T, Eguchi H, Hattori N. PINK1 is recruited to mitochondria with parkin and associates with LC3 in mitophagy. *FEBS Lett*. 2010;584(6):1073-9. Epub 2010 Feb 12.

30. Kawanabe T, Yoritaka A, Shimura H, Oizumi H, Tanaka S, Hattori N. Successful treatment with Yokukansan for behavioral and psychological symptoms of Parkinsonian dementia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34(2):284-7. Epub 2009 Dec 3.
31. Kambe T, Motoi Y, Ishii K, Hattori N. Posterior cortical atrophy with [11C] Pittsburgh compound B accumulation in the primary visual cortex. *J Neurol*. 2010;257(3):469-71.
32. Miyamoto N, Tanaka R, Shimura H, Watanabe T, Mori H, Onodera M, Mochizuki H, Hattori N, Urabe T. Phosphodiesterase III inhibition promotes differentiation and survival of oligodendrocyte progenitors and enhances regeneration of ischemic white matter lesions in the adult mammalian brain. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010;30(2):299-310. Epub 2009 Oct 14.
33. Evangelou E, Maraganore DM, Annesi G, Brighina L, Brice A, Elbaz A, Ferrarese C, Hadjigeorgiou GM, Krueger R, Lambert JC, Lesage S, Markopoulou K, Mellick GD, Meeus B, Pedersen NL, Quattrone A, Van Broeckhoven C, Sharma M, Silburn PA, Tan EK, Wirdefeldt K, Ioannidis JP; Genetic Epidemiology of Parkinson's Disease (GEOPD) Consortium. Non-replication of association for six polymorphisms from meta-analysis of genome-wide association studies of Parkinson's disease: large-scale collaborative study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2010;153B(1):220-8.
34. Ogaki K, Motoi Y, Li Y, Tomiyama H, Shimizu N, Takashi M, Nakanishi A, Yokoyama K, Hattori N. Visual grasping in FTDP-17 (*MAPT*) - A comparison of ¹²³I-IMP brain perfusion SPECT analysis with PSP -. *Mov Disord* (in press)
35. Tomiyama H, Yoshino H, Ogaki K, Li L, Yamashita C, Li Y, Funayama M, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Hattori N. PLA2G6 variant in Parkinson's disease. *J Hum Genet* (in press).

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

パーキンソン病の経時的臨床情報収集システムの構築に関する研究

研究分担者 村田 美穂 国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科部長

研究要旨

遺伝情報を基にしたテーラーメイド医療を目指した創薬のためには十分な臨床情報を伴う DNA 収集が極めて重要である。パーキンソン病及びその関連疾患患者の長期継続的な臨床情報を評価収集するためのシステムを構築した。来年度以降、臨床情報及び DNA 収集を進める。

A. 研究目的

遺伝情報を基にしたテーラーメイド医療を目指した創薬のためには十分な臨床情報を伴う

DNA 収集が極めて重要である。パーキンソン病は長期にわたり進行する疾患であり、主たる症状や問題点も経過とともに変化することから、臨床情報としては断面的なものでなく、経過を加味した経時的な情報収集が必要である。本研究では、このための臨床情報システムの構築をめざす。

B. 研究方法

詳細な臨床情報の検討から、パーキンソン病の長期経時的臨床情報として重要なものをピックアップした。これらの情報の評価方法及び入力するシステムを検討した。

(倫理面への配慮)

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、および疫学研究に関する倫理指針に沿って研究を進めた。

C. 研究結果

1) 記述及び評価項目

ID、氏名、性別、生年月日、初診日

① 診断名

② 既往歴、

③ 家族歴、

④ 生活歴：出身地、最終学歴、職歴、同居人、

⑤療養環境：介護保険（取得時期、レベル）、障害者手帳（取得時期、級）、特定疾患（取得時期）、障害年金（取得時期）

⑥病歴：発症時期、初発症状、左右差、薬歴 wearing off（有無；程度と発症時期）、ジスキネジア（有無；程度と発症時期）、精神症状（apathy、抑うつ、幻覚、妄想）、睡眠障害（不眠、悪夢、RBD、RLS）、認知症（MMSE）、姿勢障害、易転倒性、嚥下障害、自律神経症状（便秘、排尿障害、立ちくらみ、発汗障害）、しびれ、痛み、嗅覚異常

