

平成29年度 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29年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 坪井 義夫

平成30(2018)年 5月

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-----	3
研究代表者： 坪井義夫 福岡大学医学部神経内科学 教授	
II. 分担研究報告	
1. Perry 症候群のショウジョウバエモデルによる病態解明に関する検討-----	4
研究分担者： 服部 信孝 順天堂大学医学部神経学 教授	
2. Perry病診断基準の確立に関する研究 -----	5
分担研究者：藤岡伸助 福岡大学医学部神経内科学 助教	
3. Perry病診断基準の確立に関する研究 -----	6
分担研究者：三嶋崇靖 福岡大学医学部神経内科学 助教	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	7

## Perry 病診断基準の確立

研究代表者 坪井 義夫 福岡大学医学部教授

## 研究要旨

本研究の目的の一つであるPerry病診断基準作成のため、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い、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データを抽出した。その結果遺伝子診断 (DNTNI) が確定した87例の臨床症状を解析して、新たな診断基準の作成を行い英文誌に掲載した。今後さらに重症度分類、診療ガイドラインの作成を継続する。

## 代表研究者研究成果の説明(坪井義夫)

## 研究の目的：

Perry 症候群は常染色体優性遺伝の家族性パーキンソン病で、1975年にカナダの Perry らによりはじめて報告された。その後、もう一つのカナダ家系と、米国、英国、フランスから報告され、さらに我々は、2002年に本邦初のPerry症候群家系を報告した(FUK-1)(Tsuboi Y, et al. Neurology. 2002)。同年、トルコからの家系報告もあり、アジア圏にも存在する疾患であることが示された。その後も家系報告が続き、現在、19家系が報告されている。我々は、2014年に新たな1家系(OMT)を報告し(Araki E, et al. Mov Disord. 2014)、この家系を含め本邦では4家系が存在することが判明した。我々が報告した OMT 家系はこれまでの報告と比較して発症年齢が高く、進行も緩徐である。また、同一家系内でも表現型や経過が異なり、この疾患の臨床多様性を示した。2014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, et al. JAMA Neurol. 2014)、この家系が Perry 症候群の類縁疾患であるか非典型的な Perry 症候群であるかは、見解が分かれ(Fujioka S, et al. JAMA Neurol. 2014)、現在国際診断基準作成の必要性が求められている。Perry 症候群はパーキンソンニズム、うつ、体重減少、中枢性低換気の4徴候を基本症状とし、遺伝学的にはダイナクチン遺伝子変異を有する。病理学的にはTDP-43 pathologyを特徴とし、臨床、病理、遺伝学的に独立した疾患である。今回、我々は診断基準の作成、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。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症例の抽出も可能となり、類縁疾患の病態解明の一助ともなる。

## 研究結果の概要：

自験例および文献検索からPerry症候群発症者について、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、国際診断基準原案の作成を行った(論文1)。また病理学的検討、新規剖検が1例あり論文作成、掲載された(論文2, 3)。確定診断の付いた新規発症例の診察を行い、登録を行った。これまでの症例をもとにPerry病の病期分類、重症度分類の作成を目標としている。

## 研究の実施経過：

Perry症候群の診断基準の論文が英国神経学雑誌に掲載された。病理学的検討も論文化されさらに、新たなOMT家系の剖検例の報告、新規に発見された宮崎、北海道の家系に関しても論文作成中である。日本家系を含めた87例のPerry症候群患者の臨床データベースより、縦断解析ができる患者を抽出して重症度分類及び、診療ガイドライン作成を検討中である。

## 研究成果の刊行に関する一覧表：

Mishima T, Fujioka S, Tomiyama H, Yabe I, Kurisaki R, Fujii N, Neshige R, Ross OA, Farrer MJ, Dickson DW, Wszolek ZK, Hattori N, Tsuboi Y. Establishing diagnostic criteria for Perry syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018 May;89(5):482-487

Mishima T, Koga S, Lin WL, Kasanuki K, Castanedes-Casey M, Wszolek ZK, Oh SJ, Tsuboi Y, Dickson DW. Perry Syndrome: A Distinctive Type of TDP-43 Proteinopathy. J Neuropathol Exp Neurol. 2017;76:676-682.

