

孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 MM1+2 型の剖検例における脳病理所見と 死亡前日頭部 MRI 所見の対比

| | |
|------------|-------------------------|
| 研究分担者：山田正仁 | 金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学） |
| 研究協力者：島 綾乃 | 金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学） |
| 坂井健二 | 金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学） |
| 瀨口 毅 | 金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学） |
| 池田芳久 | 独立行政法人国立病院機構医王病院神経内科 |
| 北本哲之 | 東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野 |

研究要旨（タイトル 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 MM1+2 型の剖検例における脳病理所見と死亡前日頭部 MRI 所見の対比）

Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) では頭部 MRI の拡散強調画像 (DWI) で大脳皮質や大脳基底核が高信号を示すことが報告されているが、その病理学的な背景は未だ明らかではない。剖検前日に頭部 MRI を施行しえた孤発性 CJD MM1+2 型の症例について、病理学的所見と頭部 MRI 所見との比較検討を行い、DWI 高信号の病理学的な背景を検討した。症例は死亡時 71 歳の女性で、音や視覚刺激への過剰な反応で発症した。認知機能障害も出現し、亜急性に進行した。発症後 8 ヶ月で無動性無言状態となり、全経過 11 ヶ月で剖検となった。死亡前日の頭部 MRI では DWI、FLAIR で大脳皮質、基底核に高信号を認め、部位によって信号強度に差がみられた。組織学的には、大脳皮質や基底核、小脳皮質に様々な程度で large vacuole と small vacuole が混在し、PrP^{Sc} に対する免疫染色では synaptic type と perivacuolar type が観察された。各部位での全 vacuole の量、large vacuole の量、small vacuole の量、PrP^{Sc} 沈着の程度を半定量的に評価し、DWI の信号強度と比較検討した。DWI の信号強度と vacuole の量、構成する vacuole の種類、PrP^{Sc} 沈着の程度との関連性は明確ではなかった。各部位における vacuole やグリオーシス、PrP^{Sc} の沈着量を定量的に評価し、DWI 高信号との関連を検討する必要がある。

A. 研究目的（項目タイトル 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 MM1+2 型の剖検例における脳病理所見と死亡前日頭部 MRI 所見の対比）

孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (sCJD) では頭部 MRI の拡散強調画像 (DWI) で大脳皮質や大脳基底核が高信号を示し、初期診断に有

用であることが報告されている^{1), 2)}。しかしながら、DWI 高信号の病理学的な背景についての詳細は明らかではない。我々は剖検前日に頭部 MRI を施行することができ、病理学的に sCJD MM1+2 型と確定診断された症例を経験した。本例について、病理学的所見と頭部 MRI 所見との比較検討を行い、DWI 高信号の病理

学的な背景を明らかにすることが目的である。

B. 研究方法

症例は死亡時 71 歳の女性。音や視覚刺激への過剰な反応で発症。徐々に家事ができない、道に迷うといった症状も出現した。2 ヶ月後には歩行障害や尿失禁が出現し、5 ヶ月後には食事摂取不可能となり、発症後 8 ヶ月時点で無動性無言状態となった。9 ヶ月後の頭部 MRI では、前頭葉、頭頂葉や側頭葉の軽度萎縮があり、DWI や FLAIR では、両側前頭葉、頭頂葉、側頭葉、後頭葉および基底核で高信号を認め、部位ごとに信号強度が異なっていた。特に頭頂葉の後方と側頭葉の後方、後頭葉の一部で高信号が目立った。入院時には無動性無言状態であったが、顔面や四肢のミオクローヌスがみられ、下顎反射は亢進していた。脳脊髄液の総 tau 蛋白 (>2400 pg/mL) や 14-3-3 蛋白 3810 □g/mL は上昇していた。プリオン蛋白 (PrP) 遺伝子に変異はなく、コドン 129 は Met/Met、コドン 219 は Glu/Glu であった。死亡 2 日前の脳波で周期性同期性放電が認められた。死亡前日の頭部 MRI では DWI や FLAIR において、両側の前頭葉、頭頂葉、側頭葉、後頭葉や基底核で高信号を認め、特に頭頂葉の後方と側頭葉の後方で高信号が目立った。上後頭回、下後頭回、中側頭回は 2 ヶ月前の DWI で強い高信号を呈していたが、死亡前日には信号強度が弱くなっていた。舌状回においては、2 ヶ月前の DWI で高信号を呈していたが、死亡前日には高信号は不明瞭となっていた。

全経過約 11 ヶ月で死亡し、病理解剖を行った。

通常の病理学的な検索に加え、各部位での全 vacuole の量、large vacuole の量、small vacuole の量、PrP^{Sc} 沈着の程度を+から+++の 3 段階に半定量的に評価した。DWI の信号強度については±から++の 3 段階に分類した。病

