

主　論　文

'PrP systemic deposition disease': clinical and pathological characteristics of novel familial prion disease with 2-bp deletion in codon 178.
(新規プリオノン遺伝子変異「コドン 178 の 2 塩基欠失」により引き起こされる「PrP systemic deposition 病」の臨床及び病理学的な特徴)

[緒言]

孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)及び家族性プリオノン病では異常なプリオノン蛋白(PrP)の沈着は脳及び脊髄といった中枢神経系に限局している。1994 年に報告された牛海绵状脳症による変異型 CJD では中枢神経系に加え、リンパ節及び消化管にも異常な PrP が沈着することが判明した。さらに、我々は 2013 年に全身の末梢神経に異常な PrP が沈着するプリオノン蛋白遺伝子(*PRNP*)のコドン 178 の 2 塩基欠失(D178fs25)家族例を世界で初めて報告した(副論文 1)。その後、英国の研究者達が *PRNP* の Y163X による変異により、著者達と同様の症状を呈した家族例の臨床所見と剖検による病理所見を報告した。英国の剖検例では全身のほぼ全ての臓器に異常な PrP が沈着していた。我々もその後、*PRNP* の D178fs25 変異例の病理解剖を行ったところ、英国の報告例とほぼ同様に全身に異常な PrP 沈着を認め、臨床経過と病理所見についての報告を行った。

[方法]

症例

症例 1: 37 歳　女性

症例 2: 36 歳　男性

PCR-RFLP 法

PRNP の D178fs25 変異の有無について調べるために PCR-RFLP 法を症例 1、症例 2 と健常者である父親に対して行った。まずリンパ芽球から DNA を抽出し、制限酵素 BssI による処理を行った。その後、エチレンプロマイドを加えたアガロースゲル電気泳動を行った。

腓腹神経生検及び PrP 免疫染色

症例 2 に対し、腓腹神経生検を行い、PrP のジアミノベンジジン(DAB)免疫染色を行った。

病理解剖

ご遺族の同意を得た後、岡山大学免疫病理学分野(第一病理)に依頼し、全身の臓器を摘出しホルマリン固定を行った。その後、感染の危険性から専門施設である九州大学神経病理に依頼し、ギ酸処理を行った後、切片を作製した。PrP の DAB 及び蛍光免疫染色を行った。

[結果]

症例 1、症例 2 とも *PRNP* の D178fs25 変異を有する

D178fs25 変異がない場合は BssI による処理で 567bp のバンドを 1 本のみ認めるが、D178fs25 変異例では 567bp と 280bp の 2 本のバンドを認める。健常者である父親ではバンドが 1 本のみであったのに対し、症例 1、症例 2 とも 2 本のバンドを認めたことから D178fs25 変異を有する家族例であった。

PrP の異常沈着

症例 2 の腓腹神経には異常な PrP が沈着しており、これは先行論文(副論文 1)での症例 1 の結果と一致していた。

症例 1 の病理解剖所見では、心臓、肺、胃、空腸、回腸、結腸、膀胱、副腎といった全身の臓器に異常な PrP が沈着していた。PrP は主に神経、血管壁、平滑筋に沈着しており、交感神経節及び末梢神経により著明に沈着していた。心筋のチロシンヒドロキシラーゼの染色性は著明に低下していた。また、末梢神経に対する蛍光二重免疫染色では PrP は S-100 蛋白や myelin basic protein と共に局在していた。コンゴーレッド染色ではアミロイドは認めなかった。

[考察]

我々は *PRNP* の D178fs25 変異の家族例を発見し、全身の臓器で異常な PrP 沈着が起こることを報告した。PrP の沈着は心筋や膀胱、消化管の平滑筋及び神経叢に生じていた。*PRNP* の D178fs25 変異では嘔吐や下痢といった消化器症状、起立性低血圧が主徴であり、PrP の沈着病変と一致していた。また、症例 1 では 37 歳時に全身の衰弱に加えて心不全を発症したため死亡に至ったが、心筋のチロシンヒドロキシラーゼ活性は著明に低下していた。以上の病理所見から *PRNP* の D178fs25 変異例では全身臓器に PrP が沈着することで沈着部位の機能不全が起こっていることが推測される。英国の研究者達が報告した *PRNP* の Y163X による変異例でも我々の報告例と同様、全身の自律感覚神経障害を主徴とし、全身臓器への PrP 沈着を認める。両報告例は類似の病態像を呈しており、どちらもカルボキシル基末端を欠いた変異型 PrP が翻訳されたことにより、PrP の全身臓器への沈着が起こったことが推測される。我々の病理所見ではアミロイドの形成は認めなかったことから、新規プリオント病の疾患概念として、「PrP systemic deposition 病」の存在を提唱した。

[結論]

PRNP の D178fs25 変異では全身の異常な PrP 沈着が起こる「PrP systemic deposition 病」を発症する。