

総会学術集会, 京都, 10/19-20.

- 8) 佐藤克也, 難波裕幸, 永田 剛. 当院におけるアルツハイマー型認知症患者に対するドネペジルとメマンチンの併用効果. 第 31 回日本認知症学会学術集会, つくば, 10/26-28.
- 9) 高月英恵, 新 竜一郎, 佐野和憲, 佐藤克也, 西田教行. RT-QUIC 法を用いたヒトプリオンサンプル中の Seeding Activity の測定. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 大阪, 11/13-15.

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

他施設剖検例の神経病理学的診断の委託

研究分担者：村山 繁雄	東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク
研究協力者：高尾 昌樹	東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク 美原記念病院ブレインバンク
研究協力者：伊藤 慎治	東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク
研究協力者：野上 茜	東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク
研究協力者：初田 裕幸	東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク
研究協力者：本間 琢	日本大学医学部病理
研究協力者：根本 則道	日本大学医学部病理
研究協力者：森田 昭彦	同内科学系神経内科学分野
研究協力者：南 正之	同内科学系神経内科学分野
研究協力者：亀井 聡	同内科学系神経内科学分野
研究協力者：水谷 智彦	同内科学系神経内科学分野

研究要旨

日本大学医学部はプリオン病剖検、ブロック作成まで行うが、薄切・標本作製が行えない体制にある。CJD サーベイランス病理コアとして、日大病理からの委託を受け、最新1例のブレインカッティングイと切り出し指導を含む、プリオン病既往剖検3例の神経病理診断の委託を受けた。今回 E200K 変異例剖検所見を報告する。

A. 研究目的

日本大学医学部はプリオン病剖検、ブロック作成まで行うが、薄切・標本作製が行えない体制にある。CJD サーベイランス病理担当として、日大病理からの委託を受け、最新1例のブレインカッティングイと切り出し指導を含む、プリオン病既往剖検3例の神経病理診断の委託を受けた。今回 E200K 変異例剖検所見を報告する。

B. 研究方法

ギ酸処理済みパラフィン包埋ブロックの供与を受け、高齢者ブレインバンクプロトコール(www.mci.gr.jp/BrainBank/)に準拠するかたちで標本作製を行った。適宜抗 prion (3F4)、GFAP、CD68 抗体免疫染色を行った。

(倫理面への配慮)

外部病理担当医より高齢者ブレインバンクに業務受託契約を結び、神経病理診断援助を行うことは、東京都健康長寿医療センター倫理委員会承認済みである。

C. 研究結果

症例：77 歳男性。山梨県富士川流域鯉沢(かじかざわ)出身で、息子も同症で(53M, E200K, MM1 経過約3か月)、剖検所見はサーベイランス委員会報告済み。

神経病理所見：分子病理：E200K 変異。コドン 129 Met/Met, Glu/Glu。凍結脳の免疫ロットによるタイピングは未施行。肉眼所見：大脳皮質のび慢性且つ高度の萎縮、白質のび慢性軟化、基底核・視床、小脳脳幹の軽度～



図1 前頭葉皮質のシナプス型プリオン沈着

中等度萎縮を認めたが、黒質、青斑核は保たれていた。**組織所見**：大脳新皮質では、びまん性に高度の神経細胞脱落、ニューロピルの粗鬆化、海綿状態、活動型アストログリア、マイクログリアを伴う高度のグリオシス、小血管増生を認めた。抗 prion 抗体 (3F4) 免疫染色で、皮質に synaptic type の沈着を認めた(図 1)。両側海馬では、歯状回分子層の空胞変性と粗鬆化あり。固有海馬では、CA1 の神経細胞脱落とグリオシス、synaptic pattern の prion 沈着を少量認めた。大脳白質では髄鞘染色性低下を広汎に認めた。線状体に高度、淡蒼球、扁桃核に中等度の神経細胞脱落を認めた。視床では背内側核に目立つ高度神経細胞脱落と、多量のプリオン沈着を認めた。小脳では皮質幅の減少、著明な顆粒細胞脱落と Purkinje 細胞の比較的保存、白質の高度粗鬆化とグリオシスを認めるが、歯状核神経細胞は比較的保たれていた。脳幹では、中脳黒質、青斑核、下オリーブ核神経細胞は比較的保たれていた。延髄錐体変性を認めるが、舌下神経核は保たれていた。脊髄では錐体路変性を認め、腰髄の後角優位に少量のプリオン沈着を認めた。神経細胞内プリオン沈着は認めなかった。老年性変化として、Braak 神経原線維変化ステージ 2、AT8(抗リン酸化タウ抗体)免疫染色ステージ 2 で、特異所見はなかった。老人斑、アミロイドアンギオパチーはなく、嗜銀顆粒は扁桃核に AT8 免疫染色で少量認めるのみで、レビー小体関

連病理として、Th4 側角、延髄迷走神経背側運動核、橋網様体、Meynert 基底核、扁桃核、梨状葉皮質前頭部に、抗リン酸化 α -synuclein 抗体 (psyn#64) 陽性 thread 状構造物を極少数認めるのみで、青斑核、黒質、海馬、前頭葉、頭頂葉に陽性所見はなかった。抗リン酸化 TDP-43 抗体 (PSer409/410M) 免疫染色では、陽性構造物を、左海馬 CA2-1・海馬支脚・嗅内野・移行嗅内野に、少数の神経細胞質内封入体に加え、グリア細胞内陽性所見、thread 状陽性所見を認めたが、延髄、腰髄に陽性所見は認めなかった。

D. 考 察

大脳皮質、基底核、海馬、視床、小脳皮質、小脳歯状核、脳幹に synaptic pattern のプリオン蛋白沈着を広範に認め、小脳顆粒細胞変性を伴う点は、孤発例と共通した。大脳白質病変はいわゆる pan-encephalopathic form として矛盾はない。CA1 には高度の神経細胞脱落とグリオシスを認めたが、虚血等が関与した可能性は否定できない。Kovacs らに報告されている、神経細胞内プリオン沈着、特種なタウオパチーは両方とも認めなかった。

E. 結 論

富士川領域 E200K 遺伝子 CJD の剖検所見を報告した。息子同様 type 1 病理と推定された。

[参考文献]

- 1) Kovacs et al: Genetic Creutzfeldt-Jakob disease associated with the E200K mutation: characterization of a complex proteinopathy. Acta Neuropathol 2011; 121: 39-57