⑦診察所見：一般身体診察（血圧、体重）、
神経学的診察

⑧服薬内容

⑨使用バッテリー：UPDRS、MMSE、BDI、HAD、QUIP、RLS・RBD 質問紙

⑩検査

髄液（tau, ptau, A β , HVA, 5HIAA）、L-dopa test、骨密度、脳 MRI、脳血流 SPECT、PET（F-dopa）、MIBG、中脳エコー、自律神経：CVRR、Tilt test、残尿測定、REE（安静時エネルギー消費量）、PSG 姿勢障害評価（対象患者）

2) 評価方法

毎年 1 回誕生日に評価外来の形で各種検査、診

察を行う。

3) 入力システム

File maker proにて上記評価項目シートを作成した。各患者1年ごとに1シートとし、年間の横断的評価と長期継続的評価を行う。

4) 運用

当院にて経過観察中のパーキンソン病及びその関連疾患患者約1000名を対象とし、臨床情報を収集する。これと平行して、遺伝子検索の同意を得られた患者から採血、DNA収集を行う。

現在、少数例にて入力システムの検証を行っている。

D. 考察

我々はこれまで、パーキンソン病にはいくつかの病型があることを主張してきたが、最近ようやく国際的にもパーキンソン病の病型が注目されるようになってきた。本疾患は経過の長い疾患であるパーキンソン病においては、横断的な所見のみならず経過を加味した診察及び検査所見がその病態の把握、患者の特性把握に極めて重要である。また、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺（とくにPSP-P, pure akinesia）は初期にはパーキンソン病との鑑別が難しいことしばしばで、横断的な所見のみでは疾患の本質を見落とす可能性がある。これらの事実から、長期に継続的に1人1人の病態を把握していくことが重要であり、これは担当医が代わっても同一の基準で評価して

いくことが重要である。

ある一点のDNAで解析することになるが、この結果は現在の病態のみならず今後起こりうる病態の変化も含めて示唆している可能性があり、当センターのような施設で長期的な臨床情報をDNAとともに蓄積していくことの重要性は明らかである。今回のシステムを用い、今後臨床情報とともにDNA収集を進める。

E. 結論

パーキンソン病及びその関連疾患患者の長期継続的な臨床情報を評価収集するためのシステムを構築した。来年度以降、臨床情報及びDNA収集を進める。

F. 研究発表

1. 論文発表
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

パーキンソン病治療下における薬物性精神障害発現予知のための SNP 解析

研究分担者 山本光利 香川県立中央病院 神経内科 主任部長

研究要旨

パーキンソン病治療上精神症状、特に幻覚妄想は患者のみならず介護者の大きな負担となる。原因は薬剤性と患者側の素因（遺伝的要因）が想定されているがまだ明確ではない。本研究はこの点を明らかにするために SNP 改正と患者の背景要因を調査研究することにより、現在、DNS の収集と患者データベースを作成中である。

A.研究目的

SNP 解析で精神症状発現のリスクが予知できれば、より合理的な治療法となる。

B.研究方法

- 1.パーキンソン病患者からの採決による DNA 採取
 - 2.患者データベースの構築
- 精神症状の評価は鳥取大学質問票にて行う。

(倫理面への配慮)

IRB の承認の下に同意書を取得して実施した。

C.研究結果

現在まではサンプル収集中であり、データベースも構築中である。従って具体的な成果はないが 60 名の患者の詳細なデータベースが完了した。幻覚妄想の頻度では幻視は 100%の患者で最低 1 度はけいけんしていたが、現在も持続している患者は 23%であった。

D.考察

幻覚の発現様式、程度は様々であり、薬剤意図の関連も詳細は不明である。症状を発現しやすい患者の遺伝情報が分かれば治療薬剤の選択に有用性が期待できる。

E.結論

今後更に症例の増加を重ねることが必要である。

F.研究発表

1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

山本光利.パーキンソン病におけるジストニア. CLIN NEUROSCIENCE 2010;28:785-787

2. 学会発表

Yamamoto M. Identification and treatment of anhedonia in Parkinson's disease. The 7th Mental dysfunction in Parkinson's disease. Barcelona, Spain, December 2010

Yamamoto M. Psychosis in Parkinson's disease. The 10th Parkinson's disease Symposium in Takamatsu, February 2011

G.知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3.その他

なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
戸田達史 佐竹渉	パーキンソン病の発症関連遺伝子多型	鈴木則宏 祖父江元 荒木信夫 宇川義一 川原信隆	Annual Review of Neuroscience 2011	中外医学社	東京	2011	260-267
村田美穂	パーキンソン病	上月正博	リハビリスタッフに求められる薬・栄養・運動の知識	南江堂	東京	2010	179-188
村田美穂	パーキンソン病の内科的治療	山口 徹 北原光夫 福井次矢	今日の治療指針 2010	医学書院	東京	2010	751-753
山本光利	麦角系ドパミンアゴニスト	山本光利	パーキンソン病：臨床の諸問題 2	中外医学社	東京	2011	292-303

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kogo H, Kowa-Sugiyama H, Yamada K, Bolor H, Tsutsumi M, Ohye T, Inagaki H, Taniguchi M, Toda T, Kurahashi H.	Screening of genes involved in chromosome segregation during meiosis I: toward the identification of genes responsible for infertility in humans.	J Hum Genet	55	293-299	2010
Tan EK, Kwok HH, Tan LC, Zhao WT, Prakash KM, Au WL, Pavanni R, Ng YY, Satake W, Zhao Y, Toda T, Liu JJ.	Analysis of GWAS-linked loci in Parkinson disease reaffirms PARK16 as a susceptibility locus.	Neurology	75	508-512	2010
Kanagawa M, Omori Y, Sato S, Kobayashi K, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S, Endo T, Furukawa T, Toda T.	Post-translational maturation of dystroglycan is necessary for pikachurin binding and ribbon synaptic localization.	J Biol Chem	285	31208-31216	2010
Takahashi M, Watanabe S, Murata M, Furuya H, Kanazawa I, Wada K, Hohjoh H.	Tailor-made RNAi knockdown against triplet repeat disease-causing alleles.	Proc Natl Acad Sci U S A	107	21731-21736	2010

Yamamoto T, Kobayashi Y, Murata M.	Risk of pneumonia onset and discontinuation of oral intake following videofluorography in patients with Lewy body disease.	Parkinson and Related Disorders	16	503-506	2010
Enokido Y, Tamura T, Ito H, Anup Arumughan, Komuro A, Shiwaku H, Sone M, Raphaelle Foulle, Sawada H, Ishiguro H, Ono T, Murata M, Kanazawa I, Tomilin N, Tagawa K, Erich E. Wanker, and Okazawa H.	Mutant huntingtin impairs Ku70-mediated DNA repair.	J Cell Biol	189	425-443	2010
Asanuma M, Miyazaki I, Diaz-Corrales FJ, Kimoto N, Kikkawa Y, Takeshima M, Miyoshi K, Murata M.	Neuroprotective effects of zonisamide target astrocyte.	Ann Neurol	67	239-249	2010
Funayama M, Tomiyama H, Wu RM, Ogaki K, Yoshino H, Mizuno Y, Hattori N.	Rapid screening of ATP13A2 variant with high-resolution melting analysis.	Mov Disord	25	2434-2437	2010
Yoshino H, Tomiyama H, Tachibana N, Ogaki K, Li Y, Funayama M, Hashimoto T, Takashima S, Hattori N.	Phenotypic spectrum of patients with PLA2G6 mutation and PARK14-linked parkinsonism.	Neurology	75	1356-1361	2010
Tanaka Y, Tanaka R, Liu M, Hattori N, Urabe T.	Cilostazol attenuates ischemic brain injury and enhances neurogenesis in the subventricular zone of adult mice after transient focal cerebral ischemia.	Neuroscience	171	1367-1376	2010
Sekine T, Kagaya H, Funayama M, Li Y, Yoshino H, Tomiyama H, Hattori N.	Clinical course of the first Asian family with Parkinsonism related to SNCA triplication.	Mov Disord	25	2871-2875	2010
Noda K, Tani M, Fukae J, Fujishima K, Hattori N, Okuma Y.	Isolated proximal leg paresis due to a small cortical infarction.	Intern Med	49	1633-1636	2010
Watanabe M, Kimura K, Iguchi Y, Shibasaki K, Urabe	Peripheral arterial atherosclerosis in patients with	Intern Med	49	1515-1519	2010