

パーキン遺伝子と精神障害の関わり - コピー数変異を含めた総合的分子遺伝学的研究 -

著者	佐野 輝, 中村 雅之
別言語のタイトル	Comprehensive genetic analysis of Parkin gene in psychiatric diseases
URL	http://hdl.handle.net/10232/19887

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年6月10日現在

機関番号：17701
 研究種目：挑戦的萌芽研究
 研究期間：2011～2012
 課題番号：23659568
 研究課題名（和文） パーキン遺伝子と精神障害の関わり ―コピー数変異を含めた総合的分子遺伝学的研究―
 研究課題名（英文） Comprehensive genetic analysis of *Parkin* gene in psychiatric diseases
 研究代表者
 佐野 輝 (SANO AKIRA)
 鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・教授
 研究者番号：30178800

研究成果の概要（和文）：稀な変異である*Parkin*遺伝子変異をもつ常染色体劣性遺伝性若年性パーキンソン病（ARJP）患者や変異保因者には気分障害や統合失調症など「ありふれた疾患」である精神疾患が多発する。我々は*Parkin*遺伝子変異をヘテロ接合性にしか持たないト・ハ・ミン調節異常症候群と考えられるARJP症例を経験した。また、ヘテロ接合性に*Parkin*遺伝子のコピー数変異を有することが強く疑われる統合失調症症例を50例中3例に認めた。

研究成果の概要（英文）：Homozygous or compound heterozygous *Parkin* mutations cause autosomal recessive juvenile parkinsonism (ARJP). ARJP patients and heterozygous *Parkin* mutant carrier often present with psychiatric diseases as “common diseases” including mood disorder or schizophrenia. We experienced an ARJP patient with dopamine dysregulation syndrome who heterozygously harbored a *parkin* mutation. In comprehensive genetic analysis of *Parkin*, we found copy number variations in 3 schizophrenic patients out of fifty.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,800,000	840,000	3,640,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：統合失調症、*Parkin*遺伝子、コピー数変異、ドーパミン調節異常症候群

1. 研究開始当初の背景

近年、“common variants-common disease”仮説のもとに統合失調症や気分障害などの精神疾患における数多くの遺伝学的研究が行われてきたが結果は再現性に乏しく、低いオッズしか認められないことが明らかとなってきた。一方で、Gaucher病およびその家族にParkinson病が多発するという臨床観察に

端を發し、ありふれた疾患である孤発性Parkinson病には、Gaucher病の原因遺伝子であるglucosylceramide b-glucosidaseの稀な疾患変異が高率にヘテロ接合性に認められることが明らかにされ、“multiple rare variants-common disease”仮説を実証した例として注目されている。また、最近、コピー数変異（Copy Number Variation: CNV）領

域が統合失調症と関連するとの報告が相次いでなされ、非常に注目されている。これら CNV の頻度は稀少であり、統合失調症と CNV との間の有意な関連は、"multiple rare variants-common disease" 仮説を支持するものであるといえる。*Parkin* 遺伝子変異をもつ常染色体劣性遺伝性若年性パーキンソン病 (ARJP) 患者およびその家族に精神疾患が多発するという事実は上記の Gaucher 病と孤発性 Parkinson 病の関係に極めて類似したものと考えられる。*Parkin* 蛋白質はユビキチンリガーゼ活性を持ち、小胞体輸送にも関与すると言われている。ARJP はドーパミン補充療法に顕著に反応し対症的に治療されるが、これは統合失調症の治療とは真逆のものである。*Parkin* 変異のヘテロ保因者に統合失調症や気分障害を多発することから、*Parkin* 蛋白質がドーパミンを含めたモノアミン放出の調整機構などに関与する可能性がある。

2. 研究の目的

「ありふれた疾患」の遺伝子レベルでの発症基盤として "multiple rare variants-common disease" 仮説が注目されている。一方、稀な遺伝子変異である *Parkin* 遺伝子変異をもつ常染色体劣性遺伝性若年性パーキンソン病患者や変異保因者には気分障害や統合失調症など common disease である精神疾患が多発するとの報告がある。本研究では multiple rare variants としての *Parkin* 遺伝子変異の解析を通して精神疾患の病態解明に挑むことを目的とし、統合失調症を中心とした精神疾患を対象として *Parkin* 遺伝子についてシークエンシングおよびコピー数変異解析を行い疾患変異の有無を検討する。

3. 研究の方法

パーソナリティ障害、気分障害、強迫性障害

類似症状やドーパミン調節制御障害などを有する ARJP 症例数例についてシークエンシングや定量的 PCR 法などによって *Parkin* 遺伝子上に疾患変異を同定した。

