

パーキンソン病における非運動症状と遺伝学的背景との関連

森田昭彦¹⁾, 大石 実¹⁾, 中山智祥²⁾

Relationship between the non-motor complication and genetic background in Parkinson disease

Akihiko MORITA¹⁾, Minoru OISHI¹⁾, Tomohiro NAKAYAMA²⁾

要旨

日本人におけるパーキンソン病 (PD) の非運動症状に関する臨床情報と遺伝学的情報との関連を評価した既報はない。このため、PD患者120名を対象とし、既報でPDとの関連が指摘されている微小管結合蛋白質タウ遺伝子や α シヌクレイン遺伝子、グリコーゲン合成酵素キナーゼ-3 β 遺伝子 (*GSK3B*) の遺伝子多型と臨床情報の関連を評価した。*GSK3B* 遺伝子の tag SNP である rs6438552 の dominant model と Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome の間に有意差を認め、日本人PD患者において *GSK3B* と遂行機能障害との関連が示唆された。

1. はじめに

パーキンソン病 (PD) は、黒質線条体ドパミン性神経細胞の変性ならびにLewy小体の出現を特徴とする神経変性疾患である。PDでは、無動、筋固縮、安静時振戦、姿勢反射障害などの運動症状のほか、自律神経障害や嗅覚障害のほか、睡眠障害、抑鬱、アパチー、アンヘドニアなどの精神症状、遂行機能障害を含めた認知機能障害などの非運動症状を呈することが知られている¹⁾。日本人における非運動症状に関する臨床情報と遺伝学的情報との関連を評価した。

2. 対象および方法

日本大学医学部附属板橋病院にて遺伝子解析について書面での同意が得られたPD患者120名を対象とし、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)、Mini-Mental State Examination (MMSE)、Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS) などの臨床情報と脳波周波数解析結果、遺伝子多型との関連を評価した。脳波周波数解析は、従来報告してきた方法に準拠し²⁾、Neuro-

fax EEG-1100とQP-220A (日本光電) を用い高速フーリエ変換によるパワースペクトル分析を用いた。患者の白血球からゲノムDNAを抽出し、これまでにPDとの関連が指摘されている微小管結合蛋白質タウ遺伝子 (*MAPT*) や α シヌクレイン遺伝子 (*SNCA*)、グリコーゲン合成酵素キナーゼ-3 β 遺伝子 (*GSK3B*) の tag SNP (single nucleotide polymorphism) である rs2435205 (*MAPT*)、rs356219 (*SNCA*)、s6438552 (*GSK3B*) について、TaqMan® SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems Inc.) を用いて、遺伝子型決定を行った。統計解析には、SPSS (version 17.0, SPSS Inc.) を用い、連続変数に対して Mann-Whitney U test を行った (有意水準 $\alpha=0.05$)。

3. 結果

各遺伝子多型の頻度と臨床情報の関連では、rs2435205とrs356219と、年齢や罹病期間、UPDRS、MMSE、BADSの間に、各々、有意差を認めなかった。rs6438552と年齢や罹病期間、UPDRS、MMSEの間に有意差を認めなかった。しかし、rs6438552の dominant model とBADSの年齢調整後得点との

1) 日本大学医学部内科学系神経内科学分野

2) 日本大学医学部病態病理学系臨床検査医学分野
森田昭彦: morita.akihiko@nihon-u.ac.jp

間に有意差を認めた。各遺伝子多型の頻度と脳波周波数解析の関連では、rs2435205とrs356219, rs6438552と脳波変化の間に有意差を認めなかった。

4. 考察・結語

*GSK3B*は*MAPT*との遺伝子間相互作用が既に指摘されており³⁾、本検討においても*GSK3B*の認知機能への関与が示唆された。一方、PDと遂行機能との関連では、2010年にPD患者を対象とした検討からcatechol-O-methyltransferase遺伝子のVal (158) Met多型と認知機能、特に注意と遂行機能との間に有意な関連があることが報告されており⁴⁾、PDにおける認知機能障害の原因の1つとして多様な遺伝学的背景があることが示唆された。日本人PD患者において*GSK3B*と遂行機能障害との関連が示唆された。

文献

- 1) Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, et al. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; **67**: 492-496.
- 2) Serizawa K, Kamei S, Morita A, et al. Comparison of quantitative EEGs between Parkinson disease and age-adjusted normal controls. *J Clin Neurophysiol* 2008; **25**: 361-366
- 3) Kwok JB, Hallupp M, Loy CT, et al. GSK3B polymorphisms alter transcription and splicing in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2005; **58**: 829-839.
- 4) Hoogland J, de Bie RM, Williams-Gray CH, et al. Catechol-O-methyltransferase val158met and cognitive function in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; **25**: 2550-2554