

Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (P105L 変異) 剖検脳における アミロイド 42 の沈着パターン

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分野(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分野(神経内科)
研究協力者：水澤 英洋 国立精神・神経医療研究センター
研究協力者：小林 篤史 東北大学大学院医学系研究科 病態神経学分野
研究協力者：北本 哲之 東北大学大学院医学系研究科 病態神経学分野
研究協力者：浜口 毅 金沢大学大学院 医薬保健学総合研究科 脳医科学専攻
脳病態医学講座 脳老化・神経病態学
研究協力者：山田 正仁 金沢大学大学院 医薬保健学総合研究科 脳医科学専攻
脳病態医学講座 脳老化・神経病態学
研究協力者：横田 隆徳 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野(神経内科)

研究要旨

Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (GSS(P105L)) 変異症例の剖検脳を免疫染色にて解析し、A β プラークは主に A β 42 で構成されていることを明らかにし、これらの共局在プラークのいくつかはタウ病理を伴っていることを確認した。PrP^{Sc} と共局在する A β 42 の沈着パターンには、通常に加齢が合併したのみでは説明できないものが存在し、PrP^{Sc}(P105L)の構造的変化が A β 42 の親和性を増す可能性が推察された。

A. 研究目的

Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (GSS) 症例の脳病理では、異常プリオン蛋白(PrP^{Sc}) とアミロイドベータ(A β)が同一プラーク内に共局在することは過去に報告されているが [1-4]、共局在プラークを構成する A β 種およびプラークの沈着パターンは明らかとなっていない。

本研究では、PrP^{Sc} と A β の局在に関して、共局在プラークを構成する A β 種の同定し、両蛋白の沈着パターンの詳細を明らかにするために、Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (GSS)(P105L)変異症例について、脳病理学的評価を行った。GSS(P105)は本邦でのみ報告

されている変異で、過去に PrP^{Sc} と A β の共局在が報告されている[1]。

B. 研究方法

症例は 48 歳時に精神症状で発症し、21 年の経過で進行性の認知症、歩行障害を呈した GSS P105L 変異(codon 129 MV 型)の、死亡時 69 歳女性の剖検脳を用いた。

脳の各領域について、通常の HE 染色、および 3F4 抗体を用いた免疫染色を行い、海馬と後頭葉について、連続切片を作成し、3F4 抗体、4G8 抗体、AT8 抗体、A β 40 抗体、A β 42 抗体を用いて免疫染色を行い、病理学的な評価を行った。

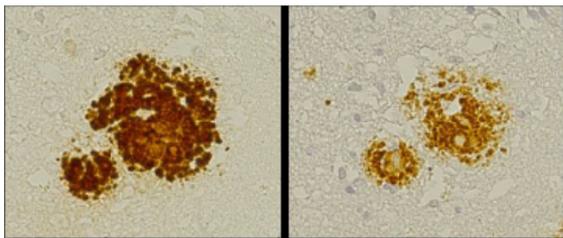
(倫理面への配慮)

本症例では、プリオン病サーベイランスに対するインフォームドコンセントを本人と家族から得て行い、個人情報には連結可能匿名化で厳重に管理している。

C. 研究結果

脳病理所見では、大脳皮質 ~ 層に空胞変性、深部白質に神経細胞脱落とグリオシス、白質にマクロファージを伴う軸索変性を認めた。

3F4 抗体を用いた免疫染色では、PrP^{Sc}は大脳皮質全層に存在し、diffuse multicentric core plaque、granular plaque、unicentric core plaques の3種類のプラーク沈着パターンを呈した。海馬と後頭葉の連続切片の3F4 抗体、4G8 抗体、AT8 抗体、Aβ40 抗体、Aβ42 抗体を用いた免疫染色では、PrP^{Sc} プラークと Aβ プラークについて、3F4 抗体単独陽性の PrP^{Sc} プラークや通常の老人斑以外に、両プラークが共局在する沈着パターンを認めた。



(患者脳の連続切片の 3F4 抗体染色 (左) と Aβ42 抗体染色 (右) で、Aβ42 と PrP^{Sc} の沈着が重なっていることを確認した。Aβ40 抗体の染色性は認めなかった。)

これら PrP^{Sc}- Aβ 共局在プラークと非共局在プラークの頻度は同程度であり、全プラークの中で、重なり型の頻度が最も多かった。PrP^{Sc} と共局在する Aβ プラークは主に Aβ42 抗体陽性であり、同一プラークに淡く Aβ40 抗体が陽性に見えるものも認められたがごく

