

pre-synaptic markers in neurons in differentiated neurospheres infected with BSE-derived prion strain. Prion 2012. Amsterdam, May 5-12, 2012.

6) Yamasaki T, Baron GS, Horiuchi M. Characterization of intracellular trafficking of PrP<sup>Sc</sup> for prion propagation in cells in the early stage of infection. Prion 2012. Amsterdam, May 5-12, 2012.

7) Hasebe R, Kabuki H, Suzuki A, Yamasaki T, Horiuchi M. Distribution of PrP<sup>Sc</sup> and microglial activation in brains of CD14 knockout mice infected with prions. Asian Pacific Prion Symposium, Yokohama, July 29-30, 2012.

8) Suzuki A, Yamasaki T, Hasebe R, Horiuchi M. Construction of mAb132-EGFP fusion proteins as a PrP<sup>Sc</sup>-specific probe. Asian Pacific Prion Symposium, Yokohama, July 29-30, 2012.

9) Horiuchi M, Kabuki H, Hasebe R. Analysis of microglial activation state in brains of prion-infected mice. Prion 2013, Banff, May 26-29, 2013.

10) Sakai K, Hasebe R, Takahashi Y, Song CH, Suzuki A, Yamasaki T, Horiuchi M. Absence of CD14 delays progression of prion diseases accompanied by increased microglial activation. Expanding Prion Horizons 2013, Colorado, October 16-18, 2013.

11) 堀内基広, 蕪木洋之, 長谷部理絵, 山崎剛士. プリオン感染マウスにおけるミクログリア活性化状態の解析. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 兵庫, 11.10-12, 2013.

12) 藤原 愛, 長谷部理絵, 山崎剛士, 鈴木章夫, 堀内基広. 大脳皮質由来初代神経培養系におけるプリオン感染の解析. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 11.10-12. 2013.

#### G. 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

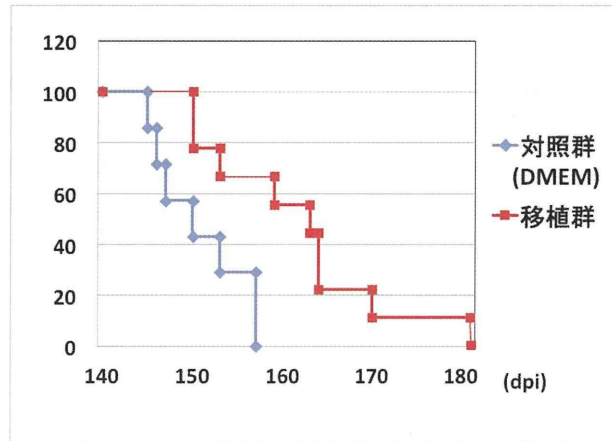


図 1. マウス骨髄由来 MSCs の脳内移植によるプリオン感染マウスの潜伏期の延長。  
MSCs 非移植群 (对照群) に対して MSCs 移植群 (移植群) では有意に生存期間が延長した。

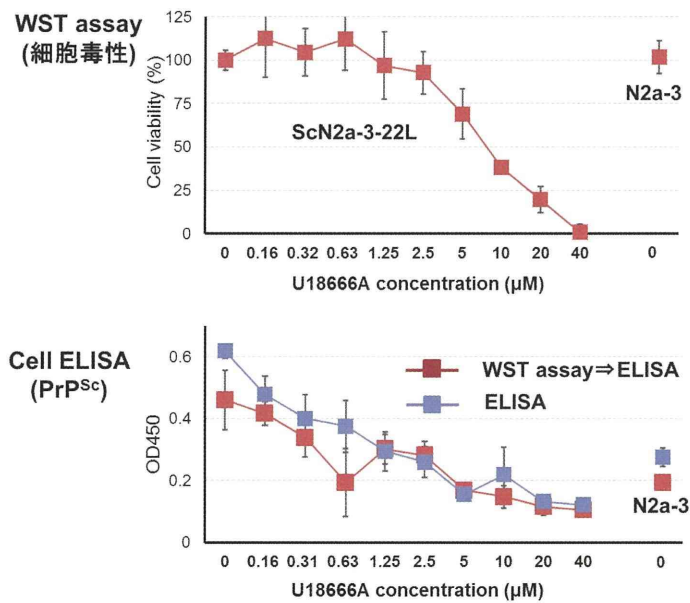


図 2. 細胞毒性評価系を加えた Cell ELISA の構築

U18666A で処理した細胞を PrP<sup>Sc</sup> 検出直前に WST 試験で細胞の活性を調べた (上図)。WST 試験の追加が、Cell ELISA による PrP<sup>Sc</sup> の検出に影響するかを調べた (下図)。WST 試験を追加しても、PrP<sup>Sc</sup> が検出できることが確認できた。

## 拡散強調画像によるプリオン病早期病変の診断能向上に関する研究

研究分担者：佐々木真理 岩手医科大学医歯薬総合研究所  
研究協力者：山下典生 岩手医科大学医歯薬総合研究所

**研究要旨** 我々は拡散強調画像(DWI)の表示条件標準化によってプリオン病の早期病変診断能が向上することを明らかにしてきたが、その診断精度は未だ十分とはいえない。そこで診断能の更なる向上を目的に、以下の2つの研究を行った。まず、合同画像委員会を組織し、最新装置・撮像法の診断能を明らかにするため、早期CJD患者のDWIを集積して1.5T/3T、通常/薄切スライス厚を比較する多施設読影実験のプロトコルを策定した。また、独自の信号正規化法と画像統計解析手法を用いた経時的変化の自動検出プログラムを新たに開発し、DWI異常信号域の出現と消退を客観的に評価する手法を確立した。これらの成果によって、プリオン病の早期診断能向上のみならず、今後の早期治療介入における薬効サロゲートマーカーとしての可能性を示すことができた。

### A. 研究目的

MRI 拡散強調画像(DWI)はプリオン病の早期診断に広く用いられているが、偽陽性・偽陰性が問題視されていた。我々は表示条件標準化法[1]を本症に適用することで、1.5T装置において早期病変診断能が向上することを明らかにした[2]。しかしながら、本病変はしばしば軽微であり、判定に迷う場合も未だ少なくない。また、近年普及しつつある3T MRIや薄切撮像法の早期病変診断能は明らかになっていない。そこで我々は、プリオン病班とサーベイランス班の合同画像委員会を組織し、前向き多施設読影実験のプロトコルを策定した。

一方で、プリオン病に対する疾患修飾薬による早期治療介入が検討されており、薬効評価のためのサロゲートマーカーの確立が急務とされている。DWIが最も有望と考えられるが、拡散異常域の経時的変化を客観的・定量的に評価する手法は現時点で存在しない。そこで、我々は、独自の信号正規化法と画像統計解析法を用いて、DWI所見の経時的変化の客観的評価法の確立を試みた。

### B. 研究方法

合同画像委員会は8施設のメンバーで構成し、多施設研究の研究プロトコルの策定を進めた。また、DWIを経時的に複数回撮像した早期

CJD病患者3名のDWI・b0画像をDICOM形式ファイルで収集し、同一患者の2時点データに対しSPM8を用いてオブジェクト抽出およびリアライメントを行い、b0画像の脳脊髄液オブジェクトで信号輝度を正規化した後に、差分画像を作成した。さらに、信号上昇・低下部位のカラー表示や体積算出を行った。

### (倫理面への配慮)

画像データは匿名化を行った後に画像処理に供した。

### C. 研究結果

合同画像委員会にて、以下のような研究プロトコルを策定した。「1.5Tおよび3T装置を用いてプリオン病が疑われた患者50名を5mm厚と3mm厚のDWI(b=1000)で撮像する。得られた画像を匿名化DICOM形式ファイルで収集し、表示条件を正規化する。12名の判定者による連続確信度法による読影実験を実施し、ROC解析によって各画像の診断能を検討する。」

早期CJDのDWI複数回撮像例で2時点間の差分画像を自動生成することが可能であった(図)。差分画像では、新病変出現域は高信号域として、病変消退域は低信号域として描出することができた。また、信号上昇域・低下域のカラー表示や体積自動算出が可能となった。

#### D. 考察

3T 装置では S/N は向上するものの、皮髄コントラストや artifact が増強するため、診断能低下が危惧される。薄切撮像はその問題を解決できる可能性があり、今回の多施設研究によって撮像条件の最適化が達成可能と考えられる。

今回、独自の信号正規化法と画像統計解析を用いて、CJD における DWI 早期病変の経時的变化の客観的定量的評価が可能となった。更なる精度向上には、薄切撮像・閾値の最適化・萎縮由来エラーの除去などが必要と考えられる。

#### E. 結論

異なる磁場・撮像法の多施設読影実験や独自の画像統計解析手法の開発によって、早期 CJD における DWI 異常域の診断精度の向上や経時的变化の定量的評価が可能となった。

#### [参考文献]

- 1) Sasaki M, Ida M, Yamada K, et al. Standardizing display conditions of diffusion-weighted images using concurrent b0 images: A multi-vendor multi-institutional study. *Magn Reson Med Sci* 6:133-137, 2007.
- 2) Fujita K, Harada M, Sasaki M, et al. 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* 2:e000649, 2012.

