

パーキンソン病の 病因遺伝子

順天堂大学神経学講座

森 聡生, 波田野 琢, 服部 信孝

KEY WORDS

- 遺伝性パーキンソン病
- リスク遺伝子
- ゲノムワイド関連解析 (GWAS)
- Lewy小体

Genetics of Parkinson's disease.
Akio Mori
Taku Hatano (准教授)
Nobutaka Hattori (教授)

はじめに

パーキンソン病(Parkinson's disease; PD)はアルツハイマー病について2番目に多い神経変性疾患であり, 60歳以上の有病率は1%, 80歳では4%まで増加する¹⁾。多くは孤発性であるが, 約5~10%に明らかな遺伝歴を有する遺伝性PDが知られている。1990年代の分子遺伝学の発展に伴い, 常染色体優性遺伝性を示すPD家系で解析が行われ, α -synucleinをコードするSNCA遺伝子の変異が報告された。その後, われわれの教室と慶應義塾大学の清水らの共同研究から常染色体劣性遺伝性PDの原因であるparkinが単離された。現在までのところ, 遺伝性PDの原因遺伝子は遺伝子シンボルPARKとして最近報告されたCHCHD2を含め22遺伝子(表1)が分類されているが, そのなかで原因遺伝子以外の感受性遺伝子と考えられているものもある。その他にも原因および関連遺伝子は, 現

在まで29遺伝子がある²⁾³⁾。孤発性PDのリスク遺伝子(疾患感受性遺伝子)を同定するために近年行われているのが, 一塩基多型(single nucleotide polymorphism; SNP)と疾患との関連を統計的に解析するゲノムワイド関連解析(genome-wide association studies; GWAS)である。本稿では遺伝性PDの原因遺伝子のSNCA, parkin, PINK1, DJ-1, LRRK2, VPS35, CHCHD2, 孤発性PDのリスク遺伝子を中心に述べる。

I. SNCA: PARK1/PARK4

孤発性PDの病理的特徴であるLewy小体(Lewy body; LB)がはじめて報告されたのは, 1912年のドイツ人のFritz Heinrich Lewyによってであるが, その凝集体の構成成分は長らく不明であった⁴⁾。1997年にイタリアの大家系と3つのギリシャの家系において, α -synucleinをコードするSNCA遺伝子の