

いる可能性が考えられている¹¹⁾。LRRK2 は多機能ドメインを持つが、そのうち G2019S 変異や I2020T 変異は MAPKKK ドメインというリン酸化に関与するドメインに存在し、キナーゼ活性の亢進、リン酸化の異常が病態に重要な役割を果たしていると考えられている^{11,64-66)}。また、ROC ドメインの GTPase 活性を介してキナーゼ活性が調節されていることも報告されているが⁶⁷⁾、そこにいくつかの変異も認めており興味深い。LRRK2 の細胞内局在の検討では、膜関連の細胞内小器官に分布し、中でも脂質ラフトと呼ばれる部位に存在していることが明らかにされ、LRRK2 と脂質ラフトの相互作用が重要であることが示唆された^{68,69)}。LRRK2 と α -synuclein は共存し、tau とは共存しないという報告もあるが⁷⁰⁾、 α -synuclein と tau の沈着が同一症例で見られることもあり、LRRK2 はその変異症例の臨床像の多様性からも synucleinopathy と tauopathy など神経変性疾患に広く関わり、神経変性の鍵を握っている遺伝子である可能性がある¹¹⁾。

c. UCH-L1, ubiquitin carboxyl-terminal esterase L1 (PARK5)

病原性変異として I93M 変異が報告されたが、ドイツの 1 家系 2 患者のみの報告であり⁹⁾、単なる rare variant として発症の原因でないという可能性も否定はできない。臨床的には発症年齢は 50 歳前後で SPD に類似している。遺伝子や蛋白の機能としては興味深く、UCH-L1 は不要な蛋白質の分解、品質管理を行う UPS において、ユビキチンを供給するという重要な役割をもち、UPS が働くために必須の脱ユビキチン化酵素であると考えられている⁹⁾。UCH-L1 はレビー小体の構成成分として存在することもわかっており、UCH-L1 は脱ユビキチン化酵素として UPS を介して神経変性に関わっている可能性がある。上記家系で認めた I93M 変異 UCH-L1 の酵素活性は正常の半分しかなく、機能的には病的とも考えられた。UCH-L1 S18Y 多型には PD 罹患率を下げる可能性があるとの報告もあったが、追試により否定的な報告もされている^{71,72)}。

d. GIGYF2 (PARK11)

PARK11 は 2 番染色体長腕に連鎖する ADPD 家系から報告された⁷³⁾。平均発症年齢は 40 歳代で臨床像は SPD と同様である。イタリア、フランスの ADPD 家系から GIGYF2 (*GRB10 interacting GYF protein 2*) 遺伝子変異が報告されたが²⁶⁾、その後複数の報告によれば他の家系で positive data の追加はなく、少なくとも今のところ頻度が高いものではないようである⁷⁴⁻⁷⁶⁾。

e. Omi/HtrA2 (PARK13)

ドイツのグループから Omi/HtrA2 (*Omi/High temperature requirement A2*) は PARK13 として登録され、ミトコンドリア機能異常に関与すると報告されたが²⁷⁾、PD の病原性変異としての意義は確立していない⁷⁷⁾。Omi/HtrA2 はミトコンドリア移行シグナルをもちミトコンドリアに局在するセリンプロテアーゼで、その欠損マウスでは線条体の神経細胞死を生じることが報告されている^{78,79)}。Omi/HtrA2 A141S 多型が SPD の危険因子となるという報告もあるが²⁷⁾、Omi/HtrA2 variant の意義については、さらなる大規模解析により検討中である。SPD で G399S 変異とプロテアーゼ活性の減弱の関連も報告されている²⁷⁾。

f. PARK3

PARK3 は PARK シリーズの 3 番目として 2p13 に遺伝子座が報告されたが⁸⁰⁾、遺伝子は依然として不明である。発症年齢は 36~89 歳までと幅広く、4 大徴候を揃え SPD に近い臨床型を示し

ている。浸透率は40%と低い。剖検でもレビー小体を認めているが、6家系中2家系で認知症を伴う症例があり、アルツハイマー型神経原線維変化が広範に出現していた症例もあり、この点是非典型的である。

2. 常染色体劣性遺伝性パーキンソン病 (ARPD)

a. *parkin* (PARK2)

1973年本邦で autosomal recessive type juvenile parkinsonism (ARJP) として臨床型が確立され⁸¹⁾、1998年その原因遺伝子として *parkin* が単離された⁶⁾。ARPD の約50%、若年発症孤発例の約15%と高頻度で世界中に広く存在し⁸²⁾、多数の変異が報告されている。一般に劣性遺伝形式をとる early-onset PD の臨床症状の特徴としては、レボドパへの反応が非常によい反面、早期のジスキネジア、wearing-off が出現しやすいことがあげられる。*parkin* 変異例では経過の長い典型的なパーキンソニズムに加え、ジストニア (78%)、睡眠効果 (睡眠によるパーキンソニズムの一時的改善効果) (63%)、自律神経症状 (60%)、精神症状 (56%) の頻度が高い一方、dementia は一般に認めない⁸³⁾。dementia with Lewy bodies (DLB) に比べ、自律神経障害は軽度にとどまる。長年の経過でも Yahr stage 分類に基づく重症度は低いことが多い。深部腱反射が亢進している症例も多い。初発症状は歩行障害などジストニアに関連する症状も多く、非対称性の発症でないことも多い。特に若年発症者はジストニアを合併しやすく、瀬川病との鑑別が重要である。発症年齢は40歳以下が多いが6~78歳と幅がある。(シングルヘテロ変異で発症するかは議論の余地があるが) ヘテロ変異症例では発症年齢が高い。

ヘテロ変異例に関し、Subclinical な異常を示す所見として、ヘテロ変異の非発症者の F¹⁸-dopa PET において線条体での取り込みが低下していたとの報告がある⁸⁴⁾。ヘテロ変異もハプロ不全により発症に関わっていることが考えやすいが、プロモーターやイントロンにもう一つの変異がある可能性や、他の遺伝子変異がある可能性も否定はできない。一方、大家系のなかでシングルヘテロ変異保因者がすべて無症候であった報告や、欧米の大規模解析で否定的なデータも出てきており、シングルヘテロ変異症例が発症する、またはシングルヘテロ変異が発症の危険因子になるかどうかは明確な結論が得られていない。

変異は海外ではミスセンス変異や microdeletion が多いが⁸⁵⁾、本邦では exon rearrangement による欠損変異が多く⁸⁶⁾、人種による遺伝的背景の違いが想定される。重複変異や複合ヘテロ変異の症例も複数認めている。*parkin* 遺伝子の機能的ドメインと変異の部位、変異の種類と臨床像との関係は、これまでのところ報告が十分でなく明らかとなっていない。しかしながら欠損変異症例では exon 2-4 を含む形での欠損が多く、それ以外の exon の欠損の発症例は少ない。おそらく他の部位の欠損では発症しにくいということではなく、欠損は exon 2-4 を含む形で起こりやすいことが考えられ、分子遺伝学的にどうしてそこに起こりやすいのか、exon rearrangement の機序に興味を持たれる。*Parkin* は common fragile-site と呼ばれる exon rearrangement が起こりやすい部位にあり、その詳細な break point の解析の結果、break point の塩基配列の少しの相同性、DNA 複製時に影響する因子などが exon rearrangement に関与していることが示唆された⁸⁷⁾。

経過が長い症例が多いこともあつてか、剖検の報告はそれほど多くない。神経病理学的には黒質および青斑核に限局した神経細胞脱落、グリオシスを認める。ホモ変異症例はレビー小体を持たず⁸⁾、MIBG 心筋シンチの取り込み低下がなく、ヘテロ変異症例はレビー小体を持つことが報告されている。複合ヘテロ変異でもレビー小体を認めたという報告もある⁸⁸⁾。またレビー小体は PD の病理学的診断に必須であるとされてきたが、PD と臨床診断されレビー小体の形成がない症例の一群も存在することが示されており、遺伝学的研究の進歩に伴い PD の疾患概念の考え方も再検討されてきている。そのような症例で *parkin* 以外にも *LRRK2* の遺伝子変異などが確認されており、 α -synuclein の凝集、レビー小体の形成、FPD の原因遺伝子産物と PD の発症機序との関連を考える上で重要な知見を与えている。

Parkin は中枢神経系をはじめ全身に広範囲に発現しており、黒質やレビー小体にも認めているが、ARJP 症例脳では存在しないことが報告された⁸⁹⁾。*Parkin* は UPS を構成するユビキチンリガーゼ (E3) であり⁷⁾、UPS で働き蛋白の品質管理に関わるとともに、強い抗酸化作用ももちながらミトコンドリア機能にも深く関わっていることがわかってきている。*Parkin* は α -synuclein 毒性を制御し細胞保護的に働くということも以前より知られており⁹⁰⁾、レビー小体形成や神経変性過程において重要な蛋白質であることは間違いない。ARJP は *Parkin* の機能損失により引き起こされるため、その基質蛋白質の蓄積がドパミンニューロン変性、細胞死に関係すると考えられている。*Parkin* は、パエル受容体を基質として小胞体ストレスに関与していることが推定されており⁹¹⁾、その他にも基質として多数の報告があるもののまだ免疫組織学的に脳に確実な蓄積が確認されたものはなく、いまだ決定的なものはない。*Parkin* の基質が何かわかれば黒質変性機序や病態の解明が大きく進むと考えられる。機能に関しては、*Parkin* が機能障害を生じたミトコンドリアに結合し、それがライソゾームで処理されることが報告されている。一方ユビキチンリガーゼ E3 である *Parkin* は、UPS が ATP 依存性の蛋白分解酵素であること、ATP 産生のあるミトコンドリアは酸化ストレスの重要な発生場所であることから、やはりミトコンドリア機能に関与していると考えられてきている。

