

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：33920

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16183

研究課題名（和文）ヒトプリオン病における異常プリオン蛋白質の非中枢神経組織への広がり の 解 明

研究課題名（英文）Revelation of the distribution of scrapie prion protein of non-central nervous tissues in prion diseases

研究代表者

赤木 明生（Akagi, Akio）

愛知医科大学・加齢医科学研究所・講師

研究者番号：10804239

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：プリオン病では、発症早期から大脳皮質全体にびまん性に異常プリオン蛋白質（PrP）が沈着している。我々は、非中枢神経組織の三叉神経節における異常PrPの局在の有無を検討し、異常PrPの伝播経路と様式の解明を目指す。対象症例はプリオン病18例である。三叉神経節の神経細胞体内には空胞形成が見られるが、異常PrP沈着は認められない。一方で、三叉神経節の神経線維に異常PrP沈着を認める。今回の結果から、体内で異常PrPが三叉神経では神経線維を通じて伝播している可能性が示唆された。異常PrPは非中枢神経組織にも広がっている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

異常プリオン蛋白質（PrP）が体内に侵入すると、正常PrPが構造変化を起こし異常PrPに変換される（感染性を有するようになる）。このように蛋白質のみで疾患が伝播されることをプリオン仮説と呼ぶ。近年、アルツハイマー病やパーキンソン病でもプリオン仮説が起こり、異常蛋白質の分布や広がりが臨床症状と密接に関連し、特定の決まったパターンで空間的に進展することが報告されている。本研究で、三叉神経線維に沿った異常PrPの沈着を認めた。異常PrPは中枢組織から神経線維を通じて、非中枢神経組織へ広がっている可能性が示唆される。異常PrPの体内での伝播経路を考える上で貴重な所見を得た。

研究成果の概要（英文）：In prion diseases, scrapie prion protein (PrP<sup>Sc</sup>) is deposited diffusely throughout the cerebral cortex from an early onset. This study examined the localization of PrP<sup>Sc</sup> in the trigeminal ganglia of non-central nervous tissues to elucidate the route and propagation mode of PrP<sup>Sc</sup>. Eighteen cases of prion diseases were analyzed. Vacuole formation was observed within the neuronal body of the trigeminal ganglion; however, no PrP<sup>Sc</sup> deposition was observed. Conversely, PrP<sup>Sc</sup> deposition was observed in the nerve fibers of the trigeminal ganglion. The study results suggest that PrP<sup>Sc</sup> in the body propagates through the trigeminal nerve fibers and spreads to non-central nervous tissues. We will continue to perform autopsies and analyses of prion diseases, including non-central nervous tissues, to elucidate the route and propagation mode of PrP<sup>Sc</sup>.

研究分野：神経病理学

キーワード：プリオン病 プリオン仮説 非中枢性組織

### 1. 研究開始当初の背景

正常プリオン蛋白 (PrP) は中枢神経組織に多く発現している。異常 PrP が体内に侵入すると、正常 PrP が構造変化を起こし異常 PrP に変換される (感染性を有するようになる)。そしてプリオン病を発症し急速に死に至る。このように蛋白のみで疾患が伝播されることをプリオン仮説と呼ぶ (Prusiner SB. Science 1982)。

近年、アルツハイマー病やパーキンソン病でもプリオン仮説が起こり (Jucker M, et al. Nature 2013)、異常蛋白の分布や広がりが臨床症状と密接に関連し、特定の決まったパターンで空間的に進展することが報告されている (Braak H, et al. Acta Neuropathol 2006, 図1)。



図1 アルツハイマー病の異常蛋白質の分布と広がり  
罹病期間が長くなると、アミロイドβが皮質から脳幹と小脳へ広がる。

しかし、プリオン病では発症1ヶ月で既に大脳皮質全体にびまん性に異常 PrP が沈着している。プリオン病で異常 PrP の伝播がどこまで広がっているのかは不明である。プリオン病では発症早期に大脳皮質全体にびまん性に異常 PrP が沈着しており、中枢神経のみに着目しても異常 PrP の伝播の解明には繋がらない。異常 PrP の伝播を解明するために、我々は非中枢神経組織に着目した。そして、非中枢神経組織であり、採取が容易である三叉神経節における、異常 PrP の有無と局在を検討し、異常 PrP の伝播経路と様式の解明を目指した。これにより、アルツハイマー病やパーキンソン病など、他の神経変性疾患の病態機序にも示唆を与えることができると考えた。