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表(2012/4/1~2013/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) Saito Y, Inoue T, Zhu G, Kimura N, Okada M, Nishimura M, Kimura N, Murayama S, Kaneko S, Shigemoto R, Imoto K, Suzuki T. Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide gated channels : a potential molecular link between epileptic seizures and Abeta generation in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* 2012 ; 7 : 50
- 2) Naruse H, Takahashi Y, Kihira T, Yoshida S, Kokubo Y, Kuzuhara S, Ishiura H, Amagasa M, Murayama S, Tsuji S, Goto J : Mutational analysis of familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis with OPTN mutations in Japanese population. *Amyotroph Laterl Scler* 2012 ; 13 (6) 562-6
- 3) Kokubo Y, Taniguchi A, Hasegawa M, Hayakawa Y, Morimoto S, Yoneda M, Hirokawa Y, Shiraishi T, Saito Y, Murayama S, Kuzuhara S : alpha-synuclein pathology in the amyotrophic lateral sclerosis/ Parkinsonism demntia complex in the Kii Peninsula, Japan. *J Neuropath Exp Neurol* 2012 ; 71 (7) : 625-30
- 4) Kai H, Shin RW, Ogino K, Hatsuta H, Murayama S, Kitamoto T. Enhanced antigen retrieval of amyloid β immunohistochemistry : re-evaluation of amyloid β pathology in Alzheimer disease and its mouse model. *J Histochem Cytochem.* 2012 ; 60 (10) : 761-9.
- 5) Ishiura H, Sako W, Yoshida M, Kawarai T, Tanabe O, Goto J, Takahashi Y, Date H, Mitsui J, Ahsan B, Ichikawa Y, Iwata A, Yoshino H, Izumi Y, Fujita K, Maeda K, Goto S, Koizumi H, Morigaki R, Ikemura M, Yamauchi N, Murayama S, Nicholson GA, Ito H, Sobue G, Nakagawa M, Kaji R, Tsuji S. The TRK-fused gene is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement. *Am J Hum Genet.* 2012 ; 91(2) : 320-9
- 6) Kakuda N, Shoji M, Arai H, Furukawa K, Ikeuchi T, Akazawa K, Takami M, Hatsuta H, Murayama S, Hashimoto Y, Miyajima M, Arai H, Nagashima Y, Yamaguchi H, Kuwano R, Nagaike K, Ihara Y and the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative : Altered γ -secretase activity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *EMBO Molecular Medicine* 2012 ; 4 (4) : 344-352
- 7) Tsuji H, Arai T, Kametani F, Nonaka T, Yamashita M, Suzukake M, Hosokawa M, Yoshida M, Hatsuta H, Takao M, Saito Y, Murayama S, Akiyama H, Hasegawa M, David M. A. Mann, Tamaoka A : Molecular analysis and biochemical classification of TDP-43 proteinopathy *Brain* 2012 ; 135 (11) : 3380- 91
- 8) Takahashi M, Ishikawa K, Sato N, Obayashi M, Niimi Y, Ishiguro T, Yamada M, Toyoshima M, Takahashi H, Kato T, Takao M, Murayama S, Mori O, Eishi Y, Mizusawa H : Reduced brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA expression and presence of BDNF-immunoreactive granules in the spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) cerebellum. *Neuropathology* 2012 ; 32 (6) : 593- 603

9) Funabe S, Takao M, Saito Y, Hatsuta H, Sugiyama M, Ito S, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Mochizuki H, Hattori N, Murayama S : Neuropathologic analysis of Lewy- related alpha-synucleinopathy in olfactory mucosa. *Neuropathology* 2013 ; 33 : 47-58

2. 学会発表

- 1) Sabbagh M, Seibyl J, Akatsu H, Ouchi Y, Beach T, Charny A, Barthel H, Senda K, Murayama S, Ishii K, Leverenz J, Ghetti B, Ironside J, Roth K, Hoffmann A, Schulz- Schaeffer W, Reiningger C, Sabri O : Results of a multicentre phase 3 trial on florbetaben for β -amyloid brain PET in Alzheimer disease. 2012 AAN, Florida, April, 2012.
- 2) Morimoto S, Kokubo Y, Kihira T, Saito Y, Takahashi H, Kuzuhara S, Murayama S : Immunochemical and immunocytochemical studies of tauopathy in amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/ Parkinson dementia complex (PDC)- Kii. 2012 AANP Meeting, Chicago, June, 2012.
- 3) Schulz-Schaeffer W, Hoffmann A, Sabri O, Seibyl J, Akatsu H, Takao M, Beach TG, Murayama S, Ghetti B, Ironside J, Leverenz J, Roth K, Reiningger C, Sabbagh M : Detection of β -amyloid by

florbetaben PET : histopathological verification in a global phase 3 clinical trial.

- 4) Morimoto S, Kokubo Y, Saito Y, Hasegawa M, Kihira T, Yoshida S, Takahashi H, Yoshida M, Kuzuhara S, Murayama S : Establishment of pathology center for ALS/ PDC- Kii, Japan. 2012 AAIC, Vancouver, July 2012
- 5) Nakamoto FK, Takao M, Maeda D, Ikemura K, Hayashi T, Ito S, Takahashi Y, Fukayama M, Tsuji S, Murayama S : FUS-immunopositive inclusions and compound Pick bodies in frontotemporal lobar degeneration with motor neuron disease (FTLD- MND- FUS). *FTD* 2012, Manchester, September 2012.

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

ヒトプリオン病の遺伝子解析とVV2 プリオンの滅菌法開発

研究分担者 北本 哲之(東北大学大学院医学系研究科)

研究要旨

平成 23 年 11 月 1 日から平成 24 年 10 月 30 日までの遺伝子検査の結果を報告する。遺伝子検査の症例数は、272 例であった。変異なし 210 例(129M/M, 219E/E 194 例、129M/V, 219E/E 9 例、129M/M, 219E/K 7 例)変異あり 62 例(P102L 6 例、P105L 1 例(変異は、129Val のアレル)、V180I 38 例(内、129Val のアレルに変異 2 例)、E200K 8 例、M232R 7 例、120bp insertion 1 例、M232R & V180I 1 例)。

VV2 プリオンの感染性は、MM1 プリオンと異なることは明らかであり、この滅菌法開発が待たれていたが、VV2 プリオンに対して感受性の高いモデルが存在せず、滅菌法の開発が遅れていた。今年度、我々は VV2 プリオンに対して Ki-129Val/Val マウスが高い感受性があることを明らかとすることが出来た。この成果によって、滅菌法の開発が可能となった。

A. 研究目的

我が国のヒトのプリオン蛋白多型性には、以下のような遺伝子型が存在する。コドン 129 に関しては、129M/M, 129M/V, 129V/V という遺伝子型があり、コドン 219 に関しては、219E/E, 219E/K, 219K/K がある。これらの多型性に加えて、プリオン蛋白変異も存在しそれらをサーベイランスに上がってくる症例で検討するのが本研究の主な目的である。