Parkin のモデル動物からの病態解明のアプローチや、*parkin* 変異による FPD に対する遺伝子治療についても研究が進んできている。*Parkin* 欠損モデルマウスでは病理学的な異常を認めていないが、*Parkin* 欠損ショウジョウバエでは、運動障害とともに強いミトコンドリア障害の病理を認めている⁹²⁾。一方 *Parkin* は細胞保護的に働き、 α -synuclein 毒性を制御する⁹³⁾と考えられていることに基づき、変異型 *parkin* 遺伝子により loss of function に陥った細胞に、正常 *parkin* 遺伝子を導入、発現させることにより治療効果が期待できると考えられる⁹⁴⁾。実際、AAV- α -synuclein 遺伝子を過剰発現したモデル動物に *parkin* 遺伝子を AAV ベクターで黒質へ同時投与することにより運動機能、病理所見が改善することが確認できている⁹⁵⁾。この知見は、*parkin* 遺伝子治療は、*parkin* の機能が喪失している FPD のみならず、SPD における治療効果の可能性も示唆し、大きな注目をあびている⁹⁶⁾。幹細胞などの移植治療は癌化の問題も残っているが、iPS 細胞 (induced pluripotent stem cells)⁹⁷⁾ や遺伝子治療の分野はホットな研究領域であり、近い将来の治療として現実的になる可能性があり、*parkin* はもちろん、それ以外の遺伝子についても研究成果が大いに

期待される。

b. *PINK1*, *PTEN* induced putative kinase 1 (*PARK6*)

Valente らは 2001 年イタリアのシチリア島の家系から *PARK6* の遺伝子座を決定し⁹⁸⁾, 2004 年 *PARK6* の原因遺伝子として *PINK1* を同定した¹²⁾. *PINK1* 変異は日本人, 白人等から人種を超え多数報告されているが, その多くはホモまたはヘテロのミスセンス変異であり, 機能的ドメインである Ser/Thr キナーゼドメインに集中している. 複合ヘテロ変異での症例も複数報告されている. 現時点で重複変異の報告はなく, 大欠損が少ない点は日本人で欠損の多い *parkin* 変異と異なる⁹⁹⁻¹⁰²⁾.

ARPD の原因遺伝子である *parkin* のヘテロ変異と同様, *PINK1* ヘテロ変異陽性例が, 孤発例や同一家系内で変異をもつ発症者の存在する家系および ADPD 形式をとる家系で認めるとする報告が蓄積されつつあり, 発症に関与している可能性, 危険因子になる可能性が論じられている¹⁰²⁻¹⁰⁷⁾. *PINK1* は ARPD の原因遺伝子であるが, 最初にイタリアの家系で報告された W437X というナンセンス変異¹²⁾が ADPD の遺伝形式をとる同一家系内の発症者間でも同定されている¹⁰⁶⁾. 孤発例で正常者と比べ *PINK1* ヘテロ変異をもつ頻度が明らかに高いとする報告もある¹⁰³⁾. 発症に関与する機序としてはハプロ不全が考えやすい^{12,107)}. これらに加え, *PINK1* ヘテロ変異が発症に関与していることを裏付ける所見として, PET study で *PINK1* ヘテロ変異 carrier の黒質線条体系での¹⁸F-dopa の取り込み低下を認め, subclinical な異常としてドパミン神経細胞の機能低下が報告されていることがある¹⁰⁷⁾. しかしながらまだヘテロ変異の意義については確立していません, 更なる検討が必要である.

臨床像は *parkin* 変異症例とよく似ており, 一般に SPD と区別がつきにくい^{102,108)}. 発症年齢に関しては, *PINK1* 変異症例のほうが *parkin* 変異症例に比し若干のみ発症年齢が遅い印象もあるが, *PINK1*, *parkin* 変異症例ともホモ変異症例では 40 歳代以下の若年発症が多く, ヘテロ変異症例では発症年齢が遅い^{102,108)}. ヘテロ変異症例では late-onset の典型的なパーキンソン症候に加え, 精神症状や認知機能障害の合併も報告されている. 一般に経過は緩徐進行性で長く, レボドパに対する反応性も長期にわたり持続する¹⁰⁸⁾. レボドパ誘発性ジスキネジアは比較的起こりやすいとされる¹⁰¹⁾. 発症年齢がより若い場合, 発症時のジストニアを合併しやすい傾向があり, *PINK1* 変異症例は *parkin* 変異症例と比し発症時のジストニアを合併しにくい印象である⁹⁹⁾. 睡眠効果も *parkin* 変異症例よりは若干頻度が低い印象である. これも発症年齢と関係している可能性があるが, *PINK1*, *parkin* 変異症例は孤発例に比し深部腱反射の亢進を伴いやすい¹⁰¹⁾. ホモの *parkin* 変異症例では基本的に認知症を合併しないが, *PINK1* 変異症例では Ser/Thr kinase ドメインを大きく欠落する (ホモのナンセンス・欠損) 変異症例で認知症や精神症状の報告がある^{99,100)}. 頭部 MRI は基本的に正常である.

病理像に関し, *parkin* と同様, *PINK1* ヘテロ変異症例ではレビー小体を認めている¹⁰⁹⁾. *parkin* ホモ変異症例では一般にレビー小体が存在しないため, ARPD の発症機序を考える意味でも *PINK1* ホモ変異症例でレビー小体が存在するか否かは大変興味深いところである. *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, ミトコンドリアに対して保護的に働い

ている可能性がある」と報告されている¹²⁾。PINK1 は正常のヒトの脳に ubiquitous に発現しており、ミトコンドリア内膜に局在していることも追加報告された^{12,109)}。さらに、レビー小体にも PINK1 の存在が確認され、その局在や発現も *PINK1* ヘテロ変異症例と特発性 PD とで変わらないと報告されている一方、皮質型レビー小体や多系統萎縮症にみられる glial and neuronal α -synuclein positive inclusions には存在しないことも確認されている¹⁰⁹⁾。このことは PD におけるミトコンドリア機能低下、選択的黒質神経細胞死と関係があるのかもしれない。*PINK1* 変異例は常染色体劣性遺伝形式をとり *PINK1* の loss of function により PD を発症することが考えやすい¹²⁾。すなわち野生型 PINK1 は細胞保護的に働き、*PINK1* 変異は loss of function 効果を示し、ミトコンドリア機能障害により PD を発症することが予想される。つい最近の実験モデルで *PINK1* 欠損ショウジョウバエが *Parkin* 欠損ショウジョウバエと同様に運動症状を呈し、そこに *Parkin* を強発現させると locomotion 等の運動症状が著明に改善することが報告され、common pathway の中で PINK1 が *Parkin* の上流に位置する関係で両者が骨格筋やドパミン神経細胞のミトコンドリア機能を制御、保護していることが示唆された^{110,111)}。PINK1 も *Parkin* もミトコンドリア機能を保護し、神経細胞機能を維持していく上で欠かせないものであるといえる¹¹⁰⁾。

ミトコンドリア機能に関し、MPTP の発見から、PD における complex I の活性低下に伴うミトコンドリア呼吸障害¹¹²⁾と変異ミトコンドリア DNA (mtDNA) の蓄積が明らかにされ、また最近、黒質神経細胞で体細胞の mtDNA の欠損が PD に多く加齢によっても多くなり、これが脳の老化とそれに伴う選択的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¹¹³⁾。このことから、PD においてのみならず、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、PINK1 をはじめとするミトコンドリア機能に関わる遺伝子産物が重要な意味をもつ可能性があるとも考えられる。

c. DJ-1 (*PARK7*)

2003 年 *PARK7* の原因遺伝子として *DJ-1* が同定され¹³⁾、白人から大欠損とミスセンス変異例が報告されたが、変異陽性例は約 1%未満と稀で¹¹⁴⁻¹¹⁶⁾、大規模解析にもかかわらず本邦では未だに認めていない¹¹⁷⁾。臨床的には *parkin*、*PINK1*、*DJ-1* 変異陽性症例はそれぞれ ARPD の約 50%、5%、1%未満と報告されている^{100,102,117)}。基本的には 40 歳以下の若年発症で臨床像は *parkin* 変異症例や *PINK1* 変異症例に似ており、臨床像からこれら変異症例の区別は困難である。病理所見の報告はない。*DJ-1* はもともと oncogene として本邦より報告されており¹¹⁸⁾、転写調節、酸化ストレスやミトコンドリア障害、ユビキチン様分子である SUMO-1 との関わりが指摘され、神経変性における重要な機能を持っていると考えられ興味深い。

