

201231010A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（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24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25（2013）年 4 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. パーキンソン病における衝動性障害スクリーニング質問票 (QUIP) の	
日本語版作成と妥当性の検証 -----	11
国立精神・神経医療研究センター病院	村田 美穂
4. パーキンソン病における認知障害検出方法の検討 (MoCA, MMSE の比較) ----	15
高松神経内科クリニック 院長	山本 光利
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	17
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	25

## 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  
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

rs356219 は ncRNA/*SNCA* の発現調節を介して PD 感受性に関与する可能性がある。なるべく多くの孤発例のエクソームシーケンズを行い、新規の rare variant の発見を目指した。ゲノムワイド SNPs Array による連鎖解析と全エクソン解析を行うことで、PD の原因遺伝子を同時に複数単離することが可能である。パーキンソン病における衝動性障害スクリーニング質問票 (QUIP) の日本語版作成と妥当性の検証を行った。運用には臨床心理士の関与が望ましいと考えられた。ICD は PD 患者の 27% に認められ、病型分類の要素として有用であると考えられた。MoCA は MMSE では十分に明らかに出来ない異なった大脳皮質の認知機能を検出できる可能性があると考えられた、MoCA の有用性の検証がさらに多数例で行われる必要がある。

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 高松神経内科クリニック・院長  
(前 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  $\alpha$ -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 *α-synuclein* 3' -flanking SNP の孤発性パーキンソン病感受性への機序に関する研究 (戸田)  
*α-synuclein* (*SNCA*) は孤発性パーキンソン病 (PD) の感受性遺伝子であるが、多型が疾患感受性に関与する機序については未だに解明されていない。我々は、*SNCA* 3' -flanking SNP rs356219 において、*in vitro* で allele 特異的な効果を見だし、protective allele に結合する転写因子を同定した。本研究では、この転写因子を SH-SY5Y 細胞に強制発現して *SNCA* および *SNCA* 下流に存在する antisense noncoding RNA (ncRNA) の発現を real-time RT-PCR で解析した。その結果、*SNCA* 発現レベルはほとんど変化しないが、ncRNA 発現レベルは数十倍に上昇した。さらに剖検脳 (前頭葉: Lewy body 群 21 例、対照群 18 例) における *SNCA*、ncRNA の発現レベルと rs356219 genotype との関連を調べた。rs356219 の disease allele が増えるほど *SNCA* 発現レベルは上昇する傾向を示したが、ncRNA については allele との関連性は殆ど見られなかった。*SNCA* と ncRNA の coexpression は、両者の間に機能的関連があることを示唆するが、さらなる実験による解明が必要である。

② 孤発性・家族性パーキンソン病の高速シーケンスによる解析 (戸田)  
家族性パーキンソン病の研究を更に発展させるべく、既知の原因遺伝子変異を見つけていない、さらに 50 家系以上のパーキンソン病家族例を、次世代シーケンサーでエクソーム配列を解析し、新規のメンデル遺伝性パーキンソン病原因遺

伝子を発見することを行った。またパーキンソン病において rare variant はリスク遺伝子として重要な位置を占められると思われるため、なるべく多くの孤発例のエクソームシーケンスを行い、新規の rare variant の発見を目指した。

③ 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)

パーキンソン病 (PD) のテラーメイド医療を実現するために、標的となる遺伝子を単離する目的で 2 家系の常染色体劣性遺伝性 PD についてゲノムワイド連鎖解析および全エクソン解析を実施した。連鎖解析の結果、2 家系の候補原因遺伝子領域を同定することに成功した。対象の 2 家系は同一地域出身で臨床的・遺伝学的考察から同一祖先であると考えられたが、同定した候補領域はそれぞれ異なる染色体に位置していた。したがって、本研究でもちいた解析手法によって複数の PD 原因遺伝子を同時に単離可能であることが示唆された。

④ パーキンソン病における衝動性障害スクリーニング質問票 (QUIP) の日本語版作成と妥当性の検証 (村田)

パーキンソン病の層別分類の指標として非運動症状のうちとくに衝動性障害 (ICD) に注目し、スクリーニング質問紙法の QUIP (Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's disease) の日本語版を作成し、パーキンソン病患者 118 人を対象に構造化面接により妥当性を検証した。病的賭博については、感度/特異度/positive predictive value (PPV)/area under the curve (AUC) は、病的賭博 0.71/0.95/0.5/0.84 と妥当性を検証できた。何等かの ICD は 27% に認め、層別解析の指標の一つになると考えられた。

⑤ パーキンソン病における認知障害検出方法の検討 (MoCA, MMSE の比較) (山本)



パーキンソン病 (PD) における認知症の早期診断と検出は療養生活上重要であるので、臨床診断としてモントリオール認知機能評価票 (MoCA) とミニメンタルステート (MMSE) の有用性を検討した対象となった PD 患者数は 145 例であった。MoCA と MMSE の間には有意な正の相関を認めた ( $r=0.70$ ,  $p<0.01$ ) が、両者の得点は MoCA 平均得点  $=23.7 \pm 4.0$ , MMSE 平均得点  $=28.5 \pm 2.3$  であり MoCA の点数は MMSE と比較して有意に低く、両者は異なった認知機能を検出する可能性が示唆された。

