

早期発症・非遺伝性脳アミロイドアンギオパチー（CAA）の発症機序

研究代表者：山田正仁 国家公務員共済組合連合会 九段坂病院内科（脳神経内科）/
東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（脳神経内科）
研究分担者：濱口 毅 金沢医科大学脳神経内科
研究協力者：坂井健二 上越総合病院神経内科
研究分担者：三條伸夫 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（脳神経内科）/
国家公務員共済組合連合会 九段坂病院内科（脳神経内科）

研究要旨

[目的]

AB型脳アミロイドアンギオパチー（CAA）は脳血管へのABアミロイドの沈着症であり、稀な遺伝性CAAを除き通常高齢者に発症する。近年、早期発症の非遺伝性CAA例が報告され医原性伝播が疑われている。その発症機序を解明する目的で早期発症・非遺伝性CAA例を検討した。

[方法]

55歳未満で発症した早期発症・非遺伝性CAAの報告例について自験例を含め文献的に検討した。

[結果]

2022年9月末まで33例の早期発症（27-53歳）非遺伝性CAA例の文献報告があった。26例が小児期に中枢神経系疾患（主に外傷性脳損傷）に罹患し、26例中21例が脳外科手術を受け、うち7例が屍体由来硬膜移植を受けていた。小児期に中枢神経疾患の病歴のない7例中5例は、小児期に血管腫等の非中枢神経病変に対する凍結乾燥硬膜を用いた塞栓術（n=4）や心臓手術で硬膜移植（n=1）を受けていた。脳外科手術/硬膜使用歴がある26例において、脳外科手術/硬膜使用（0-17歳時）とCAA発症（37-51歳時）の期間は25~47年であった。小児期に外傷性脳損傷の病歴があるが、脳外科手術歴や硬膜移植歴の記載がない例が5例あった。

[結論]

AB seedsに汚染された屍体由来硬膜や手術器具等によってAB病理が伝播し約25年以上の潜伏期間を経てCAA関連脳内出血等を発症していることが示唆される（医原性CAA）。

A. 研究目的

プリオン病感染予防ガイドラインにおいて、プリオンタンパク質以外に、アミロイドβタンパク質（Aβ）やαシヌクレインなどのプリオン様タンパク質の伝播の実態の把握とその制御が課題となっている。AB型脳アミロイドアンギオパチー（CAA）は脳血管へのABアミロイドの沈着症であり、稀な遺伝性CAAを除き通常高齢者に発症する。近年、早期発症の非遺伝性CAA例が報告され医原性伝播が疑われている。その発症機序を解明する目的で早期発症・非遺伝性CAA例を検討した。本研究は「プリオン病感染予防ガイドライン」の改訂に貢献する研究である。

B. 研究方法

55歳未満で発症した早期発症・非遺伝性CAAの報告例について自験例を含め文献的に検索し、

その特徴を検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は既に論文として公表されている症例群を解析したものである。

C. 研究結果

2022年9月末までに33例の早期発症（27-53歳）非遺伝性CAA例の文献報告があった。男性に多かった（男28/女5）。発症は主に脳内出血で円蓋部くも膜下出血などもあった。26例が小児期に中枢神経系疾患（主に外傷性脳損傷）に罹患し、26例中21例が脳外科手術を受け、うち7例が屍体由来硬膜移植を受けていた。小児期に中枢神経疾患の病歴のない7例中5例は、小児期に血管腫等の非中枢神経病変に対する凍結乾燥硬膜を用いた塞栓術（n=4）や心臓手術で硬膜移植（n=1）を受けていた。脳外科手術/

硬膜使用歴がある 26 例において、脳外科手術/硬膜使用 (0-17 歳時) と CAA 発症 (37-51 歳時) の期間は 25~47 年であった。小児期に外傷性脳損傷の病歴があるが、脳外科手術歴や硬膜移植歴の記載がない例が 5 例あった。

