

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 総合研究報告書

## 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継続した。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、5 編の英文論文を報告した。3 年の期間で、平成 29 年度 5 例、平成 30 年度 5 例、令和元年度 9 例のプリオン病の病理解剖を行った。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」への貢献も継続できた。

### 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した。

### 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も継続した。

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。

## C. 研究結果

### リソース構築における成果

- ◆ 3年間の研究終了時点で、凍結脳組織を含むプリオン病のリソースは67例となった。
- ◆ 研究班3年の期間で、平成29年度5例、平成30年度5例、平成31年度（10月18日時点）9例のプリオン病の病理解剖を行った。他院での解剖例の診断支援をした。
- ◆ 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)をルーチンで行い、病理標本の質的面も安定した。
- ◆ 分子生物学的検索を東北大学（北本博士）で行い、病型を確認した。
- ◆ 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た。今後、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した。

### リソースの活用

リソースの提供により、5編の英文論文と学会発表がなされた（論文発表1～5）。

### プリオン病の理解のための啓発活動

- ◆ 平成30年度に施行した、医師を除く多職種に対するプリオン病の教育講演の内容に対する自由記載のアンケートをテキストマイニングの手法（KH Coder、樋口耕一）を用いて解析した。プリオン病は感染するといった漠然としたとらえ方をされていることが多いことがわかるが、同時に、病理解剖の重要性への理解も深まった。職種による捉えかたの違いも明らかである。
- ◆ 医師、看護師、介護者等への啓発活動として、以下の発表を行った。
  1. 「プリオン病について」第14回埼玉県難病医療連絡協議会。2018年10月23日。埼玉県医師会。対象：看護師、介護支援専門員、医師。
  2. 「プリオン病に関して」2018年11月19日。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。
  3. 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。

4. 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。
5. 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。
6. 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

3年間で、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、引き続き病理医に対して、理解を求めていく必要がある。また、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も、論文発表をふまえ、順調の活用できているものと考えられる。

## E. 結論

3年間の期間で、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) Lionnet A, Leclair-Visonneau L, Neunlist M, Murayama S, Takao M, Adler CH, Derkinderen P, Beach TG. Does Parkinson's disease start in the gut? *Acta Neuropathol.*135:1-12, 2018.
  - 2) Takao M, Kimura H, Kitamoto T, Mihara B. PrP<sup>res</sup> deposition in the retina is a common finding of sporadic, familial and iatrogenic Creutzfeldt-Jakob diseases (CJD). *Acta Neuropathol Commun* 6:78, 2018.
  - 3) Kobayashi A, Iwasaki Y, Takao M, Saito Y, Iwaki T, Qi Z, Torimoto R, Shimazaki T, Munosue 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.
  - 4) 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.
  - 5) 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) Takao M, Kimura H, Kitamoto T, Mihara B. PrP<sup>res</sup> 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.
  - 4) 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.
  - 5) 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.

## 2. 学会発表

- 1) 高尾昌樹. プリオン病. 第 58 回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京, 6.1-3. 2017.
- 2) Takao M, Kimura H, Mihara B, Kanda T, Yoshizawa K, Koide M, Arai K, Arai Y,

## 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