さらに、24 年度より新しい研究目的として、VV2 プリオンに対する滅菌法を開発することを加えた。

B. 研究方法

【材料】平成 23 年 11 月 1 日から平成 24 年 10 月 30 日までの遺伝子検査の結果を報告する。

VV2 プリオンの脳乳剤を 10^{-1} から 10^{-7} まで希釈し、Ki-129Val/Val の脳内に接種した。

【方法】同意書のある遺伝子検査希望例を調査した。遺伝子変異は、すべて PCR で増幅

後ダイレクトシーケンスを行い確認した。変異のあった症例は、その確認のため全て制限酵素で切断し、その変異を確認した。変異や多型性が 2 つ以上ある症例では、PCR 産物をプラスミドに入れてクローニングし、それぞれのアレルを確認した。

脳内接種したマウスは、一定の観察期間後に発病したマウスは、組織学的に検索し、またはウエスタンブロットで異常型プリオン蛋白の存在によって発病を確認した。

C. 研究結果

遺伝子検査の症例数は、272 例であった。

変異なし 210 例

129M/M, 219E/E 194 例

129M/V, 219E/E 9 例

129M/M, 219E/K 7 例

変異あり 62 例

P102L 6 例

P105L 1 例

(変異は、129Val のアレル)

V180I	38 例
(内、129Val のアレルに変異 2 例)	
E200K	8 例
M232R	7 例
120bp insertion	1 例
M232R & V180I	1 例

脳内接種した Ki-129Val/Val マウスは、 10^{-5} 希釈までのサンプル接種では、100%の確率で発病し、 10^{-6} 希釈でも 50%のマウスで、 10^{-7} 希釈では 1 匹のみであるが発病が確認された。

D. 考 察

基本的に、例年通りの結果であったが、129Val のアレルに 180 変異が乗っている症例の発見が今年の特徴である。

Ki-129Val/Val マウスは、滅菌法開発によって十分な感度のモデル動物であることが明らかとなった。このモデル動物を用いて、現実的な滅菌法の開発研究を行う予定である。

E. 結 論

272 例の遺伝子解析を行った。新たな変異として、129Val のアレルに乗っている 180 変異を見出した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kai H, Shin RW, Ogino K, Hatsuta H, Murayama S, Kitamoto T. Enhanced antigen retrieval of amyloid β immunohistochemistry : re-evaluation

of amyloid β pathology in Alzheimer disease and its mouse model. J Histochem Cytochem. 2012, 60 : 761-769.

- 2) Takeda N, Yokota O, Terada S, Haraguchi T, Nobukuni K, Mizuki R, Honda H, Yoshida H, Kishimoto Y, Oshima E, Ishizu H, Satoh K, Kitamoto T, Ihara Y, Uchitomi Y. Creutzfeldt-Jakob disease with the M232R mutation in the prion protein gene in two cases showing different disease courses : A clinicopathological study. J Neurol Sci. 2012, 312 : 108-116
- 3) Iwasaki Y, Yokoi F, Tatsumi S, Mimuro M, Iwai K, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsied case of Creutzfeldt-Jakob disease with mutation in the prion protein gene codon 232 and type 1+2 prion protein. Neuropathology. 2013 (in press)

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

我が国の遺伝性 CJD (V180I) における髄液中バイオマーカー所見と 発症年齢と罹病期間の関連性について

三條 伸夫	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科学)
日熊 麻耶	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科学)
日詰 正樹	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科学)
水澤 英洋	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科学)
佐藤 克也	長崎大学医歯薬学総合研究科感染分子
山田 正仁	金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学(神経内科学)
村山 繁雄	東京都健康長寿医療センター研究所老年病理学研究チーム
森若 文雄	北祐会神経内科病院神経内科学
青木 正志	東北大学大学院医学系研究科神経内科学
西澤 正豊	新潟大学脳研究所神経内科学分野
黒岩 義之	横浜市立大学大学院医学研究科神経内科
犬塚 貴	岐阜大学大学院医学研究科神経内科・老年学分野
武田 雅俊	大阪大学大学院医学研究科精神医学教室
阿部 康二	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学
村井 弘之	飯塚病院神経内科
北本 哲之	東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野
中村 好一	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
原田 雅史	徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部放射線科学分野
金谷 泰宏	国立保健医療科学院健康危機管理部御名前 所属機関

研究要旨

わが国の遺伝性プリオン病 V180I 変異における髄液生化学マーカーの 14-3-3 蛋白、tau 蛋白の定量値、および QUIC 法による異常プリオン蛋白の定性所見と各病型の発症年齢、生存期間、症状の進行速度を比較検討した結果、14-3-3 蛋白と tau 蛋白と罹病期間の関連性ははっきりしなかった。V180I 症例は初期の進行が緩徐であることより、髄液採取時期が影響している可能性が考えられた。一方、髄液中の PrP^{Sc} は陽性群と陰性群で発症年齢に差を認めず、遺伝性プリオン病全体で認められた陽性率が高い変異では若年発症であった現象は、症例数の多い V180I 変異症例の影響が大きかったものと思われた。

A. 研究目的

昨年度の本報告書にて遺伝性プリオン病における髄液バイオマーカーと発症年齢、罹病期間を解析し、髄液 tau 蛋白濃度と 14-3-3 蛋白濃度は罹病期間(無動性無言までの期間)

と逆相関があり、髄液中の異常プリオン蛋白の定性所見(QUIC)は罹病期間とは無関係であることを報告した。また、発症年齢に関しては髄液 tau 蛋白や 14-3-3 蛋白は関連性がなく、異常プリオン蛋白の陰性群が高齢とな

る傾向が認められていた。

我が国では V180I 変異の家族性 CJD が遺伝性プリオン病の約 44%と、その大半を占めているため、V180I 変異の統計学的データが遺伝性プリオン病の統計学的データへ強い影響を与えている可能性がある。そこで、V180I のみに関して発症年齢、罹病期間、髄液生化学マーカーの関連を解析した。

B. 研究方法

1999 年 4 月から 2010 年 2 月までの CJD サーベイランス委員会において検討された遺伝性プリオン病のうち、V180I に関する統計学的データと保存髄液が残っている症例で測定可能な検体を標準化手法による 14-3-3 蛋白測定法を用いた再測定値と、tau 蛋白測定値、QUIC 法による髄液中の異常プリオン蛋白の有無について測定し解析した。

(倫理面への配慮)

当研究における匿名化された個人情報を含む研究結果の発表に関しては、サーベイランス事務局のある東京医科歯科大学医学部倫理審査委員会、および金沢大学医学部倫理審査委員会の審査承認を受け、全ての患者の同意を得ている。

