

ある。変異症例はレビー小体を認めたことも報告されており、鉄沈着とあわせパーキンソン病の病態との関連が興味深いところである。

## 2. エクソーム解析による新規原因遺伝子 VPS35 の同定

最近、メンデル遺伝型の新規原因遺伝子として *vacuolar protein sorting 35* (VPS35) 遺伝子が報告された。VPS35 は 16 番染色体上腕にある遺伝子でレトロマー複合体という細胞内輸送に関与している蛋白の一つである。この遺伝子変異はスイス人とオーストリア人の常染色体優性遺伝性パーキンソン病家系から見出された。臨床像は孤発性パーキンソン病と変わらず、50 歳前後発症で L-dopa 反応性のパーキンソニズムであった。この報告は全エクソーム解析 (エクソーム解析) という次世代シーケンサーを利用した方法で変異が見出されたという点で非常に重要である。これまでメンデル遺伝型の遺伝子を単離しようとする場合、家系内に患者が多数存在している多発家系を複数世代の検体を用いて連鎖解析の手法で解析する必要があったが、遺伝子解析技術が進み現在は理論的には親子または同胞発症者の 2 名の塩基配列の解析をすれば遺伝子を単離することが可能になった。この技術革新により、臨床医に遺伝子解析が非常に身近になってきているとともに、遺伝情報の扱いなど倫理的問題に対する臨床医の役割も大きくなってきている。

## 3. 感受性遺伝子—Common disease-common variant 仮説と common disease-multiple rare variant 仮説—

パーキンソン病は遺伝要因と環境要因が複雑に絡み合って発症する多因子疾患である。パーキンソン病のような頻度の高い疾患 (common disease) の遺伝要因を考えるにあたり、頻度の高い共通の遺伝子多型 (common variant) によるという common disease-common variant 仮説と、複数のまれな遺伝子多型 (rare variant) の組み合わせによるという common disease-multiple rare variant 仮説が考えられており、事実、多くの遺伝要因がそれぞれ単独または相互作用して発症に関与していることが示されてきている。遺伝

要因としての感受性遺伝子の知見のなかで特に注目すべきは、わが国の研究グループから発表された Satake らの報告と Mitsui らの報告である。Satake らは common variant を利用したゲノムワイド関連解析で *α-synuclein*, *LRRK2*, *bone marrow stromal cell antigen 1 (BST1)*, *PARK16* (遺伝子未同定) の関連を報告した。Mitsui らは *acid-β-glucosidase (GBA)* の rare variant が強い関連を示すことを報告した。これらの遺伝子群については欧米人において同様の結果が得られるものと、アジア人特有のものがあることがわかっている。遺伝子変異、多型については創始者効果などに基づく人種差があることが指摘されており、日本人やアジア人の大規模な集団でさらに研究を進めていくことが重要である。一般に rare variant は疾患に与える影響度が大きく、今後次世代シーケンサーなどを用いた解析で多くの遺伝的要因が同定され、病態解明から治療法の開発へとつながることが期待される。このような時代の流れ、研究の目覚ましい進歩のなかで、家族例のみならず孤発例も含めた症例の臨床的・遺伝学的知見を蓄積することで、病態解明・治療法の開発へと寄与していけるということからも、実地医家の果たす役割は大きいと思われる。

### ●遺伝子から蛋白へ

遺伝学的研究の成果からさまざまな分子がパーキンソン病に関与していることが明らかになり、それぞれの遺伝子産物 (= 蛋白質) の機能や病態生理が精力的に研究されてきている。近年は個々の蛋白の研究から複数の蛋白の機能的関連 (分子間相互作用) へと研究の中心が移行しつつある。言い換えれば「遺伝子変異」という原因と「パーキンソン病発症」という結果をつなぐブラックボックスが徐々に開かれてきつつある (図)。