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Fujita K, Harada M, Yuasa T, Sasaki M, Izumi Y, Kaji R. Temporal evolution of sporadic Creutzfeldt- Jakob disease monitored by 3-Tesla MR spectroscopy. *J Neurol* 258:1368-1370, 2011.
- 2) 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* 2:e000649, 2012.

##### 2. 学会発表

- 1) Sasaki M. Current concepts in MR imaging of prion diseases. Asian Pacific Prion Symposium 2013, Sasebo, July 21-22, 2013.

#### G. 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

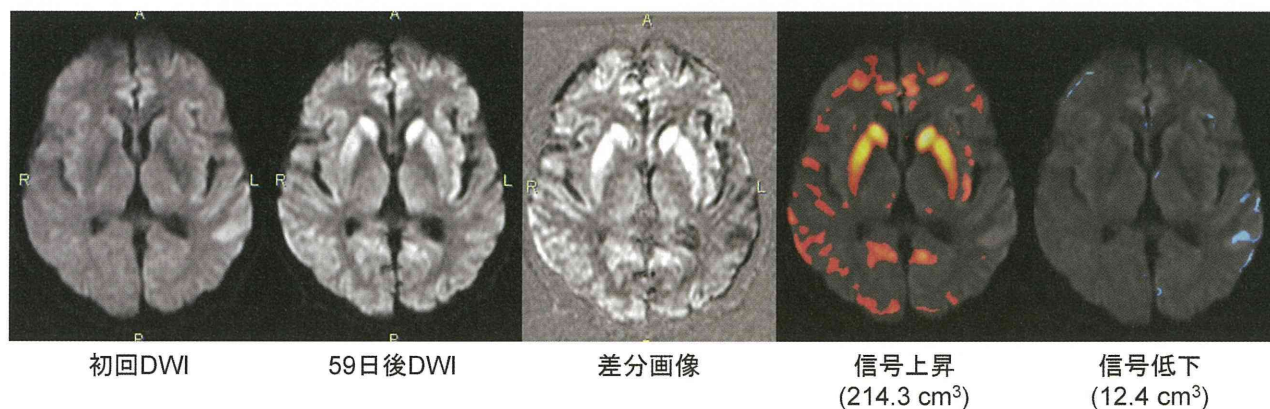


図 早期CJD患者におけるDWI異常信号の経時的定量的解析

## プリオン病の二次感染予防に関する研究

研究分担者：齊藤延人 東京大学医学部附属病院

**研究要旨** 脳神経外科手術機器を介したプリオン病の発症に関して調査を行う。該当する施設の現地調査を行い、リスクに関連する手術機器や課題を検討する。また、リスク保有者の経過観察の支援を行い、発症のリスクを検討する。

### A. 研究目的

脳神経外科手術機器を介したプリオン病の発症に関して、リスク保有者のフォローアップデータを用いて調査を行う。該当する分野の日本国内における唯一の研究である。脳神経外科手術機器を介したプリオン病の二次感染に関して、その実態が明らかとなり、脳神経外科医の間での啓蒙がなされ、感染拡大の予防効果が期待される。

### B. 研究方法

プリオン病のサーベイランス調査研究に参加し、その内容を分析・検討することにより、プリオン病の二次感染予防リスクのある事例を抽出・検討する。該当する施設の現地調査を行い、リスクに関連する手術機器を検討する。また、リスク保有者の経過観察の支援を行い、発症のリスクを検討する。

### （倫理面への配慮）

金沢大学および東京医科歯科大学の倫理委員会で承認を得ている。

### C. 研究結果

平成23、24年度にインシデント事例発生時の説明書類、フォローアップのための書類を整備した。また、フォローアップ終期に近づいている4機関の現地調査や、新規インシデント可能性事例の現地調査を行った。このうち平成23年度に1件、平成24年度に3件の新規インシデント事例があり、フォローアップの依頼を行った。さらに日本脳神経外科学会医療機器委員会で、手術器具のプリオン対応の洗浄・滅菌方法の啓

発を行った。平成25年11月までに、合計13件のインシデント事例があるが、これまでのところ、二次感染発症者はいない。

CJD対応の洗浄滅菌条件に耐えるオートクレーブ可能な術中の脳表電気刺激電極を開発した。

### D. 考察

インシデント対応やフォローアップの対目の書類や体制の整備がなされ、順調に対応が始まっている。インシデント事例の調査で判明してきたことは、手術器具の洗浄・滅菌方法について、概ねプリオン対応が計られているが、バイポーラーピンセットなど、一部の器具がプリオン対応となっていない事が問題となった。

### E. 結論

これまでのところ、プリオン病の二次感染事例はない。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) 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. Prion 6:130-130, 2012.
- 2) Hamaguchi T, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Sadakane A, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, and Yamada M. Insight into the frequent occurrence of dura mater graft-associated

Creutzfeldt-Jakob disease in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84:1171-1175, 2013.

3) Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, and Yamada M. Graft-related disease progression in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: a cross-sectional study. *BMJ Open* 3:e003400, 2013.

4) 斉藤延人、太組一朗. インシデント対策と2次感染予防. *Clin Neurosci* 31:1044-1047, 2013.

5) 斉藤延人, 太組一朗. 医原性クロイツフェルト・ヤコブ病. *日本臨床別冊新領域別症候群シリーズ* 26:700-702, 2013.

## 2. 学会発表

なし

## G. 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

## Creutzfeldt-Jakob 病の臨床病理学的検討

研究分担者：岩崎 靖 愛知医科大学 加齢医科学研究所  
研究協力者：辰己新水 愛知医科大学 加齢医科学研究所  
研究協力者：三室マヤ 愛知医科大学 加齢医科学研究所  
研究協力者：吉田眞理 愛知医科大学 加齢医科学研究所

**研究要旨** (1)無動性無言状態に至ったプリオン病患者の治療、経過について検討し、本邦のプリオン病患者の無動性無言状態における長期生存は、経管栄養や対症療法、通常の看護が大きな理由であることを示した。(2)MM1 型孤発性 CJD における大脳皮質病変について検討し、皮質病変の進展を、ステージ 1：海綿状変化、ステージ 2：肥胖性アストロサイトの増生、ステージ 3：neuropil の粗鬆化、ステージ 4：神経細胞脱落、ステージ 5：海綿状態(status spongiosus)、ステージ 6：大型の空洞形成、の 6 段階に分類するステージングを提唱した。(3) 発症 8 ヶ月前に撮影された MRI 拡散強調像において大脳皮質の高信号域を認めた孤発性 CJD 症例の臨床経過、画像所見を病理所見と対比して検討し、大脳皮質における病理学的な変化は、発症数ヶ月前からすでに始まっていること、MRI 拡散強調像では 2 型 PrP 沈着を呈する部位の方が、1 型 PrP 沈着を呈する部位よりも高信号の輝度がより高いことを示した。

