

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

研究課題：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

クロイツフェルトヤコブ病 MV 2K+Cの臨床病理学的研究

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

研究要旨

孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病（sporadic Creutzfeldt-Jakob disease; sCJD）は、プリオン蛋白（PrP）遺伝子のcodon129多型と抗PrP抗体免疫ブロットパターンの組み合わせで6つのサブタイプに分類される。ParchiらはMV2型を神経病理学的にMV2C（皮質病変主体）、MV2K（小脳にKuru斑を示す）、MV2K+C（両者の特徴を有する）に分類した。今回sCJD MV2 K+Cの一部検例の臨床・画像・病理学的特徴を報告した。大脳皮質で多彩な3F4陽性所見を示したことが特徴的であった。既報告と併せ、基底核・視床に強い病変はMV2K+C型に共通した特徴であり、頭部MRI DWIの画像変化として本例において特徴的所見であり、診断に役立つ可能性がある。

A. 研究目的

孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病（sporadic Creutzfeldt-Jakob disease; sCJD）は、プリオン蛋白（PrP）遺伝子のcodon129多型と抗PrP抗体免疫ブロットパターンの組み合わせで6つのサブタイプに分類される。ParchiらはMV2型を神経病理学的にMV2C（皮質病変主体）、MV2K（小脳にKuru斑を示す）、MV2K+C（両者の特徴を有する）に分類した。今回MV2 K+C症例を経験し、臨床・画像・病理連関において、今後の臨床病理学的鑑別上有用と思われる所見を認めたので報告する。

B. 研究方法

【症例】死亡時47歳男性。X年10月（46歳時）より仕事でのミスが増加し、12

月より歩行時ふらつきを自覚した。X+1年1月近医受診、両側注視方向性眼振と四肢失調、ミオクローヌスを認め、HD S-R 23/30、MMSE 26/30であった。頭部MRI拡散強調画像で両側尾状核・被殻・視床・右前頭葉皮質の一部に高信号域を、脳波では全般性徐波を認めたが、周期性同期性放電はなかった。髄液検査で総タウ・14-3-3蛋白、RT-QUICK陽性で、CJDと診断された。5月ごろより歩行不能となり、7月には会話不能となった。経口摂取不能となり10月死亡された（全経過12ヵ月）。高齢者ブレインバンク生前献脳同意登録を介護者から得ており、死亡先病院より搬送し、剖検を行った。

【神経病理検索法】脳のみを開頭剖検を行い、前頭極と小脳を凍結後、東北大学

北本博士にその一部を搬送した。また当施設プリオン病バックアップバンクに上記凍結組織の残に加え、側頭極、後頭極を凍結保存した。脳は中性ホルマリンに1週間固定後、修正高齢者ブレインバンクプロトコールに従いブレインキャッシング、切り出しを行い、99%ギ酸1時間処理後、パラフィン包埋し、標本を作製した。

(倫理面への配慮)

高齢者ブレインバンク、生前献脳同意システム、CJDサーベイランス病理コア活動ともに、東京都健康長寿医療センター倫理委員会承認済みである。

C. 研究結果

【神経病理所見】脳重1312 g。肉眼的に尾状核・被殻の萎縮を認めた。大脳皮質・白質に明らかな萎縮を認めなかった。組織学的には大脳皮質で皮髄境界を中心とした海綿状変化を認め、神経細胞脱落とグリオシスを伴った。小脳Purkinje細胞層・顆粒細胞層にKuru斑を散見した。尾状核・被殻・視床では神経細胞脱落を伴う著明なグリオシスを認めた。抗PrP抗体(3F4)免疫染色で、大脳皮質皮髄境界を中心にsynaptic patternの陽性所見を認め、perivacuolar・perineuronal・plaque-typeの陽性所見を伴った。基底核・視床ではsynaptic patternの陽性所見にplaque-typeの陽性所見を伴っていた。小脳ではPurkinje細胞層・歯状核にsynaptic patternの陽性所見を認め、顆粒細胞層にplaque-typeの陽性所見を認めた。分子病理学的にcod

on129はMet/Val多型、Western blotではtype2を示した。神経病理学にMV2K+Cと診断した。

D. 考察

MV2型はプリオン病診療ガイドライン2017ではによれば本邦では1.3%と稀で、進行性認知症と失調を長期経過で呈するとされ、本症例の臨床経過と一致した。神経病理学的には小脳のKuru斑が特徴で、皮質深層の海綿状変化を伴うとされており、本症例の神経病理所見と一致した。大脳皮質で多彩な3F4陽性所見を示したことが特徴的であった。既報告と併せ、基底核・視床に強い病変はMV2K+C型に共通した特徴であり、頭部MRIの画像変化として、大脳皮質・基底核に加え、視床病変を認める点と一致し、診断に役立つ可能性がある。

E. 結論

sCJD MV2 K+Cの一剖検例の臨床・画像・病理学的特徴を報告した。これまでの典型的所見に加え、特徴的と考えられる所見を追加した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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, 11,

Kitamoto T: Two distinct prions
in fatal familial insomnia and
its sporadic form. Brain Com i
n press

2. 学会発表

- 1) 村山繁雄：PARTとSNAPの最新知
見 老化に伴うTDP43蛋白蓄積症.
Dementia Japan 2019; 33: 496.

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