C. 研究結果

遺伝性プリオン病全体での解析と同様に V180I 変異の患者群においても高齢発症症例ほど罹病期間が短い傾向が認められた ($R^2 = 0.11$)。このことは、遺伝性プリオン病全体で認められた傾向である、高齢発症症例ほど罹病期間が短いという現症への V180I 変異の関与が少なく、遺伝性プリオン病全体の傾向であることより、変異遺伝子によりおこっている現象ではなく、他の何らかの因子が関与している可能性を示唆しているものと思われる。

一方、髄液中の異常プリオン蛋白の陽性—陰性群間の比較においては、V180I 変異症例

内で発症年齢、罹病期間には優位差が認められなかったことより、遺伝性プリオン病において陽性患者群で発症年齢が若年であったことは、高齢発症症例の多い V180I 変異症例の陽性率が低いために導かれた結果であると考えられる。

さらに、V180I 変異症例においては、髄液中の tau 蛋白と 14-3-3 蛋白は、罹病期間に対して有意な相関を示しておらず、病勢を反映するマーカーとしての有用性が低い可能性が示唆された。

D. 考 察

遺伝性プリオン病において、髄液中バイオマーカーである tau 蛋白や 14-3-3 蛋白は病勢を反映しているものと思われるが、V180I 変異ではその関連性が明らかではなかった。何故このような結果が導かれたのかかわからないが、可能性として、V180I 症例の経過はある時期から進行が早くなる印象があり、これまでの報告では比較的早期に発見されている傾向があることより、髄液採取の時期が比較的早期であるために細胞破壊(神経細胞変性)があまり進んでいない為なのかもしれない。同一症例における、髄液採取時期と髄液マーカーの陽性率との関連性を調査は困難で有り、今後の課題である。

若年発症例ほど生存期間が長期になることに関しては、遺伝性プリオン病全体でも V180I 変異患者群内でも同様の傾向が認められ、細胞保護因子など変異遺伝子とは無関係の因子が関与している可能性が示唆され、そのような因子の検索がプリオン病の新たな治療法開発のための手がかりになるかも知れない。

E. 結 論

遺伝性プリオン病 V180I 変異症例において、髄液中バイオマーカーである tau 蛋白や 14-3-3 蛋白の定量値と病勢との関連性は明らかではなかった。QUIC 法による PrP^{Sc} の陽

性率と表現型の間には明かでなかったが、発症年齢が高齢であるほど罹病期間が短い傾向が認められ、変異遺伝子以外の因子が関与している可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表(2012/4/1～2013/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) Fujita K, Harada M, Sasaki M, Yuasa T, Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Shiga Y, Satoh K, Atarashi R, Shirabe S, Nagata K, Maeda T, Murayama S, Izumi Y, Kaji R, Yamada M, Mizusawa H. Multicentre, multiobserver study of diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery MRI for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease : a reliability and agreement study. *BMJ Open* 2012 ; 2 : e000649.
- 2) Takumi Hori, Nobuo Sanjo, Makoto Tomita, Hidehiro Mizusawa. Visual Reproduction on the Wechsler Memory Scale-Revised as a predictor of Alzheimer's disease in Japanese patients with mild cognitive impairments. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 35. 165-176, 2013
- 3) Maya Higuma, Nobuo Sanjo, Katsuya Satoh, Yusei Shiga, Kenji Sakai, Ichiro Nozaki, Tsuyoshi Hamaguchi, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Susumu Shirabe, Shigeo Murayama, Masahito Yamada, Jun Tateishi, Hidehiro Mizusawa. Relationships between Clinicopathological Features and Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Japanese Patients with Genetic Prion Diseases. *PLoS One*. in press

2. 学会発表

- 1) Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Hamaguchi T, Moriwaka F, Aoki M, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Takeda M, Inuzuka T, Abe K, Mrai H, Murayama S, Satoh K, Harada M, Saito N, Takumi I, Mizusawa H. Human prion diseases in Japan : a prospective surveillance from 1999. *Asian Pacific Prion Symposium 2012, Yokohama, July 29-30, 2012.*
- 2) Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Sato T, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. Prion protein propagation in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *Asian Pacific Prion Symposium 2012, Yokohama, July 29-30, 2012.*
- 3) Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Sato T, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. Prion protein propagation in dura mater graft-associated Creutzfeldt-jakob disease. *Prion2012, Amsterdam, May 10-12, 2012.*
- 4) Sanjo N, Ohara M, Satoh K, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Clinical features of genetic prion disease and cerebrospinal fluid findings in Japanese patients. *Prion2012, Amsterdam, May 10-12, 2012.*

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

V180I と M232R 変異を併せ持つ遺伝性 CJD の 2 症例の検討

研究分担者：西澤 正豊 新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野
研究協力者：横関 明男 新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野
研究協力者：須貝 章弘 新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野
研究協力者：石黒 敬信 新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野
研究協力者：谷 卓 独立行政法人国立病院機構西新潟中央病院神経内科
研究協力者：松原 奈絵 独立行政法人国立病院機構西新潟中央病院神経内科
研究協力者：小池 亮子 独立行政法人国立病院機構西新潟中央病院神経内科
研究協力者：梅田 能生 長岡赤十字病院神経内科
研究協力者：小宅 睦郎 長岡赤十字病院神経内科
研究協力者：藤田 信也 長岡赤十字病院神経内科
研究協力者：佐藤 克也 長崎大学大学院医歯学総合研究科感染分子解析学
研究協力者：北本 哲之 東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野

研究要旨

V180I と M232R 変異を併せ持つ遺伝性 Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) の 2 例を報告した。症例 1 は発症時 66 歳の女性で、初発症状は自発性低下、時間が分からない、計算ができない、不安であった。症例 2 は発症時 73 歳女性で、初発症状は幻覚、妄想、何度も同じ話をする、迷子になる、であった。2 症例の類似点は、症状の進行は MM1 型弧発性 CJD と比較して緩やかであること、ミオクロームスを合併すること、家族内に類症を認めないこと、脳波で周期性同期性放電(PSD)を認めないこと、発症 6 ヶ月の段階の頭部 MRI 拡散強調画像では中心前回、中心後回、後頭葉を除く大脳皮質、線条体、視床内側面に高信号病変を認めること、髄液検査では 14-3-3 陽性である点であった。V180I と M232R 変異を併せ持つ遺伝性 CJD の genotype-phenotype correlation の解明には、さらなる症例の蓄積が必要である。

