

総合研究報告書表紙

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

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

平成28年度～30年度 総合研究報告書

研究代表者 坪井 義夫

2019年 5月

総合研究報告書目次

目 次

I . 総合研究報告		
Perry病診断基準の確立に関する研究	-----	3
坪井 義夫 福岡大学医学部脳神経内科 教授		
II . 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	5

## 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** 本研究はPerry病の診断基準作成のため、国内の家系（FUK-1、FUK-4、OMT、MZK）における臨床像の検討を行い、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データを抽出した。その結果遺伝子診断（*DNTN1*）が確定した87例の臨床症状を解析して、新たな診断基準の作成を行い英文誌に掲載した。またこの期間に新たに得られた剖検例や過去の剖検の分析からこれまでにない病理学的特徴を明らかにした。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。

**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により初めて報告された（Perry TL, et al. Arch Neurol. 1975）。2009年に我々とMayo ClinicのグループによりDCTN1が原因遺伝子として同定された（Farrer MJ, et al. Nat Genet. 2009）。病理学的には黒質線条体ドパミン神経の変性と神経細胞内にTDP-43蛋白凝集体がみられる（Wider C, et al. Parkinsonism Relat Disord. 2009）ことが判明した。日本では5家系の存在が知られ、世界でも20家系あまりが報告されている。Perry 症候群の臨床特徴は発症年齢が48歳、罹患期間が5年と経過が早い。体重は半年単位で10kg以上の減少がみられる例が多く、比較的左右対称性の筋固縮、動作緩慢、姿勢反射障害がみられる。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、同一家系内でも時に表現型や経過が異なることがある。また非典型症状として垂直性眼球運動障害や強い自律神経障害がみられる症例も報告され、臨床症状の多様性が判明し（Fujioka S, et al. JAMA Neurol. 2014）、国際診断基準作成の必要性が求められている。

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との鑑別を容易にし、早期発見により呼吸不全による突然死を予防する。その後診療ガイドラインの策定をめざす。

**研究方法：**

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を作成する。この掲載により新たな家系の報告を促す可能性があり、福岡大学神経内科および順天堂脳神経内科で新規家系の発掘を行った。

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、治療反応性を検討し、臨床症状は定量的評価法として運動症状、神経心理学的評価、画像評価、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：**

現在日本でフォローしている5家系（FUK-1、FUK-4、OMT、MZK）における臨床像の検討および海外の17家系の報告からデータ抽出と合わせ、診断基準原案の作成を行い論文化した（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. 2017 Oct 31.）。福岡大学神経内科および順天堂脳神経内科を中心に本邦の新規家系のスクリーニング検査を行ったが、Perry病類似症例の中にDCTN1遺伝子変異は新たに発見できなかった。病理学的には過去の剖検脳の特徴をまとめ論文化した（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 2017;76:676-682.）。ここではダイナクチン複合体蛋白の免疫染色性が他のTDP-43プロテインパチーと異なることを示した。症例集積のため、Mayo Clinicとの国際共同研究の中から行ってきた。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が、その中

で OMT 家系から長期フォロー患者の剖検病理報告を行った (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 Jun)。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。この新知見はこの疾患にタウ病理が影響を及ぼす可能性があり、臨床的にも核上性眼球運動障害がみられる症例も多いことから病態的に他のタウ蓄積病と共有する可能性があり、今後の治療開発に示唆を与えるものである。

#### **考察：**

本研究では Perry 病の診断基準作成と臨床および神経学的に、新たな知見を創出してきた。今疾患の研究が日本中心に進んでいることも国際的に評価されている。治療法の確立はいまだなされていないが、問題となる呼吸不全による突然死を防ぐ意味では早期診断の有用性や重症度分類、診療ガイドラインの作成を継続することが望まれる。