少数であった。これらのプラークの中にはプラーク周囲に AT8 抗体陽性のタウ蛋白の沈着を認めるものも存在した。

D. 考察

PrP^{Sc} と Aβ が同一プラーク内に共局在することは、GSS P102L、P105L、F198S、A117V 変異で報告されているが[1-4]、これまで、どの Aβ 種が主に共局在するのかは分かっておらず、本研究により、共局在する Aβ 種は主に Aβ42 であることが新たに明らかとなった。

本研究では、PrP^{Sc} に共局在する Aβ42 の沈着パターンには、通常に加齢に伴う老人斑とは異なるものが存在し、Aβ40・42 の沈着比率は、通常生成比率 10:1[5]とは明らかに異なっており、PrP^{Sc} と Aβ の共局在は単に GSS に加齢が合併してみられた現象ではなく、GSS P105L 変異に伴う PrP の conformation 変化と関連していることが推測された。

E. 結論

本研究で PrP^{Sc} に共局在する Aβ は主に Aβ42 であることが明らかになった。

PrP^{Sc} に共局在する Aβ42 の沈着パターンには、通常に加齢が合併したのみでは説明できないものが存在しており、PrP^C(P105L)が PrP^{Sc}(P105L)に構造変化することと共局在することの関連性が示唆された。

[参考文献]

- 1) Yamazaki M, Oyanagi K, Mori O, Kitamura S, Ohyama M, Terashi A, Kitamoto T, Katayama Y. Variant Gerstmann-Sträussler syndrome with the P105L prion gene mutation: an unusual case with nigral degeneration and widespread neurofibrillary tangles. Acta Neuropathol. 1999; 98(5) ; 506–511.
- 2) Mizuno M, Kitamoto T, Iwaki T, Tateishi J.

Colocalization of prion protein and beta protein in the same amyloid plaques in patients with Gerstmann-Sträussler syndrome. *Acta Neuropathol.* 1992; 83(4); 333-9.

- 3) Ghetti B, Tagliavini F, Masters CL, Beyreuther K, Giaccone G, Verga L, Farlow MR, Conneally PM, Dlouhy SR, Azzarelli B, et al. Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. II. Neurofibrillary tangles and plaques with PrP-amyloid coexist in an affected family. *Nurology.* 1989; 39(11); 1453-61.
- 4) Tranchant C, Sergeant N, Watzel A, Mohr M, Warter JM, Delacourte A. Neurofibrillary tangles in Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with the A117V prion gene mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997; 63(2); 240-6.
- 5) Iwatsubo T, Odaka A, Suzuki N, Mizusawa H, Nukina N, Ihara Y. Visualization of A beta 42(43) and A beta 40 in senile plaques with end-specific A beta monoclonals: evidence that an initially deposited species is A beta 42(43). *Neuron.* 1994; 13(1); 45-53.

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. 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
2. Mitsuru Yoneyama, Hiroshi Mitoma, Nobuo Sanjo, Maya Higuma, Hiroo Terashi, Takanori Yokota. Ambulatory Gait Behavior in Patients with Dementia: A Comparison

with Parkinson's Disease. *Transactions on Neural System and Rehabilitation Engineering* 2015, in press.

3. Eric Vallabh Minikel, Sonia M. Vallabh, Monkol Lek, Karol O. Estrada, Kaitlin E. Samocha, J. Fah Sathirapongsasuti, Cory Y. McLean, Joyce Y. Tung, Linda P.C. Yu, Pierluigi Gambetti, Janis Blevins, Shulin Zhang, Yvonne Cohen, Wei Chen, Masahito Yamada, Tsuyoshi Hamaguchi, Nobuo Sanjo, Hidehiro Mizusawa, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Steven J. Collins, Alison Boyd, Robert G. Will, Richard Knight, Claudia Ponto, Inga Zerr, Theo Kraus, Sabina Eigenbrod, Armin Giese, Jesus de Pedro Cuesta, Stéphane Haïk, Jean-Louis Laplanche, Jean-Philippe Brandel, Michael Boehnke, Markku Laakso, Karen Mohlke, Francis S. Collins, Anna Kähler, Kimberly Chambert, Steven McCarroll, Patrick Sullivan, Christina M. Hultman, Shaun M. Purcell, Pamela Sklar, Cornelia M. van Duijn, F. Rivadeneira Ramirez, Arfan Ikram, Sven J. van der Lee, Jeannette M. Vergeer-Drop, André G. Uitterlinden, Exome Aggregation Consortium (ExAC)*, Mark J. Daly, Daniel G. MacArthur. Quantitating penetrance in a dominant disease gene with large population control cohorts. *Science Translational Medicine.* In press.
4. Nobuo Sanjo, Satoko Kina, Yukiko Shishido-Hara, Yurie Nose, Satoru Ishibashi, Tetsuya Fukuda, Taketoshi Maehara, Yoshinobu Eishi, Hidehiro Mizusawa, Takanori Yokota. A Case of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy with Balanced CD4/CD8 T-Cell Infiltration and Good Response to Mefloquine Treatment.