DJ-1 は *PINK1* 同様 in vitro でミトコンドリアへの局在が示唆され、その overexpression はミトコンドリア障害から保護し¹¹⁹⁾、その knockdown は酸化的ストレスに対する感受性を増大すると報告されている¹²⁰⁾。黒質神経細胞はドパミンの存在のために高度の酸化ストレス下にあり、抗酸化作用のある *DJ-1* は黒質にとって必須の蛋白であることも想定される。このように、現段階で未知の部分も多いが、*Parkin*、*PINK1*、*DJ-1* と現在わかっている 3 つの ARPD の遺伝子産物そのものが、共にミトコンドリア周辺で相互作用をもちながら抗酸化抗アポトーシス蛋白としてミ

トコンドリア機能を保護していることが明らかになってきており、これらの loss of function がミトコンドリア機能障害を介し PD の発症に関わっていることが示唆されている。

3. PARK シリーズの非典型的パーキンソニズムの原因遺伝子

a. ATP13A2 (PARK9)

常染色体劣性遺伝性の非典型的パーキンソニズムで、1992年に地名から Kufor-Rakeb syndrome として報告されていたが^{121,122)}、2006年に ATP13A2 が原因遺伝子として同定された²³⁾。ホモ、複合ヘテロ、シングルヘテロ変異の報告があるが、シングルヘテロ変異がどこまで発症に関与するかはまだ確立していない^{23,123,124)}。発症年齢は 12~40 歳の報告がある。臨床的にはレボドパに反応はするものの効果が不定なパーキンソニズムで、垂直性の眼球運動障害（核上性眼球運動麻痺）、錐体路徴候、ミニミオクローヌス、認知症、大脳や小脳萎縮などを合併し、比較的若年で発症、早く進行し寝たきりになることが多いとされている^{23,123,124)}。稀な病型で、これまでのところ世界で 5 家系のみ報告ではあるが、日本でも血族婚のある家系において 1 症例が報告されている¹²⁴⁾。特徴的な症候から Kufor-Rakeb syndrome が疑われる場合、積極的に遺伝子解析を行うべきと考えられる。日本の症例での F¹⁸-dopa PET の所見は、PD、GBA 変異症例と同様に presynaptic の障害パターンを示した^{124,125)}。また強い自律神経障害はなく、MIBG 心筋シンチでは著明な低下を認めなかったことが報告されているが、Kufor-Rakeb syndrome 症例がレビー小体をもつか否かはまだわかっていない¹²⁶⁾。

ATP13A2 はライソゾームに局在し、病的変異によりライソゾームに局在できず小胞体でプロテアソームにより分解されることが示されている²³⁾。すなわち Autophagy-lysosomal pathway に関与し、Parkin 同様、蛋白分解系に関与していることが推定されており、常染色体劣性遺伝性パーキンソニズムの共通機構に蛋白分解系の関与が推定される。ライソゾーム酵素の遺伝子である GBA の変異症例がレビー小体の病理を示したこと¹²⁷⁾、lysosomal pathway が α -synuclein の凝集を防ぎ得ることから¹²⁸⁾、GBA や ATP13A2 の役割は大変興味深いといえる。中国人で 50 歳以下の PD の 1.7% (3/182) に ATP13A2 A746T ヘテロ変異を認め、ヘテロ変異でも発症もしくは PD の危険因子であることが考えられている¹²⁹⁾。

b. PLA2G6 (PARK14)

最近、若年発症で常染色体劣性遺伝性の dystonia-parkinsonism の家系で PLA2G6 (phospholipase A2, group VI) の遺伝子変異が報告され、PARK14 に登録された¹³⁰⁾。PLA2G6 変異は、精神発達遅滞、小脳変性症、錐体路徴候、網膜症、視覚障害などを生じる infantile neuronal dystrophy (INAD)¹³¹⁾、idiopathic neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) で報告されていたが¹³²⁾、今回 dystonia-parkinsonism の症例も存在することが明らかとなり^{130,133)}、大脳の萎縮や鉄の沈着の有無など変異陽性患者の臨床表現型に多様性があることから、PLA2G6 の機能には興味もたれる。PLA2G6 は、Phospholipase A2 をコードしており、細胞膜 phospholipid の恒常性などに関与し、その障害により鉄輸送や貯蔵に影響を及ぼしていると推測されている¹³²⁾。最近日本人でも複合ヘテロ変異の 2 家系が報告されたが、ジストニアは伴わないレボドパ反応性のパー

キンソニズムであり、認知症とともに前頭側頭葉の萎縮および血流低下を認め、鉄の沈着はある症例とない症例とがあった¹³⁴⁾。

c. *FBXO7* (*PARK15*)

若年発症の常染色体劣性遺伝性の Parkinsonian-pyramidal syndrome もしくは Pallido-pyramidal syndrome といわれていたパーキンソニズム家系で *FBXO7* (*F-Box protein 7*) の遺伝子異常が確認され、*PARK15* として登録された¹³⁵⁾。臨床像としては、発症年齢は 10~19 歳で、レボドパの反応性は様々なパーキンソニズムで、深部腱反射亢進、Babinski 徴候陽性、ジストニア、レボドパ誘発性ジスキネジア、日内変動、行動障害を認めるが認知症は認めないと報告されている¹³⁵⁾。頭部 MRI では特に異常なく、PET では PD と同様 presynaptic に F¹⁸-dopa の取り込み低下を認めている¹³⁵⁾。

Fbxo7 は F-box-containing protein (FBP) family に属し、細胞周期やシナプス形成等に関連しているとされるが、機能解析はまだ不十分である。

4. *PARK* シリーズの感受性遺伝子

a. *PARK10*

PARK10 は、アイスランドにおける PD のゲノムワイド関連解析 (GWAS) により 1p32 に同定された¹³⁶⁾。臨床型は SPD と同様である。*USP24* (*ubiquitin specific peptidase 24*)¹³⁷⁾、*EIF2B3* (*Eukaryotic Translation Initiation Factor 2B; Subunit 3*)¹³⁷⁾、*ELAVL4* (*Embryonic Lethal, Abnormal Vision, Drosophila, Homolog-Like 4*)¹³⁸⁻¹⁴⁰⁾、*RNF11* (*RING-Finger Protein 11*)^{141,142)} など、最近いくつかの遺伝子が候補として報告されているが確定していない。*RNF11* 遺伝子は Parkin のように E3 ubiquitin ligase をコードすることが推定され、脳に発現し、PD の発症機序に関わっている可能性も示唆されている¹⁴²⁾。

b. *PARK12*

PARK12 は、*PARK10* とともに GWAS により感受性遺伝子として Xq21-q25 に同定されている^{136,139-145)}。遺伝子はまだ不明である。

c. *PARK16*

最近、2つの GWAS^{21,22)}により、日本人において、そして白人においても PD に関連する領域 1q32 が同定され、*PARK16* として登録された。

また、これら 2つの study で、日本人においてのみ関連する 4p15 の領域に *BST1*²¹⁾、白人にのみ関連する *MAPT* が報告された²²⁾。*α-synuclein* (*SNCA*) と *LRRK2* も関連領域であることが示され、これらは日本人と白人に共通していた^{21,22)}。

■ D. その他 *PARK* シリーズ以外の主なパーキンソニズムの原因遺伝子、パーキンソン病関連遺伝子、パーキンソン病の感受性遺伝子など

a. *MAPT* (*microtubule-associated protein tau*)

MAPT は frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17)

(MAPT) の原因遺伝子である¹⁴⁶⁾。(最近 chromosome 17 に link し Tau 陰性の症例において、同領域に *PGRN* (*progranulin*) 遺伝子も同定されたため^{147,148)}, FTDP-17 (MAPT) と FTDP-17 (PGRN) というように分けて記載することも推奨されてきている¹⁴⁹⁾。FTDP-17 (MAPT) は若年から中高年 (20~60 歳代) に好発のレボドパ反応性の乏しいパーキンソニズム, 人格変化, 認知症, 核上性垂直性眼球運動障害, 前頭葉徴候, 錐体路徴候, 開眼失行などを認める¹⁴⁶⁾。病理所見では黒質, 淡蒼球, 橋・中脳被蓋に高度の神経細胞脱落とグリオーススを認め, Tau の沈着によりしばしば ballooned neuron がみられるのが特徴である。Neurofibrillary tangle も程度の差はあれ認めることが多い。海馬神経細胞は比較的保たれる。老人斑や, レビー小体は年齢相応以上には確認されない。

一方, *MAPT* の H1 ハプロタイプは PD の危険因子になると欧米で報告され, tauopathy の遺伝子が synucleinopathy の危険因子になりうる事が報告されており, それらの関連, 神経変性機序を考える上でも興味深い¹⁵⁰⁻¹⁵²⁾。

b. *dynactin 1* (*DCTN1*)