### A. 研究目的

本研究はクロイツフェルト・ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob disease; CJD) の臨床所見、画像所見、プリオン蛋白 (Prion protein; PrP) 遺伝子変異・多型、プロテアーゼ抵抗性 PrP のウエスタンブロット解析所見 (PrP 型) と神経病理所見を網羅的に対比・検討し、ヒトプリオン病の病態解明を行うことを目的とする。(1; 平成 23 年度) 本邦のプリオン病症例は欧米例に比し生存期間が長く<sup>1)2)</sup>、その理由は無動性無言状態に至ってからの長期生存によることを以前に報告した<sup>2)</sup>。しかしながら、無動性無言状態におけるプリオン病症例の治療や臨床経過について、多数例で検討した報告はなく、自験例を用いて検討を試みた。(2; 平成 24 年度) 孤発性 CJD では、大脳皮質は最も障害が強い部位であり、初期から海綿状変化やグリオシスが出現することを以前に報告した<sup>1)</sup>。経過とともに neuropil の粗鬆化や神経細胞脱落が進行するが、病変の進行と臨床症状との関連を多数例で検討した報告はなく、一定のコンセンサスが得られた病変のステージ分類もない。そこで典型的な臨床病理所見を呈する MM1 型孤発性 CJD の大脳皮

質病変を多数例で検討し、病変ステージングの提唱および臨床症状との対比を試みた。(3; 平成 25 年度) 発症前に施行された MRI 拡散強調像で大脳皮質の高信号域を認めた孤発性 CJD の 1 割検例を経験し、CJD の病態進展機序を明らかにするために、臨床経過、画像所見と神経病理所見の詳細な対比、検討を試みた。

### B. 研究方法

(1) 関連病院において加療した、12 例のプリオン病 (P102L Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome (GSS) 1 例 (definite)、V180I 遺伝性 CJD 1 例 (definite)、孤発性 CJD 10 例 (definite 7 例、probable 3 例) の、入院期間、栄養投与方法、合併症と治療、看護・介護、終末期の治療および死因、全経過、剖検について検討した。

(2) 当研究所において病理学的検索が施行された MM1 型孤発性 CJD 28 例 (男性/女性各 14 例、死亡時平均 68.4 歳、全経過平均 14.3 ヶ月、脳重平均 974.1g、亜急性海綿状脳症 12 例/全脳型 16 例) を用い、大脳新皮質 (前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉)、海馬、辺縁系の病変を H-E 染色標本を用いて神経病理学的に検討した<sup>3)</sup>。

各部位の海綿状変化、グリオシス、neuropilの粗鬆化、神経細胞脱落を半定量し、結果を基に病変のステージ分類を試みた。各症例のMRI拡散強調像における高信号の出現時期、ミオクロススの出現時期、脳波上の周期性同期性放電の出現時期、無動性無言状態に至った時期、全経過について検討し、大脳新皮質ステージとの対応について統計学的検討を加えた。

(3)発症前のMRI拡散強調像で高信号域を認めたCJD自験例について、臨床経過、頭部MRI所見、脳血流シンチグラフィ所見と神経病理所見、プロテアーゼ抵抗性PrPのウエスタンブロット解析所見を詳細に対比、検討した。

#### (倫理面への配慮)

本検討は臨床データの後方視的解析と組織標本の病理学的観察であり、介入研究ではない。各臨床データ、病理組織は症例番号で管理し、患者の特定はできないよう配慮した。剖検にあたっては全例で家族による文書同意が取得され、解析データに生年月日等の個人を特定できるデータは含まれていない。PrPの感染性は、厚生労働科学研究費補助金特別研究事業「医療機関におけるクロイツフェルト・ヤコブ病保因者に対する医療行為についてのガイドライン策定に関する研究」のクロイツフェルト・ヤコブ病感染予防ガイドラインに従い取り扱った。

### C. 研究結果

(1)無動性無言状態におけるプリオン病患者の治療、経過と剖検についての検討

12例の無動性無言状態における入院期間は、のべ3968日(36~703日)だった。全例で経鼻カテーテルによる経管栄養を施行し、胃瘻造設術を施行した症例はなかった。全身状態安定時における経管栄養の投与カロリーは600~1400kcal/日であった。気管支炎や肺炎、尿路感染症などの感染症により、抗生剤の点滴投与を行ったエピソードは、のべ20回計179日間、抗生剤の経管投与は60回計344日間あった。合併症や胃腸症状、全身状態の悪化などにより経管栄養を中止し、持続点滴を施行したエピソードは9例にあり、のべ19回計308日間であった(無動性無言状態での入院期間の約7.8%)。そのうち中心静脈カテーテル管理は10回計194

日間で、高カロリー輸液を施行したのはそのうち9回計135日間であった。クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル、プリオン病感染予防ガイドラインに従って看護、介護を行い、通常は標準予防策で対応した。全身状態悪化時以外は大部屋にて加療し、特別な隔離管理は行っていない。入浴についてもガイドラインに従い、特別な対応は行わず、終末期まで継続した。死亡した9例のうち3例は死亡時まで経管栄養を継続し、他の6例は終末期には経管栄養を中止し、1例で末梢持続点滴、5例で中心静脈カテーテル留置による持続点滴を行った。気管切開術を施行した症例はなく、気管内挿管や人工呼吸器接続、昇圧剤投与も行われなかった。死因は5例が呼吸不全で、いずれも肺炎等の所見はなく、プリオン病の進展による終末期病態と考えられた。他は3例が肺炎、1例が肺炎から併発した急性腎不全が死因だった。死亡した9例の全経過は5~102ヶ月(中央値27ヶ月、平均34.2ヶ月)で、無動性無言状態に至ってから死亡までの期間は3~80ヶ月(中央値22ヶ月、平均27.0ヶ月)だった。孤発性CJDの7例(いずれもMM1型)に限れば、全経過は5~31ヶ月(中央値24ヶ月、平均20.6ヶ月)で、無動性無言状態に至ってから死亡までの期間は3~28ヶ月(中央値21ヶ月、平均17.0ヶ月)であった。死亡した9例全例で開頭のための剖検を当研究所スタッフにより行った。ガイドラインに従い、術者1名と介助者1名の体制で乾式にて施行した。死亡から剖検開始までは1~21時間(中央値2.5時間、平均5.9時間)だった。

(2)MM1型孤発性CJDにおける大脳皮質病変の進展と臨床経過との対応についての検討

海綿状変化は観察した大脳新皮質においては必ず認められ、グリオシスが出現するのは海綿状変化の出現よりも後であった。Neuropilの粗鬆化がみられるのはグリオシスが出現した後であり、神経細胞脱落がみられるのはneuropilの粗鬆化が進行した後であった。これらの結果をもとに以下の6段階の皮質病変のステージ分類を試みた。

ステージ1:軽度の海綿状変化を認める(図1A)。グリオシスはないか軽度で、肥胖性アストロサイトはみられない。Neuropilの粗鬆化や神経細胞脱落はまだない。



ステージ 2：海綿状変化とグリオシスが目立つ(図 1B)。ステージ 1 との主な違いは肥胖性アストロサイトの増生が目立つことである。Neuropil の粗鬆化はまだないか軽度で、神経細胞脱落はまだない。

ステージ 3：Neuropil の粗鬆化により空胞はやや不明瞭となり、肥胖性アストロサイトの増生が著明である(図 1C)。ステージ 2 との主な違いは neuropil の粗鬆化が目立つことと、神経細胞脱落がみられることである。残存する神経細胞の一部は inflated neuron の像を示す。

ステージ 4：肥胖性アストロサイトの増生と neuropil の粗鬆化が高度となり、空胞は不明瞭となる(図 1D)。ステージ 3 との主な違いは神経細胞脱落が目立つことである。この段階でみられる海綿状変化はステージ 1 と 2 でみられる境界明瞭な空胞とは異なり、neuropil の粗鬆化によるものである。

ステージ 5：Neuropil は高度に粗鬆化し、多数の肥胖性アストロサイトに加えて、線維性グリオシス、マクロファージがみられる(図 1E)。神経細胞は高度に脱落し、海綿状態(Status spongiosus)と呼ばれる状態である。

ステージ 6：特徴的な大型の空洞が形成される(図 1F)。肥胖性アストロサイトは減少し、空洞内にはマクロファージがみられる。空洞は皮質深層から形成され、分子層は残る傾向がある。