A. 研究目的

本邦のプリオン病は、16.7%が遺伝性であり、V180I(41.2%)と最も頻度が高く、続いて P102L(18.1%)、E200K(17.1%)、M232R(15.3%)を認める¹⁾。V180I+M232R は本邦で数例報告を認めているのみで、非常にまれな変異である^{1,2)}。今回我々がサーベイランスを担当している地区で V180I と M232R 変異を併せ持つ遺伝性 Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) 症例を平成 23 年度の研究班で 1 例報

告したが、その後新規症例を認めたため、2 症例について検討した。

B. 研究方法

V180I と M232R 変異を併せ持つ遺伝性 CJD の 2 例の臨床症状、検査所見、画像所見を後方視的に検討した。

(倫理面への配慮)

該当症例については、匿名化してサーベイ

ランスを実施した。

C. 研究結果

症例 1

発症時 66 歳の女性。家族内に類症はない。既往歴は 28, 33 歳時に帝王切開を受けているが、脳外科、整形外科等プリオン病の発症リスクとなるような手術歴はなく、海外渡航歴もなかった。現病歴は、X 年(66 歳)に自発性が低下し、発症 1 ヶ月半後には「21 時が何時か分からない」「かけ算の九九ができない」「自動車の運転が怖い」などの訴えを認めたため、A 病院に検査入院した。初診時の神経学的所見は、見当識は正常であったが、長谷川式簡易認知症スケール(HDS-R)25 点、計算は 1 桁の計算は可能であったが、2 桁の計算はできなかった。また時計を読むことができなかった。運動、感覚、協調運動に異常はなく、不随意運動は認めなかった。画像、髄液検査、プリオン遺伝子検査所見から、遺伝性 CJD と診断された。その後も在宅加療を継続したが、徐々に動作緩慢が進行し、発症 3 ヶ月後にはシャワーの止め方が分からず、1 人での入浴は不可能となった。同時期には自発語がほとんどなくなり、発話量は単語レベルとなった。発症 4 ヶ月後には箸の使い方が分からず、食事の自力摂取が困難となり、A 病院に再入院し、発症 6 ヶ月後に B 病院に転入院した。転院後まもなく、歩行不能となった。また同時期よりミオクロヌスを認めるようになった。自動運動は少なく、日常生活動作はほぼ全介助となった。食事は介助により経口摂取が可能であったが、発症 2 年後には経口摂取が不可能となり経管栄養が開始となった。発症 2 年 4 ヶ月の時点で存命であり、無動性無言の状態であった。

初診時の血液検査では異常所見はなく、髄液検査では蛋白 36mg/dl、細胞 1.3/ μ l、14-3-3 蛋白は陽性、総タウ 1170pg/ml であった。プリオン遺伝子は、コドン 129 : Met/Met、コ

ドン 219 : Glu/Glu であり、V180I と M232R 変異をそれぞれ別アレルに認めた。

脳波検査は初診時より経時的に行ったが、基礎律動の徐波化を認めるのみであり、周期性同期性放電(PSD)は認めなかった。

頭部 MRI では、初診時の拡散強調画像(DWI)では左右差を認め、左大脳に優位な高信号病変を認めた。病変部位は、中心前回、中心後回、後頭葉を除く大脳皮質、尾状核頭部と被殻に病変を認めた。発症 6 ヶ月後の DWI では、前述の病変は増強し、さらに右前頭葉、側頭葉、頭頂葉の皮質、右尾状核頭部と被殻にも高信号病変が出現してきた。また視床内側面にも淡く高信号病変が出現した。この時点は、両側中心前回、中心後回、後頭葉に病変の出現は認めなかった。発症 1 年 3 ヶ月後の DWI では、両側の前頭葉、側頭葉、頭頂葉の大脳皮質に高信号病変が広がり、左右差は認めなくなった。両側の中心前回、中心後回にも病変の出現を認めたが、後頭葉には病変の出現を認めなかった。一方両側の尾状核病変は淡くなった。大脳萎縮も進行し、側脳室の拡大が出現してきた。発症 2 年 4 ヶ月後には、初期に認められていた DWI の大脳皮質や基底核の高信号病変は消失し、大脳の萎縮は進行した。一方、両側後頭葉に浮腫状に見える高信号病変が出現した。

症例 2

発症時 73 歳の女性。家族内に類症はない。既往歴は、56 歳から高血圧治療を開始しているが、脳外科、整形外科等プリオン病の発症リスクとなるような手術歴はなく、海外渡航歴もなかった。現病歴は X 年(73 歳)から幻覚、妄想が出現した。同じことを何度も話す、迷子になる、落ち着きがないため A 病院を受診した。初診時の神経学的所見は、HDS-R22 点、多弁であり、起き上がりができない、歩き方が分からないなどの失行が目立った。ミオクロヌスは認めなかった。

初診時の血液検査では異常所見はなく、髄液検査では蛋白 40mg/dl、細胞 0.7/ μ l、14-3-3 蛋白は陽性、総タウ 1820pg/ml であった。プリオン遺伝子は、コドン 129 : Met/Met、コドン 219 : Glu/Glu であり、V180I と M232R 変異をそれぞれ別アレルに認めた。

脳波検査は周期性同期性放電 (PSD) は認めなかった。

頭部 MRI では、初診時の拡散強調画像 (DWI) では左右差を認め、右大脳優位に高信号病変を認めた。病変は症例 1 と同様に中心前回、中心後回、後頭葉を除く大脳皮質、尾状核頭部と被殻、視床内側面に病変を認めた。

臨床症状、遺伝子検査および画像所見から遺伝性 CJD と診断した。

D. 考 察

本邦の遺伝性 CJD では、V180I は 41.2%、M232R は 15.3% の頻度で認められるが、V180I+M232R は Hitoshi らの報告を含め数例のみであり、極めて貴重な例である。

2 症例を比較すると、類似点は、家族内に類症を認めない、脳波で PSD を認めない、発症初期は後頭葉、中心前回、中心後回を除く大脳皮質、視床内側部、基底核に DWI で高信号病変を認める、MM1 型弧発性 CJD と比較して進行が緩やかである、経過中にミオクローヌスが出現する点である (表 1)。2 症例の相違点は、症例 2 は症例 1 より進行がやや早い、頭部 MRI 病変の左右の優位側が異なる、病初期に症例 1 は活動性が低下し、症例 2 は活動性が上昇している点である。

V180I と M232R を併せ持つ遺伝性 CJD について、文献的な報告は Hitoshi らの報告のみである²⁾。同報告と本 2 症例を比較すると、類似点としては、家族内に類症がないこと、脳波で PSD を認めなかったことがある。一方相違点としては、本症例は 66, 73 歳発症で進行が緩やかであったが、Hitoshi らの症例は 85 歳発症で発症し、6 ヶ月で無動性無言と

