

プリオン蛋白遺伝子コドン 129 多型が MM で、脳波上周期性同期性放電を認めず、頭部 MRI 拡散強調像にて両側視床に高信号を認める孤発性または分類不能の Creutzfeldt-Jakob 病の検討

研究分担者：山田正仁	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）
研究協力者：濱口 毅	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）
研究協力者：坂井健二	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）
研究協力者：小林篤史	北海道大学大学院獣医学研究科比較病理学教室
研究分担者：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：阿江竜介	自治医科大学地域医療センター公衆衛生学部門
研究分担者：中村好一	自治医科大学地域医療センター公衆衛生学部門
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（神経内科）
研究協力者：新井公人	国立病院機構千葉東病院神経内科
研究協力者：小出瑞穂	国立病院機構千葉東病院神経内科
研究協力者：片多史明	亀田総合病院神経内科
研究分担者：原田雅史	徳島大学大学院放射線医学分野
研究分担者：村井弘之	国際医療福祉大学神経内科
研究分担者：村山繁雄	東京都健康長寿医療センター
研究分担者：塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター病院
研究代表者：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター

研究要旨（プリオン蛋白遺伝子コドン 129 多型が MM で、脳波上周期性同期性放電を認めず、頭部 MRI 拡散強調像にて両側視床に高信号を認める孤発性または分類不能の Creutzfeldt-Jakob 病の検討）

[目的]プリオン蛋白遺伝子コドン 129 多型が MM で、脳波上の周期性同期性放電（PSD）を認めず、頭部 MRI 拡散強調像にて両側視床に高信号を認める孤発性または分類不能の Creutzfeldt-Jakob 病（CJD）の臨床病理学的な特徴を明らかにすること。

[方法] 2016 年 2 月までに CJD サーベイランス委員会に登録された症例で、プリオン蛋白遺伝子検査が行われており、孤発性 CJD（確実例、ほぼ確実例）として登録された 1162 例と脳外科手術歴があり硬膜移植の有無が不明なため分類不能の CJD と診断された 3 例の中で、脳波上 PSD を認めず、頭部 MRI 拡散強調像で両側視床に高信号病変を認めた 6 例の臨床病理像について検討を行った。

[結果]6 例の発症年齢は 62.0 ± 5.6 (58-75)歳で、男性 2 名、女性 4 名であった。6 例中 2 例は CJD 発症の 14 年前および 27 年前に脳外科手術の既往があったが、1 例は硬膜移植が

行われていないことが剖検で確認されており、1例は硬膜移植の有無が不明であった。脳外科手術歴のあった2例の初発症状は歩行障害であった。脳外科手術歴のない4例の初発症状は認知症が2例、眠気と頭痛が1例、歩行障害が1例であった。頭部MRI拡散強調画像では、脳外科手術歴のある2症例は両側視床全体に高信号を認め、脳外科手術歴のない4例中3例では視床の背内側核に淡い高信号を認め、1例ではhockey stick signを認めた。

Hockey stick signを認めた症例は、発症時59歳の男性で、海外渡航歴、輸血歴、手術歴はなく、歩行障害で発症し、死亡まで21ヶ月の経過で、発症7ヶ月で行われた脳波ではPSDを認めていなかった。6例中3例で剖検されており、脳外科手術歴のある1例はMMiKで、脳外科手術歴のない2例はいずれもMM2+1であった。

[結論]プリオン蛋白遺伝子コドン129多型がMMの孤発性CJDで、脳波上PSDを認めず、頭部MRI拡散強調画像で両側視床に高信号病変を認める症例は、CJD MMiK型や孤発性CJD MM2+1、MM2C+Tの症例が含まれる。また、1例はhockey stick signを認めており、変異型CJDの除外が重要であると考えた。

A. 研究目的

経過が長く、発症早期には脳波上の周期性同期性放電(PSD)を認めないといった特徴を持つ硬膜移植後Creutzfeldt-Jakob病(CJD)プラーク型は、プリオンタンパク質(PrP)遺伝子コドン129がメチオニン(M)ホモ接合体、プロテアーゼ抵抗性PrPがintermediateタイプ(タイプi)、脳のKuru斑を特徴とするが(MMiK)(Kobayashi A, et al. *J Biol Chem* 2007; 282: 30022-30028)、従来、“孤発性”CJDと診断されていた例の中に同様の所見(MMiK)を有する例が、硬膜移植を伴わない脳外科手術例や医療従事者(脳神経外科医)に見出され、医療行為に伴うV2プリオンの感染の可能性が示唆された(Kobayashi A, et al. *J Virol* 2015; 89: 3939-3946)。そこで、2016年2月までにCJDサーベイランス委員会に孤発性CJD(確実例、ほぼ確実例)または脳外科手術歴があり硬膜移植の有無が不明なため分類不能のCJDと診断された症例について、臨床病理像を検討したところ、1例のMMiK型CJDを認めたが、その症例の頭部MRI拡散強調像では両側視床に高信号病変を認めた。また、その他に脳外科手術歴があり硬膜移植の有無がはっ