各症例の各大脳新皮質におけるステージと全経過との間には統計学的に有意な正の相関を、脳重との間には負の相関を認めた。臨床所見との対比検討では、MRI 拡散強調像の高信号域が最初に認められる時期は発症後平均 1.7 ヶ月であり、この時期の大腦新皮質ステージは 2 付近であった。ミオクロヌスと周期性同期性放電が最初に認められる時期はいずれも発症後平均 2.1 ヶ月で、この時期の大腦新皮質ステージは同様に 2 付近だった。無動性無言状態に至った時期は発症後平均 3.0 ヶ月であり、この時期の大腦新皮質ステージも 2 付近となった。大腦新皮質ステージから死亡時の臨床所見を、さらに臨床所見から大腦新皮質ステージをある程度推定できると考えられた。亜急性海綿状脳症症例と全脳型症例の全経過は、それぞれ 2～13 ヶ月、11～32 ヶ月で、発症後 12 ヶ月頃に亜急性海綿状脳症から全脳型に移行すると考

えられた。発症 12 ヶ月の大腦新皮質ステージは 3 と 4 のほぼ中間と考えられ、神経細胞脱落や neuropil の粗鬆化が進行する時期に全脳型に至ると推定された。この時期は臨床的に MRI 拡散強調像の高信号やミオクロヌス、脳波上の周期性同期性放電が消失し、無動性無言に至る時期に対応すると推定された。

(3) 発症 8 ヶ月前の MRI 拡散強調像で高信号域を認めた、MM1+2 型孤発性 CJD の 1 剖検例についての検討

症例は死亡時 78 歳の男性。77 歳時に一時的な歩行時のふらつきがあり、頭部 MRI が施行された(図 2A)。拡散強調像で大腦皮質の高信号域を認め、脳梗塞と診断された。以後は日常生活動作に問題はなく、認知機能障害は明らかでなかった。約 8 ヶ月後に左足を引きずって歩くことに家人が気付いた。認知機能障害が急速に悪化し、発症 1 ヶ月後の脳波にて周期性同期性放電、発症 2 ヶ月後にはミオクロヌスが出現した。PrP 遺伝子解析にて変異はなく、Codon129 は Met / Met、Codon219 は Glu / Glu だった。髄液検査では NSE : 28 ng/mL、総 Tau 蛋白 : 2886 pg/ml、14-3-3 蛋白 : 961.87 µg/ml と上昇していた。再検した MRI 拡散強調像では大腦皮質、基底核が広範な高信号を呈し、発症前から高信号域を呈した、右側頭頭頂葉、後頭葉内側面は輝度がより高かった(図 2B)。脳血流シンチグラフィでは右側頭後頭葉の血流低下に加えて、両側視床の血流低下も認めた。発症 2 ヶ月半後で無動性無言状態、経鼻経管栄養となり、全経過 5 ヶ月で急死した。脳重は 1050g で、大腦皮質には小型で明瞭な海綿状変化(Fine vacuole)を呈し、微細顆粒状のシナプス型 PrP 沈着(Synaptic type)を呈する部位と、大型で癒合する海綿状変化(Large confluent vacuole)を呈し、空胞周囲の PrP 沈着(Perivacuolar type)を呈する部位が混在して認められた(図 3)。発症前から拡散強調像で高信号域を呈した部位や、経過中の拡散強調像でより高信号域を呈した部位では大型で癒合する海綿状変化、空胞周囲の PrP 沈着パターンを認めた。基底核、視床、小脳は小型で明瞭な海綿状変化、シナプス型 PrP 沈着を示し、視床では内側核の病変が高度だった。下オリーブ核には高度の神経細胞脱落とグリオシスを認めたが、PrP 沈着はほとんど認め

なかった。これらの所見から、神経病理学的には MM1 + MM2(皮質+視床)型が疑われた。凍結右前頭葉より施行したプロテアーゼ抵抗性 PrP のウエスタンブロット解析では、3F4 を用いた検討では non-glycoform band は 21kDa 付近に出現していたが、19kDa 付近にも弱いバンドが認められた。2 型 PrP 特異抗体(Toholu-2)を用いた検討では、明瞭なバンドが得られ、MM1 + 2 型 CJD と判定された。

#### D. 考察

(1)プリオン病患者が経口摂取不能になると本邦では経管栄養が選択されることが多いと考えられ、欧米では経管栄養や点滴による治療は施行されず、無動性無言状態に至れば間もなく衰弱死することが多いと推定されているが<sup>2)</sup>、明確に記載された報告はない。「欧米の CJD 例では人工呼吸器が使用されることはまずないが、日本の CJD 例の多くが人工呼吸器管理されている」という誤った指摘もある<sup>4)</sup>。また本邦では肺炎などの感染症、各種合併症に対しては比較的積極的な対症療法が行われるが<sup>2)</sup>、治療を担当する病院によってプリオン病症例の臨床経過が長くなるという傾向は明らかでないこと、近年の医療技術の進歩等によりプリオン病症例の臨床経過が長くなっているという傾向が明らかでないことを以前に報告した<sup>5)</sup>。

(2)今回提案したステージは H-E 染色のみで判定可能であり、ステージ 1 と 2 を軽度(mild)、ステージ 3 と 4 を中等度(moderate)、ステージ 5 と 6 を高度(severe)と判定するのも簡便で、有用と思われる。大脳新皮質ステージから全経過を、逆に全経過から大脳新皮質ステージをある程度推定できると考えられ、同様に大脳新皮質ステージから脳重を、逆に脳重から大脳新皮質ステージをある程度推定できると考えられた。このステージは大脳皮質以外の灰白質(基底核、視床、小脳、脳幹、脊髄)にも応用できると考えられ、また MM1 型以外のタイプ(MM2 型、MV1 型、MV2 型、VV1 型、VV2 型)にも応用できると考えている。

(3)本症例と同様に、CJD 発症前に MRI 拡散強調像で高信号域を認めたという報告は過去に 2 例ある<sup>6)7)</sup>。CJD における拡散強調像の高信号は海綿状変化やグリオーシスを反映しており<sup>8)</sup>、

大脳皮質における CJD の病理学的な変化は、発症数ヶ月前からすでに始まっていることが示唆された。病理学的に小型で明瞭な海綿状変化/シナプス型 PrP 沈着を呈する部位は 1 型 PrP の沈着部位に、大型で癒合する海綿状変化/空胞周囲の PrP 沈着を呈する部位は 2 型 PrP の沈着部位に対応していると考えられている<sup>9)</sup>。本症例では 1 型 PrP と 2 型 PrP が大脳皮質に混在していることが病理学的に示唆され、画像所見、臨床経過、病理所見から考えると、MM2-皮質型で病理学的に発症し、経過の途中から MM1 型が合併し急速な臨床経過を呈したと考えられたが、MM2-視床型も病理学的に合併していた。本症例の MRI 拡散強調像では 2 型 PrP を有すると考えられる部位の方が 1 型 PrP を有すると考えられる部位よりも輝度が高く、拡散強調像の輝度から 1 型 PrP と 2 型 PrP を区別できる可能性、両者の混在を推定できる可能性が示唆された。

#### E. 結論

(1)本邦のプリオン病患者の無動性無言状態における長期生存については、経管栄養や対症療法、通常の看護が大きな理由であると思われた。今後さらにエビデンスの蓄積と正確な情報提供に努め、欧米の状況は考慮しつつも、本邦でのプリオン病終末期の対応方針を検討する必要があると思われた。

(2)H-E 染色のみで判定可能な 6 段階の大脳皮質病変のステージを提案し、ステージから発症時期や全経過、死亡時の臨床所見、脳重をある程度推定可能であると思われた。

(3)大脳皮質における CJD の病理学的な変化は、発症数ヶ月前からすでに始まっていることが示唆された。1 つのプリオン株(2 型 PrP)が先に生じ、その後に異なる株(1 型 PrP)が生じた時間的流れが推定された。また MRI 拡散強調像では 2 型 PrP 沈着を呈する大脳皮質の方が、1 型 PrP 沈着を呈する大脳皮質よりも高信号の輝度がより高いことが示唆された。

#### [参考文献]

1) Iwasaki Y, Yoshida M, Hashizume Y, et al. Clinicopathologic characteristics of sporadic Japanese Creutzfeldt-Jakob disease classified

according to prion protein gene polymorphism and prion protein type. *Acta Neuropathol* 112:561-571, 2006.

