

図 レビー小体形成のメカニズム

$\alpha$ -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、 $\alpha$ -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<sup>4)</sup>。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<sup>5)~7)</sup>。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<sup>8)</sup>。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 $\alpha$ -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<sup>9)</sup>、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事が予想され、 $\alpha$ -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 $\alpha$ -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。 $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\gamma$ -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。 $\alpha$ -シヌクレインと $\beta$ -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<sup>10</sup>。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)<sup>11</sup>、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<sup>12)~14)</sup>。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<sup>10</sup>。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<sup>15)</sup>。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<sup>16)</sup>。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<sup>17)</sup>。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<sup>18)</sup>。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<sup>10)</sup>。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<sup>19)</sup>。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<sup>20)</sup>。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<sup>21)</sup>。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<sup>22)</sup>。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<sup>23)24)</sup>。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<sup>25)26)</sup>。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 $\alpha$ -シヌクレインが低下するということは、神経細胞内において $\alpha$ -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 $\alpha$ -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 $\alpha$ -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 $\alpha$ -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<sup>27)~29)</sup>。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<sup>29)</sup>。神経変性においてLRRK2と $\alpha$ -シヌクレインも相互に関連をもっており、 $\alpha$ -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<sup>30)</sup>。LRRK2は $\alpha$ -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 $\alpha$ -シヌクレインとGBA

DLBの発症に影響を与える因子として、 $\alpha$ -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<sup>31)</sup>。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<sup>32)</sup>。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<sup>33)</sup>。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<sup>32)</sup>。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 $\alpha$ -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 $\alpha$ -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

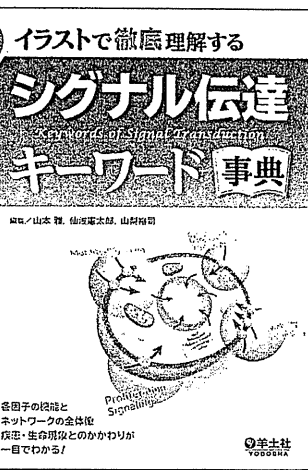
筆頭著者プロフィール

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を心がけている。

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



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 船山 学<sup>1,2)</sup> Hattori Nobutaka 服部 信孝<sup>1,2)</sup>

<sup>1)</sup>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 <sup>2)</sup>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 $\alpha$ -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<sup>1)</sup>。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<sup>2,3)</sup>。 $\alpha$ -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<sup>4)</sup>。 $\alpha$ -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<sup>5-7)</sup>。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<sup>8-10)</sup>。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 $\alpha$ -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、 $\alpha$ -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<sup>11)</sup>。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<sup>12)</sup>。parkin変異と病態機序に関しては、遺伝子変異の種類が多さと相関し、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<sup>13-15)</sup>。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<sup>16,17)</sup>。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<sup>18-20)</sup>。*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<sup>14,21-24)</sup>。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<sup>25-28)</sup>。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<sup>29-31)</sup>。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<sup>32)</sup>。G2019S変異はGoogleの創業者の1人であるSergey Brin氏ももっており，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<sup>27)</sup>。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<sup>33,34)</sup>。

#### 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<sup>35)</sup>。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、ミオクロヌスなどを呈する。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<sup>36)</sup>。*ATP13A2*蛋白はリソソームに局在するATPaseであり、蛋白分解経路の1つであるオートファジー・リソソーム系に参与している<sup>37)</sup>。

#### 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の原因遺伝子でもあると報告された<sup>38,39)</sup>。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<sup>40)</sup>。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<sup>41,42)</sup>。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ーム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<sup>43,44)</sup>。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参与している。レトロマーは

酵母からヒトまで高度に保存されており、膜関連蛋白のリサイクルに参与しているとされる<sup>45)</sup>。*VPS35*に変異があった場合、この輸送系や蛋白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<sup>46)</sup>。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<sup>46)</sup>。*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<sup>47)</sup>。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<sup>48)</sup>。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っておらず、「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<sup>49)</sup>。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<sup>50)</sup>。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<sup>51)</sup>。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<sup>52)</sup>。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<sup>53,54)</sup>。さらにGBAの変異体が $\alpha$ -synucleinの重合を促進するという報告もある<sup>55)</sup>。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。

## 文 献

- 1) Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al : Mutation in the  $\alpha$ -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997 ; 276 : 2045-2047.
- 2) Krüger R, Kuhn W, Müller T, et al : Ala30Pro mutation in the gene encoding  $\alpha$ -synuclein in Parkinson's disease. *Nat Genet* 1998 ; 18 : 106-108.
- 3) Zarranz JJ, Alegre J, Gómez-Esteban JC, et al : The new mutation, E46K, of  $\alpha$ -synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Ann Neurol* 2004 ; 55 : 164-173.
- 4) Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, et al :  $\alpha$ -synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997 ; 388 : 839-840.
- 5) Singleton AB, Farrer M, Johnson J, et al :  $\alpha$ -Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science* 2003 ; 302 : 841.
- 6) Chartier-Harlin MC, Kachergus J, Roumier C, et al :  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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, Stoessel 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,  $\alpha$ -synuclein accumulation, and neurotoxicity. *J Neurosci* 2012 ; 32 : 4240-4246.
  - 38) Morgan NV, Westaway SK, Morton JE, et al : *PLA2G6*, encoding a phospholipase A<sub>2</sub>, is mutated in neurodegenerative disorders with high brain iron. *Nat Genet* 2006 ; 38 : 752-754.
  - 39) Paisán-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, Vilariño-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  $\beta$ -glucosidase mutants linked to Gaucher disease, Parkinson disease, and Lewy body dementia alter  $\alpha$ -synuclein processing. *Ann Neurol* 2011 ; 69 : 940-953.

### *Parkinson's Disease Genes Related to Japanese Population*

Manabu Funayama<sup>1,2)</sup> and Nobutaka Hattori<sup>1,2)</sup>

- 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.

