

コドン 102 変異を伴う Gerstmann-Stäussler-Scheinker 病の臨床疫学的検討

研究分担者：村井弘之 九州大学大学院医学研究院神経内科学
北本哲之 東北大学大学院医学系研究科病態神経学
中村好一 自治医科大学公衆衛生学

研究要旨

これまでの CJD サーベイランスのデータを用い、Gerstmann-Stäussler-Scheinker 病(GSS)の全国臨床疫学調査を行った。GSS の大部分は九州居住者もしくは九州出身者であった。九州のなかでは、福岡県～佐賀県（北部）と鹿児島県（南部）に 2 大集積地があることが明らかとなった。GSS には小脳失調で発症し、脊髄小脳変性症に類似した緩徐な進行を呈する典型例と、認知症が急速に進行して無動無言状態に陥る CJD 類似型があるが、脳波上の PSD や MRI 上の高信号を認める症例が後者の経過をとることが判明した。ただし、これは検査の時期により異なってくる可能性があり、解釈には注意が必要である。今後のさらなる検討が必要である。

A. 研究目的

Gerstmann-Stäussler-Scheinker 病(GSS)は九州地方に多いと言われてきて、これまでに鹿児島から臨床的特徴をまとめた報告がある。しかし全国的な疫学的研究はまだなされていない。ここでは 1999 年からはじまったクロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) サーベイランスのデータをもとに、その臨床疫学的特徴をあきらかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1999 年から 2014 年までにクロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) サーベイランスで検討された症例のうち、コドン 102 変異を伴う GSS 症例を抽出し、その出身地、現在の居住地、家族歴の有無、臨床症状、脳波所見、MRI 画像所見、髄液所見などについて検討した。遺伝子遺伝子検査は大部分を東北大学病態神

経学講座にて行った。

(倫理面への配慮)

調査にあたっては、患者本人または家族に研究の同意書に承諾書を記載していただき、また個人が特定できないよう、匿名で調査票を記載した。

C. 研究結果

CJD サーベイランスのデータからは、合計 80 人の GSS 症例が集積された。これらの症例の現在の居住地は、北海道 3、東北 1、関東 20、東海 3、近畿 10、中国 2、九州 41 であった。九州以外に居住している 39 人のうち、出生地が九州である者が 13 人 (33.3%) であった。九州居住者 41 人の内訳は、福岡 20、佐賀 13、熊本 1、鹿児島 7 であり、北部と南部に二大集積地があり、その規模は南部より北部の方が大きいことが明らかとなった。

GSS 症例 80 人のうち 68 人 (85%) が家族歴を有していた。初発症状は 49 人 (61.3%) がふらつきまたは歩行障害であり、認知症での発症は 11 人 (13.8%) であった。全経過中に小脳失調、認知症を呈したのはそれぞれ 72 人 (90%)、53 人 (66.2%) であった。無動無言状態を呈したのは 35 人 (43.8%) であった。

脳波上 PSD が観察されたのは 10 人 (12.5%) であり、その 10 人のうち 8 人 (80%) が無動無言状態になっている。PSD が観察されなかった 70 人のうち無動無言状態になったのは 23 人 (32.9%) であった。MRI 画像で高信号を呈したのは 31 人 (38.8%) であり、そのうち無動無言状態になったのは 19 人 (61.3%) であった。高信号を呈さなかった 49 人のうち無動無言状態になったのは 12 人 (24.5%) であった。

D. 考察

GSS の全国的な臨床疫学調査を行った。今回の研究で抽出された症例全体の 67.5% が九州在住もしくは九州出身であった。両親の出身地は調査項目に入っていないため、両親の出身地までは不明である。GSS が九州に集積していることが明らかとなった。

九州の中でも、福岡県～佐賀県 (北部) と鹿児島県 (南部) が 2 大集積地であること、とくに福岡県と佐賀県の県境近くに大きな集積地があることが明らかとなった。ただし南部には一部 CJD サーベイランスの調査対象になっていない症例が存在するため、実際には今回の結果よりも大きな集積がある可能性がある。

GSS には小脳失調で発症し、脊髄小脳変性症に類似した緩徐な進行を呈する典型例と、認知症が急速に進行して無動無言状態に陥る CJD 類似型があるが、その区別は明瞭ではなく、同一家系でもその両者がみられる場合が

ある。また同一症例でもその両者の要素をもつものもある。今回の研究では、無動性無言に陥る症例は高い確率で脳波上 PSD や MRI 上の高信号が観察された。これは、これらの所見が GSS の急性進行型 (CJD 類似型) の予測に使用することができる可能性を示しているが、検査の時期による違いともいえる。同一症例でも、GSS の 2 つの型の両方の要素を持つものもあり、1 例ずつの詳細な検討など、今後の検討が必要である。

[参考文献]

- 1) Arata H, Takashima H, Hirano R, Tomimitsu H, Machigashira K, Izumi K, Kikuno M, Ng AR, Umehara F, Arisato T, Ohkubo R, Nakabeppu Y, Nakajo M, Osame M, Arimura K. Early clinical signs and imaging findings in Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome (Pro102Leu). *Neurology* 66:1672-8, 2006.
- 2) Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, Noguchi-Shinohara M, Sakai K, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Moriwaka F, Shiga Y, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Kuzuhara S, Inuzuka T, Takeda M, Kuroda S, Abe K, Murai H, Murayama S, Tateishi J, Takumi I, Shirabe S, Harada M, Sadakane A, Yamada M. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. *Brain* 133:3043-57, 2010.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Qina T, Sanjo N, Hizume M, Higuma M, Atarashi R, Satoh K, Nozaki I, Hamaguchi

T, Nakamura Y, Kobayashi A, Kitamoto T, Murayama S, Murai H, Yamada M, Mizusawa H. Clinical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation in the prion protein gene. BMJ Open 4: e004968, 2014

2. 学会発表

なし

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

プリオン病の遺伝子解析に関する考察

研究分担者：田村智英子 胎児クリニック東京

研究要旨

プリオン病の遺伝子解析を考える際に必要な新たな視点として、昨今の遺伝子解析技術の進歩により変化してきた臨床上の考慮事項を情報収集し、まとめた。具体的には、全ゲノム、全エクソン解析などにより偶発的にプリオン蛋白遺伝子変異が見つかった場合の扱いの検討が必要であること、遺伝子の標準配列と異なる部位が見つかった際の病原性の解釈が難しい問題と指摘されるようになってきた中で、プリオン蛋白遺伝子の変異の意義の解釈も再検討が必要である可能性があること、日本における病院を介さない遺伝子解析サービス会社の状況を把握しておく必要があること、および、遺伝性プリオン病家系の未発症者の遺伝子検査結果を本人に返さずに臨床試験に参加してもらう方法が考えられること、などがあげられた。

