

プリオン蛋白遺伝子コドン105変異によるGerstmann-Sträussler-Scheinker 病症例の 脳血流SPECTの長期変化の解析

研究分担者：三條伸夫 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病理態学（脳神経内科）/
国家公務員共済組合連合会九段坂病院
研究協力者：松林泰毅 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病理態学（脳神経内科）
研究協力者：河合ほなみ 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病理態学（脳神経内科）
研究協力者：横田隆徳 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病理態学（神経内科）
研究協力者：山田正仁 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病理態学（脳神経内科）/
国家公務員共済組合連合会九段坂病院

研究要旨

プリオン蛋白遺伝子コドン 105 変異による Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病(GSS-P105L)における長期画像変化を追跡し解析すること目的とし、当院で病初期、進行期に脳血流 SPECT を 2 回撮像した GSS-P105L 1 症例の脳血流 SPECT、頭部 MRI の画像変化を比較解析した。発症 11 ヶ月の頭部 MRI では両側の前頭側頭葉有意の脳萎縮を認めるも拡散制限域を認めず、脳血流 SPECT では両側大脳半球のびまん性の血流低下を認めた。発症 4 年 4 ヶ月の頭部 MRI では、前頭側頭葉優位の大脳萎縮が進行していたが、依然として拡散制限域を認めず、脳血流 SPECT では両側の前頭側頭葉において右有意に顕著な血流低下を認めた。孤発性 Creutzfeldt-Jakob disease (CJD)において頭部 MRI 上の拡散制限域は、病理学的に PrP^{Sc}の沈着より海綿状変性と関連していることが報告され、病理学的に海綿状変性を認めない GSS-P105L では頭部 MRI 上の拡散制限域が検出されないと考えられる。GSS-P105L の剖検例の報告では、海綿状変性がなく、前頭葉においてプラーク状の PrP^{Sc}沈着を認めることから、GSS-P105L における脳血流 SPECT での血流低下は、PrP^{Sc}の沈着による神経細胞の変性という病理学的変化を反映している可能性が示唆された。

A. 研究目的

プリオン蛋白遺伝子コドン 105 変異による Gerstmann-Sträussler-Scheinker(GSS-P105L)では初発症状が錐体外路徴候、錐体路徴候、認知機能障害のいずれであっても罹病期間が長期になることが知られており¹⁾、我々は 2018 年の本会議で、100 ヶ月から 200 ヶ月であることを報告した。さらに、検査所見として、頭部 MRI 上の拡散制限域、脳波上の周期性同期性放電(PSD)が検出されないこと、RT-QuIC の陽性率が 63%であることを報告した。

一方で、脳血流 SPECT に関する報告は乏しく、その長期画像変化を追跡し、解析すること目的とした。

B. 研究方法

当院における、GSS-P105L 症例のうち、経過中に脳血流 SPECT を複数回撮像した 1 症例の脳血流 SPECT、頭部 MRI の画像変化を比較解析した。

(倫理面への配慮)

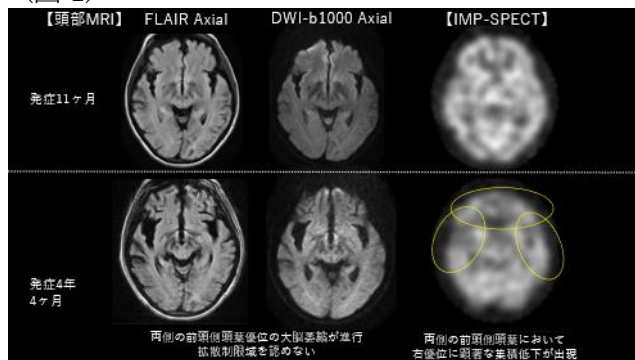
本研究は東京医科歯科大学の倫理委員会に承認され、ヘルシンキ宣言で定められた倫理基準に準拠している。個人情報には匿名化し厳重に管理している。

