

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

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

わが国における Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome P105L 変異
の臨床・検査所見の特徴

- 研究分担者：三條 伸夫 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病理態学分野
(神経内科)
- 研究協力者：古川 迪子 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病理態学分野
(神経内科)
- 研究協力者：佐藤 克也 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻リハビリテー
ション科学講座運動障害リハビリテーション分野(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
- 研究協力者：岩崎 靖 愛知医科大学加齢医科学研究所
- 研究協力者：北本 哲之 東北大学大学院医学系研究科・医学部病態神経学
- 研究協力者：中村 好一 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
- 研究協力者：山田 正仁 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科医学専攻脳老化・
神経病理態学(神経内科学)
- 研究協力者：塚本 忠 国立精神・神経医療研究センター
- 研究協力者：水澤 英洋 国立精神・神経医療研究センター
- 研究協力者：横田 隆徳 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病理態学分野
(神経内科)

研究要旨

わが国の GSS-P105L 変異症例を悉皆性に調査を行い、その疫学と臨床的特徴を解析し、既報のとおり、特定の地域に起源をもつ家系が大半であること、従来の痙性対麻痺と緩徐進行性の認知症に加えて、錐体外路徴候や精神症状も主要な臨床徴候であることに加え、4年の経過で4つの主症状がそろった症例が6割以上であることが明らかになった。初発症状出現から患者が診断可能な医療機関を受診するまでの期間が長かった原因として、初発症状・臨床症状も多様であり、画像・脳波所見にも乏しいことが原因であることが示唆された。

A. 研究目的

Gerstmann-Sträussler-Scheinkersyndrome の P105L 変異(GSS-P105L)は、1993年に Kitamoto らが遺伝子変異を同定し¹⁾、3家系5症例の臨床像から痙性対麻痺と進行性の認知機能障害を特徴

とするプリオン病である²⁾。Kitamoto らの報告以降現在までに13報³⁻¹⁵⁾の症例報告があり、中には精神症状で発症した症例^{3, 4)}、痙性対麻痺を呈さない症例⁵⁾、パーキンソンズムを主症状とする症例⁶⁾などが報告含まれており、臨床的特徴の詳細が明らかになっ

ていない。

本研究の目的は、わが国の GSS-P105L 変異症例を悉皆性に調査を行い、その疫学と臨床的特徴を明らかにすることである。

B. 研究方法

1999 年 4 月から 2018 年 2 月までにサーベイランスで収集された症例のうち、PRNP 遺伝子に P105L 変異を認めた症例及び 1991 年から 2018 年までの症例報告例¹⁻¹⁵⁾を対象とし、各症例の基礎・臨床・検査所見について詳細な家族歴と臨床情報を収集し、GSS-P105L の特徴を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究の症例について、プリオン病サーベイランスに対するインフォームドコンセントを本人と家族から得て行い、個人情報 は連結可能匿名化で厳重に管理している。

C. 研究結果

11 家系 28 症例が収集された。うちサーベイランスに登録されている症例は 8 家系 15 例(赤枠)であった。サーベイランス未登録例は 13 例(青枠)であり、家系 9-11 の 3 家系はサーベイランスに未登録の家系であった。

	GSS-P105L	GSS-P102L	P 値
性別 (男性/女性)	28 (13/15)	121 (54/67)	1.0
発症年齢	45.5 ± 6.3 歳	55.9 ± 10.3 歳	1.3 × 10 ⁻⁷
罹病期間	131 ± 77 ヶ月	63 ± 40.4 ヶ月	3.0 × 10 ⁻⁴
死亡時年齢	55.3 ± 5.8 歳	61.0 ± 10.0 歳	3.7 × 10 ⁻³
初診までの期間	49.3 ± 33.3 ヶ月	19.6 ± 20.0 ヶ月	1.1 × 10 ⁻⁶
Polymorphisms of codon 129	全例 Met / Val Val 上に変異	Met / Val (91%) Met / Met (9%)	-