A. 研究目的

これまで、プリオン病患者・家族の心理支援のあり方、プリオン病の遺伝子解析に関する情報提供のあり方について、検討を重ねてきた。これらの周辺情報を収集する中、昨今の遺伝子解析技術の進歩により臨床における遺伝子検査の扱いが急速に変化しつつあることから、プリオン病の遺伝子解析に関する情報提供のあり方を考える際に、新たな観点からの考察が必要と考えられた。そのため、本年度は、プリオン病の遺伝子解析に関して、昨今の臨床における遺伝子解析の状況を踏まえた課題を抽出し、検討した。

B. 研究方法

遺伝学関連の学術論文、学会発表、米国の臨床における遺伝子解析の解釈の指針などを参照し、プリオン病の遺伝子解析を考える上での課題を抽出、考察を重ねた。

(倫理面への配慮)

本年度の研究の中心となる作業においては、個人情報に接する機会はなく、倫理的配慮を必要とする点は特に存在しないと考えられた。その他の面では、一般の研究倫理指針に従って研究を行っている。

C. 研究結果およびD. 考察

情報収集の結果、抽出されてきた考慮すべき状況を以下にまとめる。

1. Secondary findings について

遺伝子解析技術の費用が大幅に減少し、短期間に、安価で、ゲノム全体、全エクソン領域の解析が可能になってきた。このため、米国を中心に、全ゲノム、全エクソン解析、あるいは、は臨床的意義のある多数の遺伝子を同時に解析するサービスを提供する検査会社が多数登場してきた。ところが、臨床においてこうした解析を行うと、現在の疾患と関係ない遺伝子領域まで解析しているため、現疾

患とは別にその患者の健康に影響をもたらす遺伝子の異常が偶発的に見つかることがあることが実際に経験されるようになってきた。こうした偶発的所見は、Secondary findings（または incidental findings）と呼ばれる。その後、Secondary findingsが見つかった場合、どこまで患者に知らせるかに関する議論が進み、遺伝学関連の専門家集団から指針が提示されるに至った。たとえば、American College of Medical Genetics and Genomicsの見解は既に改訂版（Genetics in Medicine, Vol. 17 (1); 2015）が発表されているが、知っておくことが健康管理上有益な偶発的所見は、原則として知らせる方向性が謳われている。

現時点では、プリオン蛋白の遺伝子変異が見つかったら知らせる方向は示されていないが、将来、プリオン病の治療が出てきた際には、知らせる方向になるかもしれない。

2. 遺伝子変異の解釈について

全ゲノム、全エクソンなど一度に多数の遺伝子の配列を解析することができるようになってきた結果、従来、疾患の原因となると報告されてきた遺伝子変異をもちながら発症していない人が見つかるようになってきた。そのため、遺伝子の標準配列と異なる部分の病原性の解釈や浸透率（発症率）を見直し、false positive を減らす作業が必要であることが指摘されるようになってきた。

同時に、標準配列と異なる遺伝子配列が見つかって、それが病的変異なのか病的意義のない多型なのか判断がつかない「病的意義不明なバリエーション」（VUS : Variant of Unknown Significance）もしばしば報告されるようになってきた。VUSに関しては、既存の報告で病的意義ありとされているものでも必ずしも正しいとは言えず、蛋白を発現させて機能解析を行ったりコンピューター上での解析を行ったりした病的意義の結果が異なる場合もあるなど、その解釈が非常に難しいこ

とが臨床場面で経験されるようになってきており、今後の臨床データの蓄積が必要である。

このように遺伝子配列が標準と異なる部分について、病的意義の有無や浸透率をどのように判断すべきかについては、臨床遺伝学の分野では以前から議論されてきたことではあるが（Cotton RGH. Proof of “Disease Causing” Mutation. Human Mutation 12:1-3, 1998）、本年、Nature 誌にこの問題についてあらためて整理が必要であるとする論説が掲載された（MacArthur DG. Guidelines for investigating causality of sequence variants in human disease. Nature 508:469-476, 2014）。本論説には、ヒトゲノムに存在する多くの潜在的な機能変異と疾患の原因となる配列変異を見分けるための明確なガイドラインが緊急に必要となっていること、厳密な基準がないと、因果関係について偽陽性の報告が増加し、そのためにゲノム研究上の発見を臨床診断の場に応用することや疾患の生物学的な理解が妨げられる恐れがあることなどが述べられているとともに、この課題が難問であること、そのために進展が必要な情報資源領域の提示がなされている。そして、遺伝子変異の解釈には、遺伝子レベル、タンパク質レベルでの検証が必要であり、従来病因とされておりデータベースにも示されている変異であるとしても、再検証が求められると指摘している。

今後、プリオン病遺伝子解析の結果の解釈においても、こうした視点からの検証が必要であると思われる。

3. DTC 遺伝子検査会社の登場

昨今、病院を介さないで遺伝子検査を行う Direct-to-Consumer 型のサービスを提供する会社が登場してきた。米国の数社は、各州の法律による規制や FDA の指導により、少なくとも現時点ではほとんどサービスをやめている。一方日本では昨年、ヤフーとジーン

クエスト、DeNA と東京大学医科学研究所などの共同プロジェクトとして、DTC 遺伝子検査サービスが開始された。これらのプロジェクトでは、余った DNA および得られた遺伝子情報は研究に用いられる形をとっている。

こうしたサービスやそれに付随する研究を通じて、偶発的にプリオン蛋白の遺伝子異常が見つかる可能性はないか、注意しておく必要があるとともに、一般の人々が、臨床に有用な遺伝子検査とこうした科学的根拠がまだ十分でない医療外のサービスを混同する可能性を考慮して、遺伝子解析に関する情報提供の際にそうした点についても注意した文章を入れる必要があると思われた。

