

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 20 現在

機関番号：37111  
 研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2010～2012  
 課題番号：22590947  
 研究課題名（和文） パーキンソン病関連遺伝子 DCTN1 の機能解析  
 研究課題名（英文） Functional analysis of DCTN1 as a Parkinson disease related gene  
 研究代表者  
 坪井 義夫（TSUBOI YOSHIO）  
 福岡大学・医学部・教授  
 研究者番号：90291822

### 研究成果の概要（和文）：

Perry 症候群は常染色体優性遺伝でパーキンソニズム，うつ，体重減少，低換気をきたす予後不良の疾患である。私どもは 2002 年に本邦最初の家系報告をおこなった。2009 年に原因遺伝子として DCTN1 遺伝子が同定され、病理学的に TDP-43 蛋白の凝集がみられ、従来の Lewy 小体パーキンソン病とは異なる病態で発症すると考えられる。稀な疾患ではあるが新たな家系が次々に発見されている。この研究の目的は、新たな家系の発見、臨床症候の特徴から診断基準の作成、さらに DCTN1 の機能解析とその病態の解明である。現在本邦に 4 家系のどう症候群が存在し、その臨床病理学的特徴を明らかにした。また変異遺伝子導入した培養細胞において、DCTN1 発現蛋白の細胞内凝集がみられ、in vivo の病態を再現した。今後細胞死のメカニズムと進行抑制の薬物探索が必要となる。

### 研究成果の概要（英文）：

Perry syndrome is characterized by autosomal dominant parkinsonism with mental depression, weight loss and central hypoventilation. It has been thought to be rare disorder, however, after our first report from Japan in 2002, newly discovered families with this syndrome has been discovered throughout the world. DCTN1 gene is identified as a causative gene for Perry syndrome in 2009. Our purpose is to characterize this syndrome clinically and pathologically, in addition, to analyze function and pathogenesis of DCTN1 as a Parkinson disease related gene.

### 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2011 年度	600,000	180,000	780,000
2012 年度	600,000	180,000	780,000
総計	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：臨床神経学、パーキンソン病、運動障害疾患、プリオン病

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：家族制パーキンソン病・ダイナクチン・Perry 症候群・TDP-43

### 1. 研究開始当初の背景

Perry 症候群はパーキンソニズム、うつ、体重減少、低換気をきたし、進行の速い予後不良の遺伝性疾患である。2002 年に初めて本邦にその存在が明らかにされ (FUK-1 家系: Tsuboi et al. Neurology 2002)、2009 年に我々と Mayo Clinic の共同研究で DCTN1 遺伝子内に変異が発見された (Farrer et al. Nat Genet 2009)。さらに病理学的に Lewy 小体は認めず、TDP-43 蛋白凝集が認められ、報告した (Wider C, et al. Parkinsonism Relat Disord. 2009)。

### 2. 研究の目的

本邦で FUK-1 以外にも Perry 症候群 3 家系が発見された。臨床症状検査所見も含めて、本疾患の臨床徳著をまとめ、診断基準の作成を行い、さらに原因遺伝子である DCTN1 の機能解析、病態の解明が本研究の目的である。

### 3. 研究の方法

発症者の神経学的診察 (発症年齢、初発症状、臨床経過、治療反応性など) 及び、臨床検査所見 (神経画像所見、検査所見) の収集を行った。具体的評価は、パーキンソン病の運動機能評価である UPDRS、うつに関しては Hamilton Depression Rating Scale, Geriatric Depression Scale、神経心理検査として長谷川式認知症検査や前頭葉機能検査 (Frontal Assessment Battery)、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 Polysomnography の評価を行った。神経画像所見としては頭部 MRI、脳血流 SPECT を行った。

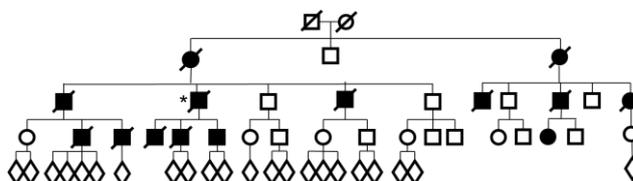
基礎実験としては HeLa 細胞におけるダイナクチンの野生株及び変異株の導入細胞作成を行い、導入細胞の形態学的検討をおこなった。免疫染色にて凝集体の構成を確認する

実験を行った。

### 4. 研究成果

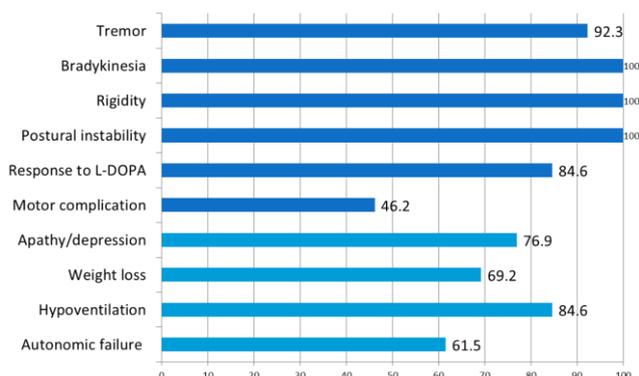
(1) 疫学的には本邦の同疾患家系は 4 家系 (FUK-1、FUK-4、OMT、MZK) で、このうち FUK-1 家系は 30 人の家族で 14 人の発症者、10 名の発症リスク家族の存在が明らかになった (図 1)。

