

症例 5. 発端者の長姉 (II-2)

49 歳時、痴呆・歩行障害・尿失禁を呈し、正常圧水頭症の診断でシャント術を受けたが、症状は改善せず、むしろ徐々に進行。55 歳で死亡した。

以上 5 例の表現型を、表 1 にまとめる。

〔方法〕II-7 と II-11 の剖検例については、新たに抗プリオン蛋白抗体 (3F4) 免疫染色により、不溶性プリオン沈着のパターンを解析した。また、II-5、II-7、II-11 の DNA を一カ所にまとめ、プリオン遺伝子変異の検出を再度試みた。

〔倫理面への配慮〕II-7、II-11、II-5 の遺伝子診断は、全て家族からの同意のもとに行った。

〔結果〕

1. 抗プリオン蛋白抗体免疫染色

抗プリオン抗体免疫染色では、大脳皮質には、非常に弱いシナプス型沈着を認めるのみであった。一方、基底核には、より大きなプリオン沈着を認めた。最も粗大な顆粒状沈着を認めたのは小脳皮質及び、顆粒細胞層であった (図 6, 9)。顆粒状の沈着は、Purkinje 細胞樹状突起にも多く認められた。

2. プリオン遺伝子解析

II-11 については、剖検直後の解析結果が残されており、今回再検討で、5ORI を支持する所見であったことが判明した。しかし、遺伝子配列上読めていない部位も多く、再検が必要と考えられた。

II-5 については、II-11 の結果を受け、再度 ORI をはさむかたちでのプライマーを用い、再度検査したところ、5ORI であることが確認された (図 10)。

II-13 については、5ORI に加え、7ORI の二つのクローンが検出された。これは、プライマーを変えて PCR を行っても同様であった。別の施設で再検を試みたが、バンドがスメアをなし、クローンの検出はできなかった。

〔考察〕

本例は、これまで家族性 CJD と、緩徐進行性痴呆のふたつの病型が、一つの家系に重なっているとみなされてきた家系である。プリオン遺伝子検索は、II-5、II-13 ではうまくいかず、II-11 ではじめて 5ORI であることが、確認できた。DNA の抽出先は、II-11 は脳であり、II-5 と II-13 はリンパ球である。この家系の 5ORI は、分裂細胞であるリンパ球では、不安定である可能性があり、PCR がかかりにくかった可能性がある。

本例を 5ORI 家族性 CJD ととらえた時、世界でこれまで二家系が報告されている (表 2)。家系 A(1) は、発症年齢は 20 台から 40 台。経過は、遺伝子検索が出来なかった 1 例を除き、全て緩徐進行性の経過で、ミオクローヌスと脳波上の PSD を欠いている。剖検では典型的 CJD の所見を認めた。一方、9 ヶ月で死亡した 1 例は、臨床記載に乏しく、病理所見も局所性海綿状変化のみで、抗プリオン抗体免疫染色での確認がされていない。一方、家系 B は、発症は 31 歳と 45 歳の父・息子例で、経過はいずれも長く、息子のみミオクローヌスを認めたが、PSD の記載はなく、病理学的には典型的 CJD の病理と記載されているが、詳細が分からない(4)。

5ORI の A 家系に、小脳に Kuru 様の沈着が記載されている。この小脳への粗大顆粒状沈着は、ORI 症例の特徴とされている(5)。

5ORI 家系とした時、小脳の病理像は特徴的である。ただ、白質病変の解釈が問題となる。ORI については、2ORI (6) 症例で、白質病変が記載されている。本家系では、発端者にやはり白質変性を認めており、今後注意深い、経過の観察が必要と思われる。

発端者に認められた、5ORI と 7ORI の共存は、somatic mosaicism の可能性が強く、分裂細胞であるリンパ球から DNA がとられたことが、このことにも影響を与えている可能性がある。プライマーを変えても結

果は変わらず、PCR アーチファクトと必ずしも断定できないと考えられる。非分裂臓器である、脳でどうであるかが、最終的に重要と考えられる。

現在、上記3例のDNAについて、さらに検討を加えるだけでなく、発端者の遺伝子解析については、家族の同意のもと、リンパ球よりDNAを取り直し、さらに別施設での所見の再現性の確認中である。

〔結論〕50RIを家系内3人に認めた家族性CJDの一家系を報告した。発現型は典型的CJDと緩徐進行性痴呆の二つの型をとった。最も進行の緩徐な一例で、70RIのクローンも得られ、体細胞分裂時に挿入の増加がおこる可能性が考えられたが、さらに検討が必要と考えられた。

〔参考文献〕

- 1) Cochran EJ, Bennett DA, Cervenakova L, et al. Familial Creutzfeldt-Jakob disease with a five-repeat octapeptide insert mutation. *Neurology* 47(3):727-33, 1996
- 2) 高津成美, 神宝友行, 井上聖啓, 萬年徹, 豊倉康夫, 松谷章二. 広範な白質変化を伴う Creutzfeldt-Jakob 病. *神経内科* 9:365-73, 1978
- 3) 大迫正行, 藤岡俊樹, 若田宣雄, 木下真男, 原正道. 兄弟発症した Creutzfeldt-Jakob 病の一例. *臨床神経* 33:1214, 1993
- 4) Goldfarb LG, Brown P, McCombie WR, et al. Transmissible familial Creutzfeldt-Jakob disease associated with five, seven, and eight extra octapeptide coding repeats in the PRNP gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88(23):10926-30, 1991
- 5) Vital C, Gray F, Vital A, et al. Prion encephalopathy with insertion of octapeptide repeats: the number of repeats determines the type of cerebellar deposits. *Neuropathol Appl Neurobiol* 24(2):125-30, 1998
- 6) van Harten B, van Gool WA, Van Langen IM, Deekman JM, Meijerink PH, Weinstein HC. A new mutation in the prion protein gene: a patient with dementia and white matter changes. *Neurology* 55(7):1055-7, 2000

研究発表

1. 論文発表

- 1) Yokota O, Terada S, Ishizu H, Nakashima H, Kugo A, Tsuchiya K, Ikeda K, Hayabara T, Saito Y, Murayama S, Ueda K, Chelcer F, Kuroda S: Increased expression of neuronal cyclooxygenase-2 in the hippocampus in amyotrophic lateral sclerosis both with and without dementia. *Acta Neuropath (Berl)* 107: 399-405, 2004
- 2) Saito Y, Ruberu NN, Harada M, Arai T, Sawabe M, Nukina N, Murayama S: In-situ detection of apolipoprotein E e4 in archival human brain. *Neuroreport* 15: 1113-1115, 2004
- 3) Ruberu NN, Saito Y, Honma N, Sawabe M, Yamanouchi H Murayama S: Granulomatous meningitis as a late complication of iodized oil myelography. *Neuropathology* 24: 144-148, 2004
- 4) Saito Y, Suzuki K, Huelette C, Murayama S: Aberrant phosphorylation of alpha-synuclein in human Niemann-Pick type C1 disease. *J Neuropath Exp Neurol* 63: 323-328, 2004
- 5) Kazama H, Ruberu NN, Murayama S, Saito Y, Nakahara K, Kanemaru K, Nagura H, Arai T, Sawabe M, Yamanouchi H, Orimo H, Hosoi T: Association of estrogen receptor alpha-gene polymorphisms with neurofibrillary tangles. *Dement Geriatr Cogn Diso* 18(2):145-150, 2004
- 6) Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, Arai T, Kazama H, Hosoi T, Yamanouchi H Murayama S: Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging. *J Neuropath Exp Neurol* 63: 742-749, 2004
- 7) Yokota O, Terada S, Ishihara T, Nakashima H, Kugo A, Ujike H, Tsuchiya K, Ikeda K, Saito Y, Murayama S, Ishizu H, Kuroda S: Neuronal expression of cyclooxygenase-2, a pro-inflammatory protein, in the hippocampus of patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 28: 715-21, 2004.
- 8) Sawabe M, Arai T, Kasahara I, Esaki Y, Nakahara K, Hosoi T, Orimo H, Takubo K, Murayama S, Tanaka N: Development of a geriatric autopsy database and Internet-based database of Japanese single nucleotide polymorphisms for geriatric research (JG-SNP). *Mechanism of Aging and Development*: 125: 547-552, 2004
- 9) Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, Arai T, Tanaka N, Kakuta Y, Yamanouchi H, Murayama S: Staging of argyrophilic grains, an age-associated tauopathy. *J Neuropath Exp Neurol* 63: 911-918, 2004
- 10) Murayama S, Saito Y: Neuropathological diagnostic criteria for Alzheimer disease. *Neuropathology* 24:

