

201128019A

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・テーラーメイド研究

平成23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24(2012)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 -----	7
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 -----	10
順天堂大学医学部脳神経内科	服部 信孝
3. パーキンソン病の病型分類に関する研究	
非運動症状による分類の可能性について -----	16
国立精神・神経医療研究センター病院	村田 美穂
4. 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 -----	20
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 -----	21
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	29

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

パーキンソン病の、エクソンに存在する Rare ながら強い遺伝子リスクを発見するため、候補遺伝子のエクソンのサンガーシークエンスによる関連解析をおこなった。脂質代謝カスケードの遺伝子、および、パーキンソニズムを部分症として示す疾患の遺伝子、の原因変異についてサンガーシークエンスで検討したが、有意な関連を示す結果を得なかった。強い Rare Variant リスクは、家系に濃縮されていると思われるので、多発家系について、次世代シーケンサーによるエクソームシークエンス（全エクソン塩基配列の解読）を行う必要がある。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 家系でこれらの遺伝子の解析を行っており、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。PD 疾患感受性遺伝子の検索で PD の多様性の機序を解明する手段として、うつ、RBD, 嗅覚障害など先行しうる症状および、姿勢異常、衝動性障害はよい指標となると考えた。パーキンソン病における姿勢異常と薬剤の関連は明確でないが、明らかに薬剤誘発例が存在しているので、薬理作用の検討や遺伝的背景等を含めての調査が必要である。

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・神経センター病院・部長
山本 光利 香川県立中央病院神経内科・主任部長

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。

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

①候補遺伝子リシーケンスによるパーキンソン病の Rare Variant リスク探索 (戸田)メンデル遺伝病である、脂質代謝異常症 (GM1-gangliosidosis, Tay Sacks 病, Sandhoff 病, Fabry 病, Metachromatic leukodystrophy, Krabbe 病, Niemann-Pick 病, Adrenoleukodystrophy) と、パーキンソニズムを示す疾患 (Wilson 病, Creutzfeldt-Jacob 病, FTDP-17, Hallervorden-Spatz 病, Choreacanthocytosis) の原因遺伝子について、文献、HGMD データベース、および dbSNP データベースを参考に、各疾患の患者における頻度の高い変異を含む 34 個のエクソンと、これらに含まれる 714 個の既知の病原変異および多型を抽出した。

これらのエクソンおよび変異・多型に関して、PD 患者 541 例 (孤発性発症 500 例, 家族性発症 41 家系 41 例) の遺伝子をリシーケンスした。シーケンスには、3730xL (ABI 社) を用い、標準的なゲノムシーケンスを行った。シーケンスデータからの変異・多型情報の抽出には、Variant Reporter ソフトウェア version1.1 (ABI 社) を用いた。さらに、PD 群で検出された変異や多型に関して、dbSNP のアレル頻度情

報やアミノ酸変化等を考慮し、対照群での検討が必要と判断された変異・多型に関しては、対照群 500 検体でのリシーケンスを行い、PD 群と対照群間について χ^2 検定を行った。

PD 群でのリシーケンスの成功率は、平均 94% (80-98) であった。PD 患者 541 検体のリシーケンスで、下記の 7 つの遺伝子 (表 2)、*HEXB* (rs28942073/CM952224, アレル頻度 0.00754), *GLA* (CM920310, 0.00760; CM940850, 0.00127), *ARSA* (CM940112, 0.00100), *GALC* (CM970569, 0.00533), *ATP7B* (rs7325983, 0.02201), *PRNP* (rs1799990/CM890104, 0.02935; CM930660, 0.00115; rs1800014/CM984155, 0.05059), *MAPT* (rs11568305, 0.01547; rs63751395, 0.00407) において、PD 群で既知の変異および多型が検出された。一方、残りの 6 つの遺伝子、*GLB1*, *HEXA*, *NPC1*, *ABCD1*, *PANK2*, *CHAC* では、検出されなかった。

CM940112 は、検出された既知の変異および多型がわずか 1 つであったので、これ以上検討しなかった。rs7325983 は、PD 群のアレル頻度と dbSNP に公表されている一般日本人のアレル頻度 (0.022) の間に、有意差が認められなかった ($P=0.990$)。rs11568305 および rs63751395 は、同義置換であったので、病原性は低いと考えた。

②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。

③パーキンソン病の病型分類に関する研究非運動症状による分類の可能性について (村田)

1) PD 発症前より存在する症状による分類
RBD、うつ、嗅覚障害はいずれも PD 発症前から存在しうることがしられ、発症機序に関連する可能性がある。

外来通院 PD 患者 302 人の質問紙による調査では、ESS (Epworth Sleep Score) >11 以上の過眠は 34.6%, RBDSQ >6 以上の RBD ありとの判定は 38.9%, SDS >50 以上の鬱は 26.3%であった。BDI-II では経度鬱以上が 46%, 中等度以上が 21%, 高度が 6%で、HADS では疑いが 14%, 確実が 35%であった。HADS は下位概念として抑うつと不安に分けて評価することができることが特徴であるが、PD のうち、症状変動である wearing-off 現象が出現している患者では優位に不安が高いことが明らかになった。

2) 比較的薬剤効果の少ない症状による分類
姿勢異常 (腰曲り)