### 2. 研究の目的

プリオン病では、発症早期に大脳皮質全体にびまん性に異常 PrP が沈着しており、異常 PrP の伝播を解明するためには非中枢神経組織に着目する必要がある。しかし、臨床、病理学的に確定診断された多数のヒト剖検組織で、異常 PrP の伝播に着目して、非中枢神経組織の異常 PrP の有無と局在を網羅的に解析した報告はない。

我々は、非中枢神経組織であり、採取が容易であり、支配神経と被支配筋である、三叉神経節と側頭筋における異常 PrP の有無と局在を検討し、異常 PrP の伝播経路と様式の解明を目指す。

### 3. 研究の方法

臨床的かつ病理学的にプリオン病と確定診断された患者の剖検時に三叉神経節と側頭筋を採取し凍結保存する。採取した三叉神経節と側頭筋をホルマリン固定し、感染性を失わせるためにギ酸処理を行う。パラフィン包埋と薄切を行い、切片を作成する。古典的な病理学的手法(ヘマトキシリン・エオジン染色やクリューバー・バレラ染色など)を用いてプリオン病の病変分布を解析する。免疫学的手法(抗 PrP 抗体を用いた免疫染色など)を用いて異常 PrP 沈着のパターンを解析する。

### 4. 研究成果

#### (1) 対象症例

図2 対象症例

	sCJD (孤発性Creutzfeldt-Jakob病)											gCJD (遺伝性CJD)						
	男性	男性	男性	男性	女性	女性	男性	女性	女性	男性	男性	女性	男性	女性	女性	男性	女性	男性
発症年齢(歳)	74	83	68	76	88	74	75	76	73	76	74	76	69	64	87	78	72	59
罹病期間(ヶ月)	2	3	4	4	4	5	5	5	6	6	16	22	24	36	11	40	108	4
初発症状	意識障害	ふらつき	認知機能低下	異常行動	運動障害	異常行動	認知機能低下	認知機能低下	ふらつき	認知機能低下	認知機能低下	めまい	認知機能低下	認知機能低下	認知機能低下	話さない	認知機能低下	認知機能低下
脳重(g)	1,230	940	1,255	1,100	910	875	1,000	1,120	1,190	1,080	1,165	940	990	940	1,050	1,015	890	1,465
神経病理診断	sCJD MM1	sCJD MM1	sCJD MM1+ 2C	sCJD MM1+ 2C	sCJD MM1	sCJD MM1	sCJD MM1	sCJD MM1	sCJD MM1	sCJD MM1+ 2C	sCJD MM1	sCJD MM1	sCJD MM1	sCJD MM2 C	V180I	V180I	V180I	M232 R
神経原線維性変化 Braak Stage	II	II	I	0	II/III	I	II	0	I	II	I	II	I	II	II	III	II	I
老人斑 CERAD	0	0	0	0	C	A	0	B	A	0	0	0	A	0	C	0	0	0

対象症例は、症例はプリオン病 18 例である。孤発型プリオン病 13 例、遺伝性プリオン病 5 例である。

(2) 病理所見

図3 三叉神経節の病理所見(ヘマトキシリン・エオジン染色)