254-260, 2004

- 11) Sawabe M, Arai T, Kasahara I, Esaki Y, Nakahara K, Hosoi T, Orimo H, Takubo K, Murayama S, Tanaka N: Aortic pulse wave velocity and the degree of atherosclerosis in the elderly: a pathological study based on 304 autopsy cases. *Atherosclerosis*, in press.
- 12) Katsuno T, Morishima-Kawashima M, Saito Y, Yamanouchi H, Ishiura S, Murayama S, Ihara Y: Independent accumulations of tau and amyloid β -protein in the human entorhinal cortex. *Neurology*, in press
- 13) Tsuchiya K, Murayama S, Mitani M, Oda T, Arima K, Mimura M, Nagura H, Haga C, Akiyama H, Yamanouchi H, Mizusawa H: Constant and severe involvement of Betz cells in corticobasal degeneration is not consistent with pyramidal signs : a clinicopathological study of ten autopsy cases. *Acta Neuropathol* in press
- 14) Ishigami A, Ohsawa T, Hiratsuka M, Taguchi H, Kobayashi S, Saito Y, Murayama S, Asaga H, Toda T, Kimura N, Maruyama N: Abnormal accumulation of citrullinated proteins catalyzed by peptidylarginine deiminase in hippocampal extracts from patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Res* (in press)
- 15) Vanier MT, Saito Y, Murayama S, Suzuki K: Niemann-Pick type C disease. *Pathology and Genetics, Developmental Neuropathology*, ed. by Golden JA, Hardinag BN, ISN Neuropath Press, Basel 2004, p283-295

2. 学会発表

- 1) Saito Y, Motoyoshi Y, Kashima M, Izumiyama-Shimomura N, Toda T, Nakano I, Hasegawa M, Murayama S: Abberant phosphorylation of tau in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. 80th Annual Meeting of the American Association for Neuropathologists. Cleveland, 2004, *J Neuropath Exp Neurol* 2004; 63: 530
- 2) Saito Y, Murayama S: Prospective and retrospective studies of mild cognitive impairment. Abstracts of International Conference on Alzheimer's disease and Related disorders.
<http://www.abstractsonline.com/Viewer/P1-030>, *Neurobiol Aging* 2004; 25 (S2) S103
- 3) Kanemaru K, Murayama S, Saito Y, Yamanouchi H: Correlation of CSF biomarkers with Alzheimer pathology. *Neurobiol Aging* 2004; 25 (S2) S365
- 4) Kuzuhara S, Saito Y, Murayama S: Cotton-wool plaques, plaque-like angiopathy, neurofibrillary tangles and leukoencephalopathy in a Japanese man clinically presenting with Binswanger's disease. *Neurobiol Aging* 2004; 25 (S2) S401
- 5) Kadoyama K, Mohri I, Sato Y, Kagitani-Shimono K., Saito Y, Oozono K., Murayama S, Taniike M, Urade Y: Prostaglandin D2-mediated inflammation in glial cells associated with senile plaques in Alzheimer's disease. *Abst. Jap. Neurosci. Soc*, 2004, P2-28
- 6) Saito Y, Sawabe M, Yamanouchi H, Murayama S: Alzheimer disease and Lewy body dementia in aging cohort-neuropathological study. Abstract of the 34th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, San-Diego, 2004, *Soc Neurosci Abstr* (in press)
- 7) Kimura Y, Umemura K, Yamashita N, Arima K, Asada T, Makifuchi T, Murayama S, Goto, Y, Kohsaka S, Kanazawa I, Kimura H: Gene expression in frontal cortices of patients of Alzheimer-type dementia. Abstract of the 34th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, San Diego, USA. Oct. 24, 2004, *Soc Neurosci Abstr* (in press)
- 8) Urade Y, Kadoyama K, Mohri, I, Satoh Y, Kagitani-Shimono K, Saito Y, Oozono K, Murayama S, Taniike M: Evidence of prostaglandin D2-mediated chronic inflammation within senile plaques in Alzheimer disease. Abstract of the 34th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, San Diego, USA. Oct. 24, 2004, *Soc Neurosci Abstr* (in press)
- 9) Saito Y, Murayama S, Shimizu J, Hoshino M, Takatsu N, Komatsuzaki Y, Nakano S, Arima K, Sasaki K, Takahashi K, Hara M, Hirayasu Y, Yamada M, Kanazawa I: Familial Creutzfeldt-Jakob disease with five octapeptide repeat inserts. International Symposium on prion disease, Sendai, Japan, 2004. 10.31-11.2
- 10) Saito Y, Yamanouchi H, Murayama S: Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging. International Symposium on Dopaminergic Mechanism and Neuropharmacology in Parkinson Disease, 2004.12.3-4, Osaka, Japan

〔知的所有権の取得状況〕

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

PRNP tandem octapeptide encoding region (aa 51-91)

Normal (Regular) sequence

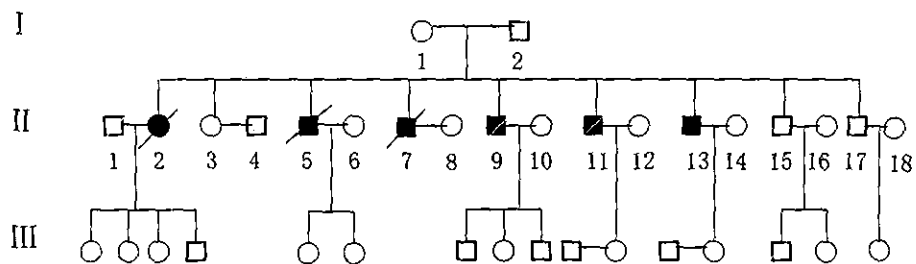
aa 51

CCT	CAG	GGC	GGT	GGT	GGC	TGG	GGG	CAG	R1
pro	gly	gly	gly	gly	gly	trp	gly	gln	
CCT	CAT		GGT	GGT	GGC	TGG	GGG	CAG	R2
pro	his		gly	gly	gly	trp	gly	gln	
CCT	CAT		GGT	GGT	GGC	TGG	GGG	CAG	R2
pro	his		gly	gly	gly	trp	gly	gln	
CCC	CAT		GGT	GGT	GGC	TGG	GGA	CAG	R3
pro	his		gly	gly	gly	trp	gly	gln	
CCT	CAT		GGT	GGT	GGC	TGG	GGT	CAA	R4
pro	his		gly	gly	gly	trp	gly	gln	

aa 91

図1. プリオン遺伝子8アミノ酸くりかえし部位。

家系図



II- 2: 緩徐進行性痴呆、詳細不明

II- 5: 緩徐進行性痴呆

II- 7: 高津成美ら: 白質病変の著明なクロイツフェルトヤコブ病。神経内科1978; 9:365-373

II- 9: 58歳痴呆で死亡、詳細不明

II-11: 大坂ら: クロイツフェルトヤコブ病の兄弟例。臨床神経学1993; 33: 1214

II-13: クロイツフェルトヤコブ病サーベイランス #149

II-15: 離婚歴あり、痴呆の疑い、詳細不明

図2. 家系図。一世代9人中7人が発症している。

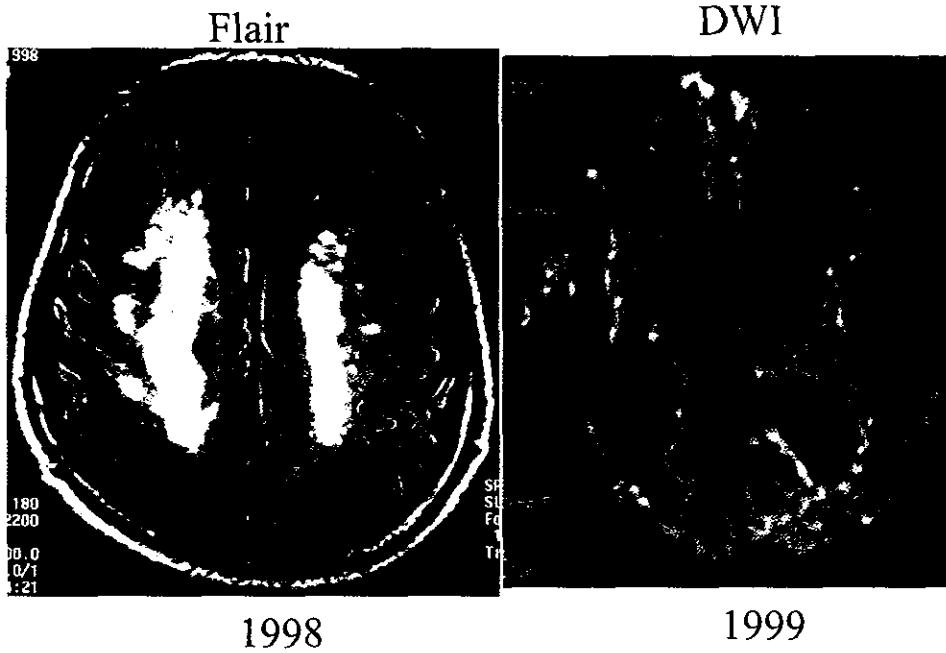


図3. II-13の58歳時。MRI画像。Flair（左）で白質の高輝度が著明。一方拡散強調画像（右）では異常を指摘できない。



図4. 症例II-7、ウェルケ染色。白質の著明な髄鞘脱落を認める。

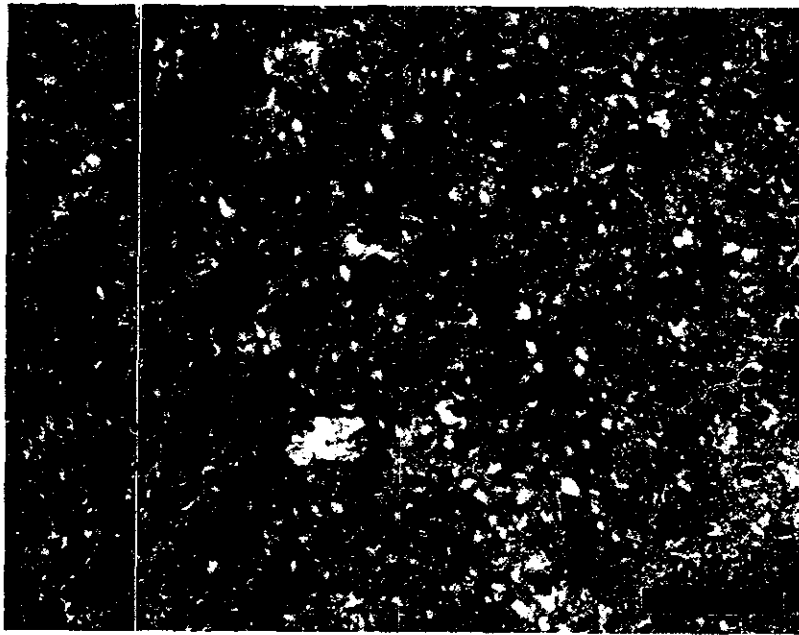


図5. II-7の組織学的所見。嗅内野皮質は海綿状変化を示し、肥満アストログリアを多数認める。

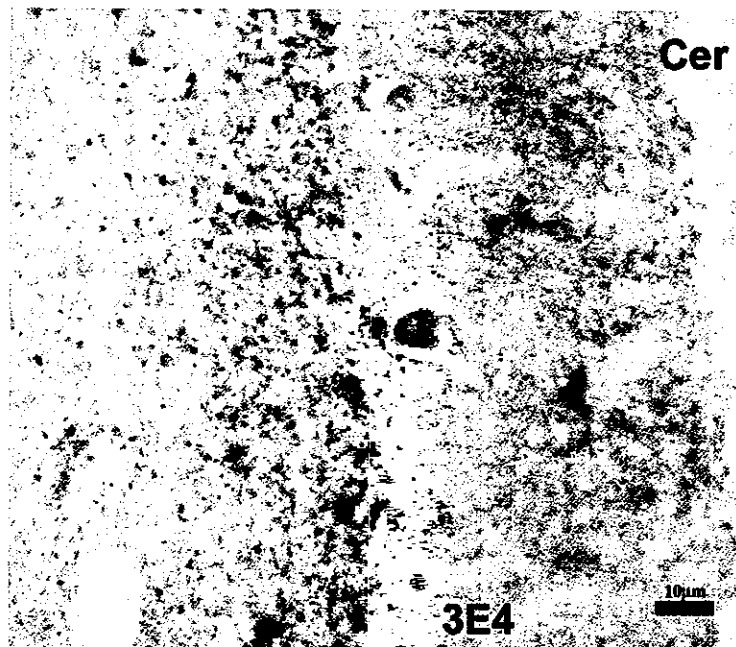


図6. プリオン蛋白免疫組織染色。小脳顆粒層に塊状の沈着を認める。



図7. II-11の白質病変。後頭葉皮質直下白質の髓鞘脱落（Kluver-Barrera染色）。

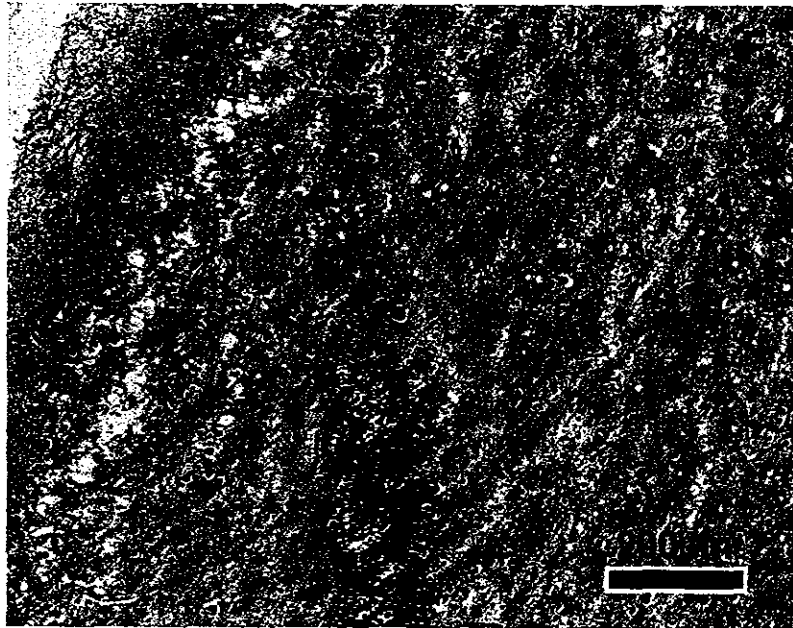


図8. II-11の組織学的所見。前頭葉白質の海綿状変化神経細胞脱落、グリオシス。



図9. 抗プリオン蛋白抗体免疫染色。Purkinje細胞樹状突起周囲に塊状沈着を認める。

II-11のDNAで、5ORIのクローン2個採取
 → II-5 5ORIのクローン1個
 II-13 7ORI、5ORIのクローン1個ずつ
 M II-5 II-13

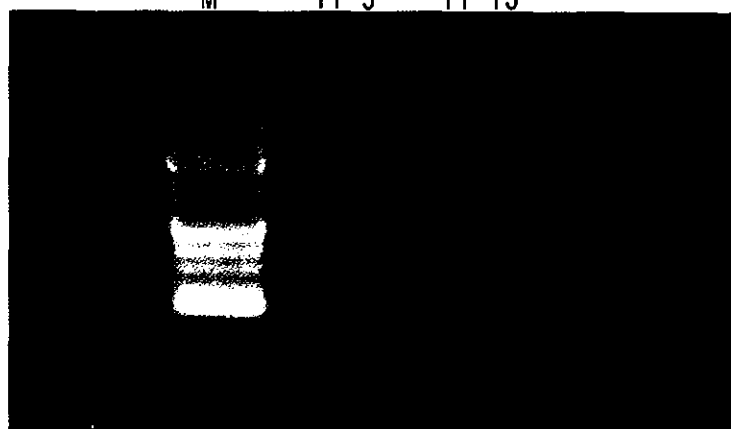


図10. PCR結果： II-5、II-13のPCR解析。II-5はfive octa-repeat inserts (ORI) のバンドであるが、II-13は、5と7のORIのバンドを認める。

Normal allele: 228bp
 5ORI allele: 348bp
 7ORI allele: 396bp

家系のまとめ

	II-7	II-11	II-13	II-5	II-2
発症年・性	42男	50男	52男	64男	49女?
罹病期間	1年4月	1年3月	>10年	6年6月	>6年
ミオクローヌス	+	+	-	-	?
PSD	+	+	-	-	?
14-3-3	N/A	N/A	-	-	N/A
<i>prion</i>	N.E.	5ORI	?ORI	5ORI?	N.E.

表1. 家系内検索症例のまとめ。典型的クロイツフェルトヤコブ病例と、緩徐進行性痴呆例が存在する。

Two Families with 5R OPI

	AIV-9	AIV-8	AIV-13	AIV-2	B-Father	B-Son
Onset	42Y	44Y	26Y	42Y	45Y	31Y
Duration	7Y	>8Y	>14Y	9M	5Y	15Y
Myoclonus	-	-	-	-	-	+
PSD	-	-	-	-	-	-
Patho	CJD	-	-	CJD?	CJD	CJD
<i>Prion</i>	R1223/22223/4			?	R1223/23g223/4	

表2. Five octarepeat insert (ORI) 報告例のまとめ。これまで二家系の記載があり、遺伝子型が決定されたものは、緩徐進行性痴呆例のみ。

M232R 家族性 CJD の臨床像

研究協力者：志賀裕正（東北大学病院・神経内科）

研究協力者：菅野重範（東北大学病院・神経内科）

研究協力者：佐藤 滋（広南病院・神経内科）

研究協力者：糸山泰人（東北大学・大学院医・神経内科）

〔研究要旨〕

M232R 変異を持つ家族性 CJD (CJD232) の臨床像について、自験 3 例を含む 19 例について検討した。このうち 2 例は V180I との 2 重点変異を持つため解析対象から除外した。発症から無動性無言に陥る期間をみると 8 ヶ月以内に無動性無言になる群と 12 ヶ月経っても無動性無言にならない群が存在し、これらをそれぞれ急速進行群、緩徐進行群とし比較した。1 例は無動性無言にいたる前に、発症 7 ヶ月後に心疾患により突然死しており、この症例は急速進行群、緩徐進行群いずれにも分類不能と判断した。11 例が急速進行群に属し発症年齢 63.1±6.8 歳、全例発症 3.5±2.3 ヶ月後に PSD が出現し、3.8±2.1 ヶ月後に無動性無言となった。5 例が緩徐進行群に属し発症年齢 59.2±12.4 歳、1 例のみが発症 13 ヶ月後に PSD が出現し、2 例のみが発症 18、28 ヶ月後に無動性無言となった。PRNP は全例 M232R を持ち、codon 129 は Met/Met であった。CJD232 においては遺伝子型が全く同じでも MM1 型孤発性 CJD に類似するタイプと MM2-cortical 型孤発性 CJD に類似するタイプの 2 型が存在する。急速進行型：緩徐進行型 = 2 : 1 であり、緩徐進行型も例外的な症例ではない。CJD232 には従来知られている急速進行型ばかりでなく緩徐進行型も存在することを認識する必要がある。

Clinical features of familial CJD with M232R

Yusei Shiga¹, Shigenori Kanno¹, Shigeru Sato², Yasuto Itoyama³

¹Department of Neurology, Tohoku University Hospital; ²Department of Neurology, Kohnan Hospital;

³Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine

Abstract

To describe the clinical features of familial CJD with M232R (CJD232), we collected 19 patients of CJD232 by reviewing the literature and clinical records of CJD patients reported to the Japanese CJD surveillance committee including three original patients. We excluded two patients because they had double point mutations at codon 180 and codon 232, and enrolled 17 in this study. We evaluated the onset age, initial symptoms, the duration from the onset to becoming akinetic and mute, the duration from the onset to demonstrating periodic synchronous discharge on EEG (PSD), the results of MRI, and the presence of 14-3-3 protein in CSF. We recognized two clinical phenotypes, rapidly progressive type (Rapid type) and relatively slowly progressive type (Slow type). Eleven patients with a mean onset age of 63.1±6.8 (Mean±SD) years belonged to the Rapid type. All became akinetic and mute within a mean duration of 3.8±2.1 months, and demonstrated PSD within a mean duration of 3.5±2.3 months. Characteristic high intensity lesions were depicted in five of six patients examined by MRI. 14-3-3 protein assay in CSF was positive in six of six patients examined. In codon 129 of the PRNP analysis, 10 were methionine homozygosity. Five patients with a mean onset age of 59.9±12.4 years belonged to the Slow type. Two patients became akinetic and mute 18 and

28 months after the onset. Only one patient demonstrated PSD 13 months after the onset. Characteristic high intensity lesions were depicted in five of five patients examined by MRI. 14-3-3 protein assay in CSF was positive in three of three patients examined. In codon 129 of PRNP analysis, Four were methionine homozygosity. In CJD232, there were two different clinical phenotypes in spite of the same genotype of PRNP, M232R and methionine homozygosity at codon 129. The Rapid type resembles sporadic CJD with MM1, and the Slow type resembles sporadic CJD with MM2-cortical. We must recognize these two distinct clinical phenotypes, especially, it is not easy to distinguish the Slow type from neurodegenerative diseases with dementia.

[目的]

M232R 点変異を伴う家族性 CJD (CJD232) はこれまで MM1 型の孤発性 CJD と類似の病型と考えられていたが、進行の遅い、脳波で CJD に特徴的とされる periodic synchronous discharge (PSD) の出現しない症例も報告されるようになってきている。われわれは最近、CJD232 で急速に進行する症例、進行が遅い症例を経験した。CJD232 の臨床像について検討したので報告する。

[方法]

これまでの自験 3 例に文献報告例¹⁻⁴、日本 CJD サーベイランス委員会に報告された症例を加えた 19 例を対象とした。このうち 2 例は V180I 変異との二重点変異⁵を認めたので検討対象から除外した。残り 17 例について発症年齢、家族歴の有無、初発症状、発症から PSD 出現までの期間、発症から無動性無言に至るまでの期間、MRI 検査結果、髄液 14-3-3 蛋白検査結果について検討した。

個人が特定されるような情報は記載しないように配慮した。

[症例]

急速進行例、緩徐進行例それぞれの自験例を報告する。

症例 1、50 歳、女性。平成 10 年 5 月初旬、数日間の不眠の後傾眠、物忘れ出現。物忘れは急激に進行し、歩行時のふらつきも出現。発症後 1 ヶ月で全身性のミオクロームスが登場し、発症 2.5 ヶ月で無動性無言となった。発症 2 ヶ月後には拡散強調 MRI (Diffusion-weighted MRI: DWI) では両側尾状核頭部、被殻前方部に高信号を認めた。発症 2.5 ヶ月の脳波で PSD を認めた。PSD は発症 5 ヶ月後には sharp wave の振幅が低下してきている (図 1A, B, C)。平成 10 年 7 月に測定した 14-3-3 蛋白は陽性であった。プリオン遺伝子検査にて M232R が認められ、codon 129 は Met/Met、codon 219 は Glu/Glu であった。

症例 2、71 歳、女性。平成 15 年 11 月物忘れが出現。その後妄想、不眠が出現し、物忘れは徐々に進行した。平成 16 年 3 月には一人で留守番ができなくなった。同年 7 月には日常生活に介助を要するようになり、11 月には独歩困難で全介助の状態となった。しかし無動性無言にはなっていない。発症 4 ヶ月後の DWI では両側前頭・側頭葉皮質に線状に、視床内側部に Hockey stick sign 様に高信号を認めた。同時期の脳波では基礎波は 8 Hz とやや徐波化していたのみであった (図 2A, B, C)。発症 12 ヶ月後には基礎波が 4-5 Hz となったが、PSD は認めなかった。平成 16 年 3 月に測定した 14-3-3 蛋白は陽性であった。

[結果]

発症から無動性無言に至るまでの期間をプロットすると (図 3)、発症 8 ヶ月以内に無動性無言に陥ってしまう群と発症後 12 ヶ月を過ぎても無動性無言に陥らない群の 2 群に分けられる。解析をこれら 2 群に分けて行うこととした。*で示した症例は発症後 7 ヶ月、無動性無言に陥らないうちに心筋障害で突然死した。このためいずれの群に振り分けるか判定困難であるため、解析対象から除外した。急速に進行する群を Rapid type、緩徐進行性の群を Slow type とする。

発症年齢は Rapid type 63.1±6.8 歳、Slow type 59.2±12.4 歳と差がなく、両群とも全例家族内発症はなかった。初発症状は Rapid type は進行性痴呆が 5 例、視覚異常が 3 例、その他 3 例であったが、Slow type では進行性痴呆 2 例、精神症状 2 例、失行 1 例であった。Rapid type では全例発症 3.5±2.3 ヶ月後に PSD が出現したが、Slow type では発症 13 ヶ月後に 1 例で出現したのみであった。Rapid type では全例発症 3.8±2.1 ヶ月後に無動性無言になったが、Slow type では発症 18、28 ヶ月後に 2 例がなったのみであった。14-3-3 蛋白は Rapid type、Slow type とも測定した全例で陽性であった。MRI も Rapid type で施行した 6 例中 5 例で Slow type では施行した全例で異常所見を認めた。Codon 129 の遺伝子多型は Rapid type、Slow type とも各 1 例が不明であったが、他は全例 Met/Met で差はなかった(表)。

[考察・結論]

今回の検討では、CJD232 には病型に影響を与えると考えられている codon 129 の遺伝子多型が Met/Met と同一であるにもかかわらず、表現型の明らかに異なる 2 つのタイプが存在することが明らかとなった。E200K 変異を伴う家族性 CJD においても codon 129 が Met/Met であるにもかかわらず thalamic form といった病理所見、臨床病型の異なる症例の存在が報告されているが、これらは症例数からいって例外的な症例である。しかし CJD232 においては MM1 型孤発性 CJD に類似する Rapid type と MM2-cortical に類似する Slow type の比率は概ね 2 : 1 であり、CJD として非典型的な臨床症状を示す Slow type も決して例外的な病型ではない。CJD232 には遺伝子型が全く同一であるにもかかわらず、2 つの主病型が存在することを認識する必要がある。

CJD232 では家族内発症を認めた症例は 1 例もなく、遺伝子診断をして初めて遺伝性 CJD であることが診断される。特に Slow type ではミオクローヌスも著明でなく、PSD も出現しにくいことから、痴呆を伴った神経変性疾患との鑑別が重要である。Rapid type、Slow type ともに MRI で信号異常が捉えられることから、MRI が診断上有用である。

CJD232 はこれまで考えられてきたように急速進行型を呈するとは限らず、緩徐進行型も例外的な症例ではなく、2 つのタイプが存在する。

[参考文献]

- 1) 清水利彦、田中耕太郎、他。プリオン蛋白 232 番コドンに点変異を認めた Creutzfeldt-Jakob 病の 1 例。臨床神経 1994; 34: 590-592.
- 2) Hoque MZ, Kitamoto T, et al. Mutation in the prion protein gene at codon 232 in Japanese patients with Creutzfeldt-Jakob disease: a pathological, immunohistochemical and transmission study. Acta Pathol 1996; 92: 441-446.
- 3) Satoh A, Goto H, et al. A case of Creutzfeldt-Jakob disease with a point mutation at codon 232: Correlation of MRI and neurological findings. Neurology 1997; 49: 1469-1470.
- 4) 齊藤従道、五十棲一男、他。MRI-FLAIR 像でのみ初期病変が描出され、特異な臨床症状をみとめた codon 232 点変異 Creutzfeldt-Jakob 病の 1 例。臨床神経 2000; 40: 51-54.
- 5) Hitoshi S, Nagura Y, et al. Double mutations at codon 180 and codon 232 of the PRNP gene in an apparently sporadic case of Creutzfeldt-Jakob disease. J Neurol Sci 1993; 120: 208-212.
- 6) Chapman J, Arlazoroff A, et al. Fatal insomnia in a case of familial Creutzfeldt-Jakob disease with the codon 200^{Lys} mutation. Neurology 1996; 46: 758-761.

[研究発表]

1. 論文発表

- 1) Shiga Y, Miyazawa K, et al. Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic

marker for Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology 2004; 63: 443~449.

2. 学会発表

- 1) 志賀裕正、他. CJD 診断における拡散強調 MRI の必要性. 第 45 会日本神経学会総会. (東京) 2004 年 5 月 14 日
- 2) Shiga Y, et al. Superiority of diffusion-weighted MRI for depicting the lesions related to Creutzfeldt-Jakob disease. American Academy of Neurology 56th Annual Meeting (San Francisco, USA) April 28, 2004

表. CJD 232 の Rapid type (R-type) と Slow type (S-type) の比較.

Clinical features	R-type (N=11)	S-type (N=5)	p
Onset age (Year)	63.1 ± 6.8	59.2 ± 12.4	NS
Family history	0/11 positive	0/5 positive	
Initial symptoms	5: progressive dementia 3: visual symptoms 3: others	3: progressive dementia 2: psychiatric symptoms 1: apraxia	
Myoclonus (Mo)†	3.2 ± 2.3	5, 10, 33	<0.05
Positive rate	10/10§	3/5*	NS
Akinetic mutism (Mo)†	3.8 ± 2.1	18, 28	<0.05
Positive rate	11/11	2/5**	<0.05
14-3-3 protein	6/6 positive	3/3 positive	NS
PSD (Mo) †	3.5 ± 2.3	13	<0.01
Positive rate	11/11	1/5***	=0.005
MRI	5/6 positive	5/5 positive	NS
Codon 129	10: Met/Met One: unknown	4: Met/Met One: unknown	

Values are means±SD where applicable.

†The duration until the appearance of myoclonus, akinetic mutism, and PSD from the onset.

§I one it was uncertain whether the myoclonus had appeared or not.

*Mean observation period was 12.8±10.2 months.

** Mean observation period was 15.7±7.4 months.

*** Mean observation period of 9.5±4.0 months.

PSWC = periodic sharp and wave complexes in EEG; PRNP = prion protein gene; Met/Met = methionine homozygosity; NS = not significant.

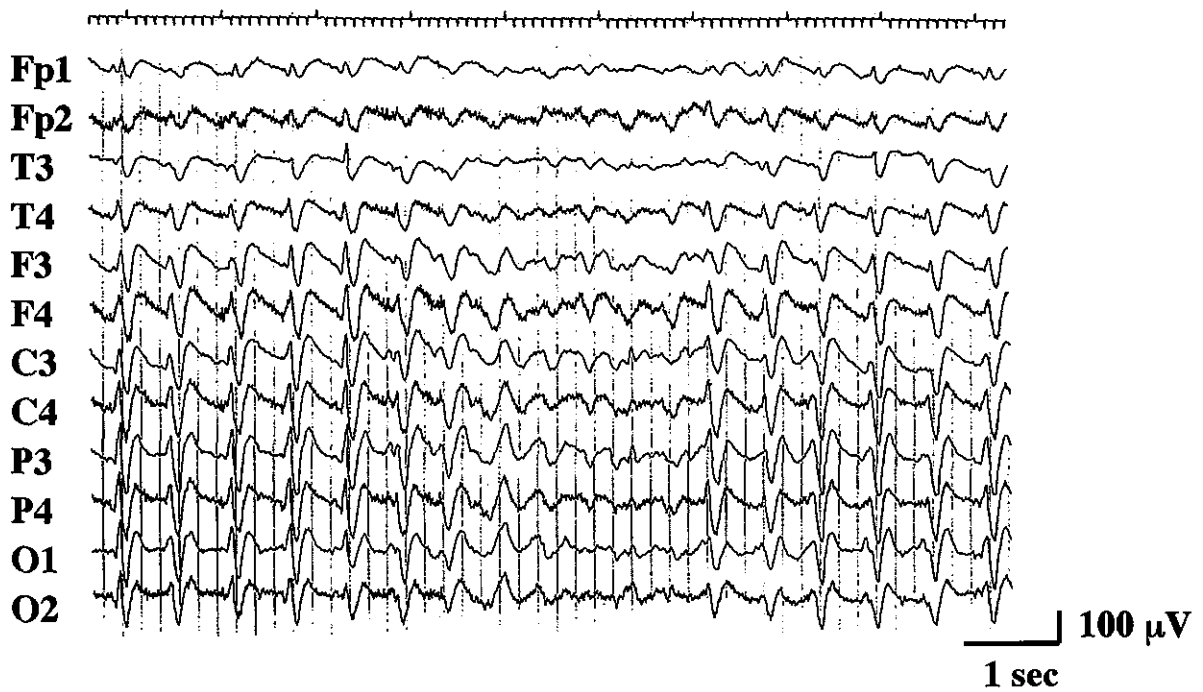
A



R

L

B



C

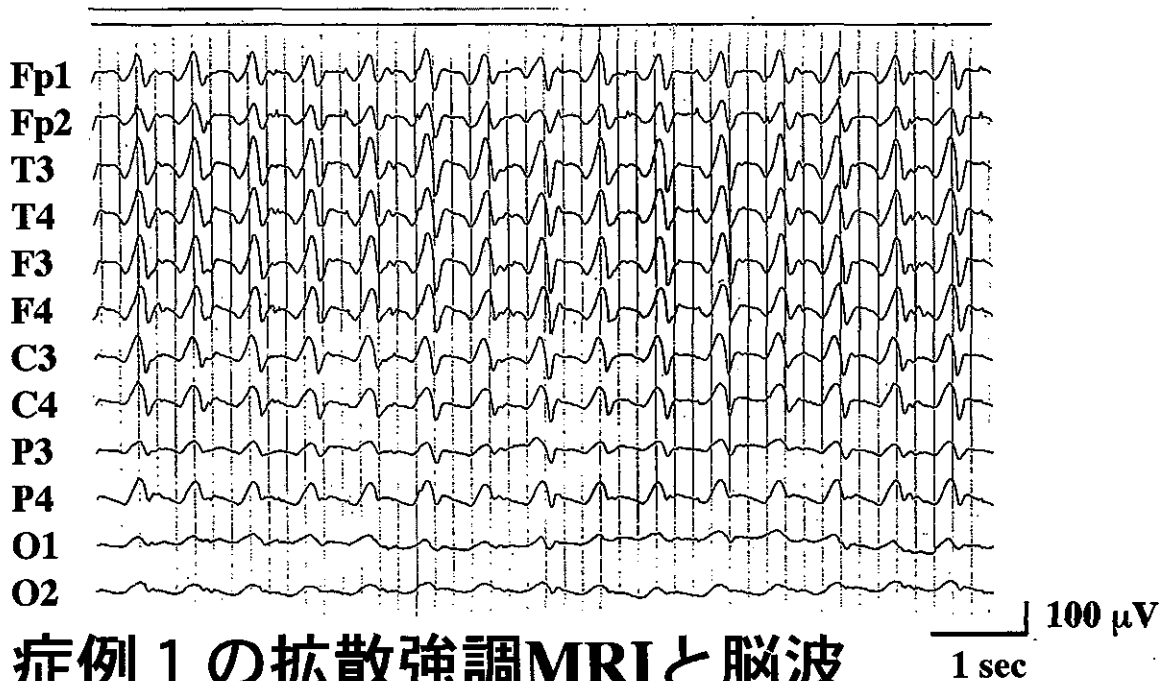


図1 症例1の拡散強調MRIと脳波

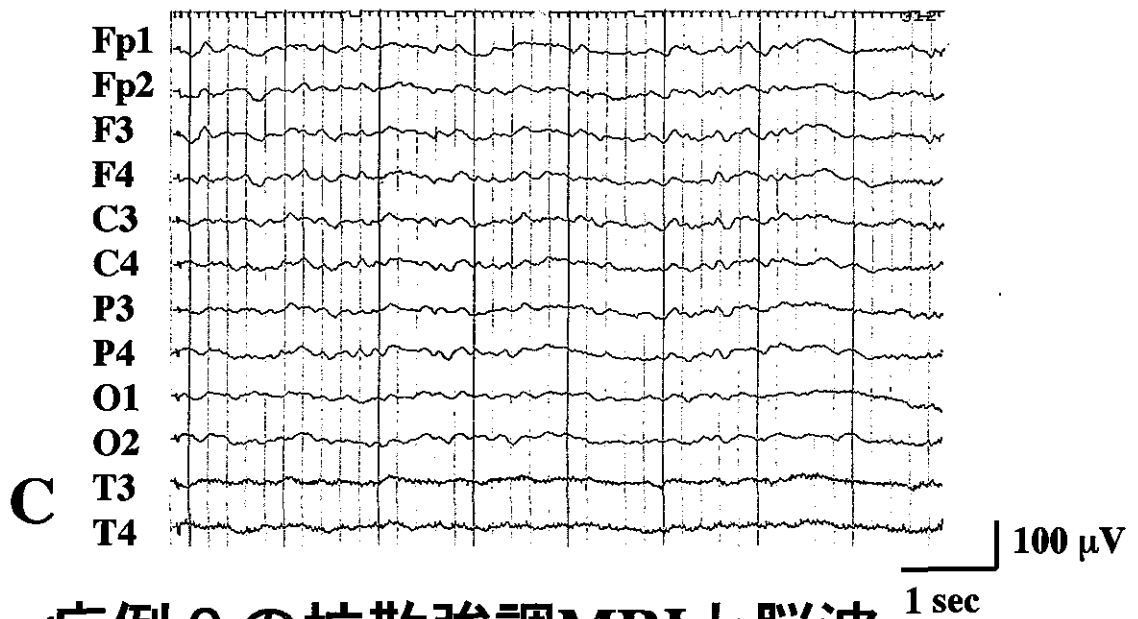
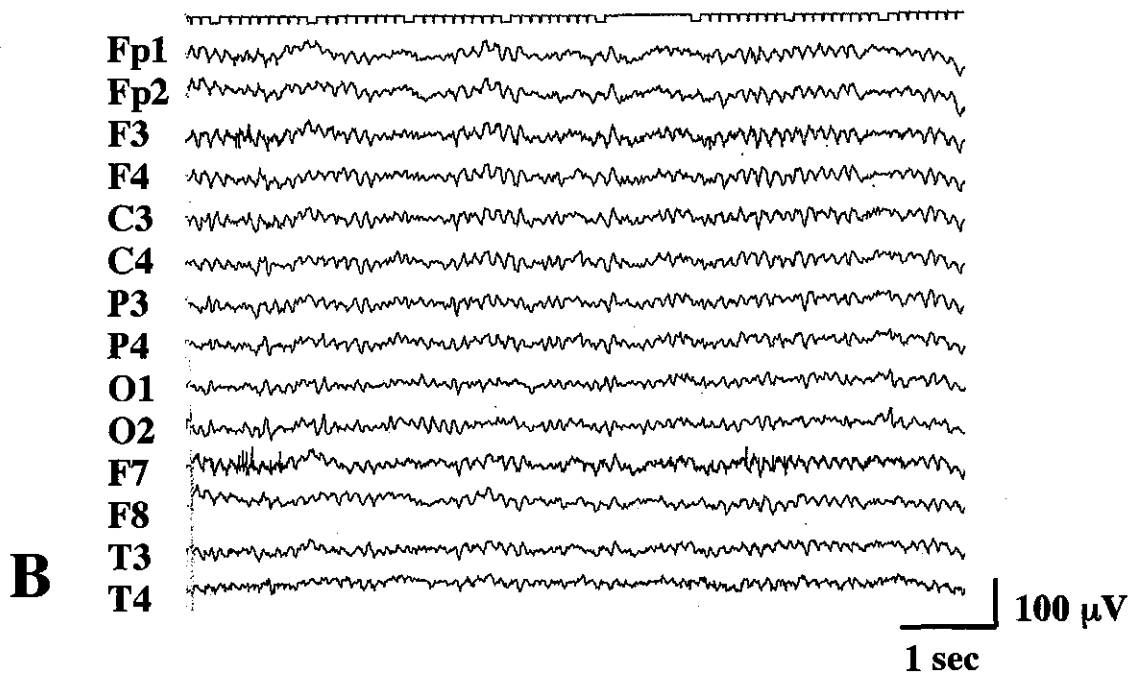
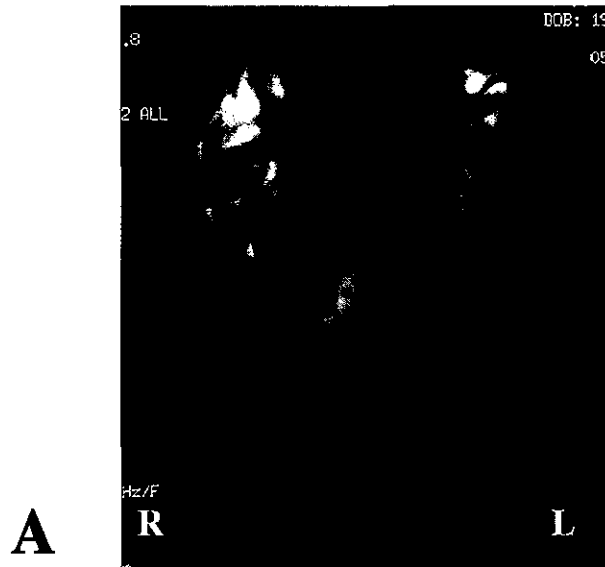


図2 症例 2 の拡散強調MRIと脳波

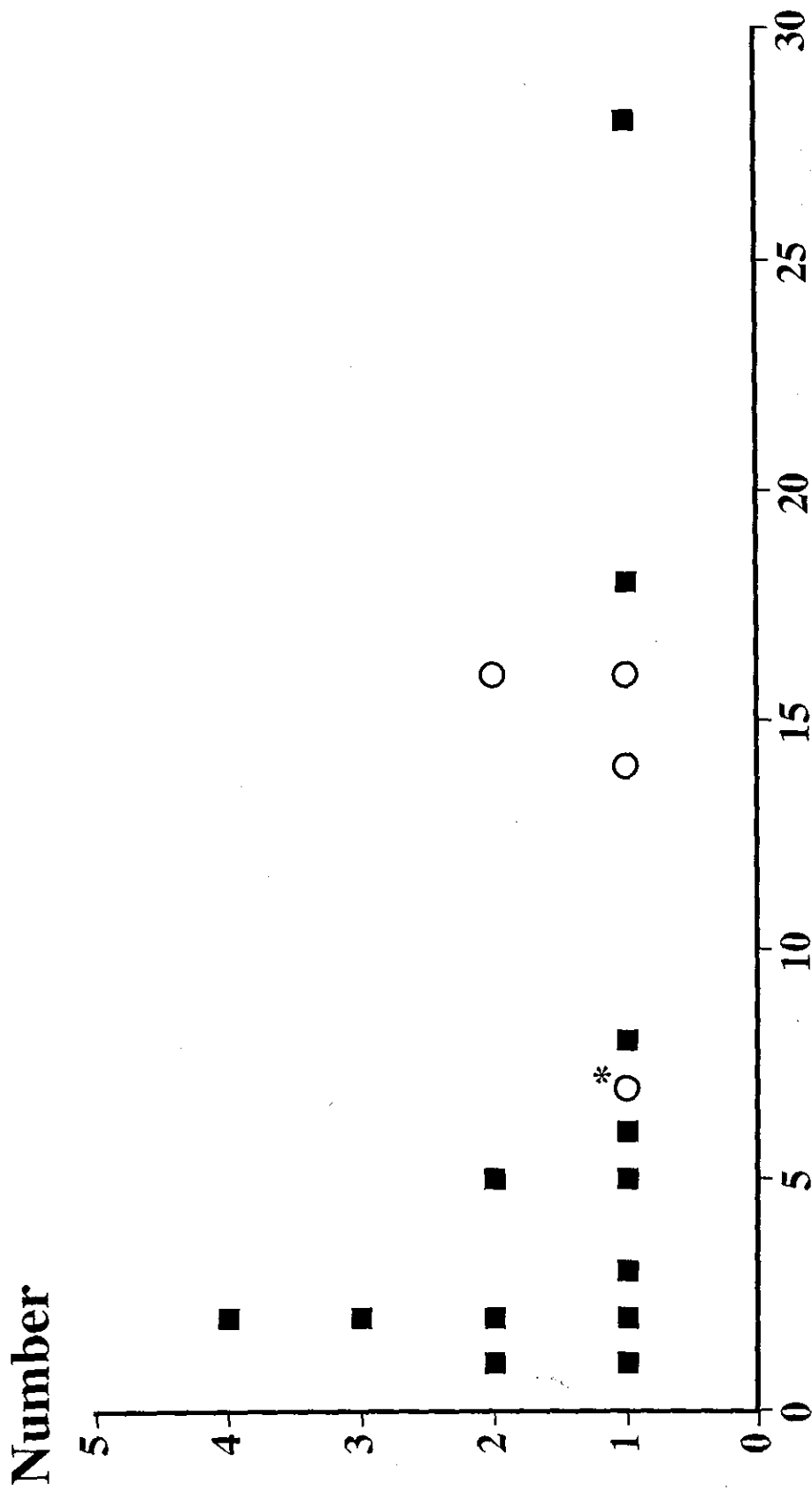


図3 発症から無動性無言に至るまでの期間

■ 無動性無言になったことが確認された症例。
 ○ 無動性無言になっていない症例。時期は無動性無言でないことが確認された最終時点。

プリオン病の神経病理 — 視床病変について —

天野 直二 (信州大学医学部精神医学教室)