きりしない1例と孤発性CJDのPrP遺伝子コドン129MMの4例に頭部MRI拡散強調画像で両側視床に高信号病変を認めた。更にこれら6症例は脳波上の周期性同期性放電(PSD)を認めなかった。これまでの報告では、PrP遺伝子コドン129MMである孤発性CJDは両側視床の高信号を呈しにくいと報告されている(Meissner B, et al. *Neurology* 2009; 72: 1994-2001)。そこで、本研究は、プリオン蛋白遺伝子コドン129多型がMMで、脳波上のPSDを認めず、頭部MRI拡散強調像にて両側視床に高信号を認める孤発性または分類不能のCreutzfeldt-Jakob病(CJD)の臨床病理学的な特徴を明らかにすることを目的として行った。

B. 研究方法

2016年2月までにCJDサーベイランス委員会に登録された症例で、プリオン蛋白遺伝子検査が行われており、孤発性CJD(確実例、ほぼ確実例)として登録された1162例と脳外科手術歴があり硬膜移植の有無が不明なため分類不能のCJDと診断された3例の中で、脳波上PSDを認めず、頭部MRI拡散強調像で両側視床に高信号病変を認めた6例の臨床

病理像について検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究では、「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」・CJDサーベイランス委員会において登録された情報を使用した。同委員会において収集された診療情報については、生年月日、イニシャル、性別を残して匿名化されている。診療情報の研究利用については、研究対象者またはその代諾者より文書による同意を取得済みである。また、CJDサーベイランスについては金沢大学、東京医科歯科大学、国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会にて承認済みである。

C. 研究結果

6例の発症年齢は 62.0 ± 5.6 (58-75)歳で、男性2名、女性4名であった。6例中2例はCJD発症の14年前および27年前に脳外科手術の既往があったが、1例は硬膜移植が行われていないことが剖検で確認されており、1例は硬膜移植の有無が不明であった。脳外科手術歴のあった2例の初発症状は歩行障害であった。脳外科手術歴のない4例の初発症状は認知症が2例、眠気と頭痛が1例、歩行障害が1例であった。頭部MRI拡散強調画像では、脳外科手術歴のある2症例は両側視床全体に高信号を認め、脳外科手術歴のない4例中3例では視床の背内側核に淡い高信号を認め、1例ではhockey stick signを認めた。Hockey stick signを認めた症例は、発症時59歳の男性で、海外渡航歴、輸血歴、手術歴はなく、歩行障害で発症し、死亡まで21ヶ月の経過で、発症7ヶ月で行われた脳波ではPSDを認めていなかった。6例中3例で剖検されており、脳外科手術歴のある1例は

MMiKで、脳外科手術歴のない例は、1例はMM2+1で、1例はMM2C+Tであった。

D. 考察

プリオン蛋白遺伝子コドン129多型がMMの孤発性CJDで、脳波上PSDを認めず、頭部MRI拡散強調画像で両側視床に高信号病変を認める症例の発症年齢や性別は孤発性CJDとして特異なものではなかった。脳外科手術歴のある症例は、1例がMMiKで、もう1例は剖検されていないが、頭部MRIがよく似た所見を呈しておりMMiKであった可能性がある。4例の孤発性CJDのうち3例は視床背内側核の淡い高信号のみで、MMiK型のものとは異なる印象であった。孤発性CJDの1例ではhockey stick signを認めており、変異型CJDの除外を行う必要がある。

E. 結論

プリオン蛋白遺伝子コドン129多型がMMの孤発性CJDで、脳波上PSDを認めず、頭部MRI拡散強調画像で両側視床に高信号病変を認める症例は、CJDMMiK型や孤発性CJDMM2+1、孤発性CJDMM2C+Tの症例が含まれる。また、1例はhockey stick signを認めており、変異型CJDの除外が重要であると考えた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ito Y, Sanjo N, Hizume M, Kobayashi A, Ohgami T, Satoh K, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Biochemical features of

