

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H04056

研究課題名(和文)パーキンソン病の包括的ゲノム解析による遺伝背景解明と応用

研究課題名(英文)Comprehensive genome analysis to elucidate the genetic background of Parkinson's disease and the clinical applications

研究代表者

佐竹 渉 (SATAKE, WATARU)

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：50467594

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：パーキンソン病(PD)の遺伝背景を解明するため、東アジアのチーム共同の大規模なゲノムメタ解析の結果見出された新規の2つの遺伝子座について、PDリスクにおける東アジア人と日本人、ヨーロッパ人の遺伝子リスクの異同を報告した。PDのゲノム創薬として、GWASデータとin silicoデータベースを用いた手法により、PDの候補薬剤をリストし、そのうちの1つであるダブラフェニブが、細胞系とモデルマウスで細胞保護作用を示し、PDの疾患修飾薬となりえることを報告した。PDにおけるファーマコゲノミクス研究として、PD治療薬ゾニサミドの薬効に着目したGWASを行い、薬効を規定するSNPを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

パーキンソン病(PD)は、中脳ドパミン神経などの神経細胞の進行性の変性により、人生の中～晩年期に、運動障害や認知症などをきたす神経難病であり、65歳以上の1-2%が罹患する、難病の中でも比較的頻度の高い疾患である。ドパミン補充などの対症療法的な治療法は現行でも存在するが不十分であり、発症後5-10年で独歩不可となってしまうため、本症の神経変性の進行を食い止めるような革新的な治療法(根本治療法)の開発が待望されている。そこで、本申請では、PDのゲノム背景の解明とその応用に主眼をおき、本症のゲノム創薬やファーマコゲノミクス研究を行った。

研究成果の概要(英文)：To elucidate the genetic background of Parkinson's disease (PD), we reported genetic risk heterogeneity between East Asians and Japanese and Europeans in PD risk for two novel loci found in a large-scale genomic meta-analysis of an East Asian team collaboration. As a genomic drug discovery for PD, we listed candidate drugs for PD using GWAS data and in silico database approach, and reported that one of them, dabrafenib, showed cytoprotective activity in cellular systems and model mice, and could be a disease-modifying drug for PD. As a pharmacogenomics study in PD, we performed a GWAS focusing on the efficacy of zonisamide, a drug for PD, and found SNPs that define the efficacy of the drug.

研究分野：神経内科学

キーワード：パーキンソン病 神経変性疾患 ゲノム創薬

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病(PD)は、中脳ドパミン神経などの神経細胞の進行性の変性により、人生の中～晩年期に、運動障害や認知症などをきたす神経難病であり、65歳以上の1-2%が罹患する、難病の中でも比較的頻度の高い疾患である。ドパミン補充などの対症療法的な治療法は現行でも存在するが不十分であり、発症後5-10年で独歩不可となってしまいうため、本症の神経変性の進行を食い止めるような革新的な治療法(根本治療法)の開発が待望されている。申請者は、SNPによるゲノムワイド関連解析(SNP-GWAS)や全エクソーム解読による関連解析など、パーキンソン病(PD)の大規模ゲノム解析を系統だてて行ってきた(Satake *W et al*, *Nature genet* 2009 他)。

2. 研究の目的

そこで、本申請では、PDのさらなるゲノム解読と、ゲノム情報の臨床応用に主眼をおきPDのゲノム創薬やファーマコゲノミクス研究を行うことにより、PDのゲノム背景の解明とゲノム臨床応用を目指した。

3. 研究の方法

(1) 東アジア人におけるパーキンソン病(PD)の遺伝背景や異同の解明

ヨーロッパ人を対象とした大規模なゲノムワイド関連研究により、PDに関連するリスクバリエーションが多数同定されているが、世界最大の人口集団であるアジア人を対象とした研究は限定的である。そこで、アジア人集団(すなわち、シンガポール/マレーシア、香港、台湾、中国本土、韓国)のPD症例と対照から作成したゲノムワイド関連データ(6724人のPD症例と24851人のコントロール)の解析から発見された2つの新規の遺伝子座(SV2CとWBSCR17)について、日本人での検証を行い、SV2C(rs246814)に強固な関連が認められたが、WBSCR17(rs9638616)では遺伝的異質性の可能性が示された。

(2) GWAS データを用いたインシリコ創薬スクリーニングによるゲノム創薬、抗悪性腫瘍薬ダブラフェニブがパーキンソン病(PD)の疾患修飾薬となりえることを発見

PDは、ドパミン作動性ニューロンの減少を特徴とする神経変性疾患である。現在のところ、PDの進行を止める薬剤は存在しない。他の多因子性遺伝病と同様に、ゲノムワイド関連研究(GWAS)により、PDの複数のリスク座が発見されたが、その臨床的意義は依然として不明である。ここでは、GWASデータとin silicoデータベースを用いた手法により、PDの候補薬剤を同定したことを報告する。その結果、食品医薬品局で承認されている57の薬物ファミリーをPDの神経保護薬候補として同定した。その中で、B-Raf キナーゼ阻害剤として知られ、悪性黒色腫の治療薬として承認されているダブラフェニブは、神経毒処理したSH-SY5Y細胞およびマウスで顕著な細胞保護作用を示した。Dabrafenibはアポトーシスを抑制し、細胞外シグナル制御キナーゼ(ERK)のリン酸化を促進し、c-Jun NH2-末端キナーゼのリン酸化を抑制することが明らかになった。DabrafenibはB-Rafを標的とし、B-Rafとアジア人や白人のPDリスク遺伝子であるRIT2がコードするRit2のタンパク質間相互作用を確認した。RIT2ノックアウト細胞では、ERKのリン酸化が低下し、ダブラフェニブ投与によりERKのリン酸化が改善された。これらのデータから、ダブラフェニブはPDに伴う神経毒性に対して保護作用を発揮することが示された。また、動物モデルを用いることで、このインシリコスクリーニング法の有効性を確認しました。さらに、本インシリコ創薬スクリーニングシステムは、神経変性疾患のみならず、糖尿病や高血圧などの一般的な疾患においても有用であることが示唆された。

(3) パーキンソン病(PD)治療薬ゾニサミドの薬効を規定するゲノム因子同定

レボドパによるPDの長期治療では、運動合併症であるwearing-offが発生する。ゾニサミドは非ドパミン系抗PD薬であり、wearing-offを改善することができるが、治療に対する反応には個人差がある。ゾニサミド反応性の遺伝的基盤を明らかにするため、プラセボ対照臨床試験のPD患者200人(ゾニサミド12週間投与後にwearing-off時間が1.5時間以上減少した反応者67人と反応不良者133人)を対象にゲノムワイド関連研究(GWAS)を実施した。611,492個の一塩基多型(SNP)とwearing-off時間の短縮との関連を遺伝子型判定し評価した。また、GWASデータの全ゲノムインピュテーション、遺伝子およびパスウェイベースの解析も行った。有望なSNPについては、GTEXデータベースの単一組織発現定量形質座(eQTL)データを調査しました。SNP rs16854023(Mouse double minute 4, MDM4)は、wearing-off時間の短縮とゲノムワイドで有意な関連を示した($P_{adjusted} = 4.85 \times 10^{-9}$)。反応する遺伝子型の保有者は、非保有者に比べて平均wearing-off時間が7倍以上減少した(1.42 h vs 0.19 h; $P = 2.71 \times 10^{-7}$)。In silico eQTLデータから、ゾニサミド感受性は高いMDM4発現と関連していることが示された。また、wearing-off時間に有意に影響する37の経路のうち、カルシウムおよびグルタミン酸シグナルは、ゾニサミドの抗てんかん作用と関連していることが示された。MDM4は、p53のネガティブレギュレーターをコードしています。運動ゆらぎの改善とMDM4アップレギュレーションとの関連は、p53阻害がドパミン作動性ニューロンの損失とその結果として生じる運動症状を防ぐ可能性を示唆している。

4 . 研究成果

パーキンソン病(PD)の遺伝背景を解明するため、東アジアのチーム共同の大規模なゲノムメタ解析の結果見出された新規の2つの遺伝子座について、PDリスクにおける東アジア人、ヨーロッパ人と日本人の遺伝子リスクの異同を報告した。PDのゲノム創薬として、GWASデータとin silicoデータベースを用いた手法により、PDの候補薬剤をリストし、そのうちの1つであるダブラフェニブが、細胞系とモデルマウスで細胞保護作用を示し、PDの疾患修飾薬となりえることを報告した。PDにおけるファーマコゲノミクス研究として、PD治療薬ゾニサミドの薬効に着目したGWASを行い、薬効を規定するSNPを見出した。この研究は抗PD薬に関する初めてのゲノムワイド薬理遺伝学的研究であり、PDのウェアリング・オフの管理を改善しうる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Uenaka T, Satake W, Cha PC, Hayakawa H, Baba K, Jiang S, Kobayashi K, Kanagawa M, Okada Y, Mochizuki H, Toda T.	4. 巻 27
2. 論文標題 In Silico Drug Screening by Using Genome-Wide Association Study Data Repurposed Dabrafenib, an Anti-Melanoma Drug, for Parkinson's Disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hum Mol Genet	6. 最初と最後の頁 3974-3985
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/hmg/ddy279.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Endo H, Uenaka T, Satake W, Suzuki Y, Tachibana H, Chihara N, Ueda T, Sekiguchi K, Mariko TI, Kowa H, Kanda F, Toda T	4. 巻 5
2. 論文標題 Japanese WDR45 de novo mutation diagnosed by exome analysis: A case report.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neurol Clin Neurosci	6. 最初と最後の頁 131-133
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ncn3.12132	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Wang L, Heckman MG, Aasly JO, Annesi G, Bozi M, Chung SJ, Clarke C, Crosiers D, Eckstein G, Garraux G, Hadjigeorgiou GM, Hattori N, Jeon B, Kim YJ, Kubo M, Lesage S, Lin JJ, Lynch T, Lichtner P, Mellick GD, Mok V, Morrison KE, Quattrone A, Satake W, ... , Sharma M	4. 巻 49
2. 論文標題 Evaluation of the interaction between LRRK2 and PARK16 loci in determining risk of Parkinson's disease: analysis of a large multicenter study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neurobiol Aging	6. 最初と最後の頁 217.e1-217.e4
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neurobiolaging.2016.09.022	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Niimi Yoshiki, Ito Shinji, Mizutani Yasuaki, Murate Kenichiro, Shima Sayuri, Ueda Akihiro, Satake Wataru, Hattori Nobutaka, Toda Tatsushi, Mutoh Tatsuro	4. 巻 61
2. 論文標題 Altered regulation of serum lysosomal acid hydrolase activities in Parkinson's disease: A potential peripheral biomarker?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Parkinsonism & Related Disorders	6. 最初と最後の頁 132 ~ 137
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.parkreldis.2018.10.032	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Vollstedt Eva Juliane, Kasten Meike, Klein Christine, et al.	4. 巻 86
2. 論文標題 Using global team science to identify genetic parkinson's disease worldwide	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of Neurology	6. 最初と最後の頁 153 ~ 157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ana.25514	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sekiya Hiroaki, Kowa Hisatomo, Koga Hinako, Takata Mariko, Satake Wataru, Futamura Naonobu, Funakawa Itaru, Jinnai Kenji, Takahashi Motonori, Kondo Takeshi, Ueno Yasuhiro, Kanagawa Motoi, Kobayashi Kazuhiro, Toda Tatsushi	4. 巻 137
2. 論文標題 Wide distribution of alpha-synuclein oligomers in multiple system atrophy brain detected by proximity ligation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Neuropathologica	6. 最初と最後の頁 455 ~ 466
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00401-019-01961-w	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Cha Pei-Chieng, Satake Wataru, Ando-Kanagawa Yuko, Yamamoto Ken, Murata Miho, Toda Tatsushi	4. 巻 65
2. 論文標題 Genome-wide association study identifies zonisamide responsive gene in Parkinson's disease patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 693 ~ 704
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-020-0760-8	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Foo Jia Nee, Chew Elaine Guo Yan et al.	4. 巻 77
2. 論文標題 Identification of Risk Loci for Parkinson Disease in Asians and Comparison of Risk Between Asians and Europeans	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JAMA Neurology	6. 最初と最後の頁 746 ~ 746
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamaneurol.2020.0428	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	永井 義隆 (NAGAI YOSHITAKA) (60335354)	大阪大学・医学系研究科・寄附講座教授 (14401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------