

巴金森氏病與遺傳基因

林瑞榮*,** 樂國柱*** 張達政* 葉永祥****
竹山秀傳醫院 *神經科 ***檢驗科 ****內科
台北中山醫院 **神經內科

摘 要

遺傳基因在巴金森氏病 (Parkinson's disease, PD) 的致病機轉上佔有重要的角色，是基於由家族性巴金森氏病所識別出的基因缺陷、同卵雙胞胎中巴金森氏病的盛行率的增加以及巴金森氏病發現有家族叢集 (family clusters) 的現象發生。在少數具有體染色體顯性遺傳及典型路易體 (Lewy body, LB) 病理特徵的巴金森氏病家族，從第 4 號染色體的長臂定位出一基因座稱為 α -synuclein 基因，並且從此基因辨識出許多突變。另一種引起體染色體隱性型式之幼年型巴金森氏病 (ARJP) 的基因，最近被發現為位於第 6 號染色體，致病的基因已被辨識並被命名為 Parkin，此型態的巴金森氏病在病理學上不同於偶發性巴金森氏病 (sporadic PD)，在其黑質 (substantia nigra) 組織中並未發現有 LB。第三個基因座亦發現於顯性遺傳之家族，其為晚發性並有典型的 LB 病理特徵，被定位出位於第二號染色體上 (2p13)。迄今，仍未有證據顯示任何家族性巴金森氏症候群的基因，在常見的偶發性巴金森氏病的致病機轉上扮演了直接的角色。為解釋偶發性巴金森氏病病患的致病原因，一項涉及易感基因 (susceptibility gene) 的理論被提出，用以解釋此疾病的遺傳組成。然而至目前為止，大部份的研究都無法確認特定的基因型與巴金森氏病具有關連性。

關鍵詞：染色體 (Chromosome)
遺傳基因 (Genetics)
巴金森氏病 (Parkinson's disease)
致病機轉 (Pathogenesis)
易感基因 (Susceptibility gene)

前言

巴金森氏病 (Parkinson's disease)，亦被稱為原發性巴金森氏症，臨床上主要的表徵為動作緩慢、肢體僵硬、靜止時的震顫、步態不穩，以及對 levodopa 的治療反應良好 1,2。巴金森氏病為一種進行性的神經退化性疾病，最終會導致殘廢及死亡。在台灣，約有二至三萬的巴金森氏病病患；但是到目前為止，這些患者僅能得到症狀上的治療。用於巴金森氏病治療的藥物，包括 L-dopa、多巴胺劑 (dopamine agonist)、catechol-O-methyltransferase (COMT) 與 monoamine

oxidase (MAO) 抑制劑、amantadine 及抗激膽鹼性藥物(anticholinergic drug)。

巴金森氏病病理學的特徵為黑色素性神經元的喪失、黑質 (substantial nigra; SN) 的神經膠質過多 (gliosis)、其他腦幹細胞核的色素沉著，以及在黑質殘存的神經元表現出路易體 (Lewy body, LB) 2。原發性巴金森氏病，可分為偶發性及家族性兩型；大部份的家族性的巴金森氏病以體染色體顯性遺傳為主，而臨床上的表現型 (phenotype) 和偶發性巴金森氏病患者難以區分 3。另一類的家族性巴金森氏病則為體染色體隱性遺傳，患者的發作年齡較早 4。

造成巴金森氏病的真正機轉，至今仍未明顯，但最近的遺傳研究發現，遺傳基因在此疾病的致病機轉上佔有重要的角色。遺傳基因可能在巴金森氏病致病機轉佔有重要角色，是基於以下三點研究證據：(1) 流行病學的研究結果發現巴金森氏病有家族叢集 (family clusters) 的現象，同卵雙胞胎有較高罹患巴金森氏病的一致性(concordance rate)；及 (3) 由家族性巴金森氏病所識出基因缺陷的分子遺傳研究。本文主要藉由各種有關巴金森氏病之分子遺傳研究，做一回顧性的探討。

病例與對照組的研究(case-control study)

最近許多病例與控制組研究均一致的顯示；巴金森氏病病患的家人及相關的親戚，罹患巴金森氏病的相關危險指數增加，且發病的頻率亦較高 5-9。約 6-30% 的巴金森氏病病患，他們的第一或第二等血親亦有巴金森氏病的發生。以性別及年齡相符之社區成員所作控制組的研究亦發現，有巴金森氏病家族病史的個體，將來罹患巴金森氏病的危險性提高 2-14%。由於所有研究都來自運動障礙門診，被研究個體會有家族史的可能性較高、同時也比較容易察覺有家族史的存在，因此結果可能會有所偏差。雖然如此，保守性的評估巴金森氏病的第一等血親罹患巴金森氏病的相對危險性在 2-3 之倍間，此與在阿茲海默症的研究結果相近 10。

雙胞胎研究(twin study)

