

1A-2

演者：○山田正仁 1、浜口毅 1、野口もえ子 1、中村好一 2、佐藤猛 3、北本哲之 4、立石潤 5、森若文雄 6、志賀裕正 7、水澤英洋 8、三條伸夫 8、村山繁雄 9、黒岩義之 10、西澤正豊 11、葛原茂樹 12、武田雅俊 13、黒田重利 14、村井弘之 15

所属：1)金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科)、2)自治医科大学公衆衛生学、3)東大和病院神経内科、4)東北大学大学院病態神経学、5)老人保健施設春風、6)北海道医療大学心理科学言語聴覚療法、7)東北大学大学院神経内科、8)東京医科歯科大学大学院脳神経病態学、9)東京都老人総合研究所神経病理部門、10)横浜市立大学神経内科、11)新潟大学脳研究所神経内科、12)三重大学神経内科、13)大阪大学大学院精神医学、14)岡山大学大学院精神神経病態学、15)九州大学大学院脳研神経内科

演題名：わが国のCJDサーベイランスにおける変異型CJD(vCJD)およびvCJD疑い例

抄録：【はじめに】2005年2月、Creutzfeldt-Jakob病(CJD)サーベイランス委員会はわが国初のvCJD例を確認した。本報告の目的は、CJDサーベイランス委員会がこれまでにvCJDの疑いにて緊急調査を行った症例の臨床的特徴をまとめ、vCJDの診断、鑑別診断のポイントや問題点を明らかにすることである。

【対象と方法／結果】1999年以来、2005年9月までに、現行のサーベイランスシステムにより検討された790例のうち、「vCJDの疑いあり」とされ緊急調査を行ったケースは10例(1.2%)あった。10例(男6/女4)の調査時年齢3~59歳であった。vCJDが疑われた理由は、MRI上の視床高信号や若年発症の精神神経症状であった。調査後の診断は以下のようであった：

1. vCJD 1例(確実例)
2. その他のプリオン病 5例 [内訳：孤発性CJD 3例(MM2視床型 2例(確実例および疑い例各1例)、MV2型の疑い1例)、硬膜移植後CJD 1例、コドン102変異に伴うGerstmann-Sträussler-Scheinker病 1例]。
3. プリオン病以外 4例 [内訳：Wernicke脳症1例、脳幹脳炎の疑い1例、てんかん+悪性症候群1例、infantile neuroaxonal dystrophy 1例]。

2005年2月に確認された、わが国初のvCJD例は、1990年前半に英国等に短期滞在歴を有し、2001年に40歳台で発症した[1]。2004年2月の調査時、孤発性CJDに特徴的な脳波所見である周期性同期性放電(PSD)、孤発性CJDに合致するMRI所見を呈していたが、その後、剖検にてvCJDであることが確認された[1]。長期経過後に、脳波上PSDが出現し、MRI上のpulvinar signが消失したと考えられた。

【考察／結論】vCJDの診断では、他のプリオン病、特に孤発性CJD非典型例との鑑別が問題であり、vCJDと共に孤発性CJD非典型例の臨床診断法の確立が必要である。vCJDでも脳波上PSDが出現する場合があります。vCJDを見逃さないためには、WHOによるvCJD診断基準(2001)の「特徴的な脳波所見はみられない」とする項目の改訂、剖検の一層の推進が必要である。

文献：[1] vCJD Working Group, CJD Surveillance Committee, Japan: Submitted.

1A-3

演者：山田正仁 1, 6、○野口もえ子 1、浜口毅 1、北本哲之 2, 6、佐藤猛 3, 6、水澤英洋 4, 6、中村好一 5, 6、CJD サーベイランス委員会

所属：1) 金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (神経内科)、2) 東北大学大学院脳神経病態学、3) 東大和病院 神経内科、4) 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学、5) 自治医科大学公衆衛生学、6) 厚生労働省「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」・CJD サーベイランス委員会

演題名：硬膜移植後 Creutzfeldt-Jacob 病 (dCJD) プラーク型の臨床的特徴：プラーク型は良い治療対象である

抄録：【はじめに】プリオン病の治療法について現在までにいくつかの臨床試験が行われているが、病状の進行が早いため治療導入時には無動性無言状態となっている患者も少なくなく、治療効果判定を困難にする一因となっている。硬膜移植後の Creutzfeldt-Jacob 病 (dCJD) は、多くの例は急速な臨床経過と病理像を示すが、一部の例では比較的緩徐進行性であり、病理ではプラーク形成を認める。今回、プラーク型 dCJD (p-dCJD) の臨床的特徴を非プラーク型 (np-dCJD) と対比させて明らかにし、プリオン病治療の対象として、好適であるかを検討する。【対象と方法】1999 年より 2005 年 9 月の間に CJD サーベイランス委員会で dCJD と診断された 61 例 (確実例 23 例、臨床的ほぼ確実例 27 例、疑い例 11 例) あった。それらを対象に (1) 病理検索例において、病理学的に孤発性 CJD の典型像を示しプラークがない症例を np-dCJD、プラーク認める例を p-dCJD とし、硬膜移植部位、時期、潜伏期間、臨床症候、および検査所見を検討した。次に、(2) 病理未検索例も含む dCJD 全例において、臨床的に発症 9 ヶ月以内に無動性無言を呈し、脳波上 PSD を認める症例を典型的 dCJD (t-dCJD)、それ以外を a-dCJD と定義し、同様の検討を行った。【結果】(1) p-dCJD vs. np-dCJD : プラークについて十分なデータが得られた 21 例中、p-dCJD は 12 例、np-dCJD は 9 例あった。p-dCJD は np-dCJD に比し手術年齢および発症年齢が若かった。手術部位は p-dCJD、np-dCJD 間に差がなかった。臨床症候については、初発症状は p-dCJD では歩行障害 (50%)、np-dCJD では痴呆 / 精神症状 (45%) がそれぞれ最多であった。小脳症状の出現率は p-dCJD 90%、np-dCJD 82% で、痴呆、ミオクローヌスおよび無動性無言の出現時期は、p-dCJD は np-dCJD に比べ有意に遅かった。脳波上の PSD、頭部 MRI 上の高信号、髄液 14-3-3 蛋白の陽性率は、それぞれ、p-dCJD 16%/np-dCJD 100%、62%/ 78%、80%/ 100%であった。(2) a-dCJD vs. t-dCJD : 十分なデータが得られた 58 例中、a-dCJD は 20 例 (確実例 11 例、疑い例 9 例) (34%)、t-dCJD は 38 例 (確実例 9 例、臨床的ほぼ確実例 29 例) (66%)であった。臨床症候や検査所見について、a-dCJD は p-dCJD とほぼ同様のデータを示した。PrP 遺伝子コドン 129 は a-dCJD は全例 MM、t-dCJD は 1 例が MV、他は MM だった。【考察と結論】 p-dCJD は小脳症状を中心とする歩行障害で発症し、np-dCJD より痴呆、ミオクローヌスおよび無動性無言の出現が遅く、検査異常の陽性率が低い。a-dCJD の病像は p-dCJD にほぼ一致し、病理は p-dCJD である可能性が高い。a-dCJD の dCJD に占める割合は従来考えられていたよりも高く、発症早期に診断し治療を導入できれば、病状進行が比較的緩徐なため t-dCJD と比べて治療効果を判定しやすく、よい治療対象であると思われた。現行の孤発性 CJD の診断基準を適用した場合、a-dCJD はプラーク型と病理診断された例を除いて疑い例にしかならず、プラーク型を臨床診断しうる新しい dCJD 診断基準が必要である。