#### D. 考察

H-SY5Y の実験結果と、既報告のルシフェラーゼアッセイ、ゲルシフトアッセイの結果を合わせると、転写因子が rs356219 の protective allele に結合して ncRNA の発現を刺激したと推測される。剖検脳において ncRNA 発現レベルと genotype との関連性が見いだせなかった点については、剖検脳では転写因子を強制発現するような動的な変化を調べることが困難であり、そのため allele との関連性が検出できない可能性があると考えられる。antisense ncRNA に関する最近の知見によると (Nat Rev Mol Cell Biol 10:637;2009)、今回解析対象とした ncRNA が *SNCA* 発現に何らかの影響を及ぼす可能性は十分にある。剖検脳における *SNCA* と ncRNA の coexpression は、両者の間に機能的関連があることを示唆するが、さらなる実験による解明が必要である。

本研究では同一地域出身で、臨床的・遺伝学的に類似した 2 家系について同一祖先であると仮説し分子遺伝学的解析を実施した。しかしながら、この 2 家系は同一祖先ではない事が明らかになった。このことは、本研究で行った解析手法をもちいることで、複数の PD 原因遺伝子を同時に単離可能であることを示唆する。PD は複数の遺伝的素因と環境因子が複合的に関与し発症すると考えられている。本研究では原因遺伝子単離には至らなかったが、テーラーメイド医療の標的となる

遺伝子の単離を目指す本研究において重要な知見を得た。

QUIP の感度が十分でなかった理由としては、質問紙の文章の理解不足、患者の病識不足、隠ぺい特性などが考えられた。趣味への没頭などは本人は問題行動とは考えていないために比較的抽出しうやすいが、賭博や、性的逸脱行動については、隠す傾向にあり、注意深く、適切な面接技法が必要であることから、わが国では自記式ではなく、質問紙法の運用に臨床心理士を入れるべきと考えられた。いずれかの ICD は PD 患者の 27% に認め、病型分類の要素として十分有用と考えられた。ICD については、PD 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た。

MoCA 平均得点  $=23.7 \pm 4.0$ , MMSE 平均得点  $=28.5 \pm 2.3$  であり MoCA の点数は MMSE と比較して有意に低かった。MoCA は MMSE とは下位項目での相違が認められたが、MoCA は質問としては MMSE より難題の可能性はあるが、認知機能の検索では優れている可能性があると考えられた。MoCA は MMSE では十分に明らかに出来ない異なった大脳皮質の認知機能を検出すると考えられた。

#### E. 結論

rs356219 は ncRNA/*SNCA* の発現調節を介して PD 感受性に関与する可能性がある。

ゲノムワイド SNPs Array による連鎖解析と全エクソン解析を行うことで、PD の原因遺伝子を同時に複数単離することが可能である。

パーキンソン病における衝動性障害スクリーニング質問票 (QUIP) の日本語版作成と妥当性の検証を行った。運用には臨床心理士の解除が望ましいと考えられた。ICD は PD 患者の 27% に認められ、病型分類の要素として有用であると考えられた。

MoCA は MMSE では十分に明らかに出来ない異なった大脳皮質の認知機能を検出できる可能性があると考えられた、MoCA の有用性の検証が

さらに多数例で行われる必要がある。

**F. 健康危険情報**

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

なし

**G. 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)

**H. 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

## II. 分担研究報告



孤発性パーキンソン病遺伝子同定と創薬・テララーメード研究  
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

*α-synuclein*(*SNCA*)は孤発性パーキンソン病(PD)の感受性遺伝子であるが、多型が疾患感受性に関与する機序については未だに解明されていない。我々は、*SNCA* 3'-flanking SNP rs356219 において、*in vitro* で allele 特異的な効果を見だし、protective allele に結合する転写因子を同定した。本研究では、この転写因子を SH-SY5Y 細胞に強制発現して *SNCA* および *SNCA* 下流に存在する antisense noncoding RNA (ncRNA)の発現を real-time RT-PCR で解析した。その結果、*SNCA* 発現レベルはほとんど変化しないが、ncRNA 発現レベルは数十倍に上昇した。さらに剖検脳（前頭葉：Lewy body 群 21 例、対照群 18 例）における *SNCA*、ncRNA の発現レベルと rs356219 genotype との関連を調べた。rs356219 の disease allele が増えるほど *SNCA* 発現レベルは上昇する傾向を示したが、ncRNA については allele との関連性は殆ど見られなかった。*SNCA* と ncRNA の coexpression は、両者の間に機能的関連があることを示唆するが、さらなる実験による解明が必要である。またなるべく多くの孤発例のエクソームシーケンスを行い、新規の rare variant の発見を目指した。

#### A. 研究目的

*α-synuclein* (*SNCA*) は孤発性パーキンソン病 (PD) の確実な感受性遺伝子であるが (Mizuta et al., Hum Mol Genet, 2006; Satake et al., Nat Genet, 2009)、多型が疾患感受性に関与する機序については未だに解明されていない。我々は、*SNCA* 3'-flanking SNP rs356219 において、ルシフェラーゼアッセイ、ゲルシフトアッセイで allele 特異的な効果を見だし、protective allele に結合する転写因子を同定した (平成 22 年度本班会議)。本研究は、我々の得た新しい知見をもとに、rs356219 の PD 感受性への機序を解明することを目的とする。