## パーキンソン病の遺伝学と遺伝子診断の手順

順天堂大学医学部脳神経内科  
服部 信孝

### はじめに

遺伝子は1つの蛋白質を作るための遺伝情報の最小単位で、遺伝情報はDNAという物質で保存されています。ただし、遺伝子という用語には、その産物である蛋白質の機能までを広く含める場合が多いのが一般的です。一方、ゲノムという概念は、ある生物種の個体全体を完全な状態に保つために必要な遺伝的情報を1セットとして考えられたものです。したがって、ヒトならヒト、ネコならネコといったように、生物種ごとに固有のゲノムが存在します。細胞小器官（オルガネラ）でも自分自身のDNAをもつミトコンドリア<sup>\*1</sup>や葉緑体<sup>\*2</sup>については、ミトコンドリアゲノム、葉緑体ゲノムという呼び方をすることがあります。遺伝情報そのものはDNAの塩基配列として保存されています。ゲノムの実体は細胞核のDNAであるといってもいいでしょう。

ここでは、遺伝子情報およびゲノムに関して概説するとともに、パーキンソン病（PD）における遺伝子研究の成果および遺伝子診断の手順について解説します。

### ゲノムの構造と疾患遺伝子

ヒトの細胞核には、24種類の直鎖DNA（染色体）が含まれており、この中にあるDNA全体をまとめて核ゲノムといいます。また、細胞小器官のミトコンドリアには環状のDNAがあり、ミトコンドリアゲノムと呼ばれます。ミトコンドリアDNAは1種類ですが、この中にはDNAを構成する単位であるヌクレオチド<sup>\*3</sup>が1万6,569個も存在し、一方の核ゲノムには32億個もの膨大なヌクレオチドが存在しています。核ゲノムとミトコンドリアゲノムに含まれるDNAの配列情報は、生物としてのヒトを構成し維持するのに必要な生物学的情報がつまっています。

#### 1. ヒトゲノムの構造

DNAから蛋白質が合成されるには次のようなプロセスを辿ります。まず、細胞核にあるDNAは二重らせん構造の内側に遺伝情報を蓄積・保存していますが、

#### ※1 ミトコンドリア

ほとんどすべての真核生物の細胞に含まれる細胞小器官で、エネルギー保有物質であるATP（アデノシン三リン酸）の産生が主たる機能。細胞のさまざまな活動に必要なエネルギーのほとんどは、直接、あるいは間接的にミトコンドリアからのATPの形で供給される。

#### ※2 葉緑体

光合成生物における、光合成を行う半自律性の細胞小器官のこと。

#### ※3 ヌクレオチド

核酸（DNAやRNA）の構成単位で、核酸はヌクレオチドが長く連結した鎖状の高分子化合物である。

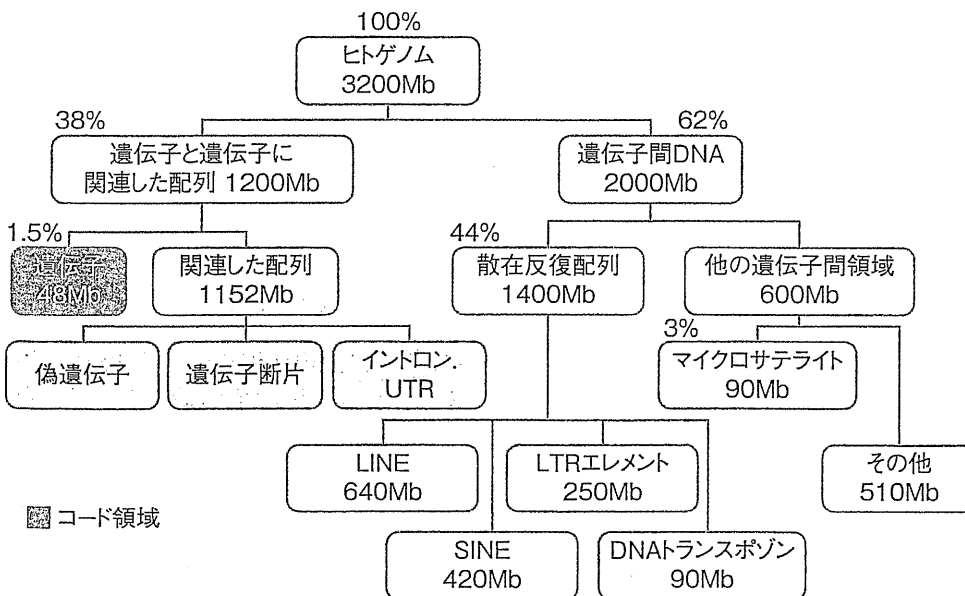
そこにRNA合成酵素（RNAポリメラーゼ）が結合するとDNAの一本鎖の塩基配列を読み取ってRNAを合成する転写（transcription）が開始されます。転写されたRNAはメッセンジャーRNA（mRNA）と呼ばれ、細胞核の外側にあり蛋白質を合成する細胞小器官のリボソーム<sup>※4</sup>に転写したDNAの遺伝情報を伝える役割を果たしています。次に、リボソームではmRNAの塩基配列に基づいて蛋白質の合成を行う翻訳（translation）が行われますが、その際にトランスファーRNA（tRNA）が蛋白質の合成に必要なアミノ酸をリボソーム内に運搬し、リボソームを構成するリボソームRNA（rRNA）がmRNAがもつ遺伝情報とtRNAが運搬したアミノ酸を使って蛋白質を合成していきます。DNAの遺伝情報がmRNAに転写される際に、転写されるDNAの塩基配列をエクソンといい、転写されずに除去（スプライシング）される塩基配列をイントロンといいます。

ヒトゲノムの構造を機能面からみると、遺伝子領域と非遺伝子領域の2つに大別されます。遺伝子領域は、さらに構造遺伝子領域と非コード領域に分けられ、構造遺伝子領域はmRNAに転写され蛋白質をコードするDNAの塩基配列部分を指し、非コード領域はRNAポリメラーゼが結合するプロモーター領域やmRNAの転写発現を調節する調節領域、転写の際にスプライシングされるイントロンなどを指します。一方、非遺伝子領域には塩基配列をもちながらその機能を失い「ジャンク遺伝子」とも呼ばれる偽遺伝子（pseudogene）と、同じ配列が繰り返しみられる反復配列などがあります。ヒトゲノムの構成比率をみると、遺伝子と遺伝子に関連した配列は全体の38%、遺伝子間DNAは全体の62%となっており、蛋白質をコードする構造遺伝子領域はわずか1.5%にしかなりません（図1）。

