

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 (医学)	氏名	金谷 雄平
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1・2 項該当		
論文題目 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)			
論文審査担当者			
主査	教授	岡田 賢	印
審査委員	教授	岡本 泰昌	
審査委員	講師	田中 茂	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>パーキンソン病(PD)は、病理学的に神経細胞内の α シヌクレイン凝集を特徴とする変性疾患であり、環境要因と遺伝的要因の両者が組み合わさることで発症することが知られている。遺伝的要因としては、少なくとも浸透率の比較的高い 19 の原因遺伝子と浸透率が低くリスク要因となる感受性遺伝子がいくつか存在し、本研究ではこれらをまとめて PD 関連遺伝子と総称する。家族歴が明らかな PD 原因遺伝子にも優性遺伝および劣性遺伝のものが存在する。また、病因となるバリエントの種類も一塩基多型(SNV)とコピー数多型(CNV)の両者が混在し、孤発性 PD(sPD)と家族性 PD(fPD)で報告されている。これらのことは PD と遺伝的リスク要因の関係を複雑化している。</p> <p>また、遺伝的要因は人種や地域によって大きくことなることも報告されている。特に、東アジア地域においては <i>LRRK2</i> p.G2385R バリエントが sPD のリスク要因となることが知られている。しかし、日本人 PD 患者の遺伝的リスク要因を網羅的に解析した報告はまだない。近年、PD 関連遺伝子の研究が進むことで PD の病態解明が進んできている。より多くの遺伝学的知見を積み重ねることで病態に応じた疾患修飾治療薬などの開発が期待されている。</p> <p>著者らは PD 関連遺伝子の SNV と CNV の両者を網羅的に解析することで、日本人の sPD および fPD における遺伝的リスク要因について検討した。</p> <p>方法としては、著者らが以前から行ってきた新規 PD 関連遺伝子を同定するプロジェクトのために収集された PD 患者を発症年齢(age at onset: AAO)ごとに 3 つのグループに分類し、それぞれのグループから最近の症例を連続的に抽出した。計 221 人の PD 患者をエントリーし、グループ E は AAO が 50 歳未満の 38 人、グループ M は AAO が 50 歳から 69 歳までの 98 人、グループ L は AAO が 70 歳以上の 85 人であった。これら 221 人の患者全員に対して次世代シーケンサーおよびサンガー法によるターゲットシーケンスと MLPA 法による CNV 解析を行った。同定されたバリエントに対して以下のように病原性と新規性の評価を行った。まず、MDSGene および ClinVar を参照し、病原性ありと記載されているバリエントを解析対象とした。また、良性とされたバリエントは除外した。次に、病原性不明もしくは記載のなかったバリエントに関して 4 つの <i>in silico</i> 予測ツールを使用して病原性評価を行った。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ントは解析対象に追加した。最後に、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ントのうち dbSNP に記載のないバリエントを新規バリエントとして報告した。本研究では、これらの病原性評価で病原性ありとされたバリエントを 1 つ以上もつ患者を遺伝的リスク要因保有者と定義した。ただし、劣性遺伝形式の遺伝子のヘテロ接合性バリエントは病原性が担保できないため遺伝的リスク要因保有者から除外した。</p> <p>結果は以下のようにまとめられる。ターゲットシーケンスと MLPA 合わせて 83 種類のバリエントを同定し、病原性評価の結果、25 種類のバリエントを解析対象とした。221 人の PD 患者のうち遺伝的リスク要因保有者は 58 人(26.2%)であった。AAO グループ別の遺伝的リスク要因保有者は、グループ E で 17 人(44.7%)、グループ M で 25 人(25.5%)、グループ L で 16 人(17.7%)であった。グループ E はグループ L と比較して有意に遺伝的リスク要因保有者が多かった($p=0.012$)。グループ E とグループ L では有意差はなかったが、</p>			

若年発症の方が遺伝的リスク要因保有者が多い傾向であった。次に、家族歴に着目して遺伝的リスク要因保有者の検討を行った。全体では 26 人(12.0%)に家族歴があり、遺伝的リスク要因保有者では 58 人のうち 10 人しか家族歴を有していなかった。この結果からは、家族歴を有していなくても遺伝的リスク要因を持つものが少なからずいることが明らかとなった。続いて、遺伝子ごとの AAO の違いについて検討した。*PRKN* バリアント保有者は *LRRK2* バリアント保有者より有意に若年発症であった($p=0.03$)。*LRRK2* バリアント、特に G2385R バリアントは幅広い世代で同定されたが、高齢発症者により多く見られた。また、遺伝的リスク要因をもたない患者も幅広い年代に分布したが、高齢者ほど多い傾向であった。最後に新規バリアントとして *LRRK2* p.S973G と *GIGYF2* p.P371L を同定し、サングー法で確定した。

以上より、日本人の PD 患者では若年発症者ほど遺伝的リスク要因保有率が高くなることが示された。また、*PRKN* の CNV が若年発症 PD では最も多い頻度で同定された。*LRRK2* バリアントは中高年発症者に多くみられ、アジア人特有の G2385R バリアントは日本人において最も頻度の高い遺伝的リスク要因であった。遺伝的リスク要因を有していても明確な家族歴のない患者が多く存在することも明らかになった。

本論文は、日本人の PD 患者において遺伝的リスク要因を網羅的に解析した初めての報告であり、引き続き遺伝学的知見を積み重ねることで将来的なオーダーメイド治療につながる可能性があるものとして高く評価される。

よって審査委員会全員は、本論文が著者に博士(医学)の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。