2) Iwasaki Y, Mimuro M, Yoshida M, et al. Survival to akinetic mutism state in Japanese cases of MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease is similar to Caucasians. *Eur J Neurol* 18:999-1002, 2011.

3) 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* 46:224-233, 1999.

4) Jansen C, Head MW, Rozemuller AJM, et al. Panencephalopathic Creutzfeldt-Jakob disease in the Netherlands and the UK: clinical and pathological characteristics of nine patients. *Neuropathol Appl Neurobiol* 35:272-282, 2009.

5) 岩崎 靖, 三室マヤ, 吉田眞理ら. MM1型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床経過についての検討. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 プリオン病及び遅発性ウイルス感染に関する調査研究 平成 21 年度総括・分担研究報告書(研究代表者: 水澤英洋), pp75-78, 2010.

6) Satoh K, Nakaoke R, Nishiura Y, et al. Early detection of sporadic CJD by diffusion-weighted MRI before the onset of symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82:942-943, 2011.

7) Terasawa Y, Fujita K, Izumi Y, et al. Early detection of familial Creutzfeldt-Jakob disease on diffusion-weighted imaging before symptom onset. *J Neurol Sci* 319:130-132, 2012.

8) Manners DN, Parchi P, Tonon C, et al. Pathologic correlates of diffusion MRI changes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 72:1425-1431, 2009.

9) Parchi P, de Boni L, Saverioni D, et al. Consensus classification of human prion disease histotypes allows reliable identification of molecular subtypes: an inter-rater study among surveillance centres in Europe and USA. *Acta Neuropathol* 124:517-529, 2012.

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Iwasaki Y, Mimuro M, Yoshida M, Kitamoto T, Hashizume Y. Survival to akinetic mutism state in Japanese cases of MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease is similar to Caucasians. *Eur J Neurol* 18:999-1002, 2011.

2) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Nagaoka M, Ieda T, Kitamoto T, Yoshida M, Hashizume Y. An autopsied case of V180I Creutzfeldt-Jakob disease presenting with panencephalopathic-type pathology and a characteristic prion protein type. *Neuropathology* 31:540-548, 2011.

3) Kobayashi A, Mizukoshi K, Iwasaki Y, Miyata H, Yoshida Y, Kitamoto T. Co-occurrence of types 1 and 2 PrP<sup>res</sup> in sCJD-MM1. *Am J Pathol* 178:1309-1315, 2011.

4) Saito Y, Iwasaki Y, Aiba I, Kitamoto T, Yoshida M, Hashizume Y. An autopsy case of MM2-cortical + thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology* 31:523-530, 2011.

5) Iwasaki Y. Three cases of Creutzfeldt-Jakob disease with prion protein gene codon180 mutation presenting with pathological laughing and crying. *J Neurol Sci* 319:47-50, 2012.

6) 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* 33:568-575, 2013.

7) Kobayashi A, Iwasaki Y, Otsuka H, Yamada M, Yoshida M, Matsuura Y, Mohri S, Kitamoto T. Deciphering the pathogenesis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with codon 129 M/V and type 2 abnormal prion protein. *Acta Neuropathol Commun* 1:74, 2013.

8) Fujita K, Matsui N, Takahashi Y, Iwasaki Y, Yoshida M, Yuasa T, Izumi Y, Kaji R. Increased interleukin-17 in the cerebrospinal fluid in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study of rapidly progressive dementia. *J Neuroinflamm* 10:135, 2013.

9) Iwasaki Y, Tatsumi S, Mimuro M, Mori K, Ito M, Kitamoto T, Yoshida M.

Panencephalopathic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with circumscribed spongy foci. *Clin Neuropathol*, in press.

10) 岩崎 靖, 森 恵子, 伊藤益美, 吉田真理. 無動性無言で長期間安定した状態を呈した孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の 1 剖検例. *神経内科* 74:410-415, 2011.

11) 岩崎 靖, 森 恵子, 伊藤益美. 無動性無言状態にいたったプリオン病患者の臨床経過と治療に関する検討. *臨床神経* 52:314-319, 2012.

12) 岩崎 靖. 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病. *病理と臨床* 30:315-319, 2012.

13) 岩崎 靖. クロイツフェルト・ヤコブ病. *Journal of Integrated Medicine* 22:389-390, 2012.

14) 岩崎 靖. 特発性プリオン病 (孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病) MM2-皮質型と MMW-視床型. *Clin Neurosci* 31:1052-1053, 2013.

15) 岩崎 靖. 特発性プリオン病 (孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病) MV2 型、VV1 型、VV2 型. *日本臨床別冊新領域別症候群シリーズ* 26:677-680, 2013.

## 2. 学会発表

1) Iwasaki Y, Mori K, Ito M. Investigation of the clinical course and treatments of prion disease cases reached to the akinetic mutism state in Japan. Asian Pacific prion Symposium 2011, Karuizawa, July 7-9, 2011.

2) Iwasaki Y, Mari Yoshida. Three cases of Creutzfeldt-Jakob disease with prion protein gene codon180 mutation presenting with pathological laughing and crying. Asian Pacific Prion Symposium 2012, Yokohama, July 29-30, 2012.

3) Iwasaki Y, Tatsumi S, Mimuro M, et al. Relation between cerebral cortical lesion progression and clinical findings in MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. 89th Annual Meeting of the American Association of Neuropathologists, Charleston, June 22-23, 2013.

4) Iwasaki Y, Tatsumi S, Mimuro M, Yoshida M. Neuropathological investigation of the olfactory bulb and olfactory tract in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Asian Pacific Prion Symposium 2013, Sasebo, July 21-22, 2013.

5) Iwasaki Y, Tatsumi S, Mimuro M, et al.

Relation between cerebral cortical lesion progression and clinical findings in MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. XXI World Congress of Neurology, Vienna, September 21-26, 2013.

6) 岩崎 靖, 森 恵子, 伊藤益美. 当院におけるプリオン病患者の終末期治療と剖検に関する検討. 第 108 回日本内科学会総会, 東京, 4.17, 2011.

7) 岩崎 靖, 森 恵子, 伊藤益美. 無動性無言状態に至ったプリオン病患者の臨床経過と治療に関する検討. 第 52 回日本神経学会総会, 名古屋, 5.19, 2011.

8) 岩崎 靖, 森 恵子, 伊藤益美, 他. プリオン蛋白遺伝子コドン 102 変異を伴うゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病の 1 剖検例. 第 52 回日本神経病理学会総会, 京都, 6.3, 2011.

9) 岩崎 靖, 森 恵子, 伊藤益美, 他. プリオン蛋白遺伝子コドン 102 変異を伴うゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病の 1 剖検例. 第 130 回日本神経学会東海北陸地方会, 名古屋, 7.2, 2011.

10) 岩崎 靖, 森 恵子, 伊藤益美, 他. プリオン病の終末期治療と剖検について. 第 53 回日本神経学会学術大会, 東京, 5.25, 2012.

11) 岩崎 靖, 辰己新水, 三室マヤ, 他. 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の大脳皮質病変の進展に関する検討. 第 53 回日本神経病理学会総会, 新潟, 6.30, 2012.

12) 岩崎 靖, 森 恵子, 伊藤益美, 他. 大脳白質のびまん性髄鞘淡明化を呈した全経過 12 ヶ月の MM1 型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の 1 剖検例. 第 53 回日本神経病理学会総会, 新潟, 6.30, 2012.

13) 岩崎 靖, 横井風児, 辰己新水, 他. 緩徐進行性の認知機能障害を呈し、1+2 型プリオン蛋白を認めた M232R 変異 Creutzfeldt-Jakob 病の 1 剖検例. 第 53 回日本神経病理学会総会, 新潟, 6.30, 2012.

