

# パーキンソン病の発症に関連する重要な遺伝的因子を発見・確立

～大規模国際多施設共同研究により, 人種によらないパーキンソン病の最も重要な遺伝的因子を発見・確立～

東京大学大学院医学系研究科／医学部附属病院 神経内科  
辻 省次 教授            三井 純 大学院生

神戸大学大学院医学系研究科 神経内科  
戸田 達史 教授

# パーキンソン病とは

パーキンソン病は、手足の震えや筋肉のこわばり・動きづらさ、転びやすさなどを特徴とする進行性の神経難病の一つです。

これらの症状は、脳内のドパミンという神経伝達物質を産生する神経細胞が原因不明の変化(神経細胞の変性)により、減少していくことにより起こります。

そのため、現在ではドパミンを内服薬により補充する治療法が主に行われています。しかし、何故ドパミン産生神経細胞が減少してしまうのか、原因は十分に解明されておらず、病気そのものの進行を根本的に止める治療法は見つかっていません。



ドパミン産生細胞の変性



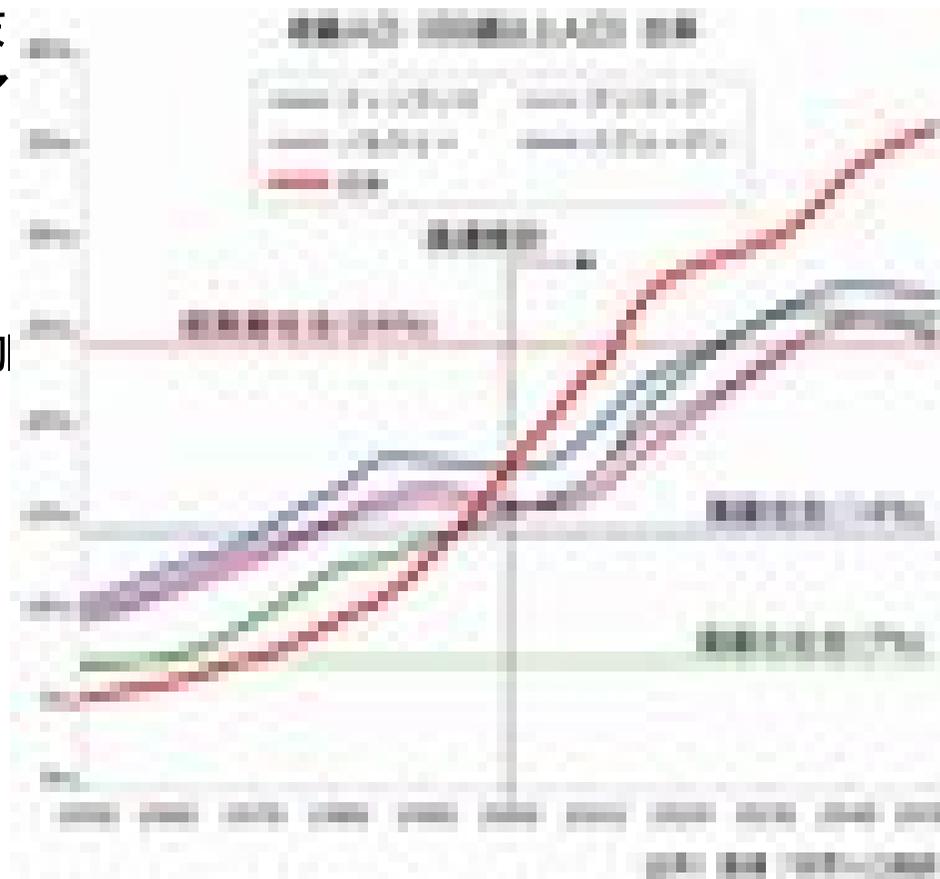
手の震え



姿勢の異常, 転びやすさ

# パーキンソン病は頻度の高い神経難病

現在、日本では人口10万人当たり100～150人の患者さんがいると推定されており、国内に10万人以上の患者さんがおられます。神経難病の中では、認知症を起こすアルツハイマー病に次いで多い病気です。発症する年齢は平均50歳台後半から60歳台と高齢者に多い病気のため、社会の急速な高齢化とともに患者数の大幅な増加が予測されます。



