

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

プリオン病の剖検率向上を目指した体制構築と プリオン病剖検リソースの確立

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：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：白吉孝匡	公益財団法人脳血管研究所美原記念病院
研究協力者：木村浩晃	埼玉医科大学国際医療センター
研究協力者：古井 啓	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
研究分担者：北本哲之	東北大学大学院医学研究科

研究要旨 感染性への危惧などから剖検率が極めて低いプリオン病の剖検を、他施設からの剖検依頼も引き受けること、正確な神経病理診断を提供し、プリオン病剖検リソースを構築することを、平成 30 年度以降も継続した。それにより、全身剖検を含めプリオン病試料のリソース構築を継続し、安定した剖検・診断体制とプリオン病の剖検重要性の啓発をすすめ、「プリオン病の診断基準の策定・改訂」、「診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査」への貢献を目指した。凍結脳組織を含めたプリオン病のリソースは 58 例であり、そのうち平成 30 年度に、5 例の剖検が追加された。2 例は美原記念病院、3 例は外部施設からの依頼によるものであった。外部施設に関しては、療養病棟からの搬送もあった。3 例は、遺伝子異常を伴うプリオン病であった（V180I, 96bp insertion 本邦で未報告の変異パターン）。生前に、剖検の意思を確認できていた症例も含まれる。病理診断の技術的な面は、抗プリオン抗体 3F4(109-112)と 12F10 抗体(144-152)をルーチンの導入を継続している。療養型施設等からも病理解剖同意を取得できるようになった。介護者への啓発活動としての講演も 2 回おこなった。孤発性、遺伝性のプリオン病剖検症例の網膜における、PrPres の沈着を病理学的に報告するなど、リソース構築による効果も得られている。以上、本年度も順調にリソース構築を継続できており、プリオン病の研究に貢献できているものである。

A. 研究目的

本邦において、感染性への危惧などから剖検率が極めて低いプリオン病の剖検を他施設からの剖検依頼も引き受け、同時に正確な神経病理診断を提供することである。それにより、全身剖検を含めプリオン病試料のリソース構築を継続し、安定した剖検・診断体制とプリオン病の剖検重要性の啓発をすすめることを目的とする。

B. 研究方法

プリオン病の剖検はできないが、剖検希望がある場合、ご遺体を搬送して病理解剖を施行する体制を継続すること。

病理診断の精度を向上するために、通常よく使用されている抗プリオン抗体以外の抗体による組織診断精度を確立すること。

（倫理面への配慮）

本研究はブレインバンクを基盤としている。平

成 29 年に改訂された「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に沿って、倫理再審査、承認を受けたので(公益財団法人脳血管研究所 085-01)、今後も本研究を継続できるものである。

C. 研究結果

凍結脳組織を含めたプリオン病のリソースは 58 例であり、そのうち平成 30 年度に、5 例の剖検が追加された。2 例は美原記念病院、3 例は外部施設からの依頼によるものであった。

外部施設に関しては、療養病棟から、ご遺体を搬送して剖検を行ったケースもあった。

3 例は、遺伝子異常を伴うプリオン病であった (V180I, 96bp insertion R1-R2-R2-R2-R3g-R2-R2-R3-R4 ; 本邦で未報告の変異であった)。

生前に、あらかじめ病理解剖の承諾を確認していたことで、死亡時にすみやかに病理解剖の同意が取得されたケースもあった(1 例は療養型病棟からの症例で、生前にご家族から病理解剖の同意を得ていた。施設の MSW と美原記念病院の MSW が連絡を頻回に行い、患者さんの状態を把握していた)。

病理診断の技術的な面は、抗プリオン抗体 3F4(109-112)と 12F10 抗体(144-152)をルーチンの導入を継続している。

系統的に、ホルマリン固定、パラフィンブロック、凍結資料の恒久的保管ができています。ホルマリン固定試料の長期保管がされているリソースは少ないことから、今後の研究資料としての活用が期待される。

