

4. プリオン病の病理 変異型 Creutzfeldt-Jakob 病を含めて

天野 直二*

プリオン病は、Creutzfeldt-Jakob 病(ヒトプリオン病の散発性：CJ 病)に代表される。その組織病理所見の基本は、神経細胞の著明な脱失、海綿状態、肥胖性グリアの増生であり、異常プリオン蛋白の存在が実証される以前には、障害された部位の違いによる分類が主に行われた。その後、抗プリオン蛋白抗体染色(抗プリオン染色)により CJ 病に対する見方は大きく変わり、新たな病態も加わった。この染色の陽性が指標であり、その染まり方には synaptic type と plaque type の異常プリオン沈着パターンがみられ、CJ 病のほとんどは synaptic type である。プリオン病の病理検索の基本は、病変の分布(大脳皮質、白質、大脳基底核、視床、小脳や、変化の少ない部位として海馬など)、ニューロンやアストロサイトの変性、spongiform change、そして抗プリオン染色における所見である。

ヒトに限定すると上述の CJ 病以外に、クールー(kuru)、遺伝性プリオン病、硬膜移植後の CJ 病、変異型 CJ 病などがある。クールーは小脳変性を主病変とし、ほとんどの例で小脳皮質顆粒層にクールー斑が認められる。クールー斑は放射状に配列するアミロイド線維塊からなり、周辺部には突起の変性を伴わない。遺伝性プリオン病は、プリオン蛋白遺伝子のコードされた 253 アミノ酸に変異があり、特徴のある臨床病理学的表現型を呈することが多い。そのうち、コドン 102 変異の古典的 Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病(GSS)はクールー斑に似たアミロイド斑が多数、小脳と大脳皮質に出現し、spongiform change は多くの症例で認める。また、コドン 105 変異に伴う GSS は、大脳と小脳皮質にクールー斑類似のアミロイド斑が多数みられるが、小脳病変は軽く、spongiform change は基本的に認めない。この 2 つが遺伝性プリオン病の代表である。

硬膜移植後の CJ 病は、典型的な CJ 病の所見を呈する例や、synaptic type に加えてさまざまな plaque type を呈する例などと病理所見の幅は広い。変異型 CJ 病は本邦では報告されていない。牛海綿状脳症の牛を食した結果、異常プリオンがヒトに伝達されたと考えられる。視床枕の変性が MRI で指摘され、大脳皮質には florid type の plaque が出現する。

動物に目を向けると、スクレイピー(ヒツジ)、伝達性ミンク脳症、ウシ海綿状脳症、ネコ海綿状脳症などがあるが、種を越えての伝達形式では種の間には壁があり、感染する種、感染しない種がある。

Neuropathology of Prion diseases including atypical Creutzfeldt-Jakob disease

NAOJI AMANO Department of Psychiatry, Shinshu University School of Medicine



*あまの・なおじ：信州大学医学部精神医学教授。昭和50年横浜市立大学医学部卒業。昭和52年横浜市立大学医学部精神医学教室。昭和54年神奈川県立総合リハビリテーションセンター。平成6年東京大学医学部精神医学教室。平成12年現職。主研究領域/臨床神経病理学、老年精神医学。

Key words

散発性 Creutzfeldt-Jakob 病
感染性 Creutzfeldt-Jakob 病
変異型 Creutzfeldt-Jakob 病
遺伝性プリオン病

1. プリオン病の分類

プリオン病は Creutzfeldt-Jakob (CJ) 病に代表される。ヒトに限定すると、大半は感染や遺伝のはっきりしない散発性 CJ 病である。その他にクールー (kuru)、硬膜移植後の CJ 病、変異型 CJ 病にみられる伝播性プリオン病、そして家族性の遺伝性プリオン病があり、散発性、感染性、遺伝性に大きく分類される。

プリオン病の病理検索の基本は、病変の分布 (大脳皮質、白質、大脳基底核、視床、小脳、変化の少ない部位として海馬など)、ニューロンや星形グリアの変性、spongiform change、

そして抗プリオン蛋白抗体染色 (抗プリオン染色) における所見である。病理所見の表現型にはその分類により互いに類似したり、異なる面がみられる。

2. 散発性 CJ 病 (図 1, 2)