PD における姿勢異常は PD の症状そのものとも考えられるが、rigidity, akinesia, tremor などが薬物で十分に改善しても著明な前屈姿勢などの異常姿勢が患者の ADL, QOL を大きく阻害していることがしばしばある。しかもそれらの症状は仰臥位ではほぼ消失する可逆性のものである。姿勢特異的に出現し、しかも感覚トリック様の兆候も認め、姿勢ジストニアの一種ともいえる。PD では特に若年発症ではジストニアが症状の全面に出る場合もあり、中年以降発症で通常の治療をしてなお、姿勢異常が前面に出る症例は一つの病型を呈するとして分類可能と考えられる。外来患者での写真による評価では約 10%に姿勢異常を認めた。

姿勢異常には屈曲の部位と方向により前屈型 (上腹部型、腰部型) 側屈型、側方偏倚型の 4 種類に分類可能で、それぞれの責任筋の同定と治療法の開発を進めている。

衝動性障害 (ICD)

比較的若年発症の患者では病的賭博や病的買い物などの衝動性障害が治療上の大きな問題になっている。PD 患者の約 10%程度の頻度とされている。我々の検討では、衝動性障害を呈する PD 患者では NIRS (近赤外線光トポグラフィ) でうつ病パターンを示しており、うつの先行と発症年齢である程度衝動性障害の発症予測が可能である可能性がある。

衝動性障害のスクリーニング質問紙である QUIP (Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's disease) の日本語版を作成し、現在妥当性の検証を進めている。

④パーキンソン病治脊柱異常とドパミン受容体刺激薬との関連 (山本)

当施設における同意の得られたパーキンソン病患者全例において臨床背景、パーキンソン病重症度の評価、姿勢異常の評価、AOL の状態、姿勢異常例では CT 等の画像検査、骨代謝関連メーカーの検索も併せて実施した。対象となったパーキンソン病患者数は 224 例であった。生活上支障となる程度の姿勢異常を示した患者は約 15%であり、重症ほど割合は増加した。また脊椎の圧迫骨折が危険因子としてあげられた。薬剤による誘発、悪化例が 3 例認められた。3 例とも薬剤中止により回復した。

(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

本研究で検討した 714 個の変異および多型においては、アレル頻度に患者対照間で有意差を認めず、PD リスクは検出されなかった。このことは、本研究の 13 遺伝子が、PD リスクではないことを示唆しているのかもしれない。しかし一方で、本研究においては、既知の変異および多型のみしか検討できておらず、これら遺伝子における全く新規の変異が PD リスクとなっている可能性は否定できない。脂質代謝異常症のカスケードに関わる遺伝子群にリスクが検出されなかったことは、*GBA* の PD リスクが、脂質代謝カスケードの異常に起因するのではなく、*GBA* の変異による活性低下がもたらすグルコシルセラミドの蓄積こそが、PD リスクの原因であるとする最近の報告 (Mazzulli JR, *Cell* 146, 2011) と整合しているといえる。

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おり、他の家系での変異解析を進めている。その結果、多種類の変異、多型解析結果に基づき PD を遺伝学的に分類することが可能となり、薬効も含めた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。

発症機序にかかわる因子として、PD の発症に先行する症状の有無について評価し、これと SNP との関連を検索することは PD の多様性の機序を考えるうえで極めて有用である。今回選定した、RBD、うつ、嗅覚障害は PD に先行しうる症候として知られているがいずれも PD 発症後に気づかれる症例も少なくないことも知られている。PD 発症前から存在する症例と PD 発症後に初めて出現する症例は発症機序が異なる

可能性もある。以上より、これらの症候については、①病歴上 PD 発症前に存在。②PD 発症後 5 年以内に存在、③PD 発症 5 年以上経過しても存在しない、の 3 種類に分類して検討すべきと考えられた。

比較的薬剤効果の少ない症候は、それぞれ 10%程度の有病率であった。しかし、PD の有病率を考慮すると十分評価検討に耐えうる人数と考えている。むしろ症状は注意してみればわかりやすいものであること、姿勢異常についてはジストニアとの関連が、ICD については、DP 以外の病的賭博や、薬物中毒の感受性遺伝子との関連が興味深いと考えられた。

パーキンソン病での姿勢異常は生活に支障を来す程度の患者は 15%程度であった。しかし、患者の QOL にどの程度影響を及ぼしているかは今後の解析に待たねばならない。

E. 結論

脂質代謝カスケードの遺伝子、および、パーキンソニズムを部分症として示す疾患の遺伝子、の原因変異についてサンガーシーケンスで検討したが、有意な関連を示す結果を得なかった。強い Rare Variant リスクは、家系に濃縮されていると思われるので、多発家系について、次世代シーケンサーによるエクソームシーケンス（全エクソン塩基配列の解読）を行う必要がある。

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 家系でこれらの遺伝子の解析を行っており、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。

PD 疾患感受性遺伝子の検索で PD の多様性の機序を解明する手段として、うつ、RBD、嗅覚障害など先行しうる症状および、姿勢異常、衝動

性障害はよい指標となると考えた。

パーキンソン病における姿勢異常と薬剤の関連は明確でないが、明らかに薬剤誘発例が存在しているので、薬理作用の検討や遺伝的背景等を含めての調査が必要である。

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

(予定を含む。)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

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

パーキンソン病の、エクソンに存在する Rare ながら強い遺伝子リスクを発見するため、候補遺伝子のエクソンのサンガーシーケンスによる関連解析をおこなった。脂質代謝カスケードの遺伝子、および、パーキンソニズムを部分症として示す疾患の遺伝子、の原因変異についてサンガーシーケンスで検討したが、有意な関連を示す結果を得なかった。強い Rare Variant リスクは、家系に濃縮されていると思われるので、多発家系について、次世代シーケンサーによるエクソームシーケンス（全エクソン塩基配列の解読）を行う必要がある。