理所見と DWI 高信号の程度との関連について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究では、「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」・CJD サーベイランス委員会において登録された情報を使用した。同委員会において収集された診療情報については、生年月日、イニシャル、性別を残して匿名化されている。診療情報の研究利用については、研究対象者またはその代諾者より文書による同意を取得済みである。また、CJD サーベイランスについては金沢大学および東京医科歯科大学の倫理委員会にて承認済みである。

C. 研究結果

固定前脳重量は 964 g であった。肉眼的には大脳皮質、大脳基底核、小脳、扁桃核、小脳皮質や下オリブ核の萎縮が認められた。顕微鏡では大脳皮質、扁桃核、小脳顆粒細胞(虫部優位)で中等度、線条体で軽度の神経細胞脱落とグリオシスがみられ、大脳皮質、線条体、視床、小脳分子層、乳頭核、扁桃核、脳幹網様体、嗅球に fine vacuoles または large vacuoles からなる海綿状変化が認められた。Vacuoles の程度については部位毎に差が認められ、側頭葉、後頭葉下部および嗅球では large vacuoles が主体であったが、その他の領域では fine vacuoles が主に認められた。PrP^{Sc} に対する免疫染色では synaptic type と perivacuolar type が混在しており、側頭葉、後頭葉下部および嗅球といった large vacuoles 主体の領域では perivacuolar type が優位であった。右前頭極を用いた Western blot 法では type 1 と type 2 の PrP^{Sc} がほぼ同程度認められた。

前日に撮影された頭部 MRI 所見との対比に関して、DWI の信号が同程度の領域について、vacuole の程度、構成する vacuole の種類、

PrP^{Sc}沈着の程度は一定ではなく、今回検討を行った病理学的な所見と DWI 高信号の関連は明確ではなかった。死亡 2 ヶ月前と死亡前日とで DWI の信号の程度が変化した 4 領域（上後頭回、下後頭回、中側頭回、舌状回）で病理所見を比較したが、vacuole の量や種類、PrP^{Sc}沈着の程度はそれぞれの部位で異なっており、一定ではなかった。

D. 考察

DWI 高信号の起源の詳細は未だ不明である。これまでに高信号との関連が考えられている因子として 1. vacuole の密度、2. vacuole の形態、3. グリオシスの程度や 4. PrP^{Sc}沈着量との関連が報告されている^{3), 4), 5)}。今回の半定量的評価では DWI 高信号と vacuole の密度、vacuole の形態、PrP^{Sc}の沈着の程度との関連は明らかではなかった。しかし、今回の検討は半定量的な手法を用いているため、より詳細な検討には病理学的な所見や DWI 高信号を定量的に評価し、関連性を検討する必要がある。

また、本例は死亡 2 ヶ月前と死亡前日とで頭部 MRI を施行しており、経過で DWI の信号強度が変化した領域を認めた。それらの領域の間で vacuole の量や種類、PrP^{Sc}沈着の程度は一定でなく、vacuole の量や種類、PrP^{Sc}沈着の程度以外の別の要因により DWI の信号強度が変化した可能性が考えられた。

E. 結論

死亡前日の頭部 MRI と病理学的所見との対比が可能であった孤発性 CJD MM1+2 型の 1 例を経験した。Vacuoles や PrP^{Sc}沈着の量や種類と DWI 高信号の程度との関連性は明らかではなかった。今後は、各部位における vacuole やグリオシス、PrP^{Sc}の沈着量、DWI 高信号の程度を定量的に評価し、関連を検討する必要がある。

[参考文献]

- 1) Manners DN, et al. Pathologic correlates of diffusion MRI changes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2009;72:1425-1431.
- 2) Gao T, et al. Diffusion-weighted MRI findings and clinical correlations in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol* 2015;262:1440-6.
- 3) Mittal S, et al. Correlation of diffusion-weighted magnetic resonance imaging with neuropathology in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2002;59:128-34.
- 4) Russmann H, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a comparison of pathological findings and diffusion weighted imaging. *J Neurol* 2005;252:338-42.
- 5) Geschwind MD, et al. Correlating DWI MRI with pathologic and other features of Jakob-Creutzfeldt disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009;23:82-87.

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) Kobayashi A, Parch P, Yamada M, Brown P, Saveroni D, Matsuura Y, Takeuchi A, Mohri S, Kitamoto T. Transmission properties of atypical Creutzfeldt-Jakob disease: a clue to disease etiology? *J Virol* 89:3939-3946, 2015.
- 2) Kobayashi A, Teruya K, Matsuura Y,