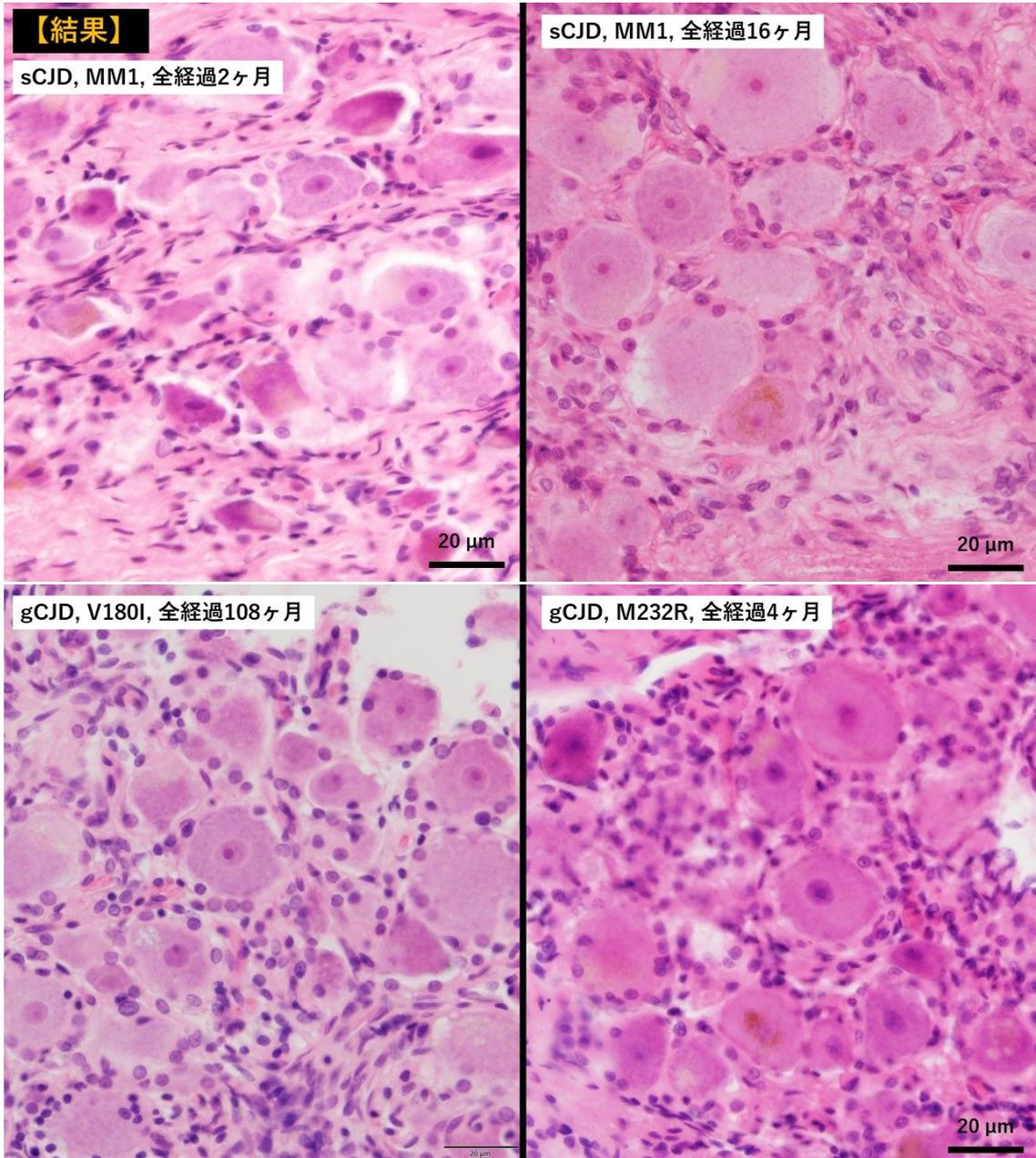
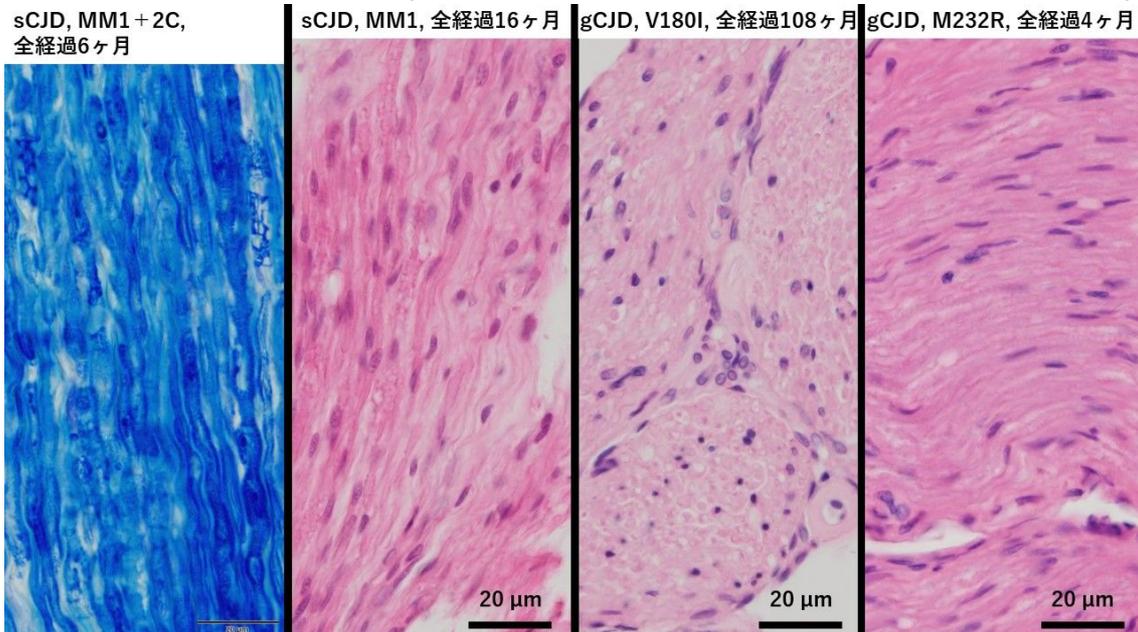