# パーキンソン病の病態機序

## 孤発性パーキンソン病 (90~95%)

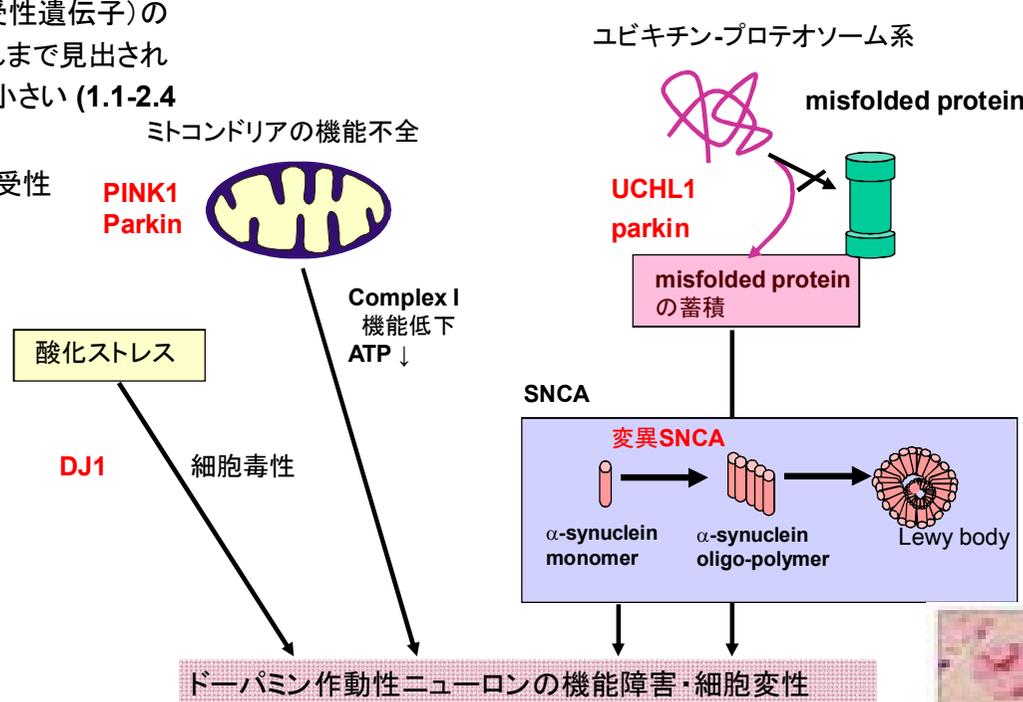
変異の種類	パーキンソン病	正常対照	オッズ比
rs34778348 (LRRK2 G2385R)	9.5%	4.3%	2.4
rs356165 (SNCA 3qJTR)	76.1%	67.4%	1.5
rs3738136 (PINK1 A340T)	13.5%	11.3%	1.1

## 家族性パーキンソン病 (5~10%)

シンボル	遺伝子	遺伝形式	多い変異	頻度
PARK1	<i>SNCA</i>	AD	点変異	稀
PARK2	<i>PARK2</i>	AR	重複・欠失	JPDの50%
PARK4	<i>SNCA</i>	AD	重複	ADPDの1%
PARK5	<i>UCHL1</i>	AD	点変異	1家系のみ
PARK6	<i>PINK1</i>	AR	重複・欠失	JPDの5%
PARK7	<i>DJ-1</i>	AR	重複・欠失	稀
PARK8	<i>LRRK2</i>	AD	点変異	ADPDの5%
PARK9	<i>ATP13A2</i>	AR	点変異	稀

