

プリオン病の剖検率を向上するためのシステム構築と プリオン病リソースの確立

研究分担者：高尾昌樹	埼玉医科大学国際医療センター
	公益財団法人脳血管研究所美原記念病院、
研究協力者：田野光敏	公益財団法人脳血管研究所美原記念病院
研究協力者：佐藤愛海	公益財団法人脳血管研究所美原記念病院
研究協力者：青柳真一	公益財団法人脳血管研究所美原記念病院
研究協力者：諏訪部桂	公益財団法人脳血管研究所美原記念病院
研究協力者：相澤勝健	公益財団法人脳血管研究所美原記念病院
研究協力者：美原 樹	公益財団法人脳血管研究所美原記念病院
研究協力者：美原 盤	公益財団法人脳血管研究所美原記念病院
研究協力者：北本哲之	東北大学大学院医学研究科

研究要旨 本邦におけるプリオン病の剖検数は依然として少ない。米国プリオンサーベイランスセンターからも剖検の必要性が示されているように、剖検数が少ないことは世界的な問題でもあろうが、正確な診断、疫学研究、公衆衛生的見地からも剖検は必須である。剖検数の増加を目指すことを目標として、可能な範囲での剖検を継続し、その体制を確立することを本研究期間の目的とした。平成26年4月1日からの3年間の期間に剖検を施行したプリオン病は17例であった。当院で剖検を施行したものが15例、研究代表者（高尾）が出向いて行った剖検が2例である。15例のうち3例が院内死亡症例であり、残り12例が外部施設からの搬送例であった。ご遺体の搬送に関しては、当院の車で依頼先の施設まで出向き、ご遺体を当院に搬送して剖検を施行した。剖検後は、ご遺族の希望される施設や家までご遺体を搬送する体制を確立した。神経病理組織学的検索は、免疫染色を含め標準的な方法を確立し、全例の分子生物学的検索を東北大学で施行した。剖検は原則として頭部を限定でガイドラインに沿って施行したが、一般臓器の剖検も状況により施行した。3年間の期間では、年間剖検数は平均6例であった。最終的には当バンクに40例を超えるプリオン病のリソースが構築され、研究施設への供与、研究成果も得られ、さらに研究もすすんでいる。プリオン病の剖検体制を確立し、プリオン病の正確な診断や適切な剖検体制を構築したことは、「診療ガイドラインの策定・改訂」、「診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査」へ貢献するものである。

A. 研究目的

本邦におけるプリオン病の剖検数は少ない。しかし、プリオン病診断には、剖検による診断が必須であり、確実に診断を行わなければならない。またそういった症例をリソースとして蓄積し、研究者への供与体制を構築することも重要である。本研究では本邦におけるプリオン病臨床一病理リソースの構築を目指した。

B. 研究方法

美原記念病院ブレインバンクにおいて、プリオン病の剖検を院内例、他施設からの依頼症例に関して施行し、剖検症例を増やすこと、リソースとして蓄積すること、神経病理診断を確定させることを施行した。

（倫理面への配慮）

剖検に関しては、死体解剖保存法により施行される病理解剖である。ブレインバンクは倫理委員会ですでに承認されたものであり、病理診

断以外の研究を目的として、蓄積試料を使用することも、剖検時に遺族より同意を得ている。ただしあらたな研究申請が、特に試料提供を伴うときには、依頼者の所属する機関での倫理委員会承認後、当院倫理委員会で承認を得たのち、必要量を提供する。プリオン病のサーベイランス、分子生物学的解析は、状況において生前に主治医より取得されていない場合は、剖検前に主治医より取得していただくようにした。

C. 研究結果

3年の研究期間では、当院で剖検を施行したものが15例、研究代表者（高尾）が出向いて行った剖検が2例である。15例のうち3例が院内死亡症例であり、残り12例が外部施設からの搬送例であった。ご遺体の搬送に関しては、従来通り、当院の車で依頼先の施設まで出向き、ご遺体を当院に搬送して剖検を施行した。その後、ご遺族の希望される施設や家までご遺体を搬送し、このシステムは完成した。研究代表者が出向いて剖検を施行した場合は、剖検後、ホルマリン固定脳、および凍結脳を当院ブレインバンクに移送して、神経病理学的検索を施行した。全例分子生物学的検索を東北大学で施行した。

平均年齢73±12歳（57歳～94歳）。男性8例、女性9例。SCJDは13例、遺伝性はV180Iが4例であった。分子生物学的検討が終了しているものなかでは、SCJDはMM1が8例、MM2が3例、MM1+2が1例（延髄下オリブ核病変が強い）であった。興味深いことに、V180Iの4例が発症年齢80歳以上、3例は死亡時年齢が90歳以上であった。超高齢者のプリオン病の存在は、高齢化社会となった現在、公衆衛生学的観点からも重要である。検討期間では、年間剖検数は平均6例であった。

