

総括・分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業
Perry病診断基準の確立
(H28 - 難治等(難) - 一般 - 016)

平成28年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 坪井 義夫

平成29(2017)年 5月

総括・分担研究報告書目次

目 次	
I . 総括研究報告	
Perry病診断基準の確立 坪井義夫	----- 1
II . 分担研究報告	
1 . Perry病診断基準の確立 服部信孝	----- 3
2 . Perry病診断基準の確立 藤岡伸助	----- 4
3 . Perry病診断基準の確立 三嶋崇靖	----- 5
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 6

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総括・分担研究報告書

Perry 病診断基準の確立に関する研究
(H28 - 難治等(難) - 一般 - 016)

研究代表者 坪井 義夫 福岡大学医学部教授

研究要旨

Perry症候群の診断基準作成のために調査を継続している家系 (FUK-1、FUK-4、OMT、MZK) における臨床像の検討を行った。臨床症状、画像、生理検査、病理を詳細に検討し、臨床表現型の特徴を集約した。さらに症例集積のため、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的考察から、遺伝子診断 (*DNTN1*) が確定した87例の臨床症状を解析して、新たな診断基準の原案作成を行った。また、遺伝子診断 (*DNTN1*) を有しない類縁疾患の症例の臨床特徴の検討も行った。

研究成果の説明(坪井義夫)

研究の目的：

Perry症候群はパーキンソニズム、うつ、体重減少、中枢性低換気を呈する遺伝性疾患で、1975年にカナダから報告された (Perry TL, Arch Neurol. 1975)。2009年に我々のグループにより *DCTN1* が原因遺伝子として報告され (Farrer MJ, Nat Genet. 2009)、病理学的にはLewy小体はなく、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た (Wider C, Parkinsonism Relat Disord. 2009)。現在、世界で19家系が報告され、我々は新たな家系を報告し (Araki E, Mov Disord. 2014)、これを含め日本で5家系が存在する。Perry症候群の臨床特徴は発症年齢が48歳、罹患期間が5年で孤発性パーキンソン病より若年発症で経過が早い。体重は1年に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る。不眠、中途覚醒の頻度は多く、死亡原因は突然死や呼吸不全が多い。臨床経過は家系間で類似性が高いが、我々が報告した新たな家系は、これまでと比較し発症年齢が高く、進行も緩徐で、同一家系内でも表現型や経過が多様であった。近年、*DCTN1* 遺伝子変異を有し、進行性核上性麻痺の臨床症状を呈する家系が報告されたが (Caroppo P, JAMA Neurol. 2014)、この家系もPerry症候群の特徴から必ずしも逸脱していない。しかし、新たな家系の報告と共に、国際診断基準作成の必要性が求められている (Fujioka S, JAMA Neurol. 2014)。今回、我々は、本邦で作成した診断基準 (厚生労働省ホームページ) の改定を行い、臨床、病理、遺伝学疾患概念としてPerry症候群からPer

ry病への名称変更を提唱する。この研究により、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が可能となる。我々は日本のすべての家系にコンタクトが取れており、これまでの家系も含めデータベース作成を行い、詳細な臨床症状および自然経過について検討する。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。

研究結果の概要：

平成28年我々が調査を行った家系 (FUK-1、FUK-4、OMT、MZK) の自然歴調査を行い、4家系について臨床症状すなわち発症年齢、初発症状、臨床経過、治療反応性、神経画像所見、検査所見等を検討した。結果は既論文からのデータ抽出を合わせ、臨床特徴、補助検査の特徴、さらに臨床診断基準原案の作成までに至った。

