

## パーキンソン病の家族歴を有する多系統萎縮症患者における *COQ2* 変異解析

<b>研究協力者</b>	金井 数明（順天堂大学医学部 脳神経内科）
<b>共同研究者</b>	服部 信孝（順天堂大学医学部 脳神経内科）
	三笠 道太（順天堂大学医学部 脳神経内科）
	李 元哲（順天堂大学医学部 脳神経内科）
	西岡 健弥（順天堂大学医学部 脳神経内科）
	舷山 学（順天堂大学医学部 脳神経内科）
	富山 弘幸（順天堂大学医学部 脳神経内科）

### 研究要旨

近年家族性多系統萎縮症（MSA）の責任遺伝子および孤発性 MSA の病態関連遺伝子として *COQ2* が報告された。一方、MSA では一親等以内にパーキンソニズムを呈する家族が多いことが報告されている。既報では *COQ2* は MSA-C により多く見出されるとされるが、パーキンソニズムの家族歴を有する MSA 家系でも *COQ2* 変異がパーキンソニズムの家族内集積に役割を果たしている可能性が考えられ、今回解析を行った。パーキンソン病（PD）患者と MSA の患者が共存する家系、MSA と筋萎縮性側索硬化症が共存する家系、および孤発性 MSA 患者、家族性 PD およびパーキンソニズム患者、孤発性 PD を対象とした。PD と MSA が合併する 1 家系とおよび孤発性 MSA の患者 1 名で *COQ2* p.V393 A ヘテロ変異が認められた。家族性 PD およびパーキンソニズム患者、および孤発性 PD ではアリル頻度は既報と同様コントロールと変わりなかった。*COQ2* 変異が認められた 1 家系では親が MSA-C、子が young onset PD の診断であったが、MSA-C 患者である親でのみ変異が陽性であり、子では変異は陰性であった。今回の検討では *COQ2* 変異は MSA におけるパーキンソニズムの家系内集積を説明するものではないと考えられ、また併せて行った解析を含め、パーキンソニズムと *COQ2* 変異の関係が高くない可能性が改めて示された。

### A. 研究目的

近年家族性多系統萎縮症（MSA）の責任遺伝子および孤発性 MSA の病態関連遺伝子として *COQ2* が報告された。一般的にパーキンソン病（PD）では家族内集積がしばしば認められることが報告されている。

一方、MSA では第 1 度近親以内にパーキンソニズムを呈する家族がコントロールよりも有意に多いことが報告されている。2010 年、Vidal らは MSA の親族におけるパーキンソニズムの出現頻度は 3.7% と正常対照（1.2%）より高く、累積発症率

が優位に高いことを報告している。Mitsui らの報告では *COQ2* は MSA-P と比べ MSA-C により多く見出されると報告されているが、パーキンソニズムの家族歴を有する MSA 家系でも *COQ2* 変異がパーキンソニズムの家族内集積に役割を果たしている可能性が考えられ、今回解析を行った。

## B. 研究方法

パーキンソン病 (PD) の患者と MSA の患者が第 3 度近親以内に共存する家系 8 家系、MSA と筋萎縮性側索硬化症が共存する 1 家系、および孤発性 MSA 患者 13 名、家族性 PD およびパーキンソニズム 184 名、孤発性 PD 13 名を対象とした。*COQ2* 遺伝子の全エクソンをサンガー法にて direct sequencing を行った。

### (倫理面への配慮)

当施設の生命倫理委員会においてすでに承認を受けて研究により行った。

## C. 研究結果

PD と MSA が合併する 1 家系とおよび孤発性 MSA の患者 1 名で *COQ2* p.V393 A ヘテロ接合性に認められた。MSA と筋萎縮性側索硬化症が共存する家系や孤発性 PD では変異は認められなかった。アリル頻度は PD/MSA 合併家系で 6.25%、孤発性 MSA で 4.17% であった。

