

## Perry（ペリー）症候群の臨床遺伝学的検討および 診断基準の作成について

研究分担者：富山弘幸

（順天堂大学脳神経内科、神経変性疾患病態治療探索講座）

### 研究要旨

Perry 症候群はパーキンソニズム，うつ，体重減少，低換気をきたす予後不良の遺伝性疾患であり，2009年に *DCTN1* が原因遺伝子として報告されたが，世界で9家系のみ報告と極めて稀な疾患である．本疾患の分布や頻度，臨床像は明らかにされておらず，L-Dopa 反応性の症例もあり，パーキンソン病との異同が問題となる．そこで本研究は，本症候群を臨床疫学的，分子遺伝学的に明らかにし，臨床診断基準を作成することを目的とした．研究代表者の施設にはパーキンソニズムを中心とした国内外からの3000例を超えるDNAバンクが確立できており，大規模解析により変異頻度を明らかにし，早晚疫学調査に繋げ得る点で意義があると考えられた．

これまでの研究で，日本人パーキンソニズム978例中5家系24人と，日本にも少なからず症例が存在することが判明した．新規変異も2つ同定した．本年度までに，さらに未報告の新規変異をもつ九州地方の1家系および他地域の1家系の情報を追加で得ることができたが，これまでのPerry症候群の臨床像と若干異なる部分もあり，臨床像のまとめを行ってきている．家系は九州に集中していたが，他地域でも患者が同定され，地域性，創始者効果が存在することが確認でき，論文を修正投稿予定である．世界の研究者と共に国際会議を開催，本邦のみならず国際的な臨床診断基準を作成できてきており，これまで7つの国内外の学会，国際会議で発表したが，今後も講演，学会誌上，インターネットなどを通じ広く公表していく予定である．また，Perry症候群の遺伝カウンセリングにも焦点を当てて学会発表を行ってきた．

Perry症候群は，うつやL-dopaの反応性のパーキンソニズムで発症し，数年から5年前後のうちにも急激に低換気となり突然死に至る臨床経過から，その診断，治療法の確立のための研究の意義は極めて高い．これまで同定されたPerry症候群の数十症例の検討から，30-50歳くらいの比較的若年発症で，パーキンソン病と同様の症状を呈しながら，短い経過の中で認知症も合併しにくい中，突然呼吸障害から突然死に至ることがわかったので，臨床診断基準に基づき早期診断をし，ALSと同様，病名告知をして人工呼吸管理をするか否か選択していく必要性も考慮されるべきであると考えられた．その際，遺伝カウンセリングの果たす役割が大変大きなものであり，診断および治療の選択においても大変重要であると考えられた．

Perry症候群は低換気を呈するとともにTDP-43の蓄積を示し，その凝集蓄積機構からも新しいTDP-43プロテノパチーであるという概念が示唆されてきている．*DCTN1*変異はパーキンソン病と似たPerry症候群とともに，TDP-43プロテノパチーとしての筋萎縮性側索硬化症(ALS)を引き起こすことも報告されているため，その機能解析から封入体形成機構，神経変性機序を明らかに出来る可能性がある．最近，新規変異家系が同定されてきており，臨床診断基準から病理学的診断基準，さらには診療指針の策定に繋がっていくことが期待された．また，細胞実験に加えモデル動物の作製および解析もできてきており，病態解明にその成果が期待された．

以上のように本研究は，特殊と考えられている疾患の研究から広く主要な神経変性疾患の根本的病態解明に繋げることを究極の目標とする独創的で意義深いものとしていくことができてきた．また医療費，制度等に関し，厚生労働行政の課題の解決の一助になる可能性を広げることができてきた．今後も本研究で得られた成果を生かし，発展させることで，パーキンソニズム，ALS，TDP-43プロテノパチーの病態解明，治療法の開発から難治性神経変性疾患に苦しむ人々の福利に繋がることが期待される．

尚，本解析は順天堂大学倫理委員会の承認に基づき行った．

## A. 研究目的

Perry症候群はパーキンソニズム，うつ，体重減少，低換気をきたす予後不良の稀な遺伝性疾患とされる。2009年TsuboiらのグループによりDCTN1が原因遺伝子として報告された(Farrer et al. Nat Genet)が，本邦2家系を含む世界で9家系のみで報告で，分布や頻度，臨床像は明らかでない。L-Dopa反応性の症例もあり，パーキンソン病(PD)との異同が問題である。DCTN1は筋萎縮性側索硬化症(ALS)の原因遺伝子であることも報告されていた。

このような背景の中，その診断基準を作成し，世界及び本邦での疾患の分布，頻度およびその実態を明らかにすることを本研究の主目的とした。

最長寿国である日本においては，高齢化社会のなか医療費公費負担も年々増加していくものと予想される。また介護保険制度改革の中，介護の人材不足とともに介護保険もますます負担が増えるものと予想され，さらにALSにおいては医療費公費負担とともに，24時間体制で介護が必要なことも多く，人工呼吸器管理患者の療養先，高額医療がますます問題となると予想される。

そのため本研究は難病の医療費公費負担，介護保険制度，療養型病床の利用など医療と介護の制度につき，より広く発展した形で社会的成果をもたらす，厚生労働行政の課題の解決の一助になる可能性を秘めている。このように本研究は，医学の向上から，間接的には行政及び国民の保健・医療・福祉の向上等社会へ貢献することを究極の目的とした。

## B. 研究方法

研究目的の達成のため，DNAバンク症例中，家族歴や臨床像を考慮し，日本の978例に対してDCTN1の変異解析を行った。正常対照の解析も行い，解析可能な家系では家系内での変異の共分離も確認し，病的変異としての意義を確認した。変異陽性家系については同意を得た上で実地診療に赴き，変異陽性患者を実際に診察の上，検査所見を検討，解析した。G71A変異についてはジェノタイピングを行い推定ハプロタイプから創始者効果の有無を検証した。

その情報に基づき，国際臨床診断基準(案)を世界のPerry症候群患者の担当医，世界のPerry症候群患者の研究者とともに作成した。新規家系の情報も調査を行い，追加検討した。

業務は研究分担者が分担し遂行した。

### (倫理面への配慮)

本研究では個人の遺伝情報を取り扱うので，DNA，RNA検体採取にあたっては研究対象者，研究協力者の不利益・危険性が排除されるよう十分な説明と同意を得た。各試料はランダムイズし，研究者は個々人の特定ができないように配慮するとともに，得られた個人情報については人権擁護のため法令等を遵守のうえ厳重に管理し，漏洩等のないように十分注意して研究を遂行した。遺伝子解析については順天堂大学倫理委員会の承認に基づいた(H22.2.1承認，第21081号)。

## C. 研究結果

### DCTN1の直接シーケンス解析結果により日本に

少なくとも5家系24人の患者が存在することが明らかとなり，地域特異性，創始者効果の有無，有病率，分布など疫学調査を進めることができてきた。新規変異も2家系で同定できた。5家系とも九州に存在したが，G71A変異についてはジェノタイピング，推定ハプロタイプの解析により共通祖先からの創始者効果であることが推定された。実地診療に基づく臨床dataの蓄積もできてきた。

これらの結果が得られたことにより，臨床像の評価に基づき，臨床診断基準の作成・再検討を行った。

また，今年度までに，さらに新規変異をもつ九州地方の1家系および他地域出身の1家系の情報を収集することができたが，これまでのPerry症候群の臨床像と若干異なる部分もあり，診断基準に反映していくよう，診断基準に関する論文を修正中である。

### 国際臨床診断基準としては，

#### 4 主要徴候：

- A). L-dopa反応性のparkinsonism (対称性の固縮，無動など)
- B). うつ，Apathy
- C). 中枢性低換気
- D). 体重減少

に加え，  
支持項目：

- a). 家族歴(パーキンソニズム，うつ，突然死)
- b). 急激な進行
- c). 50歳以前の若年発症
- d). 夜間呼吸困難/無呼吸
- e). 日中の過度な眠気
- f). 自殺年慮，企図
- g). 自律神経障害
- h). ポリソムノグラフィ:中枢性無呼吸/低換気，stage 3/4 とREM睡眠の減少

を加え，

**確定：** A) の他に2つの主要症状，および2つ以上の支持項目に加え，遺伝子診断もしくは病理診断がされていること

**疑い：** A) の他に2つの主要症状，および2つ以上の支持項目

**可能性あり：** A) の他に1つの主要症状，および3つ以上の支持項目を満たすこととしている。

ただし，Perry症候群の症例数はまだまだ少ないと言え，今後は，日本人のみならず人種を超えた多数例での臨床症状，MRI，SPECT，MIBG心筋シンチ，電気生理学的所見，認知機能やうつ病スケールなどの検査所見，経過などに基づき，診断基準の改定を繰り返し，よりよいものにupdateしていく必要がある。

## D. 考察

これまでの日本人978例の解析で，本邦に少なくとも5家系24人の患者の存在が確認され，地域特異性，創始者効果の存在，有病率，分布など疫学調査を進めることができてきていることは，これまで世界で他に7家系だったことを考えると大きな進歩である。G71A変異については，これまでハワイの日系人からも同定されているが，おそらく同じ創始者効果である可能性が考えられる。新規変異も2家系

で同定できていることは、変異例ごとの臨床像の違いを検討しつつ、機能解析へ応用することにおいても重要な意義をもたらしている。得られたdataをもとに日本人での臨床症状、MRI、SPECT、MIBG心筋シンチグラフィ、電気生理学的所見、認知機能やうつ病スケールなどの検査所見、経過など臨床像の評価も進んできており、その知見に基づき、臨床診断基準を作成することができてきている。2010年、Tsuboiらは起立性低血圧、自律神経機能異常を呈し、MIBG心筋シンチの取り込み低下をきたす症例が存在したことをParkinsonism Relat Disor誌に初めて報告したが、この知見によりPerry症候群とPDとの類似点がさらに示された。このように当初の計画通りに順調に研究は進み、実績が残せてきている一方、PDとの異同、鑑別がますます重要になり、今後の研究の重要性が増してきている。これまでMIBG心筋シンチでの心筋への取り込み低下の結果は、synucleinopathyのスペクトラムとしてLewy小体、 $\alpha$ -synucleinの蓄積の広がりや反映しているとも考えられてきたため、本年度以降、病理像も得られるようであれば、臨床病理学的診断基準も付帯することも重要事項と考えられる。研究代表者のグループの施設では海外からの症例も豊富であるため、日本人以外の症例の解析を進め、全世界的規模でPerry症候群の実態を明らかにしていく予定である。同時に、その臨床的特徴や診断基準に沿って全国の医療機関にどれだけ患者が存在しているのか関連施設の実地調査が可能になることが望ましい。

当初の研究計画が順調に進み、平成23年度2月22-23日東京において開催されたInternational Symposium on Motor Neuron Disease and Perry Syndrome in Tokyoでの診断基準作成のための国際会議を通じ、国際診断基準を作成し、国内外の学会などを通じて発表することができた。今年中には論文を通じて発表の予定である。この国際会議では、一緒にNature Genet誌にPerry症候群の最初の変異家系群を発表したMayo Clinicのグループをはじめとした世界の最先端の研究者や臨床家が来日し、ALS/Motor Neuron DiseaseとPerry症候群に共通な分子メカニズムであるTDP-43プロテノパチーの最先端の研究者とともに、遺伝子、分子レベルの発症機序の解明から、本邦発のiPSを用いた治療の開発戦略にまで焦点をあてて議論し、本研究の成果を確認するとともに、今後の方向性を協議することができた。今後も世界最先端の連携体制の中で情報交換を続けながら、Perry症候群、ALS/Motor Neuron DiseaseそしてPD、パーキンソン症候群といった神経変性疾患に対しての広い視点で研究を進めていく体制をさらに確立することは大変重要なことと考えられた。

**Perry症候群は、うつやL-dopaの反応性のパーキンソンニズムで発症し、数年から5年くらいのうちにも急激に低換気となり突然死に至る臨床経過から、その診断、治療法の確立のための研究の意義は極めて高い。**これまで同定されたPerry症候群の数十症例の検討から、30-50歳くらいの比較的若年発症で、PDと同様の症状を呈しながら、短い経過の中で認知症も合併しにくい中、突然呼吸障害から突然死に至ることがわかったので、早期診断し、ALSと同様、病名告知をして人工呼吸管理をするか否か選択していく必要性も考慮されるべきであると考えられた。その際、遺伝カウンセリングの果たす役割が大

変大きなものであり、診断および治療の選択においても大変重要であると考えられた。

Perry症候群は低換気を呈するとともにTDP-43の蓄積を示し、その凝集蓄積機構からも新しいTDP-43プロテノパチーであるという概念が示唆されてきている。DCTN1変異はPDと似たPerry症候群とともに、TDP-43プロテノパチーとしての筋萎縮性側索硬化症(ALS)を引き起こすことも報告されている。したがってその機能解析は広く封入体形成機構、神経変性機序を明らかに出来る可能性を秘めている。実際、本研究グループでハエの動物モデルの作製・評価ができており、興味深い結果も出てきているため、その可能性は具体化されてきているともいえる。

## E. 結論

DCTN1変異例はパーキンソン病との異同が問題になる臨床症候を呈するとともに、TDP-43プロテノパチーとしての筋萎縮性側索硬化症(ALS)を引き起こすことも知られ、動物モデルを含むDCTN1の機能解析は封入体形成機構、神経変性機構を明らかに出来る可能性を秘めている。したがって**特殊と考えられている疾患の研究から広く主要な神経変性疾患の根本的病態解明に繋げることを究極の目標とする本研究は、疾患に対する臨床的、分子遺伝学的観点から独創的で意義深い成果を生むことができてきている。**

これまでに本研究から得られた多くのdataに基づき、今後も遺伝子解析による診断のみならず蛋白質機能解析、免疫組織学的解析も並行し、分子遺伝学の知見、病理学的知見も反映したより集学的に完成された形での国際臨床診断基準、さらには診療指針の確立を目指すとともに、難治性疾患、神経変性疾患の病態解明、克服にむけて動物モデルも含めた研究をさらに進めていく必要がある。

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

研究分担者 富山弘幸

- 1) Tomiyama H. Intronic *C9orf72* mutation expanding on neurodegenerative disorders and other diseases (Editorial). *J Neurol Disord Stroke* 2013;1:1009.
- 2) Li Y, Sekine T, Funayama M, Li L, Yoshino H, Nishioka K, Tomiyama H., Hattori N. Clinicogenetic study of GBA mutations in patients with familial Parkinson disease. *Neurobiol Aging* 2014;35:935.e3-8.
- 3) 富山弘幸. 運動ニューロン疾患の遺伝学：update 『わが国のALSにおける*C9ORF72*』 *臨床神経学* 2013;53:1074-6.
- 4) Yamashita C, Tomiyama H., Funayama M, Inamizu S, Ando M, Li Y, Yoshino H, Araki T, Ichikawa T, Ehara Y, Ishikawa K, Mizusawa H, Hattori N. The evaluation of polyglutamine repeats in autosomal dominant Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* (in

press)

5) 大垣光太郎, 富山弘幸. 『日本のALSにおけるC9ORF72遺伝子解析と現在までのC9ORF72研究』. 難病と在宅ケア 2014年5月号特集: ALSの現状 (in press)

## 2.学会発表

研究分担者 富山弘幸

1) Ryoichi Kurisaki, Hiroyuki Tomiyama, Tetsuro Sakamoto, Kazutoshi Uekawa, Yoshio Tsuboi. The first case report describing the moment of sudden respiratory arrest in a patient with Perry syndrome. MDPD 2013. April 2013. Seoul, Korea.

2) 富山弘幸, 大垣光太郎, 熱田直樹, 李元哲, 舩山学, 渡辺はづき, 中村亮一, 吉野英夫, 谷藤誠司, 田村麻子, 内藤寛, 谷口彰, 藤田浩司, 和泉唯信, 梶龍兒, 服部信孝, 祖父江元, Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis research (JaCAL S). ALS/FTDにおけるC9orf72遺伝子診断について. 第58回日本人類遺伝学会大会. 2013年11月23日, 仙台.

## H.知的所有権の取得状況(予定を含む)

- 1.特許取得: なし
- 2.実用新案登録: なし
- 3.その他: 特になし

研究成果の刊行に関する一覧表

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
Tomiyama H.	Intronic <i>C9orf72</i> mutation expanding on neurodegenerative disorders and other diseases (Editorial).	J Neurol Disord Stroke	1	1009	2013
Li Y, Sekine T, Funayama M, Li L, Yoshino H, Niishioka K, Tomiyama H, Hattori N.	Clinicogenetic study of GBA mutations in patients with familial Parkinson disease.	Neurobiol Aging	35	935.e3-8.	2014
富山弘幸 .	運動ニューロン疾患の遺伝学：update 『わが国のALSにおける <i>C9ORF72</i> 』	臨床神経学.	53	1074-6	2013
Yamashita C, Tomiyama H, Funayama M, Inamizu S, Ando M, Li Y, Yoshino H, Araki T, Ichikawa T, Ehara Y, Ishikawa K, Mizusawa H, Hattori N.	The evaluation of polyglutamine repeats in autosomal dominant Parkinson's disease.	Neurobiol Aging	(in press)		
大垣光太郎, 富山弘幸 .	日本のALSにおける <i>C9ORF72</i> 遺伝子解析と現在までの <i>C9ORF72</i> 研究 .	難病と在宅ケア	(in press)		