#### 1. Parkin と PINK1 によるミトコンドリア品質管理

*Parkin* と *PINK1* はそれぞれ劣性遺伝性の若年性パーキンソニズムの原因遺伝子である。最近、この 2 つの分子がともにミトコンドリアの品質管

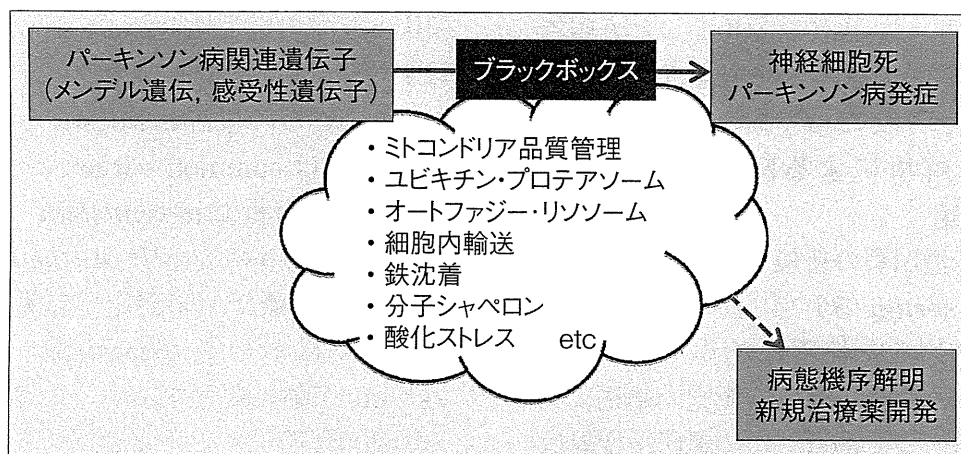


図 遺伝子研究から蛋白機能解析・病態機序解明の現状

理を行っていることが明らかになってきた。PINK1はその蛋白構造からミトコンドリアで働く酵素であることが予想されていたが、Parkinとミトコンドリアの関連は長年謎であった。しかしながらここ2~3年で急速に研究が進み、Parkinが機能不全に陥ったミトコンドリアを速やかに分解経路へと導くことがわかり、その経路のきっかけをPINK1が作っていることが明らかとなった。ParkinやPINK1に変異のある遺伝性パーキンソニズム患者ではこのような機能が失われているため、不要なミトコンドリアを処理できずに発症に至っていると考えられている。

麻薬の副産物であるMPTPの曝露によってパーキンソン様症状を呈することが報告され、これがミトコンドリア電子伝達系を阻害していることからパーキンソン病とミトコンドリアは密接な関係にあることが長年示唆されてきた。ParkinやPINK1のような遺伝学から見出された分子の研究によってその病態生理が裏打ちされた功績は大きい。ParkinやPINK1以外にもパーキンソン病患者脳において質的・量的変化のあるミトコンドリア関連蛋白が次々に報告されてきており、ミトコンドリアは新たなパーキンソン病治療標的として今後ますます注目を浴びていくことが予想される。

## 2. $\alpha$ -synuclein と GBA の関連

先述のように $\alpha$ -synucleinとGBAはパーキンソン病の感受性遺伝子として報告された。 $\alpha$ -syn-

ucleinはレビー小体の主要構成成分であり、GBAの遺伝子産物の $\beta$ -グルコシダーゼはリソソーム酵素である。GBAは両親から一つずつ受け継いだ遺伝子両方に変異があるとゴーシェ病を発症することが知られている。この2つの感受性遺伝子が互いに影響し合っていることがごく最近報告されている。ゴーシェ病やパーキンソン病患者でみつかっているGBAの変異体を培養細胞に導入したり、人工的に $\beta$ -グルコシダーゼの量を減少させると $\alpha$ -synucleinの蛋白量が増加し、結果的に $\alpha$ -synucleinの蓄積が促進される。また、 $\alpha$ -synuclein蛋白量の増加によって $\beta$ -グルコシダーゼの活性が抑制されるという負の連鎖が起こっていることがわかってきた。この $\alpha$ -synuclein蛋白量の増加はオートファジー誘導物質によって抑制され、さらに $\alpha$ -synucleinはリソソームプロテアーゼであるカテプシンDの基質であることから、オートファジー・リソソーム系と $\alpha$ -synucleinの量的恒常性の維持が密接に関係している可能性が高い。したがって、今後パーキンソン病の新薬としてオートファジー・リソソーム系を調節する化合物がターゲットとなる可能性がある。