なり 1 年で永眠するという早い経過を示したことである。本 2 症例では、ミオクローヌスを伴っていたが、Hitoshi らの報告ではミオクローヌスを認めていない。画像所見では、本症例では経過中に頭部 MRI (DWI) で後頭葉内側面に高信号病変を認めていないが、Hitoshi らの報告では頭部 MRI プロトン強調画像で後頭葉に病変を認めたと報告しており、画像でも相違点を認めた。

V180I 変異を有する遺伝性 CJD と本 2 症例を比較すると、本 2 症例は V180I の臨床型に類似していると考えられる³⁾。一方 M232R は、本邦を始めアジアを中心に報告されているプリオン遺伝子変異であり、その臨床型は、弧発性 CJD 類似の臨床症状を示し、進行が早い rapidly progressive type と脳波上で PSD を示さず、MM2 皮質型弧発性 CJD に類似した slowly progressive type の 2 つのタイプが存在する⁴⁾。画像所見では、slowly progressive type では視床内側の DWI 高信号病変が特徴とされている。本症例では非常に軽度であるが両側視床内側面に病変を認めており、この所見は M232R の slowly progressive type に類似していると考えられる。

V180I と M232R を併せ持つ遺伝性 CJD は、報告例が極めて少なく、臨床型についても差異を認めることから、一定の見解を得ることは困難であり、さらなる蓄積と検討が必要である。

E. 結 論

V180I と M232R 変異を併せ持つ遺伝性 CJD の 2 例を報告した。本遺伝子変異を伴う遺伝性 CJD は極めて稀であり、phenotype-genotype correlation の解明にはさらなる症例の蓄積が必要である。

[参考文献]

- 1) Nozaki I. et al., Prospective 10-year surveillance of human prion disease in

Japan. Brain,2010 : 133 ; 3043-3057

- 2) Hitoshi S. et al., Double mutations at codon180 and codon232 of the PRNP gene in an apparently sporadic case of Creutzfeldt-Jacob disease. J Neurol Sci.1993 : 120 ; 208-212
- 3) Jin K. et al., Clinical features of Creutzfeldt-Jacob disease with V180I mutation. Neurology.2004 : 62 ; 502-505
- 4) Shiga Y. et al., Two different clinical phenotypes of Creutzfeldt-Jacob disease with a M232R substitutions. J neurol.2007 : 254 ; 1509-1507

G. 研究発表(2012/4/1~2013/3/31 発表)

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

F. 健康危険情報

なし

3. その他

表1 V180I と M232R 変異を併せ持つ遺伝性 CJD2 症例のまとめ

	症例1	症例2
発症年齢, 性	66歳, 女性	73歳, 女性
家族歴	なし	
初発症状	自発性低下, 時間が分からない, 失算, 不安	幻覚, 妄想, 同じことを何度も話す, 迷子になる, 落ち着きがない
歩行不可能	発症6ヶ月後	発症4ヶ月後
高次機能障害	失算, シャワーの止め方が分からない, 箸の使い方が分からない	多弁, 起き上がり方が分からない, 歩き方が分からない
ミオクローヌス	あり	
経管栄養までの期間	1年8ヶ月	4ヶ月
無動性無言までの期間	経過2年	(-) (1年経過の時点)
頭部MRI	<発症数ヶ月後>両側大脳皮質(後頭葉, 中心前回, 中心後回を除く), 基底核, 視床内側部にDWIで高信号	
病変の左右差	左側優位	右側優位
脳波	周期性同期性放電(PSD)なし	
髄液	総tau:1170,14-3-3:陽性	総tau:2745,14-3-3:陽性
PRNP遺伝子	Codon129:M/M,codon219:E/E, V180I,M232Rは別アレル	
全経過	2年4ヶ月(存命)	1年(存命)

V180I 変異を認めたクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)の1剖検例

研究分担者：森若 文雄 北祐会神経内科病院
研究協力者：丸尾 泰則 市立函館病院神経内科
研究協力者：山田 萌美 市立函館病院神経内科
研究協力者：松島 理明 市立函館病院神経内科
研究協力者：横山 徳幸 市立函館病院神経内科
研究協力者：工藤 和洋 市立函館病院中央検査部臨床病理科
研究協力者：下山 則彦 市立函館病院中央検査部臨床病理科
研究協力者：北本 哲之 東北大学医学系研究科病態神経学

研究要旨

V180I 変異を認めたクロイツフェルト・ヤコブ病の1剖検例を報告した。発病時年齢が84歳、全経過が3年10ヶ月であった。経過中ミオクローヌスは出現したが、脳波にて周期性同期性放電は見られなかった。頭部MRIでは拡散強調画像とFLAIR画像にて大脳皮質と線条体に高輝度病変を認めた。病理所見では大脳皮質に著しい海綿状変化を認めたが、小脳と脳幹は保たれていた。プリオン蛋白免疫染色では、後頭葉の一部で空胞周囲型のプリオン蛋白沈着を認めた。これは孤発性CJDのMM2Cに特徴的とされている所見であり、V180I変異CJDである本例で見られたことは興味深い。

A. 研究目的

V180I変異を有するクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)の臨床症候や検査所見、病理所見の特徴を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

プリオン蛋白遺伝子解析にてコドン180がバリンからイソロイシンに変異していることが確認された症例について、臨床経過、髄液所見、頭部MRI所見、脳波所見、プリオン蛋白遺伝子の正常多型、プロテアーゼ抵抗性プリオン蛋白のウェスタンブロット解析および病理所見を検討した。

(倫理面への配慮)

髄液中の14-3-3蛋白とタウ蛋白の測定、プリオン蛋白遺伝子解析および病理解剖を行

うに当たっては、ご家族に十分な説明を行い書面にて同意をいただいた。

C. 研究結果

【症例】86歳(初診時)女性

【既往歴】特記すべきことなし

【家族歴】特記すべきことなし

【現病歴】

(当科初診の)2年前から記憶障害が出現し近医で認知症と診断されて塩酸ドネペジルが処方されていた。記憶障害は徐々に進行し、口数が少なくなり、外出の頻度が減ってきた。2ヶ月前から電話に出なくなり、言葉の理解も悪くなり、歩行時のふらつきも出現した。10日前からほとんどしゃべれなくなり、尿失禁が出現し、歩けなくなったため、近医脳神経外科病院を受診した。脳MRIで異常所見を指

摘され、同日当科を紹介受診し即日入院した。

【神経学的所見】

意識は清明であったが、運動性および感覚性失語、軽度右片麻痺、両側チャドック反射陽性、平衡機能障害(立位保持不能)、両手の把握反射をみとめた。ミオクローヌス等の不随意運動は認めなかった。