1975 年 Perry らは若年発症で常染色体優性遺伝形式をとるパーキンソニズム, うつ, 強い体重減少, 低換気から全経過 4~8 年で突然死に至る症候群を報告し, その後 Perry 症候群と呼ばれるようになった¹⁵³⁾。その Perry 症候群は日本の家系でも報告されたが¹⁵⁴⁾, その家系も含み *DCTN1* に遺伝子変異があることが最近明らかになった¹⁵⁵⁾。*DCTN1* ははじめ筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の原因遺伝子として報告され, その機能としては微小管に直接結合することにより器官内輸送を調節し, 軸索機能を調整することが考えられている¹⁵⁶⁾。病理像では黒質と青斑核, 基底核のグリオーススがみられ, レビー小体は認めない一方, TDP-43 が沈着することが報告されている^{153,155)}。またパーキンソニズムは典型的な PD に近いこともあり, 欧米で PD, ALS, 前頭側頭葉型認知症例について大規模解析が行われたが病的な *DCTN1* 変異は認めず, 今のところこれらの臨床病型においても *DCTN1* 変異は稀と考えられている¹⁵⁷⁾。

c. *GBA* (*Glucocerebrosidase, beta, acid*)

GBA (*Glucocerebrosidase*) 遺伝子は Gaucher 病の原因遺伝子であるが, 以前より Gaucher 病とパーキンソニズムが家系内で合併することが多いことが知られ, 報告もされていた。そこでユダヤ人の PD 患者を調べたところ, 実に 31.3% (31/99) が *GBA* ヘテロまたはホモ変異をもっていることがわかり, とても頻度の高い PD の危険因子と考えられた¹⁴⁾。日本人でも SPD 患者の 7.7% (42/544) に *GBA* ヘテロ変異を認めることがわかった¹⁶⁾。

また, PD の剖検脳からの解析で, *GBA* 遺伝子異常が 14% で確認された。さらに synucleinopathy の 75 剖検例中 12% (9/75), PD の 4% (1/28), DLB の 23% (8/35) に *GBA* 変異を認め, レビー小体病の危険因子とも考えられた^{127,158)}。当初 *GBA* 変異陽性, 陰性群間で臨床症状, 発症年齢に有意な差異はなかったと報告されたが, その後 *GBA* ヘテロ変異をもつ症例は典型的な PD の症状に加え, DLB にみられるような精神症状を合併しやすいことや, 発症年齢がやや若いことも指摘されている¹⁵⁹⁾。また, *GBA* 変異陽性者の 92.6% (25/27) で MIBG 取り込み低下を認め, レビー小体病の危険因子ということに矛盾しない結果であった¹⁶⁾。

Glucocerebrosidase はライソゾーム酵素であるが、*GBA* 変異によりライソゾーム分解系に異常を来し、 α -synuclein のクリアランスの低下、凝集からレビー小体の形成を促進したり PD を発症しやすくしたりする可能性がある。Parkin や UCH-L1 などの UPS に関する遺伝子産物とともに、ATP13A2 や *GBA* のようにライソゾーム系に関係する遺伝子産物が α -synuclein の凝集、レビー小体の形成にどう関わっているかに興味をもたれ、autophagy-lysosomal pathway などそれらの重要なカスケードにおける分子機構の研究が PD の発症機序解明につながる可能性がある。

GBA ホモ変異や複合ヘテロ変異による Gaucher 病では酵素補充療法が確立しているが、*GBA* シングルヘテロ変異をもつ PD 患者では、酵素の活性はそれ程落ちずに違う機序が PD の発症に関わり、酵素補充療法の有効性は乏しい可能性が考えられている。

d. *SCA2* (*ataxin-2*)

脊髄小脳変性症、spinocerebellar ataxia (SCA) の *SCA* シリーズのなかで、優性遺伝形式をとるものとして *SCA2* 変異症例があり、CAG triplet repeat の軽度の伸長 (intermediate expansion) により、パーキンソニズム、小脳症状、眼球運動障害を種々の程度に混在し、純粋に PD と同じ臨床像をとることもあると報告されている。中国人の early-onset SPD の $1/90=2.2\%$ 、白人の ADPD の $1/280=0.4\%$ に認めたとの報告があるが、より低い頻度の報告もある¹⁶⁰⁻¹⁶²⁾。

e. *Nurr1* (*NR4A2*)

NR4A2 は 2q22-q23 に遺伝子座として報告され、*Nurr1* が原因遺伝子として報告された²⁰⁾。その後の *Nurr1* 変異症例の蓄積はなく、少なくとも頻度の高いものではない。その機能については、黒質神経細胞の炎症を介した神経変性機序から保護的に働いているとする興味深い報告もされている。

f. *GTP cyclohydrolase 1* (*GCH1*)

1971 年に初めて報告された瀬川病、hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation (HPD) の原因遺伝子として同定された¹⁶³⁻¹⁶⁶⁾。はじめは *DYT5* として登録されていたが、のちに *GTP cyclohydrolase 1* (*GCH1*) であることがわかった。瀬川病は多くは 10 歳以下の発症であり、レボドパが著効するジストニアで発症する。常染色体優性遺伝性であるが、*GTP cyclohydrolase 1* の機能が喪失することによりドパミン合成障害が起こりジストニアを生じる。著明な日内変動を認めるが、年齢と共に減少し、長期にわたりレボドパでコントロールが良好なことが多い¹⁶⁴⁾。特にジスキネジアなどレボドパの副作用は問題にならない。基本的にパーキンソニズムではないが、レボドパに反応し、ジストニアで発症する若年性パーキンソニズムとの鑑別は重要である。

■ E. パーキンソン病とミトコンドリア, ミトコンドリア DNA について

環境因子の一つとして、MPTP-induced parkinsonism の報告から¹⁾、PD の病態にミトコンドリアの関与していることが明らかにされ、遺伝的因子としても *parkin*, *PINK1*, *DJ-1* などの FPD の遺伝子産物がミトコンドリア機能障害と関係している知見が示され、これらの知見が共通のカスケードにのってきている。*Omi/HtrA2* についてもミトコンドリア機能に関わることが知られて

いる²⁵⁾。

ミトコンドリアは独自に mtDNA をもつが、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 倍高い頻度で起こる特徴がある。加齢に伴い mtDNA の欠損が増え、mtDNA の変異と中脳黒質神経細胞死や人類の加齢が関係していることを示唆する知見があるが^{113,167)}、黒質はフリーラジカルを介した mtDNA に対する障害を受けやすい部位であり、このことは選択的黒質細胞死からパーキンソニズムの発症に至ることの説明にもなるのかもしれない。また、*POLG* (mtDNA polymerase gamma) 変異が若年発症の家族性パーキンソニズムの原因となることも報告されている¹⁶⁸⁾。ミトコンドリア蛋白をコードする遺伝子多型が PD の発症と関連しているとの報告も複数あるが、結論の出していないものが多い¹⁶⁹⁻¹⁷¹⁾。他にも mtDNA の変異が PD の発症に関与するとする報告も見られるが、今のところ mtDNA の解析はまだ十分とは言えず、今後も mtDNA の遺伝子解析についてのさらなる研究の成果が期待される。

また、ミトコンドリアは正常細胞機能に不可欠な役割を担っており、人間の生理的な加齢、老化現象や、発病や死にも密接に関係しているものと考えられる。ミトコンドリア機能異常は、PD 以外にもアルツハイマー病等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エビデンスに欠ける反面、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。

■ F. 家族性パーキンソン病における効率的遺伝子変異解析

上記のように、これまで FPD において複数の遺伝子が見つかってきており、全ての遺伝子を gene dosage も含め解析するには時間と労力と費用がかかるため、どう効率的に遺伝子解析を進めていくかの strategy は実際的な問題である。

遺伝性 PD、遺伝子変異の存在をより疑うのはまずは発症年齢や家族歴、血族婚の有無の聴取から始まる。遺伝形式は遺伝子解析が終了し、しっかり遺伝情報が得られた後に結論づけられるものであるが、まず解析前は家族歴、家系図の情報から常染色体優性遺伝形式または常染色体劣性遺伝形式をとることが疑われるかを判断する。そこに罹病期間、進行の速さ、レボドパの反応性、認知症の有無、非典型的な症状など臨床症状を照らし合わせて解析候補遺伝子を決め解析していくことになる。これまでの知見に基づき、我々の施設では下記のように効率的に遺伝子解析を行うことができるように考えている。

1. 常染色体優性遺伝形式をとるパーキンソン病

ADPD が疑われる症例においては、*LRRK2*、*α-synuclein* multiplication を解析するのが良いと考えられる。*LRRK2* については大きな遺伝子であり、exon が 51 個と多く、これまでの解析により変異のホットスポットがある程度存在する傾向があるため、exon 31, 41, 48 などこれまで変異の報告のある、限られた exon を解析することも現実的と思われる⁵⁰⁾。*LRRK2* の multiplication は今のところ報告がなく、考えにくいようである。また、*GBA* についても ADPD での変異の報

告もあり、変異の頻度が比較的高いため、遺伝的背景を考える上で解析の価値がある。SCA2でのCAG repeatの軽度の伸長につき、どこまでの頻度か不明ではあるが解析の価値はある。

なかには一見ADPDに見えて、実は血族婚がありpseudo ADPDであるという家系もあり、*parkin*などのARPDの遺伝子検索で変異が見つかることもある。*PINK1*変異なども、我々のADPDに見える家系中でも見つかったがそれ程頻度は高くない¹⁰²⁾。