統合失調症 22 名の白血球から遺伝子 DNA を抽出し、44 アリルについて *Parkin* の上流領域を含めた全エクソンのリシークエンシング解析を行い変異の有無を検討した。また統合失調症 50 名、統合失調感情障害 4 名から抽出した遺伝子 DNA を用いて 108 アリルについて *Parkin* 遺伝子の Taqman probe を用いた定量的 PCR 法を行い、エクソンの欠失や重複変異の有無について解析を行った。

4. 研究成果

ARJP 症例の中で *Parkin* 遺伝子のエクソン 6 およびエクソン 7 の欠失変異をヘテロ接合性にしかなかった症例が存在した。症例は 50 代男性。40 歳代前半にパーキンソン病を指摘され、L-dopa/DCI を中心とした薬物療法が開始された。次第に wearing off と dyskinesia が出現するようになり、40 歳代後半から深部脳刺激療法 (subthalamic nucleus deep brain stimulation: STN-DBS) が開始された。次第に内服や DBS の「入」・「切」を自己調節するようになった。さらにインターネットで賭博をしては借金を繰り返すようになったため入院となった。入院後、自己調節していた DBS を中止し、pergolide, amantadine を漸減中止し、pramipexole を漸減した。その後、L-dopa/DCI を漸減したが、一貫して dyskinesia を認めていた。一貫して固縮・振戦・dystonia は認めず、客観的には無動や無表情を認めるのみだった。外泊中には夜間に L-dopa/DCI を探し出し規定以外の時間に内服するなど、ドーパミン補充療法 (dopamine replacement therapy: DRT)

への欲求を示唆する症状が目立つようになった。経過中、認知機能はMini-Mental State Examination (MMSE)・Hasegawa Dementia Scale Revised (HDS-R) の点数上でも大きな変化はなく、前頭葉症状についてもFrontal Assessment Battery at bedside (FAB) では大きな変化を認めなかった。気分・感情の障害については、Beck Depression Inventory (BDI)・Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D)・Young Mania Rating Scale (YMRS) では有意な所見は認めなかった。本症例はト・ハ・ミン補充薬を依存的に過量服用し、ト・ハ・ミン調節異常症候群(Dopamine Dysregulation Syndrome, DDS)と考えられた。DDSは強迫的薬物使用を主症状とする症候群であり、L-dopaの有効なハ・ーキンソン病患者か・運動症状改善に対し必要量以上のト・ハ・ミン補充薬を繰り返し服用してしまうことを特徴とする。また、DDSは、

1. punding (反復・常同行動)
2. 多幸症または軽躁状態,
3. 過食,
4. 性行動の亢進,
5. 病的賭博及びひ・買物依存,
6. 活動性の亢進,
7. DRTの欲求と離脱症状,
8. 精神病

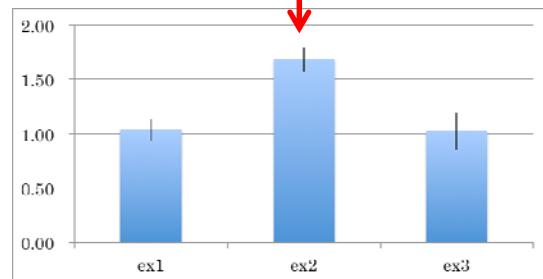
など・の多彩な精神症状を呈することを特徴とし、Parkin遺伝子疾患変異をヘテロ接合性にしか持たない患者が存在したことからも、Parkin遺伝子と精神疾患との関連性が示唆された。

統合失調症22例において、Parkin遺伝子の上流領域を含めた全エクソンのシーケンシング解析を行ったところ変異は見つからない。今後はさらに症例を増やし解析する必要がある。統合失調症50例において

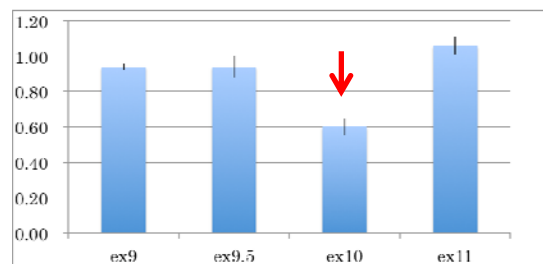
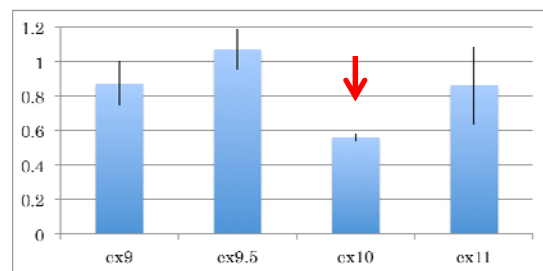
Parkin遺伝子の前エクソン領域をカバーするTaqman probeを配置し、遺伝子量解析を行ったところ、1例にエクソン2の重複変異、2例にエクソン10の欠失変異が強く疑われる結果を得た(図)。