## 3. 14-3-3 蛋白質とパーキンソン病関連分子

14-3-3蛋白質は脳に豊富に存在している多機能分子シャペロン様蛋白質ファミリーである。遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子産物である $\alpha$ -synuclein, Parkin, LRRK2はそれぞれ14-3-3

蛋白質と結合することが明らかになっている。14-3-3蛋白質はリン酸化された標的蛋白質に結合することが知られており、おそらくリン酸化-脱リン酸化を介した14-3-3蛋白質の結合と乖離が $\alpha$ -synuclein, Parkin, LRRK2の機能維持に重要な役割を演じていると考えられている。さらに14-3-3蛋白質はレビー小体に存在していることもわかっており、パーキンソン病をはじめとするレビー小体病にも14-3-3蛋白質が関与している可能性が高く、これらの疾患の病態生理の解明と創薬の重要分子の一つであるといえる。

まとめ

パーキンソン病の基礎研究についてできる限り最新の情報を紹介した。まだ十分に検証がなされていない知見もいくつかあり、すぐに日常診療に役立つことは少ないかもしれないが、目を見張るスピードでどんどん研究が進んでいるということ

を感じていただき、患者さんの希望の一助になる機会があれば幸いである。

参考文献

- 1) 辻 省次, 松田憲之, 江川斉宏, 他: 特集 パーキンソン病発症のメカニズム. BIO Clinica 26(8): 16-46, 2011
- 2) Vilarinho-Güell C, Wider C, Ross OA, et al.: VPS35 mutations in Parkinson disease. Am J Hum Genet 15: 162-167, 2011
- 3) Yoshino H, Tomiyama H, Tachibana N, et al.: Phenotypic spectrum of patients with PLA2G6 mutation and PARK14-linked parkinsonism. Neurology 12: 1356-1361, 2010
- 4) Mazzulli JR, Xu YH, Sun Y, et al.: Gaucher disease glucocerebrosidase and  $\alpha$ -synuclein form a bidirectional pathogenic loop in synucleinopathies. Cell 146: 37-52, 2011
- 5) Nichols RJ, Dzamko N, Morrice NA, et al.: 14-3-3 binding to LRRK2 is disrupted by multiple Parkinson's disease-associated mutations and regulates cytoplasmic localization. Biochem J 430: 393-404, 2010

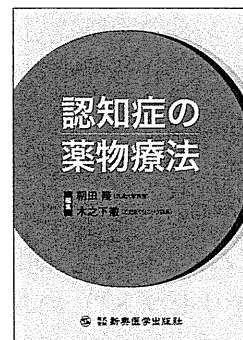
# 認知症の薬物療法

編著

朝田 隆 (筑波大学教授)  
木之下徹 (こだまクリニック院長)

認知症の治療にあたる医師は何を求めますでしょうか？ なにより個々の薬の特性を知って、目の前の患者さんの病態・症状に最も望ましいと考えられる薬剤を選びたい。特性とは具体的に、適応となるADの重症度でしょう。これは4種類の薬剤ごとに少しずつ異なります。臨床家には認知機能ばかりでなく、精神症状や行動異常(BPSD)や日常生活動作(ADL)へ目配りも求められます。ですから最も知りたいのは、これらへの薬剤の効果個性、平たく言うとそれぞれが得意とする標的症候ではないでしょうか。それもできればエビデンスベースという保証付きで。

本書はこのような立場を基本として、しかも各筆者が、自分が臨床の場で使うつもりになって、「すぐに役立つ」をモットーに作成されました。必ずや臨床現場で読者の皆様のお役にたつと信じています。どうぞ本書をお手に取られて、日々の認知症診療にお役立てください。



B6判 119頁  
定価2,625円  
(本体2,500円+税5%)  
ISBN978-4-88002-173-7



株式会社 新興医学出版社  
〒113-0033 東京都文京区本郷6-26-8

TEL. 03-3816-2853 FAX. 03-3816-2895  
http://www.shinkoh-igaku.jp  
e-mail: info@shinkoh-igaku.jp