D. 考察

若年発症・非遺伝性 CAA 例には脳外科手術あるいは硬膜使用例が多かった。実験的には A β の伝播は確立していること、硬膜移植や下垂体由来成長ホルモン製剤使用に伴う CJD 例で CAA を含む A β 病理がみられることと併せ、A β seeds に汚染された屍体由来の硬膜や手術器具等によってプリオン様機序で A β 病理が伝播し、約 25 年以上の潜伏期間を経て CAA 関連脳内出血等を発症していることが示唆される (“医原性 CAA”)。

A β seeds に汚染された医療器具等による伝播を予防できる消毒法を確立することが急務である。一方、小児期の外傷性脳損傷のみで脳外科手術歴のない例でも CAA を発症している例の報告があることから、過去の病歴が失われた可能性もあるが、脳損傷に伴う脳のア β 排泄路の障害が CAA に寄与している可能性がある。

早期発症・非遺伝性 CAA には、医原性の A β 伝播による CAA ばかりでなく、A β 排泄路障害による CAA 等も含まれる可能性がある (“獲得性 CAA”)。

E. 結論

A β seeds に汚染された屍体由来の硬膜や手術器具等によって A β 病理が伝播し約 25 年以上の潜伏期間を経て CAA 関連脳内出血等を発症していることが示唆される (医原性 CAA)。

[参考文献]

- 1) Hamaguchi T, Komatsu J, Sakai K, et al. Cerebral hemorrhagic stroke associated with cerebral amyloid angiopathy in young adults about 3 decades after neurosurgeries in their infancy. *J Neurol Sci*. 2019;399:3-5.
- 2) Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, et al. Significant association of cadaveric dura mater grafting with subpial A β deposition and meningeal amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol*. 2016;132:313-315.
- 3) Banerjee G, Samra K, Adams ME, et al. Iatrogenic cerebral amyloid angiopathy: an emerging clinical phenomenon. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93:693-700.
- 4) Oblak JP, Jurečić A, Writzl K, Frol S.

Preceding head trauma in four cases of sporadic cerebral amyloid angiopathy - case report series. *Stroke Cerebrovasc Dis*. 2022;31:106260.

- 5) Yamada M, Hamaguchi T, Sakai K. Acquired cerebral amyloid angiopathy: an emerging concept. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2019;168:85-95.

F. 健康危険情

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakano H, Hamaguchi T, Ikeda T, Watanabe-Nakayama T, Ono K, Yamada M. Inactivation of seeding activity of amyloid β -protein aggregates in vitro. *J Neurochem*. 2022;160:499-516.
- 2) Matsubayashi T, Akaza M, Hayashi Y, Hamaguchi T, Satoh K, Kosami K, Ae R, Kitamoto T, Yamada M, Shimohata T, Yokota T, Sanjo N. Specific electroencephalogram features in the very early phases of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci*. 2022;437:120265.
- 3) Kosami K, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo S, Tsukamoto T, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H, Nakamura Y. Methionine homozygosity for PRNP polymorphism at codon 129 and susceptibility to human prion diseases: a case-control study using a nationwide database in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93:779-784.
- 4) Hamaguchi T, Ono K, Yamada M. Transmission of cerebral β -amyloidosis among individuals. *Neurochem Res*. 2022;47:2469-2477.
- 5) Kai H, Teruya K, Takeuchi A, Nakamura Y, Mizusawa H, Yamada M, Kitamoto T. Preventive or promotive effects of PRNP polymorphic heterozygosity on the onset of prion disease. *Heliyon*. 2023;9:e13974.
- 6) Shima A, Sasaki K, Yamashita F, Hamaguchi T, Kitamoto T, Sasaki M, Yamada M, Ono K. Vacuoles related to tissue neuron-astrocyte ratio and infiltration of macrophages/monocytes contribute to hyperintense brain signals on Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci*. 2023;47:120612.
- 7) 濱口 毅, 山田正仁. 獲得性脳アミロイドアンギオパチー (acquired CAA). 日本脳ドック学

会報 2022;13:19-27.

〈書籍〉

- 1) 山田正仁. プリオン病. In: 鈴木則宏・総監修.脳神経内科学レビュー 2022-2023. 総合医学社 東京, 2022. p335-340.
- 2) 濱口毅,山田正仁. プリオン病. In:山田正仁・編.脳神経系の感染症—診断と治療の最前線.医歯薬出版 東京, 2022. p134-139.

