

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

古典的クロイツフェルトヤコブ病長期生存例に認められたI型プリオン蛋白凝集塊

研究分担者：村山繁雄 東京都健康長寿医療センター

研究要旨

古典的クロイツフェルトヤコブ病（CJD）（プリオン遺伝子 129 番多型メチオニン・メチオニン、凍結脳 Western blot type 1: type I MM）症例で、人工呼吸器装着により 7 年間生存した例を、介護者同意により、生前献脳同意登録による搬送剖検のシステムで、伊勢崎市より健康長寿医療センターに搬送し剖検を得た。最長期間生存例であるが、病変分布は type 1 MM CJD の高度の病変例と結論できる。それに加え、抗プリオン抗体（3F4）免疫染色により、径 20 μ までの多数の凝集塊を認めた。PAS、Congo 赤染色陰性で、電顕的にもクル斑と明らかに異なる構造であった。同様の構造はこれまで 1 年半以上の経過を持った少数例で光顕的に記載されている。本邦 CJD は延命阻措置により、長期生存例が一定数存在する。今後注意すべき所見として、欧米と異なる本邦 CJD type 1 MM の特徴として、注目していく必要がある。

A. 研究目的

プリオン病剖検の推進のため、ブレインバンク生前献脳同意と組み合わせ、剖検数の増加に貢献してきた。その一貫として、古典的クロイツフェルトヤコブ病最長生存例の剖検所見を得、病因に関連する新しい所見を得た。

B. 研究方法

ブレインバンク生前献脳同意登録を用いることで、プリオン病剖検数の増加に貢献したが、今年是在宅で長期人工呼吸器に装着した例をこの方法で剖検を得、重要な所見を得た。

（倫理面への配慮）

神経病理学会・生物学的精神医学会合同ブレインバンク倫理指針に従い、死体解剖保存法に準拠して行った。

C. 研究結果

古典的クロイツフェルトヤコブ病（CJD）例で、3ヶ月で無言無動に陥り、配偶者の希望で人工呼吸器を装着し、在宅で7年間生存した症例に、配偶者の同意に基づき、死亡時高齢者ブレインバンクに搬送剖検した。

神経病理学的に、type I MM の特徴を保ちつつ高度の病理所見を認める他に、抗プリオン抗体（3F4）免疫染色陽性で直径 20 μ 程度までの凝集塊のneuropilへの沈着の多発を、脳全体に認めた。PAS、Congo赤染色陰性で、電顕的には線維状集塊よりなり、クル斑とは異なる構造と結論された。この構造を、type 1 prion protei

n aggregateと命名した。

D. 考察

プリオン病の神経病理については、欧米は自然予後に任せるのに対し、本邦では延命措置を取るため、神経病理所見が一致しない。

今回の剖検例は本邦の特徴の極端な一例だが、これまで記載のない所見を得ることができた。本邦特有の所見として、今後注目していく必要がある。

E. 結論

プリオン病長期生存例で、これまで意味付けが明瞭でなかったクル斑と異なる構造を詳細に検討し、type 1 prion aggregateと命名した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanei ZI, Saito Y, Ito S, Matsubara T, Motoda A, Yamazaki M, Sakashita Y, Kawakami I, Ikemura M, Tanaka S, Sengoku R, Arai T, Murayama S. Lewy pathology of the esophagus correlates with the progression of Lewy body disease: a Japanese cohort study of autopsy cases. Acta Neuropathol. 2021; 141: 25-37.

- 2) Shi Y, Zhang W, Yang Y, Murzin A.G, Falcon B, Kotecha A, van Beers M, Tarutani A, Kametani F, Garringer H.J, Vidal R, Hallinan G.I, Lashley T, Saito Y, Murayama S, Yoshida M, Tanaka H, Kakita A, Ikeuchi T, Robinson A.C, Mann DMA, Kovacs G.G, Revesz T, Ghetti B, Hasegawa M, Goedert M, Scheres SHW: Structure-based classification of tauopathies. Nature. 2021.9.29 on line, 598:359-363.
- 3) Sakaue S, Kanai M, Tanigawa Y, Karjalainen J, Kurki M, Koshiba S, Narita A, Konuma T, Yamamoto K, Akiyama M, Ishigaki K, Suzuki A, Suzuki K, Obara W, Yamaji K, Takahashi K, Asai S, Takahashi Y, Suzuki T, Shinozaki N, Yamaguchi H, Minami S, Murayama S, Yoshimori K, Nagayama S, Obata D, Higashiyama M, Masumoto A, Koretsune Y, FinnGen; Kaoru Ito, Terao C, Yamauchi T, Komuro I, Kadowaki T, Tamiya G, Yamamoto M, Nakamura Y, Kubo M, Murakami Y, Yamamoto K, Kamatani Y, A. Palotie, M. A. Rivas, M. J. Daly, Matsuda K, Okada Y. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes. Nat Genet. 2021 Oct; 53(10): 1415-1424.
- 4) 村山 繁雄、松原 知康、齊藤 祐子：【タウオパチーの病態と臨床】タウオパチーと Parkinson 症候群. タウの異常構造の違いによる病態の違い. 脳神経内科. 2021.10; 95 (4): 442-447.

2. 学会発表

- 1) Murayama, S, Saito, Y.: 2022 Annual report of the Japanese Brain Bank Network for Neuroscience Research. 2022 AAIC, 2021.7.28

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