※4 リボソーム

mRNAからのDNA転写遺伝情報に基づいて蛋白質を合成する翻訳反応を行う細胞内小器官。多数の蛋白質と複数のrRNAから構成される。

図1 ヒトゲノムの構成



IHGSC, 2001 および Venter, et al. 2001 より作成

## 2. マイクロサテライトと疾患感受性遺伝子

ゲノム構造にある反復配列は、散在反復配列と縦列反復配列の2つに分類されます。

散在反復配列は反復配列単位がゲノム上にランダムに散らばっているものを指し、ヒトゲノムの44%は散在反復配列といわれています。一方の縦列反復配列は、反復単位が隣り合って並んでいるものを指し、数百kb (1kb = 1,000bp)に及ぶ縦列反復配列からなるサテライトDNA、25bpまでの反復単位がクラスターを形成しているミニサテライトDNA (約20kb)、4bpまたはそれ以下の反復単位がクラスターを形成した短いマイクロサテライトDNA (< 150bp)の3つのタイプに分けられます。

このうち、マイクロサテライトは反復回数が人によって異なり、高い遺伝子多型<sup>※5</sup>を示すこと、またその検出や型判別も容易であることなどから、ゲノムの全領域にわたって疾患に関連する遺伝子(疾患感受性遺伝子)の存在位置を正確に絞り込む、いわゆる遺伝子マーカー(DNAマーカー)として優れています。近年、遺伝性疾患の原因が解明されてきた背景には、このマイクロサテライトを対象とした研究が大きく貢献しています。

### ※5 遺伝子多型

個々のDNA配列は多種多様であり、一般に1%以上の頻度で異なるDNA配列を遺伝子多型といい、疾患に罹りやすいといった遺伝的素因を形作っていると考えられている。

### ※6 ハンチントン病

線条体・尾状核における神経細胞の変性・脱落により引き起こされる常染色体優性遺伝の神経変性疾患で、慢性進行性の舞踏病様不随意運動と認知機能障害を特徴とする。

### ※7 進行性筋ジストロフィー

筋線維の破壊・変性(筋壊死)と再生を繰り返しながら、次第に筋萎縮と筋力低下が進行していく遺伝性筋疾患の総称。

## 遺伝形式からみた単因子遺伝病の種類と特徴

遺伝病と呼ばれる疾患には、いくつかの種類があります。1つは染色体異常によるもので、ダウン症などがこれにあたります。また、1つの遺伝子が突然変異して発症するものを単因子遺伝病といい、ハンチントン病<sup>※6</sup>や進行性筋ジストロフィー<sup>※7</sup>などがこれに該当します。ある遺伝子変異に環境要因等の外因が組み合わさって発症に至る種類のものもあり、悪性高熱症などはこれに分類されます。一方、数種類の異常遺伝子を背景に、環境的な要因が加わって発症するものは多因子遺伝病と呼ばれ、高血圧や動脈硬化、がんなどはこの分類に含まれます。

現在のところほとんどのPDは多因子遺伝病と捉えられており、これまで遺伝性PDの比率は数パーセント程度と考えられてきましたが、近年の研究からは20%程度が遺伝性PDに属するのではないかとされています。

単因子遺伝病は遺伝形式から、単一遺伝子病(メンデル遺伝)、母系遺伝(非メンデル遺伝)、トリプレットリピート病(一部は非メンデル遺伝)、ゲノム刷り込み(非メンデル遺伝)に分類されます。

### ① 単一遺伝子病

単一遺伝子病は1種類の遺伝子異常がメンデル遺伝の法則に従って遺伝して発症する疾患で、常染色体優性遺伝、常染色体劣性遺伝、伴性劣性遺伝の遺伝形式があります。両親からそれぞれ1セットのゲノムを受け継いだ計2セットのゲノムにおいて、父母のそれぞれのゲノムに由来した2つの対立遺伝子(アレル)が存在し、同じ種類の対立遺伝子をもつものをホモ接合体といい、異なる種類の対立遺伝子をもつものをヘテロ接合体といいます。ヘテロ接合体において、一方の対立遺伝子が他方の対立遺伝子の発現を抑えてその遺伝子変異が現れて発症するものを常染色体優性遺伝と呼びます。逆に、対立遺伝子の一方の変異のみでは発

症せず、両方の対立遺伝子に変異がある場合にのみ発症するものを常染色体劣性遺伝と呼びます。

また、性染色体上に存在する遺伝子が親から子に伝わることを伴性遺伝と呼び、女性にはX染色体が2本あり、男性には1本しかありませんので、X染色体の1本に遺伝子変異がある場合には男性は必ず発病し、女性は保因者となります。

## ② 母系遺伝

ミトコンドリアは細胞の活動に必要なエネルギーを産生する細胞小器官で、核内のDNAとは別個のDNAをもっています。ミトコンドリアの変異による疾患をミトコンドリア遺伝病といいますが、このDNAは核内のDNAとはまったく別の遺伝形式をとります。ヒトのミトコンドリアはすべて卵子由来で精子由来のミトコンドリアは存在しないため、ミトコンドリアDNAはすべて母親由来となり、母系遺伝と呼ばれます。ミトコンドリア脳筋症<sup>※8</sup>はその1つですが、この疾患は母親を經由して遺伝します。

## ③ トリプレットリピート病

ヒトの遺伝子の中には特定の3塩基配列(トリプレット)が繰り返して存在していますが、この繰り返し(リピート)が異常に伸長・増大してしまうことで遺伝子が正常に機能しなくなり、発症に至る疾患がトリプレットリピート病です。現在知られているトリプレットリピート病には、ハンチントン病や遺伝性脊髄小脳失調症<sup>※9</sup>、球脊髄性筋萎縮症<sup>※10</sup>などがあり、球脊髄性筋萎縮症は伴性劣性遺伝ですが、ほかはすべて常染色体優性遺伝です。

