

プリオン病サーベイランス病理コアとしての役割

研究分担者：村山繁雄 東京都健康長寿医療センター神経内科¹、バイオリソースセンター²、
高齢者ブレインバンク（神経病理）

研究協力者：中野雄太²、内野彰子³、高尾昌樹^{3*}、藤ヶ崎純子³、齊藤祐子⁴、北本哲也⁵

3. 東京都健康長寿医療センター研究所テーマ神経病理学、4. 国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査科、5. 東北大学病態神経学分野、*現埼玉医科大学国際医療センター脳卒中科・神経内科

研究要旨

プリオン病サーベイランス病理コアとして、プリオン病剖検の推進、サーベイランス提示剖検所見の品質管理、凍結リソース構築を行った。他施設剖検例としては当施設遺体搬送剖検に加え、他施設剖検援助、ブロック・標本作製、診断援助と、確定診断のためにあらゆる手段で対応した。プリオン病サーベイランス委員会に呈示された神経病理所見での疑問点には、神経病理学会プリオン病剖検推進委員会（水澤英洋委員長）及び同ブレインバンク委員会を含めたネットワークを用い、情報の正確化を行い、必要に応じ診断援助を行った。プリオン病凍結組織についてはセンター内コンセンサスの元、ブレインバンク内に区域を区切ったプリオン病専用超低温槽を設置し、他施設例を含め保存した。

A. 研究目的

1. プリオン病剖検の推進

東京都健康長寿医療センターは、剖検は医療行為の最終段階であり、患者・ご家族に行える最後の奉仕との理念を貫いている。従って、疾患により差別することは許されないとのコンセンサスで、プリオン病剖検に対応している。また他施設剖検例については高齢者ブレインバンクの都民への社会貢献の立場で対応している。

2. プリオン病サーベイランス剖検所見品質管理

サーベイランス提出剖検所見に疑義が生じた場合、サーベイランス病理コアの立場を用

い、神経病理所見情報の正確化の努力を行った。

3. プリオン病凍結脳リソース化

東北大学病態神経学分野が東北大震災時危機に陥ったことを受け、公的施設としてバックアップを含めリソース構築を引き受けることを、施設内承認を得て開始した。

B. 研究方法

1. プリオン病剖検の推進

診断病理部の全面協力の下、神経医が責任執刀することで、他施設依頼例を含めて剖検を行った。

当施設でのマニュアルと手順書を写真付き

で用意し、他施設で剖検施行を希望する場合送付し指導を行った。脳切り出しについては必要に応じ施設に出張し行った。

凍結脳を当施設での保存を希望する場合、ジェラルミンパックと発泡スチロールケースでの二重シール、検体時代も Zip ロックで二重シールする指導の元、これらを郵送し、返送してもらうかたちで対応した。

剖検は出来るが標本作製が技師が受け付けない施設については、標本作製・診断を引き受けた。

2. プリオン病サーベイランス剖検所見品質管理

サーベイランス追加所見として提出されてくる剖検所見を委員会内で検討し、疑義がある場合、神経病理学会プリオン病剖検促進委員会、ブレインバンク委員会を含む神経病理学会ネットワークを通じ、情報収集を行い、情報の正確化を行った。また必要により追加染色等の診断援助を行った。

3. プリオン病凍結脳リソース化

ブレインバンク内にパーティションで区切るかたちでプリオン病専用超低温槽を一台確保しリソース蓄積を行った。

(倫理面への配慮)

死体解剖保存法に基づく病理解剖承諾書の範囲内で、プリオン病サーベイランスご遺族登録同意を前提に病理解剖を行う行為については、倫理委員会承認は必要ないとの倫理委員会判断である。

プリオン病克服のためのリソース構築については、別途高齢者ブレインバンク同意を取得しており、高齢者ブレインバンク事業自体はセンター倫理委員会での承認事項である。

C. 研究結果

1. プリオン病剖検の推進

1.1. 施設剖検例

内部例 1、外部よりの搬送例 2 で全て 2015 年度であったため、単年度報告書に記載したのでここでは省略する。

1.2. 他施設診断援助例

1.2.1. 静岡てんかん神経医療研究センター

自施設例について、解剖医がいないためその都度保健所長の許可を得て剖検を行い、凍結材料を東北大学送付の上、ブレインカッティングと診断・免疫染色を、高齢者ブレインバンクに依頼してくる。

該当期間中 E200K1 例、type 1 MM 典型例 1 例を神経病理診断した。同施設は継続的にプリオン病剖検を行っている静岡県下ではほぼ唯一の施設である。今回その長期経験を Prion 2016 で発表いただく予定である。

1.2.2. 国立病院機構東京病院

自施設で剖検し、半脳凍結半脳固定を行い、固定半脳は高齢者ブレインバンクに委託、固定半脳のブレインカッティングは指導に行き、標本作成はこちらで引き受けている。

研究期間中剖検例は 2 例あり、1 例は単年度版に記載、もう 1 例はブレインカッティング待ちである。

神経内科が病理に熱心で、中央検査部長(病理)も剖検は許容しているが、病理検査技師がブロック作成までは引き受けるが薄切はしないとの方針であるためである。

1.2.3. 亀田総合病院例

剖検は行ってくれ、切り出しは当方から月一回定期的にブレインカッティングと CPC を行いに出向いているので、その折りにプリオン病対応で行っている。蟻酸処理後ブロック、標本作製は行い、未染供与の元免疫染色・特殊染色を引き受けている。これまでも剖検は行っているが、今回当施設のビジュアルマニュアルを送りリマインド対応した。典型的 type I MM の所見だったが、凍結脳が引き継ぎ不足で採取されず、神経内科主治医が採取する必要がある旨を再確認し、次回には対応

するよう要請した。

1.2.4. 日本大学

剖検可だが、凍結材料採取・標本作成拒否である。研究期間に一例が相当した。

ご遺族より研究使用同意、臨床主治医・剖検医より診断受託を受け、ブロック作成より行った。64歳男性、経過半年で、臨床病理学的には type I MM 典型例であった。しかし凍結材料がとられていないため、免疫プロットによる確認はできなかった。また画像は記載しかなく、限られた臨床情報しか来ず、我々の希望する CPC も行えない状態が続いている。

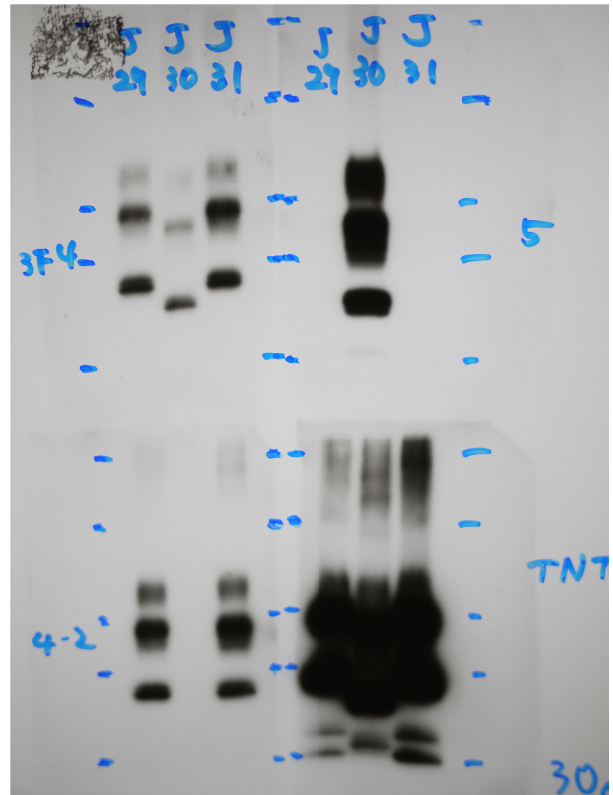
1.2.4. 自衛隊横須賀病院剖検

プリオン病剖検例があるとのことで、剖検担当医より、防衛医大に診断援助に行っていた縁で電話で依頼が来て、援助を行った。

SK 男性 1931.6.23 生 2015.5.13 死亡。T-Tau > 2400pg/ml、14-3-3 1896.8ug/ml、QUIC 法陽性、codon129 Met/Met codon219 Glu/Glu 例

自衛隊として疾患により剖検を拒否する考えはないし、またそれで他省庁の援助をうける言われはないとの病院長のご意見であった。当施設よりマニュアルを送付、それを元に脳のみでの剖検を行っていただいた。ブレインカッティングと切り出しには出張指導に行き、標本が出来た時点で再度診断指導にうかがうかたちをとった。

凍結脳は東北大学に送られ type I MM と診断された。病理所見は海綿状変化を認め、未染をいただき染色した結果で、synaptic pattern を確認した。



図。免疫プロット所見

本例は J29 で type 1。3F4: プリオン蛋白全体像を示す抗体、5: type 2 特異的抗体、4-2: type 1 特異抗体、TNT: フラグメント検出抗体。

1.2.5. 千葉大学医学部サーベイランス免疫染色未施行例

東北大学病態神経部門は自施設蟻酸処理例しか引き受けないとのこと、当施設で引き受けた。78歳男性、経過半年の症例。蟻酸処理後であることを確認後、未染切片を受理、3F4 免疫染色を行い陽性所見を確認した。

2. サーベイランス剖検所見品質管理

解剖責任者に直接連絡をとるかたちで情報を得、サーベイランス事務局への伝達を行った。神経内科主治医ないしは剖検診断医へのメール・電話による直接連絡で行った。

直近帝京大学サーベイランス剖検報告例については神経内科主治医に電話連絡をし、病理学教授にメールで依頼、蟻酸処理後であることを確認後、海馬未染切片と全標本を受託、synaptic pattern を確認、次回サーベイラン

