

(3) 再生医療

iPS 細胞研究は再生医療への応用にも期待されており、iPS 細胞樹立の発表からわずか1年後に鎌状赤血球症のマウスにiPS 細胞を用いた治療が報告された¹³⁾。中枢神経系の分野ではPD、脊髄損傷、筋萎縮性側索硬化症などでモデル動物やES 細胞を用いた研究が中心に行われているが、最近ではiPS 細胞を用いた研究が報告されている。免疫不全状態の脊髄損傷マウスモデルに成人の皮膚線維芽細胞から作製されたiPS 細胞を3種類の神経系細胞(神経細胞、正常膠細胞、希突起膠細胞)に分化誘導させ移植すると、iPS 細胞由来の神経細胞は生着・分化してマウス由来神経細胞とシナプスを形成し、脊髄損傷後の血管新生や神経軸索線維の再生を認め運動機能が改善したことが報告されている¹⁴⁾。また、PD モデルラットに孤発型PD 患者由来のiPS 細胞を神経細胞に分化させ線条体に移植すると、長期間生着し非対称性運動が軽減したことが報告されている¹⁵⁾。

おわりに

iPS 細胞樹立からまだ数年しか経っていないが、疾患病態メカニズムの解明や創薬研究、再生医療への応用に向けて世界各国で盛んにiPS 細胞研究が行われている。しかし、iPS 細胞の品質の向上、腫瘍化の抑制など解決すべき課題はまだ多い。iPS 細胞研究はめざましく発展をしており、これらの成果によってもたらされる基礎研究および臨床研究へのメリットは非常に大きく、早期の実用化が期待される。

参考文献

- 1) James A. Thomson, Joseph Itskovitz-Eldor, Sander S. Shapiro, Michelle A. Waknitz, Jennifer J. Swiergiel, Vivienne S. Marshall, Jeffrey M. Jones : Embryonic Stem Cell Lines Derived from Human Blastocysts. *Science* 1998; 282: 1145-1147
- 2) Kazutoshi Takahashi, Koji Tanabe, Mari Ohnuki, Megumi Narita, Tomoko Ichisaka, Kiichiro Tomoda, and Shinya Yamanaka : Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors. *Cell* 2007; 131: 861-872
- 3) Keisuke Okita, Tomoko Ichisaka & Shinya Yamanaka : Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells. *Nature* 2007; 448: 313-318
- 4) Keisuke Okita, Masato Nakagawa, Hong Hyenjong, Tomoko Ichisaka, Shinya Yamanaka : Generation of Mouse Induced Pluripotent Stem Cells Without Viral Vectors. *Science* 2008; 322: 949-953
- 5) Masato Nakagawa, Nanako Takizawa, Megumi Narita, Tomoko Ichisaka, and Shinya Yamanaka : Promotion of direct reprogramming by transformation-deficient Myc. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 14152-14157
- 6) Steve S.W. Han, Luis A. Williams, and Kevin C. Eggan : Constructing and Deconstructing Stem Cell Models of Neurological Disease. *Neuron* 2011; 70: 627-644
- 7) Allison D. Ebert, Junying Yu, Ferrill F. Rose Jr, Virginia B. Mattis, Christian L. Lorson, James A. Thomson & Clive N. Svendsen : Induced pluripotent stem cells from a spinal muscular atrophy patient. *Nature* 2009; 457: 277-281
- 8) Gabsang Lee, Eirini P. Papapetrou, Hyesoo Kim, Stuart M. Chambers, Mark J. Tomishima, Christopher A. Fasano, Yosif M. Ganat, Jayanthi Menon, Fumiko Shimizu, Agnes Viale, Viviane Tabar, Michel Sadelain & Lorenz Studer : Modelling pathogenesis and treatment of familial dysautonomia using patient-specific iPSCs. *Nature* 2009; 461: 402-408
- 9) Frank Soldner, Dirk Hockemeyer, Caroline Beard, Qing Gao, George W. Bell, Elizabeth G. Cook, Gunnar Hargus, Alexandra Blak, Oliver Cooper, Maisam Mitalipova, Ole Isacson, and Rudolf Jaenisch : Parkinson's Disease Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cells Free of Viral Reprogramming Factors. *Cell* 2009; 136: 964-977
- 10) Philip Seibler, John Graziotto, Hyun Jeong, Filip Simunovic, Christine Klein, and Dimitri Krainc : Mitochondrial Parkin Recruitment Is Impaired in Neurons Derived from Mutant PINK1 Induced Pluripotent Stem Cells. *The Journal of Neuroscience* 2011; 31: 5970-5976
- 11) Ha Nam Nguyen, Blake Byers, Branden Cord, Aleksandr Shcheglovitov, James Byrne, Prachi Gujar, Kehkooi Kee, Birgitt Schule, Ricardo E. Dolmetsch, William Langston, Theo D. Palmer : LRRK2 Mutant iPSC-Derived DA Neurons Demonstrate Increased Susceptibility to Oxidative Stress. *Cell Stem Cell* 2011; 4:267-280
- 12) Takuya Yagil, Daisuke Ito, Yohei Okada, Wado Akamatsu, Yoshihiro Nihei, Takahito Yoshizaki, Shinya Yamanaka, Hideyuki Okano and Norihiro Suzuki : Modeling familial Alzheimer's disease with induced pluripotent stem cells. *Human Molecular Genetics* 2011; 20 :4530-4539
- 13) Jacob Hanna, Marius Wernig, Styliani Markoulaki, Chiao-Wang Sun, Alexander Meissner, John P. Cassady, Caroline Beard, Tobias Brambrink, Li-Chen Wu, Tim M. Townes, Rudolf Jaenisch : Treatment of Sickle Cell Anemia Mouse Model with iPSC Cells Generated from Autologous Skin. *Science* 2007; 318: 1920-1923
- 14) Satoshi Nori, Yohei Okada, Akimasa Yasuda, Osahiko Tsuji, Yuichiro Takahashi, Yoshiomi Kobayashi, Kanehiro Fujiyoshi, Masato Koike, Yasuo Uchiyama, Eiji Ikeda, Yoshiaki Toyama, Shinya Yamanaka, Masaya Nakamura, and Hideyuki Okano : Grafted human-induced pluripotent stem-cell-derived neurospheres promote motor functional recovery after spinal cord injury in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 16825-16830
- 15) Gunnar Hargus, Oliver Cooper, Michela Deleidi, Adam Levy, Kristen Lee, Elizabeth Marlow, Alyssa Yow, Frank Soldner, Dirk Hockemeyer, Penelope J. Hallett, Teresia Osborn, Rudolf Jaenisch, and Ole Isacson : Differentiated Parkinson patient-derived induced pluripotent stem cells grow in the adult rodent brain and reduce motor asymmetry in Parkinsonian rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 107: 15921-1592
- 16) Shinya Yamanaka & Helen M. Blau : Nuclear reprogramming to a pluripotent state by three approaches. *Nature* 2010; 465: 704-712

HISTORY

遺伝子工学からの恩恵 — 2

「連鎖解析, 疾患遺伝子の探索: パーキン遺伝子発見の経緯」

ふなやま まなぶ 1,2)
船山 学
 はっとり のぶたか 1,2)
服部 信孝

- 1) 順天堂大学大学院医学研究科
 老人性疾患病態・治療研究センター
 2) 順天堂大学医学部脳神経内科



船山 学
 順天堂大学大学院医学研究科老人性疾患病態・
 治療研究センター准教授, 医学博士(北里大学)
 1996年 北里大学衛生学部卒業
 2004年 北里大学大学院医療系研究科修了
 2005年 順天堂大学大学院医学研究科老人性
 疾患病態・治療研究センター博士研究員
 2009年 順天堂大学医学部神経学講座, 助教
 2011年より現職
 研究テーマ: 遺伝性疾患の原因遺伝子探索

Key words: 連鎖解析, ポジショナルクローニング,
 BAC, パーキンソン病, parkin

Abstract

単一遺伝性疾患, いわゆる遺伝病の原因遺伝子は 80 年代後半から高精度の遺伝地図が構築されたことにより次々に発見された。これを支えたのが遺伝統計学であり連鎖解析という解析法である。常染色体劣性遺伝性若年性パーキンソニズム (AR-JP) の原因遺伝子「パーキン遺伝子」は 1998 年に報告され, 現在のパーキンソン病研究において重要な役割を演じている。パーキン遺伝子も連鎖解析によって遺伝子座が同定され, 高精度 BAC ライブラリーによって迅速に遺伝子が単離された。その経緯と現在における遺伝子単離技術を解説する。

在では若年発症のパーキンソン病の約 15% に変異がみつかるという研究報告や, パーキン蛋白がパーキンソン病の発症に重要な役割を演じていることがパーキン蛋白の機能解析から明らかになってきており, その名に恥じないパーキンソン病研究の王道を突き進んでいる。パーキン遺伝子は連鎖解析という研究手法と高精度 BAC ライブラリーを利用したことに加え, いくつかの幸運が重なったことで非常に短時間に発見まで辿り着いた。

はじめに

パーキン遺伝子は 1998 年に報告された常染色体劣性遺伝性若年性パーキンソニズム (AR-JP) の原因遺伝子であり, 遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子としては α シヌクレイン (1997 年に報告) に次いで 2 番目に発見された。発表当時は通常高齢発症であるパーキンソン病に対して稀であり, 臨床的にも孤発性パーキンソン病とは異なるところもあり, 「パーキン」という名前に異論もあったようだが, 現

1. AR-JP とは

1973 年に広島大の山村安弘先生が初めて Neurology 誌に報告したこの疾患は若年 (主に 20 歳代) に発症し, 中には 10 歳前に発症する症例もいる¹⁾。通常のパーキンソン病と異なる特徴として, 若年発症に加え, 劣性遺伝形式を取ること, 発症時下肢のジストニアを伴う事が多いこと, 睡眠効果 (睡眠によって症状が緩和する) があること, パーキンソン病の病理学的特徴であるレビー小体が観察されないことなどが挙げられる。

Positional cloning of human disease genes: discovery of parkin: Manabu Funayama^{1,2)}, Nobutaka Hattori^{1,2)},

1) Research Institute for Diseases of Old Age, Graduate School of Medicine, Juntendo University

2) Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine

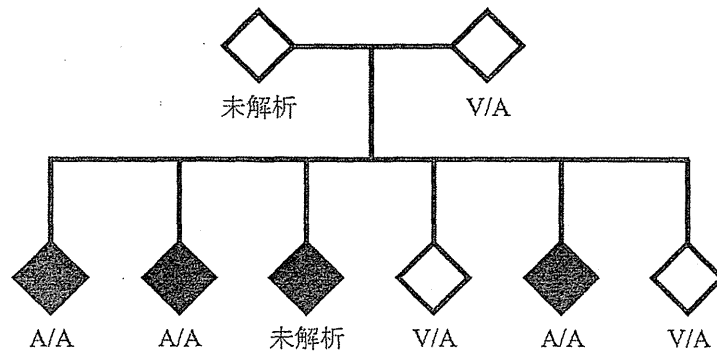


図1 「MnSOD 遺伝子多型と発症が一致した AR-JP 家系」

黒で示した患者は全てアラニン/アラニン (A/A) のホモ接合体で、白で示した未発症者はバリン/アラニン (V/A) のヘテロ接合体である。参考文献3を一部改変。