大多數的早期雙胞胎研究顯示出同卵雙胞胎罹患巴金森氏病的一致率低 11-13，而這些結果通常被引用認為巴金森氏病與遺傳基因無關的佐證。然而以陽離子電腦斷層攝影 (PET scan) 檢查篩選在臨床上無巴金森氏病症狀的巴金森氏病雙胞胎個體的研究中發現，這些個體的黑質紋狀體多巴胺系統功能亦顯著的降低。此結果顯示，以 PET 為診斷的基礎比臨床診斷做依據的雙胞胎研究，則有較高的一致率 14,15。最近 Piccini 以 PET 研究家族型巴金森氏病的研究中發現，在一些臨床上無症狀的相關家屬，其 Fluorodopa PET 掃描顯示出有較高比率黑質功能的喪失 16。此研究證明巴金森氏病疾病患者黑質的退化程度遠比臨床上的表徵更為明顯。

更有趣地是，在一大型解剖的研究中，臨床上沒有出現巴金森氏病臨床表徵的死亡個體，發現有多達 15% 的病例，其黑質細胞有輕度的喪失及 LB 表現。此研究顯示巴金森氏病的臨床前期 (pre-clinical stage) 患者的發生率可能遠大於

出現臨床表徵的巴金森氏病的患者 17。

家族性巴金森氏病的分子遺傳研究

到目前為止，共有 6 個不同的染色體區域與不同型態的家族性巴金森氏病具有關連（表一）。其中有 3 個位於第 4 號染色體上的不同區，另外 3 個分別位於第 2, 6 及 17 號染色體上。

一、染色體 4p15.1

發現於一龐大並且已經被詳盡研究的巴金森氏病世系（Spellman-Muenter 家族），和此家族性巴金森氏病相關的基因座位於第 4 號染色體的短臂（4p15.1）上 18。自 1920 年起連續數代均在 Mayo Clinic 接受諮詢而引起臨床上的注意，Spellman-Muenter 家族的巴金森氏病症狀逐漸被一一記載及發表 19-22。此疾病的臨床特徵為早發性（通常在 30 多歲中期或更早發病），初期體重下降，且迅速發展為 dopa-敏感性的巴金森氏症，而疾病後期的症狀則是以癱瘓為主。某些病人亦會出現肌痙攣、額葉症候群、小便失禁及其他臨床上的症狀。Farrer 等人的研究發現，此世系其他帶有此疾病基因的無巴金森氏病症狀部份成員，臨床上表現有姿勢性的顫抖（postural tremor）的症狀，這現象顯示了家族性巴金森氏病和姿勢性顫抖症之間可能存在有相關性 18。

二、染色體 4q21-23 (PARK-1； α -synuclein)

從一大型義裔美國人及三個希臘人的家族性巴金森氏病世系，發現其基因缺陷位於染色體的 4q32-23 區域 23,24。更進一步的分析此區域中的基因，發現導因於 α -synuclein 基因之 4 號外顯子(exon) 的誤義突變 (missense mutations) 25。此突變為 α -synuclein 基因第 209 位置上核苷酸由 G 轉變為 A (G209A)。當基因轉譯 (translation) 時，導致 α -synuclein 蛋白質第 53 位置的胺基酸 alanine 被 threonine 所取代 (Ala53Thr)。第二種 α -synuclein 基因的突變是由一小型的德國人家族性巴金森氏病的世系所鑑定出，此突變為 α -synuclein 基因之 3 號外顯子位置第 88 上的 G 轉變為 C (G88C)，導致 α -synuclein 蛋白質轉譯時位置第 30 位置的胺基酸 alanine 被 proline 所取代 (Ala30Pro) 26。

Markopoulou 等人報告在一大型希臘裔美國人具有體染色體顯性遺傳的巴金森氏病世系，其中有出現巴金森氏病症狀的成員，出現有 G209A 基因突變的表現 27，但是從此世系中所建立患病個體的淋巴母細胞株， α -synuclein 基因的 G209A 對偶基因 (allele) 要不是表現，就是其表現有明顯降低的現象。除此之外，G209A 對偶基因

在其他無症狀的家族成員，其年齡大於該世代巴金森氏病平均發病年齡者，並無此異常基因的表現；但是在年齡小於巴金森氏病平均發病年齡的其他家族成員，卻會表現 G209A 對偶基因 27，這些發現更提升了 α -synuclein 在巴金森氏病致病機轉中所佔的角色。

自從 α -synuclein 基因突變報導後，許多研究在探討這個基因突變是否會出現在其它種族的偶發性或家族性巴金森氏病病例中，但迄今均未有 α -synuclein 基因突變發現的報告 28-31。這些結果顯示 α -synuclein 基因突變可能僅限於歐洲南部局部區域的巴金森氏病患者。

α -synuclein 基因的突變和巴金森氏病致病機轉之間的關鍵為何？正常的 α -synuclein 基因原為 α 螺旋的結構，但由於基因的突變，造成胺基酸由原來 alanine 替換成 threonine，由於兩者親水性的不同，造成 α 螺旋的結構發生改變，並可能聚集形成片狀，此發現為 PD 的致病機轉建立一個新的假設；PD 可能開始於 α -synuclein 之異常折疊，此異常折疊改變了細胞的抗聚集功能，導致過量聚集的產生 32。對於此假說有豐富的前例可尋，在阿茲海默症中，正常的 α 螺旋與隨機的類澱粉 β 被 β -節片 (β -plated sheets) 所取代，其聚集形成類澱粉沉積 33。在 prion 疾病中，prion 蛋白質也有相似的改變，由 α 螺旋的結構改變為 β -節片。在亨丁頓氏症中，huntingtin 具有一延長的 polyglutamine 區域，形成不可溶的 β -節片，其共同聚合並沉積在細胞核 34。在多發性系統萎縮症 multiple system atrophy 患病的神經細胞之細胞質包涵體中，亦可發現明顯的 α -synuclein 反應，但在原發性的 PD 病人的黑質神經細胞則尚未發現有 α -synuclein 內生性的分子缺陷 35。

三、染色體 4p-UCHL1

位於染色體 4p (4p14) 之 ubiquitin C-端水解酵素 (ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1, UCHL1) 基因的突變由一小型的德國人巴金森氏病家族所辨識出來 36。在此家族中所檢查的二位病人，發病的年齡各為 49 及 51 歲，臨床症狀初期以靜止時的震顫為表徵，隨後顯現出其他巴金森氏病的臨床表徵。UCHL1 基因所譯碼出的蛋白質在大腦內的含量極為豐富，同時也存在於 LB 中 37，此蛋白質屬於 deubiquitinating 酵素家族，並被認為可水解小型的內轉 ubiquitin 並產生一自由的 ubiquitin 單體 38。

在正常細胞，Ubiquitin 途徑 (ubiquitin pathway) 的主要功能，在於分解不再被細胞所需要的蛋白質分子 39。此途徑與被認為與巴金森氏病的致病機轉有關是因為；UCHL1 基因的突變致使 ubiquitin 途

徑中組成的改變，造成此途徑功能的不足，最終導致致病原性的細胞內包涵體（intracellular inclusion body）形成。Mezey 等人的研究指出，異常折疊之突變的 α -synuclein 本身形成集聚（self-aggregation）或與其他蛋白質集聚在一起，可能會抵抗 ubiquitin-proteasome 途徑中的分解，導致 α -synuclein 在 LB 的累積 40。體外（in vitro）的研究亦發現，突變的 Ala53Thr α -synuclein 比野生型（wild-type） α -synuclein 更容易且迅速形成集聚現象。然而，在突變和野生型 α -synuclein 的 1:1 混合狀態下，則未反應出較快的集聚現象 41。或許這和人體內 α -synuclein 對偶基因較為相似，分別為一個突變及一個野生型複本所組成。因此，還需要更多的研究來瞭解突變的 α -synuclein 如何導致黑質細胞的退化。

四、染色體 6q25.2-27 (PARK-2, Parkin)

體染色體隱性型式之幼年型巴金森氏病 (ARJP)，最近被發現為位於第 6 號染色體上的一個基因座（6q25.2-27）缺陷所造成 42,43。此疾病於 1973 年首先被 Yamamura 等人描述 4。臨床表徵為發病年齡較早（通常在 40 歲之前發病），臨床表徵與其他巴金森氏病患者相似，並且對 L-dopa 的治療有極為明顯的療效，神經元喪失及神經膠質過多局限於黑質及 locus ceruleus，但是病理上並未有 LB 的出現。在染色體 6q25.2-27 區域內，一個被稱為 Parkin 之基因已被辨識 44。此 Parkin 基因譯碼出一大分子量、共有 465 個胺基酸的蛋白質，此蛋白質在其 N-端和 ubiquitin 共有相同片段，並在其分子 C-端包含一 RING finger motif。然而這個蛋白質的功能目前尚未明瞭，且其構造亦未知。雖然如此，此蛋白質為第二個已知直接或間接的與 ubiquitin 相關連的家族性巴金森氏病基因轉譯之產物。

Parkin 基因在大腦及黑質的轉錄相當豐富，此基因上和巴金森氏病有關之刪除或點突變都已被辨識出 42-46。最初此型式的巴金森氏病及其基因缺陷被認為只發生在日本人族群中，然而最近的研究顯示其它亞洲國家、歐洲及美國也有相同的報告 47-51。

五、染色體 2p13 (PARK-3, 巴金森氏病易感性基因座)

位於染色體 2p13 的巴金森氏病易感性基因座與 5 個家族性巴金森氏病世系有相關性 51-56。此基因座與其他巴金森氏病相關的基因座不同的是，其突變的穿透性（penetration rate）相當低，大部份在 40% 以下，如此低的穿透性與此基因座在偶發性巴金森氏病的角色可能是相符合的。這些世系的臨床表徵都和偶發性巴金森氏病相近，平均發病年齡為 59 歲，與偶發性巴金森氏病相近 51。

六、染色體 17 (wld 基因座；tau)

第 17 號染色體與額顳葉性癡呆 (frontotemporal dementia) 合併巴金森氏症 (FTDP-17) 相連鎖 (linkage) 於 1996 年首先被闡述 57。其中 8 個家族性巴金森氏病世系顯示與第 17 號染色體上的 wld 基因座有確定的連鎖，有 5 個世系顯示有可能的連鎖。這些世系分佈於世界各地，臨床的表徵包括辨識力的不足、行為上的異常及多樣化的運動徵兆，包括動作遲緩、肢體僵直及步態不穩，但對 L-dopa 反應不良或無反應。

這些世系依臨床表徵，可分成兩類。第一類臨床上以癡呆徵為主，如果合併有巴金森氏症，通常在疾病的較晚期發生，疾病的發作年齡通常在五十幾歲以後。第二類臨床表徵則以巴金森氏症狀為主，並合併有其他臨床的症狀，包括癡呆、肌萎縮、眼球運動異常、肌張力不足及錐體徑路徵兆 (pyramidal sign)，疾病發作年齡比以癡呆為主早，通常在三十至四十歲之間發作。

最近連續有許多的 FTDP-17 世系被發現，分子遺傳學上的分析發現其遺傳基因與 tau 基因突變有關。tau 為一種通常位於軸突的蛋白質，且功能是作為一種微小管相關蛋白 (microtubule-association protein; MAP) 58，此蛋白質也同時是配對的螺旋絲狀體 (paired helical filament) 的主要成份，在阿茲海默症及其他神經退化性疾病的神經纖維纏繞 (neurofibrillary tangle) 繞中亦可發現 59。在正常的大腦中，依剪切 (splicing) 位置不同，共有 6 種不同的 tau 轉錄 (transcription) 產生 60,61，包含了 3 或 4 個微小管結合的重覆序列。迄今已有 tau 基因上特定突變被報導，包括了譯碼區域的突變 (外顯子 9, 10, 12, 13) 及在內插子區域 (intronic region) 3' 到外顯子 (exon) 10 62-66。在正常的人類大腦，大部份的 tau 轉錄並不包括外顯子 10；而會轉譯成 tau 蛋白質的，則是以含 3 個微小管結合重覆序列的為主。位於 3' 到外顯子 10 之間的內插子突變與許多 FTDP-17 世系有關；在出現此基因突變的表現下，將外顯子 10 納入轉錄出的 tau mRNA 的效率提高，結果改變了 tau 的 3-重覆序列與 4-重覆序列的比例，且過度表現 4-重覆序列的 tau。過度表現 4-重覆序列的 tau，則導致異常的 tau 纖維形成。這些現象為 FTDP-17 致病機轉的基礎。

在 FTDP-17 世系病患成員中的神經病理的表現，包括額顳葉的及基底神經節萎縮，以及黑質的去色素化。皮質的異常在以癡呆表現為主的世系中較為顯著，而基底核神經細胞異常則以出現巴金森氏症狀為主要表現的世系較為顯著。大部份家族有 tau- 陽性反應神經元的和神經膠的包涵物堆積 67,68。而 FTDP-17 世系的分子分析發現表現型和基因型之間的相關性，以癡呆表現為主的世系與譯碼區域突變有

關連性 (外顯子 9, 10, 12 及 13)，而以巴金森氏症狀表現為主的世系則與 tau 基因內插子區域 3' 到外顯子 10 的點狀突變有關。

易感基因與巴金森氏病

對於大多數巴金森氏病患者，目前尚未有明顯證據顯示基因因素為引起此疾病的主要原因；可理解的是，在基因的影響下，個體較容易感受其他致病因子的傷害，進而啓始黑質細胞的退化。最近有許多潛在的易感基因 (susceptibility gene) 被研究，但是至今尚未發現任何單一基因足以完全解釋一般族群巴金森氏病患者。這些潛在的易感基因與和巴金森氏病相關性的研究範圍，包含多巴胺系統 (dopaminergic system) 本身相關的因素、抗氧化劑 (antioxidants) 的活性、其他保護性的酵素系統及扮演著神經營養角色 (neurotrophic factor) 的因素 69, 70。在一特殊的病例中發現，巴金森氏病與 N-acetyltransferase-2 的表現型 (phenotype) 存在有高度的相關性 71,72，然而此酵素所可能牽扯到的巴金森氏病致病機轉尚不明瞭。在此同時，研究的結果僅能反應出與巴金森氏病的相關性，而不是直接與疾病之發生或與黑質細胞之退化有關。因此，要從這些特定易感基因和巴金森氏病發的研究上，找出清楚的結論是困難的。重要的是，巴金森氏病的致病機轉可能不是任何單一基因所造成的結果，可能是多重基因缺陷所導致的結果。

對於巴金森氏病潛在的易感基因的探討，以細胞色素 P450 同功酶 (isoenzyme) 的表現型和基因型，被研究最廣泛。人類的肝臟至少有 350 種以上之 P450 同功酶，目前僅有六種同被認為和巴金森氏病有關：CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6，其中以 CYP2D6 被研究的最徹底。因為 CYP2D6 涉及毒素的代謝作用；例如 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) 73。最初，Barbeau 及其同僚指出在巴金森氏病病人 CYP2D6 的水解作用與年齡相當的個體相比之下有所不足 74。隨後，此同功酶表現型和基因型也被進行更進一步研究。初期部分研究的結果發現：CYP2D6 酵素活性或其基因與巴金森氏病的發生顯示有相關性；儘管仍有不少研究持相反的結論。因此，McCann 等及 Sabbagen 等以文獻上所發表的研究結果進行統合分析 (meta-analysis) 75,76；結果顯示，CYP2D6 對偶基因與巴金森氏病之疾病發病危險性存在有正性的關聯。但因統計學上有意義的增加程度有限，因此無法據此結果來解釋此基因與巴金森氏病之間的關聯。最近，Riedl 等人以較大的研究族群所做統合分析，則呈現相反的結果：不論 CYP2D6 的表現型或基因型上都與巴金森氏病的發生無相關性 77。更進一步的分析發現，CYP2D6 基因型與巴金森氏病的發病年齡及有無家族性史亦無相關

聯。雖然陸續有許多的易感基因被認為與巴金森氏病之發生有關，但至今尚無任何單一易感基因被完全確認有絕對的相關聯。

結論

迄今，已有一些可信的證據顯示，遺傳基因因素至少在部分巴金森氏病病人的致病機轉上佔有重要的角色。雖然由極小比例的家族性巴金森氏病患者所識出的基因缺陷可提供黑質神經元細胞退化與 LB 形成的分子致病機轉重要的根據，但要解開導致常見偶發性巴金森氏病完整範圍的致病機轉，仍顯示需要更進一步艱辛的努力。

參考文獻

- 1.Calne DB. Is idiopathic parkinsonism the consequence of an event or a process? *Neurology* 1994; 44: 5-10.
- 2.Forno LS. Neuropathology of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; 55: 259-72.
- 3.Maraganore DM, Harding AE, Marsden CD. A clinical and genetic study of familial Parkinson's disease. *Mov Disord* 1991; 6: 205-11.
- 4.Yamamura Y, Sobue I, Ando K, Iida M, Yanagi T, Kono C. Paralysis agitans of early onset with marked diurnal fluctuation of symptoms. *Neurology* 1973; 23: 239-44.
- 5.Bonifati V, Fabrizio E, Vanacore N, De Mari M, Meco G. Familial Parkinson's disease: a clinical genetic analysis. *Can J Neurol Sci* 1995; 22: 272-9.
- 6.De Michele G, Filla A, Volpe G, et al. Environmental and genetic risk factors in Parkinson's disease: a case-control study in southern Italy. *Mov Disord* 1996; 11: 17-23.
- 7.Lazzarini AM, Myers RH, Zimmerman Jr. TR, et al. A clinical genetic study of Parkinson's disease: evidence for dominant transmission. *Neurology* 1994; 44: 499-506.
- 8.Payami H, Larsen K, Bernard S, Nutt J. Increase risk of Parkinson's disease in parents and siblings of patients. *Ann Neurol* 1994; 36: 659-61.
- 9.Vieregge P, Heberlein I. Increased risk of Parkinson's disease in relatives of patients. *Ann Neurol* 1995; 37: 685.
- 10.Farrer LA, O'Sullivan DM, Cupples LA, Growdon JH, Myers RH. Assessment of genetic risk for Alzheimer's disease among first-degree relatives. *Ann Neurol* 1989; 25: 485-93.
- 11.Duvoisin RC, Eldridge R, Williams A, Nutt J, Calne D. Twin study of Parkinson disease. *Neurology* 1981; 31: 77-80.
- 12.Marttila RJ, Kaprio J, Koskenvuo M, Rinne UK. Parkinson's disease in a

- nationwide twin cohort. *Neurology* 1988; 38: 1217-9.
13. Ward CD, Duvoisin RC, Ince SE, et al. Parkinson's disease in 65 pairs of twins and in a set of quadruplets. *Neurology* 1983; 33: 815-24.
 14. Holthoff VA, Vieregge P, Kessler J, et al. Discordant twins with Parkinson's disease: positron emission tomography and early signs of impaired cognitive circuits. *Ann Neurol* 1994; 36: 176-82.
 15. Burn DJ, Mark MH, Playford ED, et al. Parkinson's disease in twins studied with 18F-dopa and positron emission tomography. *Neurology* 1992; 42: 1894-900.
 16. Piccini P, Morrish PK, Turjanski N, Sawle GV, Burn DJ, et al. Dopaminergic function in familial Parkinson's disease: a clinical and 18F-dopa positron emission tomography study. *Ann Neurol* 1997; 41: 222-9.
 17. Fearnley JM, Lees AJ. Aging and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991; 114: 2283-301.
 18. Farrer MJ, Gwinn K, Muenter MD, et al. 4p haplo-type segregating with familial Lewy body parkinsonism. *Mov Disord* 1998; 13(Suppl 2): 253.
 19. Spellman GG. Report of familial cases of parkinsonism. *JAMA* 1962; 179: 372-4.
 20. Muenter MD, Howard Jr FM, Okazaki H, Forno LS, Kish SJ, Hornykiewicz O. A familial parkinson-dementia syndrome. *Neurology* 1986; 36(Suppl 1): 115.
 21. Waters CM, Miller CA. Autosomal dominant lewy body parkinsonism in a four-generation family. *Ann Neurol* 1994; 35: 59-64.
 22. Muenter MD, Forno LS, Hornykiewicz O, et al. Hereditary form of parkinsonism-dementia. *Ann Neurol* 1998; 43: 768-81.
 23. Golbe LI, Di Lorio G, Sanges G, et al. Clinical genetic analysis of Parkinson's disease in the Contursi kindred. *Ann Neurol* 1996; 40: 767-75.
 24. Polymeropoulos MH, Higgins JJ, Golbe LI, et al. Mapping of the gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21-q23. *Science* 1996; 274:1199.
 25. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the α -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease *Science* 1997; 276: 2045-7.
 26. Kruger R, Kuhn W, Muller T, et al. Ala30Pro mutation in the gene encoding alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Nat Genet* 1998; 18: 106-8.
 27. Markopoulou K, Wszolek ZK, Pfeiffer RF, Chase BA. Haploinsufficiency in familial parkinsonism. *Mov Disord* 1998; 13: 102.
 28. Zarepari S, Kay J, Camicioli R, et al. Analysis of the α -synuclein G209A mutation in familial Parkinson's disease. *Lancet* 1998; 351: 37-8.
 29. Chan P, Tanner CM, Jiang X, Langston JW. Failure to find the α -synuclein gene missense mutation (G209A) in 100 patients with younger onset Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 50: 513-4.
 30. Vaughan JR, Farrer MJ, Wszolek ZK, et al. Sequencing of the α -synuclein gene in

- a large series of cases of familial Parkinson's disease fails to reveal any further mutations. *Human Mol Genet* 1998; 7: 751-3.
31. Lin JJ, Yueh KC, Chang DC, Lin SZ. Absence of G209A and G88C mutations in the Alpha-synuclein gene of Parkinson's disease in a Chinese population. *Eur Neurol* 1999; 42: 217-20.
 32. Heinz N, Zoghbi H. Alpha-synuclein-a link between Parkinson and Alzheimer disease? *Nat Genet* 1997; 16: 325-7.
 33. Wisniewski T, Ghiso J, Frangione B. Biology of a beta amyloid in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease* 1997; 4: 313-28.
 34. DiFiglia M, Sapp E, Chase KO, et al. Aggregation of huntingtin in neuronal intranuclear inclusions and dystrophic neurites in brain. *Science* 1997; 277: 1990-3.
 35. Gai WP, Power JHT, Blumbergs PC, et al. Multiple-system atrophy: a new α -synuclein disease? *Lancet* 1998; 352: 5547-8.
 36. Leroy E, Boyer R, Auburger G, et al. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature* 1998; 395: 451-2.
 37. Lowe J, McDermott H, Landon M, Mayer RJ, Wilkinson KD. Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase (PGP 9.5) is selectively present in ubiquitinated inclusion bodies characteristic of human neurodegenerative disease. *J Pathol* 1990; 161: 153-60.
 38. Larsen CN, Krantz BA, Wilkinson KD. Substrate specificity of deubiquinating enzymes: ubiquitin C-terminal hydrolases. *Biochemistry* 1998; 37: 3358-68.
 39. Hilt W, Wolf DH. Proteasomes: destruction as a programme. *Trends Biochem Sci* 1996; 21: 96-102.
 40. Mezey E, Dehejia A, Harta G, Papp MI, Polymeropoulos MH, Brownstein MJ. Alpha-synuclein in neurodegenerative disorders: murderer or accomplice? *Nat Med* 1998; 4: 755-6.
 41. Conway KA, Harper JD, Lansbury PT. Accelerated in vitro fibril formation by a mutant α -synuclein linked to early-onset Parkinson's disease. *Nat Med* 1998; 4: 1318-20.
 42. Matsumine H, Saito M, Shimoda-Matsubayashi S, et al. Localization of a gene for an autosomal recessive form of juvenile parkinsonism to chromosome 6q25.2-27. *Am J Human Genet* 1997; 60: 588-96.
 43. Matsumine H, Yamamura Y, Kobayashi T, Nakamura S, Kuzuhara S, Mizuno Y. Early onset parkinsonism with diurnal fluctuations maps to a locus for juvenile parkinsonism. *Neurology* 1998; 50: 1340-45.
 44. Kitada T, Asakawa S, Hattori N, et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 1998; 392: 605-8.
 45. Hattori N, Matsumine H, Asakawa S, et al. Point mutations (Thr240Arg and Gln311Stop) in the parkin gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 754-8.

46. Jones AC, Yamamura Y, Almasry L, et al. Autosomal recessive juvenile parkinsonism maps to 6q25.2-27 in four ethnic groups: detailed genetic mapping of the linked region. *Am J Human Genet* 1998; 63: 80-7.
47. Tassin J, Durr A, deBroucker T, et al. The French Parkinson's Disease Genetics Study Group, and the European Consortium on Genetic Susceptibility in Parkinson's Disease. Chromosome 6-linked autosomal recessive early-onset Parkinsonism: linkage in European and Algerian families, extension of the clinical spectrum, and evidence of a small homozygous deletion in one family. *Am J Human Genet* 1998; 63: 88-94.
48. Hassin-Baer S, Matsumine H, Shabtai H, et al. Autosomal recessive parkinsonism in two Jewish brothers: a freezing-predominant disorder, linked to chromosome 6q25.2-27. *Mov Disord* 1998; 13: 146.
49. Brice A, Tassin J, deBroucker T, et al. Chromosome 6-linked autosomal recessive juvenile parkinsonism in non-Japanese families. *Neurology* 1998; 50: A117.
50. Nisipeanu P, Inzelberg R, Blumen SC, et al. Familial Parkinson's disease in a Jewish Yemenite kindred: linkage to the locus for autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Ann Neurol* 1998; 44: 456.
51. Gasser T, Muller-Myhsok B, Wszolek ZK, et al. A susceptibility locus for Parkinson's disease maps to chromosome 2p13. *Nat Genet* 1998; 18: 262-5.
52. Wszolek ZK, Cordes M, Calne DB, Muenter MD, Cordes I, Pfeiffer RF. Hereditary Parkinson's disease: report on three families with autosomal-dominant inheritance pattern. *Nervenarzt* 1993; 64: 331-5.
53. Denson M, Wszolek ZK. Familial parkinsonism: our experience and review. *Parkinsonism Relat Disord* 1995; 1: 35-46.
54. Wszolek ZK, Pfeiffer B, Fulgham JR, et al. Western Nebraska family (family D) with autosomal dominant parkinsonism. *Neurology* 1995; 45: 502-5.
55. Denson MA, Wszolek ZK, Pfeiffer RF, Wszolek EK, Paschall TM, McComb RD. Familial parkinsonism, dementia, and Lewy body disease: study of family G. *Ann Neurol* 1997; 42: 638-43.
56. Bonifati V, Fabrizio E, Vancore N, Gasparini M, Meo G. A large Italian family with dominantly inherited levodopa-responsive parkinsonism and isolated tremor. *Mov Disord* 1996; 11: 86 suppl 1.
57. Foster NL, Wilhelmsen K, Sima AA, Jones MZ, et al. Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17: a consensus conference. *Ann Neurol* 1997; 41: 706-15.
58. Mandelkow EM, Schweers O, Drewes G, et al. Structure, microtubule interactions and phosphorylation of tau protein. *Ann NY Acad Sci* 1995; 777: 96-106.
59. Goedert M, Jakes R, Spillantini MG, Hasegawa M, Smith MJ, Crowther RA.

- Assembly of microtubule-associated protein tau into Alzheimer-like filaments induced by sulfated glycosaminoglycans. *Nature* 1996; 383: 550-3
60. Andreadis A, Brown WM, Kosik KS. Structure and novel exons of the human tau gene. *Biochemistry* 1992; 31: 10 626-33.
61. Goedert M, Spillantini MG, Jakes R, Rutherford D, Crowther RA. Multiple isoforms of human microtubule-associated protein tau: sequence and localization in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *Neuron* 1989; 3: 519-26.
62. Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, et al. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature* 1998; 392: 702-5.
63. Spillantini MG, Murrell JR, Goedert M, Farlow MR, Klug A, Ghetti B. Mutation in the tau gene in familial multiple system tauopathy with presenile dementia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 7737-41.
64. Dumanchin C, Camuzat A, Campion D, et al. Segregation of a missense mutation in the microtubule-associated protein tau gene with familial frontotemporal dementia and parkinsonism. *Human Mol Genet* 1998; 7: 1825-9.
65. Clark LN, Poorkaj P, Wszolek Z, et al. Pathogenic implications of mutations in the tau gene in pallido-pronto-nigral degeneration and related neurodegenerative disorders linked to chromosome 17. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 13 103-7.
66. Poorkaj P, Bird TD, Wijsman E, et al. Tau is a candidate gene for chromosome 17 frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 1998; 43: 815-25.
67. Spillantini MG, Bird TD, Ghetti B. Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17: a new group of tauopathies. *Brain Pathol* 1998; 8: 387-402.
68. Reed LA, Schmidt ML, Wszolek ZK, et al. The neuropathology of a chromosome 17-linked autosomal-dominant parkinsonism and dementia (pallido-ponto-nigral degeneration). *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57: 588-601.
69. Gasser T, Wszolek ZK, Trofatter J, et al. Genetic linkage studies in autosomal dominant parkinsonism: evaluation of seven candidate genes. *Ann Neurol* 1994; 36: 387-96.
70. Checkoway H, Farin FM, Costa-Mallen P, et al. Genetic polymorphisms in Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 1998; 19: 635-44.
71. Bandmann O, Vaughan J, Marsden CD, et al. Association of slow acetylation genotype for N-acetyltransferase 2 with familial Parkinson's disease. *Lancet* 1997; 350: 1136-9.
72. Agundez JAG, Jimenez-Jimenez FJ, Luengo A, et al. Slow allotypic variants of the NAT2 gene and susceptibility of early-onset Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 51: 1587-92.
73. Fonne-Pfister R, Bargetzi MJ, Meyer US. MPTP, the neurotoxin inducing Parkinson's disease, is a potent inhibitor of human and rat cytochrome P450 isozymes

(P450bufl, P450dbl) catalyzing debrisoquine-4-hydroxylation. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 148: 1144-50.

74.Barbeau A, Roy M, Paris S, et al. Ecogenetics of Parkinson's disease: 4-hydroxylation of debrisoquine. *Lancet* 1985; 2: 1213-6.

75.McCann SJ, Pond SM, James KM, et al. The association between polymorphisms in the cytochrome P-450 2D6 gene and Parkinson's disease : a case-control study and meta-analysis. *J Neurol Sci* 1997; 153: 50-3.

76.Sabbagn N, Brice A, Marez D, et al. CYP2D6 polymorphism and Parkinson's disease susceptibility. *Mov Disord* 1999; 14: 230-6.

77.Riedl AG, Watts PM, Jenner P, et al. P450 enzymes and Parkinson's disease: the story so far. *Mov Disord* 1998; 13: 212-20.

Parkinson's Disease and Genetics

Juei-Jueng Lin*,**, Kuo-Chu Yueh***, Der-Cheng Chang*, and Yung-Hsiang Yeh****

*Department of Neurology, ***Laboratory , ****Internal Medicine,
Chushang Show-Chwan Hospital, Nantou

**Department of Neurology, Chung San Hospital Taipei, Taiwan

A genetic cause of Parkinson's disease is supported by the occurrence of familial disease with identified gene defects, a increased prevalence in homozygous twin pairs and the existence of family clusters. In a few families with autosomal dominant inheritance and typical Lewy-body pathology, a gene locus has been mapped to the long arm of chromosome 4, and mutations have been identified in the gene for α -synuclein. A gene causing autosomal recessive parkinsonism of juvenile onset has been mapped to chromosome 6, and the causative gene has been identified and named Parkin. This form of parkinsonism differs pathologically from the sporadic disease, as no Lewy bodies are found in the substantia nigra. A third locus, again in families with dominant inheritance, typical Lewy-body pathology and late onset, has been mapped to chromosome 2p13. At present, there is no evidence that any of these genes for familial Parkinsonian syndromes have a direct role in the etiology of the common sporadic form of PD. To account for apparently sporadic cases of Parkinson's disease, an involvement of susceptibility genes has been proposed to explain the inherited component of the disorder. However, to date most studies have failed to identify specific genotypic associations with Parkinson's disease. (*J Intern Med Taiwan*

2001;12: 168-176)

表一：家族型巴金森氏病世系與染色體基因座及其突變

表現型	世系數	染色體區域	基因	自然的基因缺失/推測的功用
PD	7	4q21-23	a-synuclein	(1) missense mutation: Ala53Thr及Ala30Pro ; (2) (2) Ala53Thr及 α -synuclein表現的減少
PD	1	4q14	UbiquitinC-端 水解酵素 (UCHL)	missense mutation Ile93Met
世襲型的巴 金森氏症癡 呆	1	4p15.1	不明	不明
ARJP	多，世界 性分布	6q25.2-27	Parkin	deletion ; point mutation
PD	5	2p13	不明	PD易感性基因座
FTDP-17	多，世界 性分布	17q21-22	Tau	point mutation

PD：巴金森氏病

ARJP：體染色體隱性年輕型巴金森氏症

FTDP-17：與17號染色體關連之額顳葉性癡呆及巴金森氏症