2. 常染色体劣性遺伝形式をとるパーキンソン病

ARPDが疑われる症例においては、症例により臨床的な特徴も存在するものの、一般には臨床像からのみで*parkin*, *PINK1*, *DJ-1*変異を区別することは困難で、我々の施設では家族歴、血族婚の有無、発症年齢を考慮し、ARPDにおける頻度から*parkin*, *PINK1*, *DJ-1*の順で変異解析を行っている。*Parkin*についてはgene dosageの異常が高頻度であるため、欠損、重複変異の解析のため全exonの定量的PCRも行っている。また、染色体上の1p35-p36の領域には*PINK1*, *DJ-1*, *ATP13A2*, *TDP-43*などの神経変性に関わる重要な遺伝子があり、その領域のハプロタイプを確認し、ハプロタイプがホモ接合体やdisease alleleでないかまず確認することも有効な方法と考えられる¹¹⁷⁾。

pseudo ADPDについては前述したが、ARPDとADPDは家系図からのみで必ずしもきれいに分けられるものではなく、血族婚がなく同胞発症者のみの場合などは浸透率の低いADPDの可能性もあり、*LRRK2*や α -*synuclein*などの解析の必要性について留意が必要となることもある。

■G. 危険因子としての遺伝子変異、多型について

前述のように、病的遺伝子変異のみならず、 α -*synuclein*, *LRRK2*, ミトコンドリアDNAのいくつかのSNPがSPDの危険因子となり感受性遺伝子としても働くことが報告されてきており、FPDとSPDの発症には共通の機構があると考えられる。ゲノムワイドの関連解析(GWAS)では α -*synuclein*, *LRRK2*, *MAPT*, *PARK10*, *PARK12*, *PARK16*, *BST1*などが感受性遺伝子もしくは感受性遺伝子座となることが示されてきている。さらには最近、日本人のSPDでは、現在わかっている*LRRK2* G2385Rおよびいくつかの*GBA*ヘテロ変異だけでも、ともにPD患者の約10%に認める頻度の高い危険因子であることがわかっている。

発症の原因とはならないものの危険因子となる、多くの遺伝的因子の組み合わせによるSPDの発症も考えられてきている。例えば、*parkin*と*PINK1*¹⁷²⁾、*PINK1*と*DJ-1*¹⁷³⁾、*PINK1*と*LRRK2*¹⁷⁴⁾などのdigenic mutationの報告がある。PDは、複数の遺伝的因子と環境因子との組み合わせにより発症の閾値をこえると発症する多因子疾患であると考えられてきており、このことは多くの遺伝的因子により、またそこにいろいろな環境因子が加わることにより、臨床像の違い、heterogeneousなPDの発症が規定されている可能性を示唆する。

■H. これまでの変異解析での人種別変異陽性率

一般のpopulationにおけるPDに比べ、ランダムにDNAの収集が行われないことに基づく、

ある程度のサンプリングバイアスがある可能性は否定しきれないものの、今のところの解析報告として下記のようなデータがある。

a. 北アフリカ（アラブ）人

一部の *LRRK2* 変異のみで PD の 30~40% を占める⁴⁸⁾。まだ十分な解析データがそろっていないものの、血族婚の頻度が高いことから ARPD の患者がたくさん存在している可能性がある。*LRRK2* 変異のデータからは、遺伝性 PD さらには人類のルーツ、民族移動の歴史が示唆されている。

b. ユダヤ人

一部の *LRRK2* 変異のみで PD の 15%¹⁷⁵⁾、*GBA* 変異のみで PD の 30%¹⁴⁾ と高率に変異を認めている。

c. ヨーロッパ人、アメリカ人、オーストラリア人など（白人）

ARPD の約 40% で *parkin* 変異、5% で *PINK1* 変異、1% 以下で *DJ-1* 変異を認めている。特異な非典型的なパーキンソニズムの臨床像からも *ATP13A2* 変異はごく稀で、*PLA2G6* や *FBXO7* 変異もごく稀と考えられている。若年発症例については *parkin* 変異のみで約 15% を占める⁸²⁾。ADPD、SPD については一部の *LRRK2* 変異のみで 2~7% を占め^{46,47)}、 α -synuclein 変異や *GIGYF2* 変異はごく稀とされてきている。ADPD 中の *SCA2* 変異も今のところ稀である。*UCH-L1* はドイツの 1 家系のみ報告である。*UCH-L1* S18Y 多型や *Omi/HtrA2* などの多型については確立していない。*GBA* 変異については、ノルウェーやカナダ、アメリカ人などでは、ユダヤ人やアジア人のように頻度は高くはないとも報告されている¹⁷⁶⁾。

d. アジア人

我々のこれまでの日本人中心の解析では SPD および FPD の約 10~20% に、*parkin* 変異を中心として病的変異を認めている。中国人 PD で *SCA2* の変異を約 2% まで認めたとの報告もある。中国人 PD で *LRRK2* P755L 変異を約 2% まで認めたとの報告もあったが¹⁷⁷⁾、その後の追試、日本人での追試では疾患に関与しないと考えられた¹⁷⁸⁾。

病的変異以外では、これまでの報告で日本人 SPD の 11.6% に *LRRK2* G2385R¹⁵⁾、7.7% に *GBA* 変異¹⁶⁾、約 50~60% に α -synuclein の SNP を認め⁴²⁾、総じて SPD の約 20% (~80%) 以上に危険因子となる variant を認めている。また、人種的に共通な背景を裏付けるように、中国人、日本人、韓国人とも SPD の約 10~12% で *LRRK2* G2385R variant を認めている^{15,54)}。中国人で SPD の 6.1% に *LRRK2* R1628P⁵⁵⁾、50 歳以下の PD の 1.7% (3/182) に *ATP13A2* A746T ヘテロ変異を認め¹²⁹⁾、ヘテロ変異でも発症もしくは PD の危険因子であることが考えられている。

危険因子となる遺伝的背景も含めこれまでのデータを総ざると、少なくとも日本人では実に PD の約 20~40% 以上に遺伝的因子が存在すると見積もることができる。

■ 1. これまでの変異解析と今後の遺伝子解析

これまでの変異解析のデータの概算からは、PD の約 5~30% で発症に関わる変異が同定され、実に PD の約 5~30% が遺伝子変異によっていると見積もることができる。人種、民族により違

いはあるが、これまでのところ *parkin* 変異と *LRRK2* G2019S 変異が最も多いというデータである。しかしながら逆にいうと、70~95%は遺伝子変異が同定されていないということである。

重複変異やヘテロ欠損変異も病原性変異になりうり、それらが十分解析されていないことも考えられるが、稀であることが予測されたため積極的に解析されていなかったものと思われる。一方 copy number variant (CNV) などが PD の発症にどれだけ関与しているのかについては十分解析されておらず、マイクロアレイなどを用いた今後の解析が期待される。

変異未知例については連鎖解析の手法などによる新規原因遺伝子の探索と multiple rare variant hypothesis に基づき、複数の rare variant が発症に寄与しているかどうか変異解析結果を総合していく必要がある。そういう意味でも次世代シーケンサーの登場により、今後ますます安価で高速に全ゲノム解読まで可能になり、全遺伝子配列の情報から総合的に疾患にアプローチできるようになることが期待されている。ただし、個人の全遺伝子配列の情報を知るとはいろいろな問題を引き起こす可能性があり、倫理面での大きな問題を残している。

■ J. 人類の加齢、老化と発病の機構について

—epigenetics など遺伝的要因からの今後のアプローチの可能性

2 大神経変性疾患であるアルツハイマー病と PD は加齢が危険因子であり、今後高齢化社会のなかでますます増えていくであろうし、寿命が延びたときにはほとんど全員がアルツハイマー病になるであろうとさえ言われている。正常な細胞の機能、個体の発達、老化と異常な細胞の機能、発病の機構は同じ 1 本の線の上ののってくるものとも考えられる。

例えば、おおまかに言って、癌（悪性腫瘍）は細胞が異常増殖する疾患であり、変性疾患は細胞が脱落していく疾患であるが、*parkin*, *PINK1*, *DJ-1* などは癌関連遺伝子でもある。癌と変性疾患は表裏一体なのかも知れず、その一方のメカニズムを解き明かすことはもう一方のメカニズムを解き明かすことになるのかもしれない。高齢化社会のなかで癌が克服できれば（また克服できなくても）、アルツハイマー病や PD の有病率がもっと上がっていき、まさに「癌の世紀」から「脳」の世紀」になっていく時代に我々は生きていくことになる。

これまで遺伝子の異常が引き起こす代表的疾患と考えられてきた癌においては、最近、遺伝的変化を伴わずに癌の発生・進展に影響を与える epigenetic（後成遺伝的）な機構も次々と明らかにされてきている。epigenetic な DNA 修飾が比較的短期間の（ダイナミックな？）経時的変化や正常な分化や加齢と関係があり、疾患の発症にも関係しているという知見も得られてきている。

epigenetics（後成遺伝学）の全貌は広汎であり未知の部分も多いと思われるが、現時点では、その機構の本体は塩基配列によらない DNA のシトシン残基の「メチル化」、それによる「ゲノムインプリンティング」、DNA が巻きつく蛋白であるヒストンのメチル化、アセチル化による「ヒストン修飾」、「クロマチン構造変換」が考えられている¹⁷⁹⁾。癌では盛んな epigenetics の分野について、PD や神経変性疾患でも盛んに研究されることが期待され、一部の施設では解析が始められている。

