

## E200K 変異，コドン 129MV 多型を有する家族性クロイツフェルト・ヤコブ病

研究分担者：田中章景 横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学  
研究協力者：工藤洋祐 横浜市立脳卒中・神経脊椎センター神経内科  
児矢野繁 横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学  
岸田日帯 横浜市立大学附属市民総合医療センター神経内科

### 研究要旨

E200K 変異とコドン 129MV 多型を有する家族性クロイツフェルト・ヤコブ病の 2 症例について検討した。いずれも小脳性運動失調を前景とした緩徐な経過であり，MRI で視床内側に高信号を呈した点など，孤発性 CJD MV2 型の臨床像に類似していた。

### A. 研究目的

本邦ではこれまで報告のない E200K 変異とコドン 129MV 多型を有する家族性クロイツフェルト・ヤコブ病 (genetic CJD) 2 症例の臨床経過の特徴を明らかにする。

### B. 研究方法

サーベイランスで 3 県（神奈川，静岡，山梨）から報告された E200K 変異 CJD 症例について，コドン 129MV 多型を有する例の臨床像，画像所見などをコドン 129MM 多型例と比較する。

#### （倫理面への配慮）

この研究における症例の情報は年齢，性別，出身地，症状，画像所見のみであり本人と照合できるものはなく，プライバシーの保護，不利益についても問題はない。

### C. 研究結果

症例 1 は山梨県出身の 60 歳女性。ふらつきで発症し，多弁，左優位の小脳性運動失調，不随意運動，起立不能を認めた。また，失見

当識・認知機能低下も呈していたが，経過中ミオクローヌスはみられなかった。脳脊髄液検査では細胞・蛋白は正常，14-3-3 蛋白陰性，総 tau 蛋白は強陽性であった。脳 MRI 拡散強調画像 (MRI-DWI) で両側尾状核頭，被殻，淡蒼球，視床内側の高信号域を認めた。脳波では非特異的な徐波がみられたが，periodic sharp wave complexes (PSWCs) は認めなかった。プリオン蛋白遺伝子 (*Prnp*) 解析により，E200K 変異，コドン 129 の Met/Val (129MV) 多型を確認し probable genetic CJD と診断した。発症 9 ヶ月経過時点で経口摂取は継続していた。

症例 2 は静岡県出身の 51 歳男性。歩行障害で発症し，自発性低下，嚥下障害，体幹中心の小脳性運動失調，失見当識・認知機能低下を認めたが，経過中ミオクローヌスは明らかでなかった。脳脊髄液検査では細胞・蛋白は正常，14-3-3 蛋白陽性，総 tau 蛋白は強陽性，RT-QUIC 陽性であった。脳 MRI-DWI で両側尾状核頭，被殻，視床内側の高信号域を認めた。脳波では非特異的な徐波がみられ

たが、PSWCs は認めなかった。*Prnp* では、E200K 変異、129MV 多型を確認し probable genetic CJD と診断した。発症 14 ヶ月目まで経口摂取を継続し全経過 19 ヶ月で死亡した。剖検は行われなかった。

#### D. 考察

2 症例は本邦初の 129MV 多型を有する genetic CJD(E200K)であり、精神症状、小脳性運動失調で発症し、進行が緩徐で経過が長い点、脳 MRI-DWI で大脳基底核、視床内側に高信号域を認め大脳皮質には高信号域が目立たない点、脳波で PSWCs を認めない点などが 129MM 多型例に比べて特徴的であった。我々がこれまでにやってきた神奈川・静岡・山梨 3 県のサーベイランスで確認した genetic CJD(E200K) 31 例中、コドン 129 の多型で 129MV を有する症例は本報告の 2 例のみ(6.5%)で、他は全て 129MM であった。

スロバキアでは genetic CJD(E200K)の症例が多く、129MV 多型も 21.4%認めており、やはり経過が長いと報告されている<sup>1)</sup>。

孤発性 CJD の Parchi 分類<sup>2)</sup>の中でも MM1、MV1 は急速進行性認知症、ミオクローヌス、脳波上の PSWCs などの典型的な経過を呈する。一方で MV2 は精神症状、小脳性運動失調で発症しやや経過が緩徐である点、脳 MRI-DWI で大脳基底核に高信号域を認める点、脳波で PSWCs を認めない点などが特徴的である<sup>3)</sup>。すなわち、本検討により、129MV 多型を有する genetic CJD(E200K)は、孤発性 CJD の MV2 に類似した臨床像と経過を呈することが明らかとなり、病態理解の上で重要と考えられた。

#### E. 結論

E200K 変異とコドン 129MV 多型を有する家族性クロイツフェルト・ヤコブ病の 2 症例を報告した(本邦では初報告)。いずれも小脳性

運動失調を前景とした緩徐な経過であり、MRI で視床内側に高信号を呈した点が孤発性 CJD MV2 型に類似していた。

#### [参考文献]

- 1) Mitrová E, Belay G. Creutzfeldt-Jakob disease with E200K mutation in Slovakia: characterization and development. *Acta Virol.* 2002; 46: 31-9.
- 2) Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, Zerr I, Budka H, Kopp N, Piccardo P, Poser S, Rojiani A, Streichemberger N, Julien J, Vital C, Ghetti B, Gambetti P, Kretzschmar H. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol.* 1999; 46: 224-33.
- 3) Krasnianski A, Schulz-Schaeffer WJ, Kallenberg K, Meissner B, Collie DA, Roeber S, Bartl M, Heinemann U, Varges D, Kretzschmar HA, Zerr I. Clinical findings and diagnostic tests in the MV2 subtype of sporadic CJD. *Brain.* 2006; 129: 2288-96.

#### 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

なし

##### 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。)

なし

**1.特許取得**

なし

**2.実用新案登録**

なし

**3.その他**

なし