#### B. 研究方法

rs356219 に結合する転写因子を SH-SY5Y 細胞に強制発現して *SNCA* mRNA の発現を定量する。なお、rs356219 の位置は、最近データベースに登録された antisense noncoding RNA の intron にも相当するので、この ncRNA についても同様の解析を行

った。剖検脳（前頭葉：Lewy body 群 21 例、対照群 18 例）における *SNCA*、ncRNA の発現レベルを real-time RT-PCR で定量し、rs356219 の genotype との関連を調べた。

(倫理面への配慮)

剖検脳は匿名化し、その研究使用に関しては、神戸大学大学院および東京都健康長寿医療センター研究所の倫理委員会の承認を得ている。

#### C. 研究結果

我々が同定した rs356219 結合転写因子の強制発現により、SH-SY5Y における *SNCA* 発現レベルはほとんど変化しなかったが、*SNCA* 下流の ncRNA 発現レベルは数十倍に上昇した。剖検脳においては、rs356219 の disease allele が増えるほど *SNCA* 発現レベルは上昇する傾向を示したが、ncRNA については allele との関連性は殆ど見られなかった。しかしながら、*SNCA* と ncRNA の発現レベルは強い正の相関を示した。

家族性パーキンソン病の研究を更に発展させる

べく、既知の原因遺伝子変異を見つかっていない、さらに50家系以上のパーキンソン病家族例を、次世代シーケンサーでエクソーム配列を解析し、新規のメンデル遺伝性パーキンソン病原因遺伝子を発見することを行った。またパーキンソン病において rare variant はリスク遺伝子として重要な位置を占めると思われるため、なるべく多くの孤発例のエクソームシーケンスを行い、新規の rare variant の発見を目指した。

#### D. 考察

SH-SY5Y の実験結果と、既報告のルシフェラーゼアッセイ、ゲルシフトアッセイの結果を合わせると、転写因子が rs356219 の protective allele に結合して ncRNA の発現を刺激したと推測される。剖検脳において ncRNA 発現レベルと genotype との関連性が見いだせなかった点については、剖検脳では転写因子を強制発現するような動的な変化を調べるのが困難であり、そのため allele との関連性が検出できない可能性があると考えられる。antisense ncRNA に関する最近の知見によると (Nat Rev Mol Cell Biol 10:637;2009)、今回解析対象とした ncRNA が *SNCA* 発現に何らかの影響を及ぼす可能性は十分にある。剖検脳における *SNCA* と ncRNA の coexpression は、両者の間に機能的関連があることを示唆するが、さらなる実験による解明が必要である。

#### E. 結論

rs356219 は ncRNA/*SNCA* の発現調節を介して PD 感受性に関与する可能性がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

・ Sharma M, Hattori N, Murata M, Toda T et al (GEOPD consortium). A multi-centre clinico-genetic analysis of the VPS35 gene in Parkinson disease indicates reduced penetrance for disease-associated variants. *J Med Genet.* 49:721-726;2012.

・ Sharma M, Toda T et al (GEOPD consortium). Large-scale replication and heterogeneity in Parkinson disease genetic loci. *Neurology* 79:659-667;2012.

・ Lill CM, Satake W, Toda T et al., Comprehensive research synopsis and systematic meta-analyses in Parkinson's disease genetics: The PDGene database. *PLoS Genet* 8:e1002548;2012.

##### 2. 学会発表

佐竹渉、山本光利、村田美穂、服部信孝、戸田達史、他 候補遺伝子とエクソームシーケンスによるパーキンソン病の rare variant リスクの探索 日本人類遺伝学会第57回大会 2012年、東京

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 無し
2. 実用新案登録 無し
3. その他 無し

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

ゲノム解析によるパーキンソン病遺伝子同定と創薬・テラーメード研究

研究分担者 服部 信孝 順天堂大学 脳神経内科 教授

**研究要旨**

パーキンソン病 (PD) のテラーメード医療を実現するために、標的となる遺伝子を単離する目的で 2 家系の常染色体劣性遺伝性 PD についてゲノムワイド連鎖解析および全エクソン解析を実施した。連鎖解析の結果、2 家系の候補原因遺伝子領域を同定することに成功した。対象の 2 家系は同一地域出身で臨床的・遺伝学的考察から同一祖先であると考えられたが、同定した候補領域はそれぞれ異なる染色体に位置していた。したがって、本研究でもちいた解析手法によって複数の PD 原因遺伝子を同時に単離可能であることが示唆された。

**A.研究目的**

パーキンソン病 (PD) 患者のほとんどは孤発性であるが、5-10%は家族歴を有する。これら家族性 PD を分子遺伝学的に解析し、発症に関わる遺伝子を単離・同定し、病態機序を明らかにすることで PD のテラーメード医療および新規治療薬の開発の礎を築くことを目的とする。