PD をはじめ、神経変性疾患において古典的メンデル遺伝形式によらない、またこれまでの遺

伝子配列や遺伝子量の解析では特定できていない家族性疾患も多くみられるが、epigenetics は古典的メンデル遺伝形式によらない遺伝機構から成る可能性があり、そのような家系や孤発例で epigenetic な機序が働いている可能性も否定はできない。DNA の「メチル化」や「ヒストン修飾」をみることで PD をはじめとする家族性・孤発性神経疾患の診断ができる可能性もあるかもしれない。また、 α -synuclein の重複変異の知見から、 α -synuclein の発現量が発症に強く関わっていると考えられてきているが、例えば iPS 細胞を用いたり、iRNA や epigenetics を応用し α -synuclein の発現を抑えたり、*parkin*, *PINK1* の発現を調節したりなどといった遺伝子治療の手法も治療戦略として考えていけるのかもしれない。

まだ推論の域を出ないが、これらの研究は、疾患の発症機構の解明のヒントになるばかりでなく、人類の正常な加齢、老化のメカニズムを解明することにつながるかもしれない。生、老化、死といった生命の根源にまで迫れる可能性も秘めている。

■ K. パーキンソン病の分子遺伝学的研究から、パーキンソン病をはじめとする神経変性疾患の発症機序解明、治療への応用を目指したアプローチ

一方、蓄積された evidence として、FPD の原因遺伝子産物の機能に関してはどれも興味深い知見が多く、ミトコンドリア機能障害と酸化ストレス、UPS の機能低下、オートファジー、リン酸化との関連などが報告されている。さらにこれらが common pathway のなかで相互作用を持ちながらレビー小体の主成分である α -synuclein の凝集にどう関わり神経変性に関与しているか等、さらなる研究の成果が期待されている。実際、Parkin と DJ-1 あるいは Parkin と Lrrk2 が結合することや、上述の PINK1-Parkin pathway の報告も短期間のうちに次々となされ、GBA や ATP13A2 といったリソソーム関連の分子の機能と α -synuclein の凝集という点についても注目が集まっている。

α -synuclein や *LRRK2* の SNP は SPD の risk factor となり感受性遺伝子としても働くことが報告されており、FPD と SPD の発症には共通の機構があると考えられる。以上のような FPD 研究の知見が SPD の発症メカニズムの解明、治療の開発に大きく貢献することが現実味を帯びてきており、実際に遺伝子治療開発の分野ではそれが応用されてきている。FPD の研究が果たす役割は、今後もさらに大きいといえる。

おわりに

これまで述べたように、PD において、遺伝的因子は大きな発症の原因または背景となることが明らかになってきている。FPD の他、前述の Rocca らのデータからは 66 歳以下、若年発症の PD には何らかの遺伝的因子の関与が疑われると言え、遺伝的関与はかなり大きいと考えられる。さらに、正常な加齢や老化が遺伝子によって規定されているとすれば、全例で何らかの遺伝的因子が関与していると言っているのかもしれない。これは遺伝子が蛋白質、細胞、組織、臓器、人体を形成し生命を維持していくための情報を持っていることを考えれば、ごく当然のことかもしれない。

PDにおいて、遺伝子、遺伝的因子はこれまで想定されていた以上に大きな発症の原因または背景となり、神経変性の共通経路で大きな役割を果たしていることが明らかにされてきている。これら既知および未知の遺伝的因子に対する分子遺伝学的研究は急速な勢いで日々進歩しており、近い将来、原因および病態の解明、さらには治療法の確立、病気の克服に、確実につながっていくものと思われる。

■文献

- 1) Langston JW, Ballard PA, Tetrud J. Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science*. 1983; 219: 979-80.
- 2) Davis GC, Williams AC, Markey SP, et al. Chronic Parkinsonism secondary to intravenous injection of meperidine analogues. *Psychiatry Res*. 1979; 1: 249-54.
- 3) Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*. 1997; 276: 2045-47.
- 4) Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, et al. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*. 1997; 388: 839-40.
- 5) Singleton AB, Farrer M, Johnson J, et al. Alpha-synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science*. 2003; 302: 841.
- 6) Kitada T, Asakawa S, Hattori N, et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature*. 1998; 392: 605-8.
- 7) Shimura H, Hattori N, Kubo S, et al. Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase. *Nat Genet*. 2000; 25: 302-5.
- 8) Mori H, Kondo T, Yokochi M, et al. Pathologic and biochemical studies of juvenile parkinsonism linked to chromosome 6q. *Neurology*. 1998; 51: 890-2.
- 9) Leroy E, Boyer R, Auburger G, et al. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature*. 1998; 395: 451-2.
- 10) Paisán-Ruiz C, Jain S, Evans EW, et al. Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron*. 2004; 44: 595-600.
- 11) Zimprich A, Biskup S, Leitner P, et al. Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron*. 2004; 44: 601-7.
- 12) Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, et al. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science*. 2004; 304 (5674): 1158-60.
- 13) Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, et al. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science*. 2003; 299: 256-9.
- 14) Aharon-Peretz J, Rosenbaum H, Gershoni-Baruch R. Mutations in the glucocerebrosidase gene and Parkinson's disease in Ashkenazi Jews. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1972-7.
- 15) Funayama M, Li Y, Tomiyama H, et al. Leucine-rich repeat kinase 2 G2385R variant is a risk factor for Parkinson disease in Asian population. *Neuroreport*. 2007; 18: 273-5.
- 16) Mitsui J, Mizuta I, Toyoda A, et al. Mutations for Gaucher disease confer high susceptibility to Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2009; 66: 571-6.
- 17) Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med*. 1998; 339: 1044-53.
- 18) Piccini P, Burn DJ, Ceravolo R, et al. The role of inheritance in sporadic Parkinson's disease: evidence from a longitudinal study of dopaminergic function in twins. *Ann Neurol*. 1999; 45: 577-82.
- 19) Elbaz A, Grigoletto F, Baldereschi M, et al. Familial aggregation of Parkinson's disease: a population-based case-control study in Europe. EURO-PARKINSON Study Group. *Neurology*. 1999; 52: 1876-82.
- 20) Le WD, Xu P, Jankovic J, et al. Mutations in NR4A2 associated with familial Parkinson disease. *Nat*

Genet. 2003; 33: 85-9.

- 21) Satake W, Nakabayashi Y, Mizuta I, et al. Genome-wide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease. *Nat Genet.* 2009; 41: 1303-7.
- 22) Simón-Sánchez J, Schulte C, Bras JM, et al. Genome-wide association study reveals genetic risk underlying Parkinson's disease. *Nat Genet.* 2009; 41: 1308-12.
- 23) 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: 1184-91.
- 24) Paisan-Ruiz C, Bhatia KP, Li A, et al. Characterization of PLA2G6 as a locus for dystonia-parkinsonism. *Ann Neurol.* 2009; 65: 19-23.
- 25) Di Fonzo A, Dekker MC, Montagna P, et al. FBXO7 mutations cause autosomal recessive, early-onset parkinsonian-pyramidal syndrome. *Neurology.* 2009; 72: 240-5.
- 26) Lautier C, Goldwurm S, Dürr A, et al. Mutations in the GIGYF2 (TNRC15) gene at the PARK11 locus in familial Parkinson disease. *Am J Hum Genet.* 2008; 82: 822-33.
- 27) Strauss KM, Martins LM, Plun-Favreau H, et al. Loss of function mutations in the gene encoding Omi/HtrA2 in Parkinson's disease. *Hum Mol Genet.* 2005; 14: 2099-111.
- 28) Krüger R, Kuhn W, Müller T, et al. Ala30Pro mutation in the gene encoding alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Nat Genet.* 1998; 18: 106-8.
- 29) Zarranz JJ, Alegre J, Gómez-Esteban JC, et al. The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Ann Neurol.* 2004; 55: 164-73.
- 30) Ki CS, Stavrou EF, Davanos N, et al. The Ala53Thr mutation in the alpha-synuclein gene in a Korean family with Parkinson disease. *Clin Genet.* 2007; 71: 471-3.
- 31) Seidel K, Schöls L, Nuber S, et al. First appraisal of brain pathology owing to A30P mutant alpha-synuclein. *Ann Neurol.* 2010; 67: 684-9.
- 32) Clayton DF, George JM. Synucleins in synaptic plasticity and neurodegenerative disorders. *J Neurosci Res.* 1999; 58: 120-9. (Review)
- 33) Jo E, Darabie AA, Han K, et al. alpha-Synuclein-synaptosomal membrane interactions: implications for fibrillogenesis. *Eur J Biochem.* 2004; 271: 3180-9.
- 34) Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, et al. TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006; 351: 602-11.
- 35) Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science.* 2006; 314: 130-3.
- 36) Meredith GE, Totterdell S, Petroske E, et al. Lysosomal malfunction accompanies alpha-synuclein aggregation in a progressive mouse model of Parkinson's disease. *Brain Res.* 2002; 956: 156-65.
- 37) 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.
- 38) Obi T, Nishioka K, Ross OA, et al. Clinicopathologic study of a SNCA gene duplication patient with Parkinson disease and dementia. *Neurology.* 2008; 70: 238-41.
- 39) Scholz SW, Houlden H, Schulte C, et al. SNCA variants are associated with increased risk for multiple system atrophy. *Ann Neurol.* 2009; 65: 610-4.
- 40) Ahn TB, Kim SY, Kim JY, et al. alpha-Synuclein gene duplication is present in sporadic Parkinson disease. *Neurology.* 2008; 70: 43-9.
- 41) Krüger R, Vieira-Saecker AM, Kuhn W, et al. Increased susceptibility to sporadic Parkinson's disease by a certain combined alpha-synuclein/apolipoprotein E genotype. *Ann Neurol.* 1999; 45: 611-7.
- 42) 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: 1151-8.
- 43) Nukada H, Kowa H, Saitoh T, et al. A big family of paralysis agitans. *Rinsho Sinkeigaku* [in Japanese].

