

## E200K 変異でコドン 129MV 多型を有する遺伝性 CJD の臨床・病理

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：工藤洋祐 横浜市立脳卒中・神経脊椎センター神経内科

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。E200K 変異 CJD の中で 129MV 多型を有する 2 症例では、いずれも小脳性運動失調を前景とした緩徐な経過であり、孤発性 CJD MV2 型に類似していた。さらに 1 剖検例では大脳皮質は典型的な海綿状変化を示し、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。

### A. 研究目的

本邦ではこれまで報告のない E200K 変異とコドン 129MV 多型を有する家族性クロイツフェルト・ヤコブ病 (genetic CJD) の 2 症例で臨床的な特徴を、1 剖検例で神経病理的な特徴を明らかにする。

### B. 研究方法

E200K 変異とコドン 129MV 多型を有する genetic CJD の臨床歴、画像所見、病理所見などをサーベイランスで 3 県 (神奈川、静岡、山梨) から報告された E200K 変異とコドン 129MM 多型の症例と比較する。

### (倫理面への配慮)

この研究における症例の情報は年齢、性別、出身地、症状、画像所見のみであり決して本人と照合できるものはなく、プライバシーの

保護、不利益についても問題はない。

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

#### < 臨床経過 >

症例 1 は、山梨県出身の 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 ヶ月で歩行不能になった。プリオン病の家族歴なし。手術歴や輸血歴もなし。神経学的検査では、高度の認知機能低下、構音障害と躯幹失調を認めた。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、14-3-3 タンパクは正常であった。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 E200K

変異，129MV 多型を確認し，遺伝性 CJD と診断した．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．

症例 2 は静岡県出身の 51 歳男性 歩行障害で発症，自発性低下，嚥下障害，体幹中心の小脳性運動失調が認められた．失見当識・認知機能低下を認めたが，経過中ミオクローヌはなかった．脳脊髄液検査では細胞・蛋白は正常，14-3-3 蛋白陽性，総 tau 蛋白は強陽性，RT-QUIC 陽性だった．脳 MRI-DWI で両側尾状核頭，被殻，視床内側の高信号域を認めた．脳波では非特異的な徐波がみられたが，PSWCs を認めなかった．プリオン蛋白 (PrP) 遺伝子検査で E200K 変異，129MV 多型を確認し遺伝性 CJD と診断した 発症 14 ヶ月目まで経口摂取を継続し全経過 19 ヶ月で死亡した．剖検は行われなかった．

#### < 病理学的所見 >

症例 1 では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．

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、断面は大脳皮質・白質が良く保たれていた．

組織学的には，大脳皮質ではその深部灰白質で典型的な spongi form changes を示し，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 年にして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、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<sup>Sc</sup> 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．小脳では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<sup>Sc</sup> 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

### < 臨床的特徴 >

2 症例は遺伝性 CJD(E200K)であるが，精神症状，小脳性運動失調で発症しやや経過が緩徐である点，脳 MRI-DWI で大脳基底核，視床内側に高信号域を認め大脳皮質には高信号域が目立たない点，脳波で PSWCs を認めない点などが非典型的であり，これは 129MV 多型の影響と考えられる．我々がこれまでに行ってきた神奈川・静岡・山梨 3 県のサーベイランスで確認した遺伝性 CJD(E200K) 31 例の中で，129MV 多型を有する症例は 2 例のみで，129MV 多型を有する遺伝性 CJD(E200K) の特徴は 129MM 症例と比較して経過が長く，小脳性運動失調，精神症状が前景となった点，MRI で視床内側に高信号を呈した点である．

### < 病理学的特徴 >

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、大脳皮質は典型的な海綿状変化を示し、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であった．本症例は、E200K 変異を有する遺伝性 CJD で、type intermediate PrP<sup>Sc</sup> と type2 PrP<sup>Sc</sup> が蓄積した初めての報告例である．

## E. 結論

E200K 変異とコドン 129MV 多型を有する遺

伝性クロイツフェルト・ヤコブ病の2症例を報告した。いずれも小脳性運動失調を前景とした緩徐な経過であり、孤発性CJD MV2型に類似していた。また、病理所見では大脳皮質は典型的な海綿状変化を示し、小脳でわずかにプラークを観察できるのみでWestern blotでtype intermediate + type 2が検出された

#### **[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**

なし