

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は伝性 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%)の症例でミオクローヌスが確認されたが、ミオクローヌ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, Kinya 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) 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 Shiraiishi, 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

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
- 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。