ス報告予定である。

3. プリオン病凍結リソース構築

プリオン病凍結死後脳 7: センター例 (外部搬送剖検を含む) 4、美原記念病院バックアップ (山口大学例) 2、国立東京病院半脳凍結 1、プリオン病髄液 1 が現時点での蓄積である。

D. 考察

分担研究者はサーベイランス発足当初より病理コアとして参加している。総合神経病理診断医の視点から、今後もサーベイランスに協力していく所存である。

地方自治体としてのネットワークの良さと、対応の迅速さを生かせることが強みだが、政策決定能力を持たない点については、中央の努力に期待したい。

剖検ではじめてサーベイランスにかかる例があり、ここからの登録を病理ルートと称していたが、剖検時サーベイランス登録がない例は本研究期間にはゼロであり、サーベイランスの浸透が実感出来る結果であった。

プリオン病凍結リソース構築については、高齢者ブレインバンク創設時、研究所病理医が、プリオンを持ち込むと反対したため、当初はプリオン病は持ち込まないとする故金澤先生のご意見に従うかたちをとった。今回超低温槽 21 台を有する独立ブレインバンクリソースセンターを得たこと、東日本大震災でプリオン病リソースバックアップが公的施設に必要とする意見に当センターでコンセンサスが得られたこと、担当技師がすすんで引き受けてくれたことが大きい。

E. 結論

本研究期間プリオン病サーベイランス病理コアとして、プリオン病剖検の推進、サーベイランス委員会提示剖検所見の品質管理、プリオン病凍結リソース構築に、一定の貢献ができた。

[参考文献]

[雑誌]

村山繁雄、齊藤祐子：プリオン病の脳病理検査。神経内科 (印刷中)

[書籍] 著者名. 題名. In: 編集者名・編. 書籍名, 発行地, 発行所名, 発行年; 頁-頁.

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. Qina, T., Sanjo, N., Hizume, M., Higuma, M., Tomita, M., Atarashi, R., Satoh, K., Nozaki, I., Hamaguchi, T., Nakamura, Y., Kobayashi, A., Kitamoto, T., Murayama, S., Murai, H., Yamada M., Mizusawa, H.: Clinical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation in the prion protein gene. *BMJ Open* 2014; 4(5): e004968. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-004968
2. Araki, K., Nakano, Y., Kobayashi, A., Matsudaira, T., Sugiura, A., Takao, M., Kitamoto, T., Murayama, S., Obi, T.: Extensive cortical spongiform changes with cerebellar small amyloid plaques: the clinicopathological case of MV2K+C subtype in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology* 2014; 34: 541-546,
3. Koabayashi A, Matsuura Y, Iwaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Takahashi H, Murayam S, Takao M, Kato S, Yamada M, Kohri S, Kitamoto T (2015) Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease MM1+2C and MM1 Are Identical in Transmission Properties. *Brain Pathology* (in press) DOI: 10.1111/bpa.12264

2. 学会発表

発表者名. 題名. 学会名. 発表地, 発表日.

1. Sanjo, N., Higuma, M., Hizume, M., Furukawa, F., Nakamura, Y., Kitamoto, T., Hamaguchi, T., Morikawa, F., Aoki, M., Tanaka, F., Nishizawa, M., Takeda, M., Inuzuka, T., Sato, K., Murai, H., Murayama, S., Satoh, K., Harada, M., Uyama, N., Fujita, K., Saito, N., Takumi, I., Tsukamoto, T., Yamada, M., Mizusawa, H.: Human prion diseases in Japan: a prospective surveillance from 1999. Asian Pacific Prion Symposium 2014 in Jeju. July 6-7, 2014, Jeju Korea
2. Takatsuki, H., Satoh, K., Atarashi, R., Sano, K., Iwasaki, Y., Yoshida, M., Takao, M., Mihara, B., Murayama, S., Nishida, N.: Wide distribution of seeding activity in sporadic CJD patients. Asian Pacific Prion Symposium 2014 in Jeju. July 6-7, 2014, Jeju Korea
3. Murayama, S., Saito, Y. And the members of the Brain Bank Committee, the Japanese Society of Neuropathology: the Brain Bank Committee, the Japanese Society of

Neuropathology: 18th International Congress of Neuropathology 2014. September 14-18, 2014, Rio de Janeiro, Brazil

4. Murayama, S., Saito, Y.: The Brain Bank for Aging Research Project, Tokyo, Japan. Brain Conference 2014 The 3rd Congress of Asian Society of Neuropathology. November 6-8, 2014, Seoul, Korea

5. Murayama S, Obata M, Saito Y, Akatsu H, Takao M: Japanese Brain Bank Network for Neuroscience Research. AAIC 2015, Washington. D. C., 2015.7.18-23

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