散発性 CJ 病は明らかな感染の既往はなく、かつ遺伝子変異のみられない症例である。従来からの分類を考慮すると、古典的 CJ 病、視床型 CJ 病、アミロイド斑を有する CJ 病に大別される。散発性の組織所見は、海綿状態、神経細胞の著明な脱失、異常星形グリアの増生である。異常プリオン蛋白の存在が明確に

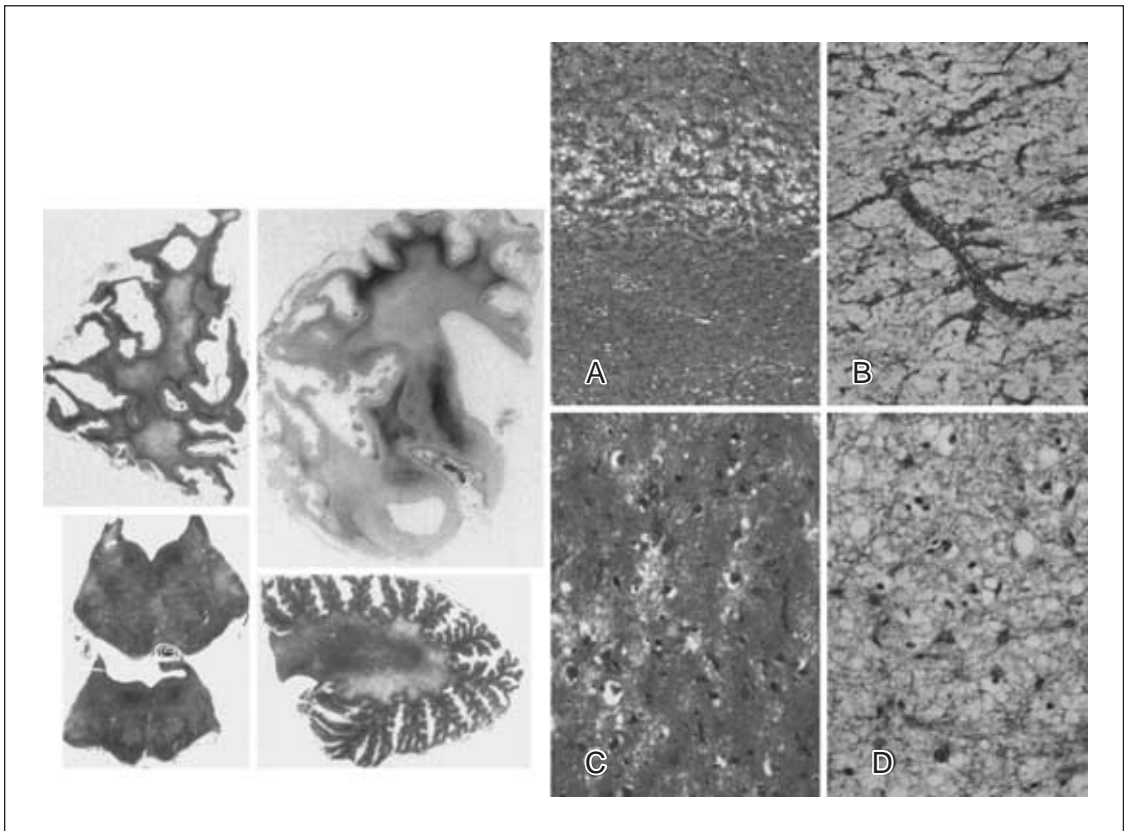


図 1 散発性 CJ 病

大脳半球、小脳、脳幹における高度の変性。A; 大脳皮質、B; 視床、C; 扁桃核、D; 抗プリオン蛋白抗体染色

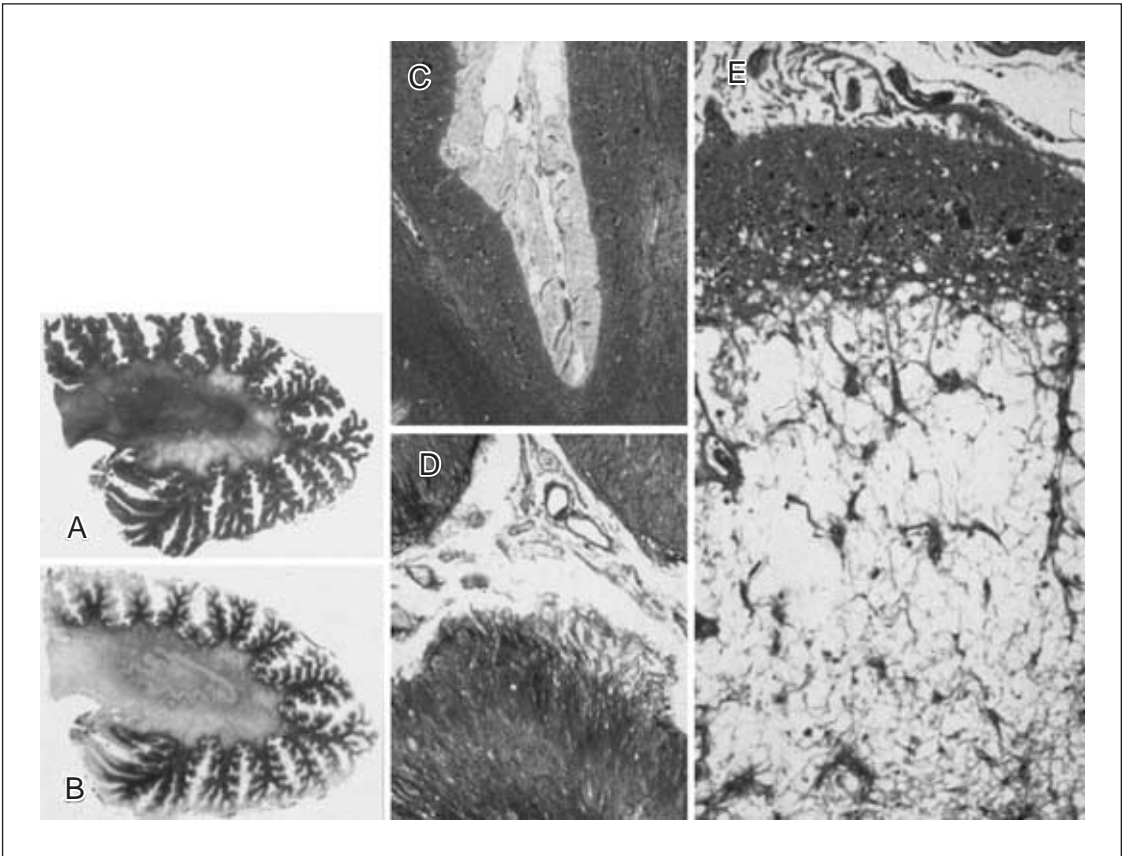


図2 散発性CJ病

小脳の高度な変性．小脳皮質と皮質下白質に高度の線維性グリオーシスをみる（C, E: HE 染色, B, D: Holzer 染色）

なる以前は，障害された部位の違いによる分類も使われた．たとえば，後頭葉に病変が強い Heidenhain 型，視床に限局して病変の強い Stern 型，白質病変が強い panencephalopathic type である．

その後，抗プリオン染色により CJ 病に対する見方は大きく変わり，この染色の陽性所見が指標となった．その染まり方には synaptic type と plaque type の異常プリオン沈着パターンがみられる．散発性 CJ 病ではほとんどは synaptic type であるが，後述するように plaque type もみられる．

近年さらに，この散発性 CJ 病は，プリオン

蛋白遺伝子の正常多型によるコドン 129 の Met か Val による違い，さらに proteinase K 処理後の異常プリオン蛋白の分子量の違いによってタイプ 1（糖鎖のないプリオン蛋白で 21KD の分子量），タイプ 2（19 KD の分子量）に大別し，その組み合わせから MM1, MV1, MM2, MV2, VV2 と呼称するタイプ分けも活用される¹⁾．Parchi ら²⁾は，多くの剖検例からこのタイプによる病理学的特徴について検討した．その結果は散発性 CJ 病の病理学的な見方に大きな示唆を与えた．その結果のサマリーを表に示す．