A. 研究目的

パーキンソン病 (PD) 患者の 90%以上は孤発性発症であるが、10%は家族性に発症する。家族性 PD 遺伝子としては、少なくとも 6 つの遺伝子が見ついている。孤発性 PD のリスク遺伝子 (感受性遺伝子) は、*α-synuclein*, *LRRK2*, *PARK16*, *BST1*, *Tau*, *GBA* など確立されているが、これだけでは本症の遺伝背景は説明できず、まだ未知の PD 遺伝子が存在する。

脂質代謝異常症の 1 つである Gaucher 病 (常染色体劣性遺伝性) 家系内に PD 患者が多いことから、ユダヤ人の PD 患者で、Gaucher 病遺伝子 *GBA* の変異の

ヘテロ保因者が有意に多く、*GBA* が PD のリスク遺伝子となることが報告された。また、Gaucher 病患者での PD 症状 (パーキンソニズム) が確認されている。そこで、本研究において、他の脂質代謝異常症やパーキンソニズムを部分症状としてきたす疾患の原因遺伝子が、PD のリスク遺伝子となるかを検討した。

B. 研究方法

メンデル遺伝病である、脂質代謝異常症 (GM1-gangliosidosis, Tay Sacks 病, Sandhoff 病,

表1.PD発症の疾患リスクとなるか検討した遺伝子およびエクソン

疾患	遺伝子名	検索したエクソン	病原アレルのカバー率*
脂質代謝異常症			
GM1-gangliosidosis	<i>GLB1</i>	2 (10)	48
Tay-Sacks	<i>HEXA</i>	6 (10)	85
Sandhoff	<i>HEXB</i>	7 (2), 11 (6), 13 (5)	29**
Fabry	<i>GLA</i>	1 (40), 2 (37), 3 (49), 4 (13), 5 (50), 6 (58), 7 (46)	82
Matachromatic leukodystrophy	<i>ARSA</i>	2 (5), 4 (12), 8 (15)	61
Krabbe	<i>GALC</i>	2 (5), 7 (7), 8 (7), 16 (2), 17 (5)	69
Niemann-Pick	<i>NPC1</i>	9 (11)	40
Adrenoleukodystrophy	<i>ABCD1</i>	1 (118), 5 (4)	39
パーキンソニズムを部分症状としてもつ疾患			
Wilson	<i>ATP7B</i>	8 (36), 13 (29)	60
Creutzfeldt-Jacob	<i>PRNP</i>	2 (58)	100
FTDP-17	<i>MAPT</i>	1 (5), 9 (11), 10 (19), 11 (4), 12 (9), 13 (5)	100**
Hallervorden-Spatz	<i>PANK2</i>	2 (25), 3 (17), 6 (5)	91**
Choreacanthocytosis	<i>CHAC</i>	34 (2), 37 (4)	31

カッコ内は、HGMDおよびdbSNPに記載されている変異および多型の数をしめす

* 各疾患患者において、検索したエクソンの変異に含まれる病原変異の割合をしめす

** 非日本人の病原変異の頻度データを参照

表2. リシーケンスによって検出された病原変異および多型

疾患	遺伝子	エクソン	dbSNP・HGMD No	種類	パーキンソン病群			対照群			P値
					変異・多型の アレルカウント	全アレル カウント	変異・多型の アレル頻度	変異・多型の アレルカウント	全アレル カウント	変異・多型の アレル頻度	
Sandhoff	<i>HEXB</i>	11	rs28942073/CM952224	Pro417Leu	7	928	0.00754	7	888	0.00788	0.934
Fabry	<i>GLA</i>	2	CM920310 CM940850	Glu66Gln	6	789	0.00760	6	686	0.00875	0.808
				Arg112His	1	790	0.00127	0	663	0.00000	0.359
Metachromatic leukodystrophy	<i>ARSA</i>	8	CM940112	Thr409Ile	1	996	0.00100	-	-	-	-
Krabbe	<i>GALC</i>	16	CM970569	Leu618Ser	5	938	0.00533	12	958	0.01255	0.097
Wilson	<i>ATP7B</i>	13	rs7325983	junction	21	954	0.02201	-	-	-	0.990*
Creutzfeldt-Jacob	<i>PRNP</i>	2	rs1799990/CM890104 CM930660 rs1800014/CM984155	Met129Val	27	886	0.02935	10	646	0.01548	0.059
				Val180Ile	1	872	0.00115	2	784	0.00255	0.502
				Glu219Lys	43	850	0.05059	29	800	0.03625	0.154
FTDP-17	<i>MAPT</i>	9 10	rs11568305 rs63751395	synonymous	16	1034	0.01547	-	-	-	-
				synonymous	4	984	0.00407	-	-	-	-

* 対照群は、dbSNPに公表されている一般日本人集団のデータを参照し検定した

Fabry病, Metachromatic leukodystrophy, Krabbe病, Niemann-Pick病, Adrenoleukodystrophy) と、パーキンソニズムを示す疾患 (Wilson病, Creutzfeldt-Jacob病, FTDP-17, Hallervorden-Spatz病, Choreacanthocytosis) の原因遺伝子について、文献、HGMD データベース、および dbSNP データベースを参考に、各疾患の患者における頻度の高い変異を含む 34 個のエクソンと、これらに含まれる 714 個の既知の病原変異および多型を抽出した (表 1)。