- 1978; 18: 627-34.
- 44) Funayama M, Hasegawa K, Kowa H, et al. A new locus for Parkinson's disease (PARK8) maps to chromosome 12p11.2-q13.1. *Ann Neurol.* 2002; 51: 296-301.
 - 45) Nichols WC, Pankratz N, Hernandez D, et al. Genetic screening for a single common LRRK2 mutation in familial Parkinson's disease. *Lancet.* 2005; 365: 410-2.
 - 46) Di Fonzo A, Rohe CF, Ferreira J, et al. A frequent LRRK2 gene mutation associated with autosomal dominant Parkinson's disease. *Lancet.* 2005; 365: 412-5.
 - 47) Gilks WP, Abou-Sleiman PM, Gandhi S, et al. A common LRRK2 mutation in idiopathic Parkinson's disease. *Lancet.* 2005; 365: 415-6.
 - 48) Lesage S, Durr A, Tazir M, et al. LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in North African Arabs. *N Engl J Med.* 2006; 354: 422-3.
 - 49) Zabetian CP, Hutter CM, Yearout D, et al. LRRK2 G2019S in families with Parkinson disease who originated from Europe and the Middle East: evidence of two distinct founding events beginning two millennia ago. *Am J Hum Genet.* 2006; 79: 752-8.
 - 50) Tomiyama H, Li Y, Funayama M, et al. Clinicogenetic study of mutations in LRRK2 exon 41 in Parkinson's disease patients from 18 countries. *Mov Disord.* 2006; 21: 1102-8.
 - 51) Zabetian CP, Morino H, Ujike H, et al. Identification and haplotype analysis of LRRK2 G2019S in Japanese patients with Parkinson disease. *Neurology.* 2006; 67: 697-9.
 - 52) Pirkevi C, Lesage S, Condroyer C, et al. A LRRK2 G2019S mutation carrier from Turkey shares the Japanese haplotype. *Neurogenetics.* 2009; 10: 271-3.
 - 53) Funayama M, Hasegawa K, Ohta E, et al. An LRRK2 mutation as a cause for the parkinsonism in the original PARK8 family. *Ann Neurol.* 2005; 57: 918-21.
 - 54) Di Fonzo A, Wu-Chou YH, Lu CS, et al. A common missense variant in the LRRK2 gene, Gly2385Arg, associated with Parkinson's disease risk in Taiwan. *Neurogenetics.* 2006; 7: 133-8.
 - 55) Ross OA, Wu YR, Lee MC, et al. Analysis of Lrrk2 R1628P as a risk factor for Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2008; 64: 88-92.
 - 56) Farrer MJ, Stone JT, Lin CH, et al. Lrrk2 G2385R is an ancestral risk factor for Parkinson's disease in Asia. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007; 13: 89-92.
 - 57) Hedrich K, Winkler S, Hagenah J, et al. Recurrent LRRK2 (Park8) mutations in early-onset Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006; 21: 1506-10.
 - 58) Goldwurm S, Di Fonzo A, Simons EJ, et al. The G6055A (G2019S) mutation in LRRK2 is frequent in both early and late onset Parkinson's disease and originates from a common ancestor. *J Med Genet.* 2005; 42: e65.
 - 59) 長谷川一子. PARK8-パーキンソンニズムについて. *神経内科.* 2006; 65: 121-7.
 - 60) Khan NL, Jain S, Lynch JM, et al. Mutations in the gene LRRK2 encoding dardarin (PARK8) cause familial Parkinson's disease: clinical, pathological, olfactory and functional imaging and genetic data. *Brain.* 2005; 128: 2786-96.
 - 61) Khan NL, Katzenschlager R, Watt H, et al. Olfaction differentiates parkin disease from early-onset parkinsonism and Parkinson disease. *Neurology.* 2004; 62: 1224-6.
 - 62) Zhu X, Siedlak SL, Smith MA, et al. LRRK2 protein is a component of lewy bodies. *Ann Neurol.* 2006; 60: 617-8.
 - 63) Wszolek ZK, Vieregge P, Uitti RJ, et al. German-Canadian family (family A) with parkinsonism, amyotrophy, and dementia—Longitudinal observations. *Parkinsonism Relat Disord.* 1997; 3: 125-39.
 - 64) West AB, Moore DJ, Biskup S, et al. Parkinson's disease-associated mutations in leucine-rich repeat kinase 2 augment kinase activity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102: 18676-81.
 - 65) Gloeckner CJ, Kinkl N, Schumacher A, et al. The Parkinson disease causing LRRK2 mutation I2020T is associated with increased kinase activity. *Hum Mol Genet.* 2006; 15: 223-32.

- 66) Smith WW, Pei Z, Jiang H, et al. Kinase activity of mutant LRRK2 mediates neuronal toxicity. *Nat Neurosci.* 2006; 9: 1231-3.
- 67) Ito G, Okai T, Fujino G, et al. GTP binding is essential to the protein kinase activity of LRRK2, a causative gene product for familial Parkinson's disease. *Biochemistry.* 2007; 46: 1380-8.
- 68) Biskup S, Moore DJ, Celsi F, et al. Localization of LRRK2 to Membranous and vesicular structures in mammalian brain. *Ann Neurol.* 2006; 60: 557-69.
- 69) Hatano T, Kubo SI, Imai S, et al. LRRK2 associate with lipid rafts. *Hum Mol Genet.* 2007; 16: 678-90.
- 70) Perry G, Zhu X, Babar AK, et al. Leucine-rich repeat kinase 2 colocalizes with alpha-synuclein in Parkinson's disease, but not tau-containing deposits in tauopathies. *Neurodegener Dis.* 2008; 5: 222-4.
- 71) Maraganore DM, Lesnick TG, Elbaz A, et al. UCHL1 is a Parkinson's disease susceptibility gene. *Ann Neurol.* 2004; 55: 512-21.
- 72) Healy DG, Abou-Sleiman PM, Casas JP, et al. UCHL-1 is not a Parkinson's disease susceptibility gene. *Ann Neurol.* 2006; 59: 627-33.
- 73) Pankratz N, Nichols WC, Uniacke SK, et al. Genome screen to identify susceptibility genes for Parkinson disease in a sample without parkin mutations. *Am J Hum Genet.* 2002; 71: 124-35.
- 74) Bras J, Simón-Sánchez J, Federoff M, et al. Lack of replication of association between GIGYF2 variants and Parkinson disease. *Hum Mol Genet.* 2009; 18: 341-6.
- 75) Vilariño-Güell C, Ross OA, Soto AI, et al. Reported mutations in GIGYF2 are not a common cause of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009; 24: 619-20.
- 76) Nichols WC, Kissell DK, Pankratz N, et al. Variation in GIGYF2 is not associated with Parkinson disease. *Neurology.* 2009; 72: 1886-92.
- 77) Simón-Sánchez J, Singleton AB. Sequencing analysis of OMI/HTRA2 shows previously reported pathogenic mutations in neurologically normal controls. *Hum Mol Genet.* 2008; 17: 1988-93.
- 78) Martins LM, Iaccarino I, Tenev T, et al. The serine protease Omi/HtrA2 regulates apoptosis by binding XIAP through a reaper-like motif. *J Biol Chem.* 2002; 277: 439-44.
- 79) Hegde R, Srinivasula SM, Zhang Z, et al. Identification of Omi/HtrA2 as a mitochondrial apoptotic serine protease that disrupts inhibitor of apoptosis protein-caspase interaction. *J Biol Chem.* 2002; 277: 432-8.
- 80) Gasser T, Muller-Myhsok B, Wszolek ZK, et al. A susceptibility locus for Parkinson's disease maps to chromosome 2p13. *Nat Genet.* 1998; 18: 262-5.
- 81) Yamamura Y, Sobue I, Ando K, et al. Paralysis agitans of early onset with marked diurnal fluctuation of symptoms. *Neurology.* 1973; 23: 239-44.
- 82) Lucking CB, Durr A, Bonifati V, et al. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1560-7.
- 83) Khan NL, Graham E, Critchley P, et al. Parkin disease: a phenotypic study of a large case series. *Brain.* 2003; 126: 1279-92.
- 84) Hilker R, Klein C, Ghaemi M, et al. Positron emission tomographic analysis of the nigrostriatal dopaminergic system in familial parkinsonism associated with mutations in the parkin gene. *Ann Neurol.* 2001; 49: 367-76.
- 85) Periquet M, Lücking C, Vaughan J, et al. Origin of the mutations in the parkin gene in Europe: exon rearrangements are independent recurrent events, whereas point mutations may result from Founder effects. *Am J Hum Genet.* 2001; 68: 617-26.
- 86) Hattori N, Kitada T, Matsumine H, et al. Molecular genetic analysis of a novel Parkin gene in Japanese families with autosomal recessive juvenile parkinsonism: evidence for variable homozygous deletions in the Parkin gene in affected individuals. *Ann Neurol.* 1998; 44: 935-41.
- 87) Mitsui J, Takahashi Y, Goto J, et al. Mechanisms of genomic instabilities underlying two common frag-