(図)

エクソン2 重複変異



エクソン10欠失変異



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 7 件)

1. Ishizuka T, Nakamura M, Ichiba M, Sano A :

1. Familial Semantic Dementia with P301L Mutation in the Tau Gene, *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 31: 334-340, 2011, 2.141
DOI: 10.1159/000328412 査読有
- 2.. Kato M, Nakamura M, Ichiba M, Tomiyasu A, Shimo H, Higuchi I, Ueno S, Sano A:
Mitochondrial DNA deletion mutations in patients with neuropsychiatric symptoms, *Neurosci. Res.*, 69: 331-336, 2011, 2.250
DOI: 10.1016/j.neures.2010.12.013 査読有
3. Shimo H, Nakamura M, Tomiyasu A, Ichiba M, Ueno SI, Sano A:
Comprehensive analysis of the genes responsible for neuroacanthocytosis in mood disorder and schizophrenia, *Neurosci. Res.*, 69: 196-102, 2011, 2.250
DOI: 10.1016/j.neures.2010.12.001 査読有
4. Tomiyasu A, Nakamura M, Ichiba M, Ueno S, Saiki S, Morimoto M, Kobal J, Kageyama Y, Inui T, Wakabayashi K, Yamada T, Kanemori Y, Jung HH, Tanaka H, Orimo S, Afawi Z, Blatt I, Aasly J, Ujike H, Babovic-Vuksanovic D, Josephs KA, Tohge R, Rodrigues GR, Dupre N, Yamada H, Yokochi F, Kotschet K, Takei T, Rudzinska M, Szczudlik A, Penco S, Fujiwara M, Tojo K, Sano A:
Novel pathogenic mutations and copy number variations in the VPS13A Gene in patients with chorea-acanthocytosis, *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.*, 156: 620-631, 2011, 3.705
DOI: 10.1016/j.neures.2011.06.001 査読有
5. Takata A, Kato M, Nakamura M, Yoshikawa T, Kanba S, Sano A, Kato T:
Exome sequencing identifies a novel missense variant in RRM2B associated with autosomal recessive progressive external ophthalmoplegia, *Genom Biol.*, 12: R92, 2011, 9.036
DOI: 10.1186/gb-2011-12-9-r92 査読有
- 6.. Mori S, Nakamura M, Yasuda T, Ueno S, Kaneko S, Sano A:
Remapping and mutation analysis of benign adult familial myoclonic epilepsy in a Japanese pedigree, *J. Hum. Genet.*, 56: 743-747, 2011, 2.570
DOI: 10.1038/jhg.2011.93 査読有
7. Hayashi T, Kishida M, Nishizawa Y, Iijima M, Koriyama C, Nakamura M, Sano A, Kishida S:
Subcellular localization and putative role of VPS13A/chorein in dopaminergic neuronal cells, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 419: 511-516, 2012, 2.484
DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.02.047 査読有
- 〔学会発表〕（計 4 件）
1. Hayashi T, Kishida M, Nishizawa Y, Iijima M, Koriyama C, Nakamura M, Sano A, Kishida S:
Chorein is involved in exocytosis of dense core vesicles in differentiated PC12 cells, 11th biennial meeting of the Asian Pacific Society for Neurochemistry /55th Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, October1-2, 2012, Kobe Japan
2. Deguchi A, Nakamura M, Shiokawa N, Sasaki N, Sano A: Chorein interacts with cytoskeletal

proteins in HEK293 cells, 11th biennial meeting of the Asian Pacific Society for Neurochemistry /55th Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, October1-2, 2012, Kobe Japan

3. Shiokawa N, Nakamura M, Sameshima M, Deguchi A, Sano A: Proteomics approach to identify chorein-interacting proteins, 11th biennial meeting of the Asian Pacific Society for Neurochemistry /55th Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, October1-2, 2012, Kobe Japan

4. Sangatsuda Y, Nakamura M, Ueno S, Goto Y, Sano A:

Assessing heteroplasmic load of mitochondrial DNA C1624T mutation in mother and child cases with neuropsychiatric symptoms, The 5th Biennial Meeting of Society for Free Radical Research-Asia (SFRR-Asia), 8th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine (ASMRM), and 11th Conference of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine (J-mit), Kagoshima, 2011

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐野 輝 (SANO AKIRA)

鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・
教授

研究者番号：30178800

(2) 研究分担者

中村 雅之 (NAKAMURA MASAYUKI)

鹿児島大学・医学部・歯学部附属病院・
講師

研究者番号：90332832