**B.研究方法**

同一地域出身の血族婚のある 2 家系の常染色体劣性遺伝性 PD 家系患者計 7 名および未発症兄弟計 4 名について Genome-Wide SNP Array 6.0 (Affymetrix) をもちいてジェノタイピングした後、SNP HiTLink および Allegro をもちいてパラメトリック多点連鎖解析を行った。HLOD $>1$  を候補領域とし、候補領域について SNP Array のジェノタイピングデータの抽出および近傍に位置するマイクロサテライトのジェノタイピングを行い、ハプロタイプ解析を行った。連鎖解析およびハプロタイプ解析の結果同定された候補領域に存在している遺伝子について PCR-direct sequence 法による変異解析を行った。さらに 1 家系につき 2 名の患者 (合計 4 名) について、SureSelectXT Human All Exon 50 Mb Kit (Agilent) をもちいて全エクソン領域を濃縮した

後、HiSeq2000 (Illumina) で高速シーケンスを実施した。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析については順天堂大学医学部倫理委員会で承認されており (順大医倫第 2011026 号)、ヘルシンキ宣言の内容と精神に従って実施した。ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (平成 16 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号) を遵守し、採血時には医師による十分な説明と患者本人、もしくは患者本人が意思疎通困難の場合は保護者または後見人から書面にて同意を得て行った。

**C.研究結果**

(1) 連鎖解析

家系 1 の解析の結果、これまで検討していた遺伝子領域と異なる領域に連鎖が見つかった。Allegro でのパラメトリックロッドスコアは最大で 1.3 だった (図 1)。この領域についてマイクロサテライトと SNPs をもちいたハプロタイプ解析を行った結果、患者のみが homozygous であることが明らかとなり連鎖解析の結果が確認された。

家系 2 の解析の結果、最大ロッドスコア 1.9 の領域を同定した (図 1)。2 家系共通の候補領域は同

定されなかった。

家系1の新規候補領域には6種の遺伝子、また家系2の新規候補領域には8種の遺伝子が存在しており、現在これらの遺伝子について変異解析中である。

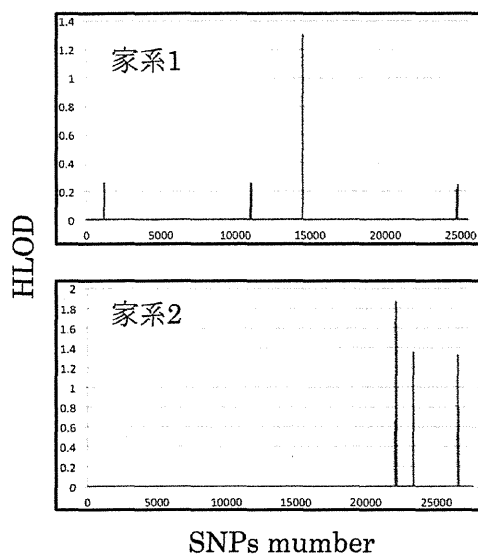


図1. パラメトリック多点連鎖解析

Genome-Wide SNP Array のジェノタイピングデータを Allegro をもちいて多点連鎖解析した結果、家系1(上段)は1カ所、家系2(下段)は3カ所で HLOD>1 の領域を見出した。2家系共通の連鎖領域は見出されなかった。

### (2) 全エクソン解析

家系1および家系2のPD患者2名ずつ、合計4名について全エクソン解析を実施した。

解析した4名とも良好な配列情報を得ることが出来た。20回以上配列を解析出来た塩基は全エクソン中91.1~92.6%であり、得られた塩基配列情報を元に遺伝子変異解析が十分に可能であることを示した(表1)。

表1. 全エクソン解析の成績

	家系1		家系2	
	患者1	患者2	患者3	患者4
マッピングリード数	112,195,755	108,667,598	106,093,521	123,927,751
on targetリード数	74,289,522	72,536,231	70,045,311	82,210,822
on target率 (%)	66.21	66.75	66.02	66.34
平均Depth	141.244	137.845	133.229	156.308
カバー率 > x3 (%)	98.7	98.4	98.4	98.8
カバー率 > x20 (%)	92.4	92.1	91.1	92.6
カバー率 > x40 (%)	84.9	84.6	82.8	85.8

### D. 考察

本研究では同一地域出身で、臨床的・遺伝学的に類似した2家系について同一祖先であると仮説し分子遺伝学的解析を実施した。しかしながら、この2家系は同一祖先ではない事が明らかになった。このことは、本研究で行った解析手法をもちいることで、複数のPD原因遺伝子を同時に単離可能であることを示唆する。PDは複数の遺伝的素因と環境因子が複合的に関与し発症すると考えられている。本研究では原因遺伝子単離には至らなかったが、テーラーメイド医療の標的となる遺伝子の単離を目指す本研究において重要な知見を得た。

### E. 結論

ゲノムワイドSNPs Arrayによる連鎖解析と全エクソン解析を行うことで、PDの原因遺伝子を同時に複数単離することが可能である。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

研究代表者 服部信孝

1) Ando M, Funayama M, Li Y, Kashihara K, Murakami Y, Ishizu N, Toyoda C, Noguchi K, Hashimoto T, Nakano N, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Ogaki K, Yamashita C, Yoshino H, Hatano T, Tomiyama H, Hattori N. VPS35 mutation in Japanese patients with typical Parkinson's disease. *Mov Disord* 27: 1413-7, 2012