C. 研究結果

症例は 45 歳女性。父が 7 年の経過で、類症で死亡した家族歴あり。X 年（40 歳）3 月頃に下肢の痙性で発症し、同時期より希死念慮や不穏などの精神症状も出現した。X+1 年（42 歳）時の当院初回入院時の検査では、髄液 14-3-3 蛋白、RT-QuIC 法はいずれも陰性で、脳波上の周期性同期性放電は認めなかった。頭部 MRI では両側の前頭側頭葉有意の脳萎縮を認めるも拡散制限域を認めなかった。一方、脳血流 SPECT では両側大脳半球のびまん性の血流低下を認めた。遺伝子検査で P105L 変異を認め、probable GSS-P105L と診断とした。発症 2 年後には発語がほぼ無く寝たきりとなった。X+4 年（45 歳）7 月、経管栄養の開始目的で当院 2 回目の入院と

なり、頭部 MRI、脳血流 SPECT を再検した。頭部 MRI では、前頭側頭葉優位の大脳萎縮が進行していたが、依然として拡散制限域を認めなかった。脳血流 SPECT では両側の前頭側頭葉において右有意に顕著な集積低下が見られ、血流低下も来していることが示唆された。(図 1)

(図 1)



D. 考察

本症例は、GSS-P105L における脳血流 SPECT の長期画像変化を解析した初の報告であり、脳血流 SPECT で、頭部 MRI 上拡散制限のない前頭葉を主体とした領域に血流低下を認めることを明らかにした。

孤発性 Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) や V180I-遺伝性 CJD の頭部 MRI 上の拡散制限域は、病理学的に PrP^{Sc} の沈着より海綿状変性と関連していると報告され^{2,3)}、海綿状変性を認めない GSS-P105L⁴⁾ では、頭部 MRI 上の拡散制限が検出されない可能性が示唆された。

罹患歴 12 年の GSS-P105L の剖検例では、海綿状変性は認めず、前頭葉においてプラーク状の PrP^{Sc} 沈着と神経細胞の変性を認めたと報告されている⁵⁾。本症例では、前頭葉における進行した PrP^{Sc} 沈着による機能低下を脳血流 SPECT で検出できた一方、海綿状変性が乏しいために拡散制限域を頭部 MRI で認めなかった可能性が考えられた。(表 1)

なお、プリオン蛋白遺伝子コドン 102 変異による GSS (GSS-P102L) では、しばしば頭部 MRI 上の拡散制限域を認め、病理学的に海綿状変性が報告されている⁶⁾。一方で、GSS-P102L でも頭部 MRI 上の拡散制限を認めない領域に、脳血流 SPECT でモザイク状に散在する血流低下を来す症例が報告されている⁷⁾。GSS-P102L と GSS-P105L の臨床的、画像的特徴の差異は、病理学的変化の違いを反映している可能性が示唆された。

(表 1)

プリオン病における画像と病理の相関

	DWIでの高信号	SPECTでの血流低下
海綿状変性	○ sCJD10人の解析 ¹⁾ CJDV180Iの症例 ²⁾	○ CJDV180Iの症例 ²⁾
PrP ^{Sc} 沈着	△ sCJD10人の解析 ¹⁾	○? GSSp105L PRP ^{Sc} の沈着+海綿状変性の 部位にPET-CTで血流低下あり ³⁾

1. Manners DN et al. Neurology. 2009 Apr 21;72(16):1425-31.
2. Mutsaers K et al. Dement Geriatr Cogn Disord. 2003;26(5):552-57.
3. Yamazaki M et al. Acta Neuropathol. 1999 Nov;98(5):506-11.

E. 結論

GSS-P105Lにおける、頭部MRI上拡散制限を認めない部位の脳血流SPECTでの血流低下は、海綿状変性のない領域にPrP^{Sc}が沈着による神経細胞変性という病理学的変化を反映している可能性が示唆された。

[参考文献]

- 1) Mano KK et al. Atypical parkinsonism caused by Pro105Leu mutation of prion protein: A broad clinical spectrum. Neurol Genet. 2016 Feb;2(1):e48.
- 2) Manners DN et al. Pathologic correlates of diffusion MRI changes in Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology. 2009 Apr 21; 72(16):1425-31.
- 3) Iwasaki Y et al. An autopsy case of Creutzfeldt-Jakob disease with a prion protein gene codon 180 mutation presenting with pathological laughing and an exaggerated startle reaction. Neuropathology. 2017 Dec;37(6):575-581.
- 4) Yamada M et al. An inherited prion disease with a PrP P105L mutation: clinicopathologic and PrP heterogeneity. Neurology. 1999 Jul 13;53(1):181-8.
- 5) Yamazaki M et al. Variant Gerstmann-Sträussler syndrome with the P105L prion gene mutation: an unusual case with nigral degeneration and widespread neurofibrillary tangles. Acta Neuropathol. 1999 Nov;98(5):506-11.
- 6) Tesar et al. Clinical variability in P102L Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome. Ann Neurol. 2019 Nov;86(5):643-652.
- 7) Yoshimura M et al. J Neurol Sci. 2018 Aug 15(391):15-21.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 小野大介、三條伸夫. 脳炎と脳症 update. COVID-19 神経合併症(1). *Brain Nerve*.2022; 74:845-851.
- 2) 岩瀬 遼、三條伸夫. 脳表へモジデリン沈着症：早期診断・早期治療の重要性. *日本脳ドック学会報 第15号 特集：脳・脊髄の出血性病変*
- 3) Matsubayashi T, Sanjo N. Systematic Review of Clinical and Pathophysiological Features of Genetic Creutzfeldt–Jakob Disease Caused by a Val-to-Ile Mutation at Codon 180 in the Prion Protein Gene.*Int. J. Mol. Sci.* 2022;23:15172.
- 4) 松林泰毅、三條伸夫. プリオン病の病態と診断overview. 特集：プリオン病. *脳神経内科* .2022;97(4):409-417.
- 5) Tamaki K, Nishida Y, Sanjo N, Yokota T. A patient with generalized myasthenia gravis facing an impending crisis triggered by early fast-acting treatment.*Clin Exp Neuroimmunol.* 2022;13:99-101.
- 6) Zeniya S, Sanjo N, Kuwahara H, Ishikawa K, Miwa Higashi M, Matsunaga A, Yoneda M, Mizusawa H, Yokota T. A case of spinocerebellar ataxia type 31 exacerbated by anti-amino terminal of alpha-enolase autoantibodies. *Intern Med.*2022;61(18):2793-2796.
- 7) Niino M, Fukumoto S, Okuno T, Sanjo N, Fukaura H, Mori M, Ohashi T, Takeuchi H, Shimizu Y, Fujimori J, Kawachi I, Kira J, Takahashi E, Miyazaki Y, Mifune N. Correlation of the Symbol Digit Modalities Test with the Quality of Life and Depression in Japanese Patients with Multiple Sclerosis.*Mult. Scler. Relat. Disord.* 2022;57:103427.
- 8) Taniguchi K, Yamamoto F, Amamo A, Tamaoka A, Sanjo N, Yokota T, Kametani F, Araki W. Amyloid- β oligomers interact with NMDA receptors containing GluN2B subunits and metabotropic glutamate receptor 1 in primary cortical neurons: Relevance to the synapse pathology of Alzheimer’s disease.*Neurosci Res.* 2022;150:90-98.
- 9) Kosami K, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, 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(7):779-784.
- 10) 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.
- 11) Yoshii T, Hirai T, Egawa S, Hashimoto M, Matsukura Y, Inose H, Sanjo N, Yokota T, Okawa A. Dural dissection with ventral spinal fluid filled collection in superficial siderosis: Insights to the pathology from anterior-approached surgical cases.*Front. Neurol.* 2022;13:919280.
- 12) Yokote H, Miyazaki Y, Toru S, Nishida Y, Takaaki Hattori T, Niino M, Sanjo N, Yokota T. High-efficacy therapy reduces subcortical grey matter volume loss in Japanese patients with relapse-onset multiple sclerosis: a 2-year cohort study. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2022;67:104077.
- 13) Matsuda H, Okita K, Motoi Y, Mizuno T, Ikeda M, Sanjo N, Murakami K, Kambe T, Takayama T, Yamada K, Suehiro T, Matsunaga K, Yokota T, Tateishi U, Shigemoto Kimura Y, Chiba E, Tachimori H, Kimura Y, Sato N. Clinical impact of amyloid PET using 18F-florbetapir in patients with cognitive impairment and suspected Alzheimer’s disease: a multicenter study.*Ann. Oncol.* 2022;36:1039-1049.
- 14) Niino M, Fukumoto S, Okuno T, Sanjo N, Fukaura H, Mori M, Ohashi T, Takeuchi H, Shimizu Y, Fujimori J, Kawachi I, Kira J, Takahashi E, Yusei Miyazaki Y, Mifune N. Health related quality of life in Japanese patients with multiple sclerosis.*J. Neurol.* 2022;270:1011-1018.
- 15) Amano A, Sanjo N, Araki W, Anraku Y, Nakakido M, Matsubara E, Tomiyama T, Nagata T, Tsumoto K, Kataoka K, Yokota T. Peripheral administration of nanomicelle-encapsulated anti-A β oligomer fragment antibody reduces various toxic A β species in the brain. *J. Nanobiotechnology.* 2023;21:36. <https://doi.org/10.1186/s12951-023-01772-y>

〈書籍〉

- 1) 三條伸夫. 真菌性髄膜炎. 今日の治療指針 2023年版—私はこう治療している. 2023 p936-937

2. 学会発表

- 1) Sanjo N, Amano A, Anraku Y, Nakakido M, Matsubara E, Araki W, Nagata T, Kataoka K, Tsumoto K, Nishida Y, Yokota T. An efficacy of nanomicelle-encapsulated anti-amyloid β oligomer fragment antibody on AD pathology. 第 63 回日本神経学会学術大会. 東京, 2022.5.21(英語口演)
- 2) 新野正明, 福元尚子, 奥野龍禎, 三條伸夫, 深浦彦彰, 森 雅裕, 大橋高志, 竹内英之, 清水優子, 藤盛寿一, 河内 泉, 吉良潤一, 高橋恵里, 宮崎雄生, 三船恒裕: 日本人多発性硬化症患者における認知機能と QOL, 疲労, 抑うつとの相関. 第 63 回日本神経学会学術大会. 東京, 2022.5.21(口演)
- 3) 内山由美子, 三條伸夫, 山田正仁: 整形外科を受診する脳神経内科的疾患の検討. 第 63 回日本神経学会学術大会. 東京, 2022.5.20 (ポスター)
- 4) 三條伸夫, 平井名子, 内山由美子, 平井叶実, 横田隆徳, 山田正仁: WMS-R 視覚記憶の認知症転化リスクの前向き検討. 第 22 回日本早期認知症学会学術集会. 徳島, 2022.9.17 (口演)
- 5) 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
- 6) 小野大介, 三條伸夫, 横田隆徳: PML 回復患者の長期画像変化. 第 26 回日本神経感染症学会総会・学術大会. 鹿児島, 2022.10.14
- 7) 三條伸夫, 小池竜司, 横田隆徳: 劇症型抗リン脂質症候群を合併した重症筋無力症に対するエクリズマブによる治療. 第 34 回日本神経免疫学会学術集会. 長崎, 2022.10.20
- 8) 新野正明, 福元尚子, 奥野龍禎, 三條伸夫, 深浦彦彰, 森 雅裕, 大橋高志, 竹内英之, 清水優子, 藤盛寿一, 河内 泉, 吉良潤一, 高橋恵里, 宮崎雄生, 三船恒裕: 日本人多発性硬化症患者における健康関連 quality of life の検討. 第 34 回日本神経免疫学会学術集会. 長崎, 2022.10.21
- 9) 岩瀬 遼, 三條伸夫, 能勢裕里江, 叶内 匡, 横田隆徳: 硬膜瘻孔閉鎖術後の脳表へモジデリン沈着症に対する鉄キレート剤の有効性評価. 第 40 回日本神経治療学会学術集会. 福島, 2022.11.4
- 10) 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, 2022.11.25-27
- 11) 三條伸夫: 脳波検査の視点からのプリオン病早期診断. 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 シンポジウム 39: プリオン病 再考 早期診断の視点から. 東京, 2022.11.26
- 12) 三條伸夫: COVID-19 の認知機能への影響と画像上の変化. 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 シンポジウム 12: COVID-19 は認知症の新たな危険因子か? 東京, 2022.11.26
- 13) 河合ほなみ, 小野大介, 八木洋輔, 西田陽一郎, 叶内 匡, 三條伸夫, 横田隆徳: 亜急性に進行する経静脈的免疫グロブリン療法に反応性の伝導遅延を伴わないニューロパチーを呈した 88 歳女性例. 第 243 回日本神経学会関東・甲信越地方会. 東京, 2022.12.3

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