- パーキンソン病の大部分は孤発性のもので、その原因はまだ十分には解明されていません。
- 病気になりやすい体質(疾患感受性遺伝子)の探索が進められていますが、これまで見出されている疾患感受性のオッズ比は小さい(1.1-2.4程度)。
- 孤発性パーキンソン病の疾患感受性遺伝子の多くは未同定です。

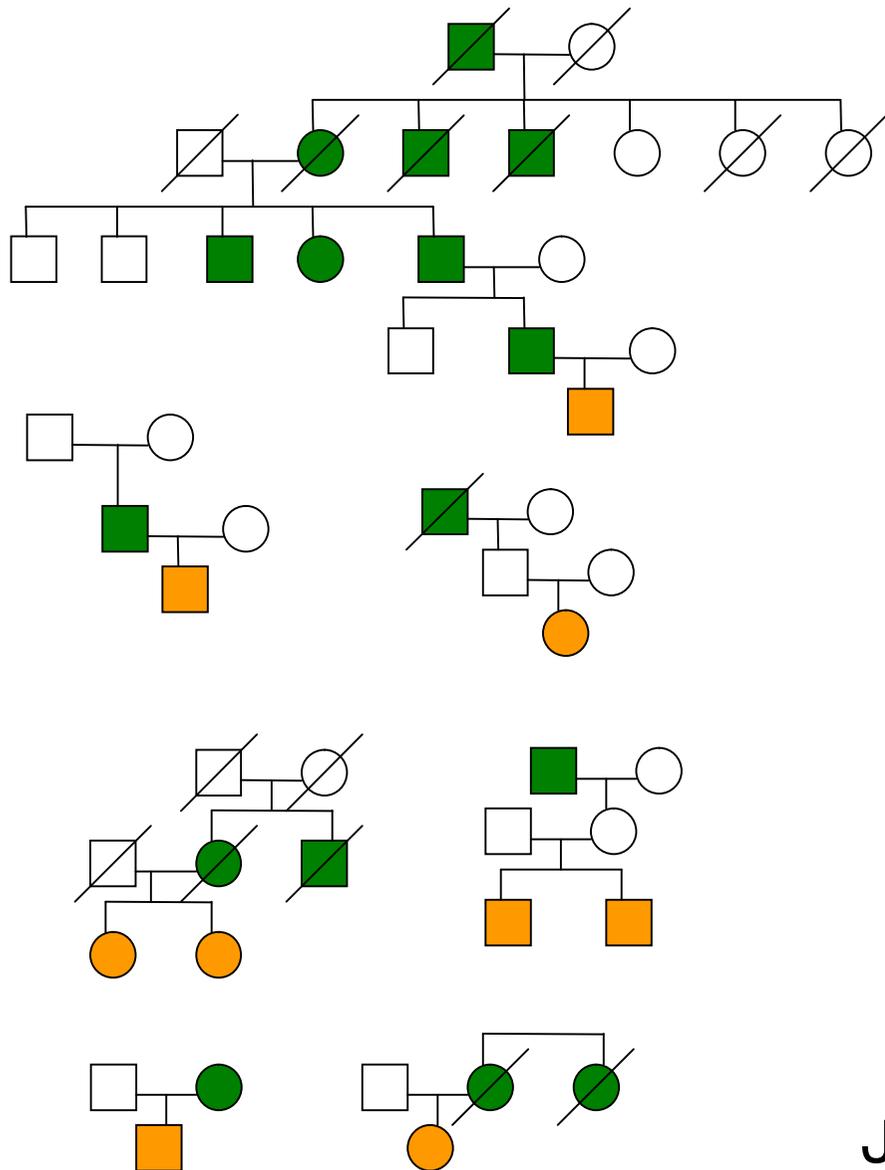
## パーキンソン病の病態機序



家族性パーキンソン病の病因遺伝子はかなりの数が見出されているもの、まだ、未発見の遺伝子が残されています。遺伝子変異によって生じる病態機序の解明は徐々に進みつつあります。