わが国でも MM 1 が最も多く，今まで言わ

表 Molecular and phenotypic Features of Sporadic CJD Variants²⁾

Sporadic CJD variant Previous Classification	% of Cases	Neuropathological Features
MM1 or MV1 <i>Myoclonic, Heidenhain variant</i>	70	“ Classic CJD ” distribution of pathology; often prominent involvement of occipital cortex; “ synaptic type ” PrP staining; in addition, one-third of cases shows confluent vacuoles and perivacuolar PrP staining
VV2 <i>Ataxic variant</i>	16	Prominent involvement of Subcortical, including brain stem nuclei; in neocortex, spongiosis is often limited to deep layers; PrP staining shows plaque-like, focal deposits, as well as prominent perineuronal staining
MV2 <i>Kuru-plaques variant</i>	9	Similar to VV2 but with presence of amyloid-kuru plaques in the cerebellum, and more consistent plaque-like, focal PrP deposits
MM2-thalamic <i>Thalamic variant</i>	2	Prominent atrophy of the thalamus and inferior olive (no spongiosis) with little pathology in other areas; spongiosis may be absent or focal, and PrP ^{Sc} is detected in lower amount than in the other variants
MM2-cortical <i>Not established</i>	2	Large confluent vacuoles with perivacuolar PrP staining in all cortical layers; cerebellum is relatively spared
VV1 <i>Not established</i>	1	Severe pathology in the cerebral cortex and striatum with sparing of brain stem nuclei and cerebellum; no large confluent vacuoles, and faint very synaptic PrP staining

れてきた古典的 CJ 病に相当する。MM 2 は視床型 CJ 病に相当する。MV 2 ,VV 2 は上述の基本病変に加えて、大小の plaque type の異常プリオン蛋白が塊状をなして小脳皮質、大脳皮質に沈着する。わが国での剖検例をみると、大脳白質、視床、小脳などの高度な障害が多く、多くの例で観察され、一概に分類できるものではない。

3. 感染性 CJ 病

1) クールー (kuru)

Kuru はパプアニューギニアの原住民にみられ、宗教上の儀式で死人を食べる習慣からヒトからヒトへ伝播した。小脳変性を主病変とし、ほとんどの例で小脳皮質顆粒層にクールー斑 (kuru plaque) が認められる。Kuru plaque は放射状に配列するアミロイド線維塊からなり、周辺部には突起の変性を伴わない。この疾患の脳の乳剤がチンパンジー脳に接種され、長い潜伏期の後に発病した³⁾。

2) 硬膜移植後の CJ 病⁴⁾

Lyodura を人工硬膜として移植した術後の患者に多くの CJ 病がみられ、とくにわが国に多い。古典的な CJ 病の所見を呈する例 (dura-classic CJ 病) や synaptic type に加えて、さまざまな plaque type を呈する例 (dura-variant CJ 病) がみられ、その病理所見は多彩である。後者にみる plaque-type の異常プリオン蛋白の沈着は、後述する変異型 CJ 病にみられる florid plaque と同じ形状を呈する。その plaque は大脳、小脳皮質にみられる。

3) 変異型 CJ 病⁵⁾

変異型 CJ 病はわが国では報告されていない。ウシ海綿状脳症のウシを食した結果、異常プリオン蛋白がヒトに伝播されたと考えられる。視床枕の変性が MRI で指摘され、大脳皮質には florid type の plaque が多数出現する。異常プリオン蛋白の多量の沈着が特徴的である。その沈着のパターンは synaptic type に加えて、斑状のものは融合性で大型な形状から、海綿状態が周囲にみられ、菊のような花弁状の florid plaque という特徴的なものま

で多彩にアミロイド斑が沈着する。高度な神経細胞の脱落と線維性グリオシスは、視床や小脳皮質などにみられる。大脳白質病変は軽い。古典的 CJ 病とは多くの点で異なった病理所見を呈している。

4. 遺伝性プリオン病

プリオン蛋白の遺伝子は、ヒトでは第 20 染色体の短腕上に存在する。遺伝性プリオン病は、プリオン蛋白遺伝子のコードされた 253 アミノ酸に変異があり、臨床病理学的にそれぞれに特徴のある表現型を呈する。プリオン病全体の 10～15% を占める。また、そのうちの 40% の症例では家族歴を認めておら