これらのエクソンおよび変異・多型に関して、PD 患者 541 例 (孤発性発症 500 例, 家族性発症 41 家系 41 例) の遺伝子をリシーケンスした。シーケンスには、3730xL (ABI 社) を用い、標準的なゲノムシーケンスを行った。シーケンスデータからの変異・多型情報の抽出には、Variant Reporter ソフトウェア version1.1 (ABI 社) を用いた。さらに、PD 群で検出された変異や多型に関して、dbSNP のアレル頻度情報やアミノ酸変化等を考慮し、対照群での検討が必要と判断された変異・多型に関しては、対照群 500 検体でのリシーケンスを行い、PD 群と対照群間について χ^2 検定を行った。

なお、ヒト遺伝子解析については、倫理委員会の承認を得ており、プライバシーの保護、人権擁護上等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、文書でインフォームドコンセントの得られた試料を用い、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」等関係法令を遵守した。

C. 研究結果

PD 群でのリシーケンスの成功率は、平均 94% (80-98) であった。PD 患者 541 検体のリシーケンスで、下記の 7 つの遺伝子 (表 2), *HEXB* (rs28942073/CM952224, アレル頻度 0.00754), *GLA* (CM920310, 0.00760; CM940850, 0.00127), *ARSA* (CM940112, 0.00100), *GALC* (CM970569, 0.00533), *ATP7B* (rs7325983, 0.02201), *PRNP* (rs1799990/CM890104, 0.02935; CM930660, 0.00115; rs1800014/CM984155, 0.05059), *MAPT* (rs11568305, 0.01547; rs63751395, 0.00407) において、PD 群で既知の変異および多型が検出された。一方、残りの 6 つの遺伝子、*GLB1*, *HEXA*, *NPC1*, *ABCD1*, *PANK2*, *CHAC* では、検出されなかった。

CM940112 は、検出された既知の変異および多型がわずか 1 つであったので、これ以上検討しなかった。rs7325983 は、PD 群のアレル頻度と dbSNP に公表されている一般日本人のアレル頻度 (0.022) の間に、有意差が認められなかった ($P = 0.990$)。rs11568305 および rs63751395 は、同義置換であったので、病原性は低いと考えた。

そこで、これら以外の rs28942073/CM952224, CM920310, CM940850, CM970569, rs1799990/CM890104, CM930660, rs1800014/CM984155 について、対照群 500 検体をリシーケンスしたところ、対照群でのアレル頻度は、それぞれ 0.00788, 0.00875, 0.00000, 0.01255, 0.01548, 0.00255,

0.03625 であった。アレル頻度について、患者対照群間で統計学的検討を行ったところ、有意水準は、それぞれ、 $P=0.934$, 0.808 , 0.359 , 0.097 , 0.059 , 0.502 , 0.154 であった。

E. 結論

本研究で検討した 714 個の変異および多型においては、アレル頻度に患者対照間で有意差を認めず、PD リスクは検出されなかった。このことは、本研究の 13 遺伝子が、PD リスクではないことを示唆しているのかもしれない。しかし一方で、本研究においては、既知の変異および多型のみしか検討できておらず、これら遺伝子における全く新規の変異が PD リスクとなっている可能性は否定できない。脂質代謝異常症のカスケードに関わる遺伝子群にリスクが検出されなかったことは、*GBA* の PD リスクが、脂質代謝カスケードの異常に起因するのではなく、*GBA* の変異による活性低下がもたらすグルコシルセラミドの蓄積こそが、PD リスクの原因であるとする最近の報告 (Mazzulli JR, *Cell* 146, 2011) と整合しているといえる。

F. 研究発表

1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1 論文発表

・Taniguchi-Ikeda M et al, Pathogenic exon-trapping by SVA retrotransposon and rescue in Fukuyama muscular dystrophy. *Nature*

478:127-31, 2011

・Sharma M et al, Role of sepiapterin reductase gene at the PARK3 locus in Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 32:2108. e1-5, 2011

・Kuga A et al, Endoplasmic reticulum stress response in P104L mutant caveolin-3 transgenic mice. *Hum Mol Genet* 20:2975-83, 2011

・Chihara N et al, Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proc Natl Acad Sci* 108:3701-6.

・Sun H et al, Genetic and clinical analysis in a Chinese parkinsonism-predominant spinocerebellar ataxia type 2 family. *J Hum Genet* 56:330-4, 2011

・Kruger R et al, A large-scale genetic association study to evaluate the contribution of Omi/HtrA2 (PARK13) to Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 32:548. e9-548. e18, 2011

2. 学会発表

日本人類遺伝学会第 5 6 回大会

日本神経学会第 5 2 回総会

The American Society of Human Genetics 61th Annual Meeting

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。その結果により、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おり、他の家系での変異解析を進めている。

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・厚生省・経済省告示第 1 号）」を遵守し、それに準じた倫理委員会承認を得た。

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おり、他の家系での変異解析を進めている。その結果、多種類の変異、多型解析結果に基づき PD を遺伝学的に分類することが可能となり、薬効も含めた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 家系でこれらの遺伝子の解析を行っており、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

