

## プリオン蛋白遺伝子V203I variantを有するCreutzfeldt-Jakob病の1例

研究分担者：濱口 毅 金沢医科大学脳神経内科学  
研究協力者：内田信彰 金沢医科大学脳神経内科学  
研究協力者：藤田充世 金沢医科大学脳神経内科学  
研究協力者：中西恵美 金沢医科大学脳神経内科学  
研究分担者：佐藤克也 長崎大学医歯薬学総合研究科  
研究分担者：北本哲之 東北大学大学院病態神経学分野  
研究協力者：朝比奈正人 金沢医科大学脳神経内科学

### 研究要旨

【目的】プリオン蛋白遺伝子（*PRNP*）V203I variantを有するCreutzfeldt-Jakob病（CJD）の臨床的特徴を明らかにする。

【方法】令和4年度に北陸地域のプリオン病サーベイランス調査で判明した*PRNP* V203I variantを有するCJDの特徴をこれまでの報告例と比較検討する。

【結果】症例は75歳、女性。既往歴に高血圧があり内服加療を受けている。また父親が80歳代で認知症、姉は70歳頃に認知症を発症しており、現在施設入所中。石川県河北郡出身。以前より物忘れは認めていたが、家族は年齢相応と考えていた。73歳時より何度も娘に電話をかけてきたが、患者自身はそのことを忘れていたということがあった。その後も物忘れが進行し、74歳時に白内障の手術目的に入院したが、自分が手術を受けることが理解できない、生まれた年が言えないと行った症状を認め、認知症外来を受診した。MMSE13/30と認知機能障害を認め、Alzheimer病による認知症と診断されリバスチグミン貼付が開始となった。この時に行われた頭部MRIにて右後頭葉に拡散強調画像で高信号病変を認めていた。75歳になると歩行障害を認めるようになり、再度認知症外来を再度受診し、頭部MRIにて基底核や大脳皮質に拡散強調画像で高信号を認め、脳神経内科を紹介受診。認知機能障害、錐体路症候、ミオクローヌスを認め、脳波上の周期性同期性放電、脳脊髄液検査で14-3-3蛋白陽性、総タウ蛋白>2200pg/mL、*PRNP*検査でコドン129はMet/MetでV203Iのvariantを認め、遺伝性CJDと診断した。その後無動無言状態となり、歩行障害が出現してから6ヶ月で永眠された。

【考察】本例は*PRNP* V203I variantを持つ遺伝性CJDである。本例で物忘れが出現した73歳時がCJDの発症時期であると断定できないが、頭部MRI拡散強調画像で皮質高信号を認めた亡くなる1年前にはCJDを発症していたと考えた。これまでに*PRNP*V203I variantを持つ遺伝性CJDは10例の英文報告があるが、いずれも家族歴を認めていない。また、プリオン病サーベイランス委員会登録症例中には、英文で報告されている1例を含む3例が登録されているが、それらも家族歴は認めていない。また、多施設による国際共同研究による検討では、*PRNP* V203I variantは病的variantではなくCJD発症のリスクを増加させるだけではないかと報告されている。本例もプリオン病の家族歴はないが、父や姉に認知症を認めており、今後も可能な限り検討が必要である。また、これまで英文報告されている症例やプリオン病サーベイランス委員会登録例は典型的なCJDの臨床像を呈しているが、本例は認知症の経過がやや長期間である点が非典型的であった。

【結論】我が国4例目の*PRNP*V203I variantを持つ遺伝性CJDを報告した。認知症の経過が長い点がこれまでの報告例と異なっていた。

## A. 研究目的

ヒトのプリオン病は原因不明の孤発性、プリオン蛋白遺伝子 (*PRNP*) にvariantを有する遺伝性、ヒトからヒト、あるいは動物からヒトに伝播した獲得性の3つの病型に分けられる。これまでに遺伝性プリオン病の原因として多くの*PRNP*のvariantが報告されている。我々は北陸地域のプリオン病サーベイランス調査で*PRNP*にV203I variantを有するCreutzfeldt-Jakob病 (CJD) の症例を経験した。*PRNP*にV203I variantを有するCJDの臨床的特徴を明らかにすることを本研究の目的とする。

## B. 研究方法

令和4年度に北陸地域のプリオン病サーベイランス調査で判明した*PRNP* V203I variantを有するCJDの特徴をこれまでの報告例と比較検討する。

### (倫理面への配慮)

本研究は介入研究ではなく、当院当科に入院歴がある患者の臨床データを用いた後ろ向き研究である。CJDサーベイランスと匿名化した収集データの研究利用については金沢大学および東京医科歯科大学、国立精神神経医療研究センターの医学倫理委員会の承認を得ている。