介護者への啓発活動としての講演も 2 回行う機会を得た

「プリオン病について」

第 14 回 埼玉県難病医療連絡協議会

対象：看護師、介護支援専門員、医師

「プリオン病に関して」

群馬県 内田病院

対象：医師、看護師、介護職、事務、介護支援専門員、患者家族

孤発性、遺伝性のプリオン病剖検症例の網膜における、PrPres の沈着を病理学的に報告した(論文発表 1、図 1)。

D. 考察

プリオン病の病理解剖が困難である理由と

して、多くの患者は急性期病院でなく、長期入院が可能な療養型施設や在宅で死亡することがあげられる。そういった施設での病理解剖は不可能であるが、実際は病理解剖を希望されている場合もある。一方、感染性の理由から、病理解剖自体を医療サイドが拒否することも多い。そういった中で、病理解剖を施行し、リソースを構築するためには、主治医、ご家族との関連を構築することが重要である。今後も、定期的に連絡をとりながら、患者さんが亡くなられた際に、すみやかにご遺体を搬送して病理解剖を施行する体制を構築し、病理解剖例の極めて少ない本邦において、剖検症例数の向上を目指すことが重要である。

また、リソースを試料として、研究者へ提供をすることも重要で、症例も蓄積されたことから、徐々に提供が始まっている。

プリオン病のリソース構築の過程で、網膜を蓄積していることも特徴であり、多数例の検討において、孤発性、遺伝性ともに網膜にプリオンが沈着していることも報告するなど、本研究班によるリソース構築の効果がみられている。

E. 結論

本年度も、プリオン病の病理解剖と、リソース構築が継続できた。リソース構築には、多職種や多くの施設との共同体制が不可欠であり、同時にプリオン病に関して様々な医療関連職種や家族へも啓発をすることが重要である。リソース構築による研究成果も得られると同時に、新規遺伝子変異症例も確認できた。

以上より、当初の目的はおおむね達成でき、「プリオン病の診断基準の策定・改訂」、「診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査」への貢献を継続できており、次年度も引き続き貢献できるものと考慮された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Takao M, Kimura H, Kitamoto T, Mihara B. PrP^{res} deposition in the retina is a common finding of sporadic, familial and iatrogenic Creutzfeldt-

Jakob diseases (CJD). *Acta Neuropathol Commun* 6:78, 2018.

2. 学会発表

1) Takao M, Kimura H, Kitamoto T, Mihara B. PrP^{res} deposition in the retina of sporadic, familial and iatrogenic Creutzfeldt-Jakob diseases (CJD). 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.

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

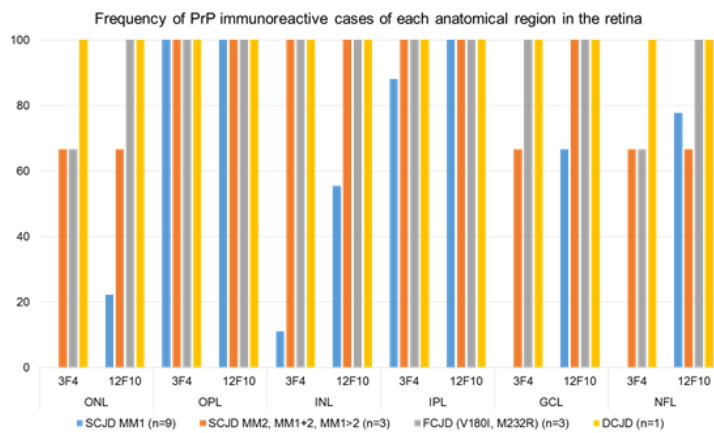
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図 1：孤発性、遺伝性のプリオン病において、網膜での PrP^{res} 沈着を認める（論文発表 1）



ONL: outer nuclear layer
 OPL: outer plexiform layer
 INL: inner nuclear layer
 IPL: inner plexiform layer
 GCL: ganglion cell layer
 NFL: nerve fiber layer

Takao M et al. *Acta Neuropathol Commun*. 2018 ;6(1):78.

