

# 論文内容要旨

Analysis of genetic risk factors in Japanese patients with Parkinson's disease

(日本人パーキンソン病患者における遺伝的リスク要因の検討)

Journal of Human Genetics, 2021, in press.

主指導教員:丸山 博文教授

(医系科学研究科 脳神経内科学)

副指導教員:川上 秀史教授

(原爆放射線医科学研究所 分子疫学)

副指導教員:森野 豊之准教授

(医系科学研究科 脳神経内科学)

金谷 雄平

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

(論文要旨)

【背景】パーキンソン病(PD)は遺伝的要因と環境要因が関与して発症する神経変性疾患である。本邦での有病率は10万人あたり150人程度と言われており、そのうち5-10%は家族歴を有する。PDの遺伝的要因としては浸透率の比較的高い19の遺伝子が同定され、病因となる変異として一塩基多型(SNV)とコピー数多型(CNV)の両者が存在する。優性遺伝形式としては *SNCA* や *LRKK2*、劣性遺伝形式としては *PRKN* や *PINK1* が知られている。さらに、浸透率は低いが発症リスクとなる感受性遺伝子として *MAPT* や *GBA* がある。これらの遺伝子の多くは孤発性および家族性PDの両方で報告されているが、同じ遺伝子でもバリエーションによって浸透率が異なる場合があり、原因遺伝子と感受性遺伝子を明確に区別することは難しい。そのため、本研究ではPDの原因遺伝子と感受性遺伝子を合わせてPD関連遺伝子と総称する。また、遺伝的リスク要因は人種や地域によって異なることがこれまでの研究により明らかになっており、特にアジア人においては *LRKK2* p.G2385R バリエーションが孤発性PDの遺伝的リスク要因となることが示されている。しかし、日本人におけるPD患者の遺伝的リスク要因を網羅的に調べた報告はまだない。本研究では日本人の孤発性および家族性PD患者においてPD関連遺伝子のSNVとCNVを網羅的に解析し、遺伝的リスク要因を検討した。【方法】神経内科医によりPDと診断された221人を対象とした。発症年齢(age at onset: AAO)ごとに3つの集団に分類した。①グループE、AAO < 50歳 (n=38)、②グループM、50 ≤ AAO < 70歳 (n=98)、③グループL、AAO ≥ 70歳 (n=85)。全ての検体で次世代シーケンサを使用した既知の15のPD関連遺伝子のSNV解析とMLPAキットを使用したCNV解析を行った。同定されたバリエーションの病原性はMDSGeneとClinVarを参照して判断した。それらのうち病原性ありと判断したバリエーションを解析対象とし、良性と判断したバリエーションは今回の解析から除外した。次に、病原性不明と判断したバリエーションは4つの *in silico* 予測ツール(SIFT、PolyPhen-2、MutationTaster、CADD)を使用して病原性を評価した。3つ以上の予測ツールで病原性ありと判断されたバリエーションを本研究の対象とした。これらのバリエーションのうちdbSNPに記載されていない新規バリエーションはサンガー法で確認した。劣性遺伝形式のPD関連遺伝子に存在するヘテロ接合性バリエーションについては議論が分かれるが、明確に病原性があるとは認められていないため、本研究では遺伝的リスク要因から除外した。統計学的解析はAAOグループごとの遺伝的リスク要因保有率の比較にはFisherの正確検定を行い、多重比較にBonferroni法を使用した。また *PRKN* と *LRKK2* のAAOの比較にはWelchのt検定を使用した。有意水準は  $p < 0.05$  に設定した。【結果】221人のPD患者のうち58人(26.2%)に遺伝的リスク要因を認めた。そのうち家族歴が明らかな患者は26人(12.0%)で、家族歴が明らかでない患者にも遺伝的リスク要因をもつものが同等数いるという結果であった。AAOグループ別では、グループEは44.7%、グループMは25.5%、グループLは18.8%となりグループLと比較するとグループEで有意に遺伝的リスク要因保有率が多かった ( $p = 0.012$ )。グループEとグループMの比較では有意差はなかったが、グループEで遺伝的リスク要因保有率が多い傾向となっていた。グループMとLの比較では保有率に明らかな差は認めなかった。これまでの報告と同様に、若年発症患者では *PRKN* のCNVが最も多く見つかった。

た。SNVではアジア人における感受性バリエントである *LRRK2* p.G2385R が最も多く同定され、グループ M と L に多い傾向にあった。これらの結果より、グループ E にはタンパク構造に大きな変化やタンパク発現に影響するような CNV を有する患者が多く、さらにグループ M と L には比較的病原性が低い SNV を有する患者が多い傾向にあることがわかった。次に我々は関連遺伝子ごとの発症年齢を比較した。*PRKN* バリエント保有者と *LRRK2* バリエント保有者の AAO を比較すると、*PRKN* バリエント保有者は有意に若年発症であった ( $p=0.03$ )。遺伝的リスク要因を認めなかった患者は幅広い年代に分布していたが、比較的高齢発症者に多い傾向があった。また、新規バリエントとして *LRRK2* p.S973G と *GIGYF2* p.P371L を同定し、サンガー法で確認した。【考察・結論】本研究では PD 患者 221 人の遺伝的リスク要因の解析を行った。日本人の PD 患者ではこれまでの報告と同様に若年発症患者ほどより高率に遺伝的リスク要因を有していた。PD 患者全体では、*PRKN* や *LRRK2* バリエントが最も頻度の高いリスク要因であった。本研究における家族歴を認める患者の割合 (12.0%) は一般的な家族性 PD の割合と同等であった。しかし、本研究の PD 患者の遺伝的リスク要因保有率は 26.2% であり、遺伝的リスクを有していても家族歴が明らかでない患者が多いことも明らかになった。PD の遺伝的要因は未解明なことがまだ多い。今後も引き続き多くの遺伝的知見を引き続き蓄積していくことが、PD 発症機序の解明や将来的なテーラーメイド治療への貢献に繋がっていくと考えられる。