2. 学会発表

- 1) Matsubayashi T, Akaza M, Hayashi Y, Hamaguchi T, Satoh K, Kosami K, Ae R, Kitamoto T, Yamada M, Shimohata T, Yokota T, Sanjo N: Specific electroencephalogram features in the very early phases of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Prion 2022, Gottingen, Germany, 2022. September 13-16.
- 2) Yamada M, Hamaguchi T, Sakai K: <Invited Lecture> Acquired cerebral amyloid angiopathy: insight into molecular mechanisms. 8th International Cerebral Amyloid Angiopathy Conference, Perth, Australia (online presentation), 2022. November 3-5.
- 3) Yamada M, Hamaguchi T, Sakai K.:<Invited Lecture> Acquired cerebral amyloid angiopathy: an emerging concept related to human-to-human transmission of Aβ. Asian Pacific Prion Symposium 2022 (APPS2022), Fujisawa Japan, 2022. December 15-16.
- 4) Matsubayashi T, Akaza M, Hayashi Y, Hamaguchi T, Satoh K, Kosami K, Ae R, Kitamoto T, Yamada M, Shimohata T, Yokota T, Sanjo N: Specific electroencephalogram features in the very early phases of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Asian Pacific Prion Symposium 2022 (APPS2022), Fujisawa, Japan, December 15-16, 2022.
- 5) Tsukamoto T, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Nakamura Y, Satoh K, Kitamoto T, Takao M, Yamada M, Mizusawa H: Prion Disease Surveillance Committee in Japan. Prion disease features in Japan according to the national surveillance from 1999 to 2022. Asian Pacific Prion Symposium 2022 (APPS2022), Fujisawa, Japan, December 15-16, 2022.

- 6) 山田正仁: <特別講演>ヒトにおけるプリオンおよびプリオン様タンパク質の個体間伝播: Aβはアルツハイマー病として伝播するか?」.第8回京滋デメンシアコンgres, WEB, 2022. 1.22.
- 7) 山田正仁: 認知症の臨床病理学: 臨床病理学的表現型とその分子基盤.第35回老年期認知症研究会, 東京(現地・WEB), 2022. 7.23.
- 8) 濱口毅, 金じひ, 長谷川あかね, 後藤律子, 坂井健二, 小野賢二郎, 伊藤嘉憲, 山田正仁: Exogenous Aβ seeds induce Aβdepositions on the blood vessels rather than the brain parenchyma. 第63回日本神経学会学術大会, 東京, 2022. 5.18-21.
- 9) 岩田育子, 濱田晋輔, 白井慎一, 松島理明, 矢口裕章, 佐藤克也, 北本哲之, 森若文雄, 水澤英洋, 山田正仁, 矢部一郎: サーベイランス結果に基づく北海道における sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. 第63回日本神経学会学術大会, 東京, 2022. 5.18-21.
- 10) 松林泰毅, 赤座実穂, 林祐一, 濱口毅, 藤克也, 北本哲之, 山田正仁, 下畑亨良, 横田隆徳, 三條伸夫: 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の早期脳波上の正中矢状面の高振幅鋭波 lateralized periodic discharges の早期診断への影響. 第26回日本神経感染症学会総会・学術大会, 鹿児島, 2022. 10.14-15.
- 11) 雑賀玲子, 塚本忠, 高尾昌樹, 山田正仁, 阿江竜介, 濱口毅, 三條伸夫, 北本哲之, 佐藤克也, 桑田一夫, 水澤英洋: V180I 変異による遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病の自然歴. 第41回日本認知症学会学術集会・第37回日本老年精神医学会 合同開催, 東京, 2022, 1.25-27.
- 12) 小佐見光樹, 阿江竜介, 中村好一, 牧野信子, 青山泰子, 松原優里, 濱口毅, 山田正仁, 水澤英洋: 全国サーベイランスに基づくわが国のプリオン病の記述疫学(1999 - 2022). 第33回日本疫学会学術集会, 浜松(現地・WEB), 2023.2.1-3.

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