研究の実施経過：

平成28年は家系調査を中心に行った。継続的に調査を行った家系 (FUK-1、FUK-4、OMT、MZK) の自然歴調査を行い、福岡大学神経内科および順天堂神経内科を中心に本邦の新規家系の検索を行った。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、出現時期、死因や罹病期間、治療反応性について検討した。臨床症状はさらに定量的評価法としてパーキンソン病の運動機能評価であるUPDRS、うつに関してHamilton Depression Rating Scale、Geriatric Depression Scale、Mini-Mental State Examination、長谷川式認知症検査や前頭葉機能検査（Frontal Assessment Battery）にて神経心理学的な検討を行い、自律神経機能検査としてMIBG心筋シンチグラフィ、Head-up Tilt test、CVR-R test、呼吸障害に関しては睡眠ポリグラフの評価を行った。神経画像所見としては頭部MRI、脳血流SPECT、DAT scanを行った。本年度新たに1例の剖検が行われ、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は検討中である。これらの結果を踏まえ、臨床診断基準原案の作成までに至った。

研究成果の刊行に関する一覧表：

The impact of early morning off in Parkinson's disease on patient quality of life and caregiver burden. / Onozawa R, Tsugawa J, **Tsuboi Y**, Fukae J, Mishima T, Fujioka S. Journal of Neurological Sciences 2016;364:1-5

Hospital-based study on emergency admission of patients with Parkinson's disease. / Fujioka S, Fukae J, Ogura H, Mishima T, Yanamoto S, Higuchi MA, Umemoto G, **Tsuboi Y**. eNeurologicalSci 2016;4:19-21

Cytoplasmic aggregates of dynactin in iPSC-derived tyrosine hydroxylase-positive neurons from a patient with Perry syndrome. / Mishima T, Ishikawa T, Imamura K, Kondo T, Koshihara Y, Takahashi R, Takahashi J, Watanabe A, Fujii N, **Tsuboi Y**, Inoue H. Parkinsonism Relat Disord. 2016;30:67-72.

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：

本研究で国際診断基準の作成を行うことにより、Perry症候群の診断率の向上および早期診断が可能となり、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診断率の向上および早期診断も可能となる。Perry症候群は、死亡原因として突然死や呼吸不全が多く、呼吸障害に対して確

立した治療法は存在しなかったが、2014年にMayo ClinicのグループからPerry症候群患者に横隔膜ペースメーカー植え込みを行った報告がなされた(Pretelt F, et al. J Neurol. 2014)。中枢性低換気を呈する本疾患において横隔膜ペースメーカーの適応は、人工呼吸器装着が回避できる可能性を生む画期的な治療法である。横隔膜ペースメーカーは、多系統萎縮症に対しても適応できる可能性があり、本邦での技術水準の向上が期待される。本研究により、本邦のPerry症候群患者の詳細な臨床像が明らかになることにより、中枢性低換気の出現頻度や出現時期を検出でき、横隔膜ペースメーカーの適応症例の抽出も可能となる。

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。

研究成果の説明(藤岡伸助)

研究の目的：

Perry症候群の診断基準の改定を行い、臨床、病理、遺伝学疾患概念としてPerry症候群からPerry病への名称変更を提唱する。この研究により、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が可能となる。

研究結果の概要：

既論文からのデータ（臨床特徴、補助検査の特徴）の抽出ならびに平成28年我々が調査を行った家系（FUK-1、FUK-4、OMT、MZK）の自然歴調査を行い、臨床診断基準原案の作成までに至った。

研究の実施経過：

Perry症候群として発表された論文から後方視的に必要情報を抽出するとともに、平成28年は家系調査を中心に行った。継続的に調査を行った家系（FUK-1、FUK-4、OMT、MZK）の自然歴調査を行い、福岡大学神経内科および順天堂神経内科を中心に本邦の新規家系の検索を行った。また本年度新たに1例の剖検が行われ、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は検討中である。これらの結果を踏まえ、臨床診断基準原案の作成までに至った。

研究成果の刊行に関する一覧表：

The impact of early morning off in Parkinson's disease on patient quality of life and caregiver burden. / Onozawa R, Tsugawa J, Tsuboi Y, Fukae J, Mishima T, **Fujioka S**. Journal of Neurological Sciences 2016;364:1-5