【入院時検査所見】

血液検査では、CBC と一般生化学検査で異常なし。髄液検査も一般検査では正常であった。脳 MRI では拡散強調画像と FLAIR 画像で大脳皮質(左優位)に広範なりボン状の高信号を認めた。脳波検査では低振幅の速波が左右対称性に出現していたが、周期性同期性放電(PSD)は見られなかった。

【入院後の経過】

徐々に活動性が低下し、入院1ヶ月後にはほぼ寝たきりとなり、経鼻栄養の状態になった。4ヶ月目あたりから強制笑いが出現し、四肢に小さなミオクローヌスが見られるようになった。5ヶ月目には音や触覚刺激で全身性のミオクローヌスが誘発されるようになり、ほぼ無言状態になった。その後、同様の状態が続いたが肺炎を繰り返して、入院から1年10ヶ月で死亡した。死亡時の年齢は87歳10ヶ月であった。

【入院後の検査所見】

髄液検査で神経特異的エノラーゼ、タウ蛋白および14-3-3蛋白が増加していた。プリオン蛋白遺伝子解析にてV180I変異が確認された。遺伝子多型は、コドン129がMet/Met、コドン219がGlu/Gluであった。プロテアーゼ抵抗性プリオン蛋白のウェスタンブロットでは無糖鎖型が19kDaであり、2型に分類された。2糖鎖型が欠損していた。脳波検査では、入院後び慢性の徐波が主体になったが、全経過を通してPSDは出現しなかった。脳MRIでは、左優位であった大脳皮質のリボン状高信号は右大脳にもおよび、尾状核と被殻も高信号を呈し、大脳の萎縮が進行した。当初は大脳後部の

皮質は保たれていたが最終的には異常高信号を呈した。一方、脳幹と小脳には異常信号は出現せず萎縮も見られなかった(図1)。

【病理学的所見】

脳重量は795gで全脳的な萎縮を認めた。組織所見では、大脳全体に著しい海綿状変化を認めたが、海馬や扁桃体ではその程度は軽度であった。小脳は分子層、プルキンエ細胞層、顆粒細胞層ともによく保たれていた。海馬では老人性変化として老人斑と神経原線維変化を認めた。プリオン蛋白染色ではほとんど陽性所見は得られなかったが、後頭葉の一部で空胞周囲型のプリオン蛋白沈着を認めた。また空胞が癒合して大きな空胞を形成している像も見られた(図2)。

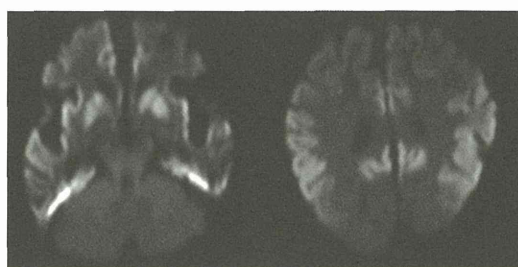


図1 入院1年後の頭部MRI(拡散強調画像) 両側尾状核と被殻、両側大脳皮質が高信号を呈している。後頭葉は比較的保たれている。脳幹と小脳に異常所見は認めない。

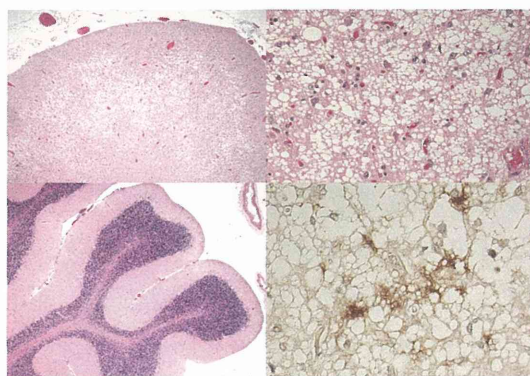


図2

- 左上：HE染色4倍 頭頂葉、大脳皮質の激しい海綿状変化
- 右上：HE染色40倍 頭頂葉、著しい海綿状変化、神経細胞が散在性に残存している
- 左下：HE染色4倍、小脳はよく保たれている
- 右下：プリオン蛋白免疫染色40倍 後頭葉、空胞周囲型のプリオン蛋白沈着、空胞が癒合して大きな空胞を形成している

D. 考 察

本症例は、プリオン蛋白遺伝子解析で V180I 変異が確認された症例である。古典型 CJD と比べて、高齢発症で経過が長く、病初期には認知症として塩酸ドネペジルが処方されていた。記憶障害の時期が長かったことから、アルツハイマー型認知症の合併が問題になるが、病理所見の結果からはアルツハイマー型認知症を示唆する所見は得られなかった。

経過中、重度の失語症を呈し、ミオクローヌスは認められたが脳波では PSD は見られなかった。脳 MRI では両側大脳皮質と線条体に異常高信号を認めたが、比較的後期まで後頭葉は保たれていた。脳幹と小脳には全経過を通じて異常は認めなかった。これらの所見は従来から指摘されている V180I 変異 CJD の特徴と同様である。

本症例のプリオン蛋白遺伝子多型は M/M であり、プロテアーゼ抵抗性プリオン蛋白のタイピングは 2 型であった。病理所見では皮質に激しい空胞変性を認め、空胞は癒合傾向を示し、空胞周囲型のプリオン蛋白沈着が見られた。このことは、Parchi らが提唱している孤発性 CJD の分類の中の MM2 皮質型に合致する¹⁾。MM2 皮質型は、比較的経過が長く、認知症が進行するが、経過中に失語や失行といった高次脳機能障害を認めることがある。ミオクローヌスの出現頻度は高いが(平均 83%)、PSD の出現頻度は低い(平均 21%)。頭部 MRI の拡散強調画像にて大脳皮質の異常高信号を認める。以上のような特徴が言われており²⁾、本症例と類似する部分も少なくない。

V180I 変異 CJD は遺伝性 CJD に分類され

てはいるが、家族内発症がほとんど無いことが問題とされている。孤発性 CJD の MM2 皮質型の特徴を兼ね備えた本症例は V180I 変異 CJD の分類を考える上で貴重な症例と思われる。

E. 結 論

V180I 変異を認めた CJD の 1 剖検例を報告した。本症例の臨床経過、頭部 MRI 所見、遺伝子解析結果および病理所見は孤発性 CJD の MM2 皮質型と類似する部分が多かった。V180I 変異 CJD の分類を考える上で貴重な症例であると思われた。

[参考文献]

- 1) Parchi P, Giese A, Capellari S et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol.* 1999 ; 46 : 224-233.
- 2) Puoti G, Bizzi A, Forloni G et al. Sporadic human prion diseases : molecular insights and diagnosis. *Lancet Neurol.* 2012 ; 11 : 618-628.