2. MnSOD 遺伝子多型 (第一の幸運)

パーキンソン病は遺伝的素因と環境要因が複合的に作用した結果、発症に至ると考えられており、神経毒や酸化ストレスなどの環境要因の代謝に関わる遺伝子多型が調べられていた。その中に MnSOD 遺伝子 (SOD2) があつた。MnSOD はミトコンドリアに存在し活性酸素の処理を行う酵素である。MnSOD のミトコンドリアへ移行するシグナルペプチド内にバリンがアラニンに置換する多型が存在し、パーキンソン病患者と正常群でその頻度に差があるという研究が行われていた²⁾。その患者サンプルの中に AR-JP の家系サンプルも含まれており、家系内で発症と MnSOD 多型が完全に一致する家系が発見された (図1)³⁾。

3. 連鎖解析

MnSOD のバリン-アラニン多型はこの家系の原因遺伝子ではなかったが、この遺伝子の近くに真の原因遺伝子が存在していることが予想された。そこで、連鎖解析を行ったところ MnSOD 遺伝子が存在する6番染色体長腕に強い連鎖が確認された³⁾。

連鎖とは一つ一つの形質はそれぞれ独立して遺伝するという「メンデルの独立の法則」の例外で、

同じ染色体の近い位置にある形質は一緒に遺伝することをいう。形質を決めているものは遺伝子と考えられ、「AR-JP を発症している」というのが形質であり、その遺伝子が「AR-JP の原因遺伝子 (= パーキン遺伝子)」である。MnSOD 遺伝子のバリン-アラニン多型は発症と一致 (= 連鎖) しているが原因遺伝子では無かった。そこで MnSOD 遺伝子の染色体上のごく近い位置に真の原因遺伝子があるのではないかと予想ができる。この予想が当たる確立を計算しロッドスコアという数値で表すのが連鎖解析である (図2)。

4. 遺伝マーカーの欠失 (第二の幸運)

連鎖解析は MnSOD 遺伝子多型のような個人を区別できるものを目印 (= 遺伝マーカー) として利用する。例えば MnSOD の場合、バリン/バリンとアラニン/アラニンのホモ接合体、バリン/アラニンのヘテロ接合体の3種類に分けられる。最初に MnSOD 遺伝子多型を調べた家系に加え12家系の AR-JP 家系を追調査した結果、患者はいずれもバリンまたはアラニンのホモ接合体であった。ゲノムにはこのように遺伝子上に存在するものの他に沢山の多型があることが知られている。AR-JP の研究で使われたマイクロサテライトも多型の一つである。多型を遺伝マーカーとして連鎖解析に利用する上で

HISTORY

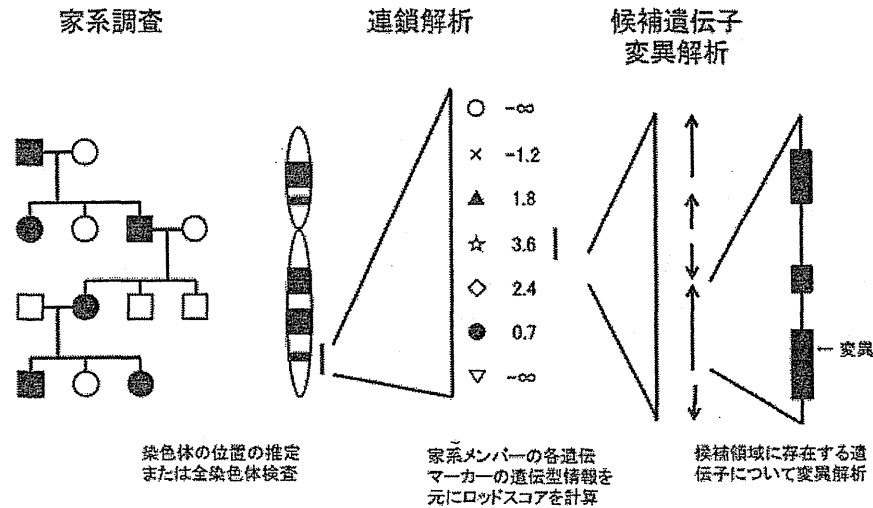


図2 「連鎖解析から遺伝子単離までの流れ」

遺伝性の家系調査・診察・家系図の作成を行い、発症者・未発症者の家系メンバーからゲノムDNAを採取する。原因遺伝子の染色体上の位置を遺伝マーカーなどの検査から推定、連鎖解析によりロッドスコアの計算を行う。ロッドスコアは3点で $P=0.05$ である。連鎖解析から絞り込んだ領域に存在する遺伝子をクローニングし、塩基配列を決定する。見つかった変異が疾患と一致し、非血縁対照者では見つからないなどいくつかの追試験を行い原因遺伝子を単離する。

重要なことはその多型の染色体上の位置がわかっていることである。もしAR-JPと連鎖した多型が見つかってもしその位置がわからなければその先の解析へ進むことが出来ない。

連鎖解析を進めて行く中でMnSOD遺伝子のすぐ近くにあるマイクロサテライトD6S305がホモ接合体で欠失している家系が発見された⁴⁾。AR-JPは劣性遺伝であるので、原因遺伝子がホモ接合体で欠失する可能性も十分に考えられる。したがって、D6S305は原因遺伝子の中にある可能性が高いと考えられた。

5. 慶應BACライブラリー

現在は国際ヒトゲノム計画が終了しインターネット上で瞬時に遺伝子の位置情報などを検索出来るが、当時はまだドラフトシーケンスも発表されていなかった。そこでその国際ヒトゲノム計画にも貢献した慶應BACライブラリーを使って遺伝子がスクリーニングされた。BACとは大腸菌人工染色体のことで、ヒトゲノムを細切れにし、その切れ端を1つず

つ分けて大腸菌で増やした(クローン化)ものをヒトゲノムBACクローンライブラリーという。慶應BACライブラリーは約20万クローンからなるヒトゲノムライブラリーで30億塩基対あるヒトゲノムの約95%をカバーしている。そのうち約10万クローンが1000枚の96wellプレートに分けられており、1つのwellには1種類のクローンが入っている。それを100枚分まとめて(つまり9600クローン)1本のDNA溶液としたものを1次スクリーニングPCRにもちいる。2次スクリーニングは4D-PCR法により迅速に目的の遺伝子の挿入しているクローンのスクリーニングが可能である。

AR-JP患者からホモ接合体の欠失が見つかったD6S305をスクリーニングの標的とし目的のクローンを得た。しかしそのクローンはエクソンが1つしか無かったので、そのエクソンをプローブとして全長cDNAを得てその配列を基に別のエクソンがあるBACクローンを見つけるための標的を作りパーキン全遺伝子配列を決定した。パーキン遺伝子は12個のエクソンからなり、その全長は約1.5Mbと非常に巨大な遺伝子である。BACには100~300kb位

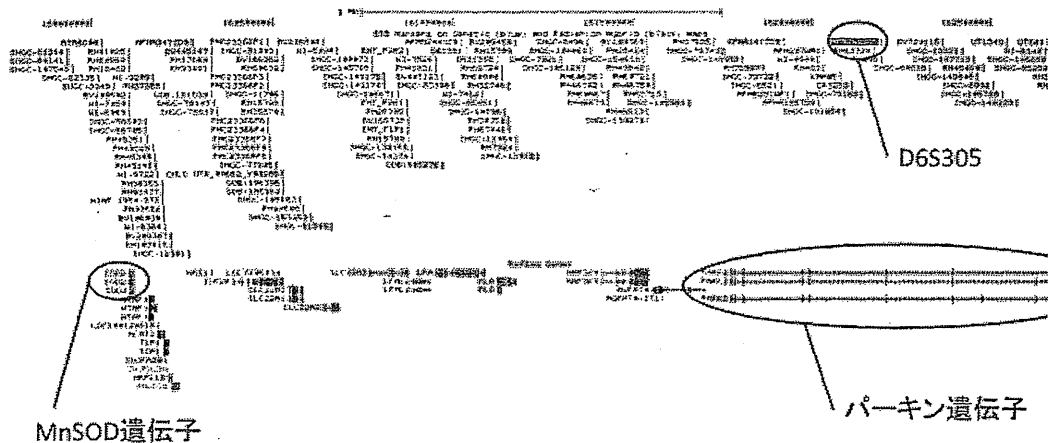


図3 「パーキン遺伝子周辺の遺伝子地図」

パーキン遺伝子上にAR-JP患者で欠失していた遺伝マーカー (D6S305) があり、MnSOD 遺伝子もパーキン遺伝子の近傍に存在していることがわかる。UCSC Genome Browser (<http://genome.ucsc.edu/>) から一部抜粋。

の外来DNAが挿入されているので、1つのクローンに1つのエクソンしか無かったのも納得である⁹⁾。

6. これからの疾患遺伝子単離研究

ヒトゲノムの全塩基配列を解析する国際ヒトゲノムプロジェクトが2003年に完了し、今では誰でもヒトゲノムの塩基配列を閲覧出来る。図3にパーキン遺伝子とその周辺の位置情報を示した。このような情報がインターネット上に無料で公開されている(図3)。国際ヒトゲノムプロジェクトは複数のヒトゲノムをつなぎ合わせたもので、解析には13年間、約3000億円という莫大な費用がかかった。その後、塩基配列解読の技術革新によって2007年には1人分の全ゲノム配列解読に1ヶ月、約1億円で解析可能になり、まもなく数日、数万円で解析可能になる。したがって、これからはいかに遺伝性疾患の家系を丁寧に収集していくかが重要である。また、究極の個人情報と言われるゲノム情報が誰でも簡単に手に入る時代になっていくため、倫理・個人情報保護の面でも今後ますます実際に患者に接する医師の役割が大きくなっていくと思われる。

参考文献

- 1) Yamamura Y, Sobue I, Ando K, Iida M, Yanagi T. Paralysis agitans of early onset with marked diurnal fluctuation of symptoms. *Neurology*. 1973 Mar;23(3):239-44. No abstract available.
- 2) Shimoda-Matsubayashi S, Matsumine H, Kobayashi T, Nakagawa-Hattori Y, Shimizu Y, Mizuno Y. Structural dimorphism in the mitochondrial targeting sequence in the human manganese superoxide dismutase gene. A predictive evidence for conformational change to influence mitochondrial transport and a study of allelic association in Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996 Sep 13;226(2):561-5. Erratum in: *Biochem Biophys Res Commun* 1996 Dec 4;229(1):361.
- 3) Matsumine H, Saito M, Shimoda-Matsubayashi S, Tanaka H, Ishikawa A, Nakagawa-Hattori Y, Yokochi M, Kobayashi T, Igarashi S, Takano H, Sanpei K, Koike R, Mori H, Kondo T, Mizutani Y, Schäffer AA, Yamamura Y, Nakamura S, Kuzuhara S, Tsuji S, Mizuno Y. Localization of a gene for an autosomal recessive form of juvenile Parkinsonism to chromosome 6q25.2-27. *Am J Hum Genet*. 1997 Mar;60(3):588-96.
- 4) Matsumine H, Yamamura Y, Hattori N, Kobayashi T, Kitada T, Yoritaka A, Mizuno Y. A microdeletion of D6S305 in a family of autosomal recessive juvenile parkinsonism (PARK2). *Genomics*. 1998 Apr 1;49(1):143-6.
- 5) Kitada T, Asakawa S, Hattori N, Matsumine H, Yamamura Y, Minoshima S, Yokochi M, Mizuno Y, Shimizu N. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature*. 1998 Apr 9;392(6676):605-8.

