

孤発性パーキンソン病の病因：リスク遺伝子と環境因子

高橋 良輔 川又 純 竹内 啓喜

(臨床神経, 49 : 885—887, 2009)

Key words : α -シヌクレイン, 26Sプロテアソーム, ゴーシェ病, MPTP, ロテノン

I. はじめに

孤発性パーキンソン病 (PD) は, PD の 90% 以上を占める疾患で, いまだその原因は不明である. 従来から遺伝的要因と環境要因があると考えられてきたが, 近年の研究の進歩により, その実体の一部が明らかになりつつあるので, 概説した.

II. 遺伝的要因

遺伝的要因としてもっとも注目すべきものは α -シヌクレインである¹⁾. α -シヌクレインは, 1997 年, 非常にまれな常染色体優性遺伝性 PD の原因遺伝子として同定された機能不明のシナプスタンパク質であるが, PD の病理を特徴付けるレビー小体の主成分であることが明らかになり, 一挙に孤発性 PD の病因の鍵を握る遺伝子として注目を集めるようになった. さらに α -シヌクレイン遺伝子がそれぞれ正常の 1.5 倍または 2 倍になる, 二重複または三重複変異が優性遺伝性パーキンソン病の原因になることも判明した²⁾. このことは α -シヌクレインの産生亢進または分解障害でも PD を発症することを意味しており, PD は α -シヌクレインの代謝異常症かもしれないとの仮説が生まれた. α -シヌクレインの一部はプロテアソームによって分解されていると考えられているので, 加齢にともなうプロテアソーム活性の低下が PD の病因仮説として提唱されるようになった. この仮説を支持する基礎実験の結果として, 2008 年にはドーパミン神経特異的に 26S プロテアソームをノックアウトすると, Pale body (レビー小体の前駆体) 形成をともなう細胞死がおこることが報告されている³⁾. さらに多数の候補遺伝子による関連解析で, α -シヌクレインの SNP に PD ときわめて強い連関がみだされており⁴⁾, 様々な証拠から α -シヌクレインの病因的意義が注目されつつある.

また同じく 2008 年, 胎児黒質ドーパミン神経移植術を受けて 10 年以上経った PD 例で移植片のドーパミン神経にレビー小体が形成されている例があることが報告された. これはレビー小体がプリオンのように細胞から細胞へと伝播する

現象として注目されたが, これは移植片の周囲の宿主側の細胞が移植片の細胞に神経変性をおこさせる, 非細胞自律的 (non-cell autonomous) なメカニズムがあるものと推測されている⁵⁾. これが α -シヌクレインの産生や分解に影響を与える結果かどうかは不明である.

一方, Common Disease-Common Variants 仮説に基づく全ゲノム関連解析 (GWAS) では, まだ確実に有望なリスク遺伝子は見つかっていないが, Common Disease-Multiple Rare Variants 仮説に基づいておこなわれたゴーシェ病の責任遺伝, GBA (glucocerebrosidase, 1q21) 遺伝子の変異の保因者頻度をしらべた研究から, GBA が強力な PD のリスク遺伝子であることが判明した. Ashkenazi Jew では PD で 31.3%, 対照群で 6.2%, 日本人ではヘテロで持つ保因者は PD 患者 9.4%, 対照 0.37% であり, 変異は PD と強く関連しているとの報告⁶⁾, さらにレビー小体型認知症との関連を示す報告がごく最近発表されている (Table 1). ただなぜ glucocerebrosidase の変異で PD を発症するかというメカニズムはまったくわかっていない.

上記以外では常染色体優性遺伝性 PD, PARK8 の原因遺伝子 LRRK2 が, 常染色体性優性遺伝家族性 PD の約 10% また孤発性 PD の 3.6% の原因となっている. G2019S 変異が最多で, Caucasian で家族性 PD の 2~5%, 孤発性 PD の 1~2% を説明できる⁷⁾. LRRK2 は機能不明のプロテインキナーゼであり, 変異によって活性亢進することによって変性をひきおこす機能獲得型変異と考えられている.

