

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2308 号

The identified clinical features of Parkinson's disease in homo-, heterozygous and digenic variants of PINK1

PINK1 遺伝子のホモあるいはヘテロ変異、2 遺伝子変異陽性パーキンソン病患者の臨床的解析

林田 有紗 (はやしだ ありさ)

博士 (医学)

論文審査結果の要旨

本論文は、日本人 1700 例のパーキンソン病患者群を対象として PINK1 遺伝子変異をスクリーニングし、36 例から変異が同定され、その表現型や臨床的特徴について検討したものである。同定されたのはヘテロ変異が 30 例、ホモ変異が 3 例、*PINK1* と *PRKN* の 2 遺伝子変異が 3 例であった。臨床像から *PINK1* ヘテロ変異は家族性あるいは孤発性に関わらずパーキンソン病の発症年齢を若年化する効果があることが示唆された。また、*PINK1* ヘテロ変異群の半数で MIBG 心筋シンチグラフィでの取り込み低下を認め、背景に Lewy 小体病理や alpha-synuclein 蛋白の蓄積がある可能性が示唆された。本解析では *PINK1* ヘテロ変異は不完全浸透を、既報ではホモ変異や複合ヘテロ変異は完全浸透を呈し得ることが示唆されており、細胞モデルでは変異コピー数が多いほどミトコンドリア不全が顕著であったこととあわせて、*PINK1* 変異の病態はハプロ不全にあると考えられた。本邦でのパーキンソン病の有病率は 100~180 人/10 万人程度とアルツハイマー病に次いで多くみられる神経変性疾患であり、今後の社会の高齢化に伴ってさらに患者数は増加すると想定され、その病態解析をすすめる意義は高い。また、PINK1 遺伝子変異について論じる既報ではアジア人系を対象とするものは認めず、本論文のように大規模な日本人の集団を対象として PINK1 遺伝子変異を解析したものは始めてであり、臨床的にも意義のある論文である。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。