パーキンソン病

佐藤 栄人 服部 信孝

はじめに

パーキンソン病はアルツハイマー病について頻度の高い神経変性疾患で、黒質ドーパミン神経細胞が変性することにより動作が遅くなる、手足がふるえる等の運動障害が主な症状である。一方で、うつ症状、認知機能障害、自律神経障害等、多岐にわたる障害が高頻度に合併することにより患者の日常生活動作を著しく阻害する。今後予想される高齢化社会に向け患者が増加することが確実視されている昨今、その根本的治療法は未だ開発されていない。これまでのパーキンソン病の発症機構は諸説紛々あるが、振り返ってみるとパーキンソン病の病態研究は約10年ごとに大きな変遷がみられる。1990年代の孤発性パーキンソン病におけるミトコンドリア Complex I の活性低下の研究に始まり、2000年代に入ってから遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子単離と機能解析の研究はパーキンソン病研究の隆盛を極めた。単離された原因遺伝子の中にはミトコンドリアに局在するタンパク質をコードするものもあり、遺伝性パーキンソン病においてもミトコンドリア障害の指摘が相次いだ。そして、2008年に発表された研究を境に2010年代のパーキンソン病の病態研究はミトコンドリアが再び主役に躍り出てきた。本稿ではパーキンソン病とミトコンドリア異常の関係に着目し、歴史を振り返りながら解説していく。

1990年代の孤発性パーキンソン病と ミトコンドリア研究

パーキンソン病の記載は1817年のJames Parkinsonによる“An Essay on Shaking Palsy”が最初とされる。この著書の中で彼自身が診察したパーキンソン病の特徴的な症状を呈する6例の患者を報告し、パーキンソン病の疾患概念を確立させる基となった。Parkinsonはこの中で4大症候のうちの振戦、無動、姿勢、歩行障害に相当する記述をしている。その後、60年以上経ってフランスの有名な神経学者Jean Martin Charcotが本症をパーキンソン病と呼ぶ

さとう しげと 順天堂大学准教授/脳神経内科
はっとり のぶたか 同 教授

ことを提唱し、さらに固縮を追加することにより現在のパーキンソン病の原型が完成した。その後、パーキンソン病の責任病巣が中脳黒質であることが1919年Tretiakoffの研究によって明らかにされるが、本格的な病態研究は1983年のLangstonらによる1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine(MPTP)によるヒトパーキンソニズムの発生がきっかけとなった¹⁾。1987年MizunoらはマウスでMPTPモデルを作製し、MPTPがComplex Iを阻害することをin vivoで証明した²⁾。実際にパーキンソン病患者の黒質でComplex Iの活性が低下していることを示したのは1989年のSchapiraら³⁾による。この初めての報告は実に短いletterであり、9人のパーキンソン病患者の死後脳から採取した黒質のComplex Iの活性を測定している。この論文の結語としてL-dopaがComplex Iと呼吸鎖の活性低下に影響を与える可能性を示唆する一文があり、この考察は現在に通じる着眼である。その後、前頭葉皮質でComplex Iの活性が低下するという例はあるものの、パーキンソン病患者の黒質での低下を示す続報はなく、死後脳での活性の測定自体にも難点があると思われる。一方、骨格筋、血小板、リンパ芽球でComplex Iの活性が低下するとの記載もある。しかしながら有意差は非常にわずかなものであり、必ずしもComplex I特異的な低下とはいえない。このことは逆の視点からすると、パーキンソン病の病巣は脳に限局したものではなく全身性の疾患であることを示唆している。MPTPは確かにComplex Iを阻害し、MPTP投与マウスはパーキンソン病モデルとして現在も有用である。しかしながら、パーキンソン病の発症機序としてComplex Iに限定するのは尚早であるのかもしれない。

L-dopa と酸化ストレス

数多くの疾患が酸化ストレスの影響を指摘されているが、パーキンソン病も例外ではない。ミトコンドリアの生理的反応によって電子伝達系から漏出した電子が豊富に存在する酸素と反応することにより活性酸素種(reactive oxygen species: ROS)が産生される。スーパーオキシド

遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子

Locus	Gene	Inheritance	Protein function/nature
4q21-23	PARK1 <i>α-synuclein</i>	AD	Aggregate
6q25. 2-27	PARK2 <i>Parkin</i>	AR	Ubiquitin ligase
4q21-22	PARK4 <i>α-synuclein</i>	AD	Triplification of PARK1
4p14-15. 1	PARK5 <i>UCH-L1</i>	AD	Ubiquitin C-terminal hydrolase
1p35-36	PARK6 <i>PINK1</i>	AR	Protein kinase
1p36	PARK7 <i>DJ-1</i>	AR	Antioxidant
12p11. 2-q13. 1	PARK8 <i>LRRK2</i>	AD	Protein kinase
1p36	PARK9 <i>ATP13A2</i>	AR	Lysosome
2q36-37	PARK11 <i>GIGYF2</i>	AD	Grb10 interact : signal
2p13	PARK13 <i>Omi/HtrA2</i>	AD	Protease
22q13. 1	PARK14 <i>PLA2G6</i>	AR	Phospholipase
22q12-q13	PARK15 <i>FBXO7</i>	AR	F-BOX protein

AD : 常染色体優性遺伝, AR : 常染色体劣性遺伝

ニオン (O₂⁻), 過酸化水素 (H₂O₂), ヒドロキシラジカル (OH⁻) などの ROS は, 脂質過酸化, DNA 損傷, 酵素タンパク質障害をきたすとされるが, パーキンソン病ではこれら酸化ストレスの指標の上昇がみられることから ROS の関与が強く示唆されてきた。しかしながら, この仮説では黒質の選択的細胞死を説明するのが難しく, ドーパミンの代謝と鉄の存在に着目すると理解が容易になる。カテコールアミンとはカテコール核を有するアミン化合物の総称であり, 哺乳類ではドーパミン, ノルアドレナリン, アドレナリンの3種を指す。ドーパミンは自動酸化によりセミキノラジカル中間体を経てセミキノンが形成されるが, その過程で ROS (2O₂⁻) が産生される。ドーパミンはミトコンドリア外膜に存在する MAO-B によって DOPAC に代謝されるが, その際に発生した H⁺ は ROS (2O₂⁻) と反応し H₂O₂ が産生される。さらに, そこに鉄が存在すると H₂O₂ は2価の鉄と反応 (Fenton reaction) し ROS (・OH) が産生される。実際, パーキンソン病⁴⁾ や遺伝性パーキンソン病⁵⁾ の黒質緻密層内に鉄の沈着が多いことが報告されている。このように黒質は通常の細胞に比べて非常に酸化ストレスを受けやすい環境にあるといえる。

ミトコンドリア遺伝子異常の蓄積

老化と酸化ストレスによるミトコンドリア DNA (mtDNA) に変異が蓄積することが推測されるが, パーキンソン病において mtDNA 欠損などの疾患に共通した変異は認められない。しかし, ミトコンドリア cytochrome b の多型解析によるとパーキンソン病で有意に増加している⁶⁾。さらに, 黒質神経細胞で mtDNA の欠損を定量したところ加齢によって欠損が増加する傾向があり, 同時に COX 活性が低下するほど欠損は増加する。しかしながら, パーキンソン病における mtDNA 欠損を定量すると通常

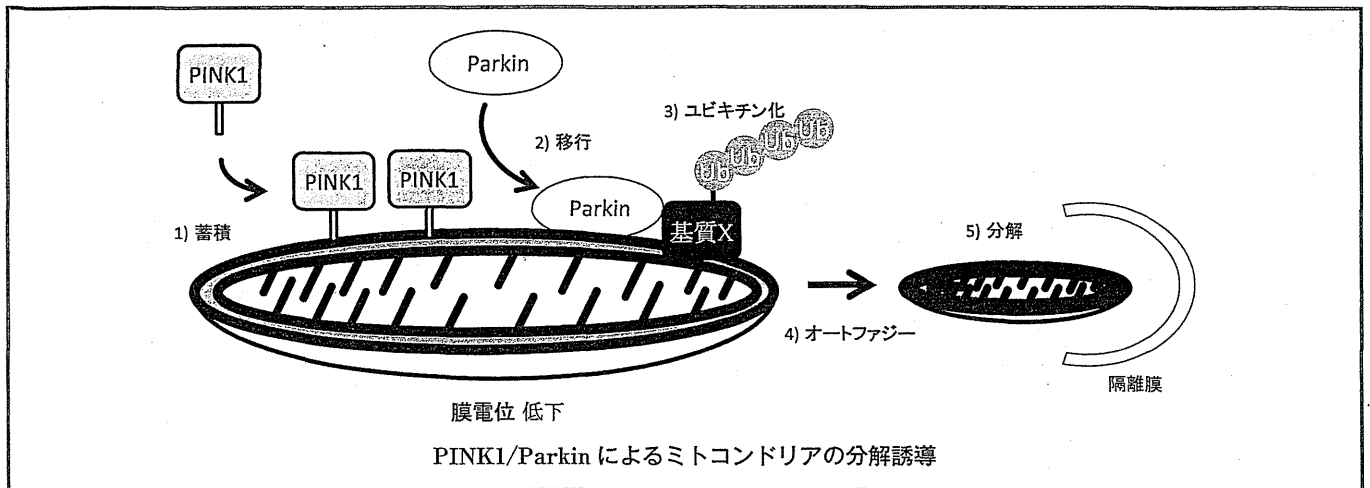
の加齢の域を超えるものではない⁷⁾。

Cybrid cell を用いた研究

一方で, 以前から cybrid cell を用いた研究があり, mtDNA の関与が示唆されている。mtDNA を排除した neuroblastoma cell (rho0 cell) にパーキンソン病患者の血小板から抽出した mtDNA を hybrid させた培養系を確立したところ Complex I の20%の活性低下を示したとする報告がはじめてである⁸⁾。また, Gu らのグループも同様の手法により25%のComplex Iの活性低下と20%のComplex IVの活性低下を示している⁹⁾。さらに, Trimmer らはパーキンソン病の cybrid cell においてミトコンドリア膜電位の低下と電顕観察による形態異常を指摘している¹⁰⁾。最近のパーキンソン病の病態機序をふまえると, ミトコンドリア膜電位の低下がおこっていることを示した点で興味深い。なぜなら, 後に述べるミトファジーを誘導する契機となる現象がミトコンドリア膜電位の低下であるからである。Cybrid cell における研究は mtDNA 異常がミトコンドリア呼吸鎖に影響を与えうる可能性を示すものであるか, 孤発性パーキンソン病において特定の mtDNA の異常は明らかではない。