文献：

1A-4

演者：○志賀裕正 1, 11、佐藤克也 2、北本哲之 3, 11、今野秀彦 4、佐々木健介 5、黒田重利 6, 11、佐藤猛 7, 11、中村好一 8, 11、山田正仁 9, 11、水澤英洋 10, 11、糸山泰人 1

所属：1) 東北大神内、2) 長崎大 1 内、3) 東北大プリオン CJD 早期診断治療法開発、4) 西多賀病院神内、5) 九大神経病理、6) 岡大精神科、7) 東大和病院、8) 自治医大公衆衛生、9) 金大神内、10) 医歯大神内、11) 日本 CJD サーベイランス委員会

演題名：M232R 家族性 CJD 臨床像

抄録：[はじめに]これまで日本でのみ報告されている M232R 変異を伴った家族性 CJD (CJD232) の臨床像は典型的な孤発性 CJD に類似するとされているが、経過の長い、非典型例の報告もある。[方法]自験例、文献例(1)～(5)、サーベイランス委員会報告例の合計 CJD232 16 例について、家族歴の有無、発症年齢、初発症状、無動性無言までの期間、脳波で PSD 出現までの期間、MRI 所見、髄液 14-3-3 蛋白出現率、プリオン蛋白免疫染色所見を検討した。[結果] 無動性無言までの期間の検討で、12 例 (75%) は 6 ヶ月以内に無動性無言となる急速進行グループ(Rapid group)で、4 例 (25%) は 15 ヶ月以上無動性無言にならない緩徐進行グループ(Slow group)であった。両グループとも CJD や認知症の家族歴はなかった。発症年齢は Rapid group 64.3 歳、Slow group 63.8 歳、初発症状は Rapid group では 5 例が進行性痴呆、2 例が視覚症状、2 例が小脳症状、その他 3 例、Slow group では 2 例が進行性痴呆、精神症状、着衣失行各 1 例。ミオクローヌスは Rapid group では全例が平均 2.5 ヶ月後に出現し、Slow group では 3 例が平均 9.3 ヶ月後に出現。Rapid group では平均 3.3 ヶ月後に、Slow group では平均 9.3 ヶ月後に全例無動性無言となった。PSD は Rapid group では全例に平均 2.9 ヶ月後に出現し、Slow group では 1 例で 13 ヶ月後に出現したのみだった。14-3-3 蛋白は両 group とも全例で陽性。MRI では Rapid group では 7 例中 6 例で、Slow group では 4 例全例で異常所見を認めた。codon 129 遺伝子多型は両 group とも Met/Met で、codon 219 遺伝子多型は Glu/Glu であった。CJD232 では遺伝子型は全く同一でも 2 つの異なる表現型が認められた。各 group 1 例で施行したプリオン蛋白免疫染色では Rapid group の 1 例は synaptic type であり、Slow group の 1 例は synaptic type + perivacuolar type であった。[考察]CJD232 では遺伝子型が全く同一でも表現型の全く異なる 2 つのタイプが存在する。表現型の違いはプリオン蛋白免疫染色結果と関連しているように思われた。同様の、遺伝子型が同一でも異なる主要な表現型が存在する例としては P102L GSS (7) が知られている。これまで日本 CJD サーベイランス委員会に報告された 23 例の P102L GSS では 5 例 (21.7%) が 1 年以内に無動性無言となる CJD 型であった。CJD232 では V180I 変異を有する家族性 CJD (8) と同様に、全例家族歴がなかったが、その理由は明らかでない。浸透率が非常に低い可能性が考えられた。

文献：1) Kitamoto T, Ohta M, Doh-ura K, et al. Biochem Biophys Res Commun 1993; 191: 709
2) Shimizu T, Tanaka K, Tanahashi N, et al. Clin Neurol 1994; 34: 590
3) Hoque MZ, Kitamoto T, Furukawa H, et al. Acta Neuropathol 1996; 92: 441
4) Satoh A, Goto H, Satoh H, et al. Neurology 1997; 49: 1469
5) Saito T, Isozumi K, Komatsumoto S, et al. Clin Neurol 2000; 40: 51
6) Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, et al. Neurology 2005; 64: 643
7) Barbanti P, Fabrini G, Salvatore M, et al. Neurology 1996; 47: 734
8) Jin K, Shiga Y, Shibuya S, et al. Neurology 2004; 62: 502

1A-5

演者：黒岩義之、○児矢野繁、戸田宏幸

所属：横浜市立大学神経内科

演題名：クロイツフェルトヤコブ病の VEP

抄録：【目的】Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) では、視覚異常から発症する Heidenhain type の存在が知られているが、VEP を用いての検討は少ない。今回われわれは、CJD の疑い例 3 例に対し flash VEP を施行し、視覚経路に関する電気生理学的検討を試みた。

【対象・方法】診断基準を満たす CJD 疑い例 3 例 (男性名, 女性 2 名), 経過 3 ヶ月 ~ 12 ヶ月の臥床状態に至っている進行期の患者に対し, flash VEP を施行し, 臨床症状と画像検査との比較検討を行った。

【結果】3 例中, 2 例で, 経過中 視覚異常の訴えがあった。画像所見は, 3 例とも進行性的大脑萎縮がみられ, 1 例に拡散強調画像で後頭葉の高信号域を認めた。Flash VEP では, 症例間での波形の振幅の格差や, 各症例による波形の左右差がみられたものの, 総体的には P100 N75 を基本とする VEP 波形は 比較的保たれており, 進行期の CJD であっても, first visual pathway は保たれているものと考えられた。

