

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））
分担研究報告書

コドン 129 多型がプリオン病の発症に及ぼす影響
：サーベイランスデータを用いた症例対照研究

研究分担者：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：小佐見 光樹 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門

研究代表者：水澤英洋 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター
研究分担者：山田正仁 金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学(神経内科学)
研究分担者：齊藤延人 東京大学医学部附属病院・脳神経外科
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
研究分担者：金谷泰宏 国立保健医療科学院健康危機管理研究部
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・バイオリソースセンター・
神経病理学研究(高齢者ブレインバンク)
研究分担者：原田雅史 徳島大学大学院医歯薬学研究部・放射線科学分野
研究分担者：佐藤克也 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科運動障害リハビリテーション
分野（神経内科学）
研究分担者：太組一朗 聖マリアンナ医科大学・脳神経外科学
研究分担者：佐々木秀直 北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野・神経内科学
研究分担者：青木正志 東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座・神経内科学
研究分担者：小野寺理 新潟大学脳研究所・神経内科学
研究分担者：田中章景 横浜市立大学大学院医学研究科・神経内科学・脳卒中医学
研究分担者：道勇 学 愛知医科大学・神経内科学
研究分担者：望月秀樹 大阪大学大学院医学系研究科・神経内科学
研究分担者：阿部康二 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・脳神経内科学
研究分担者：村井弘之 国際医療福祉大学医学部神経内科学
研究分担者：松下拓也 九州大学病院・神経内科
研究協力者：黒岩義之 財務省診療所
研究分担者：三條伸夫 東京医科歯科大学・脳神経病態学
研究分担者：塚本 忠 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター病院・
脳神経内科
研究協力者：田村智英子 FMC 東京クリニック 医療情報・遺伝子カウンセリング部
研究協力者：高橋良輔 京都大学大学院医学研究科 臨床神経学

研究要旨

クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) に代表されるヒトプリオン病において、プリオン蛋白 (PrP) 遺伝子の多型は疾患感受性や病像に関連している。本邦のプリオン病の PrP 遺伝子のコドン 129 多型の 90% は Methionine/Methionine である。本研究ではコドン 129 多型がプリオン病の発症に及ぼす影響を検証するため、サーベイランスのデータベースを用いた症例対照研究を行った。ロジスティック回帰分析の結果、コドン 129 多型が Methionine/Methionine であることは孤発性 CJD ではリスクとして作用し (2.42、1.54–3.79)、遺伝性プリオン病 (遺伝性 CJD とゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病) では予防的に作用した (0.36、0.25–0.53)。(括弧内はオッズ比、95%信頼区間)

A. 研究目的

クロイツフェルト・ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob Disease、CJD) に代表されるヒトプリオン病は感染性プリオンによる感染性で致死的な神経変性疾患の一群である。ヒトプリオン病は、特発性の孤発性 CJD (sporadic CJD、sCJD)、遺伝性の遺伝性 CJD (genetic CJD、gCJD)、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病 (Gerstman-Sträussler-Scheinker、GSS)、致死性家族性不眠症 (Fatal Familial Insomnia、FFI)、獲得性の医原性 CJD (硬膜移植、下垂体製剤、角膜移植、脳深部電極、脳外科手術などによる)、変異型 CJD (variant CJD、vCJD) に大別される。¹⁾

プリオン蛋白 (PrP) 遺伝子は第 20 染色体上にあり、コドン 129 とコドン 219 の多型が存在する。孤発性 CJD ではプリオン蛋白遺伝子のコドン 129 多型 (Methionine/Methionine、Methionine/Valine、Valine/Valine) とプロテアーゼ抵抗性 PrP のウエスタンブロット解析の結果 (1 型、2 型) の組み合わせにより 6 型に分類され、病像と相関している。本邦のプリオン病ではコドン 129 多型は 90% 以上が Methionine/Methionine である。¹⁾ コドン 129 多型はプリオン病の疾患感受性とも関連していることが知られているが、本邦のプリオン病においてコドン 129 の多型がプリオン病の発