遺伝性パーキンソン病の遺伝子単離とタンパク質分解異常

遺伝性パーキンソン病の研究は2000年代にめざましい発展を遂げる。パーキンソン病の約5~10%は家族性であるがこれまでに多くの原因遺伝子が単離され(表), パーキンソン病の病態解明に大きく貢献してきた。遺伝性パーキンソン病の中で常染色体優性の遺伝形式をとる PARK1 (*synuclein* が原因遺伝子) は最初に同定された遺伝子であり, 1997年の *synuclein* の A53T 変異の報告により遺伝性



パーキンソン病研究の幕が切られる¹¹⁾。現在までに A30P, E46K のミスセンス変異が確認されているが、頻度は稀である。その後 synuclein は Lewy 小体の主要な構成成分であることが判明したが、Lewy 小体の形成機構と病態への関与は未だ謎な部分が多くパーキンソン病研究における主要な研究テーマである。今後ミトコンドリアとの関連を含めての解明が期待される。常染色体劣性遺伝形式を呈する PARK2 (*Parkin* が原因遺伝子) は、1998 年に順天堂大学と慶應義塾大学の共同研究により単離された¹²⁾。Parkin 変異は遺伝性パーキンソン病の中で最も頻度が高い。臨床像は若年発症であり L-dopa が有効である反面、L-dopa によって誘発されるジスキネジアや wearing off などの運動障害が早期から出やすいという特徴をもつ。また日内変動や睡眠効果がみられることも共通点である。病理学的には Lewy 小体が形成されないと定義されるが、Lewy 小体を有する剖検例も散見され議論の余地がある。Parkin は 465 アミノ酸からなる約 52 kDa のタンパク質で、N 末端にユビキチン様 (Ubl) ドメインを、C 末端には二つの RING finger ドメインとそれに挟まれた IBR (in between RING finger) からなる RING box 構造、さらに Ubl と RING box をつなぐ linker 領域により構成されている。RING finger ドメインは多くのタンパク質で見つかるモチーフであり、ユビキチン化反応に関与している (RING 型 E3)。基質候補としては多様な分子が推定され混沌とした状況である。Parkin のノックアウトマウスについては複数の報告があり、一部の基質については蓄積しているようであるが未だ統一した見解はない。しかしながら、タンパク質分解機構の破綻が神経変性を引き起こすという概念を病態研究に導入するきっかけとなると共に、その考えは損傷ミトコンドリア (膜電位の低下したミトコンドリア) の分解異常 (ミトコンドリア品質管理の異常) へとつながることになる。

遺伝性パーキンソン病と ミトコンドリア品質管理の異常

遺伝性パーキンソン病の中でも常染色体劣性の遺伝形式を呈する PARK2 (*Parkin*) と PARK6 (*PINK1*) は、若年発症であることや L-dopa が有効であるなどの理由から非常に類似した疾患群である。2006 年にショウジョウバエを用いた遺伝学的解析^{13, 14)} から両分子は同じカスケード上で働いていることが判明し、このような臨床ならびに基礎的な知見から両者の作用機序は近いものであることが推測された。そのような折、2008 年の Youle らの報告¹⁵⁾ を契機にミトコンドリア研究が再び注目されることとなり、2010 年以降 PINK1 と Parkin の共同作業によるミトファジー研究が注目されている。

その要点は次のようである。

- 1) 細胞を脱共役剤処理すると Parkin は膜電位の低下したミトコンドリアに移行する。
- 2) 膜電位の低下した損傷ミトコンドリアはオートファジーの発動 (ミトファジー) によって分解される。

脱共役剤 (CCCP) はミトコンドリア膜透過性を亢進させ、プロトン勾配を解消することにより膜電位を失わせる。細胞を CCCP 処理すると通常は細胞質の存在する Parkin は膜電位低下依存的にミトコンドリアに移行する。この際に Parkin はミトコンドリア上の何を認識し移行するのかが興味深い点であるが、PINK1 のミトコンドリア外膜での蓄積は指標の一つである。すなわち、PINK1 ノックアウトマウス由来の MEF 細胞に Parkin を導入して CCCP 処理しても、Parkin はほとんどミトコンドリアに移行しない。さらに、この実験では PINK1 を補うことにより Parkin のミトコンドリアへの移行が回復した。さらに、詳細な PINK1 変異解析ではミトコンドリア移行ドメインが必

須であること、キナーゼ活性の欠失変異では Parkin の移行がおこらないことが判明した。要約すると PINK1 はミトコンドリア膜電位の低下を察知し、Parkin に先んじてミトコンドリア表面に局在し、そのリン酸化活性を発揮し Parkin をミトコンドリアに誘導しミトファジーを誘導することが推測された。実際 PINK1 の変異はキナーゼドメインに集中している。Parkin 自身は自己をユビキチン化する活性を持つが、ミトコンドリアに移行することによりこのリガーゼ活性を発揮する¹⁶⁾。このことからミトコンドリア上にも基質が存在することが推測されるが、候補として VDAC1¹⁷⁾や Mitofusin¹⁸⁾がすでに報告されている。ミトコンドリアでも複数の基質が存在するかどうかは今後の研究が期待される。Parkin が移行したミトコンドリアを長期観察すると次第に消退していくが、オートファジーの欠損した細胞ではミトコンドリアのクリアランスが滞る。このことからオートファジーによるミトコンドリアのクリアランス(ミトファジー)の関与が指摘されている¹⁹⁾(図)。このように細胞内では異常なミトコンドリアの分解機構が備わっているが、PINK1 や Parkin の変異による機能障害はミトファジーの破綻をきたし、異常ミトコンドリアの蓄積は細胞死を引き起こすと推測される。一方で、PINK1 や Parkin の補足的な機能としてミトコンドリア呼吸能に影響を与えるため²⁰⁾、PINK1 と Parkin の変異バリエーションによっては異常ミトコンドリアの産生が促進され、さらにミトファジー誘導不全が合併すると細胞死を加速し若年発症を惹起すると推測している。

むすび

遺伝性パーキンソン病のみならず孤発性パーキンソン病の病態としてミトコンドリア異常の証拠は枚挙にいとまがなく紹介しきれない。これまでの基礎および臨床研究の知見を総合するとミトコンドリア研究は発症機序の中核をなすものと推測される。異常ミトコンドリアの品質管理のシステムはまだ発端が明らかになったばかりであるが、ミトコンドリアダイナミックスの制御の解明はパーキンソン病の今後の治療戦略を考える上で大きなヒントを与えてくれるであろう。今後さらなる 10 年の研究の展開が楽しみである。

なお、本稿は順天堂大学の歴代研究を参考にさせていただいた。基礎研究では東京都医学研究機構田中研究室をは

じめとする多くの共同研究によるものであり、この場を借りて感謝したい。

文献

- 1) Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, et al. Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science*. 1983 ; 219 : 979-80.
- 2) Mizuno Y, Sone N, Saitoh T, et al. Effects of 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine and 1-methylpyridinium ion on activities of the enzymes in the electron transport system in mouse brain. *J Neurochem*. 1987 ; 48 : 1787-93.
- 3) Schapira AH, Cooper JM, Dexter D, et al. Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *Lancet*. 1989 ; 1(8649) : 1269.
- 4) Dexter DT, Wells FR, Agid F, et al. Increased nigral iron content in postmortem parkinsonian brain. *Lancet*. 1987 ; 2(8568) : 1219-20.
- 5) Takanashi M, Mochizuki H, Yokomizo K, et al. Iron accumulation in the substantia nigra of autosomal recessive juvenile parkinsonism (ARJP). *Parkinsonism Relat Disord*. 2001 ; 7 : 311-3.
- 6) Tanaka M, Fuku N, Takeyasu T, et al. Golden mean to longevity : rareness of mitochondrial cytochrome b variants in centenarians but not in patients with Parkinson's disease. *J Neurosci Res*. 2002 ; 70 : 347-55.
- 7) 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 : 518-20.
- 8) Swerdlow RH, Parks JK, Miller SW, et al. Origin and functional consequence of the complex I defect in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1996 ; 40 : 663-71.
- 9) Gu M, Cooper JM, Taanman JW, et al. Mitochondrial DNA transmission of the mitochondrial defect in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1998 ; 44 : 177-86.
- 10) Trimmer PA, Swerdlow RH, Parks JK, et al. Abnormal mitochondrial morphology in sporadic Parkinson's and Alzheimer's disease cybrid cell lines. *Exp Neurol*. 2000 ; 162 : 37-50.
- 11) Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the α -synuclein gene disease. *Science*. 1997 ; 276 : 2045-7.
- 12) Kitada T, Asakawa S, Hattori N, et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature*. 1998 ; 392 : 605-8.
- 13) Park J, Lee SB, Lee S, et al. Mitochondrial dysfunction in Drosophila PINK1 mutants is complemented by parkin. *Nature*. 2006 ; 441 : 1157-61.
- 14) Clark IE, Dodson MW, Jiang G, et al. Drosophila pink1 is required for mitochondrial function and interacts genetically with parkin. *Nature*. 2006 ; 441 : 1162-6.
- 15) Narendra D, Tanaka A, Suen DF, et al. Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy. *J Cell Biol*. 2008 ; 183 : 795-803.
- 16) Matsuda N, Sato S, Shiba K, et al. PINK1 stabilized by mitochondrial depolarization recruits Parkin to damaged mitochondria and activates latent Parkin for mitophagy. *J Cell Biol*. 2010 ; 189 : 211-21.
- 17) Geisler S, Holmström KM, Skujat D, et al. PINK1/Parkin-mediated mitophagy is dependent on VDAC1 and p62/SQSTM1. *Nat Cell Biol*. 2010 ; 12 : 119-31.
- 18) Gegg ME, Cooper JM, Chau KY, et al. Mitofusin1 and mitofusin2 are ubiquitinated in a PINK1/parkin-dependent manner upon induction of mitophagy. *Hum Mol Genet*. 2010 ; 19 : 4861-70.
- 19) Kawajiri S, Saiki S, Sato S, et al. PINK1 is recruited to mitochondria with parkin and associates with LC3 in mitophagy. *FEBS Lett*. 2010 ; 584 : 1073-9.
- 20) Amo T, Sato S, Saiki S, et al. Mitochondrial membrane potential decrease caused by loss of PINK1 is not due to proton leak, but to respiratory chain defects. *Neurobiol Dis*. 2011 ; 41 : 111-8.

α -シヌクレインを中心とした パーキンソン病研究の現状と 課題

西岡健弥, 服部信孝

α -シヌクレインとレビー小体はパーキンソン病の主要なバイオマーカーである。これらの物質の分子生物学的な病態解明が、疾患の病態理解ならびに新たな治療法開発への一助となっている。本稿では最近の知見について包括的に記載する。

キーワード ● α -シヌクレイン, レビー小体, パーキンソン病

はじめに

昨今の分子生物学の発展は目覚ましく、DNA, RNA, タンパク質の機能解析、遺伝子改変動物といった基礎的な研究からはじまり、その強力な発展とともに、新しい病態の概念や知見など多くの確証が得られている。しかしながら、依然パーキンソン病 (PD) の病態解明は全貌の一部だけに留まっており臨床現場で強力なツールとなりうるバイオマーカーの選定もできていない。一方、孤発型 PD の感受性遺伝子として α -シヌクレインが同定され、その機能を詳細に解析することは、将来的な臨床診断、治療に向けた有力な情報となることは間違いない。本総説では、PD やレビー小体型認知症 (DLB) に中心的機能をなしているとして捉えられている α -シヌクレインと神経病理学的マーカーであるレビー小体について、最近の知見を交えながら解説する。

α -シヌクレインとレビー小体

PDは無動、固縮、振戦、姿勢反射障害を主症状と

し、アルツハイマー病に次いで2番目に多い神経変性疾患である。PDの病理学的なバイオマーカーとしてレビー小体があげられる¹⁾。 α -シヌクレインはレビー小体の主要構成成分であり、SNCA (4q21-22に存在) 遺伝子 (OMIM#163890) によりコードされる。レビー小体形成のメカニズムとして、神経細胞変性が開始されると、変性したタンパク質の異常凝集が起こり、線維化、単量体、重合体と形成され、最終的にレビー小体が形成されると推定されている (図)²⁾。 α -シヌクレインそのものの神経毒性に関しては、可溶性で重合体化した α -シヌクレインには毒性があり、レビー小体にまで至ったものに関しては、毒性は消失すると考えられている。このため変性初期の段階における α -シヌクレインの過剰発現のメカニズムの解明が重要な鍵となる。

SNCA 遺伝子は、当初連鎖解析にて家族性 PD の PARK1 の原因遺伝子として単離・同定された³⁾。その後、家族性 PD の原因遺伝子変異として A30P, E46K, A53T, また同領域周囲の遺伝子重複として、2 倍体、3 倍体といった変化が起きることが同定された。いずれも α -シヌクレインの分解低下、あるいは過剰発現

α -synuclein and Parkinson disease: a review of the literature

Kenya Nishioka/Nobutaka Hattori: Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine (順天堂大学医学部脳神経内科)

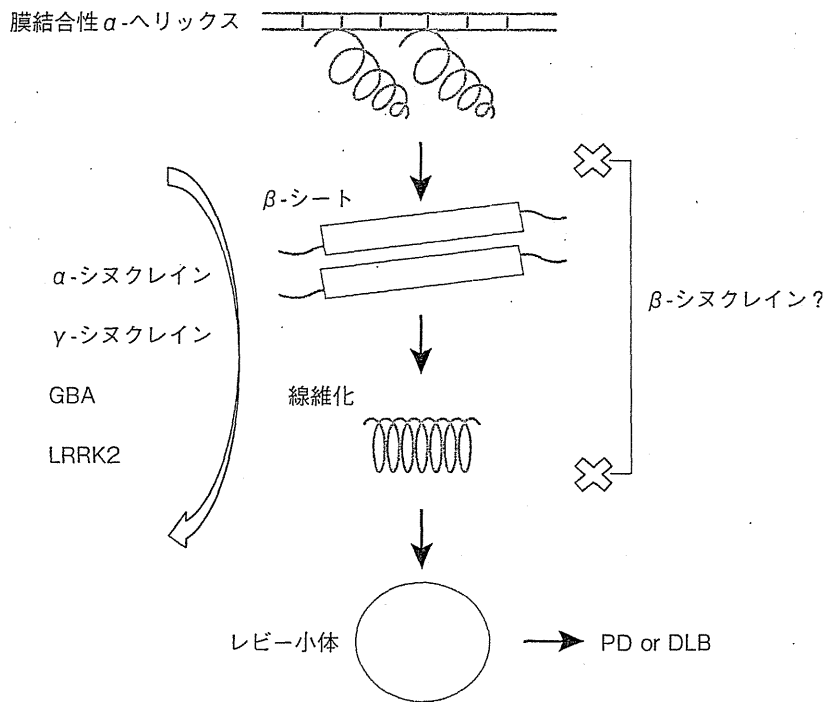


図 レビー小体形成のメカニズム

α -シヌクレインの異常凝集により、タンパク質の重合化、線維化が起こり、最終的にレビー小体が形成される。過剰発現メカニズムであり、このカスケードを促進あるいは抑制する可能性のある物質はいくつか知られている。レビー小体の分布の程度により、パーキンソン病あるいはより重症化した病態であるDLBへと進行する

を起こし、 α -シヌクレインのタンパク質量が高い状態が維持されPDが発症すると考えられている。遺伝形式からは機能獲得 (gain of toxic function) のメカニズムが主体と考えられている⁴⁾。われわれの研究室では現在まで7家系の2倍体と1家系の3倍体の報告をしている^{5)~7)}。3倍体は、発症年齢がより若年発症でDLBに近い病態を呈しており、発症者は認知症を早期に併発しており重症化の経過を辿っていた。2倍体はDLBタイプから孤発型PDに近い症例まで多様性を示していた。また浸透率で考えると遺伝子異常をもちながら高齢まで達しても発症しないケース例もあり解析した家系では浸透率は33~60%弱であった。SNCAのコピー数に依存して臨床症状が重症化し、E46KもDLBに近い臨床像、病理像をもつことが報告されている⁸⁾。頻度としては家族性PDのなかで数%点程度の非常に稀な変化であり、点変異よりも重複の方が数多く報告されている。SNCAの変異から生じた何らかの病的な機能獲得により α -シヌクレインの過剰産生が

促され、レビー小体が形成される。一方、孤発型PDにおいてもSNCA遺伝子は大規模サンプルの統計比較解析であるGWAS (genome wide association study) においても有力な関連遺伝子として証明されており⁹⁾、孤発型にとっても何らかの深い影響を与える因子であることは確実である。このため過剰発現により発症するメカニズムは孤発型でも起こりうることが予想され、 α -シヌクレインの産生を抑制することは、孤発型も含めたすべてのPDの治療につながる可能性がある。

2 α -シヌクレインと相同遺伝子

シヌクレインには3つの相同遺伝子が存在する。 α -、 β -、 γ -シヌクレインをコードする遺伝子はそれぞれSNCA、SNCB (OMIM#602569, 5q35.2)、SNCG (OMIM#602998, 10q23.2) である。 α -シヌクレインと β -シヌクレインは広範囲に脳内に発現しており、大脳新皮質、海馬、線条体を中心に存在し、細胞レベル

ではシナプス前終末や脂質ラフトを介して原形質膜に存在する¹⁰⁾。β-, γ-シヌクレインはともにレビー小体内には存在しておらず、レビー小体発現の直接的な働きは低いと考えられるが、以下に記載するとおり、PD, DLBの発症にも関係をもちながら機能する。

β-シヌクレインをコードするSNCBの遺伝子変異は、DLBにて2つ同定されているが(V70M, P123H)¹¹⁾、これ以降の報告はなく頻度的には非常に低い。in vitroの系においてβ-シヌクレインタンパク質はα-シヌクレインの異常凝集を妨げ、その産出を抑える働きが認められている。β-シヌクレインを過剰発現させたマウス脳において、α-シヌクレインの異常凝集を抑制する作用をもつ^{12)~14)}。これらの結果からβ-シヌクレインは、α-シヌクレインと拮抗するような作用を持ち併せ、さらに神経保護的な働きがあると考えられている。

γ-シヌクレインは主に末梢神経に存在し、肺がんや卵巣がんに関連がある¹⁰⁾。γ-シヌクレインにおいてもその生理的な機能を検証するためモデルマウスが作成されており、α-シヌクレインとダブルノックアウトしたマウスにおいて、線条体にてα-シヌクレインの発現が増加した¹⁵⁾。α-, β-, γ-のすべてをノックアウトしたマウスでは、神経シナプスの構造変性が起こり、マウスの体重減少が起こり寿命を縮め、それらの変化は年齢が上がるほど認められた。シヌクレインfamilyは年齢と相関をもって機能するため、ヒトにおいても加齢により変性を誘発し、PD発症に寄与することが推定される¹⁶⁾。α-シヌクレイン単独では表現型は出にくいですが、トリプルノックアウトにて前述のような表現型が描出されるということは、シヌクレインfamilyは相互に影響を与え合いながら発症に関与していることを示唆する。

ノックアウトとは逆にγ-シヌクレインを過剰発現させたモデルマウスでは、脊髄にγ-シヌクレインで染色される封入体を認め、重度の運動機能障害を呈した。またwild type, heterozygote, homozygoteの順に生存日数は短命になったと報告されている¹⁷⁾。またDLB患者のDNAを用いた関連解析では、DLBとγ-シヌクレイン5'領域のSNPとの関連があることが判明している¹⁸⁾。β-シヌクレインはα-シヌクレインの産

生を抑制するのに対し、γ-シヌクレインの場合はより重症化する表現型を出すため、α-シヌクレインと相乗的な促進作用をもつ可能性がある¹⁰⁾。シヌクレインfamilyの進化系統樹もこれを支持しており、α-とγ-はβ-より近い所に位置している。同じ相同遺伝子でもその表現型は異なり、これらの性質の違いに注目することにより新しい病態解明がなされるであろう。

α-シヌクレインと病理

レビー小体の脳内の進展を考えるうえでBraakの仮説は広く知られており、嗅球や延髄の迷走神経背側核からはじまり、橋、中脳、大脳辺縁系を経て、その後、大脳皮質に広範囲に拡大すると提唱した病理学的な概念である。臨床像としては中脳、脳幹にレビー小体とどまる場合にPD、脳幹を超えて大脳皮質に広範囲に広がる場合をDLBと位置付ける¹⁹⁾。さらにα-シヌクレインの蓄積は脳内だけに限らず、心臓交感神経節後線維、腸管のアウエルバッハ神経叢、マイスネル神経叢、末梢血管、唾液腺、汗腺にも出現し、全身性に影響を与える²⁰⁾。病初期に嗅覚障害が強い症例の場合、3年後のフォローで認知症に移行することが18倍高くなるという報告がある²¹⁾。嗅覚障害とDLB、パーキンソン病に伴う認知症との関連も注目されている。最近in vitroの解析にて、エンドサイトーシスにて細胞-細胞間を伝播するようにα-シヌクレインの蓄積を起こすことが証明された²²⁾。これは先のBraak仮説を支持する結果でもあり、今後はα-シヌクレイン蓄積の進展方法、レビー小体拡散の方向付けについて研究が進むものと思われる。