Internal Medicine 2015, in press

2. 学会発表

1. 古川迪子、三條伸夫、日詰正樹、小林篤史、北本哲之、山田正仁、水澤英洋、横田隆徳 V180I 変異遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病の病理学的、生化学的特徴の解析 第 56 回日本神経学会学術大会 新潟、2015 年 5 月 21 日
2. Fumiko Furukawa, Nobuo Sanjo, Maya Higuma, Tetsuyuki Kitamoto, Masaki Hizume, Yoshikazu Nakamura Tadashi Tukamoto, Shigeo Murayama, Kagari Koshi, Takashi Matsukawa, Shoji Tsuji, Jun Goto, Masahito Yamada, Hidehiro Mizusawa, Takanori Yokota. Clinical features in Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with P105L mutation. Prion 2015, Denver, USA, May 26-29, 2015
3. Tsuyoshi Hamaguchi, Kenji Sakai, Moeko Noguchi-Shinohara, Ichiro Nozaki, Ichiro Takumi, Nobuo Sanjo, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Nobuhito Saito, Hidehiro Mizusawa, Masahito Yamada. A comparative study of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease between Japan and other countries. Prion 2015, Denver, USA, May 26-29, 2015
4. Eric Vallabh Minikel, Sonia M. Vallabh, Monkol Lek, Karol O. Estrada, Kaitlin E. Samocha, J. Fah Sathirapongsasuti, Cory Y. McLean, Joyce Y. Tung, Linda P.C. Yu, Pierluigi Gambetti, Janis Blevins, Shulin Zhang, Yvonne Cohen, Wei Chen, Masahito Yamada, Tsuyoshi Hamaguchi, Nobuo Sanjo, Hidehiro Mizusawa, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Steven J. Collins, Alison Boyd, Robert G. Will, Richard Knight, Claudia Ponto, Inga Zerr, Theo Kraus, Sabina Eigenbrod, Armin Giese, Jesus de Pedro Cuesta, Stéphane Haïk, Jean-Louis Laplanche, Jean-Philippe Brandel, Michael Boehnke, Markku Laakso, Karen Mohlke, Francis S. Collins, Anna Kähler, Kimberly Chambert, Steven McCarroll, Patrick Sullivan, Christina M. Hultman, Shaun M. Purcell, Pamela Sklar, Cornelia M. van Duijn, F. Rivadeneira Ramirez, Arfan Ikram, Sven J. van der Lee, Jeannette M. Vergeer-Drop, André G. Uitterlinden, Exome Aggregation Consortium (ExAC)*, Mark J. Daly, Daniel G. MacArthur. Assessing the pathogenicity of rare PRNP variants by comparing case and control allele frequency. Prion 2015, Denver, USA, May 26-29, 2015
5. Fumiko Furukawa, Nobuo Sanjo, Atsushi Kobayashi, Tsuyoshi Hamaguchi, Masahito Yamada, Tetsuyuki Kitamoto, Hidehiro Mizusawa, Takanori Yokota. Amyloid-β42 deposition in the brain of the Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with the P105L mutation. Asian Pacific Prion Symposium 2015. Kanazawa, Japan, September 4-5, 2015
6. Nobuo Sanjo, Tadashi Tsukamoto, Fumiko Furukawa, Maya Higuma, Masaki Hizume, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Masahito Yamada, Takanori Yokota, Hidehiro Mizusawa. Human prion diseases in Japan: a prospective surveillance from 1999. XXII World Congress of Neurology. Santiago, Chile, Sep 31- Oct 5, 2015
7. Hiroyuki Murai, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Yoshio Tsuboi, Nobuo Sanjo, Masahito Yamada, Hidehiro Mizusawa, Jun-ichi Kira. Clinical and epidemiological survey of

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

8. Nobuo Sanjo, Tsuyoshi Hamaguchi, Tadashi Tsukamoto, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Masahito Yamada, Takanori Yokota, Hidehiro Mizusawa, Prion Disease Surveillance Committee, Japan. Surveillance of prion diseases in Japan. Asian Pacific Prion Symposium 2015 (symposium).

Kanazawa, Japan, September 4, 2015

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし