

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

国立精神・神経医療研究センターにおけるプリオン病解明の取り組み

研究分担者：高尾昌樹	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・病院臨床検査部
研究協力者：周藤 豊	松江赤十字病院・脳神経内科
研究協力者：佐野輝典	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・病院臨床検査部
研究協力者：足立 正	鳥取大学医学部附属病院脳神経内科
研究協力者：水谷真志	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・病院臨床検査部
研究協力者：宮地隆史	国立病院機構柳井医療センター・脳神経内科
研究協力者：若林 僚	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・病院臨床検査部
研究協力者：臼倉絵美	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・病院臨床検査部
研究協力者：塚本 忠	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・病院脳神経内科
研究協力者：佐藤克之	長崎大学医歯学総合研究科保健科学分野
研究協力者：北本哲之	東北大学大学院病態神経学分野
研究協力者：水澤英洋	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター

研究要旨

病理解剖及び死後脳検体のホルマリン及び凍結保存を行い、病理学的精査・診断を付したデータベースを構築している。本年度は合計6例のサーベイランス委員会登録例の解剖を行った。その中で、生前に脳生検を行いCreutzfeldt-Jakob disease(CJD)の診断に至らなかったが、病理解剖でCJDと診断した1例を経験した。症例は59歳女性。57歳時から喚語困難、失読失書を認め、発症半年後の頭部MRIで大脳新皮質に散発してDWI/FLAIR高信号変化を認めたが、髄液検査で14-3-3蛋白、RT-QUICは陰性だった。施行した脳生検でプリオン病を示唆する所見を認めなかった。進行性に認知機能低下を認め、発症から1年半で髄液14-3-3蛋白は陽性化し（RT-QUICは陰性）、2年後の脳波でPSDを認めた。発症から2年3か月後に死亡した。病理解剖が行われ、大脳皮質で癒合する空胞と海綿状態、大型の空胞を認め、抗プリオン抗体免疫染色(3F4)で、synaptic patternとperivacuolar patternの混在を認めた。視床と延髄にプリオン染色陽性所見は乏しかったが、強い変性を認めた。ウエスタンブロット解析においてMM1、MM2T、MM2Cの異常プリオン蛋白を検出した。確定例が少ない我が国においては、病理解剖による確定診断を増やすことが、より正確なサーベイランス事業構築にとって重要である。

A. 研究目的

病理解剖及び診断を行うことでプリオン病及び遅発性ウイルス感染症班と協力し、プリオン病サーベイランス事業に貢献する。本年度は合計6例のサーベイランス委員会登録例の解剖を行った。その中で、生前に脳生検を行いCJDの確定診断に至らなかったが、剖検においてCJDと診断した症例の臨床・病理学的検討を行った。

B. 研究方法

1 症例の臨床病理学的検討

（倫理面への配慮）

当該患者の遺族より研究及び教育を目的とした死後検体及び臨床情報の使用について同意を取得している。

C. 研究結果

〔症例〕死亡時59歳女性。〔既往歴〕41歳、帝王切開。高血圧症、子宮筋腫〔現病歴〕57歳時、言葉の出にくさを自覚、難しい言葉が思い浮かばず、途切れるような話し方になった。発症7月後にA病院脳神経内科に精査入院した。HDS-R 27/30、MMSE 27/30、神経心理検査で喚語困難、書字・音読能力低下を認めた。頭部MRIで左優位に側頭葉・頭頂葉・後頭葉皮質にDWI/FLAIR高信号変化を認めた。髄液検査は一般所見に異常なく、T-Tau蛋白（1265pg/ml）・14-3-3蛋白・RT-QUIC陰性（長崎大学）。発症8月後、B大学病院でステロイド点滴・内服治療とIVIGを実施したが、治療反応性に乏しく徐々に症状は進行した。発症1年後、診断目的に右側頭葉皮質から脳生検を施行した。抗プリオン抗体（3F4）免疫染色で

陽性所見を認めずCJDの診断に至らなかった。しかし、進行性の認知機能低下を認めており、CJDを念頭にフォローされた。2回目の髄液検査ではT-Tau蛋白陽性（2070pg/ml）、14-3-3蛋白陽性だが、RT-QUIC陰性であった。その後、症状は進行性に経過し、発症から2年3月後に死亡し剖検した。〔病理所見〕大脳新皮質において、皮質は菲薄化、高度のマクrofageージ、アストロサイトの増加、神経細胞減少を認めた。3F4染色で微細顆粒状の陽性像と、粗造な斑状の陽性像を認め、斑状の陽性像は大きな空胞周囲に認めることもあった。新皮質では頭頂葉、後頭葉、側頭葉、前頭葉の順に病変は強かった。小脳、視床に広範な微細顆粒状陽性像と、部分的に斑状の陽性像を認めた。ウェスタンブロット解析では、前頭葉、側頭葉、後頭葉、視床、小脳が検索されすべてにMM1、MM2C+Tのプリオンを認めた。

D. 考察

脳生検では検索範囲が限定されCJDを正確に診断できない可能性がある。特にMM2型はMM1型よりも病変部位が限定的であることが考えられ、その可能性が高まる。

E. 結論

プリオン病サーベイランスに登録され、生前にCreutzfeldt-Jakob disease(CJD)を疑い脳生検を行ったがCJDと診断できず、病理解剖によりCJDと診断できた一例を呈示した。信頼性の高いプリオン病サーベイランス構築のために、病理解剖が有用である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Dong TT, Akagi A, Nonaka T, Nakagaki T, Mihara B, Takao M, Iwasaki Y, Nishida N, Satoh K. Formalin RT-QuIC assay detects prion-seeding activity in formalin-fixed brain samples from sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patients. Neurobiol. Dis. 2021; 159:105504.

2. 学会発表

- 1) 佐野輝典, 滝澤歩武, 齊藤勇二, 水谷真志, 重本蓉子, 佐藤典子, 高橋祐二, 北本哲之, 高尾昌樹.: プリオンタンパク遺伝子にM232Rを呈したMM2TのCJD: Creutzfeldt-Jakob disease(MM2T) having PRNP M232R mutation. 第62回神経病理

学会総会 2021.5.27-29

- 2) Sano T, Takizawa H, Saitoh Y, Matsui K, Mizutani M, Shigemoto Y, Satoh N, Sato K, Kitamoto T, Takahashi Y, Takao M. MM2 thalamic form of Creutzfeldt-Jakob disease with the PRNP M232R mutation. American Association of Neuropathologists, 97th Annual meeting. St Louis, 2021.6.10-13

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