

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2759 号

Frequency and Clinical features of *PARK7* in Japanese Familial Early-Onset Parkinson's Disease

日本人家族性早期発症パーキンソン病における *PARK7* の頻度と臨床的特徴

石黒 麻由 (いしぐろ まゆ)

博士 (医学)

論文内容の要旨

PARK7 は常染色体潜性遺伝形式の早期発症 PD の原因遺伝子である。*PARK7* 変異を有する患者はヨーロッパや中東から多数確認されているが、日本人集団における報告はない。今回、日本における *PARK7* 変異を有する患者の有病率と臨床的特徴を調査した。日本人 PD 集団 1,716 例 (家族性 PD 688 名、孤発性 PD 1028 名) について解析した。*PARK7* のアミノ酸をコードする全エクソン領域について Sanger 法・次世代シーケンサーを用いてスクリーニングをおこない、MLPA 法を用いてコピー数多型 (CNV) 解析をおこなった。結果として、独立した 4 家系 4 人から 3 つの新規変異を同定した。有病率は PD 患者全体の 0.23%、早期発症 PD では 0.34% であった。1 人の患者にホモ接合性の p.Pro73Leu (c.218C>T) 変異を、2 人の患者でホモ接合性の p.Asn81Lysfs*4 (c.242dup) を、残りの 1 人には p.Asn81Lysfs*4 と Ex6 欠失の複合ヘテロ接合体が認められた。p.Asn81Lysfs*4 は変異から 4 つ目のアミノ酸に停止コドンを生じ、ナンセンスを介した mRNA 崩壊 (NMD) を引き起こすと予測された。p.Asn81Lysfs*4 を有する患者の *PARK7* mRNA 発現を解析し、一元分散分析および tukey 法による多重比較の結果、*PARK7* 変異のない対照群と比べて顕著で有意な減少が見られた ($P < 0.0001$ vs. ctrl.)。また 3 人から p.Asn81Lysfs*4 が同定され、うち 2 人はハプロタイプ解析で *PARK7* を含む最大約 1.1Mbp の範囲で共通の創始者を共有していた可能性が示唆された。4 例ともレボドパ反応性パーキンソニズムを呈し、発症年齢は 30 歳代前半で、2 例に精神症状を認めた。ドパミントランスポーターシンチグラフィにより黒質線条体経路の機能障害が明らかになった。日本人の *PARK7* 患者の報告は、我々の知る限りこれが初めてである。本研究により *PARK7* 変異を有する患者の頻度は日本では比較的低いことがわかった。臨床的にはほとんどの患者は 30 歳代で発症し、レボドパ反応性パーキンソニズムに加えて様々な臨床症状を示した。日本人 PD における *PARK7* の臨床的特徴を明らかにし、本研究で同定された変異が DJ-1 機能にどのような影響を及ぼすのか病態生理を解析するためには、さらなる研究が必要である。