2) Hattori N, Fujimoto K, Kondo T, Murata M, Stacy M. Patient perspectives on Parkinson's disease therapy in Japan and the United States: results of two patient surveys. *Patient Relat Outcome Meas*. 3: 31-8, 2012

#### 2. 学会発表

研究代表者 服部信孝

- 1) 大垣光太郎、李元哲、今道洋子、吉野浩代、船山学、高梨雅史、本井ゆみ子、富山弘幸、服部信孝. 日本人患者 24 症例の Frontotemporal dementia における PSEN1 遺伝子解析、第 53 回日本神経学会学術大会、東京、2012. 5. 23
- 2) 李元哲、船山学、吉野浩代、富山弘幸、服部信孝. 日本人若年性パーキンソン病における FBX07 遺伝子変異解析、第 53 回日本神経学会学術大会、東京、2012. 5. 25
- 3) 吉野浩代、富山弘幸、舟辺さやか、山下力、李元哲、船山学、村山繁雄、服部信孝. Alpha-Synukureinopathy における PLA2G6 および PANK2 変異解析、第 53 回日本神経学会学術大会、東京、2012. 5. 25
- 4) 山下力、李元哲、船山学、吉野浩代、富山弘幸、市川忠、江原義郎、石川欽也、水澤英洋、服部信孝. 日本人 Parkinson 病患者における polyglutamine (polyQ) 鎖リピート数の調査、第 53 回日本神経学会学術大会、東京、2012. 5. 25
- 5) 船山学、李元哲、佐竹渉、吉野浩代、富山弘幸、松浦英治、野元三治、有村公良、戸田達史、高嶋博、服部信孝. 常染色体劣性遺伝性パーキンソン病家系の連鎖解析、第 53 回日本神経学会学術大会、東京、2012. 5. 25
- 6) 安藤真矢、船山学、李元哲、柏原健一、村上善勇、石津暢隆、豊田千純子、野口克彦、橋本貴司、中野直樹、佐々木良元、小久保康昌、葛原茂樹、大垣光太郎、山下力、吉野浩代、波田野琢、富山弘幸、服部信孝. 日本人パーキンソン病患者における VPS35 p. D620N 変異の解析、第 6 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (MDSJ)、京都、2012. 10. 12
- 7) Tomiyama H, Yoshino H, Ogaki K, Li L, Yamashita C, Li Y, Funayama M, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, and Hattori N. Mutation analysis for PLA2G6 in patients with Parkinson's disease / frontotemporal type of dementia. *Movement Disorders*, Dublin, Ireland. 2012. 6. 17.
- 8) Tomiyama H, Ando M, Ogaki K, Li Y, Funayama M, Yoshino H, Hattori N. Genetic Analysis for Parkinson's Disease in Juntendo University, Tokyo, Japan. 7th Genetics Epidemiology of Parkinson's Disease Annual meeting, Seoul, Korea. 2012. 10. 8.
- 9) Ogaki K, Li Y, Takanashi M, Ishikawa K, Kobayashi T, Nonaka T, Hasegawa M, Kishi M, Yoshino H, Funayama M, Tsukamoto T, Shioya K, Yokochi M, Imai H, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Motoi Y, Tomiyama H, Hattori N. Analyses of the MAPT, PGRN, and C9orf72 mutations in Japanese patients with FTL, PSP, and CBS. 7th Genetics Epidemiology of Parkinson's Disease Annual meeting, Seoul, Korea. 2012. 10. 10.
- 10) Ando M, Funayama M, Li Y, Kashihara K, Murakami Y, Ishizu N, Toyoda C, Noguchi K, Hashimoto T, Nakano N, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Ogaki K, Yamashita C, Yoshino H, Tomiyama H, and Hattori N. VPS35 Asp620Asn mutation in Japanese patients with Parkinson disease. 7th Genetics Epidemiology of Parkinson's Disease Annual meeting, Seoul, Korea. 2012. 10. 10.
- 11) Tomiyama H, Yamashita C, Sasaki R, Li Y, Funayama M, Hattori N, Kuzuhara S, and Y. Kokubo Y. No association between ATXN2 (SCA2) CAG repeat expansion and amyotrophic lateral sclerosis /parkinsonism-dementia complex of

the Kii peninsula, Japan. The American Society of Human Genetics, ASHG 62nd Annual Meeting. San Francisco, USA. 2012. 11. 07.

12) Ando M, Funayama M, Li Y, Kashihara K, Murakami Y, Ishizu N, Toyoda C, Noguchi K, Hashimoto T, Nakano N, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Ogaki K, Yamashita C, Yoshino H, Tomiyama H, and Hattori N. The Asp620Asn mutation of VPS35 in Japanese patients with typical Parkinson disease. ASHG 2012 Meeting, San Francisco, U. S. A. 2012. 11. 08.