Honda H, Sasagasako N, Shen C, Shijo M, Hamasaki H, Suzuki SO, Tsuboi Y, Fujii N, Iwaki T. DCTN1 F52L mutation case of Perry syndrome with progressive supranuclear palsy-like tauopathy. Parkinsonism Relat Disord. 2018 Feb 23

## 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：研究  
により得られた成果の今後の活用・提供：**

今回定められた国際診断基準の学会認定、及び啓蒙  
を行い、潜在患者の発見に努める。今後、発症者の自  
然歴調査、臨床症状はさらに定量的評価法を用い、神  
経画像所見をくわえ、本疾患の致死的合併症である  
呼吸不全を未然に予知し、治療法の確立を行うため  
に、重症後基準の作成、診療ガイドライン作成を行  
う。



### 研究要旨

本分担研究では、Perry 症候群の病態を解明するために、シナプスの機能や神経軸索輸送を可視化できる有用な実験動物としてショウジョウバエに着目し、病因変異導入系統を樹立した。この系統において、生存期間の短縮や運動機能低下が観察され、その Perry 症候群モデルとしての有用性を確認した。このハエ系統を疾患モデルとし、Perry 症候群でみられる DCTN1 変異により、シナプスにどのような異常が起こり、それが神経変性へとつながるかを解明するため、有芯小胞を指標とした逆行性軸索輸送およびシナプスの観察、ドーパミン神経の自発的分泌の測定、神経脱落の病理学的解析、神経化学的解析（モノアミン測定、加齢に伴う変化）などを組み合わせて多面的な解析を行った。さらに、これまで病態との関連性が不明であった TDP-43 の関与を遺伝学的に明らかにすることを目指した。その結果、疾患モデルハエでは軸索輸送が障害され、ドーパミンの輸送・分泌が阻害されていること、さらには内在性 TDP-43 を減少させることでその異常が改善されることを発見した。A. 研究目的 Perry 症候群は致死性の難病でありながら、その病態メカニズムが不明である。この原因解明と治療法開発を目的とする。

### 研究方法：

Perry 症候群のショウジョウバエモデルを作成し、その行動解析や分子学的解析を行った。Perry 症候群モデルとして、p150G50R を用い、これに TDP-43 遺伝子（ハエでは TBPH）を 1 コピー減らしたショウジョウバエを掛け合わせることで、Perry モデルで内在性 TDP-43 を減少させた新規モデルを作成した。これらの成虫を用い、生存期間、運動機能、脳内ドーパミン量、シナプスでのドーパミン分泌などの測定を行い、また、3 齢幼虫を解剖し、神経軸索内の有芯小胞の輸送やミトコンドリアの蓄積、神経終末部の肥大化の有無などを確認した。（倫理面への配慮）遺伝子組み換え実験については順天堂大学倫理委員会より承認を得、行った。

### 研究結果：

Perry 症候群モデルハエでは、ヒトでみられる寿命短縮や加齢による運動機能低下などが認められた。これに対し、Perry 症候群で蓄積が指摘されている TDP-43 を遺伝子組み換えにより減少させることでこれらの行動異常を改善させることができた（図 1）。さらに、分子学的にはドーパミントランスポーターである有芯小胞の軸索輸送が障害されていることを発見し、それが TDP-43 を減少させると改善することも確認した。

### 考察：

Perry 症候群の原因遺伝子であるダイナクチンは軸索輸送に関わっているという報告が他疾患ではなされているが、今回の研究から、Perry 症候群においても軸索輸送が障害されていること、さらには TDP-43 もこれに関連している可能性が示唆された。

### 結論：

今回の研究により、Perry 症候群のショウジョウバエモデルにおいて軸索輸送が障害されドーパミン輸送が阻害されている可能性があり、TDP-43 を減少させる事によりその改善が得られることがわかった。今後はさらなる TDP-43 の機能解明や、ヒトにおける応用を目指す。

### 健康危険情報

無。

### 研究発表：

別紙 4 研究成果の刊行に関する一覧表参照

### 研究成果による知的財産権の出願・取得状況：

なし



分担研究成果の説明(藤岡伸助)  
Perry 病診断基準の確立に関する研究

**研究目的**

ペリー症候群の国際臨床診断基準を作成すること、新規家系を発掘することを主の目標とする。

**研究方法**

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と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、画像、生理検査、病理を詳細に検討し、臨床表現型の特徴を解析した。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**

解析した20家系のうち遺伝学的診断を受けた87例の患者の臨床病型を評価したところ、表現型としてはパーキンソニズムが最も多く、次いで、うつ病/アパシー、呼吸器症状、体重減少がみられた。以上の所見から臨床診断基準を作成した。

**考察**

ペリー症候群では、世界では初めてとなる診断基準を国際共同研究のもと作成することができた。作成した国際診断基準を用い、Perry症候群と類似疾患を比較し、診断基準の精度を評価する必要がある。