4. DAIN-TU Study に学ぶ

現在、東京医科歯科大学を中心に、遺伝性プリオン病家系の人々の発症前遺伝子検査ができる体制が整備されつつある。遺伝性プリオン病の遺伝子変異をもちながら未発症の人々は、疾患発症メカニズム研究の対象として優れているのみならず、早期から症状を抑制する治療薬を用いる対象者としても既に症状のある人々より有意義な対象者となる可能性があるが、未発症の人々に遺伝子検査を受けて自分に遺伝子変異が伝わっているか知ってもらうのは、心理的なハードルが高く大勢の人々をリクルートすることは容易でないことが想像される。そこで参考になる情報として、遺伝性アルツハイマー病の遺伝子変異を有する未発表者を対象とした、抗アミロイド薬のプラセボ対照臨床試験（第2・3相）の情報を得た。この臨床試験は、遺伝性アルツハイマー病の臨床症状を長期モニタリングし、バイオマーカーを発見する自然歴調査の側面も有しており、遺伝子変異をもつことを知っている人のみならず、アットリスク者だが自身に遺伝しているかどうか知らない人も参加可能である。自分に遺伝しているか知らない人が参加した場合、遺伝子解析がなされるが、

その結果を知らないままでいることができ、変異を受け継いでいない人は自動的にプラセボに割り当てられる仕組みになっている。（ただし、自分に遺伝しているか知らなかった人が、遺伝子変異を受け継いでいないことを知ったら、その時点で脱落となる。）このように、本人に遺伝子検査の結果を知らせずに治験対象者とする方法は、今後の遺伝性プリオン病の臨床研究の対象者を集める際に参考となると思われた。

E. 結論

ゲノム解析技術の進歩により、短期間に安価でゲノムやエクソン全体の解析ができるようになってきたが、二次的（偶発的）に遺伝子変異が見つかる可能性を考慮し、プリオン病の遺伝子情報がこうした形で見つかった場合の扱い方を今後検討しておく必要があると思われた。また、様々な疾患領域において、遺伝子変異、VUS の解釈の難しさがわかってきた今日、プリオン蛋白遺伝子の変異の病原性の解釈に関しても、再検討が必要と思われ、特に、各遺伝子変異の浸透率データの蓄積が急務である。また、日本で急速に広まりつつある DTC 遺伝子検査の状況を把握しておく必要もあると思われた。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表（2014/4/1～2015/3/31 発表）

1. 論文発表

該当なし。

2. 学会発表

- 1) Tamura C. Psychosocial Issues of At-risk Individuals of Genetic Prion Disease. Prion 2014. Torieste (Italy), May 27-30, 2014

2) Tamura C. Psychosocial Issues of At-risk
Individuals of Genetic Prion Disease.
Asian Pacific Prion Symposium 2014. 濟
州島 (韓国) Korea. July 6-7, 2014

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし。

耐熱性プロテアーゼによるプリオン蛋白質分解

研究分担者：古賀雄一 大阪大学大学院工学研究科

研究協力者：清水七海 大阪大学大学院工学研究科

研究要旨

プリオンの二次感染予防を目的として、熱安定性の高いプロテアーゼによる異常プリオンタンパク質の分解及び感染性の評価を行った。さらに医療用特殊洗浄剤としての開発目標に適した酵素の特性評価を行った。

A. 研究目的

熱安定なプロテアーゼで分解した異常プリオンタンパク質の感染性が残る問題の原因を明確にし、二次感染防止に向けた技術の改良要素とし、実用的なプリオン不活化技術の開発を目的とした。

B. 研究方法

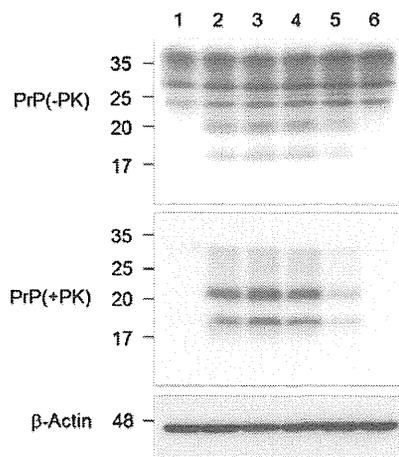
異常プリオン蛋白質の酵素分解物の感染性を再評価する目的で、RML 感染マウスの脳ホモジネートを各条件で酵素処理し、培養した神経芽細胞に接種し、異常プリオン蛋白質の蓄積量をウエスタンブロットにより評価した。酵素分解の条件として、脳ホモジネートの前処理（不溶物除去）の有無、酵素量、処理温度を変化させ検討を行った。

（倫理面への配慮）

実験動物に必要な以上の苦痛を与えないことを旨とし、発症後の速やかな安楽死を行った。研究計画および倫理面での配慮については研究実施機関の承認を得、また、当機関の規則にのっとり実施した。

C. 研究結果

RML の熱に対する耐性を比較するために、60℃、80℃、100℃で 30 分から 60 分 RML 缶洗脳ホモジネートを熱処理し、神経芽細胞に摂取した所、80℃、100℃で 60 分処理するだけで感染性が低下することが確認された。



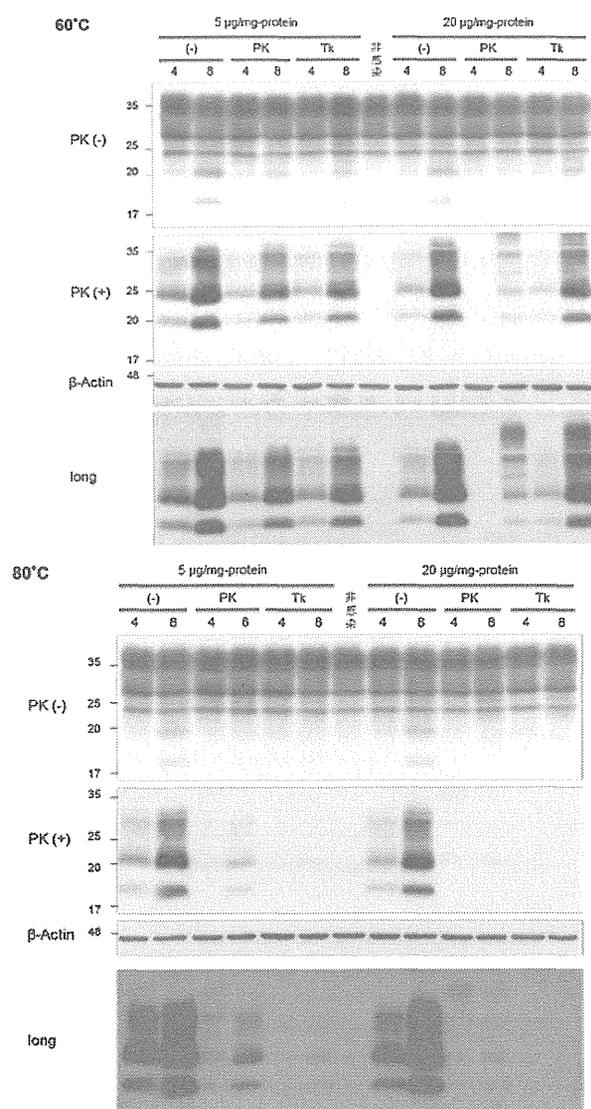
- 1: uninfected brain homogenate/熱処理無し
- 2: RML-infected brain homogenate/熱処理無し
- 3: RML-infected brain homogenate/60℃, 30min
- 4: RML-infected brain homogenate/60℃, 60min
- 5: RML-infected brain homogenate/80℃, 60min
- 6: RML-infected brain homogenate/100℃, 60min

