

令和 3 年 5 月 25 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2020

課題番号：19K22588

研究課題名（和文）視床型クロイツフェルト・ヤコブ病の新しい分類法の樹立

研究課題名（英文）Study to establish the new classification of thalamic Creutzfeldt-Jakob disease

研究代表者

北本 哲之（Kitamoto, Tetsuyuki）

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：20192560

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：我々は、致死性家族性不眠症（fatal familial insomnia）の症例の中で、2種類の病型が存在し、その病型の感染性が異なることを証明した。また、この感染性の違いは視床型CJDでも存在することを証明した。新しい分類法として海綿状脳症を示すプリオンをM2C(sv)命名し、遺伝子型がコドン129Metであり、タイプ2の皮質型でしかも海綿状脳症としてsmall vacuoleを持つプリオンとして命名し、従来からのM2Tプリオンは区別する分類方法を提唱した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来、FFIの中には、不眠症を示す典型例と認知症で発病するCJDのような非典型例が混在することが知られていたが、我々は両者のプリオンそのものが異なることを世界で初めて証明した。プリオンが異なるとは、当然感染性も異なるので、それぞれのヒトへの感染力を個別に評価しなければならない。

研究成果の概要（英文）： We have demonstrated that two phenotypes of patients with fatal familial insomnia mutation have a distinct infectivity each other. We also found these prions in patients with thalamic form of Creutzfeldt-Jakob diseases. We proposed to name a new prion as M2C(sv) which represents type 2 PrPres and spongiform encephalopathy (small vacuoles, sv) with codon 129 Met. A newly classified M2C(sv) prion has a distinct infectivity and should be distinguished from M2T prion.

研究分野：神経内科学

キーワード：プリオン 視床型CJD FFI 2つのプリオン 新分類

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

我々が、1995年にFFIが感染することを報告してからも、家族性のFFI、孤発性のFSIとも感染実験は数えるほどしか報告されていないのが現実である。しかも、それぞれの報告では、感染実験に用いた症例数は1例に限られ、接種動物も1種類のみである。

発表年	雑誌	接種症例	接種動物
1995	Nature	FFI, 1例	mouse
1996	Science	FFI, 1例	Tg-ChM (キメラ型)
1999	N Eng J Med	FSI, 1例	Tg-ChM (キメラ型)
2005	Neuropathol A N	FFI, 1例	mouse
2012	Brain Pathol	FSI, 1例	Ki-129M/M (ヒト型)

これまでの報告では、FFIもFSI(視床型CJD)も1種類のプリオンであることを疑いもしない報告であった。しかし、今回我々は、FFIの親子例で、Ki-ChM(ヒト・マウスのキメラ型)とKi-Bankを用いることによって、FFIのプリオンは2種類存在し、なおかつ孤発性である視床型CJDにもこの2種類のプリオンがあることを確認しつつある。振り返って、これまでの報告で臨床・病理像の記載を調べてみると、少なくとも2005年のFFIの報告例は2種類のプリオンが、2012年のFSIの報告でも2種類のプリオンが混在している病理像を示している。それにも関わらず、我々の見出した2つのプリオンの存在が確認できなかったのは、1例のみの感染実験で、しかも1種類のみの実験動物を使用した報告だからである。

さらに、我々の提案が挑戦的研究に価する証明として、この2種類のプリオンのうち1種類のみを増幅できるPMCA法を開発することによって(開発・樹立そのものが世界初であるのだが)我々の行った感染実験の確かさがPMCA法で裏付けられたことによる。

### 2. 研究の目的

視床型クロイツフェルト・ヤコブ病(CJDと略す)は、孤発性CJDの中でも特有のものとして分類されてきた。視床型CJDは、多くの症例で海綿状脳症病理がないかあっても軽度で、異常プリオン蛋白の量も少なくプリオン蛋白の免疫染色も陰性であることが多く、診断困難なプリオン病であり、従来は視床変性症と診断されていた。しかし、致死性家族性不眠症(fatal familial insomnia, FFIと略す)がプリオン蛋白のコドン178変異によって起こる家族性プリオン病であることが明らかとなると、不眠症や病理像が似ている視床型CJDを致死性孤発性不眠症(fatal sporadic insomnia, FSI)と呼ぶようになり注目されるプリオン病となった。我々が初めてFFIの感染実験に成功(Nature, 1995)したのち、FSIも同様の感染実験に成功(N Engl J Med, 1999)し、一躍感染性を有する不眠症として注目されてきたが、その感染性は1つのプリオン、つまり同じ感染性を示すと考えられてきた。

我々は、わが国のFFI家系で全く異なる臨床・病理像を示し、ウエスタンでは区別できない親子例を報告した(Neurology, 2010)。この親子例を用いてヒト型のノックインマウスなどに感染実験を行ってきたが、ほとんどのヒト型プリオン蛋白のマウスには感染が成立せず、唯一ヒト・マウスのキメラ型(ChM)とBank vole(西洋ヤチネズミ)プリオン蛋白を導入したノックインマウスに感染が成立した。そして驚くべきことに、海綿状脳症を主体とする母は、Ki-Bankにのみ感染が成立し、一方海綿状脳症を示さず視床内側核や下オリーブ核の神経細胞消失のみを示す子供の方は、Ki-ChMにのみ感染が成立した(次頁の表)。つまり同一家系でありながら、FFIプリオンは感染性の異なる2種類が存在することが明らかとなった。FFI-母ではKi-ChM動物では感染は成立せず(観察した潜伏期間の日数)、Ki-Bank動物では6匹/7匹の頻

度で感染が成立し(潜伏期間の平均日数 ± 標準偏差)、さらに FFI-母の病理像を示している。FFI-母は海綿状脳症を示したが、視床やオリブ核の変性は示さなかった。一方、FFI-子供の方は、Ki-ChM にのみ感染が成立し、Ki-Bank には感染が成立せず、病理像でも母と異なり、海綿状脳症が陰性で、視床とオリブ核の変性を示した。

Inoculum	Ki-ChM	Ki-Bank	病理像
FFI-母	0/5(647-907)	6/7(454 ± 104)	海綿状脳症
FFI-子供	5/6(502 ± 133)	0/4(593-868)	視床、オリブの神経細胞消失

FFI での感染実験を踏まえて、FSI である視床型 CJD の感染実験を行うと、いまだ少数例であるが、海綿状脳症 + 視床 (オリブ) 病変のあるタイプでは、Ki-bank と Ki-ChM 両方に感染が成立し、視床 (オリブ) 病変のみの症例では、Ki-ChM のみに感染が成立することが明らかとなった。つまり視床型 CJD においても、FFI と同様の 2 つのプリオンが存在することを明らかにしえたのである。

そこで、本研究の目的は、視床型 CJD の感染性による新しい分類法を提唱することである。

### 3. 研究の方法

具体的には、病理像で海綿状脳症を有する視床型 CJD と視床 (オリブ核) の神経細胞消失のみを示す視床型 CJD の感染実験の症例数を増やして行うことを主な研究方法とする。さらに、我々は視床型 CJD と FFI のうち、下オリブ核の神経細胞が低下ないし消失している症例から、試験管内でそのタイプのプリオンのみ増幅させることができる PMCA (Protein Misfolding Cyclic Amplification) 法の確立に成功した。この方法によって視床 (オリブ核) の変性するタイプのプリオンのみ検出可能となっている。この方法によって感染実験を待たずに迅速に診断することができるようになった。この方法も、視床型 CJD の新しい分類法の確立に役立つつもりである。

### 4. 研究成果

(1) 致死性家族性不眠症 (fatal familial insomnia) の症例の中で、視床と下オリブ核変性が全く認められず大脳皮質の海綿状脳症のみを呈する非典型例と大脳海綿状脳症がなく視床・下オリブ核の変性を認める典型症例が同一家系の中で存在することを報告し、その後感染実験にて全く異なる感染性を示すことを証明した。具体的には、非典型例は、バンクボール PrP を導入したノックインマウスでのみ感染が成立し、典型例はヒトとマウスのキメラ型 PrP を導入したノックインマウスにのみ感染が成立したのである。つまり、同じ FFI 家系で、全く同じ D178N の変異を有しながら、全く異なるプリオンを持つことを世界で初めて証明した。さらに、その後イタリアとの共同研究によって、世界で初めて報告された FFI 家系においても、我々が見出した非典型例が存在することを確認している。

(2) この FFI で証明されたプリオン (感染性) の違いは、孤発性 CJD である視床型 CJD でも認められ、海綿状脳症を認めない症例は、キメラ型 PrP のみに感染し、視床型と海綿状脳症を示す症例はキメラ型 PrP とバンクボール PrP を有するノックインマウスの両方に感染が成立した。このように、海綿状脳症を示すプリオン (感染因子) と視床型の典型例のプリオンは明らかに異なる感染性を示すことから新しい分類法として海綿状脳症を示すプリオンを M2C(sv) 命名し、遺伝子型がコドン 129Met であり、タイプ 2 の皮質型でしかも海綿状脳症として small vacuole を持つプリオンとして命名し、典型的な視床型のプリオンは従来通り M2T プリオンとする分類方法を提唱した。

(3) さらに、感染実験を行わなくても区別可能なように、M2T プリオンのみ試験管内で増幅する方法を確立した。この試験管内増幅法 (protein misfolding cyclic amplification, PMCA 法) によって、簡単に M2T プリオンが存在することを証明できるようになり、野生型遺伝子のみでなく、M232R でも広く M2T プリオンが存在することが明らかとなった。