文献：

1A-6
<p>演者：湯浅龍彦 1, ○藤田浩司 2, 原田雅史 3, 本田聡 4, 佐々木真理 5, 梶龍兒 2</p> <p>所属：1) 国立精神・神経センター国府台病院神経内科、2) 徳島大学 神経内科、3) 徳島大学 放射線科、4) 国立精神・神経センター国府台病院 放射線科、5) 岩手医科大学 放射線科</p> <p>演題名：プリオン病の画像診断に関する研究—画像所見を加味した診断基準の作成を目指して—</p> <p>抄録：【背景】 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (sCJD) の臨床診断において、MRI とりわけ DWI 所見が診断に有用であるとの経験的事例が増加している。しかし現行の sCJD 診断基準に画像所見は考慮されていない。</p> <p>【目的】 sCJD の臨床診断基準に画像所見、特に MRI (DWI) 所見を取り入れる際の問題点を明らかにし、画像所見を含めた診断基準を作成する。</p> <p>【方法】 上記を達成するために、以下の事項について検討する。</p> <p>1) sCJD の画像、特に MRI (DWI) を収集し、その特徴 (病変分布、時間経過に伴う信号変化、ADC の変化、等) を明らかにする。</p> <p>2) MRI (DWI) 所見を用いた診断基準を提案し、画像所見を用いないこれまでの診断基準を対照として診断精度を検討する。</p> <p>3) 施設あるいは MR 機種の違いによって生じる診断精度の差について検討する。それをふまえ標準化法の導入がどの程度可能かを検討する。</p> <p>本年度は、以下の通り検討した。</p> <p>a) 発症初期に CJD を否定され、その後 MRI (DWI) から sCJD を強く疑った 1 例の呈示。</p> <p>b) 典型的な sCJD 例の画像所見経過と、他疾患で見られた MRI (DWI) 所見。</p> <p>c) 画像所見を取り入れた診断基準 (案)。</p>
文献：

1A-7

演者：○古川ひさ子 1、片峰茂 1、横山隆 2

所属：1)長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 感染分子病態学、2)独立行政法人 動物衛生研究所・プリオン病研究センター

演題名：末梢組織生検によるプリオン病生前早期診断の試み

抄録：

【背景・目的】 鋤鼻神経を介して中枢（扁桃体）と連絡をする鋤鼻器官は鼻中隔前部に位置し、爬虫類や多くの哺乳類ではフェロモン受容体として機能している。プリオン病生前早期確定診断のための検査方法開発を目的として鋤鼻器官生検の有用性を検討している。

【方法】 1) 263K 株接種ハムスターの系を用いて鋤鼻器官の経時的な感染性を確認する。2) 動物衛生研究所の協力を得て、実験的 BSE 感染牛から鋤鼻器官を採取し、PrP^{res} の蓄積を検討する。

【結果】 1) 腹腔内接種の 10 週目から鋤鼻器官に明らかな感染性が確認された。（この接種では 13～14 週目に発症する）2) 国内発症 BSE 脳乳剤を脳内接種後 9 ヶ月（未発症）のホルスタイン種の鋤鼻器官を免疫染色・ウェスタンブロット法で検討したところ、いずれも陰性であった。発症後の剖検症例 1 頭については現在検討中である。

【考察】 嗅粘膜上皮に比べて前方に位置し、かつ PrP^C 発現が高く中枢と直接連絡することから PrP^{Sc} が蓄積する可能性が高いと予想された。予想どおりハムスターでは感染性が明らかに認められたが、BSE についてはまだはっきりした結果が得られていない。今後は臨床応用を視野に入れ、BSE 症例での検討を進めていく予定である。

文献：

1A-8

演者：○横山隆、吉岡都、舛甚賢太郎、村山裕一

所属：動物衛生研究所 プリオン病研究センター 病原・感染研究チーム、安全性技術開発研究チーム

演題名：血液中の分子を指標としたプリオン病の生前診断に関する研究

抄録：プリオン病の感染動物では宿主の正常プリオン蛋白質(PrPC)の構造異性体である異常プリオン蛋白質(PrPSc)が認められる。PrPScは現在までのところ唯一のプリオン病特異マーカーとなっている。PrPScの蓄積は中枢神経系や一部のリンパ組織に認められている。近年、輸血によるプリオン病の伝達の危険性も示されており、血液中のPrPScの検出方法の確立が求められている。本研究では、プリオン病感染動物の血液よりPrPScまたは未同定のプリオン病関連因子の検出について検討する。本年度は、スクレイピー感染マウス、ハムスターおよび羊の血液（バフィコートおよびプラズマ）よりPrPScの検出を試みた。検出はウエスタンブロット法、キャピラリー電気泳動法、protein misfolding cyclic amplification (PMCA)法を行った。バフィコートおよびプラズマから蛋白質を濃縮し、ウエスタンブロット法でPrPScの検出を試みたところマウス、ハムスターではシグナルは検出されなかった。一方、スクレイピー発症羊（実験感染例）の血液からはPrPと思われるシグナルが検出された。現在、このシグナルがPrPScに起因するか、またはPrPCの残存物かを検討中である。キャピラリー電気泳動法は検出系の確立ならびに検出感度の評価を行っている段階で、実際の血液試料の解析には至っていない。PMCA法では、スクレイピー感染ハムスターの発症期の血液（バフィコートおよびプラズマ）よりPrPScのシグナルが検出された。スクレイピー感染マウス、羊の血液への応用性についても検討中である。

文献：

1A-9

演者：○田村 智英子

所属：お茶の水女子大学 人間文化研究科 遺伝カウンセリングコース

演題名：プリオン病患者家族のサポートシステム構築に関する考察

抄録：プリオン病患者の家族に対して心理社会的な支援が求められていることは、かねてより医療者も当事者も指摘している。現状では、医療機関では、診療にともなって医師やコメディカルスタッフが対応しているが、特に心理社会的支援に関しては、当事者団体である「ヤコブ病サポートネットワーク」による電話、メールおよび、ホームページの掲示板での相談業務が大きな役割を果たしている。

プリオン病に限らず様々な難治性疾患や希少疾患において、当事者団体の果たす役割は重要である。各種情報を集約して提供したり、同じような経験をしている者どうしのピア・サポートとしての援助を行ったりすることができる。また、こうした当事者団体の多くが、当該疾患の専門家を招いて勉強会を行ったり、相談に応じるスタッフが心理カウンセリング技術としてのピア・カウンセリング講習を受講したりして、当事者団体としての支援の質を向上させる努力を行っている。

しかし、当事者団体は、自身も様々な疑問や不安を抱えているメンバーが自助努力として支え合おうとする精神を通じて、エンパワーメントや心の慰めを得ていくものであり、仲間どうしの支え合いの力は絶大である一方で、もともと心理社会的支援技術の専門家でない人々が、疾患という共通項はあっても個々に異なる周囲の状況や価値観を有する相談者ひとりひとりに対応していくためには、多大なる労力を必要とする。しかも我が国における当事者団体のほとんどは、経済的基盤が十分に安定していない、常勤の専任スタッフが少ない、一部の当事者がプライベートな時間や労力を削って会の活動に協力している、などの問題を有している。したがって、より適切な心理社会的支援を提供するためには、当事者団体の活発な活動に加えて、当事者団体と医療者とが密に連携していくことが欠かせないだけでなく、できれば、当事者団体の活動と重なりつつも一部は異なる側面をカバーする形で、専門的な心理社会的支援体制が構築されることが望まれる。

プリオン病患者家族の心理社会的支援を医療カウンセリングとしてとらえるとき、対象者となる家族は大きな悩みや心痛を有していても、通常は精神病理的な症状を有していないので、濃厚な心理療法はおそらく不要であると考えられるが、発症から急速に病状が進行する時期、診断や厳しい予後が告げられる前後など、心理的インパクトの大きい時期に焦点を当ててカウンセリング的な援助が提供されることが望ましい。プリオン病患者の家族の心理社会的な状況に関して客観的な見地から調査したエヴィデンスとなるこれまでのデータは少ないが、治療法に乏しく深刻な病態が急速に進行するプリオン病患者の家族においては、心理的適応のスピードが現実の進み具合に追いつかないことも多いのではと予想される。医原性の事例では、医療への不信感や怒りが強いことも容易に想像がつく。遺伝性家系の未発症者が大きな不安を抱くことも当然ながら、家族歴がなくても遺伝子検査を受ける際の不安も無視できない。こうしたプリオン病特有の家族の心理社会的状況に配慮しながら、科学的なデータに基づき、既存の心理カウンセリング理論の応用も考慮に入れて、適切な心理社会的支援体制を構築することが重要である。今後の支援体制構築の提案につなげていくための考察を述べたい。

文献：Worden JW: Grief counseling and grief therapy: A handbook for the mental health professional (3rd ed.) Springer Publishing Company, Inc. NY, USA, 2002

1A-10

演者：水澤英洋 1、○三條伸夫 1、北本哲之 2、山田正仁 3、中村好一 4、
児玉南海雄 5

所属：1) 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学、2) 東北大学大学院病態神経学、3) 金沢大学大学院脳老化・神経病態学、4) 自治医科大学公衆衛生学・地域保健部門、5) 福島県立医科大学脳神経外科学

演題名：脳外科手術後にクロイツフェルト・ヤコブ病感染の可能性について説明を受けた患者のフォロー・アップ

抄録： [背景・目的] 昨年、脳外科手術が行われた後に、その患者がクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)に罹患していたことが判明し、その手術に使用した器具で手術を受けた患者のCJD感染やその対応などについて協議され、当該病院からこれらのCJD at risk患者への説明がなされた。本研究ではこれらの患者の術後の経過および心理的状況を明らかにすることを試みた。

[対象] 患者の内訳は男性8人、女性3人の合計11人で、年齢が36歳から87歳までであった。術式は、開頭術4例(脳動脈瘤クリッピング3例、開頭血腫除去術1例)、VPシャント術2例、穿孔血腫洗浄術2例、頭部皮下腫瘍除去術1例、内径動脈内膜除去術1例であり、手術はCJD患者の手術後、CJDの診断がついて適切な消毒・滅菌処置が行われるまでの10日間に行われた。

[方法] それぞれの患者には、手術から2ヶ月以内に外来、または病棟にて患者本人および家族に手術器具の汚染の可能性等をそれぞれの患者の主治医から説明が行われた。その後、外来にて認知症状の有無、精神的不安感の有無、脳MRI検査、脳波検査にて経過観察した。

[結果] 慢性硬膜下血腫の1例は血腫除去術後にも血腫の再貯留が認められ、動揺性の認知症状を呈していたが、他の10例は認知機能の障害は認めていなかった。VPシャントや心臓ペース・メーカーを装着されている例を除く、7例にて経過中にMRIを撮影していたが、いずれも異常所見を認めなかった。1例で脳波検査をしていたが異常所見を認めなかった。11例中2例は他院に依頼して外来経過観察となっており、9例が手術を受けた病院の外来を引き続き受診しているが、いずれの病院に通院する患者も精神的不安感や病院への不信感などは訴えていなかった。

[考察・結論] 病院側と患者の信頼関係は保たれており、更なる心理的サポートを必要とする患者はいなかった。これまで前例が無く英国のインシデント・パネルを参考に対策を講じてきたが、これまでのところ患者にもよく理解され順調に経過している。しかし、今後も同様な事例が起こる可能性があり、早急に対応システムを整備する必要がある。
(*本研究は当該病院担当者との共同研究である)

文献：

1P-1

演者：葛原茂樹 1、○丹羽篤 2、加藤保司 1、近藤昌秀 2、三室マヤ 2,3、小久保康昌 1、橋詰良夫 3

所属：1) 三重大学神経内科、2) 国立病院機構三重病院、3) 愛知医大加齢医科学研究所、現・三重県総務局福利厚生室職員支援チーム

演題名：脊髄部手術後に発症した硬膜移植後クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) の2剖検例の病理学的検討

抄録：脊髄部への硬膜移植後 CJD の剖検例は、報告されていない。我々は、頸髄部への移植後に、大脳・小脳症状から発症した2例を経験したので報告する。症例1は72歳男性。頸髄腫瘍摘出術時に硬膜移植 (Lyodura) が行われ、13年後にふらつきが出現した。症例2は68歳女性。頸椎後縦靭帯骨化症の手術時に硬膜移植 (Lyodura) が行われ、13年後に霧視が出現した。2例とも共通して痴呆が進行性に増悪し、ミオクロームスや脳波にて PSD を伴った。症例1では MRI 拡散強調画像にて大脳基底核や大脳白質に高信号を認めた。病理学的所見では2例とも共通して、大脳皮質に高度の神経細胞の脱落とグリオシス、海綿状態を認めたが、それに比べて脳幹の変化はごく軽度であった。抗プリオン抗体では2例ともびまん性にシナプス型に染色された。初発症状に関連すると考えられる病変部位は、症例1は小脳、症例2は後頭葉であるが、いずれも硬膜を移植した部位からは離れていた。これらの所見からは、移植硬膜からの異常プリオンの感染は、隣接脳組織への直接に浸潤していく可能性よりも、(CNS 全体に播種された後に) 親和性の高い脆弱部位から病変が広がっていく可能性を示唆する。

文献：

1P-2

演者：○村山繁雄、齊藤祐子、初田裕幸、佐藤猛

所属：東京都老人総合研究所老年病のゲノム解析研究チーム（神経病理）

演題名：プリオン病連続剖検例における、延髄病変

抄録：緒言：プリオン病において、特に牛海綿状脳症においては、腸管よりの伝搬によると考えられる迷走神経背側核、口腔よりの伝搬と考えられる孤束核周囲の病変を含め、延髄病変が診断的に重要とされている。今回、CJD サーベイランス委員会で回覧された、日本初の変異型 CJD 例で、孤束核周囲の prion 沈着が比較的強調されていたので、以下の検討を行った。

