

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

旭川医科大学研究フォーラム (2003.12) 4巻1号:4-14.

パーキンソン病の発症に関与する因子

松原和夫

依頼論文 (総説)

パーキンソン病の発症に関与する因子

松原和夫*

【要 旨】

パーキンソン病は、アルツハイマー病に次いで頻度の多い老人性の神経変性疾患である。高齢化社会を迎え、これらの神経変性疾患への対応は急務である。しかし、パーキンソン病の大多数を占める孤発性のパーキンソン病の発症原因は明らかでない。MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) の発見以来、パーキンソン病は、MPTP 様の毒性を示す内因性あるいは環境化合物がそれらに対して脆弱である個体に作用し、加齢と共に発症すると考えられている。最近の研究からは、パラコートのような環境毒物への長期曝露によってドパミン神経が脆弱化し、それに個体の遺伝的な素因が加味されて、加齢に伴って発症することが示唆されている。発症原因が明確にされることにより、病態の進展防止および予防薬の開発が期待される。

キーワード パーキンソン病, 環境因子, 神経毒, 遺伝的素因, パラコート

はじめに

我が国は、先進諸国の中でも飛び抜けて早く高齢社会へと移行しつつある。高齢社会を迎えるにあたり、アルツハイマー病やパーキンソン病といった神経変性疾患は加齢に伴って発症する老人性疾患であり、これらの克服が21世紀の急務である。本邦のパーキンソン病の有病率は人口10万人当たり150~200人と推定され(欧米では200~300人)、加齢に従って発症率は増加する。パーキンソン病は、黒質のドパミン含有量が正常の20%以下になると発症すると考えられている。発症年齢は、55-65歳をピークとする。そもそも、黒質のドパミン神経は正常人においても加齢とともに減少し、正常な加齢を重ねても120歳ぐらいでは全ての人にパーキンソン病が発症すると推定される。中脳黒質には、錐体外路系の指令を中継するドパミン神経細胞が存在し、この黒質のドパミン神経細胞の減少に従い、手指の振戦や筋固縮、動作緩慢、および姿勢反射障害などを起こす。このような障害・症状を合わせ持った病態をパーキンソン症候群(パーキンソニズム)とい

い、一般に、加齢に伴う場合を単にパーキンソン病と呼ぶ。脳血管障害・薬剤などによってもパーキンソン症候群を呈するが、この場合、症候性パーキンソン症候群として区別する。この他、40歳以前に発症するものを若年性(家族性)パーキンソン症候群としている。

パーキンソン病の臨床症状は、振戦、筋固縮、無動、姿勢・歩行障害が4大症候である。初発症状は、ふるえ、歩行障害、手足のこわばりなどが多い。一般に、片側の四肢又は下肢から発症し、病気の進行とともに両側性となる。症状の左右差は、症状が進行してからも認められることが多い。振戦の特徴は安静時振戦であり、動作時には減少消失する。動作時の振戦を主体とする本態性振戦との鑑別が必要である。筋固縮は頸部、上下肢の筋にみられる。筋の伸長に対して規則的な抵抗の変化を示し、歯車現象と呼ばれる。動作は全般的に遅く拙劣となり、特に姿勢変換時に目立つ。表情の変化に乏しく(仮面様顔貌)、言葉は単調で低くなり、なにげない自然の動作がなくなる。歩行は前傾前屈姿勢で、歩幅が狭く速度が遅い(特に狭い所)。病態が進行すると、歩行時に足が地面にはり付いて離れなくな

*旭川医科大学医学部附属病院薬剤部

る、いわゆるすくみ足が見られる。姿勢保持障害は初期には見られないが、ある程度進行するとともに出現し、少しバランスを崩すと倒れることが多くなる。末期になると寝たきりの状態となる。パーキンソン病は進行性の疾患であるが、患者によってその進行程度は異なる。一般に、発症後10年程度は独立した日常生活が可能である。それ以上になると、介助が必要となることが多い。おおよそ15~20年位で臥床生活となる。

I. パーキンソン病の発症要因

パーキンソン病患者においては、正常の加齢による黒質のドパミン神経の減少が、なんらかの因子によって加速あるいは一時的に急激に起こるため発症すると考えられている。先天的にドパミン細胞が少ない可能性も否定できない。パーキンソン病発症の原因については、現在のところ加齢に伴って遺伝的な素因と環境因子(内因・外因性の神経毒)の相互作用で起こる多因子疾患と考えられている(図1)^{1,2)}。

II. 神経毒(環境因子)の関与

パーキンソン病の研究は、合成麻薬の不純物であった1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)という化合物の発見によって1980年代に入って飛躍的に進展した。パーキンソン病とMPTP曝露による変調とは臨床的に区別することができず、病理学的にも、ともに黒質の壊死を認める。MPTPは、脳の主にグリア細胞のMAO-Bにより酸化されMPP⁺となり、ドパミントランスポーターによってドパミン神経に選択的に取り込まれる。ミトコンドリアは、その膜電位に従ってMPP⁺を蓄積し、ミトコンドリア内膜を通過したMPP⁺は、呼吸鎖複合体Iの阻害剤として作用する。

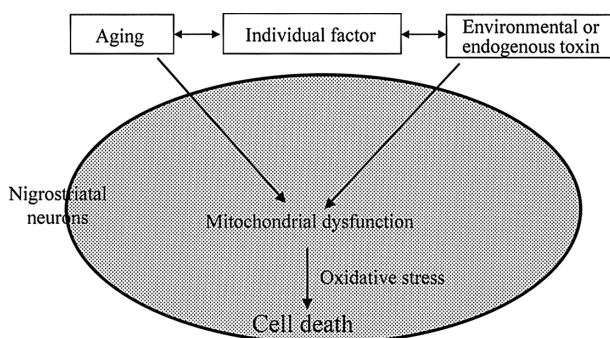


図1 パーキンソン病の発症に関する因子

MPP⁺による呼吸鎖の阻害は、細胞がその機能のため必要とするエネルギーであるATPの供給を損なうと共に、細胞の酸化的障害を引き起こす。MPP⁺の細胞毒性の研究は、パーキンソン病においても、ミトコンドリアの機能障害により黒質の神経細胞死を起こすことを示唆しており、実際、パーキンソン病患者においても黒質における複合体Iの活性低下が認められている。パーキンソン病を誘発する神経毒の検索が1980年代後半から、国内外で精力的に行われてきた。その結果、内因的に産生されるパーキンソン病誘発神経毒³⁾として、TIQ⁴⁻⁹⁾や我々が提唱したβ-カルボリン¹⁰⁻¹²⁾が報告されてきた。事実、これらの神経毒の蓄積がパーキンソン病患者で報告されている¹³⁻¹⁵⁾。環境因子、特に農薬とパーキンソン病の関連は、以前から多数の疫学的研究によって指摘されてきた(表1)。これらの報告は、若年齢時の農村での生活や農薬曝露とパーキンソン病の発症との関連を指摘するものである。診断技術の向上や長寿化も原因していると考えられるが、近代化とともにパーキンソン病の発症率が増加しているという指摘も環境因子の関与を指摘するものである。例を挙げると、1) 200年前ではパーキンソン病はまれな病気であった¹⁶⁾。2) フィンランドにおいて、年齢構成を等しく調節しても、発症者は人口10万人あたり1971年では131人であったが、1992年には166人と増加した¹⁷⁾。3) また、英国ノースハンプトンでの調査では、1982年と1992年の間に10万人当たりの発症率が108人から122人に増加しているという報告¹⁸⁾などである。一方、19000組の一卵性双生児の研究から、50歳以上で発症したパーキンソン病において、遺伝的な関与は否定されている¹⁹⁾。

表1. パーキンソン病の発症に関する環境因子

- 1) 若年齢時に農村で生活していた^{32, 49-51)}
- 2) 農村で井戸水を飲んでた^{32, 50, 51)}
- 3) 農業に従事^{52, 53)}
- 4) ある種の農薬曝露と相関する^{31, 33, 52, 54-58)}
- 5) 木材の保存用農薬の使用と相関する⁵⁶⁾
- 6) 地域性(遺伝学的な相違はない)がある³⁰⁾
- 7) 大規模な双生児(19,000組)の研究から遺伝的要因のみでは説明できない¹⁹⁾

Ⅲ. 農薬の関与

多くの疫学の研究報告にも関わらず、実験的に農薬によるドパミン神経細胞死を証明した研究はこれまでほとんどなかったため、パーキンソン病における農薬の関与についてはあまり注目されてこなかった。しかし、昨今、我々の研究を含めて実験的なデータが示されるようになり、農薬（呼吸鎖の複合体Iを阻害する農薬）曝露の長期的影響の一つとしてパーキンソン病が注目されてきている。農薬とパーキンソン病発症との関連が再び注目されたのは、ロテノンという農薬の投与によってラットの黒質線条体系のドパミン神経を脱落させたという報告²⁰⁾が契機となった。ロテノンは、ミトコンドリアの呼吸鎖複合体Iの阻害剤としても実験的に良く知られた化合物である。急性毒性を示さない程度のロテノンの長期投与後、ほぼ半数のラットにおいて黒質線条体のドパミン神経の選択的な脱落を認めている²⁰⁾。行動薬理学的にも、筋強剛や振戦などのパーキンソニズム様症状を観察している。ロテノンのようなミトコンドリア複合体Iを阻害するような環境中の化合物が、パーキンソン病の発症に関連し得ることを示していると言える。前述の内因性の神経毒であるβ-カルボリンやTIQも、同様に強い複合体I阻害作用を有している^{10,21,22)}。一方、除草剤であるパラコートと殺菌剤のマネブを同時にラットに投与すると、黒質線条体系のドパミン神経が選択的な脱落を起したという報告^{23,24)}も時期を同じくして報告された。しかし、内因性の神経毒はMPP⁺と同様にドパミントランスポーターによって選択的にドパミン神経に取り込まれて毒性を惹起することが報告されているが^{25,26)}、上述の農薬が何故ドパミン神経の細胞死を選択的に起こすかということを説明するものではなかった。

この疑問に関して、我々は、パラコートに関して、ドパミン神経への選択毒性機構を証明した²⁷⁻²⁹⁾。農薬の中でも、パラコートは、パーキンソン病の発症頻度とその地域のパラコートの使用量との間には極めて強い相関性があることが疫学的に報告されている³⁰⁻³³⁾。このことは、パラコートが化学的パーキンソン病誘発物質であるMPP⁺と極めて構造が類似（図2）していることから指摘されていたが、一旦否定されてきた。その主な原因は、パラコートは化学構造上血液脳関門を通過しないと考えられていたからである。

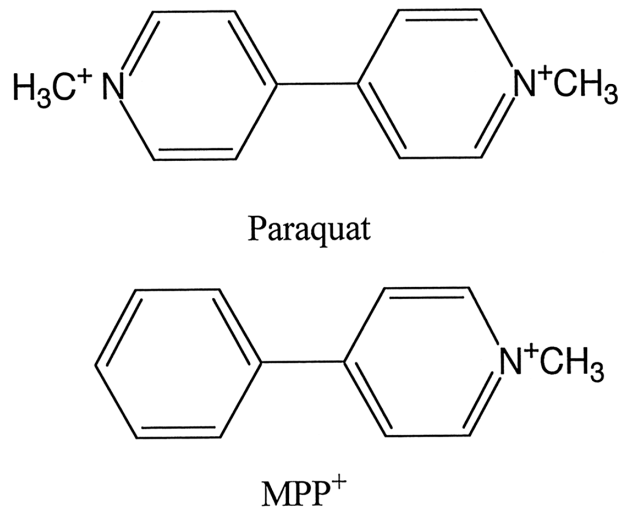


図2 パラコートとMPP⁺の構造類似性

我々は、血液脳関門透過性をマイクロダイアリス法を用いて明らかにした。このパラコートの血液脳関門透過は、パラコートによる血液脳関門の器質的障害に基づくものではなく、中性アミノ酸輸送系が関与する²⁷⁾。この結果は、ごく最近になって、米国の研究者らによって確定された³⁴⁾。また、線条体細胞への取り込み機構は、Na⁺依存性であり、ドパミントランスポーターの関与が示唆される^{27,28)}。事実、パラコートを5日間皮下投与し、脳各部位におけるモノアミン含量を測定すると、皮質・線条体・中脳のドパミンとその代謝物の含量が著明に減少している。パラコートによって、一過性に線条体の細胞外液中のグルタミン酸濃度が用量依存的に上昇する。このグルタミン酸放出にやや遅れて、NOとドパミン放出が認められる。このドパミン放出は極めて長時間観察され、パラコートによって神経の穏やかではあるが持続的な障害が惹起されるものと考えられる。このパラコートの毒性は、NMDA・AMPA/Kinate受容体阻害剤、NO合成酵素阻害剤及び抗パーキンソン薬であるdeprenylによって抑制することができる。これらのことは、ドパミン神経に対するパラコートの毒性は、グルタミン酸を介した興奮毒性を起点とすることを意味する^{28,29)}。しかし、中脳スライス培養切片を用いた毒性研究によっては、黒質のドパミン神経細胞死を生じさせるのにはかなり高濃度のパラコートが必要である²⁴⁾。一方、それぞれの単独投与ではドパミン細胞死を誘発しない低用量のパラコートとMPP⁺を連続的に曝露させると、著明なドパミン神経細胞死が誘発される（図3）²⁹⁾。こ

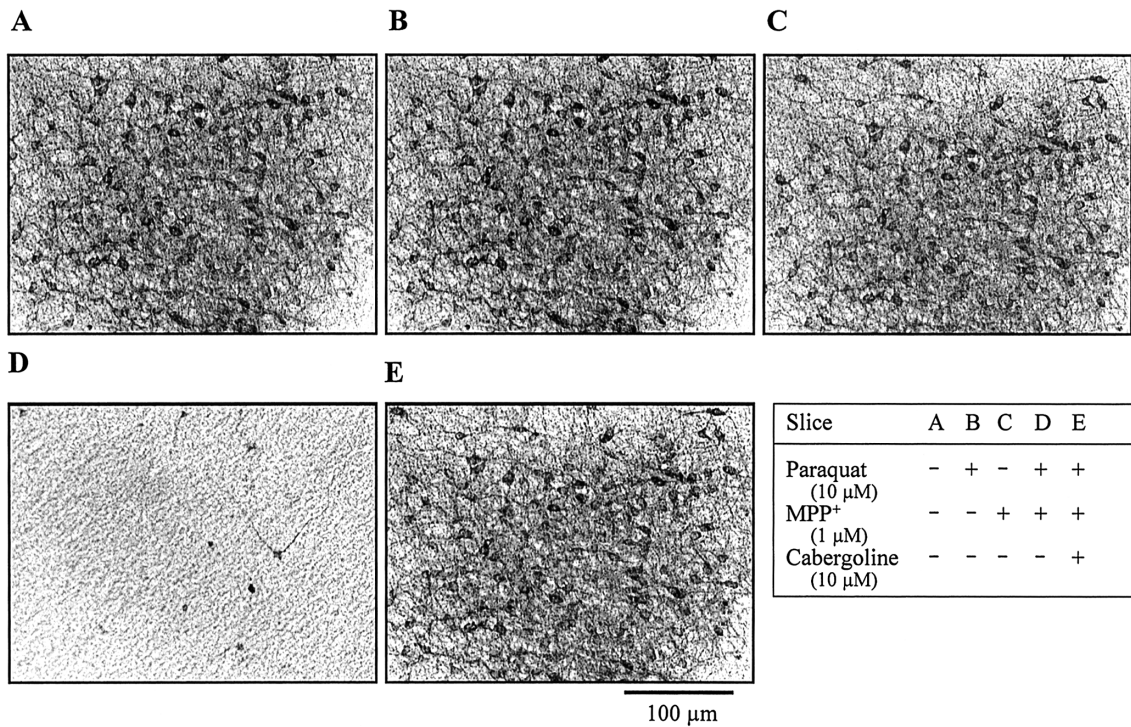


図3 低濃度のパラコートとMPP⁺の連続曝露によってドパミン神経は著明に脱落する
 それぞれでは細胞死を誘発させない低濃度のパラコートとMPP⁺の連続曝露によってドパミン神経は著明に脱落する。この細胞死は、ドパミンD2/3受容体刺激薬 cabergolineによって抑制される。

の結果は、低濃度のパラコート曝露によってドパミン神経が脆弱化されることを示唆する。この細胞死は、caspase 3、9の阻害剤及び蛋白合成阻害剤によって強く抑制され、アポトーシスの関与が示唆される。更に、パーキンソン病治療薬であるドパミン D2/3 受容体刺激薬によって、細胞死はほぼ完全に抑制される²⁹⁾。このことから、パラコート及びMPP⁺の誘発する細胞毒性の制御に、ドパミン D2/3 受容体が関与していることが考えられる^{29, 35)}。

これらの結果は、パラコートのような環境因子への長期曝露によってドパミン神経が脆弱化し、他の要因（例えば、内因性の神経毒や酸化ストレスを生みやすい個体の素因など）が加わってドパミン神経が脱落し、パーキンソン病を発症するという仮説を提示する。

IV. 遺伝的素因

家族性パーキンソン病は、大きく常染色体優性遺伝と常染色体劣性遺伝に分類される。前者は白人を、後者は日本人を中心とした家系が報告されている。優性遺伝の家系では劣性遺伝の家系に比べ発症年齢の幅が

広く、高齢発症も認められる。臨床症状として、痴呆・うつ状態などが付随し L-DOPA に抵抗性で、進行が速く予後は悪いといわれている。これに対し、劣性遺伝の家系では、40歳以下に発症することが多いとされ、L-DOPA に対する反応性が良い反面、L-DOPA 誘導性のジスキネジアやウェアリング・オフ現象が出現しやすく、フットジストニアといわれる姿勢異常を認めることが特徴とされる。また、姿勢保持障害に始まることが多く、睡眠あるいは仮眠後に症状が軽快するという日内変動を認める。経過は良好で、極めて緩徐に進行するパーキンソン病である。これらの家族性パーキンソン病においては、複数の家系からこれまでに3つの原因遺伝子が同定されている。即ち、常染色体優性遺伝のイタリアの家系から α -synuclein 遺伝子の変異が見つかった³⁶⁾。 α -Synuclein は、神経の可塑性に関与すると共に、Lewy 小体の重要な構成蛋白である。また、ドイツの家系からユビキチン加水分解酵素遺伝子の変異が認められている³⁷⁾。更に、本邦における常染色体劣性の家族性パーキンソン病（Lewy 小体を伴わないことが特徴）からは、パーキン遺伝子の

変異が同定されている³⁸⁾。パーキン蛋白は、E3 ユビキチンリガーゼ機能を有している³⁹⁾。α-Synuclein とパーキンには、相互補完的な役割もある可能性が指摘されていて、パーキンソン病に認められる Lewy 小体の形成に関わっているものと推測されている。これらの発見は、ユビキチン・プロテアソーム系が神経変性に関与していることを示すものであり、弧発性のパーキンソン病発症への関与においても興味が持たれている。家族性のパーキンソン病においては他に5個の遺伝子が同定されているが、ほぼ1家系内に限定されている変異である。

一方、大多数を占める弧発性のパーキンソン病における遺伝素因の関与については、双生児を用いた研究

によって相反するデータが示されている。多くの報告では、一卵性および二卵性のどちらにおいても遺伝的な関連は低いとする結果である。一方、50歳以下での発症例においては、遺伝的な関与が示唆されている。しかし、弧発性のパーキンソン病であっても、大多数は環境因子のみからその発症を説明することはできず、環境因子に加えて何らかの感受性遺伝子の関与が考えられている。この感受性遺伝子の検索は精力的に行われているが、現在のところ一定の結果は得られていない。異論もあるが候補感受性遺伝子として報告されているものは、大きく表2のように6つのグループに分けられる。家族性パーキンソン病で同定されたα-synuclein、UCH-L1 および tau 遺伝子変異も報告され

表2. 弧発性パーキンソン病における感受性遺伝子の相関解析

	肯定文献	否定文献
1. 薬物の代謝・排泄・活性化に関与する遺伝子		
CYP2D6	59, 60	61, 62
CYP1A1	63	
N-Acetyltransferase	64, 65	66
MDR1	67, 68	
PON1	69	
2. 酸化ストレスに関与する遺伝子		
Heme oxygenase 1	70	
Glutathione transferase	71	72
Quinone oxidoreductase 2	72	
Nitrogen oxide synthase	73, 74	
ACE	75	
3. ドパミン神経関連遺伝子		
Dopamine transporter	76, 77	78, 79
Dopamine D2 receptor	79	80
MAO A	81	82
MAO B	79, 81, 82	83-85
Catechol-O-methyltransferase	86	87
4. 神経の生存に関与する遺伝子		
Nurr 1	88-90	91
BDNF	92	93
5. 家族性パーキンソン病で同定された遺伝子		
α-Synuclein	94-96	
UCH-L1	97	
Tau	98	
6. その他		
Apolipoprotein E	95	

PON1: paraoxonase 1, MDR1: P-glycoprotein drug transporter, UCH-L1: ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 and ACE: angiotensin converting enzyme.

表 3. 環境神経毒の活性化・酸化ストレス・神経保護に関与すると考えられる遺伝子の変異

	PNMT ¹			NNMT ²			NNMT ³			DRD3 ^{4*}		
	WW	Wm	mm	AA	AT	TT	CC	CG	GG	SS	SG	GG
Control	39	87	57	50	93	44	6	12	18	54	36	6
Parkinson	9	21	16	12	23	16	5	20	26	22	24	5
	CYP2E1 ⁵			CYP2E1 ^{6*}			CYP2E1 ⁷			MDR1 ⁸		
	WW	Wm	mm	WW	Wm	mm	66	86	88	WW	Wm	mm
Control	87	54	3	58	69	17	116	60	11	9	14	5
Parkinson	36	12	2	29	20	2	33	17	1	21	21	4

¹PNMT: phenylethanolamine N-methyltransferase (G-161A の変異), ²NNMT: Nicotinamide N-methyltransferase (²A-228 T の変異, ³intron 1 の C507G の変異), ⁴DRD3 (Ser9Gly の変異), CYP2E1 (⁵PstI の変異, ⁶DraI の変異, ⁷リピートの数), ⁸MDR1 (C3435T の変異).

W:野生型、m:変異型、その他:塩基およびリピート数

* P < 0.05.

ていて興味深い。報告数は少ないが、全遺伝子領域に渡る連鎖解析のから、興味深い領域として 5q、8p および 17q が上げられている⁴⁰⁾。17q には tau 遺伝子が存在し興味深い。しかし、他の報告⁴¹⁾では、関連がありそうな染色体は1、9、10および16番であり、 α -synuclein や tau の領域には関連性は認められないとされている。

我々は、これまでの研究から内因性の神経毒の活性化や酸化ストレスに関与する酵素活性の異常を報告している⁴²⁻⁴⁵⁾。これらの酵素をコードする遺伝子について解析した結果を表3に示す。わずかではあるが頻度に有意差を検出する DRD3 はドパミン D3 受容体の遺伝子であり、BDNF により発現調節を受けドパミン神経の生存に関連することが示唆されている^{35, 46-48)}。CYP2E1 は、野生型の方が酸化ストレスを受けやすい。検索個体数が少ないので予備的な結果であるが、酸化ストレスの関与および神経細胞の修復に関与する遺伝子の異常とパーキンソン病との関連が示唆されている。

上述のような研究成果から、パーキンソン病は内因性の神経毒あるいは環境毒への長期曝露に個体の遺伝的な素因が加味されて、加齢に伴って発症するものと考えられる。

V. 終わりに

パーキンソン病の治療には、1960年代に導入された L-DOPA 療法 (2000年のノーベル生理学賞として

カールソン博士のドパミンと L-DOPA の発見や、2001年野依博士と共に化学賞を受賞したノールズ博士の L-DOPA の合成法は記憶に新しい) の効果は劇的であるが、L-DOPA 長期投与によって様々な問題点が新たに生じている。そのため、今日では、進展する症状の程度によって適切な生活指導や薬物療法を選択する。しかし、前述のようにパーキンソン病の発症原因が明確にされていないこともあり、症状に応じた対症療法が主であり、進展防止および予防薬の開発が望まれている。そのためには、弧発性パーキンソン病の発症原因の解明が望まれる。

文 献

1. Tanner CM, Langston JW: Do environmental toxins cause Parkinson's disease? A critical review. *Neurology*, 40: 17-30, 1990.
2. Warner TT, Schapira AH: Genetic and environmental factors in the cause of Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 53: S16-23, 2003.
3. Nagatsu T: Amine-related neurotoxins in Parkinson's disease: past, present, and future. *Neurotoxicol Teratol*, 24: 565-269, 2002.
4. Ohta S, Tachikawa O, Makino Y, Tasaki Y, Hirobe M: Metabolism and brain accumulation of tetrahydroisoquinoline (TIQ) a possible parkinsonism inducing substance, in an animal model of a poor debrisoquine metabolizer. *Life Sci*, 46: 599-605, 1990.
5. Koike K, Takayanagi I, Wani S, Yanagita T, Ohta S, Hirobe M: Effect of tetrahydroisoquinoline (TIQ), one of endogenous substances inducing parkinsonism, on isolated rat vas de-

- ferens. *Gen Pharmacol*, 20: 259-260, 1989.
6. Makino Y, Ohta S, Tachikawa O, Hirobe M: Presence of tetrahydroisoquinoline and 1-methyl-tetrahydroisoquinoline in foods: compounds related to Parkinson's disease. *Life Sci*, 43: 373-378, 1988.
 7. Yoshida M, Ogawa M, Suzuki K, Nagatsu T: Parkinsonism produced by tetrahydroisoquinoline (TIQ) or the analogues. *Adv Neurol*, 60: 207-211, 1993.
 8. Maruyama W, Nakahara D, Ota M, Takahashi T, Takahashi A, Nagatsu T, Naoi M: N-methylation of dopamine-derived 6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, (R)-salsolinol, in rat brains: in vivo microdialysis study. *J Neurochem*, 59: 395-400, 1992.
 9. Minami M, Takahashi T, Maruyama W, Takahashi A, Dostert P, Nagatsu T, Naoi M: Inhibition of tyrosine hydroxylase by R and S enantiomers of salsolinol, 1-methyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline. *J Neurochem*, 58: 2097-2101, 1992.
 10. Collins MA, Neafsey EJ, Matsubara K, Cobuzzi Jr RJ, Rollema H: Indole-N methylated β -carbolinium ions as potential brain-bioactivated neurotoxins. *Brain Res*, 570: 154-160, 1992.
 11. Matsubara K, Neafsey EJ, Collins MA: Novel S-adenosylmethionine-dependent indole-N-methylation of β -carbolines in brain particulate fractions. *J Neurochem*, 59: 511-518, 1992.
 12. Matsubara K, Gonda T, Sawada H, Uezono T, Kobayashi Y, Kawamura T, Ohtaki K, Kimura K, Akaike A: Endogenously occurring β -carboline induces parkinsonism in nonprimate animals: a possible causative protoxin in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurochem*, 70: 727-735, 1998.
 13. Kotake Y, Tasaki Y, Makino Y, Ohta S, Hirobe M: 1-Benzyl-1,2,3,4- tetrahydroisoquinoline as a parkinsonism-inducing agent: a novel endogenous amine in mouse brain and parkinsonian CSF. *J Neurochem*, 65: 2633-2638, 1995.
 14. Maruyama Y, Abe T, Tohgi H, Dostert P, Naoi M: A dopaminergic neurotoxin, (R)-N-methylsalsolinol, increases in parkinsonian cerebrospinal fluid. *Ann Neurol*, 40: 119-122, 1996.
 15. Matsubara K, Kobayashi S, Kobayashi Y, Yamashita K, Koide H, Hatta M, Iwamoto K, Tanaka O, Kimura K: β -Carbolinium cations, endogenous MPP⁺ analogs, in the lumbar cerebrospinal fluid of parkinsonian patients. *Neurology*, 45: 2240-2245, 1995.
 16. Lockwood AH: Pesticides and parkinsonism: is there an etiological link? *Curr Opin Neurol*, 13: 687-690, 2000.
 17. Kuopio AM, Marttila RJ, Helenius H, Rinne UK: Changing epidemiology of Parkinson's disease in southwestern Finland. *Neurology*, 52: 302-308, 1999.
 18. Sutcliffe RL, Meara JR: Parkinson's disease epidemiology in the Northampton District, England, 1992. *Acta Neurol Scand*, 92: 443-450, 1995.
 19. Tanner CM, Ottman R, Goldman SM, Ellenberg J, Chan P, Mayeux R, Langston JW: Parkinson disease in twins: an etiologic study. *JAMA*, 281: 341-346, 1999.
 20. Betarbet R, Sherer TB, MacKenzie G, Garcia-Osuna M, Panov AV, Greenamyre JT: Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nat Neurosci*, 3: 1301-1306, 2000.
 21. Albores R, Neafsey EJ, Drucker G, Fields JZ, Collins MA: Mitochondrial respiratory inhibition by N-methylated- β -carboline derivatives structurally resembling N-methyl-4-phenylpyridine. *Proc Natl Acad Sci USA*, 87: 9368-9372, 1990.
 22. Matsubara K, Senda T, Uezono T, Awaya T, Ogawa S, Chiba K, Shimizu K, Hayase N, Kimura K: L-Deprenyl prevents the cell hypoxia induced by dopaminergic neurotoxins, MPP⁺ and β -carbolinium: a microdialysis study in rats. *Neurosci Lett*, 302: 65-68, 2001.
 23. Thiruchelvam M, Richfield EK, Baggs RB, Tank AW, Cory-Slechta DA: The nigrostriatal dopaminergic system as a preferential target of repeated exposures to combined paraquat and maneb: implications for Parkinson's disease. *J Neurosci*, 20: 9207-9214, 2000.
 24. Thiruchelvam M, Brockel BJ, Richfield EK, Baggs RB, Cory-Slechta DA: Potentiated and preferential effects of combined paraquat and maneb on nigrostriatal dopamine systems: environmental risk factors for Parkinson's disease? *Brain Res*, 873: 225-234, 2000.
 25. Matsubara K, Collins MA, Akane A, Ikebuchi J, Neafsey EJ, Kagawa M, Shiono H: Potential bioactivated neurotoxicants, N-methylated β -carbolinium ions, are present in human brain. *Brain Res*, 610: 90-96, 1993.
 26. Matsubara K, Senda T, Uezono T, Fukushima S, Ohta S, Igarashi K, Naoi M, Yamashita Y, Ohtaki K, Hayase N, Akutsu S, Kimura K: Structural significance of azaheterocyclic amines related to Parkinson's disease for dopamine transporter. *Eur J Pharmacol*, 348: 77-84, 1998.
 27. Shimizu K, Ohtaki K, Matsubara K, Aoyama K, Uezono T, Saito O, Suno M, Ogawa K, Hayase N, Kimura K, Shiono H: Carrier-mediated processes in blood-brain barrier penetration and neural uptake of paraquat. *Brain Res*, 906: 135-142, 2001.
 28. Shimizu K, Matsubara K, Ohtaki K, Fujimaru S, Saito O, Shiono H: Paraquat induces long-lasting dopamine overflow through the excitotoxic pathway in the striatum of freely moving rats. *Brain Res*, 976: 243-252, 2003.
 29. Shimizu K, Matsubara K, Ohtaki K, Shiono H: Paraquat leads to dopaminergic neural vulnerability in organotypic midbrain culture. *Neurosci Res*, 46: 523-532, 2003.
 30. Lanska DJ: The geographic distribution of Parkinson's

- disease mortality in the United States. *J Neurol Sci*, 150: 63-70, 1997.
31. Liou HH, Tsai MC, Chen CJ, Jeng JS, Chang YC, Chen SY, Chen RC: Environmental risk factors and Parkinson's disease: a case-control study in Taiwan. *Neurology*, 48: 1583-1588, 1997.
 32. Rajput AH, Uitti RJ, Stern W, Laverty W, O'Donnell K, O'Donnell D, Yuen WK, Dua A: Geography, drinking water chemistry, pesticides and herbicides and the etiology of Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci*, 14: 414-418, 1987.
 33. Ritz B, Yu F: Parkinson's disease mortality and pesticide exposure in California 1984-1994. *Int J Epidemiol*, 29: 323-329, 2000.
 34. McCormack AL, Di Monte DA: Effects of L-dopa and other amino acids against paraquat-induced nigrostriatal degeneration. *J Neurochem*, 85: 82-86, 2003.
 35. Ling ZD, Robie HC, Tong CW, Carvey PM: Both the antioxidant and D3 agonist actions of pramipexole mediate its neuroprotective actions in mesencephalic cultures. *J Pharmacol Exp Ther*, 289: 202-210, 1999.
 36. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, Pike B, Root H, Rubenstein J, Boyer R, Stenroos ES, Chandrasekharappa S, Athanassiadou A, Papapetropoulos T, Johnson WG, Lazzarini AM, Duvoisin RC, Di Iorio G, Golbe LI, Nussbaum RL: Mutation in the α -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*, 276: 2045-2047, 1997.
 37. Leroy E, Boyer R, Auburger G, Leube B, Ulm G, Mezey E, Harta G, Brownstein MJ, Jonnalagada S, Chernova T, Dehejia A, Lavedan C, Gasser T, Steinbach PJ, Wilkinson KD, Polymeropoulos MH: The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature*, 395: 451-452, 1998.
 38. Kitada T, Asakawa S, Hattori N, Matsumine H, Yamamura Y, Minoshima S, Yokochi M, Mizuno Y, Shimizu N: Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature*, 392: 605-608, 1998.
 39. Shimura H, Hattori N, Kubo S, Mizuno Y, Asakawa S, Minoshima S, Shimizu N, Iwai K, Chiba T, Tanaka K, Suzuki T: Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase. *Nat Genet*, 25: 302-305, 2000.
 40. Scott WK, Nance MA, Watts RL, Hubble JP, Koller WC, Lyons K, Pahwa R, Stern MB, Colcher A, Hiner BC, Jankovic J, Ondo WG, Allen FH, Jr., Goetz CG, Small GW, Masterman D, Mastaglia F, Laing NG, Stajich JM, Slotterbeck B, Booze MW, Ribble RC, Rampersaud E, West SG, Gibson RA, Middleton LT, Roses AD, Haines JL, Scott BL, Vance JM, Pericak-Vance MA: Complete genomic screen in Parkinson disease: evidence for multiple genes. *JAMA*, 286: 2239-2244, 2001.
 41. DeStefano AL, Golbe LI, Mark MH, Lazzarini AM, Maher NE, Saint-Hilaire M, Feldman RG, Guttman M, Watts RL, Suchowersky O, Lafontaine AL, Labelle N, Lew MF, Waters CH, Growdon JH, Singer C, Currie LJ, Wooten GF, Vieregge P, Pramstaller PP, Klein C, Hubble JP, Stacy M, Montgomery E, MacDonald ME, Gusella JF, Myers RH: Genome-wide scan for Parkinson's disease: the GenePD Study. *Neurology*, 57: 1124-1126, 2001.
 42. Matsubara K, Aoyama K, Suno M, Awaya T: N-methylation underlying Parkinson's disease. *Neurotoxicol Teratol*, 24: 593-598, 2002.
 43. Aoyama K, Matsubara K, Kondo M, Murakawa Y, Suno M, Yamashita K, Yamaguchi S, Kobayashi S: Nicotinamide-N-methyltransferase is higher in the lumbar cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett*, 298: 78-80, 2001.
 44. Aoyama K, Matsubara K, Okada K, Fukushima S, Shimizu K, Yamaguchi S, Uezono T, Satomi M, Hayase N, Ohta S, Shiono H, Kobayashi S: N-methylation ability for azaheterocyclic amines is higher in Parkinson's disease: nicotinamide loading test. *J Neural Transm*, 107: 985-995, 2000.
 45. Aoyama K, Matsubara K, Fujikawa Y, Nagahiro Y, Shimizu K, Umegae N, Hayase N, Shiono H, Kobayashi S: Nitration of manganese superoxide dismutase in cerebrospinal fluids is a marker for peroxynitrite mediated oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Ann Neurol*, 47: 524-527, 2000.
 46. Krebs MO, Guillin O, Bourdell MC, Schwartz JC, Olie JP, Poirier MF, Sokoloff P: Brain derived neurotrophic factor (BDNF) gene variants association with age at onset and therapeutic response in schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 5: 558-562, 2000.
 47. Sokoloff P, Guillin O, Diaz J, Carroll P, Griffon N: Brain-derived neurotrophic factor controls dopamine D3 receptor expression: implications for neurodevelopmental psychiatric disorders. *Neurotox Res*, 4: 671-678, 2002.
 48. Guillin O, Diaz J, Carroll P, Griffon N, Schwartz JC, Sokoloff P: BDNF controls dopamine D3 receptor expression and triggers behavioural sensitization. *Nature*, 411: 86-89, 2001.
 49. Gorrell JM, DiMonte D, Graham D: The role of the environment in Parkinson's disease. *Environ Health Perspect*, 104: 652-654, 1996.
 50. Koller W, Vetere-Overfield B, Gray C, Alexander C, Chin T, Dolezal J, Hassanein R, Tanner C: Environmental risk factors in Parkinson's disease. *Neurology*, 40: 1218-1221, 1990.
 51. Morano A, Jimenez-Jimenez FJ, Molina JA, Antolin MA: Risk-factors for Parkinson's disease: case-control study in the province of Caceres, Spain. *Acta Neurol Scand*, 89: 164-170, 1994.

52. Barbeau A, Roy M, Bernier G, Campanella G, Paris S: Ecogenetics of Parkinson's disease: prevalence and environmental aspects in rural areas. *Can J Neurol Sci*, 14: 36-41, 1987.
53. Semchuk KM, Love EJ: Effects of agricultural work and other proxy derived case-control data on Parkinson's disease risk estimates. *Am J Epidemiol*, 141: 747-754, 1995.
54. Fall PA, Fredrikson M, Axelson O, Granerus AK: Nutritional and occupational factors influencing the risk of Parkinson's disease: a case control study in southeastern Sweden. *Mov Disord*, 14: 28-37, 1999.
55. Fleming L, Mann JB, Bean J, Briggle T, Sanchez-Ramos JR: Parkinson's disease and brain levels of organochlorine pesticides. *Ann Neurol*, 36: 100-103, 1994.
56. Seidler A, Hellenbrand W, Robra BP, Vieregge P, Nischan P, Joerg J, Oertel WH, Ulm G, Schneider E: Possible environmental, occupational, and other etiologic factors for Parkinson's disease: a case-control study in Germany. *Neurology*, 46: 1275-1284, 1996.
57. Semchuk KM, Love EJ, Lee RG: Parkinson's disease and exposure to agricultural work and pesticide chemicals. *Neurology*, 42: 1328-1335, 1992.
58. Semchuk KM, Love EJ, Lee RG: Parkinson's disease: a test of the multifactorial etiologic hypothesis. *Neurology*, 43: 1173-1180, 1993.
59. Armstrong M, Daly AK, Cholerton S, Bateman DN, Idle JR: Mutant debrisoquine hydroxylation genes in Parkinson's disease. *Lancet*, 339: 1017-1018, 1992.
60. Smith CA, Gough AC, Leigh PN, Summers BA, Harding AE, Maraganore DM, Sturman SG, Schapira AH, Williams AC, et al.: Debrisoquine hydroxylase gene polymorphism and susceptibility to Parkinson's disease. *Lancet*, 339: 1375-1377, 1992.
61. Diederich N, Hilger C, Goetz CG, Keipes M, Hentges F, Vieregge P, Metz H: Genetic variability of the CYP2D6 gene is not a risk factor for sporadic Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 40: 463-465, 1996.
62. Gasser T, Muller-Myhsok B, Supala A, Zimmer E, Wieditz G, Wszolek ZK, Vieregge P, Bonifati V, Oertel WH: The CYP2D6B allele is not overrepresented in a population of German patients with idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 61: 518-520, 1996.
63. Takakubo F, Yamamoto M, Ogawa N, Yamashita Y, Mizuno Y, Kondo I: Genetic association between cytochrome P4501A1 gene and susceptibility to Parkinson's disease. *J Neural Transm Gen Sect*, 103: 843-849, 1996.
64. Agundez JA, Jimenez-Jimenez FJ, Luengo A, Molina JA, Orti-Pareja M, Vazquez A, Ramos F, Duarte J, Coria F, Ladero JM, Alvarez-Cermeno JC, Benitez J: Slow allotypic variants of the NAT2 gene and susceptibility to early-onset Parkinson's disease. *Neurology*, 51: 1587-1592, 1998.
65. Bandmann O, Vaughan J, Holmans P, Marsden CD, Wood NW: Association of slow acetylator genotype for N-acetyltransferase 2 with familial Parkinson's disease. *Lancet*, 350: 1136-1139, 1997.
66. Harhangi BS, Oostra BA, Heutink P, van Duijn CM, Hofman A, Breteler MM: N-acetyltransferase-2 polymorphism in Parkinson's disease: the Rotterdam study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 67: 518-520, 1999.
67. Drozdik M, Bialecka M, Mysliwiec K, Honczarenko K, Stankiewicz J, Sych Z: Polymorphism in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene: a possible link between environmental and genetic factors in Parkinson's disease. *Pharmacogenetics*, 13: 259-263, 2003.
68. Furuno T, Landi MT, Ceroni M, Caporaso N, Bernucci I, Nappi G, Martignoni E, Schaeffeler E, Eichelbaum M, Schwab M, Zanger UM: Expression polymorphism of the blood-brain barrier component P-glycoprotein (MDR1) in relation to Parkinson's disease. *Pharmacogenetics*, 12: 529-534, 2002.
69. Kondo I, Yamamoto M: Genetic polymorphism of paraoxonase 1 (PON1) and susceptibility to Parkinson's disease. *Brain Res*, 806: 271-273, 1998.
70. Kimpara T, Takeda A, Watanabe K, Itoyama Y, Ikawa S, Watanabe M, Arai H, Sasaki H, Higuchi S, Okita N, Takase S, Saito H, Takahashi K, Shibahara S: Microsatellite polymorphism in the human heme oxygenase-1 gene promoter and its application in association studies with Alzheimer and Parkinson disease. *Hum Genet*, 100: 145-147, 1997.
71. Menegon A, Board PG, Blackburn AC, Mellick GD, Le Couteur DG: Parkinson's disease, pesticides, and glutathione transferase polymorphisms. *Lancet*, 352: 1344-1346, 1998.
72. Harada S, Fujii C, Hayashi A, Ohkoshi N: An association between idiopathic Parkinson's disease and polymorphisms of phase II detoxification enzymes: glutathione S-transferase M1 and quinone oxidoreductase 1 and 2. *Biochem Biophys Res Commun*, 288: 887-892, 2001.
73. Levecque C, Elbaz A, Clavel J, Richard F, Vidal JS, Amouyel P, Tzourio C, Alperovitch A, Chartier-Harlin MC: Association between Parkinson's disease and polymorphisms in the nNOS and iNOS genes in a community based case-control study. *Hum Mol Genet*, 12: 79-86, 2003.
74. Lo HS, Hogan EL, Soong BW: 5'-flanking region polymorphism of the neuronal nitric oxide synthase gene with Parkinson's disease in Taiwan. *J Neurol Sci*, 194: 11-13, 2002.
75. Lin JJ, Yueh KC, Chang DC, Lin SZ: Association between genetic polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene and Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 199: 25-29,

- 2002.
76. Le Couteur DG, Leighton PW, McCann SJ, Pond S: Association of a polymorphism in the dopamine-transporter gene with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 12: 760-763, 1997.
 77. Lin JJ, Yueh KC, Chang DC, Chang CY, Yeh YH, Lin SZ: The homozygote 10 copy genotype of variable number tandem repeat dopamine transporter gene may confer protection against Parkinson's disease for male, but not to female patients. *J Neurol Sci*, 209: 87-92, 2003.
 78. Leighton PW, Le Couteur DG, Pang CC, McCann SJ, Chan D, Law LK, Kay R, Pond SM, Woo J: The dopamine transporter gene and Parkinson's disease in a Chinese population. *Neurology*, 49: 1577-1579, 1997.
 79. Plante-Bordeneuve V, Taussig D, Thomas F, Said G, Wood NW, Marsden CD, Harding AE: Evaluation of four candidate genes encoding proteins of the dopamine pathway in familial and sporadic Parkinson's disease: evidence for association of a DRD2 allele. *Neurology*, 48: 1589-1593, 1997.
 80. Nanko S, Ueki A, Hattori M, Dai XY, Sasaki T, Fukuda R, Ikeda K, Kazamatsuri H: No allelic association between Parkinson's disease and dopamine D2, D3, and D4 receptor gene polymorphisms. *Am J Med Genet*, 54: 361-364, 1994.
 81. Hotamisligil GS, Girmen AS, Fink JS, Tivol E, Shalish C, Trofatter J, Baenziger J, Diamond S, Markham C, Sullivan J, et al.: Hereditary variations in monoamine oxidase as a risk factor for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 9: 305-310, 1994.
 82. Nanko S, Ueki A, Hattori M: No association between Parkinson's disease and monoamine oxidase A and B gene polymorphisms. *Neurosci Lett*, 204: 125-127, 1996.
 83. Costa P, Checkoway H, Levy D, Smith-Weller T, Franklin GM, Swanson PD, Costa LG: Association of a polymorphism in intron 13 of the monoamine oxidase B gene with Parkinson disease. *Am J Med Genet*, 74: 154-156, 1997.
 84. Goudreau JL, Maraganore DM, Farrer MJ, Lesnick TG, Singleton AB, Bower JH, Hardy JA, Rocca WA: Case-control study of dopamine transporter-1, monoamine oxidase-B, and catechol-O-methyl transferase polymorphisms in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 17: 1305-1311, 2002.
 85. Ho SL, Kapadi AL, Ramsden DB, Williams AC: An allelic association study of monoamine oxidase B in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 37: 403-405, 1995.
 86. Xie T, Ho SL, Li LS, Ma OC: G/A1947 polymorphism in catechol-O-methyltransferase (COMT) gene in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 12: 426-427, 1997.
 87. Yoritaka A, Hattori N, Yoshino H, Mizuno Y: Catechol-O-methyltransferase genotype and susceptibility to Parkinson's disease in Japan. Short communication. *J Neural Transm*, 104: 1313-1317, 1997.
 88. Le WD, Xu P, Jankovic J, Jiang H, Appel SH, Smith RG, Vassilatis DK: Mutations in NR4A2 associated with familial Parkinson disease. *Nat Genet*, 33: 85-89, 2003.
 89. Xu PY, Liang R, Jankovic J, Hunter C, Zeng YX, Ashizawa T, Lai D, Le WD: Association of homozygous 7048G7049 variant in the intron six of Nurr1 gene with Parkinson's disease. *Neurology*, 58: 881-884, 2002.
 90. Zheng K, Heydari B, Simon DK: A common NURR1 polymorphism associated with Parkinson disease and diffuse Lewy body disease. *Arch Neurol*, 60: 722-725, 2003.
 91. Carmine A, Buervenich S, Galter D, Jonsson EG, Sedvall GC, Farde L, Gustavsson JP, Bergman H, Chowdari KV, Nimgaonkar VL, Anvret M, Sydow O, Olson L: NURR1 promoter polymorphisms: Parkinson's disease, schizophrenia, and personality traits. *Am J Med Genet*, 120B: 51-57, 2003.
 92. Momose Y, Murata M, Kobayashi K, Tachikawa M, Nakabayashi Y, Kanazawa I, Toda T: Association studies of multiple candidate genes for Parkinson's disease using single nucleotide polymorphisms. *Ann Neurol*, 51: 133-136, 2002.
 93. Hakansson A, Melke J, Westberg L, Shahabi HN, Buervenich S, Carmine A, Klingborg K, Grundell MB, Schulhof B, Holmberg B, Ahlberg J, Eriksson E, Sydow O, Olson L, Johnels B, Nissbrandt H: Lack of association between the BDNF Val66Met polymorphism and Parkinson's disease in a Swedish population. *Ann Neurol*, 53: 823, 2003.
 94. Farrer M, Maraganore DM, Lockhart P, Singleton A, Lesnick TG, de Andrade M, West A, de Silva R, Hardy J, Hernandez D: Alpha-synuclein gene haplotypes are associated with Parkinson's disease. *Hum Mol Genet*, 10: 1847-1851, 2001.
 95. Kruger R, Vieira-Saecker AM, Kuhn W, Berg D, Muller T, Kuhn N, Fuchs GA, Storch A, Hungs M, Woitalla D, Przuntek H, Epplen JT, Schols L, Riess O: Increased susceptibility to sporadic Parkinson's disease by a certain combined alpha-synuclein/apolipoprotein E genotype. *Ann Neurol*, 45: 611-617, 1999.
 96. Tan EK, Tan C, Shen H, Chai A, Lum SY, Teoh ML, Yih Y, Wong MC, Zhao Y: Alpha synuclein promoter and risk of Parkinson's disease: microsatellite and allelic size variability. *Neurosci Lett*, 336: 70-72, 2003.
 97. Maraganore DM, Farrer MJ, Hardy JA, Lincoln SJ, McDonnell SK, Rocca WA: Case-control study of the ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 gene in Parkinson's disease. *Neurology*, 53: 1858-1860, 1999.
 98. Martin ER, Scott WK, Nance MA, Watts RL, Hubble JP, Koller WC, Lyons K, Pahwa R, Stern MB, Colcher A, Hiner BC, Jankovic J, Ondo WG, Allen FH, Jr., Goetz CG, Small GW, Masterman D, Mastaglia F, Laing NG, Stajich JM, Ribble RC, Booze MW, Rogala A, Hauser MA, Zhang

F, Gibson RA, Middleton LT, Roses AD, Haines JL, Scott BL, Pericak-Vance MA, Vance JM: Association of single-

nucleotide polymorphisms of the tau gene with late-onset Parkinson disease. JAMA, 286: 2245-2250, 2001.

Environmental Factors Involved in the Etiology of Parkinson's Disease

MATSUBARA Kazuo*

Summary

Parkinson's disease is the next most common neurodegenerative disease to Alzheimer's disease. As we begin to rapidly enter the aging society, there is a pressing need to establish the protective treatment against these diseases. However, the etiology of idiopathic Parkinson's disease is not well documented. The discovery of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) leads to the hypothesis that Parkinson's disease is may be initiated or precipitated by environmental or endogenous toxins by the mechanism similar to that of MPTP in genetically-predisposed individuals. Recent literatures strongly suggest that the constant exposure to low levels of pesticides and herbicides would lead to the vulnerability of dopaminergic neurons in the nigrostriatal system, and might potentiate neurodegeneration caused by the exposure of other substances and aging. These findings could lead potential approaches for the discovery of neuroprotective treatment of Parkinson's disease.

Key words Parkinson's disease, environmental factor, neurotoxin, genetic factor, paraquat

*Department of Hospital Pharmacy & Pharmacology, Asahikawa Medical College