

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）
（総合）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：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：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：大平雅之	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：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・病院臨床検査部
研究協力者：佐藤克也	長崎大学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：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：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

【研究目的】我々は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。2年間で15例のサーベイランス委員会登録例の解剖を行った。15例の臨床像、病理像、生化学所見を比較検討する。

【研究方法】複数例の臨床病理学的検討

【研究結果】15例中13例は当院で剖検を行い、15例中2例は他院で出張剖検を行った。男性7例、女性8例だった。病理診断がなされている14例中3例は、剖検後の結果としても病理的、生化学的にプリオン病と診断されなかった。一方で、生前に脳生検されたがプリオン病と診断できず、剖検後に初めてプリオン病と病理診断した例が2例あった。病型は、病理診断できた11例中、6例はsCJDでMM1、1例はSFIでMM2T、2例は緩徐進行性でMM2C、MM1+2C+2T、E200Kが1例、1例は生検がMM1。

【考察】出張剖検を加えることで、貴重な症例の剖検が増える。信頼性の高いプリオン病データベース構築のために、病理解剖が有用であることを再認識した。

A. 研究目的

我々は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、サーベイランス事業における確定診断例を増やすことを目指す。

B. 研究方法

複数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

2年間で15例のプリオン病サーベイランス委

員会登録例の開頭剖検を行った。15例中13例は当院で剖検を行い、15例中2例は他院で出張剖検を行った。平均年齢74歳（45-98歳）、男性7例、女性8例だった。2022年4月現在、15例中14例の病理診断がなされた。14例中3例は、免疫組織化学的にプリオンを認めず、ウェスタンブロット解析で異常プリオン蛋白を検出せず、プリオン病と診断されなかった。このうちの1例は生前に硬膜移植後CJDを疑われた例であった。一方で、生前に脳生検をしたがプリオン病が否定的と考慮された症例の、剖検によりプリオン病と診断できた例が2例あった。この2例はいずれも出張剖検を行った例であった。病型は、プリオン病と病理診断できた11例中、6例は経過が急速進行性で病型はMM1であった。他5例を列挙すると、臨床診断sporadic fatal insomniaで病型MM2T、経過は緩

徐で病型はMM2C、経過は緩徐で病型はMM1+2C+2T、遺伝性プリオン病E200K変異、経過は緩徐であったがMM1であった症例が各1例あった。

D. 考察

生前診断と病理診断の乖離は14例中5例に認めた。解剖を行い病理診断を行うことの重要性が再確認された。プリオン病の臨床経過、病型は多彩であり、病理解剖により確定診断の重要性は明瞭である。

E. 結論

我が国では、病理解剖による確定例は欧米に比し極めて少ない。信頼性の高いサーベイランスのために、本事業を通じて、病理解剖の普及を目指すことは、公衆衛生学的観点からも重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hamaguchi T, Sanjo N, Ae R, Nakamura Y, Sakai K, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Satoh K, Murai H, Harada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. MM2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: new diagnostic criteria for MM2-cortical type. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2020; 91:1158-1165.
- 2) 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.2021;Dis.159:105504.

2. 学会発表

- 1) 松尾知彦、足立朋子、保坂宗右、川畑博、川瀬譲、水谷真志、佐野 輝典、高尾昌樹：認知症 CPC， 独居生活で意識障害を主訴に救急外来に搬送された 75 歳男性の剖検例. 第 39 回認知症学会総会.2020.11
- 2) 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
- 3) Sano T, Takizawa H, Saitoh Y, Matsui K, Mizutani M, Shigemoto Y, Sato 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 Lois, 2021.6.10-13

G. 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