

I パーキンソン病とはどのような病気か？

1 パーキンソン病の病態

パーキンソン病は手足が振えたり、体を動かすことが困難で動作が緩慢になるなどの特徴的な運動機能障害を示す脳神経疾患であり、19世紀に英国の医師であったジェームス・パーキンソンによって最初に記載されたことからこの名前が付けられた。中心症状である運動機能障害は主に中脳の黒質神経細胞の変性脱落に伴う大脳基底核，なかでも線条体のドパミン不足によって生じ、運動症状の出現時には線条体のドパミン量は正常のおよそ1/10まで減少しているといわれている（図1）。このためL-dopaをはじめとする脳内ド

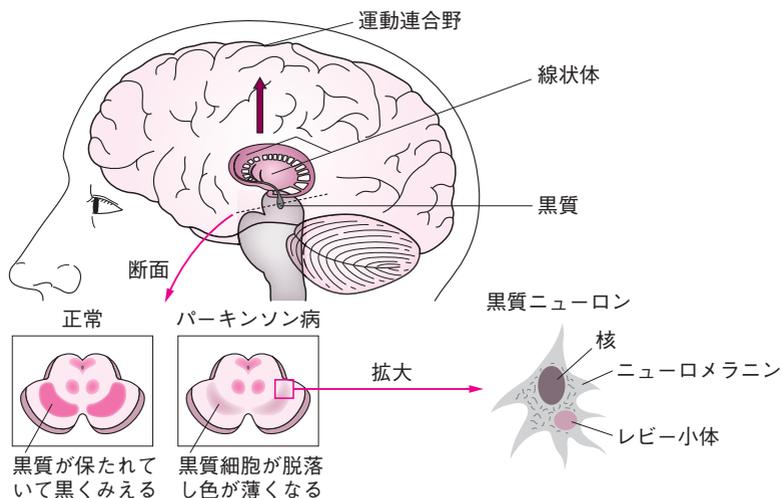


図1 黒質と線条体

パーキンソン病では黒質神経細胞が選択的に変性脱落するため剖検脳の中脳の断面では黒質が肉眼的に薄く見える

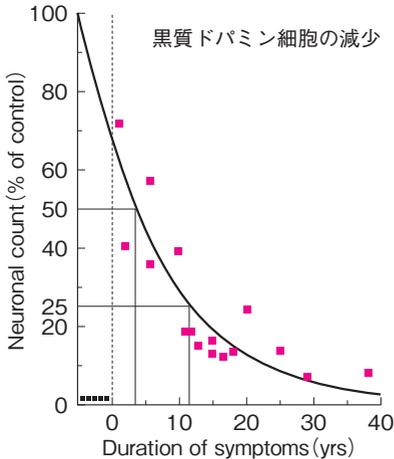


図2 パーキンソン病における黒質神経細胞の経時変化 (Fearnley JM, et al. Brain. 1991; 114: 2283-2301)

パミン系を賦活する治療法（ドパミン補充療法）が症状の改善に有効であることが特徴であり，ドパミン補充療法に対する反応性があるかどうかは他疾患との鑑別において，パーキンソン病の診断上も重要な意味をもつ。

人間の脳皮質における神経細胞の数はおよそ100億～180億個もあると推定されているのに対して，黒質の神経細胞はおよそ45万個と比較的少ないことが知られている。生理的な老化でも黒質細胞の数は年齢に比例して10年でおおよそ5%程度減少するが，パーキンソン病では指数関数的に黒質細胞の数が減少していくことが知られている（図2）。このため病気の開始からおおよそ5～7年程度で黒質細胞の数は半分程度まで減少し，その時点で運動症状が出現する（＝発症する）ことが知られている。つまり発症早期，さらにいえば運動症状の発症前のほうが黒質細胞の障害進行スピードは早く，発症から数年程度経過する内に徐々にその速さはゆるやかに変化すると考えられる。

A. パーキンソン病発症のメカニズム

パーキンソン病における黒質神経細胞を中心とする神経変性のメカニズムは未だ解明されていない。少数（10%以下）ではあるがパーキンソン病には家

族性の発症形式を示すものが知られており、分子遺伝学の進展に伴い特にここ20年間、次々と原因遺伝子が同定され、現在その数は20を超えるに至っている(表1)。中でも α シヌクレインについては、常染色体優性の遺伝形式で点突然変異のみならず遺伝子重複(三重重複や二重重複)も遺伝性パーキンソン病の発症と関連していることが示されたのみならず、パーキンソン病の病理学的特徴であるレビー小体の主たる構成蛋白質であることも判明し、孤発性を含むパーキンソン病の発症機序と密接に関連していることが示唆されている。さらに最近、ゲノムワイド関連解析(GWAS: genome-wide association study)という方法でパーキンソン病の発症と関連した遺伝子変化を百万個以上スクリーニングしたところ、 α シヌクレイン遺伝子のイントロン部分の変異が孤発性パーキンソン病のリスクとなっていることも明らかとされた(表2)。こうしたことから現在では、孤発性パーキンソン病の発症にも α シヌクレインは密接に関与しており、何らかの要因でその発現レベルが正常よりも高めになるとパーキンソン病になりやすくなると想定されている。またさらにごく最近、ごくまれな遺伝性代謝異常症であるゴーシェ病の原因遺伝子変異が孤発性パーキンソン病の発症リスクを上げることも報告され、これにより α シヌクレインの細胞内での輸送に障害が生じることも明らかとなっている。こうした遺伝子解析研究から、他にも孤発性パーキンソン病のリスク遺伝子が10個以上みつかってきているが、 α シヌクレインを含めてこれらのリスク遺伝子をもった場合のパーキンソン病発症リスクの上昇は、ほとんどの場合2倍未満、せいぜい1.1~1.5倍程度であることがわかっている。つまりリスク遺伝子を1個もっていてもパーキンソン病になる確率はほとんど変わらないのと同じことになる。逆にいえば表2の「発症に関連する少数型の頻度」に示すようにこうしたリスク遺伝子はありふれたもので誰でもがもっている可能性があり、たまたま複数、おそらくは数十個以上が重なった時に初めて影響力のあるリスク因子として発症に関わってくるのだらうと現在想定されている。