〔研究要旨〕

プリオン病の神経病理の基本像は、神経網の海綿状変化、神経細胞の変性脱落、星形グリアの反応であり、プリオンの免疫組織による染色性が診断に大きく寄与する。また、家族性や感染性ではクル斑に似た特異なアミロイド斑が出現する。このような基本的な病理像は、脳の部位によりその病変に軽重がみられる。その中でも視床は大脳皮質と並んで病変が高度に進行する重要な神経核である。今回、プリオン病の視床病変において、大脳皮質との類似性、障害の程度、視床の各神経核における特徴、臨床症状への寄与を目的に各症例における比較検討を加えた。

今回は孤発性 18 例、家族性 8 例、感染性 1 例の剖検例で、主に乳頭体を通る断面の切片を中心に神経病理学的に詳細に観察した。その結果、視床病変はどの例でもみられ、一次性病変の基本像は大脳皮質と同様に海綿状変化、神経細胞の脱落、星形グリアの反応であったが、海綿状変化は少ないのを特徴とした。さらに線維性グリオシスは多くの症例で高度に認められた。また、視床病変は、神経細胞の脱落という視点では大脳皮質病変を凌駕することはないが、亜核による検討では、背内側核の障害が最も高度であり、外側核、非特殊核である正中中心核、後内側腹側核、後外側腹側核、正中核の順に障害される傾向にあった。一方、異常グリアの反応は視床全体にみられる傾向にあるが、背内側核を中心に大脳皮質より高度にみられる症例が多く、異常プリオンの沈着は視床においても初期から高度であり、その程度は視床の亜核の障害程度と平行し、P102L と P105L の家族例ではアミロイド斑は背内側核を中心に多数みられた。また、大脳皮質病変の極めて軽い症例では、視床の神経細胞の変性や消失はみられなくても異常グリアの反応がすでに十分に観察され、プリオン病の極めて初期においても視床病変が起きている可能性が指摘された。

Neuropathology of prion diseases – concerning the lesions of thalamus –

Naoji AMANO

Department of Psychiatry, Shinshu University School of Medicine

ABSTRACT

Prion disease includes sporadic CJD, infectious diseases such as variant CJD and CJD after dura transplantation, and familial inherited diseases. The main histological features of prion disease are spongiform change, marked neuronal loss and astrogliosis. Anti-prion staining reveals synaptic and plaque types of abnormal prion protein deposits. The thalamic lesions are supposed to be very severe in all prion diseases. Thus, it is important to examine thalamic lesions at the early stage, their similarities and differences among the thalamic nuclei, and the correlation with abnormal prion deposits.

We examined 18 sporadic cases, 8 familial cases (4 cases of E200K-129M, 1 case of E200K-129M-219V, 2 cases of P102L-129M, 1 case of P105L-129V), and 1 infectious case associated with cadaveric dura mater. In summary, thalamic lesions were observed in all the cases, and they were advanced in almost the cases. Many cases showed advanced neuronal loss with high astrogliosis and/or spongiform change, and some cases showed more-advanced neuronal loss and loosening with no or low astrogliosis. The mediodorsal nucleus was the most

damaged, and centromedian nucleus, lateral nuclear group and ventral nuclear group in order. Astrocytic reaction and fibrillary gliosis may occur at the initial stage before neuronal degeneration and spongiform change. The wallerian degeneration was observed among thalamic nuclear connections.

Abnormal prion protein deposits may trigger severe degeneration in neural nets. On the other hand, astroglial reaction is also diverse. It is very important to clarify the initial process of the degenerated neuropil also in thalamic lesions for the approach to clinical properties as well as etiopathogenic processes.

【はじめに】

プリオン病は孤発性、家族性、感染性に大きく分類され、それぞれに特徴を有しているが、そのほとんどは孤発性であり、Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) に代表される。一方、プリオン蛋白遺伝子 prion protein gene (PRNP) の検索が進んで遺伝学的レベルでの側面も浮彫りになってきている。

昨年度はプリオン病における海馬病変の特徴を比較検討した。海馬は進行期にも十分に保持され、その障害が及ぶのはかなり後半であることが指摘された。昨年度の検討から、異常グリアの反応は海馬全体にみられ、CA 4 や、軸索が多く層状構造を成している stratum radiata から stratum moleculare にはとくに線維性グリオシスをみ、異常プリオンは海馬全体に沈着し、とくに stratum moleculare、CA 1～4 や subiculum 等の灰白質に多く沈着しやすいことが分かった。さらに病変はプリオンの沈着を契機に神経線維、樹状突起の膜を伝わるようにその沈着は拡がり、グリアの反応、神経組織の脱落と進展していくのが多くの例の観察から分かった。

今回は、むしろ高度の病変を呈しやすい視床を指標に検討を加えてみた。視床は、プリオン病では障害部位としての記述は必ずみられ、また視床型があるように、障害部位では重要な神経核の一つである。視床における障害がどのように出現し、その広がりはどうであるのかという点をまとめた研究報告は意外に少ない。また、視床の障害はその臨床に反映する可能性の極めて大きい神経核であり、早期からの病変進行の可能性を十分に考慮して、検討する余地のある課題と考えた。

【目的】

プリオン病の多彩な病理所見について、とくに高度の病変を呈しやすいとされる視床で、その破壊されていく過程を、とくに神経細胞の脱落、異常グリアの増殖、海綿状変化、異常プリオンの沈着を指標に比較検討する。このように障害の機転を研究するだけでなく、視床における病変の強弱を部位別に判断することによって、早期診断など臨床に寄与することも目標とする。これらを正確に把握することは、プリオン病の発症機序を研究する上では必須であり、病変の進展を理解することは、プリオン病の進行防止、治療方法の獲得に大きく貢献するものと考えられる。

【材料と方法】

今までに剖検され蓄積されてきた症例である。孤発性 18 例、家族性は E200K-129M 4 例、E200K-129M-219M 1 例、P102L-129M 2 例、P105L-129V 1 例、感染性である硬膜移植に関連した 1 例、計 27 例の視床について、ヘマトキシリン・エオジン染色、ホルツァー染色、ルクソール・ファースト・ブルー染色、ボディアン染色、抗プリオン抗体染色等を施し、鏡検した結果を定性的に判定し、その特徴を評価した。

（倫理面への配慮）

過去に剖検された症例の検討が主な研究過程であるが、医倫理委員会を通して研究の妥当性を検討する。さらに新しい剖検についてはこの研究の趣旨を家族に説明し、同意を得ることとする。さらに個人の情報は表に出ることがないように十分に配慮し、その個人及び関連する人に弊害が及ばないように万全を期することとする。

【結果】