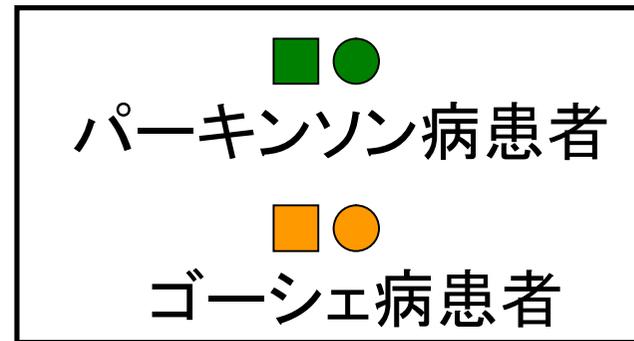


# ゴーシェ病とパーキンソン病



ゴーシェ病は常染色体劣性遺伝性疾患(2組の遺伝子のうち2組とも変異があると発症する)である稀な先天代謝異常症であり,その原因遺伝子はGBA遺伝子であることがすでに分かっています.

GBA遺伝子の変異を1つだけ持っている人の一部でパーキンソン病を発症するという事例が以前から報告されており,パーキンソン病との関連が疑われていました.



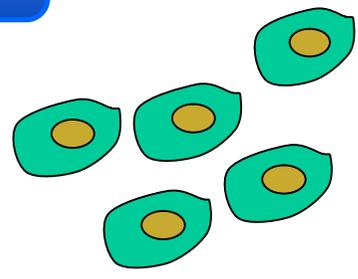
# ゴーシェ病 (Gaucher disease)



Philippe Gaucher (1882)