富山 弘幸 (とみやま ひろゆき)  
1994年浜松医科大学医学部卒業, 浜松医科大学医学部第一内科。2008年順天堂大学医学部 脳神経内科 助教。'11年順天堂大学医学部 脳神経内科/神経変性疾患病態治療探索講座 (兼任) 准教授。研究テーマ: 神経疾患の分子遺伝学

Key Words: Perry syndrome, familial parkinsonism, *DCTN1*, TDP-43 proteinopathy, amyotrophic lateral sclerosis (ALS)

# Perry症候群と *DCTN1*遺伝子変異

Perry syndrome and *DCTN1* mutations

富山 弘幸

順天堂大学脳神経内科, 順天堂大学神経変性疾患病態治療探索講座

### ■ Abstract ■

Perry (ペリー) 症候群はパーキンソニズム, うつ, 体重減少, 低換気をきたし, 5-10年以内に急激に進行し突然死に至ることも多い, 予後不良の稀な遺伝性疾患である。これまでの報告では30-40歳代の比較的若年で発症することが多く, 浸透率が高い常染色体優性遺伝性疾患と考えられている。日本の家系も含み, 2009年に*DCTN1* (ダイナクチン1) が原因遺伝子であると報告された。これまで5つのミスセンス変異が報告され, 本邦では4家系, 世界で10家系が遺伝子診断により確定されており, 患者の報告が少しずつ増えてきているが, 世界でもまだ稀な疾患といえる。日本においても患者の実態, 地域特異性, 有病率等疫学的知見には乏しいが, 九州地方に複数家系が存在することがわかってきている。本疾患を鑑別せず遺伝子解析をしない場合, 非典型的パーキンソニズムやパーキンソン病 (PD) の診断で患者が見逃される可能性がある。

Perry症候群は低換気を呈するとともにTDP-43の蓄積を示し, *DCTN1*変異はTDP-43プロテノパチーとしての筋萎縮性側索硬化症 (ALS) を引き起こすことも知られている。したがってPerry症候群は, 稀で特殊と考えられている疾患から, 広くPDやALSなどの主要な神経変性疾患の根本的な病態解明の橋渡しとなる可能性をもつ極めて重要な位置付けにある疾患といえ, 国際的な臨床診断基準の確立, 遺伝子解析にも基づく疫学調査から, 今後の研究が広がっていくことが期待される。

### ■ Perryらによる疾患の報告から原因遺伝子同定まで

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, 急激な体重減少, 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た<sup>1)</sup>。その後, 本疾患はPerry症候群と呼ばれるようになり, 福岡大学の坪井教授らによ

り日本の家系でも報告された<sup>2)</sup>。福岡大学とMayo Clinicのグループの国際共同研究の結果, 2009年に*DCTN1* (ダイナクチン1) が原因遺伝子として報告された<sup>3)</sup>。そのため, 本疾患において日本人の果たしている役割は多大であるといえる。

### ■ 遺伝子変異

*DCTN1*は, 32のエクソンと1,278のアミノ酸からなる比較的大きな遺伝子であり, その遺伝子解析が本疾患の診断において重要である。これまで, ALSでみつかったp.G59Sの他に<sup>4)</sup>, 世界のp.Q74P, p.T72P, p.G71A, p.G71E, p.G71Rの5つの病的変異は全てCAP-Glyドメインにあり, exon 2の狭い領域に存在している<sup>3), 5), 6)</sup> (図)。G71A変異は複数の家系で報告され, 共通祖先による創始者効果の可能性もある。家族内で世代間発症があり, 浸透率が高い常染色体優性遺伝性疾患と考えられている<sup>3)</sup>。

欧米でパーキンソン病 (PD), 筋萎縮性側索硬化症 (ALS), 前頭側頭葉型認知症例について大規模な*DCTN1*全exon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でも, またexon 2以外においても*DCTN1*変異は稀と考えられてきている<sup>7)</sup>。