## ④ ゲノム刷り込み(インプリンティング)

メンデル遺伝は、異常を起こす遺伝子の由来が父親、母親であるかはまったく関係がなく、片方の対立遺伝子の異常で発症するのが優性遺伝、両方の対立遺伝子の異常で発症するのが劣性遺伝とするものですが、近年の研究からこのメンデル遺伝とは別に、父親、母親のいずれに由来するかによって発現があらかじめ刷り込まれた遺伝子が存在することが明らかとなっています。父親から受け継いだ染色体でしか発現しない遺伝子をPEG (paternally expressed genes)、母親からの染色体でしか発現しない遺伝子をMEG (maternally expressed genes)といい、これらの遺伝子の働きによって起きるさまざまな現象をゲノム刷り込み(インプリンティング)と呼びます。メンデル遺伝には従わずに、父親由来の染色体の遺伝子が欠失することで発症するプラダー・ウィリー症候群<sup>※11</sup>はその1つです。

## パーキンソン病の原因遺伝子の同定

### 1. 逆行性遺伝子解析のアプローチ

疾患の原因遺伝子を見つけ出す方法には、順行性遺伝子解析と逆行性遺伝子解析の2つがあります。順行性遺伝子解析は、まず疾患に関連した蛋白質について、mRNAを解析してそれを鋳型に逆転写酵素によって相補的な塩基配列をもつ一本鎖のcDNA (complementary DNA) を作製(クローン)し、そのcDNAを

#### ※8 ミトコンドリア脳筋症

ミトコンドリアDNAの異常により脳と筋肉におけるミトコンドリア機能が障害され引き起こされる疾患。筋力低下や筋萎縮などの骨格筋の症状、知能低下、けいれん、ミオクロームス、小脳失調、難聴、外眼筋麻痺などの多彩な神経症状を呈する。

#### ※9 遺伝性脊髄小脳失調症

小脳および脳幹から脊髄にかけての神経細胞が徐々に破壊・消失してさまざまな運動失調症状を呈する脊髄小脳変性症のうち、遺伝性により発症するもの。

#### ※10 球脊髄性筋萎縮症

下位運動ニューロン変性による四肢の筋力低下および筋萎縮、線維束れん縮を主症状とする緩徐進行性の神経筋疾患。男性にのみ発症し、女性化乳房、睾丸萎縮、生殖能力の減弱などを合併する。

#### ※11 プラダー・ウィリー症候群

先天性の奇形症候群で、内分泌学的異常としては肥満、糖尿病、低身長、性腺機能不全など、神経学的異常としては発達遅滞、筋緊張低下、特異な性格障害・行動異常などを特徴とする。

※ 12 遺伝子座

染色体やゲノムにおける遺伝子の位置のこと。なお、遺伝子に該当しないような塩基配列・遺伝マーカーの位置は座位という。

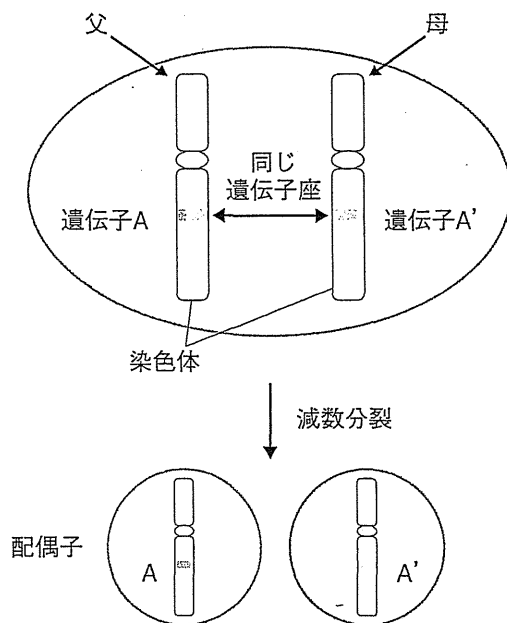
※ 13 レビー小体

主に  $\alpha$ -synuclein と呼ばれる蛋白質が神経細胞の内部に線維化・凝集して形成される異常な封入体で、パーキンソン病では黒質に、レビー小体型認知症では大脳皮質の神経細胞に認められ、それぞれの病態形成に関連していると考えられている。

シーケンスすることで遺伝子変異を同定するアプローチです。しかし、疾患のなかには遺伝要因があることがわかっていても関連する蛋白質が明らかでないことの方がほとんどです。

これに対し、未知の疾患遺伝子とどの遺伝マーカーである対立遺伝子が同時に子孫に伝達（連鎖）されていくかを調べ、疾患遺伝子の位置を探っていくアプローチが逆行性遺伝子解析です。逆行性遺伝子解析では、まず同一の疾患が多発している家系において連鎖解析を行って疾患の発現と強い連鎖をもつ候補遺伝子を探し出しますが、この連鎖解析は、同じ染色体上にのった遺伝子同士は、その遺伝子間の物理的距離が短いほど連鎖しやすいのに対し、距離が離れるほど連鎖しにくくなるという原理を応用しています。たとえば、図2の染色体上にのる a, b, c の遺伝子を例にとると、距離の離れた a と c が連鎖する割合よりも、距離

図2 対立遺伝子および遺伝子マーカーと連鎖解析



相同染色体上の同一の遺伝子座に乗っている遺伝子 A と遺伝子 A' を対立遺伝子（アレル）と呼ぶ。

遺伝子 A, A' は、本来同一遺伝子であるが、DNA 配列の変化によって遺伝子の働きに違いが生じ、表に現れる形質（表現型）が A と A' の間で異なってくる場合がある。このとき、この対立遺伝子を遺伝子マーカーとして利用することができる。

3つ以上の異なる型の対立遺伝子が存在する場合、それらを多重対立遺伝子と呼ぶ（ABO 式血液型等）。

対立遺伝子が減数分裂によって分離し、異なる配偶子に分配されることを分離の法則と呼ぶ。

連鎖解析

同じ染色体上に乗った遺伝子同士は、その遺伝子間の物理的距離が短いほど連鎖し（行動を共にして子孫に伝わり）、距離が長いほど染色体間の組み換え（交差）によって連鎖しづらくなる原理に基づいている。その組み換え頻度から、遺伝子（DNA マーカー）間の相対距離を統計的に算出する。



遺伝子（または DNA マーカー）の a, b, c が子孫に伝わる連鎖の関係において、a と c が連鎖する割合が一番低く、b と c が連鎖する割合が一番高くなる。