#### **結論：**

Perry 症候群の診断基準作成から今疾患が臨床、病理、遺伝学的に独立した Perry 病と呼びにふさわしい疾患概念であることを示すことができた研究となった。

#### **[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  
Fujioka S, et al. JAMA Neurol. 2014)

#### **研究危険情報：**

特になし

#### **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



## 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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<b>Mishima T,</b> <b>Fujioka S,</b> Kurisaki R, Yanamoto S, Higuchi MA, Tsugawa J, Fukae J, Neshige R, <b>Tsuboi Y.</b>	Impulse control disorders and punding in Perry syndrome.	Parkinsonism Relat Disord.	21(11)	1381-2	2015
<b>坪井義夫</b>	Depression in Perry Syndrome.	3 <sup>rd</sup> Novartis PD Symposium Proceeding	12		2015
Onozawa R, Tsugawa J, <b>Tsuboi Y,</b> Fukae J, <b>Mishima T,</b> <b>Fujioka S.</b>	The impact of early morning off in Parkinson's disease on patient quality of life and car egiver burden.	Journal of Neurological Sciences	364	1-5	2016
<b>Fujioka S,</b> Fukae J, Ogura H, <b>Mishima T,</b> Yanamoto S, Higuchi M, Umemoto G, <b>Tsuboi Y.</b>	Hospital-based study on emer gency admission of patients with Parkinson's disease.	NeurologicalSci	4	19-21	2016
<b>Mishima T,</b> Ishikawa T, Imamura K, Kondo T, Koshiba Y, Takahashi R, Takahashi J, Watanabe A, Fujii N, <b>Tsuboi Y,</b> Inoue H.	Cytoplasmic aggregates of dy nactin in iPSC-derived tyrosin e hydroxylase-positive neurons from a patient with Perry sy ndrome.	Parkinsonism Relat Disord.	30	67-72	2016

石川恵一、 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	3	2016
Hosaka Y Inoshita T Shiba-Fukushima K Cui C Arano T Imai Y Hattori N.	Reduced TDP-43 Expression Improves Neuronal Activities in a Drosophila Model of Perry Syndrome	<i>EbioMedicine</i>	21	218-227	2017
<b>Mishima T,</b> <b>Fujioka S,</b> Tomiyama H, Yabe I, Kurisaki R, Fujii N, Neshige R, Ross OA, Farrer MJ, Dickson DW, Wszolek ZK, <b>Hattori N, Tsuboi Y</b>	Establishing diagnostic criteria for Perry syndrome	J Neurol Neurosurg Psychiatry	89	482-487	2018
<b>Takayasu Mishim</b> , Koji Kasanuki, Shunsuke Koga, Monica Castanedes- Casey, Zbigniew K. Wszolek, <b>Yoshio Tsuboi,</b> Dennis W. Dickson, et al	Reduced orexin immunoreactivity in Perry syndrome and multiple system atrophy	Parkinsonism Related Disord	42	85-9	2017
<b>Mishim T,</b> Koga S, Lin WL, Kasanuki K, Castanedes-Casey M, Wszolek ZK, Oh SJ, <b>Tsuboi Y,</b> Dickson DW.	Perry syndrome: A distinctive type of TDP-43 proteinopathy	J Neuropathol Exp Neurol	76	676-82	2017
George Umemoto, Yoshio Tsuboi, Hirokazu Furuya, Takayasu Mishima, Shinsuke Fujioka, Naoki Fujii, Hajime Arahata, Miwa Sugahara, Mitsuaki Sakaie	Dysphagia in Perry syndrome: Pharyngeal pressure in two cases	Case Rep Neurol	9	161-7	2017
Meng H, Yamashita C, Shiba-Fukushima K, Inoshita T, Funayama M, Sato S, Hatta T, Natsume T, Umitsu M, Takagi J, Imai Y, <b>Hattori N.</b>	Loss of Parkinson's disease- associated protein CHCHD2 affects mitochondrial cristae structure and destabilizes cytochrome c,	Nat Commun	5	15500	2017