III. 環境的要因

パーキンソン病の剖検例では黒質でのグルタチオン減少, 黒質での鉄の増加とフェリチンの減少, 黒質・線条体でのミトコンドリア複合体 I の活性低下, 減少等が報告されており, 酸化的ストレス, ミトコンドリアの機能低下が発症に関与することを示唆している. 一方, ミトコンドリア DNA の合成や修復にかかわる mtDNA polymerase gamma (POLG) 遺伝子の変異でパーキンソンニズムを呈するまれな例が報告されているが, いわゆるミトコンドリア脳筋症の中にパーキンソニズ

Table 1 PD&DLB における GBA 変異

	患者数	対象背景	検討部位	変異の割合
Sato 2005	88	カナダ人 (白人)	7つの変異, 若年患者は全翻訳領域	5.6% (control 0.8%)
Clark 2007	278 including 178 Jewish cases	米国人 (ユダヤ系を含む)	全翻訳領域	13.7% (control 4.5%)
Wu 2007	518	台湾	3つの変異のみ	3.1% (control 1.2%)
Ziegler 2007	92	台湾	全翻訳領域	4.3% (control 1.1%)
Mata2008	721PD, 54 pathological confirmed DLB	ヨーロッパ系米国人	2つの変異のみ	PD 2.9%, DLB 3.5% (control 0.4%)
Gan-Or 2008	420PD	イスラエル人 (Ashkenazi)	8つの変異	17.9% (control 4.2-6.35%)
Neumann 2009	790PD	英国人	全翻訳領域	4.18% (control 1.17%)
辻ら 2009	534 PD	日本人	全翻訳領域	9.4% (control 0.37%)
Clark 2009	95 pathological confirmed DLB	米国人	全翻訳領域	28% (control 3%)

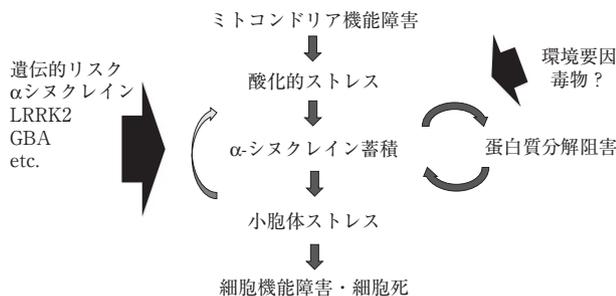


Fig. 1 パーキンソン病発症への分子経路

ムを呈する疾患は一般的には少ない。

パーキンソン病のミトコンドリア障害説を支持するデータを与えてきたのはパーキンソン病様症状をひきおこす環境要因, ドーパミン神経毒の研究である⁸⁾。1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP) は 1983 年, 合成麻薬 (meperidine) の副産物として生成し, 注射すると急性のパーキンソン病症状が出現する毒物として報告された。その代謝産物 MPP⁺ はドーパミントランスポーター (DAT) によってドーパミン神経に特異的に取り込まれ, ミトコンドリア電子伝達系の複合体 I を阻害することで毒性を発揮する。げっ歯類からヒトまで PD モデルが作成されている。

天然物由来のドーパミン神経毒としてはロテノンが知られる。MPTP とことなり, 自然界に存在し, 農薬の成分にもなっているため, PD の環境要因になる可能性は MPTP より高い。ロテノンもまた, 複合体 I 阻害が主作用である。当初はラットに慢性的に注射することでモデルが作られていたが, 最近は経口投与によってもパーキンソン病のモデルマウスを作成することが可能になった⁹⁾。ロテノンモデルではドーパミン細胞内に α-シヌクレイン陽性の凝集体が形成されるのが特徴であり, ヒト PD との類似性があるところが興味深い。