RML 感染脳ホモジネートは熱処理すると沈殿物を生じる。これは酵素反応を阻害する可能性があるため遠心分離と超音波による分散

を行った。その結果、前処理しないサンプルに比べ感染性は低下するものの、RML の神経芽細胞への感染性は残ることから、再現性の良い結果の得られる前処理を行うこととした。

次に、RML 感染マウス脳ホモジネートのタンパク質量を定量し、タンパク質 1mg あたり 5 μ g または 20 μ g の Tk-subtilisin (あるいは Proteinase K, PK) を用いて、60 $^{\circ}$ C30 分、80 $^{\circ}$ C30 分酵素処理を行った。処理後のサンプルを N2a 細胞に接種し、4dpi,8dpi で細胞に蓄積している PrP^{Sc} の量をウエスタンブロットにより確認した。

感染後細胞ライゼート (6D11 x2000)



60 $^{\circ}$ Cでの処理ではいずれのサンプルも 8dpi のライゼート中に PrP^{Sc} の蓄積が認められた。

一方、80 $^{\circ}$ Cでの処理においては、Tk-subtilisin で処理したサンプルはPK 処理したものに比べて、8dpi のライゼートでの PrP^{Sc} の蓄積量が少なく、感染性の低下が示唆された。

D. 考察

Tk-subtilisin は 80 $^{\circ}$ C以上の高温で高い活性を示すが、RML は熱に対して弱いため 60 $^{\circ}$ C、もしくは 80 $^{\circ}$ C30 分など、感染性を失わない範囲で実験しなければ、酵素の感染性への影響を評価できないことが明らかになった。

PrP の酵素分解による感染性の低減効果は、Tk-subtilisin に特異的なものではなく、PK であっても高温で大量の酵素を用いれば PrP^{Sc} が分解でき、また、感染性を低減できると思われる。Tk-subtilisin は酵素の熱安定性が高いために、PrP^{Sc} の構造が緩む高温での分解が顕著に現れたと思われる。

E. 結論

医療器具の洗浄においては、脳ホモジネートや体液などのように、脂質やタンパク質が大量に含まれる中に PrP が存在するものが分解対象となる。PrP^{Sc} を構造的に分解しやすくするためには 80 $^{\circ}$ C以上の高温で処理することが有利に働くが、同時にタンパク質の沈殿も生じて PrP^{Sc} を抱き込んでしまう可能性が考えられる。従って、界面活性剤など不溶性沈殿物が生じないように処理することが必要であり、このような条件で酵素を作用させるには Tk-subtilisin や Tk-SP が有効であると考えられる。

F. 健康危険情報

G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

1. 論文発表

2. 学会発表

清水七海，古賀雄一，作道章一，原 英之，
坂口末廣，金谷茂則

超好熱菌由来プロテアーゼによるプリオン蛋
白質分解の評価

第 87 回 日本生化学会大会

京都

2014 年 10 月 16 日

発明者：金谷茂則、チタ フーパオ、高野和文、古賀
雄一

出願番号PCT/JP2009/063547

登録番号：5339543（国内）、8535928（米
国）、ZL200980130490.4（中国）、欧州で
審査段階

（拡張サーチレポートに応答済み）

2. 実用新案登録

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

名称：新規なプロテアーゼおよびその利用

3. その他

プリオンタンパク質のモルテングロビュール状態

研究分担者：桑田一夫 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科

本田 諒 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科

山口圭一 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科

研究要旨

プリオン蛋白質は、酸性側で、A型と名付けた特殊な構造をとる。A型では、ヘリックスⅠとその周辺のβシートがランダム化しているが、ヘリックスⅡとヘリックスⅢの構造は、部分的に保存されている。A型は、凝集体形成に至る直前の状態に近く、また、異常型に至る中間体の構造にも近い。A型構造は、異常型構造形成反応の突破口になる可能性がある。

A. 研究目的

正常型プリオン蛋白質が細胞内経路で異常型に変換する場合、pHは酸性に保たれるという特徴がある。しかし、プリオン蛋白質が、酸性条件でどのような立体構造を取るか、ということは、これまで系統的に調べられて来なかった。それは、プリオン蛋白質が酸性で、容易に凝集体形成を生じるためであった。我々は、イオン強度を調整することにより、酸性側においても凝集体形成を生じない条件を見出したため、その立体構造変化を系統的に調べた。

B. 研究方法

分光学的な方法（蛍光スペクトル、円偏光2色性スペクトル、NMR）を主に用いた。また、NMR検出による水素・重水素交換、ゲル濾過HPLCによる凝集体のポピュレーション解析を用いた。

（倫理面への配慮）

該当なし

C. 研究結果

プリオン蛋白質は、酸性側で、モルテン・グロビュール状態を取ることが分かった。水素・重水素交換反応では、ヘリックスⅠ及びその周りのβシートが、ランダム構造となるが、ヘリックスⅡとヘリックスⅢの構造は、部分的に保存されていることが分かった。また、我々はこの状態を‘A状態’と名付けた。興味深いことに、A状態のポピュレーションと凝集体形成速度の間には、強い相関が認められた。

D. 考察

A状態から生成する凝集体の病原性は不明であるが、ヘリックスⅠとその周辺のβシートがランダム化した構造は、異常型に至る中間体に近い構造を有しており、大変興味深い（Suppatapone, et al. Structure, 2014）。

E. 結論

プリオン蛋白質は、酸性側で、特徴的なA型構造を取る。A型は、凝集体形成に至る直

前の状態に近く、また、異常型に至る中間体の構造に近い。

[参考文献]

なし

F. 健康危険情報

G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

1. 論文発表

Honda RP, Yamaguchi KI, Kuwata K. Acid-induced Molten Globule State of a Prion Protein: Crucial Role of Strand 1-Helix 1-Strand 2 Segment. (*J Biol Chem*) 289(44),30355-30363,2014 Sep12

