

令和 6 年 6 月 15 日現在

機関番号：33920

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07447

研究課題名(和文) V180I遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病の発症と病態進展に関わる因子の解明

研究課題名(英文) Factors influencing the onset and progression in patients with V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease

研究代表者

岩崎 靖 (Iwasaki, Yasushi)

愛知医科大学・加齢医科学研究所・教授

研究者番号：60378172

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)：プリオン蛋白遺伝子コドン180にバリンからイソロイシンへの点変異を伴う遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)19例(男性3例、女性16例)の発症と病態進展に関わる因子を検討した。全例が日本人で、発症年齢は平均 $78.8 \pm 5.5$ 歳、全経過は平均 $46.3 \pm 38.6$ ヵ月で、コドン129多型はMet/Met例が15例、Met/Val例が4例だった。性別、コドン129多型は全経過に関連がなかった。高齢発症の症例ほど全経過が短かった。経管栄養が施行された11例は、施行されなかった8例と比べ長期生存していた。MM1型孤発性CJDと比べて、有意に女性が多く、高齢発症であり、長期生存していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

プリオン病の病態解明、有効な治療法および予防法の開発、早期診断法の確立は医学の分野に留まらず、社会全体が希求する重要な研究分野となっており、一刻も早い解決が望まれている。V180I変異にはCJDの病変進展に対して保護的な因子(protective factor)が存在することが推定されており、V180I遺伝性CJDの発症と病態進展に関わる因子を検討することは、プリオン病の病態解明に重要な鍵を与えられる。しかしながら、V180I遺伝性CJDは日本以外ではほとんど報告がなく、本研究は本邦でしか行い得ない研究である。本研究はV180I遺伝性CJDの発症と病態進展に関わる因子の一部を解明した。

研究成果の概要(英文)：To determine the influence of factors of the onset and progression, we assessed 19 Japanese patients with V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) with respect to background, clinical course, and disease management. No significant differences between disease durations (the average was  $46.3 \pm 38.6$  months) were found between male (n=3) and female (n=16) patients and patients with methionine homozygosity (n=15) and valine heterozygosity (n=4) at polymorphic codon 129 of the prion protein gene. The disease duration of tube-fed patients (n=11) was significantly longer than that of non-tube-fed patients (n=8). Disease duration was significantly negatively associated with onset age (the average age at onset was  $78.8 \pm 5.5$  years). Total disease duration was significantly longer with V180I genetic CJD than with MM1-type sporadic CJD. Compared with MM1-type sporadic CJD, there were statistically significantly more females and older age at onset.

研究分野：プリオン病

キーワード：プリオン病 クロイツフェルト・ヤコブ病 V180I遺伝性CJD

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

プリオン蛋白 (prion protein; PrP) 遺伝子コドン 180 にバリンからイソロイシンへの点変異を伴う V180I 遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob disease; CJD) は本邦の遺伝性 CJD としては最も多いタイプであるが、欧米ではほとんど認められない<sup>1)2)</sup>。高齢発症、緩徐な進行に加え、長期経過例が多いことが指摘されている<sup>2)</sup>。V180I 変異には CJD の病変進展に対して保護的な因子 (protective factor) が存在することが推定されており、V180I 遺伝性 CJD の発症と病態進展に関わる因子を検討することは、プリオン病の病態解明に重要な鍵を与えると考えられる<sup>2)</sup>。

### 2. 研究の目的

本邦の遺伝性プリオン病の中で最も頻度の多い、V180I 変異を伴う遺伝性 CJD の病態解明を本研究の目的とする。プリオン病の病態解明、有効な治療法および予防法の開発、早期診断法の確立は医学の分野に留まらず、社会全体が希求する重要な研究分野となっており、その一刻も早い解決が望まれている。CJD としては非典型的な臨床所見、病理所見を呈する V180I 遺伝性 CJD の臨床病理像を分子遺伝学的な解析結果も加えて多数例で解析することで、プリオン病の発症機序と病態進展機序の解明と、治療法開発の手掛かりを得ることが期待できる。

### 3. 研究の方法

当研究所において病理学的検索を行った V180I 遺伝性 CJD (definite 例) の 19 例を対象とした。臨床記録、分子遺伝学的解析記録を後方視的に解析し、性別、PrP 遺伝子コドン 129 多型、発症年齢、経管栄養の有無について、全経過 (生存期間) に影響するかどうかを統計学的に検討した。死因と全経過との関連についても検討した。また、MM1 型孤発性 CJD (definite 例) の 51 例を対象とした我々の以前の検討結果と比較し<sup>3)</sup>、発症年齢、性別、全経過について検討した。

### 4. 研究成果

性別は男性 3 例、女性 16 例で、発症年齢は平均  $78.8 \pm 5.5$  歳 (69 歳~90 歳) だった。全経過は平均  $46.3 \pm 38.6$  カ月 (6 カ月~122 カ月) で、PrP 遺伝子コドン 129 はメチオニンをホモで持つ Met/Met 例が 15 例、バリンをヘテロで持つ Met/Val 例が 4 例だった。Met/Val 例では、いずれも V180I 変異と Val 多型は異なるアリル上に存在していた。バリンをホモで持つ例はなかった。経管栄養が施行されたのは 11 例 (うち胃瘻造設 3 例)、施行されなかったのは 8 例だった。死因は、経管栄養や持続点滴が施行されず衰弱死した例が 5 例、肺炎が 7 例、肺炎や感染症などではない中枢性の呼吸不全が 7 例だった。

#### (1) 性別による検討

男性の全経過は平均  $31.0 \pm 9.2$  カ月、女性は平均  $49.1 \pm 41.5$  カ月で、性別による全経過の有意差はなかった ( $p=0.14$ 、Welch's t-test)。

#### (2) PrP 遺伝子コドン 129 多型による検討

Met/Met 例の全経過は平均  $43.1 \pm 38.5$  カ月、Met/Val 例は平均  $58.0 \pm 42.2$  カ月で、コドン 129 多型による全経過の有意差はなかった ( $p=0.56$ 、Welch's t-test)。

#### (3) 発症年齢と全経過の関連の検討

発症年齢と全経過には負の相関を認め (相関係数 $=-0.74$ 、 $p=0.002$ 、Spearman rank correlation)、発症年齢が高いほど、全経過が短かった。

#### (4) 経管栄養施行の有無による検討

経管栄養施行なし例の全経過は平均  $16.3 \pm 9.5$  カ月、経管栄養施行あり例は平均  $68.1 \pm 37.1$  カ月で、経管栄養施行群の方が有意に全経過が長かった ( $p < 0.0001$ 、Welch's t-test)。

#### (5) 死因と全経過の関連の検討

死因が衰弱死の例の全経過は平均  $15.6 \pm 13.4$  カ月、肺炎の例は平均  $27.9 \pm 13.6$  カ月、呼吸不全の例は平均  $86.6 \pm 33.0$  カ月だった。衰弱死群と肺炎群には、全経過に有意な差はなかった ( $p = 0.15$ 、Welch's t-test)。衰弱死群と呼吸不全群、および肺炎群と呼吸不全群には統計学的に有意な差を認め (それぞれ  $p = 0.02$ 、 $p < 0.001$ 、いずれも Welch's t-test)、呼吸不全で死亡した群は、衰弱死、肺炎で死亡した群よりも、有意に長期経過例が多かった。

#### < 引用文献 >

- [1] Iwasaki Y. The Braak hypothesis in prion disease with a focus on Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology* 2020;40:436-449.
- [2] Iwasaki Y. Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology* 2017; 37: 174-188.
- [3] Iwasaki Y, Akagi A, Mimuro M, et al. Factors influencing the survival period in Japanese patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 2015; 357: 63-68.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 岩崎 靖	4. 巻 97
2. 論文標題 プリオン病の病理	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 脳神経内科	6. 最初と最後の頁 432-444
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 岩崎 靖	4. 巻 98
2. 論文標題 Creutzfeldt-Jakob disease (Brownell-Oppenheimer variant)	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 脳神経内科	6. 最初と最後の頁 54-62
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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, Mori Keiko, Ito Masumi, Kawai Yoshinari, Akagi Akio, Riku Yuichi, Miyahara Hiroaki, Kobayashi Atsushi, Kitamoto Tetsuyuki, Yoshida Mari	4. 巻 15
2. 論文標題 System degeneration in an MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease case with an unusually prolonged akinetic mutism state	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Prion	6. 最初と最後の頁 12~20
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/19336896.2020.1868931	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 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 2件/うち国際学会 4件）

1. 発表者名 岩崎 靖, 赤木明生, 陸 雄一, 曾根 淳, 宮原弘明, 吉田真理
2. 発表標題 病的笑い顔面模倣を呈した、V180I遺伝性Creutzfeldt-Jakob病の一部検例
3. 学会等名 第63回日本神経病理学会総会学術研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岩崎 靖, 中垣岳大, 赤木明生, 陸 雄一, 曾根 淳, 宮原弘明, 金子美穂, 西田教行, 佐藤克也, 吉田真理
2. 発表標題 解剖実習遺体のプリオンスクリーニングで見つかったクロイツフェルト・ヤコブ病の1例
3. 学会等名 第48回臨床神経病理懇話会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Iwasaki Y, Akagi A, Riku Y, Sone J, Miyahara H, Yoshida M
2. 発表標題 System degeneration in an MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease case
3. 学会等名 Asian Pacific Prion Symposium 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岩崎 靖
2. 発表標題 プリオン病の病理と病理解剖における感染対策
3. 学会等名 第128回日本解剖学会総会・全国学術集会(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岩崎 靖
2. 発表標題 Prion病:臨床像の多様性
3. 学会等名 日本神経学会東海北陸地区生涯教育講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩崎 靖, 赤木明生, 陸 雄一, 曾根 淳, 宮原弘明, 吉田真理
2. 発表標題 V180I遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病の生存期間に影響する因子の検討
3. 学会等名 第64回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岩崎 靖
2. 発表標題 プリオン病の臨床病理学的特徴
3. 学会等名 第49回臨床神経病理懇話会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Iwasaki Y, Akagi A, Riku Y, Sone J, Miyahara H, Yoshida M
2. 発表標題 Relation between clinical findings and progression of cerebral cortical pathology in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease
3. 学会等名 20th International Congress of Neuropathology (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Iwasaki Y, Akagi A, Riku Y, Sone J, Miyahara H, Yoshida M
2. 発表標題 Clinical characteristics of patients with V180I genetic 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 Iwasaki Y, Akagi A, Riku Y, Sone J, Miyahara H, Yoshida M
2. 発表標題 Factors influencing the survival period in patients with V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease
3. 学会等名 26th World Congress of Neurology (国際学会)
4. 発表年 2023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