

<シンポジウム 04—1>パーキンソン病の分子病態機序のブレークスルー

## 家族性パーキンソン病の分子遺伝学

服部 信孝

(臨床神経 2010;50:863)

**Key words** : 家族性パーキンソン病,  $\alpha$ -シヌクレイン, Parkin, PINK1, マイトファジー

パーキンソン病 (PD) は運動障害をきたす神経変性疾患として最も頻度が高い。予後に関してはドパミンの発見により飛躍的に改善されている一方、依然治療は対象療法の範疇を抜けておらず根本治療の開発が望まれている。そのためには本質的な原因究明が必要であるが、未だ明らかにされていない。1980年代にヘロインの代謝産物であるMPTPによるパーキンソニズムの発見により神経毒がドパミン神経変性にかかわっていることが推定された。そしてMPTPによるミトコンドリア電子伝達系複合体Iの酵素活性の阻害が明らかにされ、PDにおいても複合体Iの酵素活性低下が明らかにされ、神経毒の関与が注目された。しかしながら、有力候補となる神経毒はMPTP以外には依然明らかにされていない。一方、ほとんどのPDが孤発型であるが一部の患者に遺伝性PDの存在が明らかにされ、遺伝子の関与が注目された。そして1997年には優性遺伝性PDの原因遺伝子 $\alpha$ -シヌクレインが単離・同定され、翌年には若年性PDでは最も頻度の高いパーキンが単離された。その後、現在までPark16まで遺伝子座が同定されている。単一遺伝子異常のメカニズムは共通してドーパ反応性パーキンソニズムを誘発することはまちがいないといえる。そのような意味で遺伝性PDの原因遺伝子は共通機序を形成している可能性が高い。すでに16カ所の遺伝子座が明らかにされており、原因遺伝子としては $\alpha$ -synuclein, parkin, UCH-L1, PINK1, DJ-1, LRRK2, ATP13A2, GIGYF2, HtrA2, PLA2G6が原因遺伝子として単離・同定されている。遺伝形式から優性遺伝性と劣性遺伝性に分けられ

るが優性遺伝性は黒質だけでなく多岐にわたり病変の広がりが見られる。一方、劣性遺伝性である parkin, PINK1, DJ-1 は黒質に病変が限局している。遺伝形式がことなってもドーパ反応性パーキンソニズムの臨床型は共通しているため黒質変性においては共通メカニズムを形成していると考えられる。

優性遺伝性のタイプとしては $\alpha$ -synuclein と LRRK2 が代表格である。 $\alpha$ -synuclein の点変異は現在のところ A30P, E46K, A53T の三種類が報告されている。我が国では $\alpha$ -synuclein の multiplication の家系が存在していることが確認されており、duplication あるいは triplication というタイプのも存在する。遺伝子のコピー数により臨床型が重症化されると考えられている。とくに認知症や発症年齢は、 $\alpha$ -synuclein の遺伝子コピー数に規定されており、発症年齢はコピー数が増えるにしたがい若年化する。少なくとも $\alpha$ -Synuclein の発現増加がPD発症のトリガーになっていることはまちがいないといえる。劣性遺伝性でも最も頻度の高い parkin に関しては、近年、異常ミトコンドリアの消去にかかわっている可能性が報告され、所謂マイトファジーを parkin が誘導していることが報告されている。更に parkin ノックアウトマウスの解析から、膵 $\beta$ 細胞とドパミン神経細胞の共通機構の存在が推定されている。本講演では、PDの分子遺伝学として遺伝子型と臨床型の関連と機能に関してわれわれの研究成果を中心に解説した。

### Abstract

#### Molecular Genetics of Familial Parkinson's disease

Nobutaka Hattori

Department of Neurology, Juntendo University

(Clin Neurol 2010;50:863)

**Key words**: Familial Parkinson's disease,  $\alpha$ -Synuclein, Parkin, PINK1, mitophagy