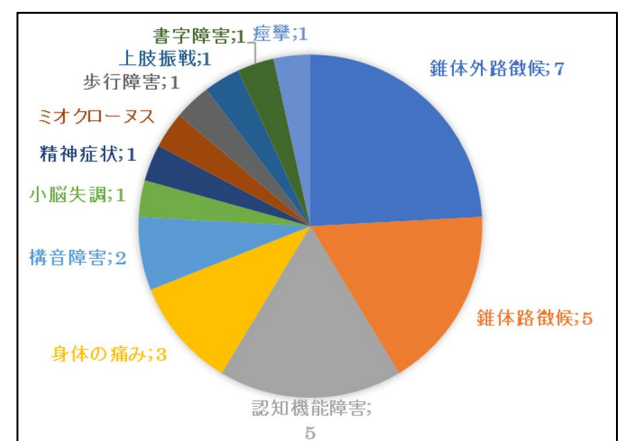
(表 1 患者基礎情報と GSS-P102L との比較)

GSS-P105L 変異は発症年齢が 40-50 歳代、罹病期間の平均は 10 年を超えて長かった。症例が発症してから、診断を下した医療機関

を受診するまでの期間は平均 4 年と、診断までに長期間を要していた。コドン 129 は、測定した全症例で Methionine / Valine の heterozygous であり、P105L の変異は全例 Val 側に存在し、コドン 129 は多型に依存する病的変異であることを示唆していたが、未発症例で遺伝子変異を検索した症例はなく、コドン 129 の多型に依存的であるかどうかは更なる検索が必要である。本疾患が通常の優性遺伝と仮定して、1/2 の確立で変異遺伝子が遺伝すると仮定した場合の推定浸透率は、本研究で調査した全家系で解析すると 93% と高率であり、変異遺伝子を有するリスク保有者は、ほぼ全例が発症していることがあきらかとなった。GSS の P102L と比較すると発症年齢・死亡時年齢ともに若く、罹病期間や診断された医療機関受診までの期間は有意に長かった(表 1)。

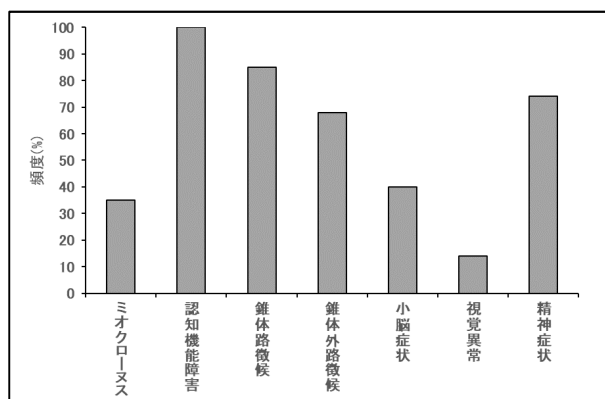
サーベイランスで報告された 8 家系は全て特定の地域に集積しており、より詳細な出身地を追跡できた 4 家系(家系 2,3,7,8)は X 県の北東部の地区の出身であった。

初発症状は錐体外路徴候が 7 例、錐体路徴候・認知機能障害がそれぞれ 5 例であった(図 2)。



(図 2 GSS-P105L の初発症状の頻度)

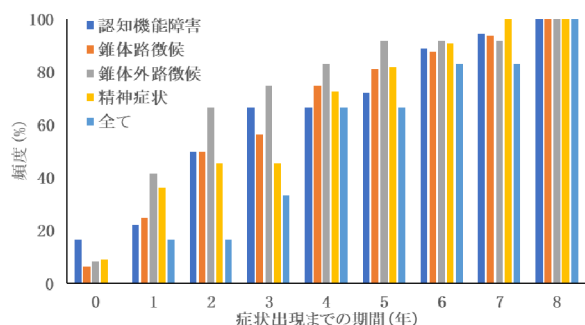
医療機関受診時、全例で進行性の認知機能障害を認め、錐体路徴候、錐体外路徴候、あるいは精神症状を有している症例が約 7 割で見られた(図 3)。精神症状は不安、妄想、幻覚、希死念慮、鬱、情緒不安定など多岐にわたった。小脳症状は存在しても軽度であることが多く、頻度は半数に満たなかった。



(図 3 医療機関受診時の臨床所見)

発症から各臨床症状の出現までには年単位の期間を要し、各症状間での症状出現までの期間に有意差はなかった($P > 0.05$)(図 4)。

臨床症状で頻度が高かった認知機能障害、錐体路徴候、錐体外路徴候、精神症状の 4 症状は、4 年で半数以上の症例が、6 年で 8 割以上の症例でこれらの症状が全て出現した(図 4)。



(図 4 主要な臨床症状の頻度と出現時期)