方法：当施設プリオン病連続剖検 13 例の、延髄を対象とした。6μm 厚パラフィン切片を、塩酸オートクレーブ処理した上、抗プリオン蛋白抗体（3F4）を用いて免疫染色を行った。同時に、抗 glial fibrillary acidic protein (GFAP) 及び HLA-DR (CD68) 抗体を用いて組織反応を評価した。対象としては、同一症例の海馬を同様に処理し、比較した。

症例のプロフィール：当施設剖検例 13 例は、1980 年 8 月 8 日から 1983. 9. 19 までが 7 例、2001 年 7 月 10 日から現在までが 6 例である。いずれも老人医療センター病理部での標本作製は行われず、蟻酸処理の後、老人総合研究所で標本作製している。1983 年から 8 年間は、老人研での処理が行われず停止していた。Case 1-7 は遺伝子検索も免疫ブロットの解析も行われていないが、Case 1, 3, 6, 7 は synaptic pattern、Case 2, 4 は perivacuolar deposition、Case 5 は kuru 斑が多発していた。最近 7 例については、Case 8: MM II 型視床・皮質合併型、Case 9: MM I+II 型、Case 10: 麻疹抗体価の持続高値を示した MM I 型、Case 11: 硬膜移植後の MM I 型、Case 12: 典型的 MM I 型、Case 13: 声帯外転麻痺を伴った MM で型不明で、橋核の神経細胞脱落が著明例であった。

延髄の病理所見：MM II 型では、下オリブ核の著明な細胞脱落を認め、下小脳脚にはマクロファージが出現し、二次変性の様相を呈していた。この症例では、プリオン沈着は延髄にはほとんどなかった。Case 5 では、三叉神経脊髄路核と外側楔状側核に、プラーク様プリオン蛋白沈着が著明であった。その他の症例では、下オリブ核のシナプス型プリオン蛋白沈着が、最も目立つ所見であった。それに比し、孤束核周囲、迷走神経背側核における病変は、いずれも軽度であった。海馬においては、固有海馬へのプリオン蛋白沈着は、比較的軽いのが原則だが、側頭葉外側面での沈着は強く、いずれも下オリブ核への沈着を凌駕していた。また変異型 CJD 例においても、大脳新皮質や小脳 fluid plaque 型の沈着と、視床の細胞脱落に比較すると、延髄はむしろ保たれているとする評価が適当と考えられた。

考察：プリオンの侵入経路として、ウシ海綿状脳症においては、延髄病変が強調されているが、変異型 CJD では明瞭でなく、また種々の型のプリオン病においても、はっきりしなかった。変異型 CJD においては、むしろ細胞内皮系を介しての浸潤がより重要であるとする指摘がある。硬膜移植症例では、硬膜移植部位に沈着が強調されていることが病的に確認され、画像上の観察と一致した。中枢神経系への侵入経路に関する検討は、孤発性 CJD については、今後さらに検討していく必要がある。

結語：孤発性 CJD 並びに医原性・感染性 CJD のいずれにおいても、延髄病変の優位は認められなかった。

文献：Wells GAH, Wilesmith JW: The Neuropathology and Epidemiology of Bovine Spongiform Encephalopathy. Brain Pathology 1995; 91-103

1P-3

演者：岩城徹、○佐々木健介

所属：九州大学大学院医学研究院神経病理学分野

演題名：伝達性海綿状脳症における病理学的マーカーとしてのシナプス関連蛋白発現の解析

抄録：前年度我々は、孤発性ヤコブ病の病理学的評価基準を策定し、症例毎のグレーディングを行なった。今回、伝達性海綿状脳症（TSE）の病理変化の程度を評価するための補助手段として、シナプス関連蛋白発現の変化を検討したので報告する。

孤発性ヤコブ病では異常プリオン蛋白がシナプスに沈着し、synaptophysinの発現が低下するというKitamotoらの報告(1)以来、TSEにおけるシナプス関連蛋白の発現低下に関する報告が散見される(2,3)。この発現低下が病期毎にどのように変化するのか検討するため、病理変化と罹病期間、脳重量低下が相関する傾向にある孤発性ヤコブ病の橋核において、synaptophysinとSNAP-25の発現を免疫組織学的に解析した。また、TSE病理の経時的变化をより明確に検討するために、モデルマウス脳についても同様に解析した。シナプス型のプリオン蛋白沈着を示す症例だけでなく、プラーク型沈着の病理変化の特徴を明らかにするために、Gerstmann-Straussler-Scheinker病およびプラークの出現を伴う硬膜移植例の医原性ヤコブ病についても検討した。

孤発性ヤコブ病の橋核において、病理変化が強い症例ほどシナプス関連蛋白の発現が低下している傾向が見られたが、免疫組織化学法による検討では、固定条件などにより症例毎の染色性の違いが無視できないので、症例毎の単純な染色程度の比較は困難であった。各症例についてsynaptophysinとSNAP-25の染色性を比較することで、SNAP-25のほうが相対的に強く発現低下している傾向がみられたが、その逆のパターンを示す症例も見られた。病理変化の程度に応じてグループ分けして検討したところ、いずれの蛋白がより選択的に低下するかという一定の傾向までは同定できなかった。NZWマウスにFukuoka-1株を接種したモデルマウス脳で検討したところ、シナプス型のプリオン蛋白沈着は視床外側部に限局していたが、海綿状変化は全脳性に観察された。免疫組織学的に、synaptophysinは病末期まで発現が保たれていたが、SNAP-25については、プリオン蛋白沈着部位だけでなく海綿状変化を伴う広い部位での発現低下が見られた。プラーク型プリオン蛋白沈着を伴うヒトTSE脳における検討で、シナプス関連蛋白の免疫染色によりプラークの周囲に変性神経突起様の染色性を認めた。リン酸化neurofilamentの免疫染色では膨化した軸索の所見に乏しく、軸索輸送の障害というよりも巻き込まれたシナプスそのものの病理変化と考えられた。病理変化が軽度なうちは大脳皮質のsynaptophysinの発現は比較的保たれていたが、SNAP-25の発現は低下していた。これまでの報告から、シナプス関連蛋白の機能としてsynaptophysinは前シナプスの膜陥入(endocytosis)、SNAP-25はシナプス小胞の開口(exocytosis)との関連が示唆され、それぞれ神経伝達の過程に寄与している(4)。SNAP-25の発現低下によりexocytosisが障害されれば、シナプス終末の空胞形成につながるかも知れない。シナプス関連蛋白発現の変化を系統的に解析することは、TSEの病理学的評価の補助となるだけでなく、TSEの病態の解明にも寄与する可能性がある。

文献：1) Kitamoto T et al. Am J Pathol (1992) 140: 1285-94.

