

## 病理コア報告

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・高齢者ブレインバンク・研究所神経病理

研究協力者：仙石錬平 東京都健康長寿医療センター神経内科・高齢者ブレインバンク

齊藤祐子 国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部

高尾昌樹 埼玉医科大学国際医療センター神経内科・脳卒中科

### 研究要旨（病理コア報告）

高齢者ブレインバンクネットワークを利用し、日本神経病学会プリオン病剖検推進委員会委員としての立場も利用し、プリオン病剖検を推進とした。自施設臨床例の剖検への誘導努力、他施設剖検承諾取得例の搬送剖検援助、他施設剖検例の神経病理診断援助、臨床診断についておらず神経病理学的にプリオン病と診断した症例の対応とサーベイランスの報告（病理ルート）、サーベイランス報告剖検例の品質管理を担当した。自施設剖検例は2例であった。他施設よりの搬送剖検例は4例で、うち2例はプリオン病ではなかった。他施設剖検例の診断病理援助5例で、臨床診断を確認した。一方プリオン病と診断されていなかったMM2型視床型2例を診断、うち1例はプリオン病サーベイランスに登録がなかった。詳細を現在準備中である。RT-QUICの特異度・感度検討として、擬陽性の2例の神経病理学的特徴を抽出し、米国神経病理学会で報告した。また astrocyte を検出する THK5351 pet ligand のプリオン病診断における有用性を、遺伝性V180I変異CJDで撮像し、神経病理学的所見と対応させることで確認した。

### A. 研究目的（病理コア報告）

プリオン病剖検の推進として、自施設臨床例の剖検への誘導努力、他施設剖検承諾取得例の搬送剖検援助、他施設剖検例の神経病理診断援助、臨床診断についておらず神経病理学的にプリオン病と診断した症例の対応と、サーベイランスの報告（病理ルート）を担当した。

### B. 研究方法

1) 自施設臨床診断プリオン病例について、転院後も受け持ち医がフォローすることで家族を支え、家族より要望があった時高齢者ブレインバンクコーディネーターが

コーディネートをすることで、死亡時剖検を得る努力を行った。

- 2) 外部プリオン病剖検同意取得・自施設剖検不能例については病病連携を元に、プリオン病サーベイランスより得られる剖検援助費を差し引いた搬送・剖検費用を請求することで剖検を受諾ことを基本方針とした。
- 3) 他施設プリオン病剖検例については、ブレインキャッシング、切出し、抗プリオン抗体免疫染色を含め、診断援助を行った。
- 4) サーベイランス報告剖検例について、神経病理学的所見を確認し、抗プリオン抗体

- 免疫染色がされていない場合は追加した。
- 5) 高齢者ブレインバンクネットワークでの神経病理診断援助で、臨床的に誤診されていたプリオン病が含まれていた場合は、診断結果をサーベイランスに報告した（病理ルート）。
  - 6) RT- QUIC の特異度検討を行った。
  - 7) 星状膠細胞を標識する THK5351 PET リガンドのプリオン病への有用性の実証研究を開始した。

#### (倫理面への配慮)

1-7 まで全て、当施設倫理委員会承認事項である。

#### C. 研究結果

- 1) 2 年間で 3 例の剖検が得られた。うち 1 例は献体登録をされており、配偶者がブレインバンク生前同意登録をされ、他院で死亡後当院に搬送し、剖検を行った。1 例は受け持ちが寄り添うことで、他院での死亡時ご遺族より連絡を受け、搬送剖検した。1 例は急変時当施設に転院後死亡し、承諾後剖検を施行した。2 例はプリオン病だったが 1 例は RT- QUIC 陽性だが FTLD- TDP43 であった。
- 2) 2 年間に 4 例の剖検を得、2 例は MM 1 型であったが、残り 2 例はプリオン病ではなかった。
- 3) 静岡てんかん神経医療研究センター4 例、帝京大学 1 例の神経病理診断を行った。いずれもプリオン病であった。
- 4) プリオン病サーベイランスで報告された剖検報告に抗プリオン抗体免疫染色の記載がなかったので、確認後、未染切片を送付してもらい、免疫染色することで、陽性所見を確認した。

5) MM2 視床型 2 例を経験したが、現在さらに検討中である。

- 6) RT- QUIC 擬陽性 2 剖検例の神経病理学的所見を確認した。1 例は FTLD- TDP43、もう 1 例はてんかん後脳症で、両者に共通点はなかった。

本邦サーベイランスで 1 例は FTLD- TDP43 であった。米国サーベイランスの 1 例はレビー小体型認知症であった。プリオノパチー 3 例は凝集パターンが通常と異なることで、鑑別は可能と考えられた。

しかし痙攣後脳症の 1 例は鑑別不可能であり、脳の破壊時には、異常プリオンが髄液内に出現するが、蛋白分解酵素のサーベイランスにより、脳実質への沈着が起きない機序を考えた。

- 7) THK5351 PET を V180I 例に行い、皮質下グリオーシスへの集積を確認し、診断への有用性の可能性を指摘した。

#### D. 考察

本邦ではサーベイランスは悉皆だが剖検率が 30%として低く、病理コアとして一定の貢献が出来た。

剖検により明らかに出来た項目は明らかに存在し、今後さらに研究を推進する。

#### E. 結論

プリオン病サーベイランス病理コアとして、高齢者ブレインバンクネットワーク、神経病理学会プリオン病剖検推進委員会の両方を通じ、プリオン病剖検率の向上と品質管理に貢献することが出来た。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Saito Y, Shioya A, Sano T, Sumikura H, Murata M, Murayama S. Lewy body pathology involves the olfactory cells in Parkinson's disease and related disorders. *Mov Disord.* 31(1): 135-8, 2016
- 2) 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
- 3) Sabbagh MN, Schauble B, Anand K, Richards D, Murayama S, Akatsu H, Takao M, Rowe CC, Masters CL, Barthel H, Gertz HJ, Peters O, Rasgon N, Jovalekic A, Sabri O, Schulz-Schaeffer WJ, Seibyl J. Histopathology and Florbetaben PET in patients incorrectly diagnosed with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 56(2): 441-446, 2017

### 2. 学会発表

- 1) Murayama S, Motoyama R, Shimizu T, Nakano Y, Fujigasaki J, Sengoku R, Sato K, Takao M: Neuropathological study of two cases with false positive real time quack-induced conversion result of cerebrospinal fluid for prion protein. 93rd American Association of Neuropathologists, Garden Grove, Jun.8-11, 2017

- 2) Murayama S, Sengoku R, Kaneda D, Kanamearu K, Fujigasaki J, Saito Y. The establishment of Brain Bank- Bio Bank for Aging Research, Tokyo, Japan. 92nd American Association of Neuropathologists, Baltimore, Jun.16-19, 2016
- 3) Murayama S, Sengoku R, Shibukawa M, Kanemaru K, Sato N, Yanagisawa K. Annual Report of Bibank of aging research, a joint project of Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology (TMGHIG) and National Center of Gerontology and Geriatrics (NCGG). Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2017), London, Jul.16-20, 2017
- 4) Kuwano R, Hara N, Kikuchi M, Miyashita A, Hatsuta H, Saito Y, Kasuga K, Murayama S, Ikeuchi T. Identification of serum microRNA as a potential biomarker related to the progression of Alzheimer's disease. Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2017), London Jul.16-20, 2017
- 5) Yamada M, Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H. Possible Human-to-Human transmission of cerebral  $\beta$ -Amyloidosis via cadaveric dura matter grafting. Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2017), London, Jul.16-20, 2017

- 6) Kaneda D, Sengoku R, Kaneda D, Kanamearu K, Fujigasakai J, Saito Y, Murayama S. The establishment of Brain Bank- Bio Bank for Aging Research, Tokyo, Japan. International Alzheimer Disease Conference, Vancouver, Jul. 24- 28, 2016
- 7) Murayama S, Sengoku R., Takada T, Matsubara T, Yamazaki M, Kobayashi M, Sakashita Y, Shibukara M, Morimoto S, Motoyama R, Hiroyoshi Y, Higashihara M, Nishina Y, Kanemaru K, Yanagisawa K, Saito Y: The Brain Bank for Aging Research Project, Tokyo, Japan. 23th World Congress of Neurology 2017, Kyoto, Sep.16-21, 2017

**G. 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