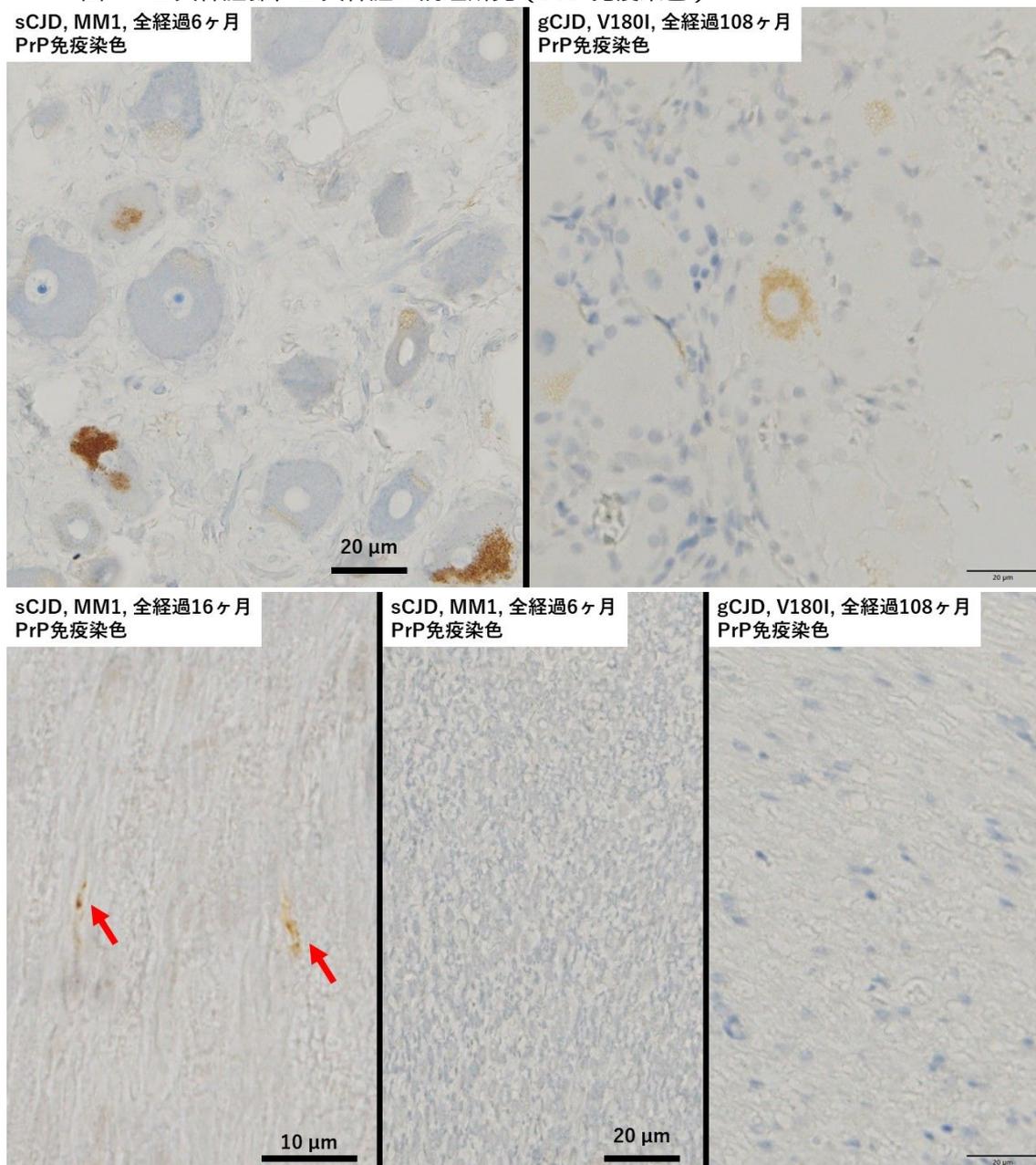


