

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 5 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2013～2016

課題番号：25713015

研究課題名（和文）統合ゲノム解析によるパーキンソン病の遺伝子同定と個別化医療開発

研究課題名（英文）Identification of Parkinson's disease genes and development of the personalized medicine

研究代表者

佐竹 渉 (SATAKE, Wataru)

神戸大学・医学（系）研究科（研究院）・助教

研究者番号：50467594

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 18,900,000円

研究成果の概要（和文）：我々は、主要な神経難病パーキンソン病（PD）のゲノムワイド関連解析を行い、本症を引き起こす4つの遺伝子リスクを同定し、世界に先駆けて発表してきた。本研究ではエクソンに存在する疾患効果サイズの強いrare variantを発見するため、大規模エクソーム解読と関連解析をおこない、エクソンに存在するパーキンソン病リスクとなる非同義置換variantを15個リスト化することに成功した。

研究成果の概要（英文）：We performed a genome-wide association study (GWAS) of Parkinson's disease and reported four PD-risk genes previously. Here we performed a large scale exome-association study to identify rare variants with stronger effect size for the disease. We successfully identified fifteen nonsynonymous risk variants for Parkinson's disease.

研究分野：神経遺伝

キーワード：神経遺伝 パーキンソン病 エクソーム 個別化医療

1. 研究開始当初の背景

われわれは、主要な神経難病 パーキンソン病 (PD) のゲノムワイド関連解析を行い、本症を引き起こす 4 つの遺伝子リスクを同定、世界に先駆けて発表した (Satake W *et al*, *Nature Genetics* 2009)。

2. 研究の目的

本研究ではこの研究を格段に進展、さらなる PD 遺伝子発見のため、次世代シーケンサーのゲノム解読能を本症に応用する。特に、エクソンに存在する、疾患への効果サイズの大きい Rare variant リスクや家族性変異に焦点をあて、孤発性 PD の Rare variant リスクを発見することを目的とした。

3. 研究の方法

孤発性 PD のエクソームシーケンスを行い、全エクソン塩基配列を解読し、全エクソン関連解析を行った。

4. 研究の成果

全エクソン配列の 94.4%が x10 以上の read で被覆され、十分なデータを得た。パーキンソン病の発症に関連する ( $P < 10^{-4}$ ) エクソンに存在する非同義置換 variant を 15 個リスト化することに成功した。これらは国際的に新規であり、パーキンソン病の遺伝背景解明への重要な知見となる。さらに今後は、新規のパーキンソン病遺伝子のパーキンソン病分子病態解明や治療開発へと発展する。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 12 件) 全て査読有り

1. 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, Silburn PA, Stefanis L, Stockton JD, Tan EK, Toda T, Brice A, Van Broeckhoven C, Uitti RJ, Wirdefeldt K, Wszolek Z, Xiromerisiou G, Maraganore DM, Gasser T, Krüger R, Farrer MJ, Ross OA, Sharma M; GEOPD Consortium.. Evaluation of the interaction between LRRK2 and PARK16 loci in determining risk of Parkinson's disease: analysis of a large multicenter study. *Neurobiol Aging*. 217.e1-217.e4, 2017.
2. Nakagawa T, Taniguchi-Ikeda M, Murakami Y, Nakamura S, Motooka D, Emoto T, Satake W, Nishiyama M,

Toyoshima D, Morisada N, Takada S, Tairaku S, Okamoto N, Morioka I, Kurahashi H, Toda T, Kinoshita T, Iijima K. A novel PIGN mutation and prenatal diagnosis of inherited glycosylphosphatidylinositol deficiency. *Am J Med Genet A*. 170A(1):183-8, 2016.

3. Hirano M<sup>#</sup>, Satake W<sup>#</sup> (#equally contributed), Ihara K, Tsuge I, Kondo S, Saida K, Betsui H, Okubo K, Sakamoto H, Ueno S, Ikuno Y, Ishihara R, Iwahashi H, Ohishi M, Mano T, Yamashita T, Suzuki Y, Nakamura Y, Kusunoki S, Toda T. The First Nationwide Survey and Genetic Analyses of Bardet-Biedl Syndrome in Japan. *PLoS One*. 10(9):e0136317, 2015.
4. Matsuo H, Tomiyama H, Satake W, Chiba T, Onoue H, Kawamura Y, Nakayama A, Shimizu S, Sakiyama M, Funayama M, Nishioka K, Shimizu T, Kaida K, Kamakura K, Toda T, Hattori N, Shinomiya N. ABCG2 variant has opposing effects on onset ages of Parkinson's disease and gout. *Ann Clin Transl Neurol*. 2(3):302-306, 2015.
5. Oda T, Xiong H, Kobayashi K, Wang S, Satake W, Jiao H, Yang Y, Cha PC, Hayashi Y, Nishino I, Suzuki Y, Sugano S, Wu X, Toda T. A *de novo* mutation of the *MYH7* gene in a large Chinese family with autosomal dominant myopathy. *Human Genome Var*. 2:15022, 2015.
6. Funayama M, Ohe K, Amo T, Furuya N, Yamaguchi J, Saiki S, Li Y, Ogaki K, Ando M, Yoshino H, Tomiyama H, Nishioka K, Hasegawa K, Saiki H, Satake W, Mogushi K, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Toda T, Mizuno Y, Uchiyama Y, Ohno K, Hattori N. CHCHD2 mutations in autosomal dominant late-onset Parkinson's disease: a genome-wide linkage and sequencing study. *Lancet Neurol*. 14(3):274-282, 2015.
7. Shigemizu D, Aiba T, Nakagawa H, Ozaki K, Miya F, Satake W, Toda T, Miyamoto Y, Fujimoto A, Suzuki Y, Kubo M, Tsunoda T, Shimizu W, Tanaka T. Exome Analyses of Long QT Syndrome Reveal Candidate Pathogenic Mutations in Calmodulin-Interacting Genes. *PLoS One*. 10(7): e0130329, 2015.
8. Mitsui J, Matsukawa T, Sasaki H, Yabe I, Matsushima M, Dürr A, Brice A,

- Takashima H, Kikuchi A, Aoki M, Ishiura H, Yasuda T, Date H, Ahsan B, Iwata A, Goto J, Ichikawa Y, Nakahara Y, Momose Y, Takahashi Y, Hara K, Kakita A, Yamada M, Takahashi H, Onodera O, Nishizawa M, Watanabe H, Ito M, Sobue G, Ishikawa K, Mizusawa H, Kanai K, Hattori T, Kuwabara S, Arai K, Koyano S, Kuroiwa Y, Hasegawa K, Yuasa T, Yasui K, Nakashima K, Ito H, Izumi Y, Kaji R, Kato T, Kusunoki S, Osaki Y, Horiuchi M, Kondo T, Murayama S, Hattori N, Yamamoto M, Murata M, Satake W, Toda T, Filla A, Klockgether T, Wüllner U, Nicholson G, Gilman S, Tanner CM, Kukull WA, Stern MB, Lee VM, Trojanowski JQ, Masliah E, Low PA, Sandroni P, Ozelius LJ, Foroud T, Tsuji S. Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2(4):417-426, 2015.
9. Saida K, Inaba Y, Hirano M, Satake W, Toda T, Suzuki Y, Sudo A, Noda S, Hidaka Y, Hirabayashi K, Imai H, Kurokawa T, Koike K. A Case of Bardet-Biedl Syndrome Complicated with Intracranial Hypertension in a Japanese Child. *Brain & Development.* 36(8):721-724, 2014.
10. Makita N, Yagihara N, Crotti L, Johnson CN, Beckmann BM, Roh MS, Shigemizu D, Lichtner P, Ishikawa T, Aiba T, Homfray T, Behr ER, Klug D, Denjoy I, Mastantuono E, Theisen D, Tsunoda T, Satake W, Toda T, Nakagawa H, Tsuji Y, Tsuchiya T, Yamamoto H, Miyamoto Y, Endo N, Kimura A, Ozaki K, Motomura H, Suda K, Tanaka T, Schwartz PJ, Meitinger T, Kääh S, Guicheney P, Shimizu W, Bhuiyan ZA, Watanabe H, Chazin WJ, George AL Jr. Novel calmodulin mutations associated with congenital arrhythmia susceptibility. *Circ Cardiovasc Genet.* 7(4):466-474, 2014.
11. Multiple-System Atrophy Research Collaboration. Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy. *N Engl J Med.* 369(3):233-244, 2013.
12. Mizuta I, Takafuji K, Ando Y, Satake W, Kanagawa M, Kobayashi K, Nagamori S, Shinohara T, Ito C, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Kanai Y, Murayama S, Nakagawa M, Toda T. YY1 binds to -synuclein 3'-flanking region SNP and stimulates antisense noncoding RNA expression. *J Hum Genet.* 58(11):711-719, 2013.
- [学会発表](計 26 件)
- [国際学会]
1. Satake W, Uenaka T, Cha PC, Okada Y, Kashihara K, Murayama S, Hasegawa K, Mochizuki H, Takeda A, Yamamoto M, Murata M, Hattori N, Toda T. Genomic study and subsequent in silico drug discovery for Parkinson's disease. 5th Asian and Oceanian Parkinson's Disease and Movement Disorders Congress. Manila, Philippines. 2016.
  2. Satake W, Suzuki Y, Shigemizu D, Takahashi A, Yamamoto K, Murata M, Hattori N, Tsunoda T, Tsuji S, Kubo M, Sugano S, Matsumoto N, Toda T. Exome Association study and 2nd SNP-GWAS of Parkinson's disease in Japan. The 13th International Congress of human Genetics. Japan, Kyoto. 2016.
  3. Cha PC, Satake W, Ando Y, Yamamoto K, Murata M, Toda T. Genome-wide association study (GWAS) identifies genetic determinants of response to Zonisamide treatment in Parkinson's disease patients with "wearing-off". The 13th International Congress of Human Genetics Meeting. Japan, Kyoto. 2016.
  4. Satake W. Genome-wide association study (GWAS) in neurodegenerative disorders. International Parkinson and Movement Disorder Society Basic Summer School. Tokyo, Japan. 2015.
  5. Satake W, Suzuki Y, Shigemizu D, Cha PC, Tsuji S, Tsunoda T, Kubo M, Sugano S, Matsumoto N, Toda T. Exome Association study and SNP-GWAS of Parkinson's disease. The 11th International workshop on Advanced Genomics. Tokyo, Japan. 2015.
  6. Satake W, Takeda A, Mochizuki H, Hasegawa K, Yamamoto M, Murata M, Hattori N, Toda T. Next step of GWAS and Exome study for Parkinson's disease. 10th Annual Meeting Genetic Epidemiology of Parkinson's disease. Tokyo, Japan. 2015.
  7. Satake W, Ando Y, Suzuki M, Tomiyama H, Nagai Y, Kashihara K, Murayama S, Mochizuki H, Nakashima K, Hasegawa K, Takeda A, Wada K, Tsuji S, Yamamoto M, Murata M, Hattori N, and Toda T. Exome

- Association Study and 2nd SNP-GWAS of Japanese Parkinson's disease. 19<sup>th</sup> International Congress of Parkinson's disease and Movement Disorders. San Diego, Japan. 2015.
8. Uenaka T, Satake W, Cha PC, Okada Y, Toda T. In silico drug discovery for Parkinson's disease by using genome-wide association study (GWAS) data. 19th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. San Diego, USA. 2015.
  9. Satake W, Ando Y, Tomiyama H, Suzuki M, Nagai Y, Suzuki Y, Mochizuki H, Murayama S, Takeda A, Hasegawa K, Wada K, Tsuji S, Yamamoto M, Murata M, Hattori N, Toda T. Exome sequencing of Parkinson's disease in order to identify genetic variants with high disease-risk. New Frontier of Molecular Neuropathology, Tokyo Medical and Dental University, M&D Tower, Akio Suzuki Memorial Hall, Tokyo, Japan, 2014.3.16-17.
  10. Satake W., Shigemizu, D., Suzuki, Y., Yamamoto, K., Tomiyama, H., Yamamoto, M., Murata, M., Hattori, N., Tsunoda, T., Kubo, M., Tsuji, S., Nakamura, Y., Sugano, S., Toda, T. "Exome Association Study and 2nd SNP-GWAS of Japanese Parkinson's disease." American Society of Human Genetics Annual meeting, San Diego Convention Center, San Diego, USA, 2014.10.18-22(10/20)(poster)
  11. Satake W., Hasegawa, K., Murata, M., Hattori, N., Toda, T. "Exome Association Study and 2nd SNP-GWAS of Japanese Parkinson's disease." Genetic Epidemiology of Parkinson's disease Annual meeting, Sheraton Vancouver Wall Centre, Vancouver, Canada, 2014.9.11-13(9/11)(oral)
  12. Satake W., Ando, Y., Tomiyama, H., Kashiwara, K., Mochizuki, H., Murayama, S., Takeda, A., Hasegawa, K., Tsuji, S., Yamamoto, M., Murata, M., Hattori, N., Toda, T. "Exome sequencing of Parkinson's disease in order to identify genetic variants with high disease-risk." The MDS 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Stockholms massan, Stockholm, Sweden, 2014.6.8-12(6/9)(guided poster)
  13. Satake W, Toda T. "Risk genes and genome research of sporadic Parkinson's disease." The 20th International Congress of Personalized Medicine, Sola City Hall, 2014.11.15(11/15)
  14. Satake W, Ando Y, Tomiyama H, Takeda A, Hasegawa K, Yamamoto M, Murata M, Hattori N, Toda T, Search for rare-variant risks of Parkinson's disease by sequencing of candidate genes and exome sequencing. The MDS 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Sydney Convention and Exhibition Centre, Sydney, Australia, 2013.6.16-20.
  15. Satake W, Suzuki Y, Ando Y, Tomiyama H, Yamamoto M, Murata M, Hattori N, Tsuji S, Sugano S, Toda T., Exome sequencing of Parkinson's disease in order to identify genetic variants with high disease-risk., American Society of Human Genetics Annual meeting, Boston Convention & Exhibition Center, Boston, USA, 2013.10.22-26
- [国内学会]
16. 佐竹涉. パーキンソン病のゲノム解析研究. 神戸ニューロサイエンスネットワーク. 神戸, 日本. 2016.
  17. Satake W, Toda T. Genetics-based approach for understanding Parkinson's disease. 第 57 回日本神経学会学術大会. 日本, 神戸. 2016.
  18. Satake W, Toda T. Parkinson's disease Genomics and its Application. 第 4 回これからのパーキンソン病治療を考える会. 日本, 東京. 2016.
  19. 佐竹涉, 戸田達史. パーキンソン病の遺伝背景解明とその応用. 兵庫医科大学インテンシブコースセミナー. 日本, 西宮. 2016.
  20. Satake W, Ando Y, Suzuki M, Tomiyama H, Nagai Y, Murayama S, Mochizuki H, Nakashima K, Obata F, Hasegawa K, Takeda A, Wada K, Tsuji S, Yamamoto M, Murata M, Hattori N, Toda T. Exome Association Study and 2nd SNP-GWAS of Parkinson's disease. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟, 日本. 2015.
  21. Uenaka T, Satake W, Cha PC, Okada Y, Tod T. in silico drug discovery for Parkinson's disease by using genome-wide association study data. 第 56 回日本神経学会学術大会. 日本, 新潟. 2015.
  22. 上中健, 佐竹涉, Cha PC, 岡田随象, 戸田達史. ゲノムワイド関連解析(GWAS)データを活用した in silico 解析による新規抗パーキンソン病薬の探索. 日本人類遺伝学会 第 60 回大会. 日本, 東京. 2015.

23. 上中健, 佐竹涉, Cha PC, 岡田随象, 戸田達史. ゲノムワイド関連解析(GWAS) データを活用した in silico 解析による新規抗パーキンソン病薬の探索. 第9回パーキンソン病運動障害疾患コンgres. 日本, 東京. 2015.
24. 佐竹涉, 重水大智, 鈴木穰, 山本健, 富山弘幸, 高橋篤, 村田美穂, 服部信孝, 田中敏博, 角田達彦, 久保充明, 辻省次, 松本直通, 菅野純夫, 戸田達史. 日本人 類伝学会第59回大会「孤発性パーキンソン病のエクソーム関連解析と第2期 SNP-GWAS」(口演), タワーホール 船橋, 2014.11.20-22(発表日 11/22)
25. 水田依久子, 佐竹涉, 村山繁雄, 金川基, 小林千浩, 高藤和輝, 永森収志, 山本光利, 服部信孝, 村田美穂, 金井好克, 水野敏樹, 中川正法, 戸田達史. 第55回日本神経学会学術大会「パーキンソン病感受性遺伝子 -synuclein SNP と noncoding RNA. 福岡」(口演), 福岡国際会議場, 2014.5.21-24(発表日 5/21)
26. 上田健博, 関恒慶, 佐竹涉, 古和久朋, 苅田典生, 陣内研二, 戸田達史, 「剖検脳を用いた孤発性パーキンソン病感受性遺伝子の解析」, 第54回日本神経学会学術大会 東京国際フォーラム 東京, 2013.5.29-6.1 3.

〔図書〕(計7件)

1. 佐竹涉, 「遺伝性パーキンソン病 Up to Date」, 脳 21, 2016, 19, 423-431.
2. 佐竹涉, 「孤発性パーキンソン病の疾患遺伝子探索と意義」, カレントセラピー, 2015, 33, 1032.
3. 佐竹涉, 戸田達史, 「神経・精神疾患の動向 神経疾患と遺伝子」, 日本医師会 雑誌神経・精神疾患診療マニュアル, 2013, 142, : S38-39 2.
4. 佐竹涉, 「遺伝性疾患の遺伝子検査」, Modern Physician, 2013, 33, 625-628.
5. 佐竹涉, 戸田達史, 「ゲノム多様性と神経変性疾患」, 細胞, 2013, 45, 120-123.
6. 佐竹涉, 戸田達史, 「ゲノムワイド関連解析からの知見とさらなる孤発性パーキンソン病遺伝子の発見へ向けて PARK16, BST1, -synuclein, LRRK2, Tau」, 医学のあゆみ, 2013, 247, 1075-1078.
7. 佐竹涉, 戸田達史, 「孤発性パーキンソン病の疾患遺伝子とその探索」, BIO Clinica, 2013, 30, 806-813.

〔その他〕

ホームページ等  
<http://www.med.kobe-u.ac.jp/clgene/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

佐竹 涉 (SATAKE, Wataru)