Suzuki K, Okuma Y, Uchiyama T, Miyamoto M, Sakakibara R, Shimo Y, <b>Hattori N</b> , Kuwabara S, Yamamoto T, Kaji Y, Hirano S, Kadowaki T, Hirata K; Kanto NMPD investigators	Impact of sleep-related symptoms on clinical motor subtypes and disability in Parkinson's disease: a multicentre cross-sectional study	J Neurol Neurosurg Psychiatry	88 ( 11 )	953-959	2017
Fujimori K, Matsumoto T, Kisa F, <b>Hattori N</b> , Okano H, Akamatsu W	Escape from Pluripotency via Inhibition of TGF-beta/BMP and Activation of Wnt Signaling Accelerates Differentiation and Aging in hPSC Progeny Cells	Stem Cell Reports	9(5)	1675-1691	2017
三嶋崇靖, 坪井義夫ほか	Perry症候群におけるマイネルト基底核のオレキシン染色性の低下 .	第11回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres . プログラム抄録集 .		pp 69.	2017
<b>Mishima T</b> , Deshimaru M, Watanabe T, Kubota K, Kinoshita-Kawada M, Yuasa-Kawada J, Takasaki K, Uehara Y, Jinno S, Iwasaki K, <b>Tsuboi Y</b> .	Behavioral defects in a DCTN1 <sup>G71A</sup> transgenic mouse model of Perry syndrome.	Neurosci Lett	19;666	98-103	2017
<b>Mishima T</b> , Koga S, Lin WL, Kasanuki K, Castanedes-Casey M, Wszolek ZK, Oh SJ, <b>Tsuboi Y</b> , Dickson DW.	A Distinctive Type of TDP-43 Proteinopathy.	J Neuropathol Exp Neurol.	76	676-682.	2017
Ishikawa KI, Saiki S, Furuya N, Imamichi Y, Tsuboi Y, <b>Hattori N</b> .	p150glued deficiency impairs effective fusion between autophagosomes and lysosomes due to their redistribution to the cell periphery.	Neurosci Lett.	690	181-187	2018
<b>Mishima T</b> , <b>Fujioka S</b> , Fukae J, Yuasa-Kawada J, <b>Tsuboi Y</b>	Modeling Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonian Syndromes Using Induced Pluripotent Stem Cells.	Int J Mol Sci.	19	3870	2018
<b>Mishima T</b> , <b>Fujioka S</b> , Tomiyama H, Yabe I, Kurisaki R, Fujii N, Neshige R, Ross OA, Farrer MJ, Dickson DW, Wszolek ZK, <b>Hattori N</b> , <b>Tsuboi Y</b> .	Establishing diagnostic criteria for Perry syndrome.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	89	482-487	2018



Honda H, Sasagasako N, Shen C, Shijo M, Hamasaki H, Suzuki SO, <b>Tsuboi Y</b> , Fujii N, Iwaki T.	DCTN1 F52L mutation case of Perry syndrome with progressive supranuclear palsy-like tauopathy.	Parkinsonism Relat Dis			2018 Jun
--	--	------------------------	--	--	----------

学会発表

発表者氏名	発表タイトル名	学会名	発表日
Hosaka Y, Inoshita T, Cui C, Arano T, Shiba K, Imai Y	Reduced TDP-43 expression improves axonal transport and synaptic activity in a Drosophila model of Perry syndrome.	World Congress of Neurology, Kyoto	Sep 20, 2017
Daisuke T, Masashi T, Taku H, Nobutaka H	Glial three repeat tau accumulation in progressive supranuclear palsy.	International Congress of Neuropathology, Tokyo,	Sep 24, 2018
Daisuke T, Taku H, Koji K, Ayami O, Masaaki H, Shigeki A, Notutaka H	Neuromelanin Imaging and Midbrain Volumetry In Progressive Supranuclear Palsy and Parkinson's disease.	International congress of Parkinson's disease and movement disorders, HongKong	Oct 6, 2018.
三嶋崇靖、藤岡伸助、富山弘幸、矢部一郎、栗崎玲一、藤井直樹、音成龍司、Ross OA、Farrer MJ、Dickson DW、Wszolek ZK、服部信孝、坪井義夫	Perry症候群国際診断基準の確立	第59回日本神経学会、札幌	5月23日、2018.
三嶋崇靖、弟子丸眞実、渡辺拓也、窪田香織、河田真理子、河田純一、高崎浩太郎、上原吉就、神野尚三、岩崎克典、坪井義夫	DCTN1 G71A変異Perry症候群トランスジェニックマウスにおける行動障害	第12回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres、京都	7月5日、2018.
Takayasu Mishima, Fujioka S, Tomiyama H, Yabe I, Kurisaki R, Fujii N, Neshige R, Ross OA, Farrer MJ, Dickson DW, Wszolek ZK, Hattori N, Tsuboi Y.	Proposal of international diagnostic criteria and a new disease concept.	International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Hong Kong,	October 6, 2018

その他  
該当なし