

## 医療・健康

### 遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子を新たに発見 ～ミトコンドリア発の新しいパーキンソン病発症メカニズムを提唱～

#### 概要

順天堂大学医学部脳神経内科の服部信孝教授、船山学准教授らの研究グループは、原因不明の遺伝性パーキンソン病家系を次世代シーケンサー\*1という最新の分析機器を使って解析し、代々遺伝する優性遺伝性パーキンソン病の1つの原因がCHCHD2（シーエイチシーエイチディーツー）\*2遺伝子の変異によることを世界で初めて発見しました。

以前から孤発型パーキンソン病ではミトコンドリア\*3の機能低下が指摘されており、また、CHCHD2はミトコンドリアの中で働くことがわかっていることから、本研究成果は、孤発型と遺伝性パーキンソン病の新しい共通メカニズムが存在することを示した意味で、極めて重要な発見といえます。今後、パーキンソン病発症にどのようにCHCHD2が関わるのかを詳しく調べることで、CHCHD2を標的としたパーキンソン病の新たな治療法開発に大きく道をひらく可能性があります。本研究成果は2月4日付で科学雑誌*LANCET Neurology*に発表されました。

#### 本研究成果のポイント

- ・患者家系解析から遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子 CHCHD2を発見
- ・CHCHD2の特定の遺伝子多型\*4はパーキンソン病発症リスクが2.5~4.7倍に増加
- ・CHCHD2を標的にした新しいパーキンソン病治療法開発の可能性

#### 背景

パーキンソン病は50~60代に発症することが多く、手足の震えや動きづらさなどの症状が進行する原因不明の神経難病です。患者は全国に14万人以上いますが、今までのところ根本治療法はありません。中高年者に患者が多く、加齢が主な危険因子であることから、超高齢社会を迎えた我が国では患者数は増加の一途を辿ることが予想されています。なかでも、全患者の5~10%は親から子へ病気が遺伝する遺伝性パーキンソン病であり、その原因解明が新規治療の開発に直結すると考えられています。孤発型と遺伝性疾患には共通点があり、遺伝性疾患の原因究明は、患者の大多数を占める孤発型パーキンソン病の原因解明と治療への応用が期待できます。わたしたち研究グループはいまだ原因遺伝子がわかっていない遺伝性パーキンソン病患者の遺伝子を同定することで、新規治療への応用発展性を考え、本研究を進めました。

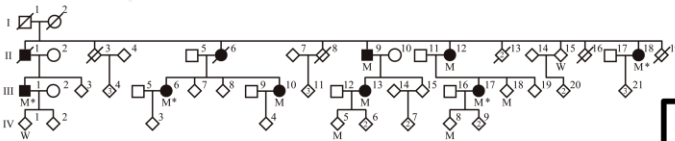
#### 内容

研究グループは、遺伝性パーキンソン病の1大家系からパーキンソン病患者8人と非発症者の5人にご協力いただき、神経学的診察と血液よりDNAの採取を行いました。8人の患者のうち4人について次世代シーケンスという最新の遺伝子解析法を使って遺伝子配列を詳しく調べた結果、CHCHD2遺伝子の182番目の塩基がシトシンからチミンに置換されている遺伝子変異を発見しました。この遺伝子変異は8人のパーキンソン病患者全員にも共通していました。さらに、この家系とは別に日本人3家系のパーキンソン病患者からもCHCHD2の遺伝子変異が見つかりました(図1)。これら患者家系の遺伝子解析によりCHCHD2遺伝子変異は、遺伝性パーキンソン病の原因であることが明らかになりました。また、一般的な孤発型パーキンソン病患者と健常対象者のCHCHD2遺伝子配列を比べた結果、特定の遺伝子多型を持つ割合が患者で多いことがわかりました。この遺伝子多型を持っていると持っていない人に比べて2.5~4.7倍パーキンソン病を発症しやすいことが明らかになりました。

今後の展開

これまでの研究からCHCHD2はミトコンドリアの電子伝達系\*5に関わっていることがわかっています。一方、遺伝歴のない孤発型パーキンソン病でもミトコンドリア機能異常が発症原因の1つと考えられています。今回の発見により、パーキンソン病の遺伝型と孤発型にはミトコンドリアに関わる共通メカニズムが存在する可能性を明らかにしました。今後、CHCHD2遺伝子に変異が入ることでミトコンドリア機能異常をはじめとする病的な状態が、どのように神経細胞死に繋がるかを細胞モデルや動物モデル、パーキンソン病患者由来のiPS細胞などを使って詳しく調べる予定です。今回の研究成果により、遺伝歴のない孤発型パーキンソン病の発症メカニズム解明や根本的な治療法の開発、さらに、パーキンソン病の発症前診断や予防に繋がる可能性があります。