各初発症状の患者群毎に臨床像を比較したが各項目について統計学的に差はなかつ

た。脳波検査では、全例で周期性鋭波複合(PSD: periodic synchronous discharges)を認めなかった。頭部 MRI は大脳の萎縮が 83%(21/25 例)で見られ、前頭葉有意の萎縮であり、小脳は比較的保たれていた。拡散強調画像・T2 強調画像・FLAIR での皮質・基底核の異常信号は全例で陰性であった。

D. 考察

Mano ら⁶⁾の報告では、3 家系(家系 2,3,9)の 9 人について haplotype 解析を行っており、これら 3 家系は共通の起源をもつ可能性が指摘されており、今回の解析で家系調査からも同様の結果が得られた。GSS-P102L では九州北部と南部に家系が集積することが報告されているが、本検討で GSS-P105L 変異でも同様に集積地が存在することが明らかとなった。

髄液 14-3-3 蛋白、総タウ蛋白は GSS では上昇しないことが多く^{16,17)}、GSS-P105L でも陽性率は各々 13%と低かった。RT-QuIC は GSSS-P102 では 90%と高い陽性率を示すが、GSS-P105L では髄液 RT-QuIC の陽性率は 63%と低い。これは P105 が leucine に置換されることとコドン 129 のグルタミン酸多型の組み合わせが、PrP の立体構造上、RT-QuIC での増幅を妨げる可能性や、生体内における蛋白分解酵素抵抗性の断片の構造上の特徴が原因となっている可能性が考えられた。

GSS-P105L 変異は、本邦以外では 1 例のみイギリスのサーベイランスで報告されているが¹⁸⁾、両親には遺伝子変異はなく孤発例であり、臨床像は本邦の報告と同様の経過であった。P105 の変異は本変異以外に、threonine (Thr), serine (Ser)の置換変異が報告されている(表 3)^{19,20)}。GSS-P105S は罹

病期間が GSS-P105L と同様に長く、GSS-P105T は他の GSS と同程度の罹病期間である。これは変異が Met 側にあるか Val 側にあるかにより毒性が変わる可能性が考慮される。

変異	Codon 129	発症年齢	罹病期間	臨床症状	検査所見
Thr	Met	33-41歳	2-3年	急速進行性の認知症 失調 精神症状	髄液：正常 脳波：PDS (-) MRI：皮質・基底核の異常信号(-)
Ser	Val	30歳	10年	性格変化 認知機能障害 失語 パーキンソンニズム	髄液：正常 脳波：PDS (-) MRI：基底核に異常信号(+)

(表 3 他の P105 変異の臨床像)

E. 結論

本検討で、GSS-P105L 変異の家系は、既報のとおり、特定の地域にルーツを持っている可能性が示唆された。

本変異は、痙性対麻痺、緩徐進行性の認知症、錐体外路徴候、精神症状が主要な臨床徴候であり、発症から 4 年の経過で、この 4 つの徴候がそろそろ症例が 6 割以上になる。

GSS-P105L 患者は診断がつくまでの期間が長い原因として、初発症状や臨床症状が多様であり、画像や脳波所見に乏しことが考えられる。

[参考文献]

- 1) Kitamoto T, Ohta M, Doh-ura K, et al. Novel missense variants of prion protein in Creutzfeldt-Jakob disease or Gerstmann-Sträussler syndrome. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 191 (2): 709–714.
- 2) Kitamoto T, Amano N, Terao Y, et al. A new inherited prion disease (PrP-P105L mutation) showing spastic paraparesis. *Ann Neurol*. 1993;34(6):808–813.
- 3) Iwasaki Y, Kizawa M, Hori N, et al. A case of Gerstmann-Sträussler-Scheinker

syndrome with the P105L prion protein gene mutation presenting with ataxia and extrapyramidal signs without spastic paraparesis. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 111(7): 606-609.

- 4) Higuma M, Sanjo N, Satoh K, et al. Relationships between clinicopathological features and cerebrospinal fluid biomarkers in Japanese patients with genetic prion diseases. *PLoS One*. 2013;8(3):e60003.

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

[雑誌]

- 1) Ito Y, Sanjo N, Hizume M, Kobayashi A, Ohgami T, Satoh K, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H. Biochemical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with valine -to- isoleucine substitution at codon 180 on the prion protein gene. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2018 ; 496 : 1055-1061.
- 2) Sanjo N, Nose Y, Shishido-Hara Y, Mizutani S, Sekijima Y, Aizawa H, Tanizawa T, Yokota T. A controlled inflammation and a regulatory immune system are associated with favorable prognosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Journal of Neurology*. 2018; 266:69-377.
- 3) Minikel EV, Vallabh S, Orseth M, Brandel JP, Haik S, Laplanche JL, Zerr I, Parchi P, Capellari S, Safar J, Kenny J, Fong J, Takada L, Ponto C, Hermann P, Knipper T,

Stehmann C, Kitamoto T, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Collins S, Chiesa R, Roiter I, de Pedro-Cuesta J, Calero M, Geschwind M, Yamada M, Nakamura Y, Mead S. Age of onset in genetic prion disease and the design of preventive clinical trials. *Neurology*, in press.

4) Ohara M, Ozaki K, Ohkubo T, Yamada A, Numasawa Y, Tanaka K, Tomii S, Ishibashi S, Sanjo N, Yokota T. Myasthenia Gravis Complicated with Peripheral T-cell Lymphoma, Not Otherwise Specified (PTCL-NOS), Following Thymectomy and Longstanding Tacrolimus Therapy. *Intern Med.*2018 ; 57 : 601-604.

5) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Specific amyloid- β 42 deposition in the brain of a Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease patient with a P105L mutation on the prion protein gene. *Prion* .2018;12: 315-319.

6) Ozaki K, Ohkubo T, Yamada T, Yoshioka K, Ichijo M, Majima T, Kudo S, Akashi T, Honda K, Ito E, Watanabe M, Sekine M, Hamagaki M, Eishi Y, Sanjo N, Ishibashi S, Mizusawa H, Yokota T. Progressive Encephalomyelitis with Rigidity and Myoclonus Resolving after Thymectomy with Subsequent Anasarca: An Autopsy Case. *Internal Medicine*.2018; 57: 3451-3458.

7) Amano E, Ozaki K, Ishibashi S, Sanjo N, Yokota T. Remarkable improvement in progressive multifocal leukoencephalopathy following acute pyelonephritis with bacteremia. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2019; in press.

8) 天野晶子、三條伸夫. アルツハイマー病の創薬の展望. 特集：神経難病と創薬 医薬ジャーナル.2018;54:113-118.

9) 齋藤明日香、三條伸夫. プリオン病. 生涯

教育シリーズ 95 認知症トータルケア .日本医師会雑誌.2018;第 147 巻・特別号(2): S122-S124.

10) 西田陽一郎、桑原宏哉、三條伸夫、横田隆徳. 血液脳関門通過型 A オリゴマー抗体の開発. *神経治療学会誌*.2019 印刷中

[書籍]

1) 三條伸夫. 7. 排尿障害・排便障害(尿失禁・便失禁を含む)の治療はどうするのでしょうか. 対症療法 In: *神経内科 Clinical Questions & Pearls 「中枢脱髄性疾患」*. 東京、中外医学社、2018; 390-394.

2. 学会発表

1) Niino M, Fukazawa T, Kira J, Okuno T, Mori M, Sanjo N, Ohashi T, Fukaura H, JFujimori J, Shimizu Y, Mifune N, Yusei Miyazaki, Takahashi E, Kikuchi S, Dawn L, Ralph HB Benedict, Matsui M. Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis in Japanese population. 第 59 回日本神経学会学術大会 (口演英語). 2018 年 5 月 25 日、札幌.

2) Sanjo N, Shishido-Hara Y, YNose1 Y, Ono D, Sekijima Y, Yokota T. Protective effect of programmed cell death-1 during inflammatory John Cunningham virus infection of the central nervous system. 第 59 回日本神経学会学術大会 (口演英語). 2018 年 5 月 25 日、札幌.

3) Hamaguchi T, Sakai K, Sanjo N, Ae R, Nakamura Y, Kitamoto K, Murayama S, Satoh K, Harada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Proposing diagnostic criteria for MM2-cortical type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. 第 59 回日本神経学会学術大会 (口演英語). 2018 年 5 月 25 日、札幌.

4) Yokota T, Kuwahara H, Nagata T, Anraku Y, Nakakido M, Sanjo N, Tsumoto K,

Kataoka K, Etsuro Matsubara. Development of blood-brain barrier-crossing amyloid-beta oligomer antibody. 第 59 回日本神経学会学術大会 (口演英語). 2018 年 5 月 25 日、札幌.