ず、浸透率の低いことが指摘されている。現在までに 15 種類の点変異と 8 種類の挿入変異例が報告されているが、本稿では代表的な疾患について述べる。

1) 家族性 CJ 病⁹⁾

プリオン蛋白遺伝子のコドン 180 200 210 などで置換変異が生じている。病変は前述した散発性 CJ 病の MM1 型、すなわち古典型に類似して synaptic type の沈着がみられ、海綿状態は大脳皮質に著明であり、神経細胞脱落、線維性グリオシスは大脳皮質、線条体、視床で高度である。

2) Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病 (GSS)⁷⁾

コドン 102 変異の古典的 Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病 (GSS) は、kuru plaque

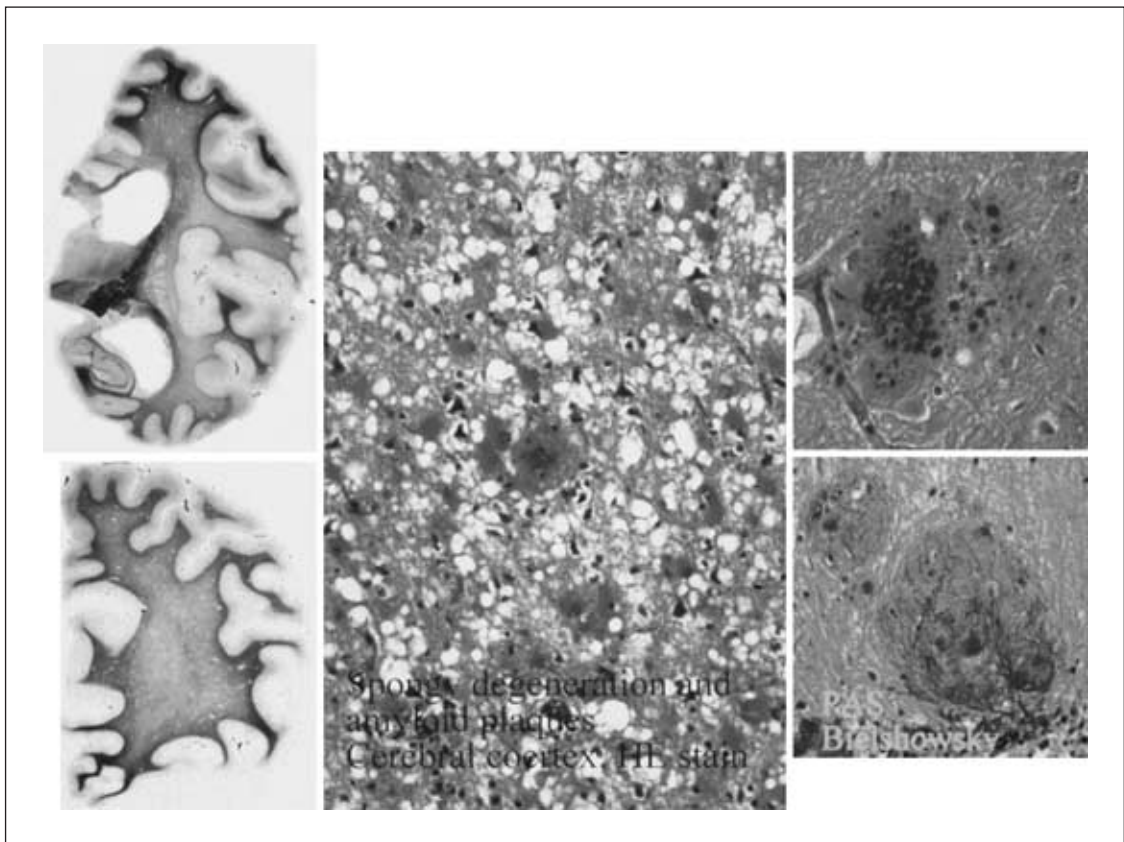


図3 Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病 Codon 102 の変異例
肉眼的には大脳半球全体の萎縮と大脳白質の淡明化。アミロイド斑が多発。

に類似したアミロイド斑が多数，小脳と大脳皮質に出現する．大脳皮質の spongiform change は多くの症例で認めるが，その程度はさまざまである．神経細胞脱落，線維性グリオシスは小脳皮質，大脳皮質，線条体にみられるが，その程度は症例によって異なる(図 3) ．