図4 三叉神経の病理所見(クリューバー・バレラ染色、ヘマトキシリン・エオジン染色)



プリオン病では、孤発性・遺伝性ともに、三叉神経節、三叉神経は良く保たれている。罹病期間が長期になっても、神経細胞脱落や粗鬆化は認めない。

図5 三叉神経節、三叉神経の病理所見 (PrP 免疫染色)



抗 PrP 免疫染色では、孤発性プリオン病で、神経線維に沿ったごく軽度の異常 PrP の沈着を認める (3 例)。罹病期間の長短に関わらず、異常 PrP の沈着を認める症例と認めない症例が存在した。遺伝性プリオン病ではいずれも、異常 PrP 沈着は観察されなかった。

### (3) まとめと考察

本研究を通じて、次のことが明らかになった。まず、三叉神経節と三叉神経は罹病期間が長くなっても良く保たれている。孤発性プリオン病では、ごく軽度ではあるが三叉神経線維に沿った異常 PrP の沈着を認めた。

異常 PrP の体内での伝播経路は未だ解明されていない。リンパ組織で増殖し、近傍の神経終末から逆行性に脳内へ移行すると報告がある (Kitamoto T, et al. J Virol. 1991) が定説はない。本研究の結果から、異常 PrP は中枢組織から神経線維を通じて、非中枢神経組織へ広がっている可能性が示唆される。

異常 PrP は非中枢神経組織にも広がっている。異常 PrP の伝播経路と様式の解明のためには、今後も非中枢神経組織を含めたプリオン病の剖検と解析の継続が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nakagaki T, Kaneko M, Satoh K, Murai K, Saiki K, Matsumoto G, Ogami-Takamura K, Ikematsu K, Akagi A, Iwasaki Y, Tsurumoto T, Nishida N.	4. 巻 386(23)
2. 論文標題 Detection of Prions in a Cadaver for Anatomical Practice.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 N Engl J Med.	6. 最初と最後の頁 2245-2246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1056/NEJMc2204116	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 Matsuo K, Goto D, Hasegawa M, Ogita K, Koyama T, Akagi A, Kitamoto T, Yoshida M, Iwasaki Y.	4. 巻 42(3)
2. 論文標題 An autopsy case of MV2K-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with characteristic clinical, radiological, and neuropathological findings	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 245-253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12804	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 Dong Thi-Trung, Akagi Akio, Nonaka Toshiaki, Nakagaki Takehiro, Mihara Ban, Takao Masaki, Iwasaki Yasushi, Nishida Noriyuki, Satoh Katsuya	4. 巻 159
2. 論文標題 Formalin RT-QuIC assay detects prion-seeding activity in formalin-fixed brain samples from sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurobiology of Disease	6. 最初と最後の頁 105504 ~ 105504
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nbd.2021.105504	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 Akagi A, Iwasaki Y, Yamamoto A, Matsuura H, Ikeda T, Mimuro M, Riku Y, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M.	4. 巻 40(4)
2. 論文標題 Identification of intracerebral hemorrhage in the early-phase of MM1+2C-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: A case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 399-406
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12658	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5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Akio Akagi, Mari Yoshida, Yasushi Iwasaki
2. 発表標題 Reconsidering the pathological classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease
3. 学会等名 Asian Pacific Prion Symposium 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Akio Akagi, Rina Hashimoto, Ikuko Aiba, Akira Inukai, Toshimasa Ikeda, Yuichi Riku, Hiroaki Miyahara, Mari Yoshida, Yasushi Iwasaki
2. 発表標題 A patient with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and repeated intracranial hemorrhage
3. 学会等名 62nd Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 赤木明生、陸雄一、宮原弘明、吉田真理、岩崎靖
2. 発表標題 ヒトプリオン病における異常プリオン蛋白質の非中枢神経組織への広がりの解明
3. 学会等名 第62回日本神経病理学会総会学術研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Akio Akagi, Rina Hashimoto, Ikuko Aiba, Akira Inukai, Toshimasa Ikeda, Maya Mimuro, Yuichi Riku, Hiroaki Miyahara, Tetsuyuki Kitamoto, Mari Yoshida, Yasushi Iwasaki
2. 発表標題 An autopsy case of a patient with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and repeated intracranial hemorrhage
3. 学会等名 第61回日本神経病理学会総会学術研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 赤木明生、伊藤翔太、林佳絵、陸雄一、三室マヤ、吉田真理、岩崎靖
2. 発表標題 全経過約1ヶ月の 孤発性Creutzfeldt-Jakob病の1剖検例
3. 学会等名 第61回日本神経病理学会総会学術研究会
4. 発表年 2020年

〔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