現状においては、プリオン病と確定診断され、リソースとして使用できる症例数は40例を超える状況にあり、単一施設ではあるが、順調に剖検症例数を増加させることができた。

剖検は、「プリオン病の剖検ガイドライン」に従って施行した。原則として、右脳半球を-80℃で凍結保存、対側の半球を組織学的検索とした。組織学的検索は自動免疫染色装置を使用した。凍結試料からは、関連する分子生物学的検査、生化学的検査を施行した。一部の症例で

は全身剖検を施行しており、現在そのガイドラインを準備中である。外部施設からの依頼も多くなっている。

搬送においては、剖検費用のご遺族への負担はせずに施行した。また、剖検後のご遺体のエンゼルケアはその対応になれた看護師が行う体制、またご遺体を感染防御の目的に、バッグに入れることも作業手順として確立できた。剖検後の遺族や葬儀業者へのご遺体を扱いに関する説明文書も整備できた。

D. 考察

3年間の研究期間において、院内剖検例と他院からの剖検依頼に対しての、神経病理診断を含む剖検システムの体制はほぼ確立したと考えられる。プリオン病の剖検が困難な状況が継続する現在、剖検可能な施設が協力して本邦の剖検体制を確立することが必要である。

E. 結論

3年間の研究期間における、プリオン病の剖検体制が確立できた。プリオン病の剖検体制を確立し、プリオン病の正確な診断や適切な剖検体制を構築したことは、「診療ガイドラインの策定・改訂」、「診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査」へ貢献するものである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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* 34:541-546, 2014.
- 2) 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+2C and MM1 are identical in transmission properties *Brain Pathol* 26:95-101, 2016.

- 3) Takatsuki H, Satoh K, Sano K, Fuse T, Nakagaki T, Mori T, Ishibashi D, Mihara B, Takao M, Iwasaki Y, Yoshida M, Atarashi R, Nishida N. Rapid and quantitative assay of amyloid-seeding activity in human brains affected with prion diseases. *PLoS One* 10:e0126930, 2015.
- 4) Takao M, Kimura H, Mihara B. How can we increase the number of autopsies for prion diseases? A model system in Japan. *J Neurol Sci* 373:58-59, 2017.
- 5) Takatsuki H, Fuse T, Nakagaki T, Mori T, Mihara B, Takao M, Iwasaki Y, Yoshida M, Murayama S, Atarashi R, Nishida N, Satoh K. Prion-seeding activity is widely distributed in tissues of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patients. *EBioMedicine*. 12:150-155, 2016.
- 6) Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H, Yamada M. Significant association of cadaveric dura mater grafting with subpial A β deposition and meningeal amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol* 132:313-315, 2016.
- 7) 高尾昌樹, 木村浩晃, 三村 將. Creutzfeldt-Jakob 病. 福田正人, 笠井清登, 鈴木道雄, 三村 將, 村井俊哉(編) 精神疾患の脳画像 ケースカンファレンス 診断と治療へのアプローチ, 中山書店, 東京, pp281-284, 2014.
- 8) 高尾昌樹. 死亡診断書および病理解剖の承諾書, 依頼書. 鈴木則宏(編) 神経内科研修ノート, 診断と治療社, 東京, pp673-678, 2014.

2. 学会発表

- 1) Newell K, Epperson F, Takao M, Farlow M, Unverzagt F, Ghetti B. Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease PRNP A117V: Prion protein deposition in neurosensory retina. 90th Annual meeting of the American Association of Neuropathologists, Inc., Portland, June 11-14, 2014.

- 2) 田中志子, 池田将樹, 高尾昌樹, 美原 盤. 若年発症で 1 年の経過で死に至った孤発性 Creutzfeldt-Jacob 病(CJD)の 1 例. 第 34 回日本認知症学会, 青森, 10.2-4, 2015.
- 3) 佐藤亮太, 尾本雅俊, 石井文彩, 古賀道明, 高尾昌樹, 池田栄二, 神田 隆. 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病(MM2-皮質型)の死亡時 58 歳男性剖検例. 第 6 回日本神経病理学会 中国・四国地方会, 香川, 11.8, 2015.
- 4) 高尾昌樹. 病理医のための神経病理 神経内科の立場から. 日本病理学会 九州沖縄支部教育講演, 第 348 回九州・沖縄スライドコンファレンス, 鹿児島, 11.28, 2015.
- 5) 高尾昌樹. プリオン病に対する感染対策と神経病理学的検索. 日本病理学会中国四国支部教育講演. 第 118 回日本病理学会中国四国支部学術集会(スライドカンファレンス), 岡山, 12.5, 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