

Perry 病診断基準の確立

研究代表者 坪井 義夫 福岡大学医学部脳神経内科 教授

研究要旨 Perry病診断基準作成のため、国内、国外のPerry家系の調査を実施し、Mayo Clinicとの国際共同研究データおよび過去の家系報告の文献データを含めて遺伝子診断（DNTN1）が確定した87例の解析から国際診断基準の作成を行い英文誌に掲載した。新規の病理学的検討を加えて、重症度分類や診療ガイドラインの作成を継続する。

研究の目的：

Perry 症候群はパーキンソニズム、うつ、体重減少、中枢性低換気をきたす遺伝性疾患で、1975年にカナダのPerryにより報告された。その後複数の臨床的に類似した家系が報告された。2009年に共同研究グループにより DCTN1 が原因遺伝子として同定され、病理学的には中脳黒質を含んだ神経細胞内に TDP-43 蛋白凝集体がみられることが判明した。これまで 19 家系が報告され、臨床症状は同一家系内でも時に表現型や経過が異なることがある。また DCTN1 遺伝子変異を有し、進行性核上性麻痺類似の臨床症状を呈する症例が報告されるなど、表現の多様性が判明した。そんな中で国際診断基準作成の必要性が求められてきた。今回の研究により、臨床症状がオーバーラップする孤発性パーキンソン病や進行性核上性麻痺、多系統萎縮症などの類縁疾患の鑑別や遺伝子診断が必要な症例の抽出も可能となる。この疾患はうつ、体重減少、呼吸不全をきたすことがあり、脳神経内科のみならず広くこの疾患を啓蒙することで治療のタイミングを逸しないようにすることが重要である。したがって研究目的はこの疾患の重症度の策定を行い、診療ガイドラインの策定をめざす。

研究方法：

これまでの日本家系を含めた87例のPerry症候群患者の臨床症状から主要症候、指示的症候と遺伝子情報を合わせた診断基準が完成し、欧文誌に掲載した。この掲載により新たな家系の報告を促す可能性がある。今年度はすでにフォローしている家系調査（FUK-1、FUK-4、OMT、MZK）を継続し、日本の新規家系の発掘を行う。新規発症者についてパーキンソニズム、うつ、体重減少、中枢性低換気の4徴候やその他精神症状等の出現頻度、時期、死因や罹病期間、治療反応性を検討する。臨床症状は定量的評価を用い詳細に検討した。剖検例は中脳黒質、青斑核や腹側被蓋野の神経脱落や神経細胞内のTDP-43蛋

白凝集体の有無について検討する。

（倫理面への配慮）

研究実施時には、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研究を実施する。本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する。

研究結果：

これまでフォローしている家系調査（FUK-1、FUK-4、OMT、MZK）の自然歴調査を継続した。国内のPerry 症候群疑いの患者のスクリーニング検査を行ったが新規の DCTN1 遺伝子変異を有した患者は発見できなかった。経過を観察している2症例（FUK-1、OMT 家系）フォローの臨床評価を行った。OMT 家系から長期フォロー患者の剖検病理報告を行った。この中では従来知られている TDP-43 陽性封入体のほかにリン酸化タウの凝集がみられている。Perry 病とタウ病理との関連は今後の課題である。

考察：

国際臨床診断基準に照らし合わせて日本におけるPerry 病の疫学を詳細に検討した。

結論：

我々の提唱した国際診断基準を基礎にさらなる症例の蓄積と重症度と診療ガイドラインを確立することが必要である。

[参考文献]

Perry TL, et al. Arch Neurol. 1975
Farrer MJ, et al. Nat Genet. 2009
Wider C, et al. Parkinsonism Relat Disord. 2009
Caroppo P, et al. JAMA Neurol. 2014
Mishima T, et al. Perry Syndrome: A Distinctive Type of TDP-43 proteinopathy. 2017

研究危険情報：

なし

研究発表

- ・論文発表
別紙 4 研究成果の刊行に関する一覧表参照
- ・学会発表
なし

知的財産権の出願・取得状況：

- ・特許取得
なし
- ・実用新案登録
なし
- ・その他
なし