症に及ぼす具体的な影響は明らかになっていない。

本研究では CJD サーベイランスのデータベースを用いた症例対照研究を行い、PrP のコドン 129 多型が本邦のプリオン病の発症に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

(研究の概要と対象)

本研究は CJD サーベイランス委員会のデータベースを用いた症例対照研究である。CJD サーベイランス委員会でプリオン病として登録された患者を症例とし、プリオン病を否定された患者を対照とした。

1999 年 4 月から 2018 年 7 月までの期間に得られた 6763 例 (プリオン病以外の神経疾患や重複して報告された例も含まれる)のうち、PrP 遺伝子検査が施行されコドン 129 多型が判明している 3109 例を解析対象とした。対象症例の内、プリオン病(症例)は 2402 例、プリオン病否定例(対照)は 707 例だった。

本邦のプリオン病の 90% は PrP 遺伝子のコドン 129 多型は Methionine/Methionine である。本研究ではコドン 129 の多型が Methionine/Methionine であることがプリオン病の発症に及ぼす影響を検証することにした。コドン 129 が Methionine/Methionine で

ある群を暴露群、Methionine/Valine、Valine/Valine である群を非暴露群とした。

(CJD サーベイランス)

「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」が組織した「CJD サーベイランス委員会」により、1999年4月以降、プリオン病の全国サーベイランスが実施されている。

このサーベイランスでは全国を 10 のブロックに分け、その各々に CJD サーベイランス委員(神経内科や精神科の専門医)を配置し、各都道府県の CJD 担当専門医(神経難病専門医)からの協力を得て、全例訪問調査による詳細な情報収集を行っている。

サーベイランスの情報源は次の 3 つである。

(1)特定疾患治療研究事業に基づく臨床調査個人票、(2)感染症法に基づく届け出(5類感染症)、(3)東北大学に寄せられるプリオン蛋白遺伝子検索および長崎大学に寄せられる髄液検査の依頼に基づく情報提供。これら情報源を元に、全ての調査は患者もしくは家族の同意が得られた場合にのみ実施している。

収集されたすべての情報は CJD サーベイランス委員会(年 2 回実施)で 1 症例ずつ検討し、プリオン病と診断された症例がデータベースに登録される。プリオン病が否定された症例も診断が確定するまで議論している。診断に必要な患者情報が不足している場合は、判断は保留とし追加情報を収集してから、改めて検討している。

(統計解析)

ロジスティック回帰分析を用いて、コドン 129 多型が Methionine/Methionine ではない群を基準としてプリオン病の発症に対するオッズ比(OR)と 95%信頼区間を算出した。まず単変量ロジスティック回帰分析で OR を計

算した。続いて、性、年齢を共変量として投入し、多変量ロジスティック回帰分析で OR を計算した。

解析はプリオン病全体、sCJD、gCJD、GSS、遺伝性プリオン病(gCJD と GSS)の群ごとに行った。病型ごとの解析では、診断の確実度が確実、ほぼ確実の例について解析した。

統計解析には IBM SPSS Statistics version 25 を用いた。

(倫理面への配慮)

対象者の個人情報(生年月日、性別、氏名(イニシアルのみ)、住所(都道府県のみ))のみを収集しており、個人を特定できる情報の収集は行っていない。

CJD サーベイランスの実施は、すでに金沢大学および国立精神・神経医療研究センターの倫理審査委員会承認されている。

C. 研究結果

プリオン病 2402 例の内、2207 例(91.9%)でコドン 129 多型は Methionine/Methionine だった。病型別では、sCJD は 1674 例、gCJD は 533 例、GSS は 118 例だった。コドン 129 多型が Methionine/Methionine だったのはそれぞれ、1596 例(95.3%)、440 例(82.6%)、96 例(81.4%)だった。対照群では 707 例の内、660 例(93.4%)が Methionine/Methionine だった。(表 1)