- Shirai T, Nakamura Y, Yamada M, Mizusawa H, Mohri S, Kitamoto T. The influence of *PRNP* polymorphisms on human prion disease susceptibility: an update. *Acta Neuropathol* 130:159-170, 2015.
- 3) Nakamura Y, Ae R, Takumi I, Sanjo N, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Descriptive epidemiology of prion disease in Japan: 1999-2012. *J Epidemiol* 25:8-14, 2015.
- 4) Kobayashi A, Matsuura Y, Iwaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Takahashi H, Murayama S, Takao M, Kato S, Yamada M, Mohri S, Kitamoto T. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease MM1+2 and MM1 are identical in transmission properties. *Brain Pathol* (In Press)
- 5) Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Mohri S, Kitamoto T. Neuropathological and biochemical criteria to identify acquired Creutzfeldt-Jakob disease among presumed sporadic cases. *Neuropathology* (In Press)
- T. Clinical features in Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with P105L mutation. PRION 2015, Fort Collins, May 26-29, 2015.
- 3) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Amyloid 42 deposition in the brain of the GSS with the P105L mutation. Asian Pacific Prion Symposium 2015, Kanazawa, September 4-5, 2015.
- 4) Hamaguchi T, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. A comparative study of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease between Japan and other countries. PRION 2015, Fort Collins, May 26-29, 2015.
- 5) Hamaguchi T, Sakai K, Nozaki I, Noguchi-Shinohara M, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Murayama S, Satoh K, Harada M, Mizusawa H, Yamada M. Clinical diagnosis of MM2-cortical type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Asian Pacific Prion Symposium 2015, Kanazawa, September 4-5, 2015.
- 6) Kobayashi A, Yamada M, Matsuura Y, Mohri S, Kitamoto T. Neuropathological and biochemical criteria to identify acquired Creutzfeldt-Jakob disease among presumed sporadic cases. Asian Pacific Prion Symposium 2015, Kanazawa, September 4-5, 2015.
- 7) Murai H, Nakamura Y, Kitamoto T, Tsuboi Y, Sanjo N, Yamada M, Mizusawa H, Kira JI. Clinical and epidemiological survey of

2. 学会発表

- 1) Hamaguchi T, Sakai K, Nozaki I, Noguchi-Shinohara M, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Murayama S, Satoh K, Harada M, Mizusawa H, Yamada M. Proposal of new diagnostic criteria for MM2-cortical type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. European CJD Surveillance Experts Meeting, Budapest, September 18, 2015.
- 2) Furukawa F, Sanjo N, Higuma M, Kitamoto T, Hizume M, Nakamura Y, Tsukamoto T, Murayama S, Koshi K, Matsukawa T, Tsuji S, Goto J, Yamada M, Mizusawa H, Yokota

Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with codon 102 mutation in Japan. XXII World Congress of Neurology, Santiago, October 31-November 5, 2015.

- 8) Sanjo N, Tsukamoto T, Furukawa F, Higuma M, Hizume M, Nakamura Y, Satoh K, Kitamoto T, Yamada M, Yokota T, Mizusawa H. Human prion disease in Japan: A prospective surveillance from 1999. XXII World Congress of Neurology, Santiago, October 31-November 5, 2015.
- 9) Minikel EV, Vallabh SM, Lek M, Estrada KO, Samocha E, Sathirapongsasuti JF, McLean CY, Tung JY, Yu LPC, Gambetti P, Blevins J, Zhang S, Cohen Y, Chen W, Yamada M, Hamaguchi T, Sanjo N, Mizusawa H, Nakamura Y, Kitamoto T, Collins SJ, Boyd A, Will RG, Knight R, Ponto C, Zerr I, Kraus TFJ, Eigenbrod S, Giese A, Calero M, de Pedro-Cuesta J, Haik S, Laplanche JL, Bouaziz-Amar E, Brandel JP, Capellari S, Parchi P, O'Donnell-Luria AH, Karczewski KJ, Marshall JL, Boehnke M, Laakso M, Mohlke KL, Kähler A, Chambert K, McCarroll S, Sullivan PF, Hultman CM, Purcell SM, Sklar P, van der Lee SJ, Rozemuller A, Jansen C, Hofman A, Kraaij R, van Rooij JGJ, Iklam MA, Uitterlinden AG, van Duijn CM, Exome Aggregation Consortium(ExAC), Daly MJ, MacArthur DG. Assessing the pathogenicity of rare *PRNP* variants by comparing case and control allele frequency. PRION 2015, Fort Collins, May 26-29, 2015.

- 10) Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. Sensory disturbance in Creutzfeldt-Jakob disease: a comparative study of the sporadic and dura mater graft-associated cases. Asian Pacific Prion Symposium 2015, Kanazawa, September 4-5, 2015.
- 11) Takeuchi A, Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Morita M, Uno S, Kitamoto T. Cell-PMCA of acquired Creutzfeldt-Jakob disease. Asian Pacific Prion Symposium 2015, Kanazawa, September 4-5, 2015.
- 12) Tsukamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H, Prion Disease Surveillance Committee, Japan. CJD with M232R: Its clinicopathological features. Asian Pacific Prion Symposium 2015, Kanazawa, September 4-5, 2015.

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