の近い b と c が連鎖する割合の方が高くなり、仮に b を疾患遺伝子とすればその近傍にある遺伝マーカーの c との相対距離を統計的に解析することで染色体上の遺伝子の位置（遺伝子座）を推定することができます。そして、その領域の DNA をクローニングして候補遺伝子を見つけ出し、それらをシーケンスすることで遺伝子変異を同定します。

## 2. 家族性パーキンソン病の原因遺伝子

近年、家族性 PD の原因遺伝子に関する研究が精力的に進められ、現在のところ表 1 に示す多くの原因遺伝子が同定されています。家族性 PD の遺伝子座<sup>※12</sup>のシンボルとして PARK が使われていますが、PARK のうちいくつかの原因遺伝子

※14 SNP（一塩基多型）

ゲノム塩基配列では一塩基が変異した多様性がみられるが、その変異が集団内で 1% 以上の頻度で見られるものをいう。塩基配列のわずかな違いにより、遺伝子を元に体内で作られる酵素などの蛋白質の働きが微妙に変わることから、疾患への罹りやすさや薬剤への反応性の違いといった多様性につながっている。

表 1 家族性パーキンソン病の原因遺伝子

| 遺伝子シンボル | 遺伝子座          | 遺伝形式 | 原因遺伝子                           | レビー小体形成有無 | 発症年齢         |
|---------|---------------|------|---------------------------------|-----------|--------------|
| PARK1   | 4q21-22       | AD   | SNCA                            | +         | 46 ± 13      |
| PARK2   | 6q25.2-27     | AR   | Parkin                          | - / +     | 40 <         |
| PARK3   | 2p13          | AD   | Unknown                         | +         | 35 - 89      |
| PARK4   | 4q21-23       | AD   | SNCA                            | +         | 24 - 48      |
| PARK5?  | 4p14          | AD   | UCH-L1                          | ?         | Around 50    |
| PARK6   | 1p35-36       | AR   | PINK1                           | -         | 32 ± 7       |
| PARK7   | 1p36          | AR   | DJ-1                            | ?         | 27 - 40      |
| PARK8   | 12p11.2-q13.1 | AD   | LRRK2                           | + / -     | Around 65    |
| PARK9   | 1p36          | AR   | ATP13A2                         | ?         | 11-16        |
| PARK10  | 1p32          | SP   | Unknown                         | ?         | 65.8         |
| PARK11  | 2q36-37       | AD   | GIGYF2 (Grb10-Interacting GYF2) | ?         | 58           |
| PARK12  | Xq21-25       | XR   | Unknown                         | ?         | Around 60    |
| PARK13  | 2p13          | AD   | Omi/HtrA2                       | ?         |              |
| PARK14  | 22q13.1       | AR   | PLA2G6                          | ?         | 20-25        |
| PARK15  | 22q12-q13     | AR   | FBX07                           | -         | 10-19        |
| PARK16  | 1q32          | SP   | Unknown                         | ?         | 58.8 (22-88) |
| GBA     | 1q21          | SP   | glucocerebrosidase              | +         | Sporadic PD  |
| SCA2    | 12q24         | AD   | Ataxin-2                        | +         | 19-61        |
| NR4A2?  | 2q22-23       | AD   | Nurr1                           | ?         | ?            |

AD：常染色体優性遺伝、AR：常染色体劣性遺伝、XR：X染色体劣性遺伝、SP：孤発性



※15 ユビキチン-プロテアソーム系  
細胞内の蛋白質分解機構の1つ。不要にな  
った蛋白質にユビキチンと呼ばれる蛋白質が  
結合し、これを分解シグナルと認識したプロ  
テアソームという巨大な蛋白質分解酵素複合  
体が分解・除去する。

※16 オートファジー-リソソーム系  
細胞内の蛋白質分解機構の1つ。不要にな  
った蛋白質などをオートファゴソームと呼ば  
れる膜が包み込み、これに消化酵素をもつリ  
ソソームとよばれる小胞が融合することで、  
包み込んだ内容物を分解・除去する。

※17 分子シャペロン  
蛋白質分子がひも状の状態から折りたたみ  
(フォールディング)によって特定の構造を  
とることで蛋白質としての機能を発揮するが、  
分子シャペロンは蛋白質分子が正しく折りた  
たまれるのを助ける蛋白質を指す。

※18 スカベンジャー  
体内で余分に発生した活性酸素による酸化ス  
トレスから細胞を守る働きをする物質の総称。

※19 リン酸化  
蛋白質の翻訳後修飾における反応で、細胞の  
分裂の調整やシグナル伝達、酵素の活性など  
さまざまな生体反応上の重要な機能は蛋白質  
のリン酸化と脱リン酸化によって行われてい  
る。蛋白質をリン酸化する酵素をプロテイン  
キナーゼという。

※20 セルロプラスミン  
血液中で銅と結合して運搬する輸送蛋白質。  
血液中の銅の90~95%はこの蛋白の中に  
含まれている。

※21 ウィルソン病  
体内に銅が蓄積することにより脳、肝臓、腎  
臓、眼などが障害される遺伝性代謝疾患。

※22 無セルロプラスミン血症  
セルロプラスミンが合成されないため脳、肝  
臓、脾臓など全身性に鉄の過剰沈着をきたし、  
糖尿病、神経症状、網膜変性を引き起こす遺  
伝性疾患。

は孤発性PDの病態形成においても関連していることが明らかになりつつありま  
す。

以下、家族性PDで同定された主な原因遺伝子について簡単に解説します。

### ① $\alpha$ -synuclein (PARK1/PARK4)

$\alpha$ -Synucleinは、遺伝子座のPARK1およびPARK4に関連した家族性PDの  
原因遺伝子として初めて同定されたものです<sup>2)</sup>。