図 1.FUK-1 家系図



本邦全体では 4 家系、24 人の発症者が存在し、臨床詳細が確認できた 14 例で、臨床特徴をまとめると、平均発症年齢 49 歳 (範囲: 35-70 歳)、平均罹病期間が 5.7 年 (範囲 2-14 年) で、孤発性パーキンソン病より若年発症で経過が速い。L-DOPA 治療効果よく、早期の運動合併症が見られる。体重は 1~2 年以内に 10kg 以上の減少が 8 例にみられ、左右対称性の筋固縮、動作緩慢、姿勢反射障害が特徴であった。睡眠障害として不眠、中途覚醒は多くみられ、精神症状としては衝動性制御障害もみられた (図 2)。

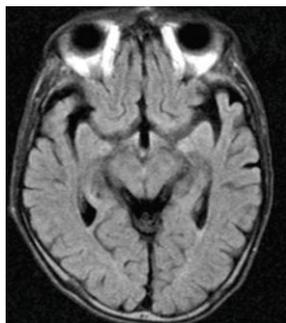
図 2.本邦 Perry 症候群の臨床症状



頭部 MRI は前頭萎縮を示すことがあり (図 3)、脳血流 SPECT 検査では検査した全例に前

頭葉血流低下がみられた。

図 3. Perry 症候群の頭部 MRI



肺活量、胸部 CT などの異常はなく、夜間に呼吸不全に陥る症例が多く、夜間睡眠ポリグラフでは検査施行 6 例全例に中枢性の呼吸異常が認められた。死因は突然死あるいは呼吸不全が 5 例と最も多く、肺炎等の合併症や自殺が主な死亡原因であった。

(2) 診断基準の草案として主要徴候 a. 左右対称性の L-DOPA 反応性パーキンソン症候群、b. 無気力あるいはうつ病の合併、c. 睡眠障害、d. 体重減少の 4 項目で、支持症候として、a. 家族歴、b. 進行の早いパーキンソン症候 c. 50 歳未満の発症、d. 夜間の呼吸困難あるいは無呼吸の存在、e. 日中の過眠、f. 自殺企図、g. 自律神経障害 h. 睡眠ポリグラフにおける中枢性低換気及び睡眠ステージ 3、4、REM 睡眠潜時の著しい低下とした。(投稿準備中)。

(3) HeLa 細胞におけるダイナクチンの野生株及び変異株の導入細胞実験では、作成を行い、細胞質に凝集塊を確認した。ダイナクチン WT では凝集体は観察されなかったが、変異型(G59S、G71R)では細胞質内に凝集体形成がみられた。このように以上凝集を示す点で loss of function の病態が疑わしい。電子顕微鏡上ではライソゾームの細胞内局在と、ミトコンドリアの蓄積がみられた。細胞死はアポトーシスにより誘導されることも確認された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 7 件) うち査読付論文 計 (3) 件

① Omoto M, Suzuki S, Ikeuchi T, Ishihara T, Kobayashi T, Tsuboi Y, Ogasawara J, Koga M, Kawai M, Iwaki T, Kanda T.

Autosomal dominant tauopathy with parkinsonism and central hypoventilation. *Neurology*、査読有、78 巻、2012、762-764

② 坪井義夫

Perry 症候群—始まりは一人の患者から *Medical Science Digest*、査読無、38、2012、2-4

③ Ohshima S, Tsuboi Y, Yamamoto A, Kawakami M, Farrer MJ, Kira J, Shii H.

Autonomic failures in Perry syndrome with DCTN1 mutation *Parkinsonism and Related Disorders*、査読有、16 巻、2010、612-614

④ 坪井義夫、山田達夫

Perry 症候群 *MDSJ Letters*、査読無、3 巻、2010、2-6

⑤ 坪井義夫

臨床医のための神経病理 Perry 症候群 *Clinical Neuroscience*、査読無、28、2010、366-367

⑥ 坪井義夫

神経情報伝達と疾患 Dynactin 変異と Perry 症候群 モータータンパクと神経変性、*実験医学*、査読無、28、2010、746-768

⑦ Wider C, Dachsel JC, Farrer MJ, Dickson DW, Tsuboi Y, Wszolek ZK

Elucidating the genetics and pathology of Perry syndrome. J Neurol Sci. 、査読有、289 巻、2010、149-154

[学会発表] (計 4 件)

① Yoshio Tsuboi

Japanese families with Perry syndrome: clinico-genetical aspects.

Mayo Clinic Department of Neuroscience 8500 Seminar Series. Genetic form of Parkinson's Disease Mayo Clinic Jacksonville, Florida, USA  
2013 年 3 月 22 日

② Yoshio Tsuboi

Genetic form of Parkinson's Disease Perry syndrome in Japan

Seminar for Neurologic Disorders in Osaka. New Hankyu Hotel, Osaka 2013 年 2 月 16 日

③ Tsuboi Y, Mishima T, Inoue H, Neshige R, Yamada T.

Reevaluation of a Japanese family with Perry syndrome

The 63th American Academy of Neurology  
2011.4.19 Honolulu, Hawaii

④ Yoshio Tsuboi

Perry syndrome in Japan.

International symposium on motor neuron disease and Perry syndrome in Tokyo. 2011.2.22  
Arcadia Tokyo

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：

出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]  
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

坪井 義夫 (TSUBOI YOSHIO)  
福岡大学・医学部・教授  
研究者番号：90291822

(2) 研究分担者

山田 達夫 (YAMADA TATSUO)  
福岡大学・医学部・教授  
研究者番号：50142211  
(H22～H23.9.30 まで)

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：