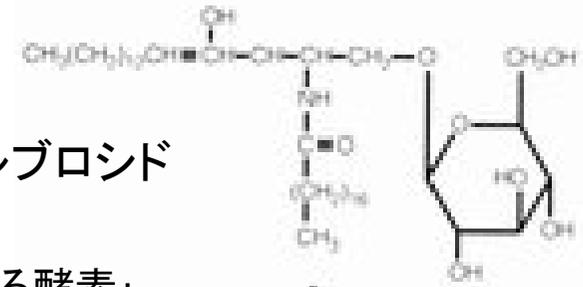
ゴーシェ病: 肝脾腫, 貧血, 血小板減少, 出血傾向, 骨合併症



古くなった細胞を処理  
細胞膜に多量の糖脂質が存在



グルコセレブロシド  
分解する酵素:  
グルコセレブロシダーゼ  
遺伝子: **GBA**



セラミド

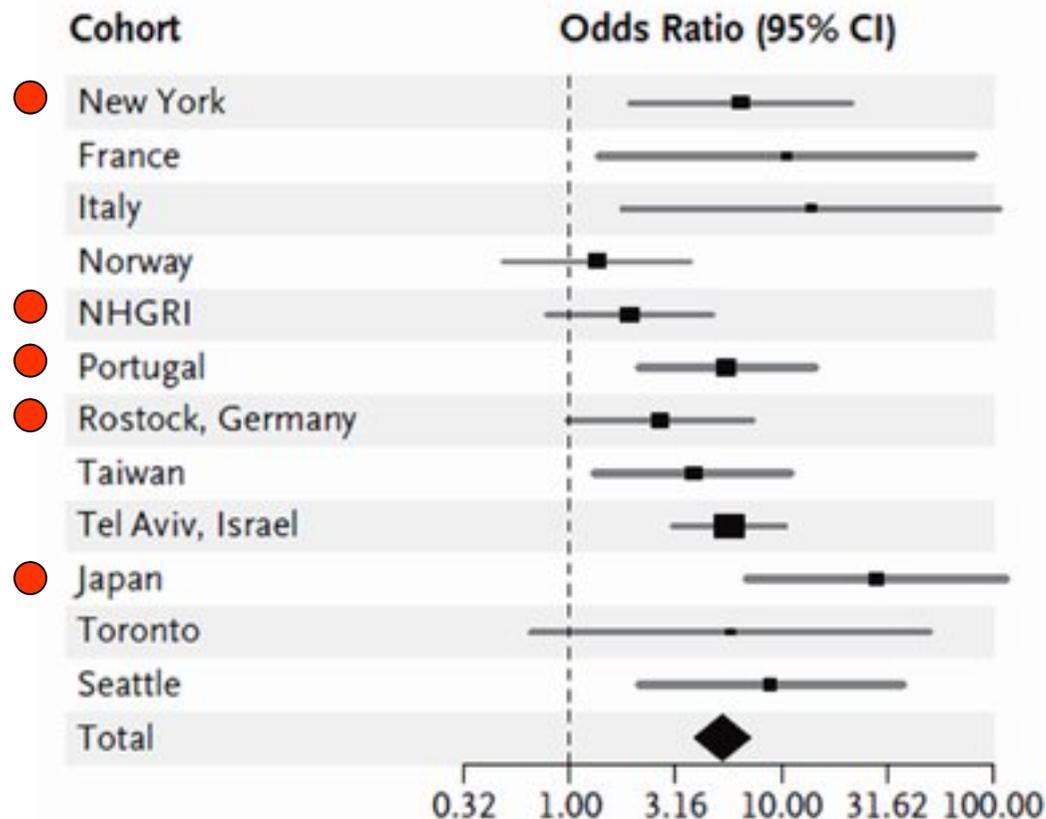


## 今回、我々が行ったこと

今回、アメリカ国立衛生研究所のエレン・シドランスキー博士ら、計16施設（日本、アメリカ、ヨーロッパ、イスラエル、アジア）が協力して大規模な多施設共同の国際研究を行いました。

この国際共同研究では、パーキンソン病患者5,691名、健常者4,898名について、GBA遺伝子について解析結果を分析しました。

# 結果



## GBA遺伝子変異のキャリアーのオッズ比

GBA遺伝子変異のキャリアーが、キャリアーでない人と比べて何倍、パーキンソン病にかかりやすいか(オッズ比)について、それぞれの施設のデータを集計しました。

赤い点で示した施設は全ての変異を網羅的に調べる方法にて解析し、それ以外の施設は主に特定の変異のみを調べる方法にて解析しました。

黒い四角形は各施設の推定したオッズ比、灰色の線は推定したオッズ比について統計学的な誤差が起こりえる範囲(95%信頼区間)を示します。オッズ比が1.00倍を超えるとパーキンソン病の危険因子と考えます。

一番下の黒い菱形は、全ての施設のデータを集計して(メタ解析という手法を用いた)推定したオッズ比の範囲です。多くのデータを集計することで統計学的な誤差が小さくなり、より正確なオッズ比を求めることができます。

## パーキンソン病患者の7%がGBA変異を有している

	GBA変異あり	GBA変異なし	合計
パーキンソン病を 発症している人	129(7%)	1,754	1,883
パーキンソン病を 発症していない人	18(1%)	1,593	1,611

GBA遺伝子の全ての変異を網羅的に調べる方法で調べた施設のデータを集計した表

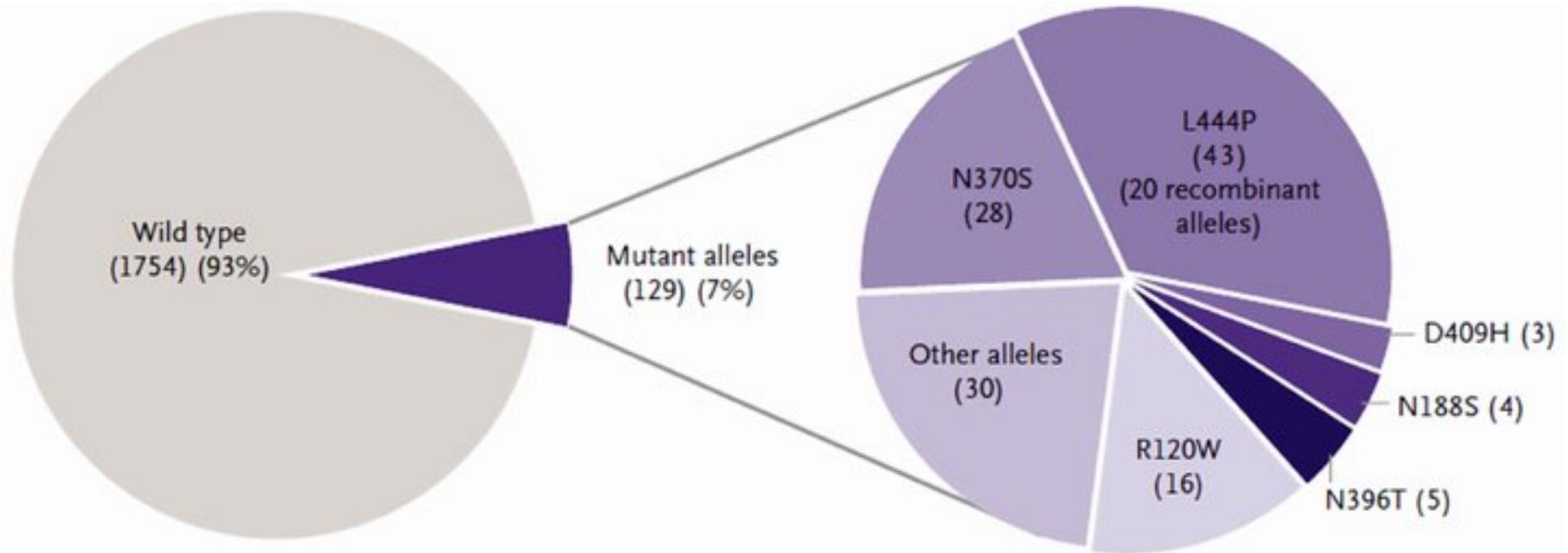
約3,500人について、GBA遺伝子の全ての変異を網羅的に調べました。

パーキンソン病を発症している人の約7%がGBA変異のキャリアーでした。

キャリアーでない人と比べると約6.5倍、パーキンソン病を発症しやすいことが分かりました。

なお、他の人種と比べて、特定のGBA遺伝子変異のキャリアーが非常に多いアッシュケナージ系ユダヤ人は統計学的理由により表からは除外してあります。

# GBA変異の種類は多様である



全ての変異を網羅的に調べる方法で見つかったパーキンソン病患者におけるGBA遺伝子変異の内訳

パーキンソン病を発症している人の約7%がGBA変異のキャリアーであり、キャリアーである129人から、31種類にのぼる変異が見つかりました。

特定の変異(L444P, N370S)のみを調べる方法では、半数近くが見落とされてしまうことがわかりました。

# パーキンソン病の危険因子としてのグルコセレブロシダーゼ遺伝子 (GBA) のヘテロ接合性変異の役割 ～仮説～

**GBA**変異がどのような機序でパーキンソン病の危険因子として働いているかについては、現時点では未解明ですが、以下のような仮説を考えることができます。**GBA**の機能自体はよく分かっていますので、今後、飛躍的に研究が発展し、パーキンソン病の病態機序の解明が進むことが期待されます。

## 仮説1

ハプロ不全仮説: グルコセレブロシダーゼ酵素活性の**50%**低下によって、何らかの糖脂質の代謝の異常が関与？

## 仮説2

毒性機能獲得仮説: 変異グルコセレブロシダーゼ蛋白が適切なプロセッシング、細胞内局在ができず、細胞にストレスを与える？