

厚生労働科学研究費補助金 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	埼玉医科大学医学部（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：井上拓也	公益財団法人脳血管研究所美原記念病院
研究協力者：布施 葵	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：高橋陽子	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：金井光康	公益財団法人脳血管研究所美原記念病院
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系研究科

**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病理解剖（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、令和元年度も継続した。令和元年度 9 例のプリオン病の病理解剖を行い、凍結脳組織を含めたプリオン病のリソースは 67 例となった。リソースにより、3 編の英文論文を報告した。本研究はブレインバンクを基盤とし、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）、今後も永続性をもって継続できる。それにより「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」への貢献が継続できた。

### 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、永続性をもって行うことを目的とする。

### 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は昨年度とかわりはない。

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

### リソース構築における成果

- ◆凍結脳組織を含めたプリオン病のリソースは 67 例となった。
- ◆令和元年度は 9 例のプリオン病の病理解剖を行った。
- ◆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) をルーチンで行うことを継続し、病理標本の質的な面も安定して準備できるようになった。
- ◆病理解剖を行った症例は、分子生物学的検索を東北大学 (北本博士) で継続した。
- ◆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。
- ◆ご遺体の搬送による病理解剖は、静岡、茨城からの依頼も増加し、すでに、今後、搬送を行って病理解剖を担当することが決定した施設もある。
- ◆昨年度報告した、網膜の採取もほぼ全例で施行できるようになった。

### リソースの活用

リソースの提供により、3 編の英文論文と学会発表がなされた (論文発表 1~3)。

### プリオン病の理解のための啓発活動

- ◆医師への啓発活動として、以下の教育講演において、1 はプリオン病に関して、2-4 は神経病理学全般の解説の中で、プリオン病について解説を行った。
  1. プリオン病について及び 4 例の臨床病理カンファレンス。第 150 回常陸神経懇話会。2019 年 5 月 27 日。独立行政法人国立病院機構水戸医療センター。対象：医師。
  2. 神経疾患の症状・画像と病理。独立行政法人国立病院機構：令和元年度良質な医師を育てる研修「神経・筋 (神経難病) 診療中級研修」。2019 年 9 月 27 日。独立行政法人国立病院機構静岡医療センター。対象：後期研修医など。
  3. 病理解剖からみた神経病理 脳神経内科医の立場から。第 84 回日本病理学会関東支部学術集会。2019 年 9 月 14 日。杏林大学医学部。対象：病理医。
  4. 認知症の基礎と病理。第 38 回日本認知症

学会学術集会。2019 年 11 月 8 日。対象：医師 (認知症専門医受験前)。

## D. 考察

最終年度に関しても、順調にプリオン病の病理解剖を継続することで、目的であるリソース構築を継続できた。また、病理診断の体制などが構築したことから、安定した病理診断が可能となった。

プリオン病の病理解剖には、依然として医師の抵抗感が存在し、多くの施設における解剖体制は進んでいない。この点に関しては、引き続き病理医に対して、理解を求めていく必要があり、本年度は、病理学会で解説をする機会があったことは、本研究班の目的に貢献できた。

同時に、若手医師や専門医取得前の医師にも、プリオン病の病理解剖の重要性を啓発することで、よりひろくプリオン病に対する理解を広めるきっかけになったと考えられる。

医師だけではなく、様々な医療職種に対して、適切な内容での啓発活動を継続することも重要であると考えられた。

リソースの活用として、クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) における新規知見を得ることができた (論文発表 1)。さらに、群馬県の地域における一般病院で診療が継続され、当初は専門機関においても、アルツハイマー病も疑われた症例が、主治医とご家族の希望から、ご遺体を搬送して病理解剖を行い、病理学的、生化学的に頻度の少ないタイプの CJD であることがわかり、さらに主治医により日本医師会の英文雑誌に原著して報告され (論文発表 2)、よりひろく神経疾患を専門としない医師へ、認知症疾患の病理解剖の重要性を示すことができたことも、今後、同様の事例を積み重ねることで、本疾患への理解が深まるものと考えられる。

## E. 結論

最終年度も、プリオン病の病理解剖と、リソース構築が継続し、永続性も担保できてきた。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。

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、最終年度も引き続き貢献できたものである。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kobayashi A, Iwasaki Y, Takao M, Saito Y, Iwaki T, Qi Z, Torimoto R, Shimazaki T, Munesue Y, Isoda N, Sawa H, Aoshima K, Kimura T, Kondo H, Mohri S, Kitamoto T. A novel combination of prion strain co-occurrence in patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Am J Pathol* 189:1276-1283, 2019.
- 2) Satoh K, Fuse T, Nonaka T, Dong T, Takao M, Nakagaki T, Ishibashi D, Taguchi Y, Mihara B, Iwasaki Y, Yoshida M, Nishida N. Postmortem quantitative analysis of prion seeding activity in the digestive system. *Molecules* 24:4601, 2019.
- 3) Tanaka Y, Ikeda M, Mihara B, Ikeda Y, Sato K, Kitamoto T, Takao M. Importance of neuropathological diagnosis of dementia patients in family practice. *JMA Journal* 2:148-154, 2019.

## 2. 学会発表

- 1) Takao M, Honda K, Koide M, Arai K, Mihara B, Kitamoto T. Prion disease associated with a novel 96bp insertional mutation in the octapeptide repeat region. The 95th Annual Meeting, Atlanta, June 6-9, 2019.
- 2) 本田和弘, 高尾昌樹, 小出瑞穂, 荒木信之, 武田貴裕, 磯瀬沙希里, 伊藤喜美子, 新井公人. 新規のプリオン遺伝子 96 塩基挿入変異クロイツフェルト・ヤコブ病の 1 例. 日本内科学会第 651 回関東地方会, 東京, 6.8, 2019.

## 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