2) Jeffrey M et al. Neuropathol Appl Neurobiol (1995) 21: 41-9.

3) Ferrer I et al. Neurobiol Dis (1999) 6: 92-100

4) Martin TF. Nat Cell Biol (2000) 2: 42-9

1P-4

演者：○金子清俊 1、渡邊光太 2、八谷如美 1

所属： 1) 東京医科大学医学部生理学第二講座、 2) 日野家田化学委託研究事業部

演題名：正常型プリオン蛋白質の分化誘導下における細胞内輸送機構

抄録：我々は、細胞内可視化の系を用いて正常型プリオンタンパク質 (PrPC) の細胞内挙動を観察することから、その生理機能の解明を目指している。これまでに、マウス神経芽細胞腫由来 N2a 細胞および GFP 融合 PrPC を用いて、生細胞内での trafficking を解析し、PrPC が微小管依存性に局在・移動していること、また、順方向性輸送がキネシン依存性、逆行性輸送はダイニン依存性であることを見出している。今回、さらに PrPC の神経細胞内輸送を詳細に解析する目的で、神経成長因子 NGF 依存性分化応答細胞株である PC12 細胞を用い、分化誘導前後での PrPC の細胞内輸送を解析した。分化誘導前の PC12 細胞では、N2a 細胞とほぼ同様に、順行性に 150 nm/sec、逆行性に 1 μ m/sec での移動が観察された。他方、NGF による分化誘導後、樹状突起の伸長並びにシナプス形成を認めた PC12 細胞の細胞体内においては、それぞれ N2a 細胞とほぼ同じく、順行性の輸送速度は 100-140nm/sec、逆行性輸送速度は 1-1.2 μ m/sec であった。しかしながら、同じ PC12 細胞の樹状突起内においては、順行性輸送速度の平均がほぼ 50 nm/sec と著明な輸送速度の低下が見られた。同じ樹状突起内においても、逆行性輸送速度には変化は見られなかった。以上の結果は、分化誘導に伴い形成される樹状突起内においては、(1) 細胞体内と異なり順行性細胞内輸送において PrPC が局在している輸送小胞が少なくとも 2 種類存在している、(2) PrPC を含む同一の輸送小胞が細胞体内から樹状突起に移動する際に異なるモーター蛋白質への乗換えが生じている、これらのうちのいずれかの可能性を示唆している。

文献：

1. Hachiya NS, et al. Neurosci Lett 2005;374:98-103.
2. Hachiya NS, et al. Biochem Biophys Res Commun 2005;327:894-899.
3. Noma T, et al. Nucleic Acids Symposium Series 2005;49:357-358.
4. Hachiya NS, et al. Anal Biochem 2005;347:106-111.
5. Omi K, et al. Biochem Biophys Res Commun 2005;338:1229-1235.
6. Ohkubo T, et al. Amyloid in press

1P-5

演者：○堀内基広、キム チャンラン

所属：北海道大学 大学院獣医学研究科

演題名：細胞内に局在する PrPC の解析

抄録：

〔目的〕 正常型プリオン蛋白質(PrPC)は GPI 結合型膜蛋白質として細胞膜に発現する。我々は、認識するエピトープが異なる抗 PrP 抗体を用いて培養細胞で発現する PrPC の局在を解析していく過程で、既知の PrPC とは細胞内分布が異なる PrPC 分子種の存在を見出した。この PrPC は細胞膜上には殆ど発現せず、ER やゴルジ装置と局在が異なることから、細胞質内に存在する PrPC (ここではこの PrPC を CP-PrP と表記する) と考えられる。そこで、本研究では CP-PrP の細胞生物学的性状および組織での存在について解析を行った。

〔方法〕 抗 PrP 抗体として mAb 110 (aa56-90), mAb 31C6 (aa143-149), mAb 32 (aa147-151) および mAb 147 (aa219-229) を用いた。細胞膜上に発現する成熟型 PrPC との反応性はフローサイトメーター (FACS) により、細胞内に存在する PrPC との反応性はメタノール固定細胞を用いて間接蛍光抗体法 (IFA) により調べた。マウス神経芽細胞 Neuro2a (N2a) と NB41A3、マウス肝臓細胞 NMuLi、マウス骨格筋繊維芽細胞 NOR10、マウス筋芽細胞 G8、マウス副腎皮質細胞 Y1、マウス視床下部神経細胞 GT1-7、マウス胎芽癌腫由来 P19EC 細胞、およびラット副腎髄質由来 PC12 細胞を用いた。また、マウス脳、副腎、座骨神経の凍結切片を作製し、IFA より PrPC の発現を解析した。

〔結果〕 各種抗 PrP 抗体を用いたマウス神経芽細胞 N2a での PrPC 発現解析から、mAb32 (aa147-151) および mAb 147 (aa219-229) が特異的に CP-PrP と反応することを見出した。そこで、マウス由来各種培養細胞における CP-PrP の発現を調べたところ、神経芽細胞 N2a と NB41A3 で CP-PrP が存在した。一方、神経系組織由来である GT1-7 や P19 をレチノイン酸処理により神経細胞に分化させても、CP-PrP は検出されなかった。7 種の PC12 サブクローンにおける CP-PrP の存在を調べたところ、NGF に応答して神経突起が伸展する 3 サブクローンで CP-PrP が存在したが、NGF 非応答性の 4 サブクローンでは存在しなかった。用いた NGF 非応答性 PC12 サブクローンは全て、成熟型 TrkA を発現していなかった。また、mAb147 および 32 は N2a をレチノイン酸で刺激した際に形成される神経突起様の構造、および PC12 を神経成長因子 (NGF) で刺激した際に形成される神経突起を強く染色した。凍結切片の IFA を実施した結果、mAb32 で検出される CP-PrP は脳の一部の領域、座骨神経、および副腎髄質にも存在することが判明した。CP-PrP の機能や生物学的意義は不明であるが、特定の神経系の細胞や組織には、通常の膜蛋白質の生合成経路で説明できない PrP 代謝経路が存在する可能性が示唆された。

文献：

1P-6

演者：○佐伯圭一

所属：東京大学・大学院農学生命科学研究科・応用免疫学教室

演題名：アポトーシス抑制におけるプリオン蛋白と STI1 蛋白の解析

抄録：プリオン蛋白(PrP)の機能としては、アポトーシス抑制に関係していることが明らかにされつつある。本研究ではプリオン蛋白と相互作用するストレス誘導蛋白 STI1 と SOD 活性およびアポトーシス抑制に関して解析を行なったので報告する。(1)

(材料及び方法)本研究で用いる細胞株について STI1 の発現をウエスタンブロット法を用いて解析した。PrP と STI1 の結合について抗 PrP 抗体を用いた免疫沈降後に抗 STI1 抗体を用いてウエスタンブロットにより解析した。PrP と STI1 が相互作用すると考えられているアミノ産領域について合成ペプチドを作製した(PrP(GAAAAGAVVGGGLGGYMLGSA), STI1(ELGNDAYKKKDFDKAL) それぞれ PrP(113-132), STI1(230-245))。それらのペプチドを培地中に添加しアポトーシス誘導時における細胞傷害について Tetra Color One を用いて測定した。また、SOD 活性の変化について測定を行なった。

(結果および考察)

本研究で用いた PrP 欠損細胞株および PrP 再発現細胞において STI1 が発現していることが確かめられた。PrP 再発現細胞を用いて PrP を免疫沈降した分画に STI1 が共沈降してきた。一方で PrP 欠損細胞を用いた PrP 免疫沈降の分画に STI1 が共沈降しなかったことより、PrP と STI1 が結合していることが確かめられた。PrP の再発現に伴って SOD 活性が上昇することを以前報告した。PrP の再発現に伴う SOD 活性の上昇がペプチド PrP(113-132) および STI1(230-245) による PrP-STI1 相互作用の阻害によって影響を受けるかを調べた結果、培地中に PrP(113-132) および STI1(230-245) を添加することにより、SOD 活性の有為な低下が認められた。PrP 非発現細胞のペプチド添加に伴う SOD 活性には有為な変化は認められなかった。このことより PrP 再発現に伴う SOD 活性の上昇には PrP-STI1 相互作用が必要であると考えられた。アポトーシス誘導時における阻害ペプチドの影響を調べた結果、ペプチド添加時にアポトーシス抑制の低下が認められたことより、PrP-STI1 相互作用がアポトーシス抑制に重要な働きを及していると考えられた。以上のことより PrP 再発現化に伴う SOD 活性の上昇およびアポトーシス抑制には PrP-STI1 の相互作用が必要であると示唆された。

文献：1. Sakudo A, Lee DC, Lee S, Nakamura T, Matsumoto Y, Saeki K, Itohara S, Ikuta K, Onodera T: PrP cooperates with STI1 to regulate SOD activity in PrP-deficient neuronal cell line. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;328(1): 14-19

1P-7

演者：○坂口末廣

所属：長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染分子病態学

演題名：オクタペプチド領域はプリオン蛋白の抗神経変性作用に必要でない

抄録：我々は、プリオン蛋白類似蛋白 (PrPLP/Dpl) が神経細胞に異所性に発現するとプリオン蛋白 (PrP) と機能的に拮抗し、プルキンエ細胞変性死をきたすことを明らかにしてきた。また、PrP の抗神経変性作用にはオクタペプチド領域を含む N 末アミノ酸 23-88 が重要であることも明らかにした。今回は、さらに重要な領域を明らかにするために、N 末アミノ酸 25-50 を欠損する PrPdelN、アミノ酸 51-90 を欠損する PrPdelOR、及び PrP の N 末アミノ酸 1-124 と PrPLP/Dpl との融合蛋白 (fuPrP-PrPLP/Dpl) を発現する tg マウスを作製した。つぎに、これらのマウスを、PrP^{-/-}バックグラウンドに PrPLP/Dpl を過剰発現する tg(PrPLP/Dpl)PrP^{-/-}マウスと交配しダブル tg を作成し、プルキンエ細胞死の有無について検討した。

tg(PrPLP/Dpl)PrP^{-/-}マウスは、生後 60 日ほどすると、プルキンエ細胞死による失調性歩行を呈しはじめる。しかし、tg(PrPLP/Dpl)PrP^{+/-}マウスやダブル tg マウス [tg(PrPdelN/PrPLP/Dpl)PrP^{-/-}及び tg(PrPdelOR/PrPLP/Dpl)PrP^{-/-}] では、失調性歩行やプルキンエ細胞死は認められなかった。また、fuPrP-PrPLP/Dpl は PrPLP/Dpl の神経毒性を軽度緩和し、失調性歩行の出現を 40 日ほど遅れさせた。

PrP のオクタペプチド領域は、銅イオンと結合し、結合した銅イオンを酸化ストレスの緩和に重要な酵素群に受け渡し活性化させることにより、PrP の神経細胞保護作用に大きな役割を果たしていると考えられている。しかし今回我々は、オクタペプチド領域に相当するアミノ酸 51-90 を欠損する PrP がプルキンエ細胞死をレスキューすることを明らかにした。この結果は、PrP の神経細胞保護作用にはオクタペプチドは重要でないことを示し、酸化ストレス緩和以外の機能が PrP の神経細胞保護作用に関与していることを示唆した。また、アミノ酸 25-50 を欠損する PrP もプルキンエ細胞死をレスキューした。つまり、PrP の N 末アミノ酸 25-90 は神経細胞保護作用にあまり重要でないことが示めされた。一方、PrP の N 末アミノ酸 1-124 を PrPLP/Dpl に融合させると、PrPLP の神経毒性作用を抑制した。これらの結果をあわせると、PrP の神経細胞保護作用にはアミノ酸 91-124 が重要であることが示唆された。しかし一方、アミノ酸 25-50 及び 51-90 の両方の領域が PrPLP/Dpl によるプルキンエ細胞死を保護するために必要であるかもしれない。

文献：

1P-8
演者：○毛利資郎
所属：九州大学大学院医学研究院実験動物学分野
演題名：遺伝子改変モデルマウスによるプリオン伝達試験（4） －自然発症プリオン病モデルマウスについて－
抄録：われわれは、プリオン病の伝達試験による感染性解析のために数多くの遺伝子改変モデル動物を作製している。この中で、自然発症モデルとしてヒトの家族性プリオン病であるゲルストマン・ストロイスラー症候群のモデルとしてマウスプリオン蛋白質遺伝子のコドン 101 をプロリンからロイシンに置換したトランスジェニックマウスを作製し、観察した。500日を過ぎて、立毛、振せん、歩行不良を呈し、動きが鈍くなったために、安楽死の後、病理組織切片を作製、免疫染色を行った。その結果、空胞変性に加えてシナプス型とプラーク型の混在した異常プリオン蛋白質の沈着が認められた。感染性については今後の継代実験を必要とするが、自然発症の家族性プリオン病のモデルとして、プリオン病の予防・治療試験に有用なツールとなることが期待できる。
文献：

1P-9

演者：○村本環 1、三好一郎 2、八木健 3、毛利資郎 4、北本哲之 1 (兼堂浦班)

所属：1) 東北大学大学院医学系研究科、2) 名古屋市立大学大学院医学系研究科、
3) 大阪大学大学院生命機能研究科、4) 九州大学大学院医学研究院

演題名：GPI アンカー欠損プリオン蛋白発現トランスジェニックマウスおよび fyn 欠損マウスにおけるプリオン病

抄録：GPI アンカー欠損プリオン蛋白発現トランスジェニックマウスへのプリオン接種実験について2年前の班会議で報告したが、それ以後の実験で以下のことが明らかとなった。トランスジェニックマウスからトランスジェニックマウスへの病変の伝搬は可能であり、GPI アンカーの欠損がプリオンの伝搬性に明瞭な欠陥をもたらす可能性は否定された。トランスジェニックマウスから野生型マウスへ病変を伝搬した場合は、アミロイド沈着を伴わない海綿状変性とシナプス型異常プリオン蛋白沈着という通常の病理所見が観察され、トランスジェニックマウスにおけるアミロイド形成は、プリオンがアミロイド形成性のユニークな性状に変化したことを意味するのではなく、GPI アンカーを持たない異常プリオン蛋白の特異な物理化学的性状を反映するものと考えられた。GPI アンカー欠損異常型プリオン蛋白は 17,400g による遠心分離でその大部分が沈降し、野生型異常型プリオン蛋白の沈降に 453,000g が必要であることと対照的であった。このことは、GPI アンカー欠損異常型プリオン蛋白の大部分がアミロイド中に含まれているという考えと矛盾しない。プリオン非接種トランスジェニックマウス脳組織中の GPI アンカー欠損型プリオン蛋白は、floatation assay で detergent-insoluble membrane microdomain を含む分画に主に検出された。GPI アンカー欠損プリオン蛋白発現トランスジェニックマウスにおけるプリオン病では、異常型プリオン蛋白が蓄積するにもかかわらず海綿状変性が生じないという特異な乖離現象が観察された。この現象の機序を説明する一つの仮説として、著者らは以下のような可能性に注目した。すなわち、GPI アンカーを欠損することで、プリオン蛋白が本来持っている他の細胞成分と相互作用する能力が失われ、その結果、異常化した蛋白が海綿状変性を引き起こす異常シグナルを細胞に伝達出来なくなるというものである。これまでの研究で、直接、あるいは間接にプリオン蛋白由来のシグナルを受け取る分子として fyn (非受容体型チロシンキナーゼの一種) が知られている。著者らは、今回、fyn 欠損マウスへのプリオン接種実験を行い、上記の可能性について検討した。これまでの解析では、fyn 欠損マウスにおけるプリオン病潜伏期間は野生型マウスと有意な差はなく、異常型プリオン蛋白の蓄積も同様に生じていることが明らかとなっている。班会議では、さらに海綿状変性への fyn 欠損の影響も検討し報告する予定である。

文献：

1P-10

演者：○三好一郎 1、宮本智美 1、毛利資郎 2、村本環 3、北本哲之 3

所属：1) 名市大・院医・実験動物研究教育センター、2) 九大・院医・動物実験施設、
3) 東北大・院医・CJD 早期診断・治療法開発

演題名：プリオン感染および治療に伴って発現が変動する遺伝子の解析

抄録：プリオン病の治療・克服には、早期に診断すること、あるいは他の痴呆症や脳神経変性疾患との鑑別、伝達機構の解明が必須である。プリオンタンパク (PrPc) が異常感染型プリオンタンパク (PrPsc) に構造変換し増幅する過程の分子機構を転写レベルで明らかに出来るか、培養細胞系で PrPsc の増幅あるいはその阻害に関わる分子の情報を収集する目的で、PrPsc を産生する神経芽細胞腫 (ScN2a) をコンゴレッド (CR) を用いて治療し、さらに再び感染させることによって各々の段階で発現が変動する遺伝子をマイクロアレイにより検索した。

【材料と方法】

ScN2a を 2.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ CR 存在下で 14 日間培養し、薬剤除去後 14 日間経過してもウエスタンブロット法では PrPsc が検出されないことを指標に持続的な治療効果を確認し、抽出した mRNA を用いてマイクロアレイを行った。さらに、治療した細胞株を N2a あるいは ScN2a ホモジェネートを添加して培養し PrPsc の検出を指標に再感染を確認した後、最終継代時に細胞濃度を 2 段階に変え 2 日後の採材時の細胞密度が各々約 60 あるいは 90%コンフルエントのものから同様に mRNA を抽出、解析を実施した。

【結果と考察】

治療実験では、調べた 10000 遺伝子のうち顕著に変動した 96 遺伝子は、炎症や免疫反応、グリア細胞及びアストロサイト系の活性化に起因するものが少ないだけでなく、前回報告した固体レベル接種実験の感染初期に脾臓や脳で見られたプロファイルとの共通性も低く、PrPsc の増幅機序と CR による PrPsc への構造変換・増幅を阻止する機序との相違を示唆した。

一方、再感染実験では、細胞の増殖や維持に関わる影響を排除するために継代時の細胞密度を 2 段階に設定し、その相違に左右されることなく、感染あるいは非感染の間で著しい発現の変動を示す遺伝子を調べた。用いた 32000 遺伝子のうち、異常タンパク反応、あるいはシャペロン活性化、小胞体関連分解など、たんぱく質の品質管理や細胞内輸送に関連すると考えられる 11 遺伝子の発現に変動が認められたが、接種実験の感染初期に脾臓などで変動を示したものととの共通性は見出せなかった。

文献：

1P-11

演者：○調漸 1、佐藤克也 2

所属：1) 長崎大学医学部・歯学部病院・へき地病院再生支援・教育機構、2) 長崎大・院・内科 1

演題名：クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) 患者におけるキナクリン投与の治療成績とその問題点

抄録：抗マラリア薬であるキナクリンは、クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) の治療法として *in vitro* の持続感染系や感染実験動物で有効性が知られている。現在当教室では CJD 患者における治療薬としてキナクリンとペントサン投与を開始している。今回我々は CJD 患者におけるキナクリンにおける治療効果及び病態マーカーの検索を研究の目的とした。

(方法) 現在まで probable case 及び definite case の CJD 患者 10 例に対し、キナクリン投与を開始し、我々の考案した各種スケールにおいて臨床的効果判定を行い、さらに髄液の生化学マーカーと画像検査にて検討を行った。

(結果) キナクリン投与では患者の表情の違いなどの微少な効果は認められたが、画期的な効果はなく、各種の臨床的効果判定、髄液の生化学マーカー、画像検査においても優位的な違いはなかった。今後キナクリン投与以外の新薬の開発が求められる。

重要な問題点として現状では新しい治験を始めたとしても現在利用している患者の臨床症状スケール、病態マーカー、画像変化では対応できない。もっと別の評価方法が必要である。

文献：