

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

FFI 症例で検出した新しいプリオンは、孤発症例でも認められる。

研究分担者：北本哲之 東北大学大学院医学系研究科
 研究協力者：毛利資郎 東北大学大学院医学系研究科
 研究協力者：竹内敦子 東北大学大学院医学系研究科

研究要旨 従来大脳皮質で典型的な spongiform changes を示し、免疫染色でシナプス型の沈着を示すのは、MM1/MV1 をはじめとする M1 プリオンと信じていたが、今回同様の病理所見でタイプ 2 のプリオンが存在することを明らかとした。従来、タイプ 2 の皮質型は、大きな vacuolations を示し免疫染色で Perivacuolar deposits を示す MM2C とのみ考えていたが、典型的な spongiform changes を示す MM2C も存在する。現時点で MM2C (lv: large vacuole)、MM2C (sv: small vacuole) と区別した分類法を提唱するが、将来的には個々のプリオンの感染性が同じなのか、異なるのかを詳細に検討すべきである。

A. 研究目的

本研究のきっかけは、FFI らしくない症例の感染実験である。FFI の親子例で、典型的な FFI の子供と、海綿状脳症が主な病理像の非典型例の母親の感染実験をすると全く異なる感染性が示された。子供は Ki-ChM への感染実験に成功し、Ki-bank vole には感染が成立せず、母親の方は、全くその逆で Ki-bank vole にのみ感染が成立したのである。そこで、これらの感染性の違いが視床型 CJD でも見られるのかを検討した。

B. 研究方法

{材料}

わが国で剖検された視床型 CJD 10 例に関して組織学的検討を加え、そのうち 3 症例の感染実験を行った。

{方法}

感染実験は、ヒト型ノックインマウスである Ki-129Met/Met と Ki-129Val/Val マウスに加えて、Ki-ChM, Ki-bank vole に関しても頭蓋内に症例の脳乳剤を投与した。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析に関しては、所属施設の倫理審査の許可を得て行っている。また動物実験に関しても、感染実験の許可を受けて行っている。

C. 研究結果

感染実験に使用した 3 例は、いずれの症例もヒト型ノックインマウスには感染が成立しなかった。また、視床型 CJD が FFI の孤発性と呼ばれるように、典型的 FFI と同様に全ての症例で Ki-ChM に感染が成立した。詳細は表 1 に示した。(352d) は平均の潜伏期間が 352 日であることを示している。

表 1 の T00/06 症例は、興味あることに Ki-bank vole への感染も認められた。この症例を詳細に検討したところ、ウエスタンブロットでも、非典型例の FFI と同様に PrP^{res} の量が

多く、また組織学的にも spongiform changes が中等度に認められた。つまり、T00/06 症例は、典型的な視床型 CJD の病変である視床変性と下オリブ核の変性に加えて、大脳皮質病変も強いことが明らかとなった。

また、感染実験は未施行であるが、視床型 CJD 10 例のうち、2 例で大脳皮質に広範な spongiform changes を認め、その 2 例に関しては明らかに PrP^{res} の量も多いことが判明した。

D. 考察

従来、視床型 CJD と診断された症例の中にも、FFI の非典型例で検出された新しいプリオンをもつ症例が存在することが明らかとなった。今後は、この新しいプリオンが視床型 CJD 以外に

も検出できるかを検討する必要がある。

E. 結論

タイプ2の分子量を示し、大脳皮質に典型的な海綿状脳症を引き起こす新しいプリオンが存在することを世界で初めて証明した。

[参考文献]

1) Takeuchi A, Mohri S, Kai H, Tamaoka A, Kobayashi A, Mizusawa H, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Murayama S, Kuroda S, Morita M, Parchi P and Kitamoto T. Two distinct prions in fatal familial insomnia and its sporadic form. *Brain Commun*, in press.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Akagi A, Iwasaki Y, Hashimoto R, Aiba I, Inukai A, Mimuro M, Riku Y, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. A case of M232R genetic Creutzfeldt-Jakob disease with Lewy bodies. *J Neurol Sci* 409:116605, 2020.
- 2) Matsuura Y, Ishikawa Y, Murayama Y, Yokoyama T, Somerville RA, Kitamoto T, Mohri S. Eliminating transmissibility of bovine spongiform encephalopathy by dry-heat treatment. *J Gen Virol* 101:136-142, 2020.
- 3) Ikeda T, Iwasaki Y, Sakurai K, Akagi A, Riku Y, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Matsukawa N, Yoshida M. Correlating diffusion-weighted MRI intensity with type 2 pathology in mixed MM-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 408:116515, 2020.
- 4) Iwasaki Y, Hiraga K, Ito S, Ando T, Akagi A, Riku Y, Mimuro M, Miyahara H, Kobayashi A, Kitamoto T, Yoshida M. Autopsy case of MV2K-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with spongiform changes of the cerebral cortex. *Neuropathology* 39:452-460, 2019.
- 5) Minikel EV, Vallabh SM, Orseth MC, Brandel JP, Haik S, Laplanche JL, Zerr I,

Parchi P, Capellari S, Safar J, Kenny J, Fong JC, Takada LT, Ponto C, Hermann P, Knipper T, Stehmann C, Kitamoto T, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Collins SJ, Chiesa R, Roiter I, de Pedro-Cuesta J, Calero M, Geschwind MD, Yamada M, Nakamura Y, Mead S. Age at onset in genetic prion disease and the design of preventive clinical trials. *Neurology* 93:e125-e134, 2019.

- 6) Hayashi Y, Iwasaki Y, Waza M, Shibata H, Akagi A, Kimura A, Inuzuka T, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Shimohata T. Clinicopathological findings of an MM2-cortical-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patient with cortical blindness during a course of glaucoma and age-related macular degeneration. *Prion* 13:124-131, 2019.
- 7) Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kobayashi A, Kitamoto T, Yoshida M. Autopsied case of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease classified as MM1+2C-type. *Neuropathology* 39:240-247, 2019.
- 8) Rossi M, Kai H, Baiardi S, Bartoletti-Stella A, Carlà B, Zenesini C, Capellari S, Kitamoto T, Parchi P. The characterization of AD/PART co-pathology in CJD suggests independent pathogenic mechanisms and no cross-seeding between misfolded A β and prion proteins. *Acta Neuropathol Commun* 7:53, 2019.
- 9) 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.
- 10) Kobayashi A, Qi Z, Shimazaki T, Munesue Y, Miyamoto T, Isoda N, Sawa H, Aoshima K, Kimura T, Mohri S, Kitamoto T, Yamashita T, Miyoshi I. Ganglioside synthase knockout reduces prion disease incubation time in mouse models. *Am J Pathol* 189:677-686, 2019.

2. 学会発表

なし

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

【表 1】

	Ki-ChM	Ki-Bank vole
H-91	4/6 (352d)	0/7
I-110	3/6 (393d)	0/4
T00/06	5/6 (536d)	2/6(698d)