全身に広がったα-シヌクレインの蓄積は、結果としてPDの種々の非運動症状を招く。このためα-シヌクレインの沈着やレビー小体の分布と定量を正確に把握することができれば、病期のより正確な把握につながる。臨床の現場にてMIBG心筋シンチグラフィーが広く使用されており、また多系統萎縮症であるがPETにてα-シヌクレインの沈着を定量化する方法も開発されている²³⁾²⁴⁾。髄液内のα-シヌクレインを測定する方法も以前から検討されており、ELISA法にて髄液中のα-シヌクレインは、PDやDLB群では優位に低

下する²⁵⁾²⁶⁾。脳内にレビー小体が過剰に発現している疾患群において髄液中の α -シヌクレインが低下するという事は、神経細胞内において α -シヌクレインが異常に凝集することを意味している。また α -シヌクレインの異常凝集の発現が問題であるとすれば、今後 α -シヌクレインの重合体の量を測定する方法が必要となる。

4 α -シヌクレインとLRRK2

PARK8, LRRK2 (leucine rich repeat kinase 2, OMIM#607060) は相模原に居住する常染色体優性遺伝形式を取る大家系から連鎖解析が行われ、第12番12p11.2-q13.1に遺伝子座が同定され、後に別のチームから原因遺伝子が同定された^{27)~29)}。LRRK2分子はLRR (leucine rich repeat), ROC (ras of complex), COR (C-terminal of ROC), kinase, WD40の5つのドメインをもち、分子量約280 kDの巨大分子である²⁹⁾。神経変性においてLRRK2と α -シヌクレインも相互に関連をもっており、 α -シヌクレインとLRRK2の変異をもつマウスを交配させると、線条体において80%近い細胞数の減少がみられた³⁰⁾。LRRK2は α -シヌクレイン変異マウスにおいて異常凝集をさらに促進させる作用を持ち併せており、両者は生体内で相乗効果をもつことが推測される。

5 α -シヌクレインとGBA

DLBの発症に影響を与える因子として、 α -シヌクレインと並んで注目されているのがGBA遺伝子(OMIM#606463)である。もともとはゴーシェ病の原因遺伝子として知られていたものだが、ゴーシェ病でパーキンソニズムを伴う一群type 3があり、その剖検脳にて海馬CA2-4領域にレビー小体に類似する所見が認められた³¹⁾。このためPDとGBA遺伝子変異との関連を大規模な症例数を用いて解析が行われ、高い頻度でPD群はGBAの遺伝子変異をもつことが同定された³²⁾。GBA遺伝子の頻度には民族差があり、ユダヤ系の民族で高率に保有する。またユダヤ系ではN370Sが多いのに対し、アジア系ではL444Pが多い³³⁾。GBAの遺伝子

変異は多々報告があるが、それらを総計して保有する頻度が高い群は、認知症や精神症状といったDLBタイプの臨床症状を呈する傾向がある³²⁾。一方で、GBAは家系内の分離(segregation)が認められず、GWASにて同定されることはなく、単一遺伝子異常を呈するような決定的な遺伝子ではない。おそらく α -シヌクレインの増加を促進するような働きをしていることが推測される。

■ おわりに

近年のPDの分子遺伝学研究の進歩を背景に、神経変性、細胞死のメカニズムについて多くの知見が得られるようになった。脂質やシナプス輸送に関与する α -シヌクレイン、タンパク質分解機構にかかわるユビキチンプロテアソームやオートファジー、MAPKKK signalに関与するLRRK2、ミトコンドリア機能と関与するparkin, PINK1, DJ-1、微小管の安定化に関与するtauタンパク質等々、これらの因子はすべて複合的に関与し、病的カスケードを形成し、最終的に神経変性と封入体形成を惹起すると考えられる。その結果としてPDおよびDLBが発症するのであれば、いかにしてこれら一連のカスケードを止めていくかというテーマに突き当たる。今後もこれらの経路をより詳細に解析することにより、新たな治療戦略が生み出されるであろう。

文献

- 1) Spillantini, M. G. et al. : Nature, 388 : 839-840, 1997
- 2) Cookson, M. R. : Mol. Neurodegener., 4 : 9, 2009
- 3) Polymeropoulos, M. H. et al. : Science, 276 : 2045-2047, 1997
- 4) Farrer, M. J. : Nat. Rev. Genet., 7 : 306-318, 2006
- 5) Nishioka, K. et al. : Ann. Neurol., 59 : 298-309, 2006
- 6) Nishioka, K. et al. : Mov. Disord., 24 : 1811-1819, 2009
- 7) Sekine, T. et al. : Mov. Disord., 25 : 2871-2875, 2010
- 8) Zarranz, J. J. et al. : Ann. Neurol., 55 : 164-173, 2004
- 9) Nalls, M. A. et al. : Lancet, 377 : 641-649, 2011
- 10) George, J. M. : Genome Biol., 3 : REVIEWS3002, 2002
- 11) Ohtake, H. et al. : Neurology, 63 : 805-811, 2004
- 12) Hashimoto, M. et al. : Neuron, 32 : 213-223, 2001
- 13) Hashimoto, M. et al. : J. Biol. Chem., 279 : 23622-23629, 2004
- 14) Fan, Y. et al. : Hum. Mol. Genet., 15 : 3002-3011, 2006
- 15) Senior, S. L. et al. : Eur. J. Neurosci., 27 : 947-957, 2008

- 16) Greten-Harrison, B. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 107 : 19573-19578, 2010
- 17) Ninkina, N. et al. : Hum. Mol. Genet., 18 : 1779-1794, 2009
- 18) Nishioka, K. et al. : Arch. Neurol., 67 : 970-975, 2010
- 19) Braak, H. et al. : J. Neural Transm., 110 : 517-536, 2003
- 20) Langston, J. W. : Ann. Neurol., 59 : 591-596, 2006
- 21) Baba, T. et al. : Brain, 135 : 161-169, 2012
- 22) Desplats, P. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 106 : 13010-13015, 2009
- 23) Orimo, S. et al. : J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 67 : 189-194, 1999
- 24) Kikuchi, A. et al. : Brain, 133 : 1772-1778, 2010
- 25) Mollenhauer, B. et al. : Exp. Neurol., 213 : 315-325, 2008
- 26) Tokuda, T. et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun., 349 : 162-166, 2006
- 27) Funayama, M. et al. : Ann. Neurol., 51 : 296-301, 2002
- 28) Paisán-Ruiz, C. et al. : Neuron, 44 : 595-600, 2004
- 29) Zimprich, A. et al. : Neuron, 44 : 601-607, 2004
- 30) Lin, X. et al. : Neuron, 64 : 807-827, 2009
- 31) Wong, K. et al. : Mol. Genet. Metab., 82 : 192-207, 2004
- 32) Sidransky, E. et al. : N. Engl. J. Med., 361 : 1651-1661, 2009
- 33) Nishioka, K. et al. : Neurosci. Lett., 477 : 57-60, 2010

Profile

筆頭著者プロフィール

西岡健弥：順天堂大学脳神経内科助教。1999年，東京医科大学医学部卒業。2000年，順天堂大学脳神経内科入局。2007年，順天堂大学大学院卒業。'08～'09年，Mayo Clinic Jacksonville, Matthew J. Farrer lab 留学。'10～'11年，順天堂浦安病院脳神経内科助教。'12年～現職。日本内科学会認定医，日本神経学会専門医。臨床医の視点から基礎医学を見ることが心がけている。

Book Information

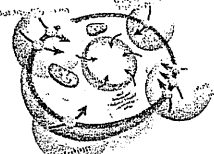
イラストで徹底理解する
シグナル伝達
キーワード事典

新刊

イラストで徹底理解する

シグナル伝達
キーワード事典

編／山本雅，仙波憲太郎，山梨裕司



各因子の機能とネットワークの全体像
疾患・生命現象とのかわかりが一目でわかる！

羊土社
YODOSHKA

編／山本雅，仙波憲太郎，山梨裕司

- ◎ネットワークの全体像・各因子の関係性がイラストで一目でわかる！
- ◎生命現象ごとに取り上げる因子を厳選し，必須情報をコンパクトに解説！
- ◎主要な因子・経路31項目，生命現象25項目(115ワード)を取り上げ，シグナル伝達の重要部分を解説！

- ◇定価 (本体 6,600 円+税)
- ◇2色刷り B5判 251頁
- ◇ISBN978-4-7581-2033-3

ネットワークの全体像がわかる！ 因子の詳細な機能が引ける！

発行 羊土社



第1部：基礎編

3. 遺伝子研究からわかったこと

Funayama Manabu Hattori Nobutaka
 船山 学^{1,2)} 服部 信孝^{1,2)}

¹⁾順天堂大学大学院医学研究科老人性疾患病態・治療研究センター ²⁾順天堂大学医学部神経学講座

はじめに

パーキンソン病患者のほとんどは孤発性であるが、全パーキンソン病患者の5~10%の症例には何らかの家族歴があるとされる。このような患者とその家系を調査、研究することで、パーキンソン病に関わる遺伝子についての重要な知見を得ることができる。これらの遺伝子には、それまでの臨床・病理学的観察や基礎研究の裏付けとなるものや、全く予想されていなかった新しい病態機序を提唱し得るものまで様々である。

パーキンソン病関連遺伝子はPARK(数字)で表され、一部例外はあるが遺伝子座(染色体上の位置)が報告された順になっている(表1)。PARK遺伝子以外にもパーキンソン病関連遺伝子は数多くあり、GBA, SCA2, BST2, MAPTなどが代表的である。以前は純粋な家族性パーキンソン病の原因遺伝子(または遺伝子座)のみPARK番号が登録されてきたが、近年は発症感受性遺伝子でもPARK番号を付けるようになってきている。本稿では、日本人のパーキンソン病患者から変異が同定されている遺伝子を中心に紹介する。

遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子

1. SNCA (PARK1, PARK4)

SNCAの遺伝子産物は α -synucleinであり、遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子として初めて報告された遺伝子である¹⁾。当初報告された変異はA53Tという点変異である。その後、点変異としてはA30PとE46Kを加え合計3種類のみ確認されており、日本人から点変

異はみつかっていない^{2,3)}。 α -synucleinはパーキンソン病の病理学的特徴であるレビー小体の主要構成成分であることが確認され、大きなインパクトを与えた⁴⁾。 α -synucleinはレビー小体の形成に密接に関わっており、孤発性パーキンソン病の病態生理にも深く関与していると考えられている。一方、SNCAの遺伝子自体が倍加している二重複や三重複の変異も報告されている⁵⁻⁷⁾。これらの重複変異は本邦からも報告があり、二重複は7家系、三重複は1家系確認されている⁸⁻¹⁰⁾。二重複は変異をもっていない人に比べ1.5倍、三重複は2倍 α -synucleinが多く発現していると考えられる。一般に、二重複より三重複の患者の方が重症化するとされており、 α -synucleinの量の調節がパーキンソン病の治療標的になる可能性があり、今後の分子標的治療への展開が期待される。