一方でこうした遺伝因子の他に、以前から指摘されてきた環境因子の関与を示唆するデータも次々に報告されている。遺伝的に近似であると想定される一卵性双生児のケースでの発症一致率は高齢になればなる程低くなり、孤発性パーキンソン病の好発年齢である中高年の発症に限ってみると双生児間に統計

表 1 主な遺伝性パーキンソン病 (HUGO gene nomenclature committee web page より)

略号	正式名称	以前の名称	別名	遺伝子座
SNCA	synuclein, alpha (non A4 component of amyloid precursor)	PARK1, PARK4	NACP, PD1, alpha-synuclein	4q21.3-q22
PARK2	parkin RBR E3 ubiquitin protein ligase		PDJ, AR-JP, parkin	6q25.2-q27
PARK3	Parkinson disease 3 (autosomal dominant, Lewy body)			2p13
UCHL1	ubiquitin carboxyl-terminal esterase L1 (ubiquitin thiolesterase)	PARK5	PGP9.5, Uch-L1	4p13
PINK1	PTEN induced putative kinase 1	PARK6		1p36.12
PARK7	parkinson protein 7		DJ-1, DJ1	1p36.23
LRRK2	leucine-rich repeat kinase 2	PARK8	ROCO2, DKFZp434H2111, FLJ45829, RIPK7	12q12
ATP13A2	ATPase type 13A2	PARK9	HSA9947, CLN12	1p36
PARK10	Parkinson disease 10 (susceptibility)		AAOPD	1p32
PARK11	Parkinson disease 11 (autosomal recessive, early onset)			2q36-q37
PARK12	Parkinson disease 12 (susceptibility)			Xq21-q25
HTRA2	HtrA serine peptidase 2	PRSS25	OMI, PARK13	2p13.1
PLA2G6	phospholipase A2, group VI (cytosolic, calcium-independent)		iPLA2, PNPLA9, PARK14, iPLA2beta, NBIA2	22q13.1
FBXO7	F-box protein 7		FBX7, Fbx, PARK15	22q12.3
PARK16	Parkinson disease 16 (susceptibility)			1q32
VPS35	vacuolar protein sorting 35 homolog (S. cerevisiae)		FLJ10752, MEM3, PARK17	16q12
EIF4G1	eukaryotic translation initiation factor 4 gamma, 1	EIF4G, EIF4F	p220, PARK18	3q27.1

I パーキンソン病とはどのような病気か？

表 2 GWASなどで明らかとなった孤発性パーキンソン病の主なリスク遺伝子
(Am J Neurodegener Dis. 2013; 2: 287-99 より改変)

遺伝子多形 rs番号	遺伝子座	候補遺伝子	発症に関連する少数型の頻度
rs2230288	1q22	<i>GBA</i>	1.7%
rs34372695	1q22	<i>SYT11</i>	1.8%
rs708723	1q32	<i>PARK16</i>	32.3%
rs10928513	2q21	<i>ACMSD</i>	44.8%
rs2102808	2q24	<i>STK39</i>	13.7%
rs11711441	3q27	<i>MCCC1/LAMP3</i>	12.2%
rs6599388	4p16	<i>GAK</i>	30.7%
rs11724635	4p15	<i>BST1</i>	44.4%
rs6812193	4q21	<i>STBD1/SCARB2</i>	36.5%
rs356219	4q22	<i>SNCA</i>	40.2%
rs3129882	6p21	<i>HLA</i>	42.0%
rs156429	7p15	<i>GPNMB</i>	39.0%
rs7077361	10p13	<i>ITGA8</i>	12.5%
rs1491942	12q12	<i>LRRK2</i>	21.3%
rs10847864	12q24	<i>CCDC62/HIP1R</i>	35.1%
rs2942168	17q21	<i>MAPT</i>	19.4%
rs12456492	18q12	<i>RIT2</i>	33.0%

学的に有意な関連がみられないとする報告もある。農薬曝露がパーキンソン病発症リスクを上昇させるとする報告、井戸水の使用、特定の食物嗜好などもパーキンソン病との関連が報告されている（表3）。しかしいずれも決め手に欠けるのが現状であり、確実に証明されたものは未だ存在しない。先に述べたリスク遺伝子についても単独では発症に至るとはいえない程度の関与であり、常識的な意味で「パーキンソン病は遺伝しない」といえるのは前述の通りである。こうしたことから、現在パーキンソン病の発症にはおそらく複数のリスク遺伝子とともに何らかの環境要因が関与しており、これら複数のリスク要因が重なった時に発症に至るのであろうと考えられている（図3）。