14) 岩崎 靖, 辰己新水, 三室マヤ, 他. 当施設におけるプリオン病剖検例の検討. 第 17 回日本神経感染症学会総会, 京都, 10.19-20, 2012.

15) 岩崎 靖, 辰己新水, 三室マヤ, 他. 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の大脳皮質病変の進展と臨

床症状との関連についての検討. 第 54 回日本神経病理学会学術大会, 東京, 4.24-26, 2013.

16) 岩崎 靖, 森 恵子, 伊藤益美, 他. 病的泣き笑いを呈した V180I CJD の 3 例. 第 54 回日本神経学会学術大会, 東京, 5.29-6.1, 2013.

17) 岩崎 靖, 辰己新水, 三室マヤ, 他. 発性 Creutzfeldt-Jakob 病の一部検例. 第 5 回日本神経病理学会東海・北陸地方会, 富山, 9.7, 2013.

18) 岩崎 靖, 辰己新水, 三室マヤ, 他. 当施設におけるプリオン病の剖検例および剖検体制についての検討. 第 18 回日本神経感染症学会総会, 宮崎, 10.11-12, 2013.

19) 岩崎 靖, 赤木明生, 辰己新水, 他. 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の生存期間に影響する因子の検討. 第 32 回日本認知症学会学術集会, 松本, 11.8-10, 2013.

## G. 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

### 図 1 各大脳皮質ステージの病理像

(A; ステージ 1) : 海綿状変化、(B; ステージ 2) : 肥胖性アストロサイトの増生、(C; ステージ 3) : neuropil の粗鬆化、(D; ステージ 4) : 神経細胞脱落、(E; ステージ 5) : 海綿状態 (status spongiosus)、(F; ステージ 6) : 大型の空洞形成。

ヘマトキシリン・エオジン染色、a-e: 20 倍 (スケールバー; 100 $\mu$ m)、f: 4 倍 (スケールバー; 500 $\mu$ m)

### 図 2 頭部 MRI の経時的変化

(A) : 発症 8 ヶ月前の拡散強調像。右側頭頭頂葉、左後頭葉内側面に高信号を認める。

(B) : 発症 3 ヶ月後 (死亡 2 ヶ月前) の拡散強調像。大脳皮質、基底核に広範な高信号域を認める。発症前に高信号を呈していた部位や右後頭葉内側面などはより輝度が高い。

R : 右側

### 図 3 MRI 拡散強調像と病理所見の対比

(A) : 発症 3 ヶ月後の MRI 拡散強調像 (図 1B) の左後頭葉内側面の拡大。薄い高信号を呈する部位 (C)、より輝度の高い部位 (D)、両者の移行部位 (E) が混在して認められる。

(B) : ルーペ像では、拡散強調像で薄い高信号を呈した部位 (C) では肉眼的には空胞を認めないが、より高輝度を呈した部位 (D) では肉眼的に大型の空胞が観察できる。両者の移行部位 (E) でも肉眼的に大型の空胞を一部観察できる。

(C) : 拡散強調像で薄い高信号を呈し、ルーペ像で空胞を観察できない部位では、小型で境界明瞭な海綿状変化 (Fine vacuole) を認め (上段)、抗プリオン蛋白抗体を用いた免疫染色では微細顆粒状のプリオン蛋白沈着 (synaptic type) を認める (下段)。

(D) : 拡散強調像でより高輝度を呈し、ルーペ像で大型の空胞を認めた部位では、大型で癒合する海綿状変化 (large confluent vacuole) を認め (上段)、免疫染色では空胞周囲のプリオン蛋白沈着 (perivacuolar type) を認める (下段)。

(E) : ルーペ像で大型の空胞を一部観察できる C と D の移行部位では、小型で境界明瞭な海綿状変化と大型で癒合する海綿状変化が混在し (上段)、免疫染色では微細顆粒状のプリオン蛋白沈着と空胞周囲のプリオン蛋白沈着を呈する部位が混在している (下段)。