2. parkin (PARK2)

parkin遺伝子は、常染色体劣性遺伝子若年性パーキンソン病(AR-JP)の原因遺伝子として本邦から報告された¹¹⁾。発症年齢は20歳前後の症例が多いが、10歳以下で発症したり、孤発例と変わらなかったりと様々である。parkin遺伝子は自験例の解析のみでも100種類以上の多種多様な変異が同定されており、本邦では遺伝性パーキンソン病患者から最も高頻度に変異がみついている。Parkin蛋白はユビキチン様ドメイン、RING fingerドメインをもつユビキチンリガーゼであることが報告されている¹²⁾。parkin変異と病態機序に関しては、遺伝子変異の種類の多さと相関し、多種多様である。変異によってParkinのユビキチンリガーゼ活性が失われているものや、ユビキチンリガーゼ活性

表1 パーキンソン病の原因遺伝子と関連遺伝子

PARK番号	染色体上の位置	遺伝子	遺伝形式
PARK1/PARK4	4q21	<i>SNCA</i>	常優/感受性
PARK2	6q25.2-27	<i>parkin</i>	常劣
PARK3	2p13	unknown	常優
PARK5	4p14	<i>UCH-L1</i>	常優?
PARK6	1p36-p35	<i>PINK1</i>	常劣
PARK7	1p36	<i>DJ-1</i>	常劣
PARK8	12q12	<i>LRRK2</i>	常優/感受性
PARK9	1p36	<i>ATP13A2</i>	常劣
PARK10	1p32	unknown	感受性
PARK11	2q37.1	<i>GIGYF2</i>	常優
PARK12	Xq21-q25	unknown	感受性
PARK13	2p12	<i>HTRA2</i>	常優
PARK14	22q13.1	<i>PLA2G6</i>	常優
PARK15	22p12.3	<i>FBXO7</i>	常劣
PARK16	1q32	unknown	感受性
PARK17	16q12	<i>VPS35</i>	常優
PARK18	3q27	<i>EIF4G1</i>	常優
—	4p16	<i>GAK</i>	感受性
—	6p21.3	<i>HLA-DRB5</i>	感受性
—	17q21.1	<i>MAPT</i>	常優/感受性
—	1q21	<i>GBA</i>	感受性
—	4p15	<i>BST1</i>	感受性

常優：常染色体優性遺伝，常劣：常染色体劣性遺伝。

は保たれているものの，ミトコンドリアの品質管理に障害のあるもの(後述)などがある。また，Parkin蛋白と相互作用するとされる分子も多数報告されている¹³⁻¹⁵⁾。このような観察から，*parkin*はAR-JPの原因遺伝子としてだけでなく，広くパーキンソン病の病態機序に関わっていると考えられることができる。

3. *PINK1* (PARK6)

若年発症の劣性遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子である*PINK1*は，臨床的には*parkin*遺伝子変異陽性患者とほとんど見分けがつかない^{16,17)}。相違点を挙げると，発症時のジストニアや睡眠効果が*parkin*変異陽性患者に比べ少ないことと，若干発症年齢が高い印象がある。日本人における頻度は，劣性遺伝性パーキンソン病で5%弱である¹⁸⁻²⁰⁾。*PINK1*は前述のParkinと機能的に密接に関わっており，ミトコンドリア品質管理機構において共通の経路で働いていることが最近明らかになってきた。*PINK1*はミトコンドリアで働くリン酸化酵素である。ミトコンドリアが傷害されると，*PINK1*は目印のようにミトコンドリアの内部から膜上に出てくる。これをParkinが認識してミトコンドリアに瞬時に集まり，異常なミトコンドリアを選択的分解

へと導く^{14,21-24)}。異常ミトコンドリアはオートファジーの一種であるマイトファジーによって分解されると考えられており，後述のATP13A2ともオートファジー経路で相互作用しているかもしれない。このように，*parkin*や*PINK1*に変異があるとミトコンドリア品質管理機構が破綻し，神経細胞死につながっていると考えられる。

4. *LRRK2* (PARK8)

*LRRK2*は日本人遺伝性パーキンソン病の大家系から遺伝子座が報告され，その後欧米人の家系解析によって単離された遺伝子である²⁵⁻²⁸⁾。欧米では最も頻度の高い原因遺伝子であり，特にユダヤ系のパーキンソン病患者からは高頻度で同じ変異(G2019S)がみつかると²⁹⁻³¹⁾。この変異は13世紀に存在した1人の発端者から全世界に広まったと推定されている³²⁾。G2019S変異はGoogleの創業者の1人であるSergey Brin氏もっており，母親もパーキンソン病を発症していることを公表していることで有名である。オリジナル家系は日本人であるが，日本における変異の頻度はそれほど高くない。

*LRRK2*は51エクソンからなる巨大な蛋白で変異の

種類も多い。興味深いことに、同一家系で同じ*LRRK2*変異をもっているにもかかわらず、病理学的に多様な患者が散見される²⁷⁾。日本人オリジナル家系の相模原家系は、基本的には黒質の変性のみで青斑核などは保たれており、レビー小体陰性であるが、なかにはレビー小体やリン酸化タウが陽性の症例も存在する^{33,34)}。

5. *ATP13A2* (PARK9)

ATP13A2 は、Kufor-Rakeb症候群という若年性劣性遺伝性パーキンソニズムの原因として報告された³⁵⁾。孤発例と比べ臨床的には異なるところが多く、L-DOPA反応性のパーキンソニズムに加え、錐体路障害、認知機能障害、ミオクローヌスを呈する。頻度は非常にまれであるが、日本人でも1例報告されている³⁶⁾。*ATP13A2*蛋白質はリソソームに局在するATPaseであり、蛋白質分解経路の1つであるオートファジー・リソソーム系に関与している³⁷⁾。

6. *PLA2G6* (PARK14)

PLA2G6 はneurodegeneration associated with brain iron accumulation (NBIA)の原因遺伝子として報告されたあと、PARK14の原因遺伝子でもであると報告された^{38,39)}。われわれも認知症または精神発達遅滞、幻覚、妄想などの精神症状を合併する若年性パーキンソニズム症例について遺伝子変異解析を行い、3家系を追報告した⁴⁰⁾。当初、*PLA2G6*遺伝子変異陽性患者は比較的均一な臨床像を示すとされたが、NBIAの特徴である鉄沈着を認めない症例も存在し、遺伝子変異の種類や、他の遺伝的・環境的要因によって多様な病型を示すものと考えられる。

7. *VPS35* (PARK17)

VPS35 は、2011年に家族性パーキンソン病の原因として報告された遺伝子である^{41,42)}。パーキンソン病では初めて次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析(全ゲノムからエクソンのみを精製して次世代シーケンサーで配列を決定する)が使われた。いくつかの変異が報告されているが、複数の家系で変異が確認されている確実な病的変異はD620Nのみである^{43,44)}。しかしながら、*LRRK2*のG2019Sのような創始者効果(1人の発端者から広まる現象)は観察されず、同じ変異が複数の地域・民族で多発していることが予想されている。頻度はそれほど高くはないが、臨床的には孤発例と変わらないため、家族歴が不明で孤発例とみなされている症例の中にD620N変異陽性患者が含まれている可能性がある。*VPS35*は、レトロマーと呼ばれる細胞内の逆行性輸送に関与している。レトロマーは

酵母からヒトまで高度に保存されており、膜関連蛋白質のリサイクルに関与しているとされる⁴⁵⁾。*VPS35*に変異があった場合、この輸送系や蛋白質リサイクルに障害を来し、神経細胞死が起こることが予想される。

発症感受性遺伝子


発症感受性遺伝子とは遺伝性の原因とは異なり、ある特定の遺伝子多型があると発症しやすくなる遺伝学的な気質のことである。多型であるため、患者も健常者もある頻度で同じ感受性遺伝子多型をもっているが、その頻度に統計学的な差が確認されるというものである。

1. *SNCA* と *LRRK2*

Satakeらによって日本人孤発性パーキンソン病の感受性遺伝子が探索され、4つの遺伝子座が報告された⁴⁶⁾。これにはゲノムワイド関連解析(GWAS)という手法が用いられた。患者と健常対照者、合計約3,700人の1人ひとりについて、約56万カ所の一塩基多型(SNPs)の型を判定し、統計学的手法を用いて型の頻度を患者群と健常群で比較した。その結果、これまで遺伝性パーキンソン病の原因として知られていた*SNCA*と*LRRK2*、さらに新規の感受性遺伝子として*BST1*、遺伝子は不明であるがPARK16領域の4カ所が感受性遺伝子(または領域)として同定された⁴⁶⁾。*SNCA*と*LRRK2*、PARK16は、欧米人での解析でも感受性遺伝子として確認されている⁴⁷⁾。したがって*SNCA*と*LRRK2*は、人類共通のパーキンソン病感受性遺伝子であるといえる。また、*LRRK2*においては日本人を含むアジア人に特有の感受性多型も存在し、同じ遺伝子の中でも人種差のある多型とない多型が混在している⁴⁸⁾。さらに*SNCA*と*LRRK2*は、どちらも優性遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子であることから、優性遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子は感受性遺伝子にもなり得るのかもしれない。注意しておくべきことは、同じ遺伝子でも遺伝性疾患の原因となる「変異」と疾患感受性を高める(または弱める)「多型」は別の場所にあり、「変異」は血縁関係のない健常者にもおらず、「多型」は高頻度で非血縁健常群にみられるということである。したがって感受性遺伝子の多型1つひとつは発症に対する影響度はごくわずかであり、複数の感受性遺伝子や環境要因、生活習慣などが複合的に合わさって発症すると考えられている。

2. GBA

GBAは遺伝性の代謝疾患であるゴーシェ病の原因として知られていた⁴⁹⁾。ゴーシェ病は劣性遺伝であるので、1人に2つあるGBA遺伝子のうち1つに変異(ヘテロ接合体変異)があっても、ゴーシェ病未発症の保因者となる。ゴーシェ病家系を調べてみるとGBA変異保因者の中でパーキンソン病が多発していることがわかってきた⁵⁰⁾。大規模な変異解析の結果、GBAのヘテロ接合体変異が日本人パーキンソン病患者の約10%にみつき、GBAのヘテロ接合体変異をもっていない人と比べると約28倍もパーキンソン病を発症しやすいことが明らかになった⁵¹⁾。その後大規模な国際共同研究での解析も、同様にGBAのヘテロ接合体変異にはパーキンソン病発症に強い感受性があることが明らかになった⁵²⁾。臨床的には、GBAのヘテロ接合体変異をもっている患者はパーキンソン症状に加え、精神症状を合併する傾向があり、レビー小体病との関与も指摘されている^{53,54)}。さらにGBAの変異体が α -synucleinの重合を促進するという報告もある⁵⁵⁾。したがって、GBAはパーキンソン病のみならず、synucleinopathyに広く関与しており、有用な創薬のターゲットとなり得る。