2011 年度

1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

- Amo, T., Sato, S., Saiki, S., Wolf, A. M., Toyomizu, M., Gautier, C. A., Shen, J., Ohta, S., & Hattori N. (2011). Mitochondrial membrane potential decrease caused by loss of PINK1 is not due to proton leak, but to respiratory chain defects. *Neurobiology of Disease*, *41*(1), 111-118.
- Hassin-Baer, S., Hattori N., Cohen, O. S., Massarwa, M., Israeli-Korn, S. D., & Inzelberg, R. (2011). Phenotype of the 202 Adenine Deletion in the parkin Gene: 40 Years of Follow-Up. *Movement Disorders*, *26*(4), 719-722.
- Hayashi, C., Funayama, M., Li, Y., Kamiya, K., Kawano, A., Suzuki, M., Hattori N., & Ikeda, K. (2011). Prevalence of GJB2 causing recessive profound non-syndromic deafness in Japanese children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, *75*(2), 211-214.
- Kamagata, K., Motoi, Y., Hori, M., Suzuki, M., Nakanishi, A., Shimoji, K., Kyougoku, S., Kuwatsuru, R., Sasai, K., Abe, O., Mizuno, Y., Aoki, S., & Hattori N. (2011). Posterior hypoperfusion in Parkinson's disease with and without dementia measured with arterial spin labeling MRI. *J Magn Reson Imaging*, *33*(4), 803-807.
- Kambe, T., Motoi, Y., Inoue, R., Kojima, N., Tada, N., Kimura, T., Sahara, N., Yamashita, S., Mizoroki, T., Takashima, A., Shimada, K., Ishiguro, K., Mizuma, H., Onoe, H., Mizuno, Y., & Hattori N. (2011). Differential regional distribution of phosphorylated tau and synapse loss in the nucleus accumbens in tauopathy model mice. *Neurobiol Dis*, *42*(3), 404-414.
- Kawajiri, S., Saiki, S., Sato, S., & Hattori N. (2011). Genetic mutations and functions of PINK1. *Trends Pharmacol Sci*, *32*(10), 573-580.
- Kawanabe, T., Tanaka, R., Sakaguchi, Y., Akiyama, O., Shimura, H., Yasumoto, Y., Ito, M., Hattori N., & Tanaka, S. (2011). Posterior reversible encephalopathy syndrome complicating intracranial hemorrhage after phenylpropanolamine exposure. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, *51*(8), 582-585.
- Kruger, R., Sharma, M., Riess, O., Gasser, T., Van Broeckhoven, C., Theuns, J., Aasly, J., Annesi, G., Bentivoglio, A. R., Brice, A., Djarmati, A., Elbaz, A., Farrer, M., Ferrarese, C., Gibson, J. M., Hadjigeorgiou, G. M., Hattori N., Ioannidis, J. P. A., Jasinska-Myga, B., Klein, C., Lambert, J. C., Lesage, S., Lin, J. J., Lynch, T., Mellick, G. D., de Nigris, F., Opala, G., Prigione, A., Quattrone, A., Ross, O. A., Satake, W., Silburn, P. A., Tan, E. K., Toda, T., Tomiyama H., Wirdefeldt, K., Wszolek, Z., Xiromerisiou, G., Maraganore, D. M., & Parkinson's, G. E. (2011). A large-scale genetic association study to evaluate the contribution of Omi/HtrA2 (PARK13) to Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, *32*(3).
- Miyamoto, N., Tanaka, Y., Ueno, Y., Kawamura,

- M., Shimada, Y., Tanaka, R., Hattori N., & Urabe, T. (2011). Demographic, Clinical, and Radiologic Predictors of Neurologic Deterioration in Patients with Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*.
- Morita, A., Okuma, Y., Kamei, S., Yoshii, F., Yamamoto, T., Hashimoto, S., Utsumi, H., Hatano, T., Hattori N., Matsumura, M., Takahashi, K., Nogawa, S., Watanabe, Y., Miyamoto, T., Miyamoto, M., & Hirata, K. (2011). Pramipexole reduces the prevalence of fatigue in patients with Parkinson's disease. *Intern Med*, *50*(19), 2163-2168.
- Noda, K., Fukae, J., Fujishima, K., Mori, K., Urabe, T., Hattori N., & Okuma, Y. (2011). Reversible cerebral vasoconstriction syndrome presenting as subarachnoid hemorrhage, reversible posterior leukoencephalopathy, and cerebral infarction. *Intern Med*, *50*(11), 1227-1233.
- Ogaki, K., Motoi, Y., Li, Y. Z., Tomiyama H., Shimizu, N., Takanashi, M., Nakanishi, A., Yokoyama, K., & Hattori N. (2011). Visual Grasping in Frontotemporal Dementia and Parkinsonism Linked to Chromosome 17 (Microtubule-Associated with Protein Tau): A Comparison of N-Isopropyl-p-[(123)I]-iodoamphetamine Brain Perfusion Single Photon Emission Computed Tomography Analysis with Progressive Supranuclear Palsy. *Movement Disorders*, *26*(3), 561-563.
- Oizumi, H., Tanaka, R., Shimura, H., Sasaki, K., Koike, H., Hattori N., & Tanaka, S. (2011). A case of cerebral embolism with metastatic chondrosarcoma in the left atrium. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, *20*(1), 79-81.
- Oyama, G., Shimo, Y., Natori, S., Nakajima, M., Ishii, H., Arai, H., & Hattori N. (2011). Acute effects of bilateral subthalamic stimulation on decision-making in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, *17*(3), 189-193.
- Ross, O. A., Soto-Ortolaza, A. I., Heckman, M. G., Aasly, J. O., Abahuni, N., Annesi, G., Bacon, J. A., Bardien, S., Bozi, M., Brice, A., Brighina, L., Van Broeckhoven, C., Carr, J., Chartier-Harlin, M. C., Dardiotis, E., Dickson, D. W., Diehl, N. N., Elbaz, A., Ferrarese, C., Ferraris, A., Fiske, B., Gibson, J. M., Gibson, R., Hadjigeorgiou, G. M., Hattori N., Ioannidis, J. P., Jasinska-Myga, B., Jeon, B. S., Kim, Y. J., Klein, C., Kruger, R., Kyratzi, E., Lesage, S., Lin, C. H., Lynch, T., Maraganore, D. M., Mellick, G. D., Mutez, E., Nilsson, C., Opala, G., Park, S. S., Puschmann, A., Quattrone, A., Sharma, M., Silburn, P. A., Sohn, Y. H., Stefanis, L., Tadic, V., Theuns, J., Tomiyama H., Uitti, R. J., Valente, E. M., van de Loo, S., Vassilatis, D. K., Vilarino-Guell, C., White, L. R., Wirdefeldt, K., Wszolek, Z. K., Wu, R. M., & Farrer, M. J. (2011). Association of LRRK2 exonic variants with susceptibility to Parkinson's disease: a case-control study. *Lancet Neurol*, *10*(10), 898-908.
- Saiki, S., Sasazawa, Y., Imamichi, Y., Kawajiri, S., Fujimaki, T., Tanida, I., Kobayashi, H., Sato, F., Sato, S., Ishikawa, K., Imoto, M., & Hattori N. (2011). Caffeine induces apoptosis by enhancement of autophagy via PI3K/Akt/mTOR/p70S6K inhibition. *Autophagy*, *7*(2), 176-187.