### ■ 遺伝子解析に基づく疫学

原因遺伝子*DCTN1*の同定後, 世界で遺伝子診断により確定されたのは10家系で, 白人で5家系, ハワイ日系人で1家系 (Prof. Wszolekとのpersonal

■ Hiroyuki Tomiyama

Department of Neurology, Department of Neuroscience for Neurodegenerative Disorders, Juntendo University School of Medicine

communication), 日本人で4家系が同定されてきている<sup>3, 5, 6)</sup>。変異解析結果から地域差, 共通祖先の存在の可能性も考えられてきている。本疾患の疫学的分布や頻度は未だ明らかでないが, 本邦では西日本に複数の家系を認めており, まだまだ日本人でも患者家系が隠れている可能性があり今後大規模な疫学調査の結果が待たれる。

#### ■臨床像・検査所見と遺伝子変異

これまでの症例からは, パーキンソニズム(振戦, 無動, 筋強剛, 姿勢反射障害), うつ, 体重減少, 低換気が主症状であると報告されている。30-40歳代に運動障害やうつで初発し, 急激な体重減少を伴い, 運動障害の進行とともに夜間の無呼吸, 呼吸不全を併発することが多く, 全経過は5-10年くらいのことが多い<sup>3, 5, 6)</sup>。認知症は伴いにくく, 呼吸補助, 人工呼吸器管理で生命予後の改善が期待できる。L-ドーパにより長期に渡りパーキンソニズムの改善が得られることから, 若年発症の家族性atypical parkinsonismのみでなく, PDと診断した症例の中にもPerry症候群が隠れている可能性があり, 突然の呼吸不全に対する治療の観点からもPDとの鑑別が大きな問題となる。したがって遺伝子診断の後, 中枢性低換気をきたす前に, ALSのように病名告知, 人工呼吸管理の適応の選択について検討していく必要があると思われる。しかしながら一方, 現時点で若年発症の予後不良の疾患であり, 浸透率も比較的高いことが想定され, 遺伝子診断の適応, 説明と同意, 病名告知においても難しい問題が伴う。

呼吸障害の観点からはALSと類似している部分があるが, 運動ニューロン徴候(深部腱反射亢進, 病的反射, 筋萎縮, 線維束攣縮など)は明らかでなく, 筋電図は正常のことが多い。頭部CT, MRIは基本的には正常で, MIBG心筋シンチで取り込みの低下を認める症例も多い<sup>5, 6)</sup>。起立性低血圧など自律神経障害, 夜間呼吸困難/無呼吸, 日中の過度な眠気, ポリソムノグラフィーで中枢性無呼吸/

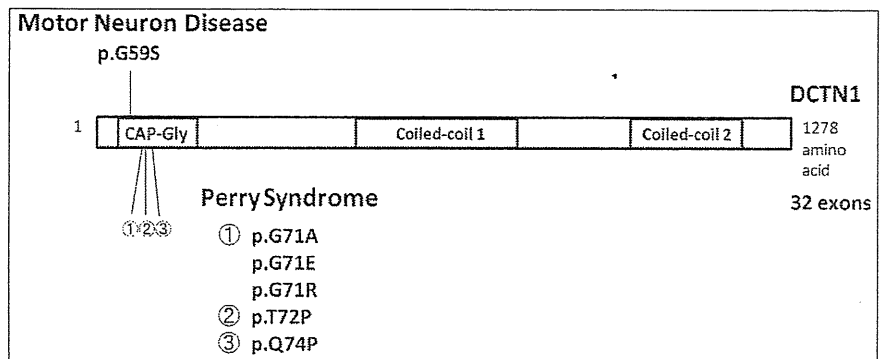


図 DCTN1 遺伝子変異とPerry 症候群

DCTN1 遺伝子は32のexonからなるが, 変異は全てCAP-Glyドメイン中のexon 2に集中しており, まず変異のhot spotであるexon 2から変異解析を行うのがよいと考えられる。CAP-Glyドメインは微小管結合ドメインであり, 細胞内輸送に関わりMotor Neuron DiseaseおよびPerry症候群の病態に関わる重要な機能的ドメインと考えられる。