## C. 研究結果

症例は75歳、女性。既往歴に高血圧があり内服加療を受けている。また父親が80歳代で認知症、姉は70歳頃に認知症を発症しており、現在施設入所中。石川県河北郡出身。以前より物忘れは認めていたが、家族は年齢相応と考えていた。73歳時より何度も娘に電話をかけてきたが、患者自身はそのことを忘れていたということがあった。その後も物忘れが進行し、74歳時に白内障の手術目的に入院したが、自分が手術を受けることが理解できない、生まれた年が言えないと行った症状を認め、認知症外来を受診した。MMSE13/30と認知機能障害を認め、Alzheimer病による認知症と診断されリバスチグミン貼付が開始となった。この時に行われた頭部MRIにて右後頭葉に拡散強調画像で高信号病変を認めていた。75歳になると歩行障害を認めるようになり、再度認知症外来を再度受診し、頭部MRIにて基底核や大脳皮質に拡散強調画像で高信号を認め、脳神経内科を紹介受診。認知機能障害、錐体路症候、ミオクローヌスを認め、脳波上の周期性同期性放電、脳脊髄液検査で14-3-3蛋白陽性、総タウ蛋白>2200pg/mL、*PRNP*検査でコドン129はMet/MetでV203Iのvariantを認め、

遺伝性CJDと診断した。その後無動無言状態となり、歩行障害が出現してから6ヶ月で永眠された。

## D. 考察

本例は*PRNP* V203I variantを持つ遺伝性CJDである。本例で物忘れが出現した73歳時がCJDの発症時期であると断定できないが、頭部MRI拡散強調画像で皮質高信号を認めた亡くなる1年前にはCJDを発症していたと考えた。これまでに*PRNP* V203I variantを持つ遺伝性CJDは10例の英文報告があるが、いずれも家族歴を認めていない<sup>1)</sup>。また、プリオン病サーベイランス委員会登録症例中には、英文で報告されている1例<sup>2)</sup>を含む3例が登録されているが、それらも家族歴は認めていない。また、多施設による国際共同研究による検討では、*PRNP* V203I variantは病的variantではなくCJD発症のリスクを増加させるだけではないかと報告されている<sup>3)</sup>。本例もプリオン病の家族歴はないが、父や姉に認知症を認めており、今後も可能な限り検討が必要である。また、これまで英文報告されている症例やプリオン病サーベイランス委員会登録例は典型的なCJDの臨床像を呈しているが、本例は認知症の経過がやや長期間である点が非典型的であった。

## E. 結論

我が国4例目の*PRNP* V203I variantを持つ遺伝性CJDを報告した。認知症の経過が長い点がこれまでの報告例と異なっていた。

### [参考文献]

- 1) Gandoglia I, et al. Penetrance of the V203I variant of the *PRNP* gene: report of a patient with stroke-like onset of Creutzfeldt-Jakob Disease and review of published cases. *Prion* 2022; 16: 19-22
- 2) Komatsu J, et al. Creutzfeldt-Jakob disease associated with a V203I homozygous mutation in the prion protein gene. *Prion* 2014; 8: 336-338
- 3) Minikel EV, et al. Quantifying prion disease penetrance using large population control cohorts. *Sci Transl Med* 2016; 8: 322ra9

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Shima A, Sakai 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 diffusion-weighted magnetic resonance imaging in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 2023, online ahead of print.
- 2) Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Sakai K, Komatsu J, Iwasa K, Horimoto M, Nakamura H, Yamada M, Ono K. Effects of melissa officinalis extract containing rosmarinic acid on cognition in older adults without dementia: a randomized controlled trial. *J Alzheimers Dis* 2023; 91: 805-814.
- 3) Sakashita Y, Nozaki I, Hamaguchi T, Kimura A, Shimohata T, Ono K. A case of autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy presenting with magnetic resonance imaging mimics of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2022, online ahead of print.
- 4) Matsubayashi T, Akaza M, Hayashi Y, Hamaguchi T, Sotoh K, Kosami K, Abe 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, online ahead of print.
- 5) Kosami K, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H, Nakamura Y. Methionine homozygosity for PRNP polymorphism and susceptibility to human prion diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022; 93: 779-784.
- 6) Hikishima S, Sakai K, Akagi A, Yamaguchi H, Shibata S, Hayashi K, Nakano H, Kanemoto M, Usui Y, Taniguchi Y, Komatsu J, Nakamura-Shindo K, Nozaki I, Hamguchi T, Ono K, Iwasa K, Yamada M. Deterioration after liver transplantation and transthyretin stabilizer administration in a patient with ATTRv amyloidosis with a Leu58Arg (p.Leu78Arg) TTR variant. *Intern Med* 2022; 61: 2347-2351.

- 7) Hamaguchi T, Ono K, Yamada M. Transmission of cerebral  $\beta$ -amyloidosis among individuals. *Neurochem Res* 2022; 47: 2469-2477.

### 2. 学会発表

- 1) 濱口 毅 : アミロイド  $\beta$  タンパク質の個体間伝播. 第 41 回日本認知症学会学術集会. 2022.11.25
- 2) 濱口 毅 : プリオン病の現状と診断・治療法開発の新展開. 第 41 回日本認知症学会学術集会. 2022.11.26
- 3) 濱口 毅 : プリオン病の臨床診断、病態解明 第 41 回日本認知症学会学術集会. 2022.11.27

## 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