2. 学会発表

【国際学会一般公演・ポスター発表】

- 1) 桑田一夫：Toward the First in Human Clinical Trial of Medical Chaperone APPS2014, 済州, 大韓民国, 7月6日-7日, 2014年
- 2) 桑田一夫、山口圭一：Understanding the Prion Diseases and Logical Design of a Medical Chaperone. 二国間交流事業セミナー「蛋白質異常凝集の原理と制御 (Mechanism and regulation of aberrant protein aggregation)」大阪大学蛋白質研究所, 日本, 11月19日, 2014年

【国内学会・シンポジウムポスター発表】

- 1) 桑田一夫、山口圭一：CXDIによるアミロイド線維の一分子構造解析 第14回日本蛋白質科学会年会, ワークピア横浜/横浜産貿ホール, 6月27日, 2014年
- 2) 鎌足雄司、桑田一夫：Sup35天然変性領域のアミロイド構造多形形成機構の解明

第14回日本蛋白質科学会年会 ワークピア横浜/横浜産貿ホール, 6月27日, 2014年

- 3) 本田諒、山口圭一、桑田一夫：プリオン蛋白質のモンテグロビュール状態の発見とオリゴマー形成との関連 第14回日本蛋白質科学会年会 ワークピア横浜/横浜産貿ホール, 6月27日, 2014年
- 4) 桑田一夫、山口圭一：キネティックNMRによるタンパク質の‘かたち’の進化の観測 第53回NMR討論会 11月4日 大阪大学コンベンションセンター
- 5) 小栗 弘成、遠藤 智史、宮城 菜未希、胡 大イ、荒井 裕貴、松永 俊之、五十里 彰、桑田 一夫、原 明、合田 浩明、豊岡 尚樹：カルボニル還元酵素 (CBR1) 阻害活性を有する 8-Hydroxy-2-imino-2H-chromene-3-carboxamide 誘導体の創製 神戸国際会議場, 11月26日~28日, 2014年
- 6) 桑田一夫：プリオン病治験体制の整備 革新的医療研究開発で挑む神経変性疾患—プリオン病治験体制の確立に向けて— 名古屋国際会議場, 2月14日, 2015年

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班 分担研究報告書

プリオン蛋白遺伝子コドン 105 変異 (P105L) による
Gerstmann-Sträussler- Scheinker 症候群 (GSS) の臨床像

研究分担者： 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)
研究協力者： 古川迪子 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科),
横須賀共済病院神経内科
横田隆徳 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科)
小林篤史 東北大学大学院病態神経学
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)
日詰正樹 埼玉県総合リハビリテーションセンター神経内科
塚本忠 国立精神神経医療研究センター病院神経内科
水澤英洋 国立精神・神経医療研究センター病院
中村好一 自治医科大学公衆衛生学
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・
神経病理学
辻 省次 東京大学医学部神経内科
山田正仁 金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科)
北本哲之 東北大学大学院病態神経学

研究要旨

2013 年 10 月までに我が国のサーベイランスで確認された Gerstmann-Sträussler-Scheinker 症候群(GSS)の中でプリオン蛋白遺伝子の P105L 変異を有する症例 14 例 (男性 8 例、女性 6 例)のサーベイランス調査票を基に臨床症状・臨床経過・検査所見の特徴をまとめた。全症例が家族歴を有し、発症年齢平均は 48.1 歳であった。初発症状は、歩行障害を含めると錐体外路徴候が 7 例と最多であった。臨床経過は緩徐進行性認知機能障害が 13 例 (93%)で最多であり、次いで錐体外路症候 9 例(75%)、精神症状 9 例(69%)の順で認められていた。小脳症状は 5 例(42%)であった。初発症状より平均 83 ヶ月(25-120 ヶ月)で無動・無言状態となり、他のプリオン病と比較して有意に長かった。5 例(36%)でミオクローヌスが認められていたが、脳波上 PSD を認める症例は報告されていなかった。髄液所見を確認できた 2 例では 14-3-3 蛋白は陰性であり、QUIC による異常プリオン蛋白は 2 例中 1 例で陽性であった。P105L 群の頭部 MRI は、確認された 10 例で大脳萎縮を認め、うち 5 例が前頭葉優位の萎縮であった。拡散強調画像では 2 例で大脳皮質に高信号を認めていた。プリオン蛋白遺伝子検査のコドン 129 多型は P105L 群で全例 Met/Val であり、Val のアレルにコドン 105 変異を有していた。レビー小体型認知症などのパーキンソンニズムを呈する認知症との鑑別が重要であり、注意深い家族歴の聴取が不可欠であると思われた。

A. 研究目的

プリオン蛋白遺伝子(*PRNP*)コドン 105 の Proline(P)から Leucine (L)への変異(P105L)による Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)は本邦でのみ報告されている変異であり、2013 年 10 月までのサーベイランスの結果によると 14 症例が報告されている。コドン 105 における他の変異としては、カナダで報告されている P105T と米国で報告されている P105S があり、それぞれ臨床病型やプリオン蛋白の生化学的特徴が異なることが報告されている[1]。P105L 変異症例の臨床像や臨床経過は同じ家系内でもあっても多彩であり[2]、既報では痙性対麻痺や緩徐進行性認知症を呈することや[3]、他のプリオン病と比較して罹病期間は年単位と長い傾向にあることが報告されている[4]。しかし、まだ症例数が少なく、臨床・病理学的特徴の詳細は明らかになっていない。本研究では、P105L 変異を有するプリオン病症例と GSS の代表的変異である P102L 変異を有するプリオン病を比較検討した。

B. 研究方法

サーベイランス同意後に、東北大学大学院病態神経学で遺伝子検索にて *PRNP*-P105L 変異が確認され、サーベイランス委員会で遺伝性 GSS と診断された患者 14 例(男性 8 例、女性 6 例、平均年齢 48.1 歳、平均罹病期間 111.2 ヶ月)を対象とした。各症例についてサーベイランス調査票を基に臨床症状・臨床経過・検査所見の特徴をまとめ、サーベイランス委員会にて P102L 変異 GSS と診断された 57 例(男性 27 例、女性 30 例)を比較対象とした。臨床経過が長い GSS P105L 変異と比較するために、P102L 変異群を初発症状が小脳失調で緩徐進行性の経過をとった 45 例(男性 20 例、女性 25 例、平均罹病期間 58 ヶ月)を P102L-GSS 群、急速進行性の認知症を呈した 12 例(男性 7 例、女性 5 例、平均罹