B、C 上段、D 上段、E 上段 : ヘマトキシリン・エオジン染色

C 下段、D 下段、E 下段 : 抗プリオン蛋白抗体 (3F4) を用いた免疫染色

スケールバー : 200  $\mu$ m

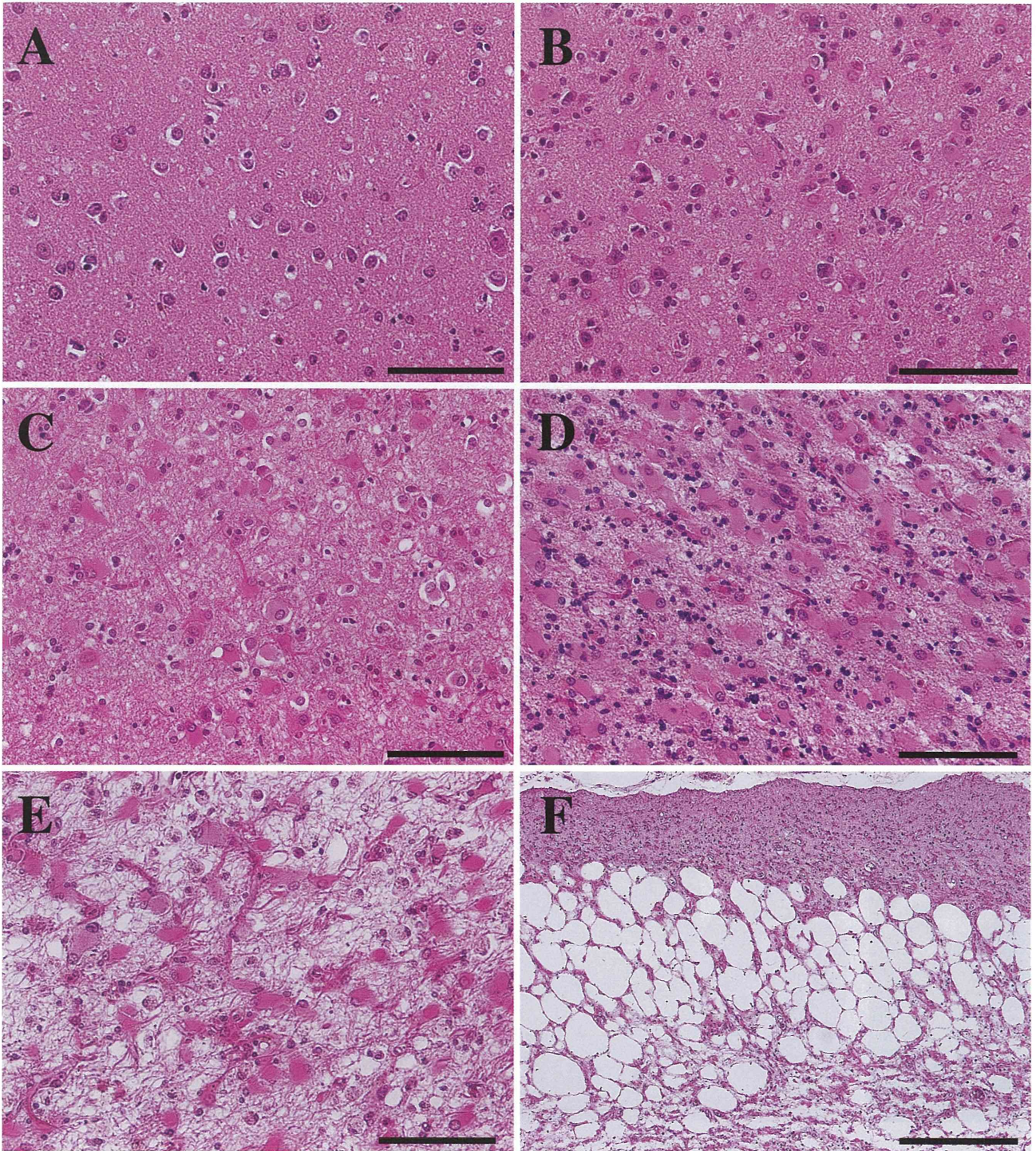


图 2

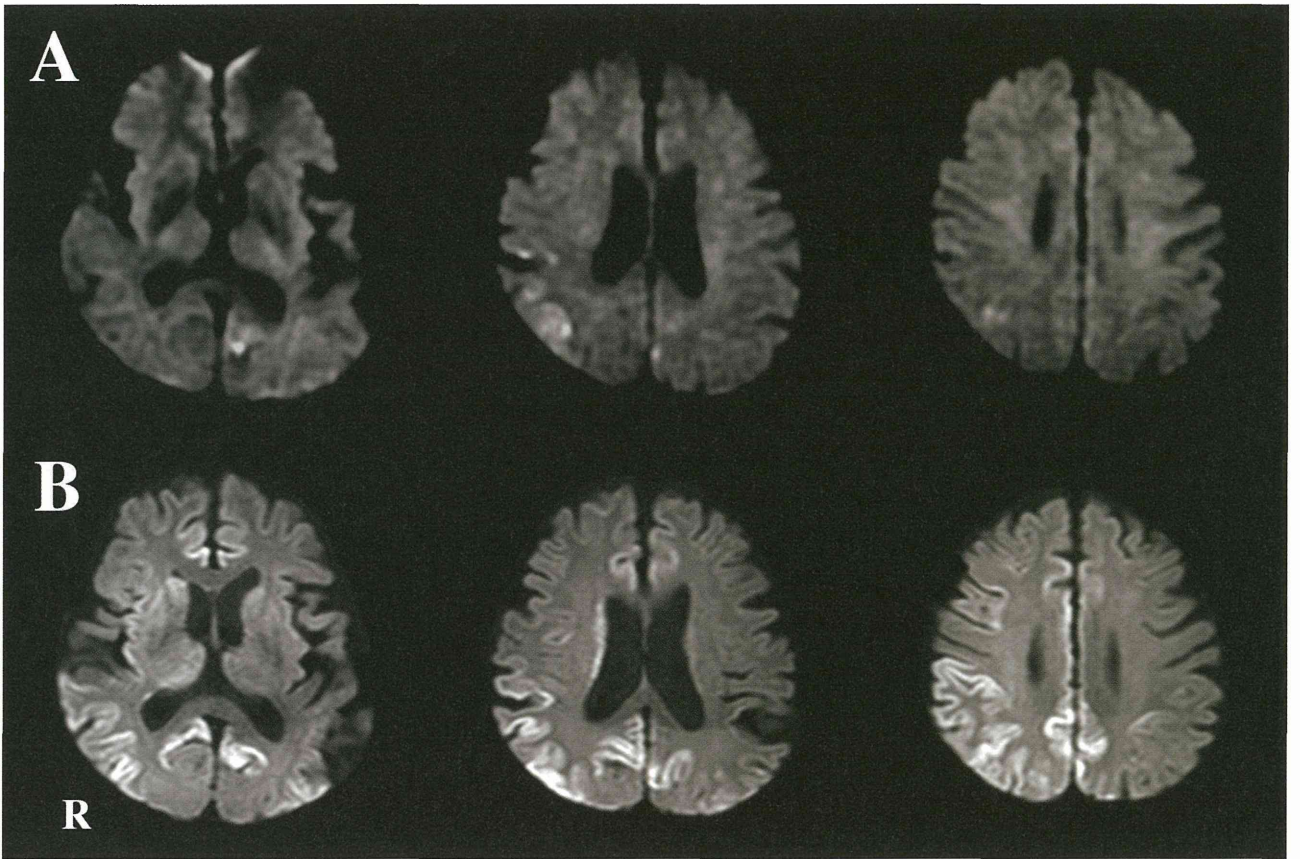
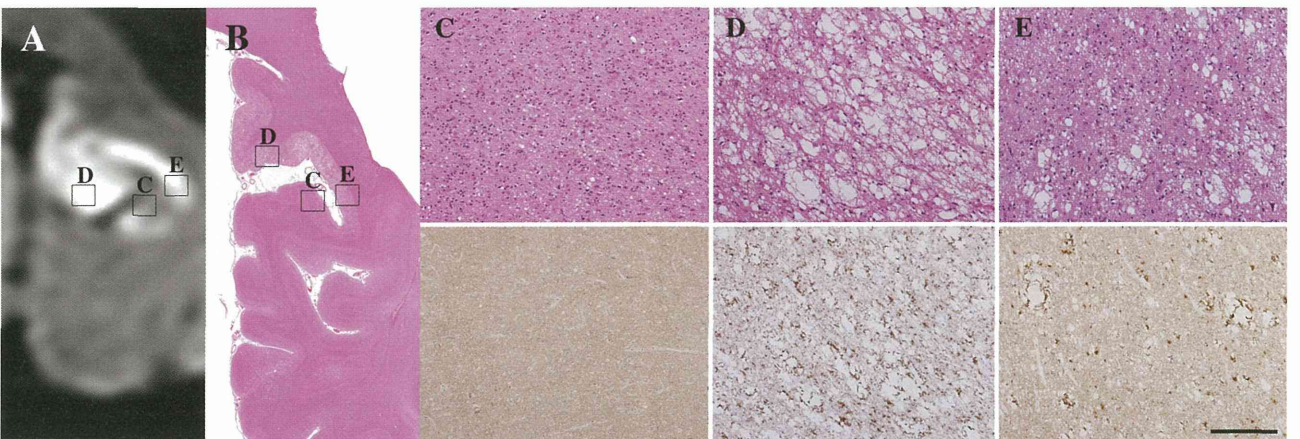


图 3





## ヒトプリオン病の画像と病理学的検討 プリオン病の剖検数増加を目指して

研究分担者：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
研究協力者：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：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：隅蔵大幸	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：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：内野彰子	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：中野雄太	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：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：舟辺さやか	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：石井賢二	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：石渡喜一	東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク
研究協研者：美原 盤	公益財団法人脳血管研究所美原記念病院神経内科
研究協力者：青柳真一	公益財団法人脳血管研究所美原記念病院検査科
研究協力者：田野光敏	公益財団法人脳血管研究所美原記念病院検査科
研究協力者：諏訪部桂	公益財団法人脳血管研究所美原記念病院検査科
研究協力者：品川俊人	川崎市立井田病院検査科
研究協力者：鏑木秀夫	川崎市立井田病院検査科
研究協力者：安藤 孝	川崎市立井田病院内科
研究協力者：宮森 正	川崎市立井田病院検査科
研究協力者：尾方克久	独立行政法人国立病院機構東埼玉病院神経内科
研究協力者：高田真利子	独立行政法人国立病院機構東埼玉病院神経内科
研究協力者：芳賀孝之	独立行政法人国立病院機構東埼玉病院病理
研究協力者：工藤元記	独立行政法人国立病院機構東埼玉病院病理
研究協力者：古賀 裕	独立行政法人国立病院機構東埼玉病院病理
研究協力者：岡村信行	東北大学脳科学センター
研究協力者：北本哲之	東北大学大学院医学研究科病態神経学分野

**研究要旨** ヒトプリオン病における 神経画像検査所見(MRI とアミロイド PET)と剖検による所見を対比し、病理学的背景を明らかにすると同時に、プリオン病の剖検を積極的に行い、本邦における剖検症例数の増加と蓄積を目指した。死亡時 MRI による検討で、拡散強調画像高信号病変は比較的軽い神経細胞脱落と海綿状変性に関連する可能性が示唆された。アミロイド PET では BF-227 がゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群におけるプリオンアミロイドブラークを認識した。プリオン病の剖検を推進することで、症例数の増加に繋がるだけでなく、剖検によってはじめてプリオン病が判明するケースもあり、臨床医学的に感染予防の面から、また公衆衛生学的見地からも、プリオン病の剖検数をさらに増加させる必要も示唆された。

### A. 研究目的

ヒトプリオン病における 神経画像検査所見 (MRI とアミロイド PET) と剖検による所見を対比し、病理学的背景を明らかにする。特に、遺

伝性プリオン病におけるプリオン蛋白とタウやシヌクレインとの関連を病理学的に検討する。さらに、プリオン病の剖検率向上をめざし、公衆衛生学的見地から厚生労働行政に貢献する。

