

<シンポジウム 04—3>パーキンソン病の分子病態機序のブレークスルー

孤発性パーキンソン病の遺伝子： common disease-multiple rare variants

三井 純

(臨床神経 2010;50:865-866)

Key words : パーキンソン病, まれな変異, リシーケンシング

背景

GBA は常染色体劣性遺伝性の先天性代謝疾患ゴーシェ病の原因遺伝子である。200種類以上の病原性変異が知られており人種によって種類・頻度はことなる。日本人の病原性変異キャリア頻度は300人に1人と推定される。以前よりゴーシェ病患者の血縁者にパーキンソン病 (PD) を発症する家系が報告され、2004年以降、*GBA* と PD について多数の関連解析がおこなわれた。関連を肯定する報告が多いがオッズ比のばらつきが大きく、有意差が確認できないとする報告もあった。結論が一定しない原因として、特定の変異のみをスクリーニングしている、特定の変異の頻度がいちじるしく高いユダヤ人をふくんでいる、サンプル規模が比較的小さいなどの問題点があると考えられた。それらの問題を克服するため、神戸大学 戸田達史教授らと共同で日本人大規模サンプルをもちいて *GBA* の全塩基配列を網羅的に解析した。

方法

日本人 PD 患者 534 人、正常対照者 544 人を対象に *GBA* のエクソンの全塩基配列を解析して関連を検討した。

結果

ゴーシェ病の原因となる病原性変異 11 種類に注目したところ、PD 患者 534 人中 50 人 (9.4%)、対照者 544 人中 2 人

(0.37%) にヘテロ接合性にみとめられ、オッズ比 28.0 倍、 p 値 6.9×10^{-14} と非常に強い関連を示した。臨床的にはキャリア PD 患者の発症年齢は平均 52.5 歳と非キャリアの平均 58.8 歳とくらべて有意に若年化していた。家族性 PD に対しても *GBA* 変異の解析をおこなったところ、34 家系中 5 家系 (14.7%) に *GBA* の病原性変異が同定され、家系内の発症者すべてに変異の共分離が確認された。

考察

大規模サンプルをもちいて *GBA* の全塩基配列を網羅的に解析することで、ゴーシェ病のまれで多様な病原性変異が総体として PD と関連していることを示した。その病態機序は不明だが、ハプロ不全により何らかの糖脂質の代謝異常が関係している可能性、変異蛋白が適切な分解を受けずに蓄積して細胞障害性に働く可能性などが考えられる。PD にかぎらずこれまでの疾患感受性遺伝子研究の多くは、頻度の高い多型をもちいた関連解析がおこなわれてきたが、*GBA* のように多数の変異が独立しておこり、それぞれ疾患と関連するばあいには検出が困難になる。実際、先行するゲノムワイド関連解析では *GBA* の locus は検出されていない。このような疾患と関連するまれで多様な変異の検出のためには、resequencing をベースとする新しい方法論が必要である。今後、シーケンス技術の進歩とともに、多数の候補遺伝子、究極的には全ゲノムでスキャンすることが可能になれば、孤発性疾患の遺伝因子が解明され病態機序の理解に大きく寄与することが期待される。

Abstract

Genetic basis of sponadic Parkinson disease: common disease-multiple rare variants

Jun Mitsui, M.D.

Department of Neurology, University of Tokyo, Graduate School of Medicine

(Clin Neurol 2010;50:865-866)

Key words: Parkinson disease, Rare variants, Resequencing
