

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

プリオン病自験 100 剖検例の網羅的検討

研究分担者：岩崎 靖	愛知医科大学加齢医科学研究所神経病理部門
研究協力者：赤木明生	愛知医科大学加齢医科学研究所神経病理部門
研究協力者：三室マヤ	愛知医科大学加齢医科学研究所神経病理部門
研究協力者：宮原弘明	愛知医科大学加齢医科学研究所神経病理部門
研究協力者：吉田真理	愛知医科大学加齢医科学研究所神経病理部門

研究要旨 プリオン病の自験連続 100 剖検例において、遺伝子解析、ウエスタンブロット解析を含めた各解析結果を網羅的に検討した。最も若い発症は 32 歳の MM2-視床型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) 例、最も高齢発症は 89 歳の MM1 型孤発性 CJD 例で、平均発症年齢は 68.1 歳だった。全経過は平均 18.2 ヶ月で、最も短期経過は 1 ヶ月の MM1 型孤発性 CJD 例、最も長期経過は 120 ヶ月の Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病 (GSS) 例だった。平均脳重は 1021.3g で、最も重かったのは 1770 g のプラーク型硬膜移植後 CJD 例、最も軽かったのは 590 g の MM1 型孤発性 CJD 例だった。孤発性 CJD は 83 例、遺伝性 CJD は 10 例、硬膜移植後 CJD は 5 例、GSS 例は 2 例で、平均発症年齢はそれぞれ 68.5 歳、74.2 歳、56.2 歳、50 歳だった。コドン 129 多型は Met/Met 96 例、Met/Val 4 例、コドン 219 多型は Glu/Glu 99 例、Glu/Lys 1 例だった。孤発性 CJD は大部分が MM 型で、病理学的に type 1+ type 2 の混在例が存在し、混在程度は症例によって様々だった。ウエスタンブロット解析で type 1 PrP^{Sc} と判定されても、病理学的に type 1 PrP と type 2 PrP が混在している症例が存在していた。

A. 研究目的

プリオン病の確定診断には病理学的検索が必須であり、詳細な分類にはプリオン蛋白 (prion protein; PrP) 遺伝子解析、凍結脳を用いたプロテアーゼ抵抗性 PrP のウエスタンブロット解析も必要である。診療ガイドラインの策定・改訂のために、自験剖検例の臨床所見および病理所見を後方視的に検討し、遺伝子解析結果、ウエスタンブロット解析結果も含めて網羅的な解析検討を行った。

B. 研究方法

当施設で病理学的検索を施行し、プリオン病と確定診断した症例で、PrP 遺伝子解析およびプロテアーゼ抵抗性 PrP のウエスタンブロット解析も施行した連続 100 例において、患者背景、臨床所見、各解析結果を後方視的に検討した。

(倫理面への配慮)

本検討は介入研究、前方視的検討ではなく、

剖検例の臨床データ、病理所見を用いた後方視的検討である。遺伝子解析、病理解剖の施行にあたっては、家族より文書同意を得てある。症例のデータは剖検番号で管理し、患者の特定はできないよう配慮した。

C. 研究結果

100例の内訳は、男性が52例、女性が48例だった。剖検施行年は1997年から2017年だった。

最も若い発症例は32歳発症のMM2-視床型孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob disease; CJD) 例、最も高齢の発症例は89歳発症のMM1型孤発性CJD例で、発症年齢の平均は68.1歳だった。全経過は平均18.2ヶ月で、最も経過が短かったのは1ヶ月のMM1型孤発性CJD例、最も経過が長かったのは120ヶ月のGerstmann-Sträussler-Scheinker病 (GSS) 例だった。平均脳重は1021.3gで、最も重かったのは1770gのプラーク型硬膜移植後CJD例、最も軽かったのは590gのMM1型孤発性CJD例だった。孤発性

CJDは83例で、発症年齢は平均68.5歳だった。遺伝性CJDは10例(V180I変異 7例、M232R変異 3例)で、発症年齢は59歳から86歳、平均74.2歳だった。硬膜移植後CJDは5例で、プラーク型が1例、非プラーク型が4例で、発症年齢は38歳から75歳、平均56.2歳だった。GSS例は2例ともP102L変異で、発症年齢は46歳と54歳だった。

コドン129多型はMet/Metが96例、Met/Valが4例(孤発性CJD 2例、V180I変異CJD 2例)だった。Met/Val多型を有するV180I変異遺伝性CJD例では、2例ともV180I変異とVal多型は異なるアレル上に存在していた。コドン219多型は99例がGlu/Gluで、GSSの1例がGlu/Lysだった。Glu/Lys多型を有するGSS例では、P102L変異とLys多型は異なるアレル上に存在していた。

プロテアーゼ抵抗性 PrP のウエスタンブロット解析は、基本的に前頭葉または側頭葉の1カ所のみから施行していた。孤発性 CJD 83例においては、Type 1 PrP^{Sc}のみ検出された例が59例、Type 1 PrP^{Sc} と Type 2 PrP^{Sc} の両方が検出された例が18例(Type 1 PrP^{Sc} > Type 2 PrP^{Sc} が12例、Type 1 PrP^{Sc} = Type 2 PrP^{Sc} が2例、Type 1 PrP^{Sc} < Type 2 PrP^{Sc} が4例)、Type 2 PrP^{Sc}のみ検出された例が5例、Intermediate (19-20kDa)-type PrP^{Sc}が検出された例が1例だった。