病期間 27 ヶ月)を P102L-CJD 群と分け[4]比較解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究に関しては、事務局設置施設にて倫理申請が承認され、それぞれの疾患の患者や家族へ十分な説明を行った後にインフォームドコンセントを得て、個人情報の守秘を厳守している。

C. 研究結果

初発年齢は P105L 群(平均 48.1 歳)が、P102L-GSS 群(平均 55.1 歳)、P102L-CJD 群(平均 55.4 歳)と比較して低い傾向にあった。P105L 群ではほぼ全例で類症、あるいは同一遺伝子変異の家族歴を認めた。初発症状は歩行障害が 4 例、認知機能障害・錐体外路症候・体の痛み・手指振戦が各々 2 例、精神症状・不眠が各々 1 例と多彩であったが、歩行障害を錐体外路徴候によるものと分類すると、錐体外路徴候は 7 例(50%)と最多であった。臨床経過では認知機能障害が 13 例(93%)で最多であり、次いで錐体外路症候 9 例(75%)、精神症状 9 例(69%)の順であった。P102L-GSS 群では全例で認められた小脳症状は P105L 群では 5 例(42%)と有意に少なかった(Fisher: $p < 0.0001$)。錐体外路徴候・精神症状・視覚異常は 3 群間で有意差を認めなかった。P105L 群では初発症状出現より平均 83 ヶ月(25-120 ヶ月)で無動・無言状態となり、死亡までの罹病期間が 20 年を超えるような症例もあり、他のプリオン病と比較して罹病期間は長かった。

P105L 群では 5 例(36%)の症例でミオクロノスが確認されたが、ミオクロノスを認める症例を含み、脳波上 PSD は全例でみられなかった。髄液所見を確認できた 2 例では 14-3-3 蛋白は陰性であり、QUIC による異常プリオン蛋白は 2 例中 1 例で陽性であった。

また、頭部 MRI では確認された 10 例で大脳萎縮を認め、半数の 5 例では前頭葉優位の萎縮を認めた。拡散強調画像では 2 例(14%)で大脳皮質に異常高信号域を呈し、P102L-CJD 群と比較して有意に頻度が少なかった。プリオン蛋白遺伝子検査のコドン 129 多型は P105L 群では全例 Methionine / Valine 変異であり、全例で Leucine の変異は codon129Val と同一アレルであった。

D. 考察

既存の報告では P105L 群の臨床的特徴として痙性対麻痺や認知症が知られていた[3]。少数例の解析であるが、本研究では、サーベイランス調査票を基に、歩行障害を錐体外路によるものと分類した場合には、初発症状で錐体外路症状を呈する症例が 50%を占め、経過中に錐体外路徴候を呈する症例が 75%であることが分かった。本変異は臨床経過が長く、緩徐進行性認知機能障害や精神症状の合併が多いことより、認知症や精神症状を呈する Parkinsonism の鑑別疾患に本疾患を含める必要がある。鑑別に際しては、ほぼ全例で類症の家族歴を認めていることより、詳細な家族歴の聴取が重要である。

E. 結論

GSS P105L 遺伝子変異は、緩徐進行性認知症と錐体外路徴候を呈する頻度が高い可能性がある。

[参考文献]

- 1) Tunnell E, Wollman R, Mallik S, Cortes CJ, Dearmond SJ, Mastrianni JA. A novel PRNP-P105S mutation associated with atypical prion disease and a rare PrPSc conformation. *Neurology*. 2008; 71(18): 1431-8.
- 2) Iwasaki Y, Kizawa M, Hori N, Kitamoto T, Sobue G. A case of

Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with the P105L prion protein gene mutation presenting with ataxia and extrapyramidal signs without spastic paraparesis. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 111(7): 606-609.

- 3) Kitamoto T, Amano N, Terao Y, Nakazato Y, Isshiki T, Mizutani T, Tateishi J. A new inherited prion disease(PrP-P105L mutation) showing spastic paraparesis. *Ann Neurol* 1993; 34: 808-813.
- 4) Higuma M, Sanjo N, Satoh Y, Sakai K, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Shirabe S, Murayama S, Yamada M, Tateishi J, Mizusawa H. Relationships between clinicopathological features and cerebrospinal fluid biomarkers in Japanese patients with genetic prion diseases. *PLoS One* 2013; 8 (3): e600003.

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) Fumiko Furukawa, Satoru Ishibashi, Nobuo Sanjo, Hiroshi Yamashita, Hidehiro Mizusawa. Serial magnetic resonance imaging changes in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with valine homozygosity at codon 129 of the prion protein gene. *JAMA Neurology* 2014; 71(9): 1186-7
- 2) Kokoro Ozaki, Nobuo Sanjo, Kinuya Ishikawa, Miwa Higashi, Takaaki Hattori, Naoyuki Tanuma, Rie Miyata, Masaharu Hayashi, Takanori Yokota,