5) Nakamura N, Shinohara S, Omiya Y, Member, IEEE, Higuchi M, Hagiwara N, Takano T, Mitsuyoshi S, Sanjo N, Tokuno S. Feasibility Study on Screening for Dementia using Voice Analysis. International Engineering in Medicine and Biology Conference 2018, Honolulu, HI, July 17-21, 2018

6) Sanjo N, Kuwahara H, Nagata T, Nishida, Y, Amano A, Furukawa F, Hirata K, Maruoka H, Nakakido M, Tsumoto K, Anraku Y, Kataoka K, Aoki I, Matsubara E, Tomiyama T, Yokota T. Molecular imaging and treatment of Alzheimer's disease by developing amyloid- β oligomer antibodies that cross the blood-brain barrier. Alzheimer's Association International Conference 2018, Chicago, July 22-26, 2018.

7) Amano A, Sanjo N, Nakakido M, Tsumoto K, Matsubara E, Furukawa F, Nagata T, Nishida Y, Kuwahara H, Hirata K, Maruoka H, Yokota T. Dot blot assay for quantitative measurement of amyloid beta oligomer. Alzheimer's Association International Conference 2018, Chicago, July 22-26, 2018 .

8) Amano A, Sanjo N, Nakakido M, Tsumoto K, Matsubara E, Yokota T. Quantitative measurement of amyloid beta oligomer using dot blot assay. 第 41 回日本神経科学大会、2018 年 7 月 26 日-29 日、神戸 .

9) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T,

Mizusawa H, Yamada M. Characterization of "sporadic CJD" with history of neurosurgery to indentify iatrogenic case. EuroCJD Experts Meeting, Rome, October 1-2, 2018.

10) 大原正裕、三條伸夫、福島明子、横田隆徳. 下オリーブ核肥大を呈した 5 症例の原因疾患と病態の検討. 第 30 回日本免疫学会学術集会、2018 年 9 月 20-21 日、郡山 . (口演)

11) 野田浩太郎、西田陽一郎、八木洋輔、尾崎心、石橋哲、三條伸夫、高橋利幸、横田隆徳. 抗 MOG 抗体陽性大脳皮質性脳炎でのステロイド治療に関する検討. 第 30 回日本免疫学会学術集会、2018 年 9 月 20-21 日、郡山. (口演)

12) 玉木香菜、阿部圭輔、西田陽一郎、三條伸夫、横田隆徳. 抗アセチルコリンレセプター抗体陽性全身型重症筋無力症に対して EFT を試み急性増悪した 72 歳女性の一例. 第 30 回日本免疫学会学術集会、2018 年 9 月 20-21 日、郡山. (ポスター)

13) 横手裕明、天野稜太、融衆太、服部高明、西田陽一郎、三條伸夫、横田隆徳. 多発性硬化症における脳萎縮は末梢の血清アミロイド A 値と関連している. 第 30 回日本免疫学会学術集会、2018 年 9 月 20-21 日、郡山. (ポスター)

14) 三條伸夫、日詰正樹、伊藤陽子、小林篤史、佐藤克也、大上哲也、浜口毅、山田正仁、北本哲之、水澤英洋、横田隆徳. 遺伝性 CJD-V180I の脳に蓄積するプリオン蛋白の解明. 第 37 回日本認知症学会学術集会、2018 年 10 月 12-15 日、札幌. (ポスター)

15) 浜口毅、坂井健二、三條伸夫、阿江竜介、中村好一、北本哲之、高尾昌樹、村山繁雄、佐藤克也、原田雅史、塚本忠、水澤英洋、山田正仁 . MM2 皮質型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床診断基準案の提案. 第 37 回日本認知症学

会学術集会、2018年10月12-15日、札幌。(ポスター)

16) 三條伸夫、宍戸 原由紀子、能勢裕里江、宮本翔平、齋藤達也、福田哲也、山本くらら、小林大輔、横田隆徳. 髄液 JC ウイルス陽性の高齢者では中枢神経系細胞への JC ウイルス感染が起こっている. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術大会、2018年10月19-20日、東京。(口演)

17) 張由絹、宮本翔平、八木洋輔、尾崎心、西田陽一郎、石橋哲、野老翔雲、横関博雄、石川欽也、三條伸夫、横田隆徳. 不全型ベーチェット病に伴うステロイド反応性不良のミオパチ

ーに対しアダリムマブを使用した一例. 第 36 回日本神経治療学会学術集会、2018年11月23-25日、東京。(口演)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