3) 痙性麻痺型の GSS⁸⁾

コドン 105 変異に伴う GSS は，大脳と小脳皮質に kuru plaque 類似のアミロイド斑が多数みられるが，小脳病変は軽い．大脳皮質には spongiform change は基本的に認めない．

4) 致死性家族性不眠症 (Fatal Familial Insomnia)

視床の変性が主である．コドン 178 の置換が知られている．神経細胞脱落と線維性グリオシスは視床と下オリーブ核にほぼ限局する．異常プリオン蛋白は証明されにくい．

まとめ

プリオン病の診断の基本は，プリオン染色に陽性であること，proteinase K 処理後に異常型を検出することである．すなわち，免疫組織学的手法と Western blot 法による解析である．

本稿で述べたように，確診されたプリオン病の組織病理は多彩である．まとめると，異常型プリオン蛋白の沈着はびまん性，あるいは塊状か斑状を形成していく．そして，それは神経網に高度な変性をきたす契機となる．海綿状の小空胞が灰白質に出現し，この小空胞は粗大となり，やがて spongiform change が完成する．一方，星形グリアの反応は多彩であり，線維性グリオシスが高度に進展する部位もあれば，肥性グリアや貪食細胞が出現する急性期を反映する変化もみられる．

大脳皮質，白質，間脳，基底核，小脳，脳幹と全脳にわたって広汎に進行性病変を呈する深刻な疾患である．

〔文献〕

- 1) 厚生労働省遅発性ウイルス感染調査研究班：クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル(改訂版)，平成 14 年 1 月．
- 2) Parchi P, Giese A, Capellari S, *et al.* : Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 1999 ; 46 : 224 - 233.
- 3) Gajdusek DC, Gibbs CJ, Alpers M : Experimental transmission of a Kuru-like syndrome to chimpanzees. *Nature* 1966 ; 209 : 794 - 796.
- 4) Hoshi K, Yoshino H, Urata J, *et al.* : Creutzfeldt-Jakob disease associated with cadaveric dura mater grafts in Japan. *Neurology* 2000 ; 55 : 718 - 721.
- 5) Will RG, Ironside JW, Zeidler M, *et al.* : A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996 ; 347 : 921 - 925.
- 6) Inoue I, Kitamoto T, Doh-ura K, *et al.* : Japanese family with Creutzfeldt-Jakob disease with codon 200 point mutation of the prion protein gene. *Neurology* 1994 ; 44 : 299 - 301.
- 7) Doh-ura K, Tateishi J, Kitamoto T, *et al.* : Creutzfeldt-Jakob disease patients with congophilic kuru plaques have the missense variant prion protein common to Gerstmann-Sträussler syndrome. *Ann Neurol* 1990 ; 27 : 121 - 126.
- 8) Kitamoto T, Amano N, Terao Y, *et al.* : A new inherited prion disease(PrP-P105L mutation) showing spastic paraparesis. *Ann Neurol* 1993 ; 34 : 808 - 813.

質 疑 応 答

座長(金澤) どうもありがとうございます．非常にクリアにまとめていただきましたが，何かご質問がございますか．

立石 潤(九州大・名誉) どうもありがとうございました．先生と柳下三郎先生がベアでずいぶん解剖されて，その多くを見せていただきどうもありがとうございました．私がこの臨床と病理のセッションでぜひ言っておきたいのは，日本のプリオン病には日本人の特徴が非常に強く出ていて，外国の症例とは比較にならないところがあるということです．これは日本人がつかんでおかなければい

けないと思います。

129 番の多型と Parchi の分類が最近騒がれていますが、あの 129 番のポリモルフィズムは堂浦克美先生（九州大）のオリジナルな仕事です。日本の sporadic CJD というのは、日本人のジェネラルポピュレーションの 92% がメチオニン/メチオニンタイプで、それ以外のバリンタイプはわずか 8%、特にバリン/バリンタイプは彼の統計ではゼロです。ですから、Parchi の分類に出てくるようなバリンをたくさん持ったケースは、いくら見ても日本人の参考にはならないということが一ついえます。129 メチオニン/メチオニンが 50% を割る英国人の variant CJD 患者の全員がメチオニン/メチオニンを持つというのは、日本人にとって重大な警告を与えたいと思います。

