

Perry症候群の検討
研究分担者：坪井 義夫
福岡大学医学部・教授

研究要旨 Perry 症候群（Perry 病）診断基準作成後に新たな症例集積を行い、本邦の新たな2家系やMIBG心筋シンチグラフィのPerry病での意義について報告した。また、気管切開を伴う侵襲的人工呼吸器（TIV）導入による長期生存例（5年以上）を確認し、未発症者を含めた遺伝カウンセリングを行い、未発症者のフォローも行った。さらにPerry症候群からPerry病への名称変更および診断基準について神経学会の承認を得た。海外からは、Perry病症例の報告の増加やDCTN1バリエーションを有する多様な表現型を呈する症例の報告が散見され、Mayo Clinicなどと国際共同研究を行い、Perry病の疾患概念の拡大や国際診断基準の改訂を目指す。

A. 研究目的

Perry 症候群（Perry 病）はパーキンソニズム、うつ・アパシー、体重減少、中枢性呼吸障害（低換気）をきたす常染色体顕性（優性）遺伝性疾患で、1975年にカナダのPerryにより報告された。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、同年に病理学的には中脳黒質を含んだ脳幹、基底核を中心に神経細胞内にTDP-43蛋白凝集体がみられることが判明した。これまで世界で20を超える家系が報告され、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判明し、これらを踏まえて2018年に我々が策定した国際診断基準作成によりこの疾患はうつ・アパシー、原因不明の体重減少、中枢性呼吸障害をきたすパーキンソン症候群であることが明らかになった。本研究では、疾患の重症度の策定や国際診断基準の妥当性の検証および診療ガイドラインの策定を目指す。

B. 研究方法

本邦での家系調査を行い、臨床症状や病理

学的解析を行った。海外症例については、論文のレビューを行った。

（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。

C. 研究結果

過去の症例あるいは新規に発見された症例の検討から多くの患者でMIBG心筋シンチグラフィの検査値異常がみられたことが判明し、この疾患の特徴であることが判明した。また同論文の中で新規の2家系：宮崎（MYZ）、北海道（HKD）家系の報告を行った。長期経過および長期生存例についても明らかになり、福岡1家系（FUK-1）の2症例で気管切開を伴う侵襲的人工呼吸器（TIV）導入による長期生存例（5年以上）を確認した。既報告家系内の新規発症者を確認し、遺伝カウンセリングを実施し、未発症者のフォローも行った。また、海外の症例については、

DCTN1 バリエントを有しパーキンソニズムを来す症例や DCTN1 遺伝子変異によるパーキンソニズムと運動ニューロン障害を合併する新たな表現型を確認した。

D. 考察

Perry 症候群から Perry 病への名称変更および診断基準について神経学会の承認を得た。国際診断基準の改定、Perry 病疾患概念の拡大が必要と考えられ、本邦の症例や海外症例の解析を行い、診断基準の改定に向けて検討に入っている。疾患の啓蒙を行い、新たな家系の発見につなげる活動も継続する。

E. 結論

来年度、Mayo Clinic などと国際共同研究を継続し、Perry 病国際会議を行い、Perry 病国際診断基準改定を目指す。

[参考文献]

Perry TL, et al. Arch Neurol. 1975

Tsuboi Y, et al. Neurology. 2002

Farrer MJ, et al. Nat Genet. 2009

Wider C, et al. Parkinsonism Relat Disord. 2009

Mishima T, et al. J Neuropathol Exp Neurol. 2017

Mishima T, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018

Zhang j, et al. Neurol Sci. 2021

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2020/4/1~2023/3/31 発表)

1. 論文発表

1. Tsuboi Y, Mishima T, Fujioka S. Perry Disease: Concept of a New Disease and Clinical Diagnostic Criteria. J Mov Disord. 14 (1) : 1-9;2021.

2. Mishima T, Fujioka S, Nishioka K, Li Y, Sato K, Houzen H, Yabe I, Shiomi K, Eriguchi M,

Hara H, Hattori N, Tsuboi Y. Meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Perry disease. Parkinsonism and Related Disorders,2021;83:49-53

3. Deshimaru M, Kinoshita-Kawada M, Kubota K, Watanabe T, Tanaka Y, Hirano S, Ishidate F, Hiramoto M, Ishikawa M, Uehara Y, Okano H, Hirose S, Fujioka S, Iwasaki K, Yuasa-Kawada J, Mishima T, Tsuboi Y. Int J Mol Sci. 22 (8): 3985, 2021.

4. Deshimaru M, Mishima T, Watanabe T, Kubota K, Hosoi M, Kinoshita-Kawada M, Yuasa-Kawada J, Ikeda M, Mori M, Murata Y, Abe T, Enjoji M, Kiyonari H, Kodama S, Fujioka S, Iwasaki K, Tsuboi Y. Neurosci Lett. 764: 136234, 2021.

2. 学会発表

1. DCTN1 G71A 変異 Perry 病ノックインマウスにおける黒質・線条体の tyrosine hydroxylase 染色性低下

三嶋崇靖、藤岡伸助、坪井義夫

第 14 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres

2. Behavioral defects in a Dctn1 G71A knock-in mouse model of Perry disease

三嶋崇靖、弟子丸眞実、池田茉偉子、河田真理子、河田純一、藤岡伸助、窪田香織、渡辺拓也、清成寛、岩崎克典、坪井義夫

第 15 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres

3. Dynactin 1 binds to TDP-43 and regulates its aggregation

三嶋崇靖、弟子丸眞実、河田真理子、窪田香織、渡辺拓也、田中泰生、平野才人、石館文善、平本正輝、石川充、上原吉就、岡野栄之、廣瀬伸一、藤岡伸助、岩崎克典、河田純一、坪井義夫

第 63 回日本神経学会学術大会

H. 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