 おわりに

多くのパーキンソン病原因遺伝子・関連遺伝子から、とりわけ日本人に関係の深いと考えられる遺伝子に着目して解説した。本稿で紹介していない遺伝子も、パーキンソン病の病態生理を考える上で非常に重要なものばかりである。また、表1に示した遺伝子だけではパーキンソン病を理解し、完治可能なものとするには決して十分ではなく、今後も新規の原因遺伝子や感受性遺伝子を丹念に探して行くことが重要である。ここ数年でゲノムワイドSNPsアレイや次世代シーケンサーなど、大量の情報を短時間で得られる技術革新が起こった。しかしながら解析するためのリソースが足りず、最新技術を十分に利用できていないのが現状である。したがって、リソースを充実させるために遺伝子検体を収集していくことが重要である。そのためには日々患者を実際に診察している現場の医師1人ひとりの力が最も必要とされている。



献

- 1) Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al : Mutation in the α -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997 ; 276 : 2045-2047.
- 2) Krüger R, Kuhn W, Müller T, et al : Ala30Pro mutation in the gene encoding α -synuclein in Parkinson's disease. *Nat Genet* 1998 ; 18 : 106-108.
- 3) Zarranz JJ, Alegre J, Gómez-Esteban JC, et al : The new mutation, E46K, of α -synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Ann Neurol* 2004 ; 55 : 164-173.
- 4) Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, et al : α -synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997 ; 388 : 839-840.
- 5) Singleton AB, Farrer M, Johnson J, et al : α -Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science* 2003 ; 302 : 841.
- 6) Chartier-Harlin MC, Kachergus J, Roumier C, et al : α -synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease. *Lancet* 2004 ; 364 : 1167-1169.
- 7) Ibáñez P, Bonnet AM, Débarges B, et al : Causal relation between α -synuclein gene duplication and familial Parkinson's disease. *Lancet* 2004 ; 364 : 1169-1171.
- 8) Nishioka K, Hayashi S, Farrer MJ, et al : Clinical heterogeneity of α -synuclein gene duplication in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2006 ; 59 : 298-309.
- 9) Ross OA, Braithwaite AT, Skipper LM, et al : Genomic investigation of α -synuclein multiplication and parkinsonism. *Ann Neurol* 2008 ; 63 : 743-750.
- 10) Sekine T, Kagaya H, Funayama M, et al : Clinical course of the first Asian family with Parkinsonism related to SNCA triplication. *Mov Disord* 2010 ; 25 : 2871-2875.
- 11) Kitada T, Asakawa S, Hattori N, et al : Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 1998 ; 392 : 605-608.
- 12) Shimura H, Hattori N, Kubo S, et al : Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase. *Nat Genet* 2000 ; 25 : 302-305.
- 13) Matsuda N, Kitami T, Suzuki T, et al : Diverse effects of pathogenic mutations of Parkin that catalyze multiple monoubiquitylation *in vitro*. *J Biol Chem* 2006 ; 281 : 3204-3209.
- 14) Matsuda N, Sato S, Shiba K, et al : PINK1 stabilized by mitochondrial depolarization recruits Parkin to damaged mitochondria and activates latent Parkin for mitophagy. *J Cell Biol* 2010 ; 189 : 211-221.
- 15) Kahle PJ, Haass C : How does parkin ligate ubiquitin to Parkinson's disease? *EMBO Rep* 2004 ; 5 : 681-685. Review.
- 16) Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, et al : Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in *PINK1*. *Science* 2004 ; 304 : 1158-1160.
- 17) Bonifati V, Rohé CF, Breedveld GJ, et al : Italian Parkinson Genetics Network : Early-onset parkinsonism

- associated with PINK1 mutations : frequency, genotypes, and phenotypes. *Neurology* 2005 ; 65 : 87-95.
- 18) Hatano Y, Li Y, Sato K, et al : Novel *PINK1* mutations in early-onset parkinsonism. *Ann Neurol* 2004 ; 56 : 424-427.
 - 19) Li Y, Tomiyama H, Sato K, et al : Clinicogenetic study of PINK1 mutations in autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Neurology* 2005 ; 64 : 1955-1957.
 - 20) Kumazawa R, Tomiyama H, Li Y, et al : Mutation analysis of the PINK1 gene in 391 patients with Parkinson disease. *Arch Neurol* 2008 ; 65 : 802-808.
 - 21) Park J, Lee SB, Lee S, et al : Mitochondrial dysfunction in *Drosophila PINK1* mutants is complemented by *parkin*. *Nature* 2006 ; 441 : 1157-1161.
 - 22) Clark IE, Dodson MW, Jiang C, et al : *Drosophila pink1* is required for mitochondrial function and interacts genetically with *parkin*. *Nature* 2006 ; 441 : 1162-1166.
 - 23) Narendra D, Tanaka A, Suen DF, et al : Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy. *J Cell Biol* 2008 ; 183 : 795-803.
 - 24) Kawajiri S, Saiki S, Sato S, et al : PINK1 is recruited to mitochondria with parkin and associates with LC3 in mitophagy. *FEBS Lett* 2010 ; 584 : 1073-1079.
 - 25) 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.
 - 26) 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.
 - 27) Zimprich A, Biskup S, Leitner P, et al : Mutations in *LRRK2* cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron* 2004 ; 44 : 601-607.
 - 28) 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 : 918-921.
 - 29) Kachergus J, Mata IF, Hulihan M, et al : Identification of a novel *LRRK2* mutation linked to autosomal dominant parkinsonism : evidence of a common founder across European populations. *Am J Hum Genet* 2005 ; 76 : 672-680.
 - 30) Lesage S, Dürr A, Tazir M, et al ; French Parkinson's Disease Genetics Study Group : *LRRK2* G2019S as a cause of Parkinson's disease in North African Arabs. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 422-423.
 - 31) Ozelius LJ, Senthil G, Saunders-Pullman R, et al : *LRRK2* G2019S as a cause of Parkinson's disease in Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 424-425.
 - 32) Lesage S, Leutenegger AL, Ibanez P, et al ; French Parkinson's Disease Genetics Study Group : *LRRK2* haplotype analyses in European and North African families with Parkinson disease : a common founder for the G2019S mutation dating from the 13th century. *Am J Hum Genet* 2005 ; 77 : 330-332.
 - 33) Hasegawa K, Stoessl AJ, Yokoyama T, et al : Familial parkinsonism : study of original Sagami-hara PARK8 (I2020T) kindred with variable clinicopathologic outcomes. *Parkinsonism Relat Disord* 2009 ; 15 : 300-306.
 - 34) Ujiie S, Hatano T, Kubo SI, et al : LRRK2 I2020T mutation is associated with tau pathology. *Parkinsonism Relat Disord* 2012 [Epub ahead of print].
 - 35) Ramirez A, Heimbach A, Gründemann 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 : 1184-1191.
 - 36) Ning YP, Kanai K, Tomiyama H, et al : *PARK9*-linked parkinsonism in eastern Asia : mutation detection in *ATP13A2* and clinical phenotype. *Neurology* 2008 ; 70 (16 Pt 2) : 1491-1493.
 - 37) Usenovic M, Tresse E, Mazzulli JR, et al : Deficiency of ATP13A2 leads to lysosomal dysfunction, α -synuclein accumulation, and neurotoxicity. *J Neurosci* 2012 ; 32 : 4240-4246.
 - 38) Morgan NV, Westaway SK, Morton JE, et al : *PLA2G6*, encoding a phospholipase A₂, is mutated in neurodegenerative disorders with high brain iron. *Nat Genet* 2006 ; 38 : 752-754.
 - 39) Paisan-Ruiz C, Bhatia KP, Li A, et al : Characterization of PLA2G6 as a locus for dystonia-parkinsonism. *Ann Neurol* 2009 ; 65 : 19-23.
 - 40) Yoshino H, Tomiyama H, Tachibana N, et al : Phenotypic spectrum of patients with PLA2G6 mutation and PARK14-linked parkinsonism. *Neurology* 2010 ; 75 : 1356-1361.
 - 41) Vilariño-Güell C, Wider C, Ross OA, et al : *VPS35* mutations in Parkinson disease. *Am J Hum Genet* 2011 ; 89 : 162-167.
 - 42) Zimprich A, Benet-Pagès A, Struhal W, et al : A mutation in *VPS35*, encoding a subunit of the retromer complex, causes late-onset Parkinson disease. *Am J Hum Genet* 2011 ; 89 : 168-175.
 - 43) Verstraeten A, Wauters E, Crosiers D, et al : Contribution of *VPS35* genetic variability to LBD in the Flanders-Belgian population. *Neurobiol Aging* 2012 ; 33 : 1844, e11-e13.
 - 44) Lesage S, Condroyer C, Klebe S, et al ; For the French Parkinson's Disease Genetics Study Group : Identification of VPS35 mutations replicated in French families with Parkinson disease. *Neurology* 2012 ; 78 : 1449-1450.
 - 45) Hierro A, Rojas AL, Rojas R, et al : Functional architecture of the retromer cargo-recognition complex. *Nature* 2007 ; 449 : 1063-1067.
 - 46) 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 : 1303-1307.
 - 47) Simón-Sánchez J, Schulte C, Bras JM, et al : Genome-wide association study reveals genetic risk underlying Parkinson's disease. *Nat Genet* 2009 ; 41 : 1308-1312.
 - 48) 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 : 273-275.
- 49) Tsuji S, Choudary PV, Martin BM, et al : A mutation in the human glucocerebrosidase gene in neuronopathic Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1987 ; 316 : 570-575.
- 50) 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 : 1972-1977.
- 51) Mitsui J, Mizuta I, Toyoda A, et al : Mutations for Gaucher disease confer high susceptibility to Parkinson disease. *Arch Neurol* 2009 ; 66 : 571-576.
- 52) Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, et al : Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1651-1661.
- 53) Nishioka K, Ross OA, Vilarinho-Güell C, et al : Glucocerebrosidase mutations in diffuse Lewy body disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011 ; 17 : 55-57.
- 54) Neumann J, Bras J, Deas E, et al : Glucocerebrosidase mutations in clinical and pathologically proven Parkinson's disease. *Brain* 2009 ; 132 (Pt 7) : 1783-1794.
- 55) Cullen V, Sardi SP, Ng J, et al : Acid β -glucosidase mutants linked to Gaucher disease, Parkinson disease, and Lewy body dementia alter α -synuclein processing. *Ann Neurol* 2011 ; 69 : 940-953.

Parkinson's Disease Genes Related to Japanese Population

Manabu Funayama^{1,2)} and Nobutaka Hattori^{1,2)}

- 1) Research Institute for Diseases of Old Age, Graduate School of Medicine, Juntendo University
2) Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine

Many of genes are reported as causal or risk for Parkinson's disease (PD). In this review, we summarize the PD genes related to Japanese population.