(4) さらにこれは予想外の展開であるが、わが国の FFI 症例において、どうして2つの異なるプリオンが生じるのかというメカニズムにまで迫りつつある。本研究は、単なる新しい分類法の提唱を遥かに超えて、なぜ新しいプリオンが生じるのかという根本的な問題にまで迫りつつある。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Akagi Akio, Iwasaki Yasushi, Hashimoto Rina, Aiba Ikuko, Inukai Akira, Mimuro Maya, Riku Yuichi, Miyahara Hiroaki, Kitamoto Tetsuyuki, Yoshida Mari	4. 巻 409
2. 論文標題 A case of M232R genetic Creutzfeldt-Jakob disease with Lewy bodies	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 116605 ~ 116605
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2019.116605	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Matsuura Yuichi, Ishikawa Yukiko, Murayama Yuichi, Yokoyama Takashi, Somerville Robert A., Kitamoto Tetsuyuki, Mohri Shirou	4. 巻 101
2. 論文標題 Eliminating transmissibility of bovine spongiform encephalopathy by dry-heat treatment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of General Virology	6. 最初と最後の頁 136 ~ 142
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1099/jgv.0.001335	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Ikeda Toshimasa, Iwasaki Yasushi, Sakurai Keita, Akagi Akio, Riku Yuichi, Mimuro Maya, Miyahara Hiroaki, Kitamoto Tetsuyuki, Matsukawa Noriyuki, Yoshida Mari	4. 巻 408
2. 論文標題 Correlating diffusion-weighted MRI intensity with type 2 pathology in mixed MM-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 116515 ~ 116515
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2019.116515	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Iwasaki Yasushi, Hiraga Keita, Ito Shota, Ando Tetsuo, Akagi Akio, Riku Yuichi, Mimuro Maya, Miyahara Hiroaki, Kobayashi Atsushi, Kitamoto Tetsuyuki, Yoshida Mari	4. 巻 39
2. 論文標題 Autopsy case of MV2K type sporadic Creutzfeldt Jakob disease with spongiform changes of the cerebral cortex	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 452 ~ 460
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12595	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Minikel Eric Vallabh, Kitamoto Tetsuyuki, Mead Simon, et al(32人,18番目)	4. 巻 93
2. 論文標題 Age at onset in genetic prion disease and the design of preventive clinical trials	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurology	6. 最初と最後の頁 e125 ~ e134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.0000000000007745	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hayashi Yuichi, Iwasaki Yasushi, Waza Masahiro, Shibata Hideaki, Akagi Akio, Kimura Akio, Inuzuka Takashi, Satoh Katsuya, Kitamoto Tetsuyuki, Yoshida Mari, Shimohata Takayoshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Clinicopathological findings of an MM2-cortical-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patient with cortical blindness during a course of glaucoma and age-related macular degeneration	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Prion	6. 最初と最後の頁 124 ~ 131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/19336896.2019.1631680	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iwasaki Yasushi, Kato Hiroko, Ando Tetsuo, Akagi Akio, Mimuro Maya, Miyahara Hiroaki, Kobayashi Atsushi, Kitamoto Tetsuyuki, Yoshida Mari	4. 巻 39
2. 論文標題 Autopsied case of sporadic Creutzfeldt Jakob disease classified as MM1+2C type	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 240-247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12557	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Rossi Marcello, Kai Hideaki, Baiardi Simone, Bartoletti-Stella Anna, Carla Benedetta, Zenesini Corrado, Capellari Sabina, Kitamoto Tetsuyuki, Parchi Piero	4. 巻 7
2. 論文標題 The characterization of AD/PART co-pathology in CJD suggests independent pathogenic mechanisms and no cross-seeding between misfolded A and prion proteins	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Neuropathologica Communications	6. 最初と最後の頁 53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40478-019-0706-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kobayashi Atsushi, Iwasaki Yasushi, Takao Masaki, Saito Yuko, Iwaki Toru, Qi Zechen, Torimoto Ryouta, Shimazaki Taishi, Munesue Yoshiko, Isoda Norikazu, Sawa Hirofumi, Aoshima Keisuke, Kimura Takashi, Kondo Hinako, Mohri Shirou, Kitamoto Tetsuyuki	4. 巻 189
2. 論文標題 A Novel Combination of Prion Strain Co-Occurrence in Patients with Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The American Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 1276 ~ 1283
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2019.02.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Wang Z, Yuan J, Shen P, Abskharon R, Lang Y, Dang J, Adornato A, Xu L, Chen J, Feng J, Moudjou M, Kitamoto T, Lee HG, Kim YS, Langeveld J, Appleby B, Ma J, Kong Q, Petersen RB, Zou WQ, Cui L	4. 巻 56
2. 論文標題 Correction to: In Vitro Seeding Activity of Glycoform-Deficient Prions from Variably Protease-Sensitive Prionopathy and Familial CJD Associated with PrPV180I Mutation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mol Neurobiol	6. 最初と最後の頁 5470
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12035-019-1508-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kobayashi Atsushi, Qi Zechen, Shimazaki Taishi, Munesue Yoshiko, Miyamoto Tomomi, Isoda Norikazu, Sawa Hirofumi, Aoshima Keisuke, Kimura Takashi, Mohri Shirou, Kitamoto Tetsuyuki, Yamashita Tadashi, Miyoshi Ichiro	4. 巻 189
2. 論文標題 Ganglioside Synthase Knockout Reduces Prion Disease Incubation Time in Mouse Models	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The American Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 677 ~ 686
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2018.11.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------