直接ミトコンドリアをターゲットとしないドーパミン神経毒として, 評価は定まっていないが, 最近話題になったのはプ

ロテアソーム阻害剤である。プロテアソームの投与でラットにパーキンソニズムをおこすことに成功したとの報告が 2004 年に出版されたが, 多くの研究室が試みて再現することが難しいことが示されている, ただし, われわれは最近メダカへのプロテアソーム阻害剤の投与で凝集体形成をとまなうドーパミン神経特異的細胞死が生じることを観察しており (投稿準備中), 今後プロテアソーム阻害剤が再評価される可能性もある。

IV. まとめ

現時点での研究成果に基づいて, リスク遺伝子と環境要因が孤発性 PD 発症にどのように貢献するかのモデルを Fig. 1 に示した。この図はまだ不完全なものであるが, さらに研究を進め, 発症予防・治療につながる要因をみいだすことが重要である。

謝辞: パーキンソン病のリスク遺伝子に関してご教示いただいた神戸大学神経内科, 戸田達史教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Cookson MR: The biochemistry of Parkinson's disease. *Annu Rev Biochem* 2005; 74: 29-52
- 2) Singleton AB, Farrer M, Johnson J, et al: alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science* 2003; 302: 841
- 3) Bedford L, Hay D, Devoy A, et al: Depletion of 26S proteasomes in mouse brain neurons causes neurodegeneration and Lewy-like inclusions resembling human pale bodies. *J Neurosci* 2008; 28: 8189-8198
- 4) Mizuta I, Satake W, Nakabayashi Y, et al: Multiple candidate gene analysis identifies alpha-synuclein as a susceptibility gene for sporadic Parkinson's disease. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 1151-1158

- 5) Brundin P, Li JY, Holton JL, et al: Research in motion: the enigma of Parkinson's disease pathology spread. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 741—745
- 6) Mitsui J, Mizuta I, Toyoda A, et al: Mutations for Gaucher disease confer high susceptibility to Parkinson disease. *Arch Neurol* 2009; 66: 571—576
- 7) Lesage S, Brice A: Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors. *Hum Mol Genet* 2009; 18: R48—59
- 8) Brown TP, Rumsby PC, Capleton AC, et al: Pesticides and Parkinson's disease—is there a link? *Environ Health Perspect* 2006; 114: 156—164
- 9) Inden M, Kitamura Y, Takeuchi H, et al: Neurodegeneration of mouse nigrostriatal dopaminergic system induced by repeated oral administration of rotenone is prevented by 4-phenylbutyrate, a chemical chaperone. *J Neurochem* 2007; 101: 1491—1504

Abstract

Pathogenesis of sporadic Parkinson's disease: Contribution of genetic and environmental risk factors

Ryosuke Takahashi, M.D., Jun Kawamata, M.D. and Hiroki Takeuchi, M.D.
 Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine

Parkinson's disease (PD) is the most common neurodegenerative disease after Alzheimer's disease. Although the pathogenetic mechanisms underlying PD is largely unknown, it is widely believed that multiple genetic as well as environmental factors play critical roles in the development of PD. Alpha synuclein (α-SYN) and the disturbance of α-SYN metabolism seems to play the most important role in PD pathogenesis. α-SYN, the gene causative in PARK1, is the major component of Lewy bodies. Gene duplication or triplication of α-SYN leads to autosomal dominant form of familial PD, suggesting that disturbance of α-SYN may represent the etiology of sporadic PD. GBA and LRRK, the genes responsible for Gaucher disease and PARK8, respectively, are also likely to affect the development of PD. Studies of PD brains suggest that mitochondrial impairment and oxidative stress may contribute to the pathogenesis of sporadic PD. Mitochondrial complex I inhibitors, such as MPTP and rotenone, induce selective dopaminergic neuronal death, suggesting that chemicals may constitute risk factors of sporadic PD. Not only continuous infusion, but oral intake of rotenone is effective to establish animal models of PD. Further studies will reveal genetic or environmental risk factors, that are the good targets for prevention and therapy of PD.

(*Clin Neurol*, 49: 885—887, 2009)

Key words: α-synuclein, 26S proteasome, GBA, MPTP, rotenone