**結論** ペリー症候群は独立した神経変性疾患の一つであり、非常に特徴的な臨床症状と病理所見を呈する。そのことから、ペリー症候群ではなく、ペリー病という疾患名に変更することを提唱する。

**健康危険情報**

特記事項なし

**研究発表**

別紙4 研究成果の刊行に関する一覧表参照

**知的財産権の出願・登録状況**

(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  
なし





分担研究成果の説明(三嶋崇靖)

Perry 病診断基準の確立に関する研究

**研究の目的：**

Perry 症候群は常染色体優性遺伝の神経変性疾患で、パーキンソニズム、うつ、体重減少、中枢性低換気をきたすことが特徴である。今回の研究で、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 Perry 病への名称変更を提唱する。

**研究結果の概要：**

家系調査により得られた所見を集約し、国内外の過去の家系報告については文献的レビューを行い、国際共同研究により国際診断基準を作成し、学術論文作成を行った。また、研究分担者の三嶋は、Mayo Clinic で臨床病理学的研究を行い、TDP-43 プロテノパチーである筋萎縮性側索硬化症や前頭側頭型認知症および DCTN1 遺伝子変異を伴う運動ニューロン病 (HMN7B) との比較検討により、TDP-43 プロテノパチーとしての病理学的概念を確立させた。また、Perry 症候群のマイネルト基底核におけるオレキシン染色性について検討し、Perry 症候群の睡眠障害とオレキシン障害との関連の可能性について報告した。

**研究の実施経過：**

国際共同研究により、国際診断基準を作成し、臨床、病理、遺伝学的疾患概念として Perry 病への名称変更を提唱した。現在、診療ガイドライン作成にむけ、レジストリー構築の準備を行っている。臨床病理学的検討は、Mayo Clinic で行ったが、現在、国内施設との共同研究を行い、体重減少の責任病巣についての検討を行う予定である。

主要な研究方法、手段等の経過を簡潔に記入すること。

**研究成果の刊行に関する一覧表：**

別紙 4 研究成果の刊行に関する一覧表参照

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：**

今回の国際診断基準の確立により、Perry 症候群の早期診断が可能となる。また、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症例の抽出も可能となり、類縁疾患の病態解明の一助ともなる。



## 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
服部信孝、三嶋崇靖、坪井義夫	Perry症候群	服部信孝	Frontiers in Parkinson disease	メディカルレビュー社		2018	28-31

## 雑誌

著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hosaka Y, Hattori N. et al.	onal Activities in a Drosophila Model of Perry Syndrome	<i>EbioMedicine</i>	21	218-227	2017
Mishima T, Fujioka S, Hattori N, Tsuboi Y, et al.	Establishing diagnostic criteria for Perry syndrome	<i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i>		In press	2017
Mishim T, Yoshio Tsuboi, et al	Reduced orexin immunoreactivity in Perry syndrome and multiple system atrophy	<i>Parkinsonism Relat Disord</i>	42	85-9	2017
Mishim T, Tsuboi Y, et al.	Perry syndrome: A distinctive type of TDP-43 proteinopathy	<i>J Neuropathol Exp Neurol</i>	76	676-82	2017
G Umemotoa, Y T	Dysphagia in Perry syndrome: Pharyngeal pressure in two cases	<i>Case Rep Neurol</i>	9	161-7	2017
Meng H, Hatta T, et al.	Loss of Parkinson's disease-associated protein CHCHD2 affects mitochondrial crista structure and destabilizes cytochrome c,	Loss of Parkinson's disease-associated protein CHCHD2 affects mitochondrial crista structure and destabilizes cytochrome c,	5	15500	2017
Suzuki K, Hattori N, et al.	Impact of sleep-related symptoms on clinical motor subtypes and disability in Parkinson's disease: a multicentre cross-sectional study	<i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i>	88 (1)	953-959	2017
Fujimori K, Hattori N, et al.	Escape from Pluripotency via Inhibition of TGF-beta/BMP and Activation of Wnt Signaling Accelerates Differentiation and Aging in hPSC Progeny Cells	<i>Stem Cell Reports</i>	9(5)	1675-1691	2017

## 学会発表

Hosaka Y, Imai Y, et al	Reduced TDP-43 expression improves axonal transport and synaptic activity in a Drosophila model of Perry syndrome.	World Congress of Neurology, Kyoto	Sept 20,	2017
-------------------------	--	------------------------------------	----------	------