Hospital-based study on emergency admission of patients with Parkinson's disease. / **Fujioka S**, Fukae J, Ogura H, Mishima T, Yanamoto S, Higuchi MA, Umemoto G, Tsuboi Y. eNeurologicalSci 2016;4:19-21

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：

本研究で国際診断基準の作成を行うことにより、Perry症候群の診断率の向上および早期診断が可能となり、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診断率の向上および早期診断も可能となる。

研究の目的：

Perry 症候群の臨床病理学的解析を行い、国際診断基準の作成を行う。

研究結果の概要：

国内の家系調査により **Perry** 症候群の臨床症状について解析した。また、**Mayo Clinic** との国際共同研究により **TDP-43** とダイナクチンの病理学的特徴について検討し、睡眠障害に関する臨床病理学的解析も行った。**Mayo Clinic** を含む国際共同研究により、**Perry** 症候群の国際診断基準原案の作成を行った。

研究の実施経過：

本邦の家系 (**FUK-1**、**FUK-4**、**OMT**、**MZK**) の詳細な家系調査を行い、臨床症状について解析した。また、**Mayo Clinic** との国際共同研究により、**Perry** 症候群剖検脳における中枢神経内の **TDP-43** およびダイナクチンの細胞内封入体の分布について再評価した。また、睡眠障害のメカニズムを明らかにするため、**Perry** 症候群剖検脳におけるオレキシン神経の減少の有無について解析した。

研究成果の刊行に関する一覧表：

The impact of early morning off in Parkinson's disease on patient quality of life and caregiver burden. / Onozawa R, Tsugawa J, Tsuboi Y, Fukae J, **Mishima T**, Fujioka S. Journal of Neurological Sciences 2016;364:1-5

Hospital-based study on emergency admission of patients with Parkinson's disease. / Fujioka S, Fukae J, Ogura H, **Mishima T**, Yanamoto S, Higuchi MA, Umemoto G, Tsuboi Y. eNeurologicalSci 2016;4:19-21

Cytoplasmic aggregates of dynactin in iPSC-derived tyrosine hydroxylase-positive neurons from a patient with Perry syndrome. / **Mishima T**, Ishikawa T, Imamura K, Kondo T, Koshihara Y, Takahashi R, Takahashi J, Watanabe A, Fujii N, Tsuboi Y, Inoue H. Parkinsonism Relat Disord. 2016;30:67-72.

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：

TDP-43 とダイナクチンの病理学的特徴についての評価および睡眠障害に関する臨床病理学的解析を行った。それらについて論文作成を行い、現在、論文投稿中である。また、**Perry** 症候群の国際診断基準原案の作成を行った。国際診断基準の論文化により、**Perry** 症候群の診断の際に活用されると考える。

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表

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

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
Onozawa R, Tsugawa J, Tsuboi Y, Fukae J, Mishima T, Fujioka S.	The impact of early morning off in Parkinson's disease on patient quality of life and caregiver burden.	Journal of Neurological Sciences	364	1-5	2016
Fujioka S, Fukae J, Ogura H, Mishima T, Yanamoto S, Higuchi MA, Umemoto G, Tsuboi Y.	Hospital-based study on emergency admission of patients with Parkinson's disease.	Neurological Sciences	4	19-21	2016
Mishima T, Ishikawa T, Imamura K, Kondo T, Koshibayashi Y, Takahashi R, Takahashi J, Watanabe A, Fujii N, Tsuboi Y, Inoue H.	cytoplasmic aggregates of dynactin in iPSC-derived tyrosine hydroxylase-positive neurons from a patient with Perry syndrome.	Parkinsonism Relat Disord.	30	67-72	2016
石川恵一、服部信孝	ペリー症候群の現状とその対応	新薬と臨床	65	3	2016