

Clinicogenetic study of mutations in LRRK2 exon 41 in Parkinson's disease patients from 18 countries

著者	富山 弘幸
発行年	2008-03-07
URL	http://hdl.handle.net/10271/90

doi: 10.1002/mds.20886

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 453号	学位授与年月日	平成20年 3月 7日
氏名	富山弘幸		
論文題目	<p>Clinicogenetic study of mutations in <i>LRRK2</i> exon 41 in Parkinson's disease patients from 18 countries. (18ヶ国のパーキンソン病患者における <i>LRRK2</i> エクソン 41 の変異解析および臨床遺伝学的検討)</p>		

博士(医学) 富山 弘 幸

論文題目

Clinicogenetic study of mutations in *LRRK2* exon 41 in Parkinson's disease patients from 18 countries.

(18ヶ国のパーキンソン病患者における*LRRK2* エクソン41の変異解析および臨床遺伝学的検討)

論文の内容の要旨

[はじめに]

PARK8 は、2002年に常染色体優性遺伝性パーキンソン病 (PD) の一つとして日本で最初に相模原家系として報告され、2004年にその原因遺伝子として *Leucine rich repeat kinase 2 (LRRK2)* が同定された。

LRRK2 は7584 bp、51エクソンからなる大きな遺伝子で、解析には多大なる時間と労力と費用がかかる。一方*LRRK2* は多機能ドメインを持ち、その変異症例の臨床病理像は同一変異、同一家系内でも多様性を示し得、またシヌクレイノパチーやタウオパチー等の代表的な神経変性疾患の像をとり得ることからも、神経変性において重要な鍵を握る興味深い遺伝子と考えられている。

LRRK2 の同定後間もなく、白人のPDにおいて*LRRK2* G2019S変異の頻度が高く、相模原家系ではI2020Tが原因遺伝子変異であることが報告された。これらはエクソン41内で隣のアミノ酸に位置し、この部位は変異のホットスポットである可能性が考えられた。そのため、日本および世界で*LRRK2* エクソン41内にどれくらいの頻度で変異が存在しているのか、他に変異が存在しないかについて大規模解析を行い、見つかった変異症例の臨床像とも合わせ検討した。

[患者ならびに方法]

対象は18ヶ国からの*parkin*変異陰性の904例のPD患者で、*LRRK2* エクソン41につき直接塩基配列決定法で解析を行った。複数の同一変異陽性症例間で創始者効果が疑われるかどうかを確認するため、一塩基多型とマイクロサテライトマーカーを用いて推定ハプロタイプ解析を行った。

[結果]

LRRK2 エクソン41内に相模原地域のI2020T、北アフリカ・白人に多いG2019Sに加え、台湾の症例で新規I2012T変異の計3つの変異を認めた。*LRRK2*変異陽性患者は51個のエクソンのうちエクソン41の解析のみにより、実に常染色体優性遺伝性PDの6.2% (8/130)、孤発性PDの0.5% (2/417) を占めていることがわかった。8家系に認めたG2019S変異は、人種別では北アフリカ人の26.7% (4/15)、白人の4.2% (3/72)、アジア人の0.1% (1/763) を占めていた。

北アフリカ人と白人のG2019S陽性患者は推定ハプロタイプが一致し創始者効果と考えられたが、日本人のG2019S陽性患者では異なり、創始者効果は否定的であった。日本人のI2020T陽性患者は、推定ハプロタイプが相模原家系のものと一致し、創始者効果と考えられた。

臨床像では一般に特発性PDと区別が困難であったが、発症年齢は30代から70代と幅広く、一部に同一変異、同一家系内でも精神症状の有無や¹²³I-metaiodobenzylguanidine 心筋シンチグラフィーでの取り込み低下の有無の違いがある症例を認め、多様性を認めた。

[考察]

*LRRK2*変異は、典型的な孤発性PDも含め遺伝形式、発症年齢に必ずしもとらわれずに広く存在し、変異症例の一部には臨床表現型に多様性を示すものがある。また創始者効果による人種差を示しつつ広く世界に分布しており、特にG2019S変異のデータからは人類遺伝学的に北アフリカからの民族の移動の歴史が示唆された。*LRRK2*遺伝子解析の手法としては、今のところエクソン41から解析する方法が効率的と考えられるが、それ以外の残りの50個のエクソンにも多数の変異やホットスポットがある可能性があり、網羅的解析の結果が待たれる。

さらには、今回の変異のホットスポットはMitogen-activated protein kinase kinase kinase ドメイン内にあり、異常リン酸化が発症に関わっている可能性が示唆されている。*LRRK2*蛋白の代表的な一つの機能として、アルファシヌクレインやタウ蛋白等の上流に位置し、それらのリン酸化に関わる働きが考えられているが、多くの機能についての解析により神経変性機序が解明され、治療の開発に繋がる可能性があり、これらの変異部位をターゲットに絞った研究が盛んに行われ始めた。

[結論]

本研究からも*LRRK2*の変異症例の頻度はパーキンソン病で比較的高く、その臨床病理像は多様であり得ることが示されてきており、その機能解析も含め、今後もパーキンソン病のみならず神経変性疾患においてさらに広く解析が進み、病態解明および治療の開発に発展することが期待された。

論文審査の結果の要旨

*PARK8*は、2002年に常染色体優性遺伝性パーキンソン病(PD)の一つとして日本で最初に相模原家系として報告され、2004年にその原因遺伝子として*Leucine rich repeat kinase 2 (LRRK2)*が同定された。*LRRK2*は7584 bp、51エクソンからなる大きな遺伝子で、多機能ドメインを持ち、その変異症例の臨床病理像は同一変異、同一家系内でも多様性を示し得、またシヌクレイノパチーやタウオパチー等の代表的な神経変性疾患の像をとり得ることからも、神経変性において重要な鍵を握る興味深い遺伝子と考えられている。

*LRRK2*の同定後間もなく、白人のPDにおいて*LRRK2* G2019S変異の頻度が高く、相模原家系ではI2020Tが原因遺伝子変異であることが報告された。これらはエクソン41内で隣のアミノ酸に位置し、この部位は変異のホットスポットである可能性が考えられた。そのため、申請者は、日本および世界で*LRRK2*エクソン41内にどれくらいの頻度で変異が存在しているのか、他に変異が存在しないかについて大規模解析を行い、見つかった変異症例の臨床像とも合わせ検討した。

対象は18ヶ国からの*parkin*変異陰性の904例のPD患者で、*LRRK2*エクソン41につき直接塩基配列決定法で解析を行った。複数の同一変異陽性症例間で創始者効果が疑われるかどうかを確認するため、一塩基多型とマイクロサテライトマーカーを用いて推定ハプロタイプ解析を行った。

結果としては、*LRRK2*エクソン41内に相模原地域のI2020T、北アフリカ・白人に多いG2019Sに加え、台湾の症例で新規I2012T変異の計3つの変異を認めた。*LRRK2*変異陽性患者は51個のエクソンのうちエクソン41の解析のみにより、実に常染色体優性遺伝性PDの6.2% (8/130)、孤発性PDの0.5% (2/417)を占めていることがわかった。8家系に認めたG2019S変異は、人種別では北アフリカ人の26.7% (4/15)、白人の4.2% (3/72)、アジア人の0.1% (1/763)を占めていた。

北アフリカ人と白人のG2019S陽性患者は推定ハプロタイプが一致し創始者効果と考えられたが、日本

