

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
（分担）研究報告書

Perry（ペリー）症候群の診断および治療方法の更なる推進に関する研究

分担研究者：坪井 義夫 福岡大学医学部神経内科学・教授

研究要旨

家族性パーキンソン病である Perry 症候群は稀な疾患であるが、その原因として DCTN1 遺伝子内に変異が発見された。この疾患は臨床的にはパーキンソン病、うつ、体重減少を認め、中枢性呼吸不全により死亡する予後不良の疾患である。病理学的に ALS あるいは前頭側頭型認知症にみられる TDP-43 蛋白の細胞質内封入体が見られ、Lewy 小体パーキンソン病とは異なる病態が考えられている。2009 年の遺伝子変異発見以降に、新たな Perry 症候群家系の報告が多くなり、現在までに本邦の 5 家系を含む、17 家系が確認された。新規家系である OMT 家系はこれまでの家系に比べ、進行が緩徐で病初期は孤発性パーキンソン病に類似していた。しかし、例外なく中枢性呼吸障害は必発であり、これまでの睡眠ポリグラフをまとめると全例に睡眠時の不規則呼吸や呼吸停止が見られ、この疾患の診断における中核的所見と考えられた。今後早期診断と治療指針の確立を目指したい。

**A．研究目的**

1975 年に初めて報告された Perry 症候群は、パーキンソン病、うつ、体重減少、中枢性低換気をきたし、進行の速い予後不良の疾患である。常染色体優性遺伝形式をとり、2002 年になり本邦にもその疾患の存在が明らかにされた(1)。2009 年にこの家系を含む 8 家系の Perry 症候群家系発症者から DCTN1 遺伝子変異が発見された(2)、病理学的に Lewy 小体は認めず、TDP-43 蛋白細胞質内封入体が見られ(3)、臨床、病理そして遺伝学的にも独立した疾患であることが判明した。

DCTN1 遺伝子変異の発見以降、新規家系の報告が相次ぎ、本邦で FUK-1 以外にも 4 家系が発見され、これらを含み 17 家系の存在が明らかになっている。この研究の目的は、Perry 症候群の疫学を明らかにするために、本疾患の臨床診断基準の作成を行い、さらにこの疾患の発見と家系の分布、頻度

を明らかにすることである。

**B．研究方法**

全 Perry 症候群 17 家系の臨床症状、検査所見、病理所見の情報を収集し、同疾患の疫学の確立及び、臨床症状、画像、生理検査、経過をから感度、特異度の高い診断基準の作成し、さらに標準的治療指針を確立することを目的とする。

（倫理面の配慮）

本研究の対象患者および患者家族に対して十分に説明を行い、理解を得た上で同意された患者にのみ本治療研究は実施された。本治療研究に対して同意を得る場合は人権保護の立場から慎重に検討し、安全の確保に充分配慮し、対象患者のプライバシー保護には十全の配慮を行われた。同意が得られない場合でも何ら差別なく疾患に対して必要な治療を行うことを原則とし、患者の個人情報については慎重に対応した。

### C. 研究結果

疫学的には本邦の Perry 症候群家系は 5 家系 (FUK-1、FUK-4、OMT、MZK + 北海道家系) 存在することが明らかになった。また報告例および学会報告等の情報より全部で 17 家系の存在が確認されて、今後もその認知により報告が増加することが予測される (表)。

その中で新規家系を含み本邦家系症例の特徴は、平均発症年齢が 48.5 歳 (範囲:35-70 歳)、平均罹病期間が 5.4 年 (範囲 2-14 年) で、孤発性パーキンソン病より若年発症で経過が速い点では変わりがない。治療効果はほぼ全例でみられ、早期の運動合併症が見られる症例が散見された。体重は 1~2 年以内に 10kg 以上の減少がみられる例が多く、左右対称性の筋固縮、動作緩慢、姿勢反射障害がみられた。不眠、中途覚醒は多くの頻度でみられ、精神症状としては衝動性制御障害が多くみられた。検査所見では頭部 MRI は前頭萎縮を示すものと正常なものがあり、脳血流 SPECT 検査では前頭葉における血流低下が特徴であった。肺活量、胸部 CT などの異常は見られず、眠ポリグラフでは検査を行った 6 例全例に中枢性の呼吸異常が認められた。死因は突然死あるいは呼吸不全が 5 例と最も多く、肺炎等の合併症や自殺でなくなる例もみられた。

1. Tsuboi et al. Neurology 2002
2. Farrer et al. Nat Genet 2009
3. Wider C, et al. Parkinsonism Relat Disord. 2009

### D. 考察

Perry 症候群はまれな疾患であるが、臨床的に興味深い症候を呈する。さらに DCTN1 遺伝子変異の発見は、パーキンソン病における神経変性の選択性、特に黒質に強い障害をもたらす機序を解明するための新たな分子の関与を示唆した。脳病理において Lewy 小体の存在が認められず、TDP-43 病

理を認める点は他の TDP-43 プロテインパチーである FTL-D-U や ALS などの変性疾患と病態を共有する可能性を示唆している。今後さらに Perry 症候群の診断基準が固まりその論文化により、この疾患の認知を高め新たな家系の発掘していくことと、基礎研究との橋渡しの中からパーキンソン病の病態解明および治療法の確立を目指す方向性が次の段階として必要である。

### E. 結論

Perry 症候群の疾患概念が固まり、その臨床像、検査所見、病理所見、そして遺伝子変異の全体像が確立し、“Perry 病”の概念を提唱する。

### F. 研究発表

論文発表

1. Perry 症候群 / 【神経症候群(第 2 版)-その他の神経疾患を含めて-】変性疾患/ **坪井義夫** 日本臨床 別冊神経症候群 II 124-128
2. 【遺伝子・再生医療研究から学ぶパーキンソン病】 その他の遺伝子研究 DCTN1/Perry 症候群 / **坪井義夫**, 三嶋 崇靖. 医学のあゆみ 2013; 247: 1092-1096
3. Perry 症候群の臨床遺伝学的検討及び診断基準の作成について / **坪井義夫** 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 Perry 症候群の診断および治療方法のさらなる推進に関する研究 平成23年度~24年度総合研究報告書 pp 5-6.
4. Perry 症候群の臨床遺伝学的検討及び診断基準の作成について / **坪井義夫** 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 Perry 症候群の診断および治療方法のさらなる推進に関する研究 平成24年度総括研究報告書 pp 6-7.
5. p150glued-Associated Disorders Are Caused by Activation of Intrinsic Apoptotic Pathway. / Ishikawa K, Saiki S, Furuya N, Yamada D, Imamichi Y, Li Y, Kawajiri

S,Sasaki H, Koike M, **Tsuboi Y**, Hattori N.  
PLoS One. 2014 Apr 10;9(4):e94645.

Mishima T, Oka T, Hara H, Fukae J, Farrer  
MJ.Mov Disord. 2014

6. A Novel DCTN1 mutation with  
late-onset parkinsonism and frontotemporal  
atrophy. / Araki E, **Tsuboi Y**, Daechsel J,  
Milnerwood A, Vilarino-Guell C, Fujii N,

表 . Perry 症候群家系: 2009 年の DCTN1 遺伝子変異発見以降、報告が増えている

Authors	year	country	DCTN1 mutations
Perry et al.	1975	Canada	G71R (c.211G>A)
Purdy et al.	1979	Canada	Unknown
Roy et al.	1988	USA	T72P (c.214A>C)
Lechevalier et al.	1992	France	G71E (c.212G>A)
Bhatia et al.	1993	UK	G71A (c.212G>C)
Elibol et al.	2002	Turkey	G71R (c.211G>A)
Tsuboi et al.	2002	Japan (Fukuoka)	G71A (c.212G>C)
Farrer et al.	2009	USA (Hawaii)	G71A (c.212G>C)
Ohshima	2010	Japan (Fukuoka)	Q74P (c.221A>C)
Newsway et al.	2010	UK	G71R (c.211G>A)
Aji et al.	2013	UK	G67D (c.200G>A)
Araki et al.	2014	Japan (Fukuoka)	F52L (c.156T>G)
Caroppo et al.	2014	France	G71E (c.212G>A)

以上の 13 家系に論文化されていない日本の 2 家系 (宮崎、北海道) および米国、コロンビア、ニュージーランドに家系が存在する(personal communication)

研究成果の刊行に関する一覧

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
坪井義夫	Perry症候群		神経症候群(第2版)-その他の神経疾患を含めて-	日本臨床社	大阪	2014	124-128

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
坪井義夫, 三嶋 崇靖	DCTN1/Perry症候群	医学のあゆみ	247	1092-1096	2014
Ishikawa K, Saiki S, Furuya N, Yamada D, Imamichi Y, Li Y, Kawajiri S, Sasaki H, Koike M, Tsuboi Y, Hattori N	p150glued-Associated Disorders Are Caused by Activation of Intrinsic Apoptotic Pathway	PLoS One.	9	e94645.	2014
Araki E, Tsuboi Y, Daechsel J, Milnerwood A, Vilarino-Guell C, Fujii N, Mishima T, Oka T, Hara H, Fukae J, Farrer MJ	A Novel DCTN1 mutation with late-onset parkinsonism and frontotemporal atrophy	Mov Disord.		In press	2014

