

非典型的な臨床経過を呈した E200K 変異遺伝性 CJD の剖検例

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：児矢野 繁 横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学

研究協力者：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 変異を有する遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病 (gCJD-E200K) では、通常の孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (sCJD) MM1 と同様の典型的な進行性認知症の経過を呈する。小脳失調、精神症状で発症しミオクローヌスを認めず、脳 MRI 拡散強調画像で大脳基底核・視床のみに異常信号を呈し、経過 1 年で亡くなられた gCJD-E200K の症例について報告した。本症例ではコドン 129 は Met/Val 多型だった。大脳皮質は典型的な海綿状変化を示したが、神経細胞脱落は軽度だった。小脳も顆粒細胞層の神経細胞数の減少は軽微で、Kuru 斑を認めずアミロイド班が散見されるのみだった。脳組織の Western blot では type intermediate + type 2 が検出された。臨床症状、病理所見、Western blot とともに、稀少な症例であった。

A. 研究目的

E200K 変異を有する遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病 (gCJD-E200K) では、通常の孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (sCJD) MM1 と同様の典型的な進行性認知症の経過を呈する。小脳失調、精神症状で発症しミオクローヌスを認めず、脳 MRI 拡散強調画像で大脳基底核・視床のみに異常信号を呈し、経過 1 年で亡くなられた gCJD-E200K の症例について報告した。

B. 研究方法

症例は、60 歳女性。初発症状は眩暈感で、その後もの忘れが徐々に進行して発症 4 ヶ月で歩行不能となった。プリオン病の家族歴なし。手術歴や輸血歴も一切なかった。神経学的検査では、高度の認知機能低下、構音障害と軀幹失調を認めた。ミオクローヌスは、経

過を通じて観察されなかった。脳 MRI 拡散強調画像では、両側大脳基底核に限局した高信号域を呈した。脳脊髄液検査では、総 tau 蛋白は高値だが、14-3-3 タンパクは正常範囲のだった。脳波で周期性同期性放電を認めなかった。プリオン蛋白 (PrP) 遺伝子検査では、コドン 200 に E200K 変異を認め、コドン 129 は Met/Val、コドン 219 は Glu/Glu であった。E200K 変異は、129Met と同一のアレルに存在した。上記所見より遺伝性 CJD (E200K) と診断した。

診断後、発症 8 ヶ月で無動無言に進行し、肺炎によりその 1 ヶ月後に死亡した。死亡時 61 歳、全経過は 9 ヶ月であった。患者家族の同意を得て、病理解剖をおこない、凍結脳標本も東北大学で Western blot を施行した。

(倫理面への配慮)

本症例の症例発表についてはご家族に対

し説明し、同意をいただいている。

C. 研究結果

脳重量は 1180g、肉眼的には大脳、小脳、脳幹を含め、脳萎縮はごく軽度で、剖面でも大脳皮質・白質は良く保たれていた。

組織学的にも、大脳皮質ではその深部灰白質で典型的な spongi form changes を示して神経細胞数はよく保たれ、グリオシスも目立たず臨床経過 1 年には非常に軽微な初期病変のみであった。小脳も顆粒細胞はよく保たれ、通常の E200K 変異症例の MM1 タイプでは考えられない初期病変を示すのみであった。小脳では歯状核の細胞数低下が目立ち、結果として上小脳脚の神経線維脱落、赤核の脂肪を含有したマクロファージが多数出現していた。また下オリブ核も中等度の細胞数脱落を認めた。

PrP 免疫染色では、PrP^{Sc} はシナプス型の沈着を中心に認め、大脳皮質の神経細胞周囲に目立つ傾向にあった。小脳でも基本的にはシナプス型の沈着であったが、大脳皮質の一部と小脳の分子層には小さな淡い斑状の沈着も見られた。典型的な、クル斑（アミロイド斑）はほとんど認めず、小脳に極少数アミロイド斑を指摘できるのみであった。

PrP^{Sc} の Western blot では、type 1 より少し分子量が低い type intermediate と極少量の type 2 を認めた。

D. 考察

本症例は Parchi の分類でいう MV2K タイプに類似した臨床経過を呈したが、神経病理学的には、小脳でわずかにプラークを観察できるのみで孤発性 CJD の MV2K とは異なる病理所見だった。本症例は、E200K 変異を有する遺伝性 CJD で、type intermediate PrP^{Sc} と type 2 PrP^{Sc} が蓄積した初めての報告例である。

E. 結論

希少な E200K 変異を有する遺伝性 CJD を経験し、病理所見を含め報告した。

[参考文献]

Kovacs GG, Seguin J, Quadrio I, Höftberger R, Kapás I, Streichenberger N, Biacabe AG, Meyronet D, Sciot R, Vandenberghe R, Majtenyi K, László L, Ströbel T, Budka H, Perret-Liaudet A. Genetic Creutzfeldt-Jakob disease associated with the E200K mutation: characterization of a complex proteinopathy. *Acta Neuropathol.* 2011 121; 39-57.

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

Hitaru Kishida, Shigeru Koyano, Mikiko Tada, Yousuke Kudo, Katsuo Kimura, Naohisa Ueda, Tetsuyuki Kitamoto, Fumiaki Tanaka. Atypical familial CJD with E200K and 129MV polymorphism. Asian Pacific Prion Symposium 2015. Kanazawa, Sep 4, 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