<家系A>



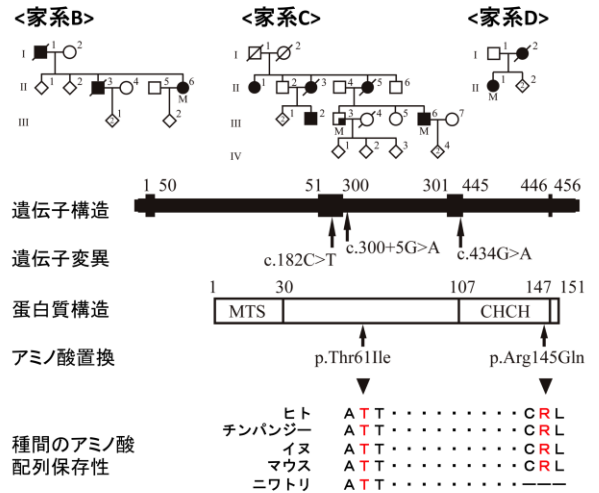
次世代シーケンス (4名)

候補変異の絞り込み

- 2,312,760 全多型
  - 200,075 連鎖領域
  - 38,969 データベース未登録
  - 1,018 エクソンまたはスプライス部位
  - 304 ヘテロ接合体
  - 10 タンパク質に悪影響と予測
- ① 家系内患者全員変異あり

**新規遺伝性パーキンソン病原因遺伝子 CHCHD2を発見 (エクソン 2, c.182C>T, p.T61I)**

他の家系 (340家系) での検証



**4家系から3種類の変異を同定**

図1: 遺伝性パーキンソン病家系の遺伝子解析

遺伝性パーキンソン病の1家系 (家系A) の患者4名について次世代シーケンスを行いCHCHD2遺伝子に変異があることを発見した。本研究で合計4家系から3種類のCHCHD2遺伝子変異を同定した。遺伝子変異の結果、種間で高度に保存されている重要なアミノ酸が置換することから、CHCHD2の機能に悪影響を及ぼすことが予想される。

## 用語解説

No. 03

2015年 2月4日

### \*1 次世代シーケンサー, 次世代シーケンス

遺伝子配列を解析する分析機器、及びその方法。ヒトゲノムプロジェクトではヒト1人分の遺伝子配列を決定するのに13年、約3,000億円かかったが、最新の次世代シーケンサーでは1日、約10万円で可能になった。

### \*2 CHCHD2

coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain containing 2。ヒトCHCHD2遺伝子は7番染色体にあり、4つのエクソンからなる。CHCHD2蛋白質はN末端にミトコンドリア移行シグナル、C末端にCHCHDメインを持つ。ミトコンドリア電子伝達系に関与していると報告されている。

### \*3 ミトコンドリア

二重膜構造をもつ細胞内小器官。電子伝達系を使って細胞のエネルギーとなるATPを合成する他、アポトーシス（プログラム細胞死）、カルシウム貯蔵など様々な生命活動に関わっている。ミトコンドリアの機能低下がパーキンソン病の原因の1つといわれている。

### \*4 遺伝子多型

遺伝子配列は個々人で異なる部分があり、人口の1%以上の頻度で違う部分を遺伝子多型という。多くの遺伝子多型は無意味か意味が明らかになっていないが、一部の遺伝子多型は体質や病気のなりやすさに影響する。

### \*5 電子伝達系

ミトコンドリアにおいて酸素を使ってエネルギー（ATP）を作る反応系。ミトコンドリア膜の内側から外側にプロトンが汲み出されて濃度勾配が生じ、それを利用してATP合成酵素がATPを生成する。

## 原著論文

雑誌名: LANCET Neurology ([http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70266-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70266-2))

タイトル: CHCHD2 mutations in autosomal dominant late-onset Parkinson's disease: a genome-wide linkage and sequencing study

DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70266-2

なお、本研究は文部科学省/日本学術振興会科学研究費補助金 新学術領域研究領域提案型 (脳疾患ゲノム情報、脳内環境、転写サイクル、シナプス病態、オートファジー)・基盤研究 (B)・基盤研究 (C)・若手研究 (A)・若手研究 (B)・挑戦的萌芽研究、私立大学戦略的研究基盤形成事業、厚生労働科学研究費補助金、ライフサイエンス振興財団、武田科学振興財団、細胞科学研究財団、中島記念国際交流財団の研究助成を受け、名古屋大学、防衛大学校、国立病院機構相模原病院、公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院、神戸大学、三重大学、鈴鹿医療科学大学と共同で行ったものです。

### 研究内容に関するお問い合わせ先

順天堂大学医学部・医学研究科 神経学講座

教授 服部 信孝

TEL:03-5802-1073 FAX:03-5800-0547

E-mail: nhattori@juntendo.ac.jp

<http://www.juntendo-neurology.com>

### 取材に関するお問い合わせ先

順天堂大学 総務局総務部文書・広報課

担当: 植村 剛士, 副島 由希子

TEL:03-5802-1006 FAX:03-3814-9100

E-mail: pr@juntendo.ac.jp

<http://www.juntendo.ac.jp>