*COQ2* variant が認められた MSA/PD 合併の 1 家系では親が MSA-C、子が young onset PD の診断であったが、MSA-C 患者である親でのみ変異が陽性であり、子では変異は陰性であった。このため、当家系において *COQ2* p.V393 A は PD 発症に寄与しな

いものと考えられた。

*COQ2* p.V393 A がパーキンソニズム発症の susceptibility factor であるかどうかを検証するために、家族性 PD 患者 184 名 (AD-PD 92 名、AR-PD 92 名) で追加的に検討を行った。その結果、*COQ2* p.V393 A のアリル頻度は AD-PD で 2.70% (5/184)、AR-PD で 1.60% (3/184)、全体で 2.10% (8/368) であった。これは MSA 群での頻度より低く、Mitsui らの既報の値 (2.5%) とほぼ同様であった。またこの値は Mitsui らの既報における正常対照群の頻度 (1.6-2.2%) とほぼ差がなかった。

## D. 考察

Mitsui らの報告で、*COQ2* p.V393 A が MSA の susceptibility factor であることが示されていた。そこでは *COQ2* p.V393 A carrier 群では non-carrier 群にくらべ MSA-C の頻度が高いことが報告されていた。その Mitsui らの報告においても、MSA 患者と PD 患者が同一家系内に共存する家系も解析に含められていたが、*COQ2* の variant はその家系内においては見出されていなかった。

今回 MSA と PD が共存する家系で V393A が認められたが、その変異は MSA 患者でのみ認められ、PD 患者では認められなかった。このことは、*COQ2* の変異は MSA 家系におけるパーキンソニズムの家系内集積に寄与していない可能性が示唆が示唆されるものと考えた。

これをさらに検証するため AD-PD / AR-PD で追加解析を行ったが、V393A のアリル頻度は既報と同様正常対照と変化が

ないことが示された。このことは COQ2 p.V393 A がパーキンソニズム発症の susceptibility factor ではないことが示唆されるものと考えられた。

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし

## E. 結論

COQ2 V393A を認める PD と MSA の共存家系において、variant は MSA 患者においてのみ認められた。このことは COQ2 変異は MSA におけるパーキンソニズムの家系内集積に寄与していない可能性を示唆するものと考えられた。また併せて検討した家族性パーキンソン病/パーキンソニズム家系でも COQ2 の変異頻度は対照群と差がなく、パーキンソニズムと COQ2 変異の関係が高くない可能性が改めて示された。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

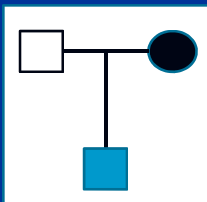
- 1) Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy: Multiple-System Atrophy Research Collaboration (Kanai K; 33th). N Engl J Med 2013; 369(3):233-44

### 2. 学会発表

- 1) 城 崇之, 金井 数明, 西岡 健弥, 高梨 雅史, 波田野 琢, 服部 信孝: MSA-P の臨床像と自然史. 第54回日本神経学会学術大会, 2013年6月1日, 東京

# 多系統萎縮症における パーキンソニズムに対する COQ2変異の寄与

	MSA+PD	MSA+ALS	sMSA	fPD	sPD
wt/wt	7	1	12	16	13
V393A/wt	1	0	1	0	0
Allele freq.	6.25%	0%	4.17%	0%	0%



母 58歳:MSA-C

54歳発症

V393A/wt

息子 29歳:

young onset PD

28歳発症

wt/wt

	AD-PD	AR-PD	Total
wt/wt	87	89	176
V393A/wt	5	3	8
Allele freq.	2.70%	1.60%	2.10%

- COQ2 V393Aのアリル頻度はMSA群より低く既報のPD群の値(2.5%)とほぼ同様
- 既報の正常対照群の頻度(1.6-2.2%)と差なし
- 家族性PDのsusceptibility factorではないことが示唆された