- ile-site-associated loci, PARK2 and DMD, in germ cell and cancer cell lines. *Am J Hum Genet.* 2010; 87: 75-89.
- 88) Farrer M, Chan P, Chen R, et al. Lewy bodies and parkinsonism in families with parkin mutations. *Ann Neurol.* 2001; 50: 293-300.
 - 89) Shimura H, Hattori N, Kubo S, et al. Immunohistochemical and subcellular localization of Parkin protein: absence of protein in autosomal recessive juvenile parkinsonism patients. *Ann Neurol.* 1999; 45: 668-72.
 - 90) Petrucelli L, O'Farrell C, Lockhart PJ, et al. Parkin protects against the toxicity associated with mutant alpha-synuclein: proteasome dysfunction selectively affects catecholaminergic neurons. *Neuron.* 2002; 36: 1007-19.
 - 91) Imai Y, Soda M, Inoue H, et al. An unfolded putative transmembrane polypeptide, which can lead to endoplasmic reticulum stress, is a substrate of Parkin. *Cell.* 2001; 105: 891-902.
 - 92) Greene JC, Whitworth AJ, Kuo I, et al. Mitochondrial pathology and apoptotic muscle degeneration in *Drosophila* parkin mutants. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100: 4078-83.
 - 93) Petrucelli L, O'Farrell C, Lockhart PJ, et al. Parkin protects against the toxicity associated with mutant alpha-synuclein: proteasome dysfunction selectively affects catecholaminergic neurons. *Neuron.* 2002; 36: 1007-19.
 - 94) 望月秀樹. パーキンソン病の遺伝学と遺伝子治療. *細胞工学.* 2009; 28 (5) (in press)
 - 95) Yamada M, Mizuno Y, Mochizuki H. Parkin gene therapy for alpha-synucleinopathy: a rat model of Parkinson's disease. *Hum Gene Ther.* 2005; 16: 262-70.
 - 96) Mochizuki H. Gene therapy for Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother.* 2007; 7: 957-60.
 - 97) Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006; 126: 663-76.
 - 98) Valente EM, Bentivoglio AR, Dixon PH, et al. Localization of a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, PARK6, on human chromosome 1p35-p36. *Am J Hum Genet.* 2001; 68: 895-900.
 - 99) Hatano Y, Li Y, Sato K, et al. Novel PINK1 mutations in early-onset parkinsonism. *Ann Neurol.* 2004; 56: 424-7.
 - 100) Li Y, Tomiyama H, Sato K, et al. Clinicogenetic study of PINK1 mutations in autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Neurology.* 2005; 64: 1955-7.
 - 101) Ibáñez P, Lesage S, Lohmann E, et al. Mutational analysis of the PINK1 gene in early-onset parkinsonism in Europe and North Africa. *Brain.* 2006; 129: 686-94.
 - 102) Kumazawa R, Tomiyama H, Li Y, et al. Mutation analysis of the PINK1 gene in 391 patients with Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2008; 65: 802-8.
 - 103) Valente EM, Salvi S, Ialongo T, et al. PINK1 mutations are associated with sporadic early-onset parkinsonism. *Ann Neurol.* 2004; 56: 336-41.
 - 104) Zadikoff C, Rogaeva E, Djarmati A, et al. Homozygous and heterozygous PINK1 mutations: considerations for diagnosis and care of Parkinson's disease patients. *Mov Disord.* 2006; 21: 875-9.
 - 105) Hedrich K, Hagenah J, Djarmati A, et al. Clinical spectrum of homozygous and heterozygous PINK1 mutations in a large German family with Parkinson disease: role of a single hit? *Arch Neurol.* 2006; 63: 833-8.
 - 106) Criscuolo C, Volpe G, De Rosa A, et al. PINK1 homozygous W437X mutation in a patient with apparent dominant transmission of parkinsonism. *Mov Disord.* 2006; 21: 1265-7.
 - 107) Khan NL, Valente EM, Bentivoglio AR, et al. Clinical and subclinical dopaminergic dysfunction in PARK6-linked parkinsonism: an 18F-dopa PET study. *Ann Neurol.* 2002; 52: 849-53.
 - 108) Bonifati V, Rohe CF, Breedveld GJ, et al. Early-onset parkinsonism associated with PINK1 mutations: frequency, genotypes, and phenotypes. *Neurology.* 2005; 65: 87-95.

- 109) Gandhi S, Muqit MM, Stanyer L, et al. PINK1 protein in normal human brain and Parkinson's disease. *Brain*. 2006; 129: 1720-31.
- 110) Park J, Lee SB, Lee S, et al. Mitochondrial dysfunction in *Drosophila* PINK1 mutants is complemented by parkin. *Nature*. 2006; 441: 1157-61.
- 111) Clark IE, Dodson MW, Jiang C, et al. *Drosophila* pink1 is required for mitochondrial function and interacts genetically with parkin. *Nature*. 2006; 441: 1162-6.
- 112) 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.
- 113) Bender A, Krishnan KJ, Morris CM, et al. High levels of mitochondrial DNA deletions in substantia nigra neurons in aging and Parkinson disease. *Nat Genet*. 2006; 38: 515-7.
- 114) Abou-Sleiman P, Healy D, Quinn N, et al. The role of pathogenic DJ-1 mutations in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2003; 54: 283-6.
- 115) Hague S, Rogaeva E, Hernandez D, et al. Early-onset Parkinson's disease caused by a compound heterozygous DJ-1 mutation. *Ann Neurol*. 2003; 54: 271-4.
- 116) Djarmati A, Hedrich K, Svetel M, et al. Detection of Parkin (PARK2) and DJ1 (PARK7) Mutations in Early-Onset Parkinson Disease: Parkin Mutation Frequency Depends on Ethnic Origin of Patients. *Hum Mutat*. 2004; 23: 525.
- 117) Tomiyama H, Li Y, Yoshino H, et al. Mutation analysis for DJ-1 in sporadic and familial parkinsonism: screening strategy in parkinsonism. *Neurosci Lett*. 2009; 455: 159-61.
- 118) Nagakubo D, Taira T, Kitaura H, et al. DJ-1, a novel oncogene which transforms mouse NIH3T3 cells in cooperation with ras. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997; 231: 509-13.
- 119) Canet-Aviles RM, Wilson MA, Miller DW, et al. The Parkinson's disease protein DJ-1 is neuroprotective due to cysteine-sulfinic acid-driven mitochondrial localization. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101: 9103-8.
- 120) 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.
- 121) Najim al-Din AS, Wriekat A, Mubaidin A, et al. Pallido-pyramidal degeneration, supranuclear upgaze paresis and dementia: Kufor-Rakeb syndrome. *Acta Neurol Scand*. 1994; 89: 347-52.
- 122) Williams DR, Hadeed A, al-Din AS, et al. Kufor Rakeb disease: autosomal recessive, levodopa-responsive parkinsonism with pyramidal degeneration, supranuclear gaze palsy, and dementia. *Mov Disord*. 2005; 20: 1264-71.
- 123) Di Fonzo, Chien HF, Socal M, et al. ATP13A2 missense mutations in juvenile parkinsonism and young onset Parkinson disease. *Neurology*. 2007; 68: 1557-62.
- 124) Ning YP, Kanai K, Tomiyama H, et al. PARK9-linked parkinsonism in Eastern Asia: mutation detection in ATP13A2 and clinical phenotype. *Neurology*. 2008; 7: 1491-3.
- 125) Kohno S, Shirakawa K, Ouchi Y, et al. Dopaminergic neuronal dysfunction associated with parkinsonism in both a Gaucher disease patient and a carrier. *J Neurol Sci*. 2007; 252: 181-4.
- 126) Kanai K, Asahina M, Arai K, et al. Preserved cardiac (123) I-MIBG uptake and lack of severe autonomic dysfunction in a PARK9 patient. *Mov Disord*. 2009; 24: 1403-4.
- 127) Goker-Alpan O, Giasson BI, Eblan MJ, et al. Glucocerebrosidase mutations are an important risk factor for Lewy body disorders. *Neurology*. 2006; 67: 908-10.
- 128) Meredith GE, Totterdell S, Petroske E, et al. Lysosomal malfunction accompanies alpha-synuclein aggregation in a progressive mouse model of Parkinson's disease. *Brain Res*. 2002; 956: 156-65.
- 129) Ross OA, Wu YR, Lee MC, et al. Analysis of Lrrk2 R1628P as a risk factor for Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2008; 64: 88-92.
- 130) Paisan-Ruiz C, Bhatia KP, Li A, et al. Characterization of PLA2G6 as a locus for dystonia-parkinsonism. *Ann Neurol*. 2009; 65: 19-23.