- genetic Creutzfeldt-Jakob disease with valine-to-isoleucine substitution at codon 180 on the prion protein gene. *Biochem Biophys Res Commun* 496: 1055-1061, 2018
- 2) Akagi A, Iwasaki Y, Mimuro M, Kitamoto T, Yamada M, Yoshida M. Pathological progression of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with a PrP V180I mutation. *Prion*, in press.
 - 3) 濱口 毅、山田正仁. クロイツフェルト・ヤコブ病. *薬局* 68:772-776, 2017
 - 4) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病. *Neuroinfection* 22:94-100, 2017
 - 5) 濱口 毅、山田正仁. 獲得性プリオン病. *Pharma Medica* 35:27-32, 2017
 - 6) 山田正仁. 医原性 Creutzfeldt-Jakob 病におけるプリオン及びプリオン様タンパク質の伝播. *Neuroinfection* 22:1-5, 2017
 - 7) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病. 浦上克哉、北村 伸、小川敏英 (編) 図説 神経機能解剖テキスト、文光堂、東京、pp154-156, 2017
 - 8) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病. 山田正仁 (編) 認知症診療実践ハンドブック、中外医学社、東京、pp324-333, 2017
 - 9) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病にはどのような疾患があり、どのくらいの頻度で見られるのですか. 鈴木則宏 (監)、亀井 聡 (編) 神経内科 *Clinical Questions & Pearls: 神経感染症*、中外医学社、東京、pp255-262, 2017
 - 10) 濱口 毅、山田正仁. Creutzfeldt-Jakob 病は、どのように診断するのですか? 鈴木則宏 (監)、亀井 聡 (編) 神経内科

Clinical Questions & Pearls: 神経感染症、中外医学社、東京、pp263-276, 2017

- 11) 山田正仁. プリオン病. 日本感染症学会 (編) 感染症専門医テキスト: 第 I 部 解説編 改訂第 2 版、南江堂、東京、pp1229-1236, 2017

2. 学会発表

- 1) Yamada M, Hamaguchi T, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Taniguchi Y, Kobayashi A, Takeuchi A, Kitamoto T, Nakamura Y, Sanjo N, Tsukamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Mizusawa H. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease related to dura mater grafts. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017
- 2) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Iwasaki Y, Hamano T, Honma M, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Type-dependent diverse extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura matter graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017
- 3) Tsukamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H. CJD with M232R: Its clinicoepidemiological features. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017

- 4) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Clinical and pathological characterization of “sporadic Creutzfeldt-Jakob disease” with histories of neurosurgery to identify iatrogenic cases. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017
- 5) Furukawa F, Kitamoto T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yokota T, Sanjo N. Clinicopathological features of Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with P105L mutation. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017
- 6) Yamada M, 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. Possible human-to-human transmission of cerebral β -amyloidosis via cadaveric dura mater grafting. Alzheimer's Association International Conference (AAIC) 2017, London, July 16-20, 2017
- 7) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Iwasaki Y, Hamano T, Honma M, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Diffusion-weighted MR images in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. XX III World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, September 16-21, 2017
- 8) Kuroiwa Y, Takumi I, Murai H, Kasuga K, Nakamura Y, Fujino K, Hirai T, Kawabata Y, Baba Y, Sato K, Harada M, Kitamoto T, Tsukamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Periodic encephalographic study in nation-wide Creutzfeldt-Jakob disease surveillance in Japan. XXIII World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, September 16-21, 2017
- 9) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Investigation of clinical and pathological features of “sporadic Creutzfeldt-Jakob disease” with history of neurosurgery to identify iatrogenic cases. XXIII World Congress of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017
- 10) Hamaguchi T, Yamada M. Transmission of amyloid β . Asian Pacific Prion Symposium (APPS2017), Melbourne, October 20-21, 2017.
- 11) Tsukamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H, and Prion Disease Surveillance Committee, Japan. Analysis of cases in which prion disease was denied by the Prion disease Surveillance Committee in

Japan in 2016. Asian Pacific Prion Symposium (APPS2017), Melbourne, October 20-21, 2017

- 12) Furukawa F, Ae R, Nakamura Y, Hamaguchi T, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yokota T, Sanjo N. Analysis of clinical features of patients with lower limb muscle weakness in GSS with P102L mutation. Asian Pacific Prion Symposium (APPS2017), Melbourne, October 20-21, 2017
- 13) 濱口 毅、坂井健二、小林篤史、北本哲之、阿江竜介、中村好一、三條伸夫、新井公人、小出瑞穂、片多史明、塚本忠、水澤英洋、山田正仁。脳外科手術歴を有する Creutzfeldt-Jakob 病の特徴。第 22 回日本神経感染症学会総会・学術大会、2017 年 10 月 13-14 日、北九州
- 14) Hamaguchi T, Yamada M. Possible transmission of cerebral β -amyloidosis via cadaveric dura mater graft. 第 36 回日本認知症学会学術集会、2017 年 11 月 24-26 日、金沢
- 15) Kobayashi A, Yamada M, Takeuchi A, Mohri S, Kitamoto T. Diagnostic approaches for acquired Creutzfeldt-Jakob disease MMiK. 第 36 回日本認知症学会学術集会、2017 年 11 月 24-26 日、金沢
- 16) 濱口 毅、山田正仁。アミロイド β の伝播。第 36 回日本認知症学会学術集会、2017 年 11 月 24-26 日、金沢

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