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Val210Ile 変異を有する CJD の 1 剖検例

研究分担者：森若 文雄 北祐会神経内科病院
研究協力者：田島 康敬 市立札幌病院脳神経センター神経内科
研究協力者：水戸 泰紀 市立札幌病院脳神経センター神経内科
研究協力者：伊丹 弘恵 市立札幌病院病理診断科
研究協力者：柳内 充 市立札幌病院病理診断科
研究協力者：辻 隆裕 市立札幌病院病理診断科
研究協力者：深澤雄一郎 市立札幌病院病理診断科

研究要旨

プリオン蛋白遺伝子 codon210 valine から isoleucine への変異を認めた症例の病理組織学的所見を報告した。症例は当科初診時 54 歳女性。臨床症状、画像所見は孤発型 CJD 類似の経過を呈していた。病理学的には、脳のスポンジ状変化、神経細胞脱落、肥大型アストロサイトの増生をびまん性に認めた。さらに PrP 免疫染色では、前頭葉、側頭葉、小脳ではシナプス型の PrP 沈着が優位であり、後頭葉、尾状核ではプラーク型の PrP 沈着が優位な印象を認めた。また後者はチオフラビン T 染色陽性であり、アミロイドの性格を有すると推測した。シナプス型に加え、プラーク型の PrP 沈着も観察される点为本例に特徴的である可能性が考えられた。

A. 研究目的

本邦ではきわめて稀な V210I 変異を有する遺伝性 CJD の病理学的所見を明らかにすることを目的とする。

画像所見の進行を認めた。

肉眼的には脳室拡大と皮質の菲薄化が顕著であった(図 2)。

組織学的には大脳皮質、視床、被殻を中心に

B. 研究方法

患者剖検脳を用いた病理組織学的検討

(倫理面への配慮)

プリオン蛋白遺伝子検索について患者家族に文書を用い十分な説明と同意を行った。

C. 研究結果

症例は当科初診時 54 歳女性。物が 2 重に見える、ゆがんで見えることで発症した。脳 MRI では、拡散強調像で大脳皮質、基底核に高信号域を認め(図 1)、急速に症状の進行と

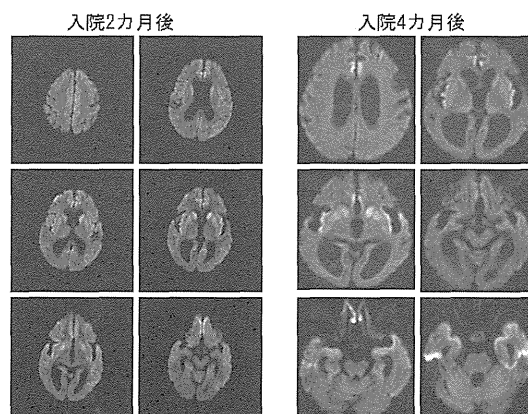


図 1 脳 MRI

当科初診後 19 カ月で死去され、脳のみ剖検を行った。

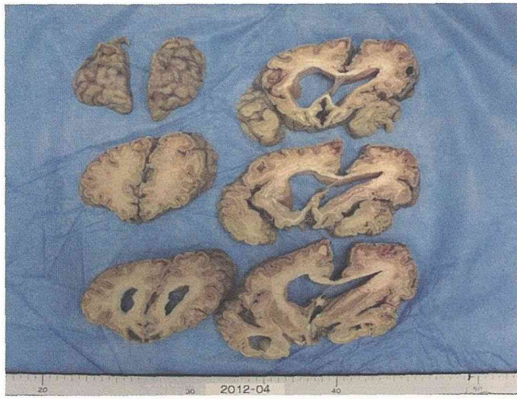


図2 肉眼的所見

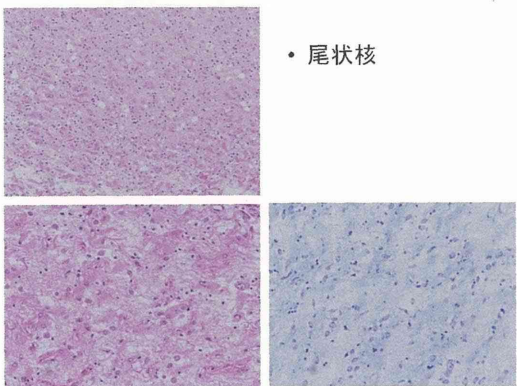


図3

神経細胞脱落、海綿状変化、肥大型アストロサイトの増生がびまん性に認められた(図3)。

小脳では顆粒細胞の著明な減少、脊髓後角にも海綿状変性を認めた(図4)。

プリオン蛋白の免疫染色では、前頭葉、側頭葉、小脳ではびまん性 synaptic pattern の PrP 沈着が優位であり(図5)、後頭葉、尾状核ではプラーク型の PrP 沈着が優位な印象を認めた。また後者はチオフラビン T 染色陽性でありアミロイドの性格を有すると推測した(図6)。

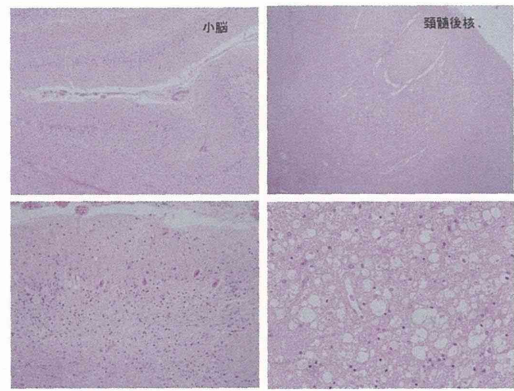


図4

側頭葉: PrP免疫染色(HCL処理後)



Synaptic pattern

図5 プリオン蛋白免疫染色

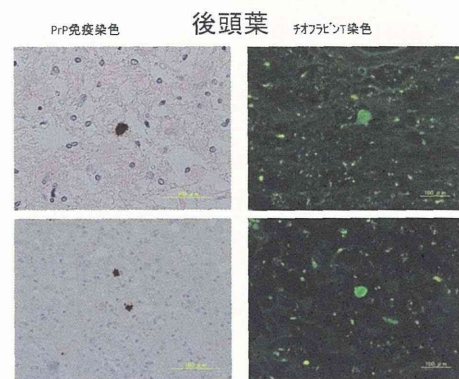


図6 PrP免疫染色とチオフラビン T 染色

D. 考察

本例は臨床経過、画像所見は弧発型 CJD と類似の経過を呈したが、病理組織学的に、プラーク型の PrP 沈着が後頭葉、尾状核に優位に認められた点が特徴的である可能性があると考えられた。

E. 結論

本邦ではきわめて稀な V210I 変異を有する CJD の剖検例を報告した。組織学的に PrP