ロジスティック回帰分析の結果を表 2 に示す。単変量ロジスティック回帰分析の結果(OR、95%信頼区間)、プリオン病の発症に対するコドン 129 多型が Methionine/Methionine であることの OR はプリオン病全体では 0.80 (0.60–1.10)、sCJD では 2.27 (1.49–3.46)、gCJD では 0.34 (0.23–0.49)、GSS では 0.31 (0.18–0.54)、遺伝性プリオン病(gCJD と GSS)では 0.33 (0.23–0.48)だった。

性と年齢で調整した多変量ロジスティック回帰分析の結果は、プリオン病全体では 0.85

(0.60–1.21) sCJD では 2.42(1.54–3.79) gCJD では 0.45(0.30–0.68) GSS では 0.27(0.15–0.48) 遺伝性プリオン病では 0.36(0.25–0.53) だった。

D. 考察

本研究の結果では PrP 遺伝子のコドン 129 多型が Methionine/Methionine であることは、プリオン病の発症に関して、プリオン病全体では統計学的に有意な関連は認めなかった。しかし病型ごとの観察では、いずれの病型においても統計学的に有意な関連を認めた。コドン 129 多型が Methionine/Methionine であることは sCJD ではリスクとして作用し、gCJD と GSS では予防的に作用していた。gCJD と GSS については、遺伝性プリオン病として一括した場合においても同様の結果だった。

一般的には CJD の罹患率は 100 万人に 1 人とされているが、本邦のサーベイランスの結果では CJD の罹患率は年々上昇しており、2015 年の結果では 100 万人に 1.8 人であった。また 2017 年の人口動態調査に報告されたクロイツフェルト・ヤコブ病 (ICD-10 の A81.0) の死亡者数 (291 人)³⁾から計算した罹患率は 100 万人あたり 2.3 人であり、いずれにしても従来報告されていた罹患率を上回っている。本邦におけるプリオン病の罹患率の上昇は、プリオン病患者が真に増加しているのではなく、プリオン病の認知度が向上したことによる要因が大きいと考えられる。しかし本邦では欧米に比して PrP 遺伝子の多型に占める Methionine/Methionine の割合が高い。本研究では本邦のプリオン病の大半を占める sCJD においてコドン 129 多型が Methionine/Methionine であることが発症のリスクとして作用しており、このことが本邦におけるプリオン病の高い罹患率に寄与して

いる可能性がある。

本研究の強みは第一に充実したサーベイランス体制により収集された悉皆性の高いデータを用いている点である。サーベイランス結果と人口動態調査に報告された CJD による死亡数³⁾を照合すると、本サーベイランスは本邦の CJD のほとんどを補足していると推測される。第二に特定の医療機関を対象とせず、全国の医療機関から患者情報を収集している点である。このため、本サーベイランスは対象とした医療機関の特性による選択バイアスの少ないデータを収集できていると考えられる。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に本邦のプリオン病は剖検率が約 14%と低いため、確実例が少ないことである。CJD サーベイランス委員会では収集された患者情報を複数の分野の専門家が同一の診断基準に基づいて議論し、診断を確定している。患者情報が不足している場合は診断を保留し、追加情報を収集している。この方法により、診断については妥当性が保証されていると考えている。第二に対照患者が健常者ではなく、当初はプリオン病を疑われていた患者であることである。しかし、前述したように CJD サーベイランス委員会ではプリオン病否定例に関する十分な情報を収集した上で、診断が確定するまで議論しており、対照にプリオン病が混在している可能性は低い。また PrP 遺伝子の多型がプリオン病以外の疾患の発症に影響しているとは考えにくいいため、対照と見なしてよいと考えている。

E. 結論

PrP 遺伝子のコドン 129 多型が Methionine/Methionine であることは、プリオン病の発症について sCJD ではリスクとして作用し、遺伝性プリオン病 (gCJD と GSS) では予防的に作用する。

【参考文献】

- 1) プリオン病診療ガイドライン.2017
 URL:http://prion.umin.jp/guideline/guideline_2017.pdf
- 2) Nakamura Y,Ae R,Takumi I,et al.
 Descriptive epidemiology of prion disease in Japan : 1999-2012.J Epidemiol.2015 ; 25 : 8-14.
- 3) 人口動態調査.2017年
 URL:https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1.html.