- Atsushi Okawa, Hidehiro Mizusawa. Elevation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in the cerebrospinal fluid of three patients with superficial siderosis. *Neurology and Clinical Neuroscience*, in press
- 3) Temu Qina, Nobuo Sanjo, Masaki Hizume, Maya Higuma, Makoto Tomita, Ryuichiro Atarashi, Katsuya Satoh, Ichiro Nozaki, Tsuyoshi Hamaguchi, Yosikazu Nakamura, Atsushi Kobayashi, Tetsuyuki Kitamoto, Shigeo Murayama, Hiroyuki Murai, Masahito Yamada, Hidehiro Mizusawa. Clinical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation in the prion protein gene. *BMJ Open* 2014; 4:e004968.
 - 4) Yosikazu Nakamura, Ryusuke Ae, Ichiro Takumi, Nobuo Sanjo, Tetsuyuki Kitamoto, Masahito Yamada, Hidehiro Mizusawa. Descriptive epidemiology of prion disease in Japan: 1999-2012. *Journal of Epidemiology* 2015, 25, 8-14
 - 5) 三條伸夫、水澤英洋. A.プリオン病 第7章 プリオン病. シリーズ《アクチュアル脳・神経疾患の臨床》2014: 278-285
 - 6) 三條伸夫. プリオン病. In: 永井良三 シリーズ総監修, E.感染症. 5章 神経内科疾患の診療. 神経内科研修ノート 2014: 372-375
- ## 2. 学会発表
- 1) 日熊麻耶、三條伸夫、伊藤陽子、三苫博、水澤英洋. アルツハイマー病患者における歩行と認知機能の関連. 第55回日本神経学会学術大会. 福岡, 5月21日, 2014年
 - 2) 喜納里子, 三條伸夫, 能勢裕里江, 石橋哲, 小林大輔, 宍戸-原由起子, 長嶋和郎, 中道一生, 西條政幸, 森尾友宏, 前原健寿, 江石義信, 水澤英洋. 演題名: 治療反応性進行性多巣性白質脳症(PML)の臨床的・病理学的特徴-新たな病型<PML with controlled inflammation>の提案. 第55回日本神経学会学術大会. 福岡, 5月23日, 2014年
 - 3) 古川迪子, 三條伸夫, 大久保卓哉, 石川欽也, 水澤英洋. ハンチントン病と歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症における尾状核水平断面積の比較. 第55回日本神経学会学術大会. 福岡, 5月23日, 2014年
 - 4) Fumiko Furukawa, Nobuo Sanjo, Atsushi Kobayashi, Tetsuyuki Kitamoto, Atsushi Shiraishi, Kinya Ishikawa, Haruhisa Honda, Masahito Yamada, Hidehiro Mizusawa. Clinical features of Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with a P105L mutation and a valine-encoding polymorphic codon 129 in the prion protein gene. *Prion* 2014, Trieste, Italia, 2014 May 27-30
 - 5) Masaki Hizume, Nobuo Sanjo, Katsuya Satoh, Tsuyoshi Hamaguchi, Masahito Yamada, Yasushi Iwasaki, Atsushi Kobayashi, Tetsuyuki Kitamoto, Hidehiro Mizusawa. Immunohistochemical and neuropathological analyses of the prion protein in genetic Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation. *Prion* 2014, Trieste, Italia, 2014 May 27-30
 - 6) Nobuo Sanjo, Maya Higuma, Masaki Hizume, Fumiko Furukawa, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Masahito Yamada, Kenji Sakai, Ichiro Nozaki, Moeko Noguchi-Shinohara,

- Tsuyoshi Hamaguchi, Fumio Moriwaka, Masashi Aoki, Fumiaki Tanaka, Masatoyo Nishizawa, Masatoshi Takeda, Takashi Inuzuka, Koji Abe, Hiroyuki Murai, Shigeo Murayama, Masaki Takao, Katsuya Satoh, Masafumi Harada, Nobuhito Saito, Ichirou Takumi, Hidehiro Mizusawa. Human prion diseases in Japan: a prospective surveillance from 1999. Prion 2014, Trieste, Italia, 2014 May 27-30
- 7) Nobuo Sanjo, Maya Higuma, Masaki Hizume, Fumiko Furukawa, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Tsuyoshi Hamaguchi, Fumio Moriwaka, Masashi Aoki, Fumiaki Tanaka, Masatoyo Nishizawa, Masatoshi Takeda, Takashi Inuzuka, Koji Abe, Kota Sato, Hiroyuki Murai, Shigeo Murayama, Katsuya Satoh, Masafumi Harada, Naoto Uyama, Koji Fujita, Nobuhito Saito, Ichiro Takumi, Tadashi Tsukamoto, Masahito Yamada, Hidehiro Mizusawa. Human prion diseases in Japan: a prospective surveillance from 1999. Asian Pacific Prion Symposium 2014. Nagasaki, Japan, July 6-7, 2014
- 8) Fumiko Furukawa, Nobuo Sanjo, Atsushi Kobayashi, Atsushi Shiraishi, Masahito Yamada, Tetsuyuki Kitamoto, Yoshinobu Eishi, Hidehiro Mizusawa. Involvement of the dorsal root ganglion in GSS with P105L mutation. Asian Pacific Prion Symposium 2014. Nagasaki, Japan, July 6-7, 2014
- 9) Kazuo Kuwata, Hidehiro Mizusawa, Nobuo Sanjo, Noriyuki Nishida, Takayuki Fuse, Fumiko Ono, Hiroaki Shibata, Mayuko Fukuoka, Yoko Matsusaki. Toward the First in Human Clinical Trial of a Medical Chaperone for Prion Diseases. Asian Pacific Prion Symposium 2014. Nagasaki, Japan, July 6-7, 2014
- 10) Tsuyoshi Hamaguchi, Kenji Sakai, Ichiro Nozaki, Moeko Noguchi-Shinohara, Nobuo Sanjo, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Shigeo Murayama, Katsuya Satoh, Masafumi Harada, Hidehiro Mizusawa, Masahito Yamada. Clinical features of MM2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Asian Pacific Prion Symposium 2014. Nagasaki, Japan, July 6-7, 2014
- 11) Kenji Sakai, Tsuyoshi Hamaguchi, Moeko Noguchi-Shinohara, Ichiro Nozaki, Ichiro Takumi, Nobuo Sanjo, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Nobuhito Saito, Hidehiro Mizusawa, Masahito Yamada. Graft-related disease progression in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: a cross-sectional study. Asian Pacific Prion Symposium 2014. Nagasaki, Japan, July 6-7, 2014
- 12) Maya Higuma, Nobuo Sanjo, Yoko Ito, Fumiko Furukawa, Hiroshi Mitoma, Hidehiro Mizusawa. Relationship between gait and cognitive function in patients with Alzheimer's disease. Alzheimer's Association International Conference 2013, Copenhagen, Denmark, Jul 12-17, 2014
- 13) 古川迪子, 三條伸夫, 日熊麻耶, 小林篤史,

北本哲之, 中村好一, 村山繁雄、辻省次、山田正仁、水澤英洋. プリオン蛋白遺伝子コドン 105 変異 (P105L) による Gerstmann-Sträussler- Scheinker 症候群(GSS)の臨床像 —GSS(P102L)との比較解析—. 第 19 回日本神経感染症学会総会学術集会, 金沢, 2014 年 9 月 4 日.

- 14) 三條伸夫, 喜納里子, 能勢裕里江, 石橋哲, 宍戸-原由起子, 中道一生, 西條政幸, 前原健寿, 江石義信, 水澤英洋. メフロキン治療が有効な進行性多巣性白質脳症における脳の病理学的特徴. 第 19 回日本神経感染症学会総会学術集会, 金沢, 2014 年 9 月 5 日
- 15) 浜口 毅, 坂井健二, 野崎一朗, 篠原もえ子, 三條伸夫, 中村好一, 北本哲之, 村山繁雄、佐藤克也、原田雅史、水澤英洋, 山田正仁. MM2 型 孤 発 性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床的特徴につ

いて. 第 19 回日本神経感染症学会総会学術集会, 金沢, 2014 年 9 月 6 日.