Parchi の分類が騒がれる理由の一つは、ウエスタンプロットで 1 型、2 型を分けていることですが、ヒトのプリオン病のすべてを 1 型、2 型と分けてみても、何も診断的な価値はないと申しますか、あまり価値はありません。あれが価値を持ってくるのは、129 番の多型との組み合わせです。日本人はメチオニン/メチオニンタイプばかりですから、ああいう仕事は日本ではできませんでした。われわれは sporadic な症例にも plaque を持つケースが数例あることに注目して、論文にも書いていますが、それ以上いけなかったのは日本人だけで行ったという制約のせいです。それらをうまく組み合わせれば、非常によい仕事ができるのではないかというのが感想です。

天野 立石先生がご指摘されましたように、MM 1 だろうと思いつきながら標本を見ている、本当に多彩です。Plaque 一つ探すにしても、どうかなと思いつきながらじっくり観察しています。小脳の変性像も、今日は MM 1 タイプとしか思えない病変をお見せしましたが、そう簡単にはいきません。視床に関しても、あれだけのひどい粗鬆化を呈した例は、ほかの

ところを見ても相当ひどい病変があって、thalamic form を引きずるとあぁなってしまうのかという議論もいろいろあると思います。私はいま立石先生が力強く言われたことに非常に感銘して、うれしく思います。Parchi の論文の中で、panencephalitic type は引き伸ばしただけにすぎないのではないかと、割と簡単にぼんぼんと言っているところは、気をつけなければいけないとつくづく思いました。

座長 確認させていただきたいのですが、サマリーの中で abnormal prion protein deposit と degeneration of nervous system の中の amyloid plaque を分けておられましたが、先生が amyloid plaque とまとめられたもの、たとえば florid plaque, kuru plaque などとプリオン蛋白との関連はどうなのですか。

天野 まさに異常プリオン蛋白の蓄積像です。誤解を与えましてどうもすみません。

座長 そういうことであれば、よくわかりました。

小野寺 節 (東京大) ヨーロッパの学会の会議で、イスラエルの Ruth Gabizon 博士と会いました。彼女はいま尿で異常蛋白をチェックする方法を開発しておられます。彼女と話していたら、もともと 200 番のアミノ酸の変異の経過を追うために開発していたそうです。病気の経過と尿の変化の関係はなかなか難しいものでしょうか。症状と尿に蛋白が出るのとどちらが早いという話です。

座長 難しいご質問かもしれませんが、どなたかお答えいただくことができますか。

金子清俊 (国立精神・神経セ神経研) 私は何も実験していないので僭越ですが、聞きかじりの知識をお伝えしたいと思います。確か 1998 年 か 1999 年 の Journal of Biological Chemistry に、いま言われたイスラエルの Ruth Gabizon のグループが、CJD の患者さんの尿中にプロテアーゼ抵抗性の異常な蛋白が

出てくるという報告をされています。それは普通の患者さんでは出なくて、sporadic CJDの患者さんで出てきます。それはプリオンに対する抗体で染まる蛋白であります。感染性はないとおっしゃっています。

それをさかのぼること3年くらい前でしようか、名前は忘れてしまったのですが英国のある科学者が、variant CJDの患者さんの尿を調べられました。そのときはまだvariant CJDがプリオン病かどうか分からない段階だったそうですが、尿を調べたら尿中にGabizonが発表したのと同じような異常蛋白が出てくるということで、variant CJDはプリオン病だといわれました。私はそのオリジナルの文献は知りませんので、真偽のほどは定かではありませんが、一応そういう情報があります。

いま尿中の異常蛋白を使ってどのくらい診断できるかということに、ヨーロッパの企業もかなり関心を示して研究しているそうです。私が先生にお話することではありませんが、そういう経過がありました。私も一時Gabizonと一緒に研究していて、村本先生もそうだと思いますが、いろいろ情報を聞いていたので、付け加えさせていただきます。

どのくらい早期診断できるかについては、まだ検討が不十分だと思います。ただこの方法のよい点は、尿は大量に蓄尿できることです。1週間尿を貯めて濃縮して検出できる可能性もありますので感度の点でも、またプリオン抗体を使いますので特異性という点でも、かなり期待できると思っています。

北村幸彦 (大阪大) 学問的なことではないのですが、プリオン病を解剖するとき、脳については神経内科の先生が診られますが、それ以外の臓器や補助員、解剖したあとの解剖室をどうするかという具体的な問題を教えてくださいませんか。

天野 先ほど紹介がありました。病理の

柳下先生と一緒にいらっしゃいます。柳下先生がいないときに私もCJDを何例も解剖していますが、本当に無防備でした。全く無頓着で、普通の解剖でやってきました。最近はどうも問題になってきていて、たとえば目の中に入らないようにする、また手袋を二重にする、そういう注意をどんどん高めているのですが、最終的には柳下先生が全部消毒してということで、器具の消毒に努めています。臓器は通常とほとんど同じように、ホルマリンの中に保存しています。いまでも特別にオートクレーブなどにかけて保存しているわけではありません。

座長 それに関してはグループできちんと検討したものがあります。佐藤先生、ご説明いただけますでしょうか。

佐藤 猛 (国立精神・神経セ国府台病院・名誉院長) 厚生省の研究班で5年前に出し、今回北本哲之先生(東北大)を班長として改訂版を出しましたが、解剖に関して内容はほとんど同じです。まず検者はメガネ、マスクをして、ディスポのガウンを着て、体液、血液などがついたときは捨てられるようにする。検体は台の上にベンチシートを敷いて、体液はできるだけこぼさないようにする。もしこぼれそうだったら、これは立石先生に教えてもらったのですが、厚手のペーパータオルでふき取るなどして外に出さないようにして、それらをすべてビニール袋に詰めて焼却できるようにする。

器具は、ドデシル硫酸ナトリウムの5%液で煮沸消毒すると完全に失活するそうですから、その方法を取るよにということ。電気ドリルだけは消毒しづらいので、ビニールで全部覆って、もし可能ならカッターの刃だけはディスポにする。非常に詳しい剖検のマニュアルが出ていますので、ご参照ください。

座長 どうもありがとうございました。私も一つ質問させていただきますが、spongi-

form change は大きさがいろいろありますよね。先生が見せてくださったものの中にも、非常に大きくて、かなり大きさの揃った、真ん中に何もないように見える、脂肪があったのではないかと思われるものから、かなり小さくて中にもややもやとしたものが見え、しかし大きさは比較的揃っているものがあります。あれは中に何があったのですか。

そういうことをうかがう理由は、ご存じかもしれませんが、生田房弘先生（新潟大学名誉教授）が昔、普通に凍結切片でさっと染めたときは、あんな孔は空いていないと言われました。アルコールを通して固定していくと孔が出てきます。だから、脂肪が入っているのではないかと思い、調べてみたらコレステロールやコレステロールエステルだったのですが、ただそれだけでよいのでしょうか。

天野 昨日も品川先生に質問されましたが 私はわかりませんから、ぜひお願いします。

佐藤 いまの金澤先生のご質問、空胞のそもそものスタートは何であるかということですが、フランスの variant CJD で脳生検をやっている、それをポール・ブラウンのグループが電顕で観察しています。光顕でスポンジになる前に、微細構造上どのような変化が出るかという非常に詳しい電顕の論文を *Acta Neuropathologica* に出しています。

それを見ますとシナプスの終末や周辺のグリアの中に、一つは通常出てこない非常に細いフィラメントが出てきます。それは構造が似ているし、免疫電顕を行うと抗体がそこに沈着するので、scrapie-associated filament かもしれないと述べています。そのフィラメントができるそばに、通常の組織にはない非常に小さい小胞が出てきます。これは微細構造のレベルですから、光顕では見えません。その小胞とフィラメントが付着すると、本来ある細胞の膜が破壊され、小胞は神経細胞の突起の外の組織に出たりして、おそらくそれが空胞の始まりではないかという写真を出しています。電顕の写真はかなり説得力がありますので、私もそうかなと思っています。膜が壊れて、壊れた膜を拡大すると光顕では空胞と見えますが、中にたまるのは非特異的なものだろうと思います。

座長 天野先生、どうもありがとうございました。午前中のセッションでは、病理と臨床につきましているいろいろ勉強させていただきました。非常に大きな問題も残しています。議論にはなりませんでしたが、シカの wasting disease(慢性消耗病)も怖いので、今後注目していかなければならないと思っています。どうもご協力ありがとうございました。