13) Ogaki K, Li Y, Atsuta N, Tomiyama H, Funayama M, Watanabe H, Nakamura R, Yoshino H, Yato S, Tamura A, Naito Y, Taniguchi A, Fujita K, Izumi Y, Kaji R, Hattori N, Sobue G. Analysis of C9orf72 repeat expansion in Japanese patients with ALS. ASHG 2012 Meeting, San Francisco, U. S. A. 2012. 11. 09.

14) Li Y, Funayama M, Sekine T, Li L, Yoshino H, Nishioka K, Tomiyama H, Hattori N. Genetic analysis of the GBA gene in Japanese familial Parkinson' s disease. ASHG 2012 Meeting, San Francisco, U. S. A. 2012. 11. 09.

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

## パーキンソン病における衝動性障害スクリーニング質問票(QUIP)の 日本語版作成と妥当性の検証

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

パーキンソン病の層別分類の指標として非運動症状のうちとくに衝動性障害（ICD）に注目し、スクリーニング質問紙法の QUIP (Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's disease)の日本語版を作成し、パーキンソン病患者 118 人を対象に構造化面接により妥当性を検証した。病的賭博については、感度/特異度/positive predictive value (PPV)/area under the curve (AUC)は、病的賭博 0.71/0.95/0.5/0.84 と妥当性を検証できた。何等かの ICD は 27%に認め、層別解析の指標の一つになると考えられた。

### 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。パーキンソン病(PD)臨床分類の分類要素として、昨年度は非運動症状に注目して研究を進め、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。うつ、RBD 等についての検討を進めた。今年度はいまだ確立していない強迫性障害のスクリーニング質問票の日本語版を作成し、妥当性を評価し、病型分類を役立てることを目的とした。

### B.研究方法

PD における強迫性障害のスクリーニング質問票としては、ペンシルバニア大学で開発された、Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's disease (QUIP) が最も使用されており、これを用いることとして、作成者 (Dr. Weintraube, Dr. Voon ら) の許可のもと、

日本語版を作成し(翻訳及び逆翻訳)、PD 患者 118 人を対象に構造化面接により、妥当性の検証を行った。構造化面接の内容については Dr. Weintraub よりの指示にしたがった (Mov Disord. 2009;24: 1461-1467)。

(倫理面への配慮)

当院倫理委員会の許可のもと、臨床研究に関する倫理指針に沿って研究を実施した。

### C. 研究結果

各 ICD の感度/特異度/positive predictive value (PPV)/area under the curve (AUC) は、以下のとおりであった。

項目	n	感度	特異度	PPV	AUC
病的賭博	7	0.71	0.95	0.5	0.84
性的逸脱行動	6	0.67	0.93	0.33	0.73
病的買い物	6	0.5	0.94	0.3	0.73
反復常同行動	13	0.36	0.9	0.33	0.63
趣味への没頭	18	0.5	0.89	0.5	0.69
歩き回り	6	0.17	0.98	0.17	0.56

病的食事は診断該当なし。強迫的薬剤の使用は 1



人のみであった。特異度は高いが、感度は病的賭博では0.7を超えているが、他は0.7未満で、低い結果であった。

何れかのICDの有病率は27%だった。ICD有群ではICD無群に比較して、男性の割合が有意に多く、検査時年齢、発症年齢が有意に低く、LED (levodopa equivalent dose) およびドパミン受容体作動薬を内服している割合は有意に高かった。

#### D. 考察

QUIPの感度が十分でなかった理由としては、質問紙の文章の理解不足、患者の病識不足、隠ぺい特性などが考えられた。趣味への没頭などは本人は問題行動とは考えていないために比較的抽出しやすいが、賭博や、性的逸脱行動については、隠す傾向にあり、注意深く、適切な面接技法が必要であることから、わが国では自記式ではなく、質問紙法の運用に臨床心理士を入れるべきと考えられた。

いずれかのICDはPD患者の27%に認め、病型分類の要素として十分有用と考えられた。ICDについては、PD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た。

#### E. 結論

パーキンソン病における衝動性障害スクリーニング質問票 (QUIP) の日本語版作成と妥当性の検証を行った。運用には臨床心理士の関与が望ましいと考えられた。ICDはPD患者の27%に認められ、病型分類の要素として有用であると考えた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Mori-Yoshimura M, Oya Y, Hayashi YK, Noguchi S, Nishino I, Murata M. Respiratory dysfunction in patients severely affected by GNE myopathy (distal myopathy with rimmed vacuoles) *Neuromuscul Disord* 2013;23:84-88.
2. Sharma M, Ioannidis JP, Aasly JO, Annesi G,

Brice A, Bertram L, Bozi M, Barcikowska M, Crosiers D, Clarke CE, Facheris MF, Farrer M, Garraux G, Gispert S, Auburger G, Vilariño-Güell C, Hadjigeorgiou GM, Hicks AA, Hattori N, Jeon BS, Jamrozik Z, Krygowska-Wajs A, Lesage S, Lill CM, Lin JJ, Lynch T, Lichtner P, Lang AE, Libioulle C, Murata M, Mok V, Jasinska-Myga B, Mellick GD, Morrison KE, Meitner T, Zimprich A, Opala G, Pramstaller PP, Pichler I, Park SS, Quattrone A, Rogaeva E, Ross OA, Stefanis L, Stockton JD, Satake W, Silburn PA, Strom TM, Thenus J, Tan EK, Toda T, Tomiyama H, Uitti RJ, Van Broeckhoven C, Wirdefeldt K, Wszolek Z, Xiromerisiou G, Yomono HS, Yueh KC, Zhao Y, Gasser T, Maraganore D, Krüger R; on behalf of GEOPD consortium. A multi-centre clinic-genetic analysis of the VPS35 gene in Parkinson disease indicates reduced penetrance for disease-associated variants. *J Med Genet* 2012;49(11):721-726