- 16) 三條伸夫、テムチナ、日詰正樹、新竜一郎、佐藤克也、小林篤史、北本哲之、山田正仁、水澤英洋. V180I 変異遺伝性プリオン病の臨床・病理解析. 第 33 回日本認知症学会学術集会. 横浜. 2014 年 11 月 30 日.

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.

他院で M232R の診断がついた 6 年後にはじめて頭部 MRI DWI で 高信号を認めた 62 歳女性症例

研究分担者：塚本忠 （独）国立精神・神経医療研究センター病院神経内科

研究協力者：坂本崇，村田美穂，水澤英洋 （独）国立精神・神経医療研究センター病院
神経内科

研究要旨

他院にて M232R の診断がついた時には頭部 MRI DWI に異常信号を認めなかったものが、6 年後、精査目的入院で頭部 MRI 高信号を認めた症例を経験した。62 歳女性、MRI をフォローしたところ、DWI で高信号を認めた。緩徐進行型の M232R であり、現在進行中の自然歴調査において、病院・施設が変わった後も調査を継続する事が重要である事が示唆された。

A. 研究目的

クロイツフェルトヤコブ病（CJD）サーベイランス調査を用いた自然歴調査に関して、検討を要する点を考察する。

B. 研究方法

6 年前に M232R 型の CJD と診断されたものの、症状の進行なく、画像でも異常高信号を認めなかった症例に対して、画像検査を再検し、頭部 MRI DWI 異常高信号が出現している事を確認する。

CJD の精査目的入院を行なう事で、CJD の各亜分類（孤発、遺伝性、GSS、FFI、硬膜手術後）の自然史を調べる研究に協力すると同時に、死亡時には剖検・病理検査を行うよう努力する。

（倫理面への配慮）

プリオン病サーベイランスは、当施設倫理委員会承認済みである。

C. 研究結果

症 例：62 歳、女性。主訴：歩行困難。

家族歴：近親婚なし、認知症の類症なし。

既往歴：X 年腎盂腎炎、うつ病。

生活歴：喫煙歴なし。機会飲酒。

現病歴：X 年、友人から呂律不良を指摘。

同年 6 月抑うつ状態となり、O 病院より抗

うつ剤、睡眠導入剤などを投与され、9 月

呂律障害・ふらつき・書字困難、さらには

嚥下障害出現。10 月 K 大学病院受診、12

月から X+1 年 4 月まで精査入院。CSF で

は、14-3-3 陰性、NSE 5.1ng/ml。脳波正

常、頭部 MRI では小脳萎縮のみを指摘さ

れた。MIBG シンチ H/M 比(後期)1.97。末

梢神経伝導検査正常。脳血流 SEPCT 高位

前頭葉、左基底核の軽度血流低下。プリ

オン遺伝子検査で codon 129 Val/Met, codon

219 Glu/Glu, codon 232 Met/Arg であり、

M232R 型の遺伝性プリオン部と診断され、

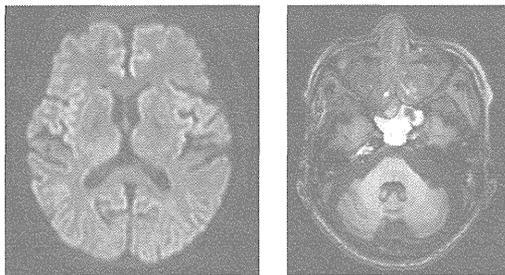
4 月 J 病院転院、その後転院を繰り返し、

X+2年現在のB病院入院。入院時の所見として、歩行困難(車椅子自走)、視力障害(焦点が合わない)、構音障害があった。その後、症状は殆ど変化せず、X+7年、主治医が精査を求めて当科受診を指示。当科初診。精査目的で入院した。

入院時神経所見：①失調性構音障害、嚥下障害、眼振、四肢・体幹失調、②腱反射亢進、異常反射両側陽性、③強制笑い(疑い)

画像所見：頭部MRI: DWIで両側前頭葉、島皮質に高信号域を認める。基底核には明らかな高信号域は認めない。両側小脳半球にT2*で点状の低吸収域を認める。微小出血と思われる。小脳の萎縮を認める。

• 画像所見: MRI

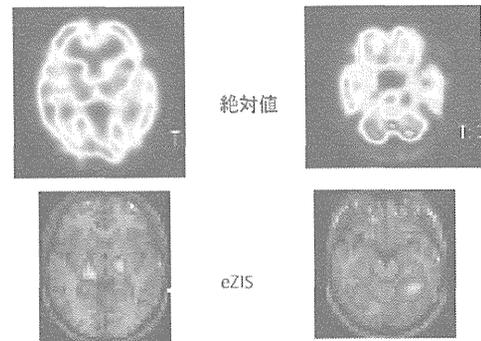


DWI

T1WI

脳血流 SPCT：基底核の血流は左で低下、視床の血流は保たれている。小脳の血流は保たれている。統計画像(eZIS)では、両側小脳に血流低下あり、前頭葉後部に低下が見られる。

画像所見: 脳血流SPECT(ECD-SPECT)



脳波：基礎波:9-10Hzのα波が後頭葉有意に出現。5-6Hzの徐波が混在。PSDはない。
検査所見:血液検査で特記すべき異常なし。
入院後経過:入院時、MMSE 25/30(計算-4, 病院名-1)。易刺激性、易怒性あり。易怒性(K大学の退院要約に情緒不安定の記載あり)のためか、全ての検査・診察を拒否するなどの行動があった。入院後3日目からやや機嫌がよくなったが、髄液検査は退院時まで同意が得られなかった。

D. 考察

発症から7年、診断から6年経過するが、MMSE 25/30と記憶力障害は明らかではない。しかし、易怒性・易刺激性がり、強制笑いのような症状もあった。小脳症状のほかに、焦点が合わないという視覚障害もある。ミオクローヌスは観察されなかった。

M232Rにはrapid typeとslow typeが存在し、平均罹病期間はそれぞれ12.5ヶ月、49.9ヶ月である(文献1,2)が、本症例はこれに比べてかなり長い。今回、新たにサーベイランスに登録されている1996年から2014年9月までにM232Rと遺伝学的に報告された症例を調べたところ、全95例(重複(男)が1例あり、実際は94例)、男女の割合では男性:女性=49:45、発症時年齢は82症例が分かっており、最小値15歳、最