## B. 研究方法

ヒトプリオン病症例が死亡した際に、ただちに頭部 MRI 拡散強調画像を施行し(頭部 MRI-Ai と呼ぶ)、剖検により病理学的所見を対応することを 23 年度も継続した。それにより、拡散強調画像で高信号を認める部位に対応する病理所見を直接比較し、画像変化における病理学的背景を検討することが可能となる。

遺伝性プリオン病(ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群; GSS)に対して、アミロイド PET を施行し、剖検において画像とその所見を直接対比検討することで、アミロイド PET によるプリオンアミロイドプラークの描出が可能かどうかを検討した。

GSS において、プリオンアミロイドとタウやシヌクレインとの関連があるか病理学的に検討した。

プリオン病の剖検数の向上のため、他施設からの症例も引き受ける体制の確立を目指した。

### (倫理面への配慮)

剖検は、死体解剖保存法により施行。脳組織標本のブレインバンクとしての蓄積も倫理委員会で承認済み。画像検査に関しても必要な承認を取得済みである。

## C. 研究結果

頭部 MRI-Ai 拡散強調画像で、死亡後早期であれば皮質高信号を認め、その部位は病理学的に海綿状変性が軽度で、status spongiosis など高度の病変ではなかった。神経細胞脱落も比較的軽度であった(図 1)。

アミロイド PET: GSS P102L において、同一症例の検討で PiB は陰性、BF-227 は陽性(図 2)、米国との共同研究で GSSA117V で FDDNP が陽性で、それぞれプリオンアミロイドプラークに対応していた。

GSSP102L 症例の一部では、プリオン沈着とタウ蛋白沈着との関連が指摘できた(図 3)。

期間内に 22 例のプリオン病剖検を施行。剖検によりはじめてプリオン病が判明した 2 例も報告した(図 4)。

## D. 考察

継続して症例を追加し、検討できたことで、プリオン病の拡散強調画像でみられる皮質高信号は、おそらく早期の海綿状変性と関連があるが、その成因に関しては今後の課題である。

GSS において、アルツハイマー病で有用な PIB アミロイド PET は陰性で、プリオンアミロイドプラークを認識できず、GSS のアミロイド PET では、本研究の BF-227 のように、適切なトレーサーを選択する必要がある、また将来的にはプリオン病の治療効果判定などに使用できる可能性がある。異種トレーサーを同一症例に使用し、剖検で確認できたのはじめてのケースであった。

過去の GSSF198S の検討のように、GSSP102L のアミロイド沈着も、タウ蛋白の凝集を誘導する可能性が示唆された(図 3)(この内容に関する発表では、日本神経病理学会ポスター賞を受賞)。

ヒトプリオン病の剖検数の増加は、本邦の重要な案件で、実際、剖検によってはじめて発見される症例もあることから(図 3、4)、今後も丁寧な検索と疑い例を含めた剖検推進は必要で、国民衛生的観点からも重要である。

3 年間の研究を通じて、ほぼ目的にあった成果を達成できたと考えられる。特に、MRI-Ai や生前 PET 画像と病理を対応させる検討は、プリオン病に特化した本研究班によってはじめて可能であった。今後、可能な範囲で症例を追加することはさらに重要な課題である。また、死亡後の MRI と病理変化、あるいは、同一例の生前 PET と剖検との比較検討は、通常容易なことではなく、国際学会を含め、一定の評価を得た。また、国際共同研究も継続して展開できた。プリオン病の剖検体制を確立しつつあることは、プリオン病の診断、治療早期介入への寄与、剖検数増加による公衆衛生学的貢献も大きいと考えられる。

今後は、画像と病理変化の対応を正確にすることで、臨床診断や治療における早期介入研究だけでなく、画像変化の成因を解明へと発展で

きる。また、プリオン蛋白と他の変性疾患関連蛋白との関連や、プリオン仮説への貢献、剖検症例増加による疫学的貢献とプリオン病の実態把握へと発展可能。

ヒトプリオン病は、稀な疾患であるため、症例の蓄積が困難であるが、患者の診療受け入れ、及び剖検を可能な限り施行し、他施設の症例も受け入れることで、効率的に研究を実施できた。

## E. 結論

ヒトプリオン病の画像所見と病理所見との比較を、MRI、PET を中心に行い、興味深い所見を得るとともに、プリオン病の剖検症例の増加を達成でき、プリオン病研究の本事業に一定の貢献ができた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Takao M, Murayama S, Yoshida Y, Mihara B. Superficial siderosis associated with abundant tau and  $\alpha$ -synuclein accumulation. *BMJ Case Reports* 2011, doi:10.1136/bcr.10.2011.4925.
- 2) Nishimoto Y, Nakagawa S, Hirose T, Okano HJ, Takao M, Shibata S, Suyama S, Kuwako K, Imai T, Murayama S, Suzuki N, Okano H. The long non-coding RNA nuclear-enriched abundant transcript 1\_2 induces paraspeckle formation in the motor neuron during the early phase of amyotrophic lateral sclerosis. *Molecul Brain* 6:31, 2013.
- 3) 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* 33: 47-58, 2013.
- 4) 高尾昌樹. クロイツフェルト・ヤコブ病. *臨床精神医学* 40:24-28, 2011.
- 5) 高尾昌樹, Bonnin JM, Ghetti B. MV2, VV1, VV2, および Variably protease sensitive proteinopathy (VPSPr). *Clin Neurosci* 31:1054-1056, 2013.
- 6) 高尾昌樹. 分子標的薬と PML. モノクローナル抗体療法時代の PML. *Brain and Nerve* 65: 1363-1374, 2013.

7) 高尾昌樹. 認知症の診断. その他各種検査. 中島健二, 天野直二, 下濱 俊, 富本秀和, 三村 将・編 認知症ハンドブック, 医学書院, 東京, pp156-166, 2013.

### 2. 学会発表

- 1) Takao M, Spina S, Murrell J, Epperson F, Glazier B, Farlow M, Unverzagt F, Saykin S, Yoder K, Risacher S, Kepe V, Barrio J. New observations in Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease associated with the PRNP A117V mutation. The 88th Annual meeting of the American Association of Neuropathologists, Chicago, June 21-24, 2012.
- 2) Takao M, Takada M, Ogata K, Suzuki M, Yoshida Y, Mihara B, Ito S, Nogami A, Funabe S, Hatsuta H, Kawai M, Murayama S, Haga T, Kitamoto T. Abundant tau accumulation in Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease associated with the PRNP P102L-129M mutation. The 88th Annual meeting of the American Association of Neuropathologists, Chicago, June 21-24, 2012.
- 3) Takao M, Ishii K, Mihara B, Kimura H, Ishiwata K, Okamura N, Kitamoto T, Yoshida Y. Amyloid PET images and neuropathology in Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease associated with the PRNP P102L-129M mutation. The 89th Annual meeting of the American Association of Neuropathologists, Charleston, June 20-23, 2013.
- 4) 高尾昌樹, 村山繁雄, 杉山美紀子, 舟辺さやか, 初田裕幸, 伊藤慎治, 美原 盤, 吉田洋二, 木村浩晃. MRI オートプシーイメージング(MRI-Ai)を用いたクロイツフェルトヤコブ病の神経病理学的検討. 第 52 回日本神経学会学術大会, 名古屋, 5.18-20, 2011.
- 5) 高尾昌樹, 吉田洋二, 美原 盤, 木村浩晃, 伊藤慎治, 野上 茜, 舟辺さやか, 初田裕幸, 村山繁雄. プリオン病剖検推進の試み (日本神経科学ブレインバンクネットワークからの報告). 第 53 回日本神経学会総会, 東京, 5.22-25, 2012.
- 6) 高田真利子, 高尾昌樹, 尾方克久, 鈴木幹也, 吉田洋二, 美原 盤, 伊藤慎治, 野上 茜, 舟辺さやか, 初田裕幸, 川井 充, 村山繁雄, 芳賀孝之, 北本哲之.

Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病(P102L, 129M)  
— プラーク周囲に多数のタウ病変を認めた 1 剖  
検例 —. 第 53 回日本神経病理学会総会学術研  
究会, 新潟, 6.28-30, 2012.

G. 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