F.健康危険情報

特記事項なし

G.研究発表

- 1.論文発表
なし
- 2.学会発表
なし

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

【表 1】プリオン病患者と対照患者の基本的特徴

	症例								対照 (N = 707)	
	全体 (N = 2,402)		sCJD (N = 1,674)		gCJD (N = 533)		GSS (N = 118)			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
性										
男	1,049	(43.7)	736	(44.0)	218	(40.9)	59	(50.0)	366	(51.8)
女	1,353	(56.3)	938	(56.0)	315	(59.1)	59	(50.0)	341	(48.2)
発病時年齢(歳)										
平均 ± 標準偏差	68.8 ± 11.0		68.9 ± 9.7		73 ± 11.0		55.7 ± 10.1		61.7 ± 14.9	
最大	93		91		93		75		96	
最小	22		22		26		22		4	
診断の確実度										
確実	355	(14.8)	241	(14.4)	65	(12.2)	9	(7.6)	-	(-)
ほぼ確実	1,807	(75.2)	1,204	(71.9)	467	(87.6)	109	(92.4)	-	(-)
疑い	240	(10.0)	229	(13.7)	1	(0.2)	0	(0.0)	-	(-)
コドン129多型										
Methionine/Methionine	2,207	(91.9)	1,596	(95.3)	440	(82.6)	96	(81.4)	660	(93.4)
Methionine/Valine	185	(7.7)	68	(4.1)	93	(17.4)	22	(18.6)	49	(6.5)
Valine/Valine	10	(0.4)	10	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

CJD：クロイツフェルト・ヤコブ病、sCJD：孤発性 CJD、gCJD：遺伝性 CJD、GSS：ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病。

【表 2】プリオン病の発症に対するプリオン蛋白遺伝子のコドン 129 多型が Methionine/Methionine

であることのオッズ比：ロジスティック回帰分析

	プリオン蛋白遺伝子のコドン129多型				単変量ロジスティック回帰分析		多変量ロジスティック回帰分析*	
	Met/Met		Met/Met 以外		オッズ比	95%信頼区間	オッズ比	95%信頼区間
	n	%	n	%				
全てのプリオン病†	2,207	(91.9)	195	(8.1)	0.80	(0.60 ~ 1.10)	0.85	(0.60 ~ 1.21)
sCJD‡	1,401	(97.0)	44	(3.0)	2.27	(1.49 ~ 3.46)	2.42	(1.54 ~ 3.79)
gCJD	440	(82.6)	93	(17.4)	0.34	(0.23 ~ 0.49)	0.45	(0.30 ~ 0.68)
GSS	96	(81.4)	22	(18.6)	0.31	(0.18 ~ 0.54)	0.27	(0.15 ~ 0.48)
遺伝性プリオン病(gCJD+GSS)	536	(82.3)	115	(17.7)	0.33	(0.23 ~ 0.48)	0.36	(0.25 ~ 0.53)
対照	660	(93.4)	47	(6.6)				

CJD：クロイツフェルト・ヤコブ病、sCJD：孤発性 CJD、gCJD：遺伝性 CJD、GSS：ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病、Met：Methionine、Val：Valine。

*性、年齢で調整

†疑い例を除く。

‡硬膜移植歴のある CJD、変異型 CJD、致死性家族性不眠症、未分類の CJD を含む。