- Saiki, S., Sato, S., & Hattori N. (2011). Molecular pathogenesis of Parkinson's disease: update. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 83*(4), 430-436.
- Sato, S., & Hattori N. (2011). Genetic mutations and mitochondrial toxins shed new light on the pathogenesis of Parkinson's disease. *Parkinsons Dis, 2011*, 979231.
- Seki, N., Takahashi, Y., Tomiyama H., Rogaeva, E., Murayama, S., Mizuno, Y., Hattori N., Marras, C., Lang, A. E., George-Hyslop, P. S., Goto, J., & Tsuji, S. (2011). Comprehensive mutational analysis of LRRK2 reveals variants supporting association with autosomal dominant Parkinson's disease. *J Hum Genet, 56*(9), 671-675.
- Sharma, M., Maraganore, D. M., Ioannidis, J. P. A., Riess, O., Aasly, J. O., Annesi, G., Abahuni, N., Bentivoglio, A. R., Brice, A., Van Broeckhoven, C., Chartier-Harlin, M. C., Destee, A., Djarmati, A., Elbaz, A., Farrer, M., Ferrarese, C., Gibson, J. M., Gispert, S., Hattori N., Jasinska-Myga, B., Klein, C., Lesage, S., Lynch, T., Lichtner, P., Lambert, J. C., Lang, A. E., Mellick, G. D., De Nigris, F., Opala, G., Quattrone, A., Riva, C., Rogaeva, E., Ross, O. A., Satake, W., Silburn, P. A., Theuns, J., Toda, T., Tomiyama H., Uitti, R. J., Wirdefeldt, K., Wszolek, Z., Gasser, T., Kruger, R., & Parkinson's, G. E. (2011). Role of sepiapterin reductase gene at the PARK3 locus in Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging, 32*(11).
- Shimada, Y., Yoritaka, A., Tanaka, Y., Miyamoto, N., Ueno, Y., Hattori N., & Takao, U. (2011). Cerebral Infarction in a Young Man Using High-dose Anabolic Steroids. *J Stroke Cerebrovasc Dis.*
- Shimura, H., Tanaka, R., Urabe, T., Tanaka, S., & Hattori N. (2011). Art and Parkinson's disease: a dramatic change in an artist's style as an initial symptom. *J Neurol.*
- Takamatsu, Y., Shiotsuki, H., Kasai, S., Sato, S., Iwamura, T., Hattori N., & Ikeda, K. (2011). Enhanced Hyperthermia Induced by MDMA in Parkin Knockout Mice. *Current Neuropharmacology, 9*(1), 96-99.
- Takeichi, T., Takarada-lemata, M., Hashida, K., Sudo, H., Okuda, T., Kokame, K., Hatano, T., Takanashi, M., Funabe, S., Hattori N., Kitamura, O., Kitao, Y., & Hori, O. (2011). The effect of Ndr2 expression on astroglial activation. *Neurochemistry International, 59*(1), 21-27.
- Tanaka, R., Sasaki-Ikesawa, K., Shimura, H., Nishioka, K., Hattori N., & Tanaka, S. (2011). Methotrexate leukoencephalopathy mimics acute progressive stroke. *Journal of Neurology, 258*(11), 2083-2085.
- Teramoto, S., Miyamoto, N., Yatomi, K., Tanaka, Y., Oishi, H., Arai, H., Hattori N., & Urabe, T. (2011). Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, provides neuroprotection in mice transient focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab, 31*(8), 1696-1705.
- Tomiyama H., Yoshino, H., & Hattori N. (2011). Analysis of PLA2G6 in patients with frontotemporal type of dementia. *Parkinsonism & Related Disorders, 17*(6), 493-494.
- Tomiyama H., Yoshino, H., Ogaki, K., Li, L., Yamashita, C., Li, Y., Funayama, M., Sasaki, R., Kokubo, Y., Kuzuhara, S., &

- Hattori N. (2011). PLA2G6 variant in Parkinson's disease. *J Hum Genet*, 56(5), 401-403.
- Usami, Y., Hatano, T., Imai, S., Kubo, S., Sato, S., Saiki, S., Fujioka, Y., Ohba, Y., Sato, F., Funayama, M., Eguchi, H., Shiba, K., Ariga, H., Shen, J., & Hattori N. (2011). DJ-1 associates with synaptic membranes. *Neurobiol Dis*, 43(3), 651-662.
- Usui, C., Hatta, K., Doi, N., Kubo, S., Kamigaichi, R., Nakanishi, A., Nakamura, H., Hattori N., & Arai, H. (2011). Improvements in both psychosis and motor signs in Parkinson's disease, and changes in regional cerebral blood flow after electroconvulsive therapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35(7), 1704-1708.
- Yamashiro, K., Furuya, T., Noda, K., Urabe, T., Hattori N., & Okuma, Y. (2011a). Cerebral Infarction Developing in A Patient Without Cancer With A Markedly Elevated Level of Mucinous Tumor Marker. *J Stroke Cerebrovasc Dis*.
- Yamashiro, K., Furuya, T., Noda, K., Urabe, T., Hattori N., & Okuma, Y. (2011b). Convulsive movements in bilateral paramedian thalamic and midbrain infarction. *Case Rep Neurol*, 3(3), 289-293.
- Yamashiro, K., Mori, A., Shimada, Y., Furuya, T., Noda, K., Urabe, T., Hattori N., & Okuma, Y. (2011). Gradient Echo T2*-weighted Magnetic Resonance Imaging Revealing Cerebral Microbleeds in A Patient with Microscopic Polyangiitis Complicated by Cerebrovascular Disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis*.
- Yamashiro, K., Tanaka, R., Nishioka, K., Ueno, Y., Shimura, H., Okuma, Y., Hattori N., & Urabe, T. (2011). Cerebral Infarcts Associated with Adenomyosis Among Middle-aged Women. *J Stroke Cerebrovasc Dis*.
- Yasuda, T., Hayakawa, H., Nihira, T., Ren, Y. R., Nakata, Y., Nagai, M., Hattori N., Miyake, K., Takada, M., Shimada, T., Mizuno, Y., & Mochizuki, H. (2011). Parkin-Mediated Protection of Dopaminergic Neurons in a Chronic MPTP-Minipump Mouse Model of Parkinson Disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 70(8), 686-697.
- Yoritaka, A., Shimo, Y., Inoue, Y., Yoshino, H., & Hattori N. (2011). Nonmotor Symptoms in Patients with PARK2 Mutations. *Parkinsons Dis*, 2011, 473640.

2. 学会発表

- 服部信孝, 遺伝性パーキンソン病の共通分子基盤の解明, 仙台神経変性疾患検討会, 仙台, 平成 23 年 12 月 8 日
- 服部信孝, パーキンソン病, 第 38 回ヒューマンサイエンス総合研究セミナー 「難病創薬のビジネスモデルと可能性ー神経変性疾患を中心に」に係る講師の依頼について, 平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金 政策創薬総合研究事業, 立がん研究センター内 国際研究交流会館 (東京), 平成 23 年 10 月 3 日
- 服部信孝, Neurodegeneration-Prevention-Regeneration. Academic Session: Preventive and Translational Medicine - Perspectives for 21 Centuries. Joint Japanese - German Symposium. Juntendo University, 平成 23 年 9 月 27 日

服部信孝, 加齢と神経変性疾, ベーシックサイエンス企画シンポジウム 2, 「加齢性疾患とエピジェネティクス」, 第 11 回日本抗加齢医学会総会, 日国立京都国会館, 平成 23 年 5 月 27 日

服部信孝. 神経変性をどう考えるか? 病態理解に至る最近の進歩. シンポジウム 14 「若年性パーキンソン病の病態解明: インスリン開口機構からその病因に迫る」. 第 52 回日本神経学会学術大会. 名古屋国際会議場. 平成 23 年 5 月 19 日.

服部信孝. The Pathogenesis of Parkinson's Disease: A Hint of Insights from Monogenic Form of Parkinson's Disease. Quadricentennial Neuroscience Summit 2011, University of Santo Tomas, 平成 23

年 1 月 2 日. Philippines

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

パーキンソン病の病型分類に関する研究
非運動症状による分類の可能性について

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

PD 疾患感受性遺伝子の検索で PD の多様性の機序を解明する手段として、うつ、RBD、嗅覚障害など先行しうる症状および、姿勢異常、衝動性障害を指標として検討した。うつ、RBD はいずれも PD 患者の 30%程度に認めた。これらの症候は PD 発症後に初めて出現することもあるため、①病歴上 PD 発症前に存在、②PD 発症後 5 年以内に存在、③PD 発症 5 年以上経過しても存在しない、の 3 種類に分類して検討すべきと考えられた。姿勢異常、衝動性障害については、患者の 10%程度に認めた。ジストニアや PD が伴わない衝動性障害の感受性遺伝子との関連も考慮して検討を進めるべきと考えた。