3. Mori-Yoshimura M, Okuma A, Oya Y, Fujimura-Kiyono C, Matsuura K, Takemura A, Malicdan MC, Hayashi YK, Nonaka I, Murata M, Nishino I. Clinicopathological features of centronuclear myopathy in Japanese populations harboring mutations in dynamin 2. *Clin Neurol Neurosurg* 2012;114:678-683
4. Furusawa Y, Mukai Y, Kawazoe T, Sano T, Nakamura H, Sakamoto C, Iwata Y, Wakita M, Nakata Y, Kamiya K, Kobayashi Y, Sakamoto T, Takiyama Y, Murata M. Long-term effect repeated lidocaine injections into the external oblique for upper camptocormia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19:350-354.
5. Yamamoto T, Chihara N, Mori-Yoshimura M, Murata M. Videofluorographic detection of anti-muscle-specific kinase-positive myasthenia gravis *Am J Otolaryngology* 2012;33:758-761

6. Sato W, Tomita A, Ichikawa D, Lin Y, Kishida H, Miyake S, Ogawa M, Okamoto T, Murata M, Kuroiwa Y, Aranami T, Yamamura T. CCR2<sup>+</sup>CCR5<sup>+</sup> T Cells Produce Matrix Metalloproteinase-9 and Osteopontin in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis *The Journal of Immunology* 2012;5057-5065
  7. Kawazoe T, Araki M, Lin Y, Ogawa M, Okamoto T, Yamamura T, Wakakura M, Murata M. New-Onset Type 1 Diabetes Mellitus and Anti-Aquaporin-4 Antibody Positive Optic Neuritis Associated with Type 1 Interferon Therapy for Chronic Hepatitis C. *Intern Med* 2012; 51:2625-2629
  8. Mori-Yoshimura M, Monma K, Suzuki N, Aoki M, Kumamoto T, Tanaka K, Tomimitsu H, Nakano S, Sonoo M, Shimizu J, Sugie K, Nakamura H, Oya Y, Yukiko K, Hayashi, May Christine V, Malicdan, Noguchi s, Murata M, Nishino I. Heterozygous UDP-GlcNAc 2-epimerase and N-acetylmannosamine kinase domain mutations in the GNE gene result in a less severe GNE myopathy phenotype compared to homozygous N-acetylmannosamine kinase domain mutations *J Neurol Sci* 2012;318:100-105
  9. Kandori A, Yamamoto T, Sano Y, Oonuma M, Miyashita T, Murata M, and Sakoda S. Simple Magnetic Swallowing Detection System *IEEE SENSORSJOURNAL* 2012;12(4):805-811
  10. Furusawa Y, Mukai Y, Kobayashi Y, Sakamoto T, Murata M. Role of the external oblique muscle in upper camptocormia for patients with Parkinson's disease. *Mov.Dis.* 2012;27:802-803
  11. Yamamoto T, Ikeda K, Usui H, Miyamoto M, Murata M. Validation of the Japanese translation of the Swallowing Disturbance Questionnaire in parkinson's disease patients. *Qual Life Res* 2012;21:1299-1303
  12. Furusawa Y, Mori-Yoshimura M, Yamamoto T, Sakamoto C, Wakita M, Kobayashi Y, Fukumoto Y, Oya Y, Fukuda T, Sugie H, Hayashi Y K, Nishino I, Nonaka I, Murata M. Effects of enzyme replacement therapy on five patients with advanced late-onset glycogen storage disease type II: a 2-year follow-up study *J Inherit Metab Dis* 2012;35(2):301-10
  13. 村田美穂. パーキンソン病の診断と治療 パーキンソン病治療薬:L-dopaと関連薬剤 GP・レジデントのためのパーキンソン病テキストブック 山本光利編著 アルタ出版 東京 2012,pp111-119
  14. 村田美穂 やさしいパーキンソン病の自己管理. 改訂版 村田美穂編著, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2012
  15. 村田美穂. ハンチントン病 今日の精神疾患治療指針 樋口輝彦,市川宏伸,神庭重信,朝日 隆,中込和幸編 医学書院 東京 2012,404-407
  16. 岡本智子,村田美穂. パーキンソン病 今日の精神疾患治療指針 樋口輝彦,市川宏伸,神庭重信,朝日 隆,中込和幸編 医学書院 東京 2012,pp400-404
2. 学会発表
    1. Satake W, Yamamoto K, Ando Y, Takeda A, Tomiyama H, Kawakami H, Hasegawa K, Obata F, Watanabe M, Tamaoka A, Nakashima K, Sakoda S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Nakamura Y, Toda T. Japanese 2<sup>nd</sup> GWAS identifies strong association at a novel risk locus and MCCC1 for Parkinson's disease. 16<sup>th</sup> International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders Dublin, Ireland June 17-21, 2012
    2. Mukai Y, furusawa T, Kawazoe H, Sato T Sano T sakamoto M, Murata M. A classification algorithm for "camptocormia" in Parkinson's disease patients. 16<sup>th</sup> International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders Dublin, Ireland June 17-21, 2012