孤発性 CJD は MM 型が大部分を占め、病理学的にも1型 PrP と2型 PrP の混在例(MM1+2型)が多数存在した。ウエスタンブロット解析でtype 1 PrP^{Sc}と判定されても、病理学的にtype 1 PrP とtype 2 PrP が混在している症例がしばしば存在していた。MV1型とMV2型は各1例で、MV2型例はMV2C+K型に分類された。

ApoE遺伝子多型はE2/E3が7例、E2/E4が3例、E3/E3が71例、E3/E4が18例、E4/E4が1例で、E4アレルを保有している症例は22例だった。

D. 考察

MM1+2型の症例では、1型 PrP と2型 PrP の混在程度は症例によって様々だった。少量の凍結サンプルを解析するウエスタンブロット解析よりも、広範に病変を観察可能な病理学的検索の方が混在例の診断に有用と思われる。また、孤発性 CJD の MM 型症例においては、ウエスタンブロット解析で Type 2 PrP^{Sc} と判定されても、視床型か皮質型か皮質+視床型かは神経病

理所見を見ないと判定できなかった。

E. 結論

Type 1 PrP と Type 2 PrP の混在例における最終的なタイピングは、臨床所見、病理所見、PrP 遺伝子解析結果、ウエスタンブロット所見を総合的に検討して判定する必要があると思われる。

プリオン病の詳細な臨床経過の対比検討、病態解析のためには、臨床病理学的検索だけでなく、PrP 遺伝子解析、プロテアーゼ抵抗性 PrP のウエスタンブロット解析も加えた網羅的な検討が重要である。

[参考文献]

- 1) Parchi P, Strammiello R, Notari S, et al. Creutzfeldt-Jakob disease variants with mixed phenotype and co-occurrence of PrP^{Sc} types: an updated classification. *Acta Neuropathol* 118:659-671, 2009.
- 2) Parchi P, de Boni L, Saverioni D, et al. Consensus classification of human prion disease histotypes allows reliable identification of molecular subtypes: an interrater study among surveillance centres in Europe and USA. *Acta Neuropathol* 124:517-529, 2012.
- 3) Iwasaki Y. Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology* 37:174-188, 2017.

F. 健康危険情報

本研究はプリオン病の自験症例の臨床データ、病理解析データを用いた後方視的検討であり、健康危険に関する情報はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iwasaki Y, Imamura K, Iwai K, Kobayashi Y, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. Autopsied case of non-plaque-type dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease presenting with extensive amyloid- β deposition. *Neuropathology* 38:549-556, 2018.
- 2) Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. Autopsy case of V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease

presenting with early disease pathology. *Neuropathology* 38:638-645, 2018.

3) Iwasaki Y, Hashimoto R, Saito Y, Aiba I, Inukai A, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsied case of MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with pathology of Wernicke encephalopathy. *Prion* 13:13-20, 2019.

4) 岩崎 靖. Creutzfeldt-Jakob 病(プリオン病). 澁谷和俊, 蛇澤 晶, 伊藤 誠, 宮崎義継, 長谷川秀樹(編) 感染性疾患の病理, 文光堂, 東京, pp110-115, 2018.

2. 学会発表

1) 岩崎 靖, 三室マヤ, 吉田眞理. Clinical progression of Creutzfeldt-Jakob disease and its relation to cerebral cortical pathology. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.

2) 岩崎 靖. クロイツフェルト・ヤコブ病の多様性. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.

3) 岩崎 靖, 三室マヤ, 吉田眞理. Creutzfeldt-Jakob 病の臨床症状と大脳皮質病変の進展との関連についての検討. 第 107 回日本病理学会総会, 6.21-23, 札幌, 2018.

4) Iwasaki Y. Neuropathology of V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease. 19th International Congress of Neuropathology/ 4th Asian Congress of Neuropathology/ 59th Annual Meeting of the Japanese Society of Neuropathology/ 36th Annual Meeting of the Japan Society of Brain Tumor Pathology (ICN2018), Tokyo, September 23-27, 2018.

5) Iwasaki Y, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Yoshida M. Progression of neuropathology of Creutzfeldt-Jakob disease and its relation to clinical findings. 19th International Congress of Neuropathology/ 4th Asian Congress of Neuropathology/ 59th Annual Meeting of the Japanese Society of Neuropathology/ 36th Annual Meeting of the Japan Society of Brain Tumor Pathology (ICN2018), Tokyo, September 23-27, 2018.

6) Iwasaki Y, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. A study of 100 cases of prion diseases at our facility. Asian Pacific Prion Symposium 2018 (APPS2018), Tokyo, October 4-5, 2018.

7) 岩崎 靖, 赤木明生, 三室マヤ, 宮原弘明, 吉田眞理. 当施設におけるプリオン病 100 剖検例の検討. 第 37 回日本認知症学会学術集会, 札幌, 10.12-14, 2018.

8) 岩崎 靖, 赤木明生, 三室マヤ, 宮原弘明, 吉田眞理. 当施設におけるプリオン病 100 剖検例の検討. 第 23 回日本神経感染症学総会・学術大会, 東京, 10.19-20, 2018.

9) 岩崎 靖, 赤木明生, 三室マヤ, 宮原弘明, 大上哲也, 小林篤史, 北本哲之, 吉田眞理. 発症前の MRI 拡散強調像で高信号域を認めた, MM1+2 皮質+視床型孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の 1 剖検例. 第 25 回東北病理研究会, 秋田, 11.10, 2018.

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