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。このとき、臨床的になんらかの分類をし、遺伝子多型との関連を解析することで遺伝情報の意味づけがより明確になることがありうることは容易に想像される。我々はこれまでに、まず中心となる症状、経過からの分類を試みてきた。その結果、振戦主体型の一部はパーキンソン病ではなく、SWEDDs (Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit)に分類されること、眼球運動障害、前頭葉徴候などはなく数年以上にわたりすくみ現象が主体の症例は PSP の亜型であることなどが明らかになってきた。さらに、薬物効果を評価する場合に L-dopa の吸収の個体差が大きいことも分類を困難にする要因であることを明らかにしてきた。以上より、治療役が多数開発され、一定の効果をえられるが、細胞変性の指標となるバイマーカーが存在しないパーキンソン病における病型分類のためには、1) PD 発症前から存在することが知られている症状、2) 比較的できるだけ薬剤の影響を受けない症候であることが望ましいと考えた。以上より、それらに合致する病型分類

のための要因をあげ、評価を行った。

なお、ある程度細胞変性の指標となりうるドパミントランスポーター-SPECT は 2012 年末または 2013 年から使用可能となる見込みで、2013 年度はこれも指標の一つに加える予定である。

B.研究方法

1) PD 発症前より存在する症状による分類

RBD、うつ、嗅覚障害を選定し、RBD、うつについて、質問紙法(ESS, RBDSQJ, SDS, BDI-II, HADS)を用いて実態調査を行った。

2) 比較的薬剤効果の少ない症状による分類

姿勢異常（腰曲り）、衝動性障害(ICD)について分類、評価方法の検討を行った。ICD についてはスクリーニング質問票を日本語版作成を行った。

(倫理面への配慮)

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) PD 発症前より存在する症状による分類

RBD、うつ、嗅覚障害はいずれも PD 発症前から存在しうることがしられ、発症機序に関連する可能性がある。

外来通院 PD 患者 302 人の質問紙による調査では、ESS (Epworth Sleep Score) >11 以上の過眠は 34.6%, RBDSQ >6 以上の RBD ありとの判定は 38.9%, SDS >50 以上の鬱は 26.3%であった。

BDI-II では経度鬱以上が 46%, 中等度以上が 21%, 高度が 6%で、HADS では疑いが 14%, 確実が 35%であった。HADS は下位概念として抑うつと不安に分けて評価することができることが特徴であるが、PD のうち、症状変動である wearing-off 現象が出現している患者では優位に不安が高いことが明らかになった。

嗅覚障害については現在検討を進めている。

2) 比較的薬剤効果の少ない症状による分類

①姿勢異常 (腰曲り)

PD における姿勢異常は PD の症状そのものとも考えられるが、rigidity, akinesia, tremor などが薬物で十分に改善しても著明な前屈姿勢などの異常姿勢が患者の ADL, QOL を大きく阻害していることがしばしばある。しかもそれらの症状は仰臥位ではほぼ消失する可逆性のものである。姿勢特異的に出現し、しかも感覚トリック様の兆候も認め、姿勢ジストニアの一種ともいえる。PD では特に若年発症ではジストニアが症状の全面に出る場合もあり、中年以降発症で通常の治療をしながら、姿勢異常が前面に出る症例は一つの病型を呈するとして分類可能と考えられる。外来患者での写真による評価では約 10%に姿勢異常を認めた。姿勢異常には屈曲の部位と方向により前屈型 (上腹部型、腰部型) 側屈型、側方偏倚型の 4 種類に分類可能で、それぞれの責任筋の同定と治療法の開発を進めている。

②衝動性障害 (ICD)

比較的若年発症の患者では病的賭博や病的買い物などの衝動性障害が治療上の大きな問題になっている。PD 患者の約 10%程度の頻度とされている。我々の検討では、衝動性障害を呈する PD 患者では NIRS (近赤外線光トポグラフィー) でうつ病パターンを示しており、うつの先行と発症年

齢である程度衝動性障害の発症予測が可能である可能性がある。

衝動性障害のスクリーニング質問紙である QUIP (Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's disease) の日本語版を作成し、現在妥当性の検証を進めている。

D. 考察

発症機序にかかわる因子として、PD の発症に先行する症状の有無について評価し、これと SNP との関連を検索することは PD の多様性の機序を考えるうえで極めて有用である。今回選定した、RBD、うつ、嗅覚障害は PD に先行しうる症候として知られているがいずれも PD 発症後に気づかれる症例も少なくないことも知られている。PD 発症前から存在する症例と PD 発症後に初めて出現する症例は発症機序が異なる可能性もある。以上より、これらの症候については、①病歴上 PD 発症前に存在、②PD 発症後 5 年以内に存在、③PD 発症 5 年以上経過しても存在しない、の 3 種類に分類して検討すべきと考えられた。

患者数としては、どの時期かはともかくとして全患者数の 30%程度は存在するため、十分評価、分類に耐えられると考えられた。

比較的薬剤効果の少ない症候は、それぞれ 10%程度の有病率であった。しかし、PD の有病率を考慮すると十分評価検討に耐えうる人数と考えている。むしろ症状は注意してみればわかりやすいものであること、姿勢異常についてはジストニアとの関連が、ICD については、DP 以外の病的賭博や、薬物中毒の感受性遺伝子との関連が興味深いと考えられた。

E. 結論

PD 疾患感受性遺伝子の検索で PD の多様性の機序を解明する手段として、うつ、RBD、嗅覚障害など先行しうる症状および、姿勢異常、衝動性障害はよい指標となると考えた。