$\alpha$ -Synucleinの遺伝子変異が家族性PDに占める割合は非常にまれですが、遺  
伝子産物としての $\alpha$ -synucleinは凝集性が高く、その凝集によって形成される蛋  
白質封入体のレビー小体<sup>\*13</sup>が非遺伝性の孤発性PDで観察されることから、  
 $\alpha$ -synucleinがPDの病態の本質になっている可能性が示唆されています。実際、  
孤発性PD患者の中脳黒質において $\alpha$ -synucleinのmRNAの発現が健常者の約4  
倍も高いという報告は、孤発性PDにおいても遺伝的因子が深く関与しているこ  
とを示唆しているといえます。 $\alpha$ -Synucleinのエクソン内にはSNP(一塩基多  
型)<sup>\*14</sup>は存在せず、プロモーター領域とイントロン4にきわめて強い関連を示  
すSNPが見出されており、これらのSNPがPDの疾患感受性遺伝子として働い  
ている可能性があります<sup>3, 4)</sup>。

また、 $\alpha$ -synucleinには点変異だけでなく、遺伝子コピー数の異常(CNV:  
copy number variation)もあり、遺伝子の二重重複(duplication)や三重重複  
(triplication)が報告されています<sup>5)</sup>。 $\alpha$ -Synucleinの遺伝子重複では、コピー数  
に比例してPDを重症化させたり、若年発症の傾向をもたらしなどの可能性が示  
唆されています。

### ② parkin (PARK2)

Parkin (PARK2)は、常染色体劣性若年性パーキンソンニズム(AR-JP)の原  
因遺伝子として同定されたもので、parkinが原因のAR-JPは若年性PDのおよ  
そ50%を占め、また45歳以下の早発性の孤発性PD患者の約20%がparkinの  
遺伝子変異を有していると報告されるなど、若年発症のPDにおける頻度がきわ  
めて高いことが知られています<sup>7)</sup>。

Parkinには、細胞内の重要な蛋白質分解機構の1つであるユビキチン-プロ  
テアソーム系<sup>\*15</sup>において蛋白質を分解するための酵素としての働きがあり<sup>8)</sup>、  
遺伝子変異によりparkinの活性が欠損すると蛋白質が正常に分解されずに細胞  
内に蓄積し、これにより細胞のアポトーシスが引き起こされて、PDの病態に関  
与していると考えられています。また、最近ではもう1つの蛋白質分解機構であ  
るオートファジー-リソソーム系<sup>\*16</sup>において、ミトコンドリアのオートファ  
ジーであるマイトファジーの選択的蛋白質の分解にparkinが関与していること  
が明らかとなっており、parkinの遺伝子変異によるマイトファジーの機能不全  
が病態に影響している可能性が考えられています<sup>9, 10)</sup>。

### ③ PINK1 (PARK6)

PARK6に相関する常染色体劣性遺伝性PD(ARPD)の原因遺伝子として  
PINK1 (PTEN-induced putative kinase 1)が同定されています<sup>11)</sup>。ただし、  
PINK1の遺伝子変異はparkinの遺伝子変異に比べると頻度はまれであり、  
ARPDの2%、孤発性PDの1%程度にしかすぎません。

PINK1 の遺伝子産物はミトコンドリアに局在し、PINK1 の遺伝子変異は主にミトコンドリア機能障害に関わっていると考えられています。PINK1 によりリン酸化された蛋白質は分子シャペロン<sup>※17</sup>として異常な蛋白質の分解処理に働いていると同時に、ミトコンドリア内における活性酸素種 (ROS) の発生を抑制して酸化ストレスに対し保護的に働いていますが、PINK1 の遺伝子変異はこれらの働きを抑制して PD の発症に関与していると推察されます<sup>12)</sup>。また、最近の研究から PINK1 は parkin と協働してマイトファジーに関与することが示されており、オートファジー系から病態に影響を及ぼしている可能性があります。

#### ④ DJ-1 (PARK7)

DJ-1 (PARK7) は、parkin に続いて、AR-JP の 2 つめの原因遺伝子として同定されたものですが<sup>13)</sup>、parkin 遺伝子の変異が AR-JP の約半数に認められるのに対して、DJ-1 の遺伝子変異は AR-JP の 1% 以下とはるかにまれです。

しかし、DJ-1 は強力な抗酸化作用を有しており、酸化ストレスに密接に関与していることから、孤発性 PD における病態生理としても注目されています。具体的には、遺伝子産物の DJ-1 は活性酸素種の除去に働く活性酸素スカベンジャー<sup>※18</sup>として機能することが知られ、酸化ストレスを受けると DJ-1 はミトコンドリアに誘導されて、ミトコンドリアを酸化ストレスから保護するよう働きます。DJ-1 の遺伝子変異はミトコンドリアに影響する酸化ストレスに対する保護作用が失われることで PD の発症に関与していると考えられます<sup>13)</sup>。

#### ⑤ LRRK2 (PARK8)

PARK8 の LRRK2 (leucine rich repeat kinase 2) は、わが国の相模原地方で多発する遺伝性 PD として連鎖解析が行われ、遺伝子座が決定され<sup>14)</sup>、その後、常染色体優性遺伝性 PD の原因遺伝子として同定されたもので、PD のなかで最も頻度の高い変異として知られています<sup>15, 16)</sup>。ただし、人種間において著しい頻度の差があり、北アフリカのアラブ人やユダヤ人では PD の 30~40% と多くを占め、次いで白人が 5% と続きますが、アジア人ではわずか 0.1% にすぎません。

LRRK2 がどのような機序で PD を発症させているかはよくわかっていませんが、蛋白質をリン酸化<sup>※19</sup>する酵素であるキナーゼ活性を異常亢進させることで細胞毒性が生じ、これが PD の発症に関与するという機序が推察されています<sup>17)</sup>。孤発性 PD 患者を対象とした全ゲノム関連解析により、 $\alpha$ -synuclein、LRRK2 をコードする SNP が PD 発症のリスク因子となることが報告されており、 $\alpha$ -synuclein と並び、LRRK2 の遺伝子変異が孤発性を含めた PD 全体の病態に深く関わっている可能性が示唆されています。LRRK2 の遺伝子変異は孤発性 PD の病態に最も近いとされており、現在、LRRK2 に対する研究が精力的に進められています。

### 3. 家族性パーキンソン病に対する遺伝子診断の手順

図 3 に若年発症のジストニア・パーキンソニズムにおける PARK 遺伝子診断手順のアルゴリズムを示します。まず、銅/セルロプラスミン<sup>※20</sup>濃度を測定し、異常があればウィルソン病<sup>※21</sup>、無セルロプラスミン血症<sup>※22</sup>を疑い、また有棘赤血球<sup>※23</sup>の有無を調べて陽性であれば、McLeod 症候群<sup>※24</sup>やハンチントン病

※ 23 有棘赤血球

棘のないいくつもの突起をもつ形態異常をきたした赤血球のこと。

※ 24 McLeod 症候群

有棘赤血球を伴う舞蹈病の 1 つで、まれな伴性劣性遺伝性神経筋疾患。

※ 25 ハンチントン病類縁疾患 2 型

有棘赤血球を伴う舞蹈病の 1 つで、ジャンクトフィリン-3 遺伝子における CTG/CAG 反復伸長により引き起こされる。臨床的にハンチントン病と区別することはできない。

※ 26 ニューロアカントサイトーシス

有棘赤血球症と神経症候を併せもった疾患の総称。

※ 27 NBIA 症候群

脳の過剰鉄沈着と神経症状を呈する疾患の総称。15 歳までに進行性ジストニアをきたし、構音障害、筋強剛、網膜色素変性症を呈する常染色体劣性遺伝性疾患。

※ 28 ニューロフェリチノパチー

脳全体の広範な鉄、フェリチン沈着を特徴とし、ジストニアと舞蹈運動を主症状とする常染色体優性遺伝の神経疾患。

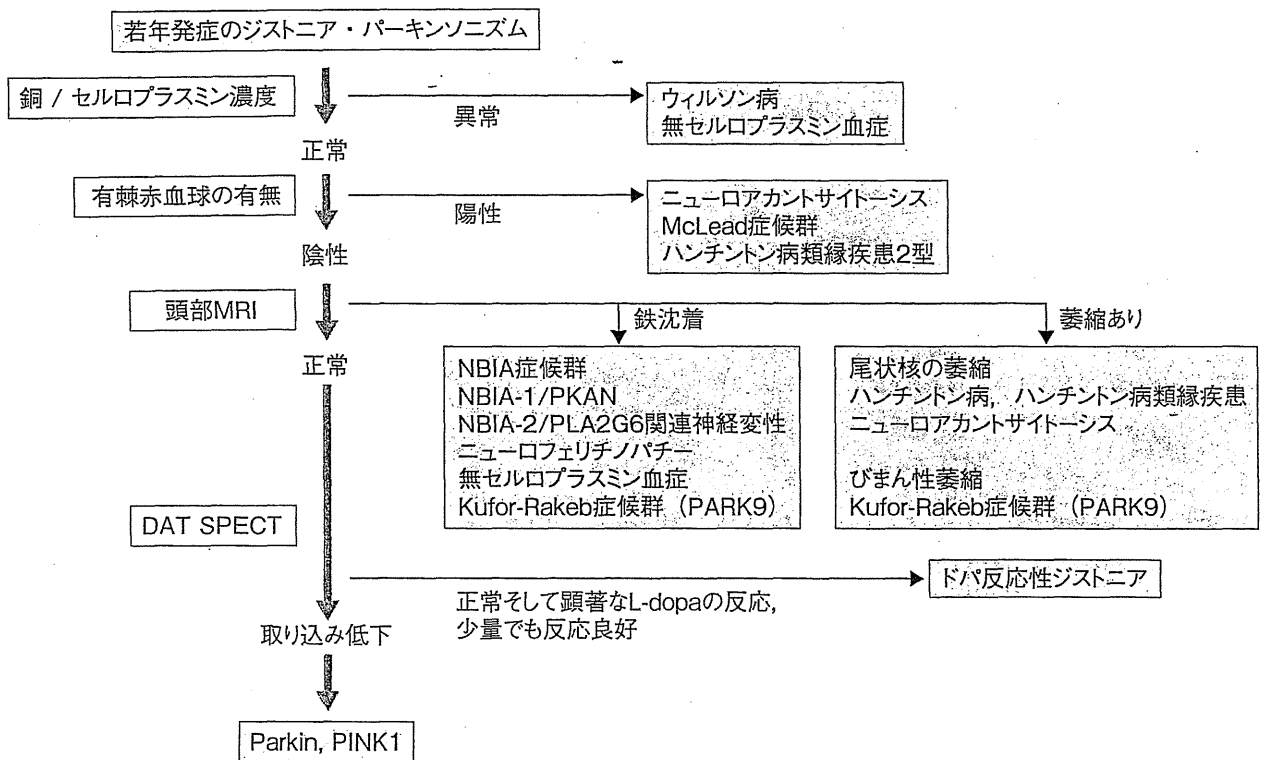
※ 29 Kufor - Rakeb 症候群

PARK9 の ATP13A2 変異による常染色体劣性遺伝若年性パーキンソニズムで、パーキンソニズムに加えて、眼球運動の異常、認知障害、不随意運動など呈する。

※ 30 尾状核

視床の両側に位置し、被殻とともに線条体を形成している。ドパミンニューロンの神経支配を受けて高次運動の調節に関与するほか、学習と記憶にも関与している。

図3 若年発症のジストニア・パーキンソニズムにおける PARK 遺伝子診断手順のアルゴリズム



Klein C, et al. Mov Disord 24 : 2042-2058, 2009.

類縁疾患2型<sup>※25</sup>などのニューロアカントサイトーシス<sup>※26</sup>を疑って除外します。次に頭部MRIを撮影し、鉄の沈着がみられればNBIA症候群<sup>19, 20) ※27</sup>, ニューロフェリチノパチー<sup>※28</sup>, あるいはKufor-Rakeb症候群<sup>※29</sup> (PARK9)などを疑い<sup>21)</sup>, 尾状核<sup>※30</sup>の萎縮が認められればハンチントン病やハンチントン病類縁疾患などを, びまん性の萎縮の場合にはKufor-Rakeb症候群を疑い, これらを除外します。さらに, DAT SPECTを施行して, ドパミンの取り込み能が正常かつ顕著なL-dopaへの反応(少量でも反応良好)がみられればドーパ反応性ジストニアの瀬川病<sup>※31</sup>を疑い, ドパミンの取り込み能が低下している場合にはparkin, PINK1の遺伝子変異による疾患を疑います。また, 低換気, 体重減少, うつを合併していればペリー症候群<sup>※32</sup>を鑑別にあげる必要があります<sup>23)</sup>。

