

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

サーベイランスの遺伝子解析

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

2020 年 10 月 1 日から 2021 年 9 月 30 日までの症例数は、313 例であった。
 変異なしは、233 例、変異ありは 80 例であった。今回の遺伝子結果を加えて E219K 正常多型の
 発病阻止効果を解析した。

A. 研究目的

CJD サーベイランス事業として、我々はプリオン蛋白の遺伝子解析を担当している。遺伝子解析は、単に遺伝性プリオン病の診断だけでなく、プリオン病の臨床経過、検査所見などを比較する際に、同じ遺伝子型で比較することが求められているので、科学的に孤発性 CJD と診断するには無くてはならない情報である。

B. 研究方法

遺伝子解析

患者さんの末梢血液の白血球から genome DNA を抽出し、PRNP 領域を増幅した。プリオン蛋白遺伝子を PCR direct sequence 法にて解析し、変異と正常多型が同時にヘテロで検出された症例では、クローニングにてどのアレルに変異が存在するのかを同定した。

（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。

C. 研究結果

遺伝子解析については以下の結果となった。

プリオン蛋白遺伝子変異なし 233 例
 129M/M, 219E/E 207 例
 129M/V, 219E/E 16 例
 129V/V, 219E/E 2 例
 129M/M, 219E/K 6 例
 129M/M, 219K/K 1 例
 24bp deletion 1 例
 プリオン蛋白遺伝子変異あり 80 例
 P102L 6 例
 D178N 1 例
 V180I 54 例（129M/V は 13 例）
 E200K 8 例（219E/K 1 例）

V180I, M232R 1 例

M232R 9 例

E200K, M232R 1 例

D. 考察

サーベイランスの遺伝子解析に関しては、E219K 正常多型が孤発性 CJD だけでなく、V180I 変異や M232R 変異といった浸透率の低い変異だけでなく P102L という浸透率ほぼ 100%の変異でもその発病阻止に働くことが明らかになりつつある。しかし、今回の報告でも 1 症例あったように、E200K の変異症例で E219K が発病阻止には効果がないという結果が得られつつある。この事実は、E219K の発病阻止に働くメカニズムを考えるうえで重要な疫学結果であると考えられる。例えば、1 つの仮説としてプリオン蛋白の異常化には homodimer となる必要があると仮定すると、E219K のヘテロの症例では、グルタミン酸というマイナスチャージとリジンというプラスチャージによって起こるイオン結合によって必然的に heterodimer となってしまう、異常化を阻止するという可能性である。一方、E200K の患者で、E219K が存在するときには 200K+219E-分子がヘリックス C の両端に存在することで homodimer という形が成立し、219K と 219E のイオン結合による heterodimer 形成以外にも homodimer 化が可能であるという点で抑制効果が認められないという仮説が考えられる。このマイナスチャージからプラスチャージへのアミノ酸変化は、現時点で我が国に存在する V180I 変異、M232R 変異、P102L 変異では認められず、唯一世界的には E196K 変異があるが、頻度は少なくコドン 196 はヘリックス C には存在しないのでわが国で検討することは困難である。

E. 結論

E219K の正常多型は、孤発性プリオン病だけでなく、遺伝性プリオン病でも発病阻止効果が認められる正常多型であるが、わが国のサーベイランスの結果 E200K 変異に関しては、発病阻止効果がないことが明らかとなった。これは、E219K の発病阻止機構を解明する上で大きな手掛かりとなる結果である。

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Zhang W, Xiao X, Ding M, Yuan J, Foutz A, Moudjou M, Kitamoto T, Langeveld JPM, Cui L, Zou WQ. Further Characterization of Glycoform-Selective Prions of Variably Protease-Sensitive Prionopathy. Pathogens. 2021 Apr 23;10(5):513. doi: 10.3390/pathogens10050513. PMID: 33922765 Free PMC article.
- 2) Kobayashi A, Munesue Y, Shimazaki T, Aoshima K, Kimura T, Mohri S, Kitamoto T. Potential for transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease through peripheral routes. Lab Invest. 2021 Oct;101(10):1327-1330. doi: 10.1038/s41374-021-00641-2. Epub 2021 Jul 12. PMID : 34253850.
- 3) Matsuzono K, Kim Y, Honda H, Anan Y, Hashimoto Y, Sano I, Iwaki T, Kitamoto T, Fujimoto S. Optic nerve atrophy and visual disturbance following PRNP Y162X truncation mutation. J Neurol Sci. 2021 Sep 15;428: 117614. doi: 10.1016/j.jns.2021.117614. Epub 2021 Aug 12. PMID : 34403953.
- 4) Cali I, Espinosa JC, Nemani SK, Marin-Moreno A, Camacho MV, Aslam R, Kitamoto T, Appleby BS, Torres JM, Gambetti P. Two distinct conformers of PrP^D type 1 of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with codon 129VV genotype faithfully propagate in vivo. Acta Neuropathol Commun. 2021 Mar 25;9(1):55.

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