低換気を認めることがある。

合併症としては, 精神症状(自殺企図, 病的賭博, 無為など), 転倒骨折, 誤嚥, 肺炎, 尿路感染, 褥創, 呼吸不全などがある。主要症候の急激な進行のなかで, 合併症も問題になってくる可能性があり, 主要症候, 合併症ともに症状の変化を注意深く観察していく必要がある。

病理像では黒質と青斑核, 基底核のグリオーシス, 神経細胞脱落がみられ, Lewy小体は基本的に認めない一方, TDP-43が黒質, 淡蒼球に沈着することが報告されている<sup>5, 6)</sup>。そのため, Perry症候群は新しいTDP-43プロテオパチーとしての位置づけにある。

今のところ遺伝子変異ごとの臨床像, 病理像の差異は十分に検討されていず, 今後の変異症例の蓄積により明らかにされることが期待される。

以上のようにPerry症候群は, 突然の呼吸障害から突然死に至るまでPDとの鑑別が困難なことがあるため, 臨床疫学的, 臨床分子遺伝学的, 病理学的検討から, その臨床診断基準, 指針を作成・確立し, 病態の解明, 治療法の開発に繋げていくことが急務である。

#### ■治療法

パーキンソニズムに対し, L-ドーパの効果が(減弱することが多いものの)長期に渡ってあることがあり, 抗パーキンソン病薬が適応になる。一方, 病的賭博や妄想など精神症状の合併にも十分留意する必要がある, ドパミンアゴニストなど抗

パーキンソン病薬をどのように使用していくのがよいかについては、今後検討していく必要がある。精神科的治療が必要になることもあり、特にうつがある場合は、自殺企図の予防のため抗うつ剤等も良い適応になる。呼吸補助、人工呼吸器管理で生命予後の改善が期待できるが、人工呼吸の装着適応は確定診断、告知の問題も含め本人の意志決定が不可欠であり慎重に検討されるべきである。根本治療は確立されていないが、遺伝子変異の同定により分子標的は明らかになってきており、病態の解明から治療開発に向けての研究が確実な一歩を踏み出したといえる。

#### ■ *DCTN1* 遺伝子、蛋白の機能解析から

##### 治療法開発へ向けて

*DCTN1* 変異は初め 2003 年に Motor Neuron Disease, ALS の原因として報告され、Perry 症候群でみられる変異はダイナクチン蛋白複合体が微小管に結合する部位に認められており、p.G71R と p.Q74P 変異体蛋白は微小管結合能が低下することがわかっている<sup>3, 4, 8)</sup>。今のところ他の遺伝子の関与、他の要因の関与については不明である。

*DCTN1* 蛋白の機能解析の知見は興味深く、*DCTN1* はダイナクチン蛋白複合体の主要なサブユニットである P150glud をコードし、CAP-Gly ドメインの GKNDG モチーフが tubulin 等の細胞骨格蛋白と親和性をもつことから細胞内輸送に関与することが予測されている。P150glud はダイナクチン複合体が直接微小管に結合する部位となり、さまざまな輸送蛋白と結合し逆行性軸索輸送や小胞体とゴルジ装置間の輸送型に関与し、変性蛋白の分解に関与していると考えられている。事実、p150 glud の別の部位の G59S 変異がすでに知られ、このマウスモデルでは細胞内顆粒の輸送の異常を認め、運動ニューロン疾患の良いモデルとなっている。また G59S 変異のヒトでの病型は運動神経障害を中心としたものであり、G71A 変異等による Perry 症候群とは症状が異なり大変興味深い<sup>3-6, 8)</sup>。病態としては、変異蛋白がダイナクチン凝集 (gain of function) を引き起こす機序と、ダイナクチン/ダイニン機能異

常 (loss of function) の両方が示唆される<sup>8, 9)</sup>。

PD にしてもよいモデルマウスが存在しない現在、Perry 症候群の遺伝子変異を持つトランスジェニックマウスやハエなどのモデル動物の作製から、病態解明、治療法開発へ向けての研究が進展することが期待される。

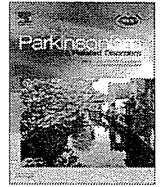
#### ■ おわりに

Perry 症候群は低換気を呈するとともに TDP-43 の蓄積を示し、*DCTN1* 変異は TDP-43 プロテインパッチーとしての ALS を引き起こすことも知られている。したがって Perry 症候群は、稀で特殊と考えられている疾患から、広く PD や ALS などの主要な神経変性疾患の根本的な病態解明の橋渡しとなる可能性をもつ極めて重要な位置付けにある疾患であると考えられる。*DCTN1* 遺伝子以外にもこのような神経変性の病態に関わっている遺伝子が多数存在している可能性も想定され、症例の蓄積とともに次世代シーケンサーなどのテクノロジーの進歩に基づく今後の遺伝子解析の推進にも大きな期待が寄せられる。

謝辞：本疾患の原因および病態の解明、診断治療の確立のための研究に御協力頂いている患者さん、御家族の皆様にご心より深謝申し上げます。また、同研究を一緒に推進して下さっている国立病院機構熊本南病院神経内科栗崎玲一先生、自治医科大学神経内科中尾紘一先生、宮崎大学第三内科京洛格先生、田中病院田中洋先生、音成神経内科クリニック音成龍司先生、各主治医・担当医の先生方、順天堂大学脳神経内科石川景一先生・斉木臣二先生、同研究の御指導を頂いている福岡大学神経内科坪井義夫先生、順天堂大学脳神経内科服部信孝先生に深謝致します。

#### 文 献

- 1) Perry TL, Bratty PJ, Hansen S, et al. Arch Neurol 1975; 32: 108-113.
- 2) Tsuboi Y, Wszolek ZK, Kusuvara T, et al. Neurology 2002; 58: 1025-1030.
- 3) Farrer MJ, Hulihan MM, Kachergus JM, et al. Nat Genet 2009; 41: 163-165.
- 4) Puls I, Jonnakuty C, LaMonte BH, et al. Nat Genet 2003; 33: 455-456.
- 5) Ohshima S, Tsuboi Y, Yamamoto A, et al. Parkinsonism relat disord 2010; 16: 612-614.
- 6) Wider C, Dachsel JC, Farrer MJ, et al. J Neurol Sci 2010; 289: 149-154.
- 7) Vilarinho-Güell C, Wider C, Soto-Ortolaza AI, et al. Neurology 2009; 72: 2024-2028.
- 8) 坪井義夫. Dynactin 変異と Perry 症候群. モータータンパクと神経変性. 実験医学 2010; 28: 764-768.
- 9) 坪井義夫, 山田達夫. Perry 症候群. Movement Disorder Society, Japan, MDSJ Letters (Review) 2010; 3: 2-5.



## Letter to the Editor

Analysis of *PLA2G6* in patients with frontotemporal type of dementia<sup>☆</sup>

## Keywords:

Parkinson's disease

Parkinsonism

*PARK14**PLA2G6*

Frontotemporal lobar degeneration (FTLD)

## To the Editor

To increase understanding of *PARK14*-linked parkinsonism and the roles of *PLA2G6*, we would like to report additional data related to our recent study "Phenotypic spectrum of patients with *PLA2G6* mutation and *PARK14*-linked parkinsonism" [1].

*PLA2G6* is the causative gene for infantile neuroaxonal dystrophy (INAD), neurodegeneration associated with brain iron accumulation, and Karak syndrome [2,3]. Recently, Paisan-Ruiz *et al* reported that *PLA2G6* was the causative gene for autosomal recessive early-onset dystonia-parkinsonism (*PARK14*-linked parkinsonism) [4]. We have also found three patients (two families) with *PARK14*-linked parkinsonism [1]. Intriguingly, our two Japanese index patients (age/age at onset = 35/20 and 33/25 years old) and the previously reported two index patients all had dementia with frontal lobar dysfunction including: frontal executive dysfunction, frontal lobar atrophy, or frontal lobar hypoperfusion on neuroimaging [1,4].

In order, to determine the significance of the *PLA2G6* mutation, we conducted extended mutation analysis in 23 Japanese patients (male 12, female 11) with frontotemporal type dementia (suspected frontotemporal dementia based on clinical features, frontotemporal lobar atrophy on MRI/CT, or frontotemporal lobar hypoperfusion on SPECT). Among them, 11 patients had family histories of a frontotemporal type of dementia (5 autosomal dominant, 5 autosomal recessive mode of inheritance, 1 unknown familial dementia, 9 sporadic dementia, and 1 unknown family history). Age at sampling was  $66.0 \pm 13.4$  (mean  $\pm$  SD), range 40–85 year. Age at onset was  $58.6 \pm 11.7$  (mean  $\pm$  SD), range 38–78 year. This cohort had later age/age at onset than that of the previously reported *PLA2G6*-positive patients with frontotemporal type of dementia. The study was approved by the ethics committee of Juntendo University and each subject provided written informed consent.

Direct sequencing of all the *PLA2G6* exons revealed no pathogenic mutations or significant SNPs. Thus, although all our patients with *PLA2G6* mutations had dementia with frontotemporal lobar atrophy, our additional data indicate that *PLA2G6* mutation may

not play a major role in general frontotemporal type of dementia at least in the Japanese population including the heterozygous mutation.

Taken together with the previous reports, our data suggest that *PLA2G6* mutations should be considered more likely in patients with early-onset frontotemporal type of dementia than in patients with later-onset frontotemporal type of dementia. The etiology of the majority of frontotemporal lobar degeneration is still unknown except for some cases with *MAPT* or *PGRN* mutations. Therefore, the etiology of the frontotemporal lobar degeneration should be clarified by clinicogenetic studies or other approaches.

## Disclosure

This study was supported by a grant from the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Grants-in-Aid for Scientific Research (to HT: 21591098 and to NH: 090052131), for Scientific Research on Priority Areas (to NH: 08071510) and Health and Labour Sciences Research Grants from the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare (to NH: H19-021 and H20-015). This work was partially supported by Grants-in-Aid from the Research Committee of CNS Degenerative Diseases and Perry syndrome, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (to NH and HT: 22140901).

## References

- [1] Yoshino H, Tomiyama H, Tachibana N, Ogaki K, Li Y, Funayama M, et al. Phenotypic spectrum of patients with *PLA2G6* mutation and *PARK14*-linked parkinsonism. *Neurology* 2010;75:1356–61.
- [2] Morgan NV, Westaway SK, Morton JE, Gregory A, Gissen P, Sonek S, et al. *PLA2G6* encoding a phospholipase A2, is mutated in neurodegenerative disorders with high brain iron. *Nat Genet* 2006;38:752–4.
- [3] Mubaidin A, Roberts E, Hampshire D, Dehyyat M, Shurbaji A, Mubaidien M, et al. Karak syndrome: a novel degenerative disorder of the basal ganglia and cerebellum. *J Med Genet* 2003;40:543–6.
- [4] Paisan-Ruiz C, Bhatia KP, Li A, Hernandez D, Davis M, Wood NW, et al. Characterization of *PLA2G6* as a locus for dystonia-parkinsonism. *Ann Neurol* 2009; 65:19–23.

Hiroyuki Tomiyama\*

Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine,  
2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8421, Japan

\* Corresponding author. Tel.: +81 3 5802 1073;  
fax: +81 3 5800 0547.

E-mail address: [tomiyama@juntendo.ac.jp](mailto:tomiyama@juntendo.ac.jp)

Hiroyo Yoshino

Research Institute for Diseases of Old Age,  
Juntendo University School of Medicine,  
Tokyo, Japan

<sup>☆</sup> The review of this paper was entirely handled by an Associate Editor, Eng-King Tan.

Nobutaka Hattori  
*Department of Neurology, Juntendo University  
School of Medicine, 2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku,  
Tokyo 113-8421, Japan*

*Research Institute for Diseases of Old Age,  
Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan*

5 March 2011