一方, 上記の遺伝子診断アルゴリズムとは別に人種による遺伝子変異の頻度を参考にして検討するアプローチもあります。たとえば, アジア人であれば脊髄小脳失調症2型, 黒人であればハンチントン病類縁疾患2型を, アシケナージ系ユダヤ人であればLRRK2遺伝子変異疾患やゴーシェ病<sup>※33</sup>を疑うといった具合です。

さらに, 臨床型および遺伝的多様性から検討するアプローチを示したものが表2です。PARK遺伝子による若年発症のパーキンソニズムがみられる場合には, まずparkin遺伝子変異を考え, 症状の早い経過と認知症が認められる場合には

※31 瀬川病

常染色体優性遺伝性の神経疾患で, 黒質線条体ドパミン神経のドパミン欠乏により引き起こされる固縮型筋緊張異常によるジストニア姿勢およびジストニア運動を主症状とする。

※32 ペリー症候群

パーキンソニズム, うつ, 体重減少, 低換気をきたし, 予後不良のまれな遺伝性疾患。遺伝形式としては, 常染色体優性遺伝形式が考えられている。

※33 ゴーシェ病

グルコセラブロシダーゼ遺伝子(GBA)変異による酵素機能低下から引き起こされる糖脂質代謝異常症で, 肝脾腫大症や血小板減少に伴う貧血症, 病的な骨折などの症状を呈する。

表2 若年発症のジストニア・パーキンソニズムに対する臨床型および遺伝的多様性からの診断アプローチ

| PARK 遺伝子による非定型的症状   | PARK 遺伝子以外の変異による典型的パーキンソン病   | PARK 遺伝子以外による変異に伴うパーキンソニズム関連疾患   |
|---|--|--|
| <p>① Parkin/PARK2, PINK1/PARK6, DJ-1/PARK7<br/>(Early-onset parkinsonism)<br/>緩徐な経過。Parkin 遺伝子変異ケースが若年性の約半分を占める。DJ-1 は1例も存在しない。</p> <p>② SNCA/PARK1/4<br/>(Early-onset parkinsonism)<br/>早い経過と認知症。わが国でも優性遺伝性パーキンソン病としては頻度が高い。</p> <p>③ ATP13a2/PARK9<br/>(Juvenile parkinsonism)<br/>経過は早い。錐体路 / 錐体外路障害、核上性眼球運動障害、認知症。</p> <p>④ PLA2G6/PARK14<br/>(Early-onset pyramidal extrapyramidal syndrome; Early onset form; infantile neuroaxonal dystrophy; MRI with or without iron deposition)<br/>わが国も存在が確認されている。認知症を伴い頭部 MRI で萎縮が認められるケースは検討すべき。</p> | <p>① TAF1/DYT3<br/>(X-linked dystonia-parkinsonism; Lubag)</p> <p>② GTP cyclohydrolase I and tyrosine-hydrolase/DYT5</p> <p>③ ATP1A3/DYT12<br/>(Rapid-onset dystonia-parkinsonism)</p> <p>④ PRKRA/DYT16</p> <p>⑤ SCA2</p> <p>⑥ SCA3</p> <p>⑦ SCA6</p> <p>⑧ SCA8</p> <p>⑨ SCA17</p> <p>⑩ Glucocerebrosidase<br/>(Gaucher disease)</p> <p>⑪ Mitochondrial gene mutations</p> <p>⑫ Nurr1?</p> <p>⑬ Synphilin-1?</p> | <p>① FMR1<br/>(Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome)</p> <p>② MAPT<br/>(Frontotemporal dementia-parkinsonism linked to Chromosome17)</p> <p>③ Progranulin<br/>(Frontotemporal dementia-parkinsonism linked to Chromosome17)</p> <p>④ Prion protein<br/>(Creutzfeldt Jacob disease)</p> <p>⑤ ATP7B<br/>(Wilson disease)</p> <p>⑥ PANK2<br/>(Panthothenate-kinase 2-associated neurodegeneration)</p> <p>⑦ FBXO7<br/>(Extrapyramidal pyramidal syndrome)</p> <p>⑧ CHAC<br/>(Chorea-acanthocytosis)</p> <p>⑨ FTL1<br/>(Neuroferritinopathy)</p> <p>⑩ Huntingtin<br/>(Huntington disease)</p> <p>⑪ JPH3<br/>(Huntington disease-like)</p> |

Klein C, et al. Mov Disord 24 : 2042-2058, 2009 より一部改変

$\alpha$ -synuclein 遺伝子変異, あるいは PARK9 の遺伝子変異を疑います<sup>18)</sup>。認知症を伴って頭部 MRI で萎縮が認められるケースには PARK14 の遺伝子変異を検討します<sup>19, 20)</sup>。また, PARK 遺伝子以外の変異による典型的な PD / パーキンソニズム関連疾患の場合には, それぞれ表 2 に示す遺伝子変異を検討します。

以上, 家族性 PD の遺伝子解析について簡単な目安を示すと, 若年発症 (20 歳代あるいはそれ以下での発症) で MIBG 心筋シンチグラフィ<sup>※34</sup> が正常であれば, まず parkin 遺伝子変異である可能性が高く, parkin 変異陰性でジストニア<sup>※35</sup> が目立たなければ, PINK1 遺伝子変異である可能性が高いといえます。一方, 優性遺伝性 PD では LRRK2 と  $\alpha$ -synuclein の二重重複の可能性が高いといえます。また, 最近の研究から 2 種類の遺伝子変異が融合したタイプも少なくないことが明らかになっていますので, その可能性も考慮する必要があります。

※34 MIBG 心筋シンチグラフィ  
心筋内のノルエピネフリン神経の密度を調べる検査。近年の研究から心臓のノルエピネフリン神経がパーキンソン病やレビー小体病の患者の大部分で減少することが明らかにされ, これら疾患の診断・評価のために施行される。

※35 ジストニア  
中枢神経系の障害によって引き起こされる不随意で持続的な筋収縮にかかわる運動障害を指し, 姿勢異常, 身体の捻れや硬直, けいれんといった症状を呈する。