3. Furusawa Y, Sakamoto T, Nakamura H, Mukai Y, Ikeda K, Sakamoto T, Iwata Y, Wakita M, Kobayashi Y, Murata M. Lidocaine injection into external oblique muscle improves upper type camptocormia in Parkinson's disease patients. 16<sup>th</sup> International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders Dublin, Ireland June 17-21, 2012
4. Sano T, Furusawa Y, Kawazoe T, Satou H, Mukai Y, Sakamoto T, Murata M. Ultrasonography is useful for injecting lidocaine into target muscles inducing camptocormia in Parkinson's disease. 16<sup>th</sup> International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders Dublin, Ireland June 17-21, 2012
5. Yamamoto T, Murata M. Evaluation of videofluoroscopic findings that contribute to aspiration in patients with Parkinson's disease. 16<sup>th</sup> International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders Dublin, Ireland June 17-21, 2012
6. Okamoto T, Aranami T, Yamaguchi H, Murata M, Yamamura T. A study of activated T cell subsets in Parkinson's disease Up Close and Personalized, International Congress on Personalized Medicine. Italy February 2-5, 2012

**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

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」班  
パーキンソン病における認知障害検出方法の検討（MoCA, MMSE の比較）

研究分担者 高松神経内科クリニック 院長（前香川県立中央病院神経内科） 山本光利

研究協力者 秋田脳血管センター 神経内科 前田哲哉

研究要旨

パーキンソン病（PD）における認知症の早期診断と検出は療養生活上重要であるので、臨床診断としてモントリオール認知機能評価票（MoCA）とミニメンタルステート（MMSE）の有用性を検討した対象となった PD 患者数は 145 例であった。MoCA と MMSE の間には有意な正の相関を認めた ( $r=0.70, p<0.01$ ) が、両者の得点は MoCA 平均得点 $=23.7\pm 4.0$ , MMSE 平均得点 $=28.5\pm 2.3$  であり MoCA の点数は MMSE と比較して有意に低く、両者は異なった認知機能を検出する可能性が示唆された

A.研究目的

パーキンソン病（PD）における認知症の早期診断と検出は療養生活上重要であるので、臨床診断としてモントリオール認知機能評価票（MoCA）とミニメンタルステート（MMSE）の有用性を検討した。

B.研究方法

香川県立中央病院神経内科と秋田脳研センターにおいて同意の得られたパーキンソン病患者全例において MoCA, MMSE 臨床背景、パーキンソン病重症度の評価、およびアポリポ蛋白 E の遺伝子多型の検索も併せて実施した。

(倫理面への配慮)

IRB 承認の下に書面における同意を得た実施した。

C.研究結果

調査対象パーキンソン病患者数は 145 例であった（男性 61 名、女性 84 名、平均年齢  $67.4\pm 7.8$  歳）。MoCA 平均得点 $=23.7\pm 4.0$ , MMSE 平均得点 $=28.5\pm 2.3$  であり MoCA の点数は MMSE と比較して有意に低かった。MoCA と MMSE の間には有意な正の相関を認めた ( $r=0.70, p<0.01$ )。A 群（MoCA, MMSE 共に 26 点以上）、B 群（MoCA $=26$  点未満, MMSE $=26$  点以上）と

区分すると、以下の下位項目の得点は trail making test ( $p< 0.05$ ), number counting ( $p< 0.05$ ), phonological word recall ( $p< 0.001$ ), similarity ( $p< 0.001$ ) で A 群よりも B 群の方が有意に低得点であった。連続引き算では両群での差はなかった。

D.考察

MoCA 平均得点 $=23.7\pm 4.0$ , MMSE 平均得点 $=28.5\pm 2.3$  であり MoCA の点数は MMSE と比較して有意に低かった。

MoCA は MMSE とは下位項目での相違が認められたが、MoCA は質問としては MMSE より難題の可能性はあるが、認知機能の検索では優れている可能性があると考えられた。MoCA は MMSE では十分に明らかに出来ない異なった大脳皮質の認知機能を検出すると考えられた。

E.結論

MoCA は MMSE では十分に明らかに出来ない異なった大脳皮質の認知機能を検出できる可能性があると考えられた、MoCA の有用性の検証がさらに多数例で行われる必要がある。

## F.研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

山本光利. 不随意運動 (ビデオ提説講演)

第5回日本パーキンソン病・運動障害コンgres、

2012年10月

Maeda T, Yamamoto M et al. Clinical evaluation of  
the Montreal cognitive assessment in Japanese

patients with Parkinson's disease. ADPD2013、

2013年3月、イタリア共和国、フローレンス市

### 2. 実用新案登録

なし。

### 3. その他

なし。

## G.知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし。