

## 研究目的 frontal

Perry 症候群は非常に希な遺伝性疾患であり、なるべく多くの症例の蓄積が診断基準の作成に重要である。Perry 症候群は認知度の低さとパーキンソニズムを呈するため、特に家族歴がありパーキンソニズムを有する症例の中に埋もれている可能性がある。新たな Perry 症候群症例を見いだすため、Perry 症候群様の症状を呈する患者と類縁疾患患者を対象に遺伝子スクリーニングを行い、新規 Perry 症候群患者の同定から、診断基準確立に繋がる臨床像などより特徴的なバイオマーカーの同定、遺伝子病態解明を目的とする。

## 研究方法

Perry 症候群の特徴的な臨床症状とされる体重減少、うつ、パーキンソニズム、中枢性低換気の症状を呈する症例につき遺伝子スクリーニングを行った。

(倫理面への配慮)

症例収集および遺伝子検査については、順天堂大学倫理委員会の承認の下、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守し、患者および保護者に説明し、文書で同意を得た上で行った。

## 研究結果

順天堂医院脳神経内科において、遺伝性のパーキンソニズムが疑われて遺伝子検査が依頼された症例の中で、臨床症状が Perry 症候群に類似した症例の検索を行った。詳細な検索の結果、1 例の Perry 症候群の臨床的特徴を有する 1 例を新たに発見した。

本症例は母親と叔母に家族歴のある 37 歳男性例で、著明な体重減少と中枢性低換気が出現した後、1 年程度でレボドパ不応性のパーキンソニズムが進行し、進行性の中枢性低換気のため人工呼吸器管理となっている。

Perry 症候群の可能性が高いと考え、Perry 症候群の原因遺伝子である DCTN1 遺伝子変異について検討したが、本症例に遺伝子異常は認めなかった。

## 考察

本症例では、Perry 症候群に特徴的な臨床的特徴が多くみられた。現行の診断基準では probable に該当し臨床情報のみで Perry 症候群以外の疾患の鑑別は困難と考えられた。

うつ症状が出現せず同一家系内でも認知症を発症するなど発症者間で症状経過が異なっていたが、DCTN1 変異例においても精神症状を欠く例の存在や、家系内でも臨床経過が異なる点が鑑別診断を難しくする一因と考えられた(Carropo P, et al. JAMA

Neurol. 2014)。本症例でみとめた眼球運動障害は、診断基準には記載されていないが、DCTN1 変異例でも眼球運動障害の報告があり、今後の症例の蓄積が必要である。

Perry 症候群は DCTN1 遺伝子変異を有し、病理学的には TDP-43 プロテインパチーを特徴とする。しかし、本症例のように DCTN1 の変異を認めず典型的な Perry 症候群の臨床経過を呈した、前頭側頭型認知症パーキンソニズム(frontotemporal dementia with parkinsonism-17; FTDP-17)の剖検報告では、TDP-43 陽性封入体のみとせず 4 リピートタウの蓄積、つまりタウオパチーの所見をみとめ、MAPT (microtubule-associated protein tau)の変異が指摘されている(Omoto M, et al. Neurology. 2012)。DCTN1 変異がなく病理学的には異なる疾患でも、Perry 症候群様の臨床症状が起こる可能性があり、診断基準改定に際しては FTDP-17 の鑑別が重要であると考えられた。FTDP-17 も希な疾患であり、Perry 症候群、FTDP-17 とともに症例の蓄積と詳細な検討によって、診断基準に有用なより特徴的なバイオマーカー(臨床症状あるいは検査所見)を抽出できるかもしれない。

## 結論

Perry 症候群の診断に、FTDP-17 は重要な鑑別診断である。現時点では遺伝子診断以外の方法で鑑別するのは困難だが、症例の蓄積により診断に有用なバイオマーカーを見いだすことができる可能性がある。

## 研究成果の刊行に関する一覧表：

### 1. 論文発表

石川景一、服部信孝．指定難病最前線(volume9)ペリー症候群の現状とその対応、新薬と臨牀 65:383-387, 2016

## 研究成果による知的財産権の出願・取得状況：

なし

## 研究により得られた成果の今後の活用・提供：

Perry 症候群の診断に、FTDP-17 は重要な鑑別診断である。現時点では遺伝子診断以外の方法で鑑別するのは困難だが、症例の蓄積により診断に有用なバイオマーカーを見いだすことができる可能性がある。

