

＜シンポジウム(4)-5-1＞プリオン病の最新情報

プリオン病の基礎，サーベイランス，感染予防

三條 伸夫¹⁾

要旨：正常プリオン蛋白 (PrP^C) が何らかの原因で感染性 (伝播性) のある不溶性の異常プリオン蛋白 (PrP^{Sc}) にコンフォメーション変化し，PrP^{Sc} が重合して脳内に蓄積し，神経細胞の障害をひきおこし，脳のスポンジ状変化が急速に進行する致死性疾患である。現在，構造解析に基づいた低分子化合物による創薬開発が進められ，治験のためのシステム整備が進められている。本邦においては，10年以上にわたるプリオン病サーベイランス調査がおこなわれ，プリオン病の実態や獲得性プリオン病の性質，2次感染予防のための滅菌方法がほぼ確立されつつある。それらの情報やシステムを，有効な2次感染予防対策や臨床治験へと発展させ，応用してゆくことが重要である。
(臨床神経 2013;53:1243-1245)

Key words：プリオン病，サーベイランス，2次感染予防，クロイツフェルト・ヤコブ病，JACOP

プリオン病は正常プリオン蛋白が伝播性を有する異常プリオン蛋白に変化し (Fig. 1)，主に中枢神経内に凝集・蓄積することにより急速に神経変性をおこす疾患であり，特発性，プリオン蛋白遺伝子変異による遺伝性，他のプリオン病からの感染による獲得性3型に分類される。プリオン病の代表的なタイプである孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) は1年間に100万人に1人程度の割合で発症することが知られており¹⁾，症状の進行が早く，発症から約1ヵ月後には会話ができなくなる。3～6ヵ月で確実に無動性無言になり²⁾³⁾，やがて肺炎や尿路感染などの合併症で死亡する。人畜共通感染症として我が国では五類感染症に指定されており，医師は診断後7日以内に保健所へ報告しなければいけない。

現在，構造解析に基づいた低分子化合物による創薬開発が進められており，モデル動物をもちいた有効性の判定実験が進められ，治験のためのオール・ジャパン体制でのシステムとしてJapanese Consortium of Prion Disease (JACOP) の整備が進められている (Fig. 2)。

わが国のプリオン病サーベイランス委員会では，平成11年4月1日から平成25年2月までに3,878例の臨床情報をもとにサーベイランス調査をおこない，委員会で全症例を検討し，合計2,026人をプリオン病と診断した。内訳は孤発性CJDが1,550例 (全体の77%)，獲得性CJDは1例が変異型CJD，残りのすべてが硬膜移植歴を有するCJDで83例 (全体の4%)であった。この他にすでにサーベイランスで登録されていてその後の調査により硬膜移植歴が判明した者，過去に全国調査や類縁疾患調査で報告され，その後硬膜移植歴が判明した者をふくめ，合計146例が登録されている。硬膜移植によるCJDは1995年をピークに，その後減少している。孤発性は異常プリオン蛋白をproteinase Kで処理した後のSDS-PAGEでの泳動パターンとプリオン蛋白遺伝子コドン

129多型の組み合わせにより6型に分類されている²⁾。遺伝性プリオン病は総数が386例 (19%)で，遺伝子変異の確認されている家族性 (遺伝性) クロイツフェルト・ヤコブ病 (fCJD) が276例，ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病 (GSS[P102L, P105L]) が76例 (4%)，致死性家族性不眠症 (FFI) が4例であった。わが国ではコドン180や232の変異など，他国ではほとんどみとめられないタイプの変異遺伝子が多いのが特徴である。

サーベイランス委員会では診療支援事業として，MRI画像相談，髄液検査，遺伝子検索，病理検索を，無料にて全国の施設から受け付けている。

本邦におけるプリオン病における剖検実施率は低く，各々の型の剖検実施率はsCJDが14% (166/1157)，vCJDが100% (1/1)，dCJDが43% (32/74)，fCJDが23% (42/182)，GSSが17% (6/36)，FFIが100% (3/3)となっており，全体では17%である。家族が剖検を希望しても施設が断るケースもあることから，剖検可能施設を増やすなどの剖検率を向上させる対策が必要と考えられている。

プリオン病は発症後のみならず潜伏期間においても患者に対して使用した器具や，患者から提供された臓器などを介して，さらには変異型CJD (vCJD) においては血液を介して伝播する可能性が指摘されており，感染リスク手技に指定されている処置・手術をおこなうばあいにはプリオン対応の滅菌方法をおこなう必要がある。わが国では，主に脳外科手術を受けた後にプリオン病であることが判明した患者に使用した手術器具で，プリオン病対応の滅菌がなされないまま脳外科手術を受けたプリオン病リスク保有可能性者として，これまでに286名が登録されているが，これまでに発症者は確認されていない。プリオン病対応の推奨滅菌方法としては，焼却可能な器具，用具はすべて焼却することとし，再利用器具

¹⁾ 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学 (神経内科) [〒113-8519 東京都文京区湯島1丁目5-45]
(受付日：2013年6月1日)

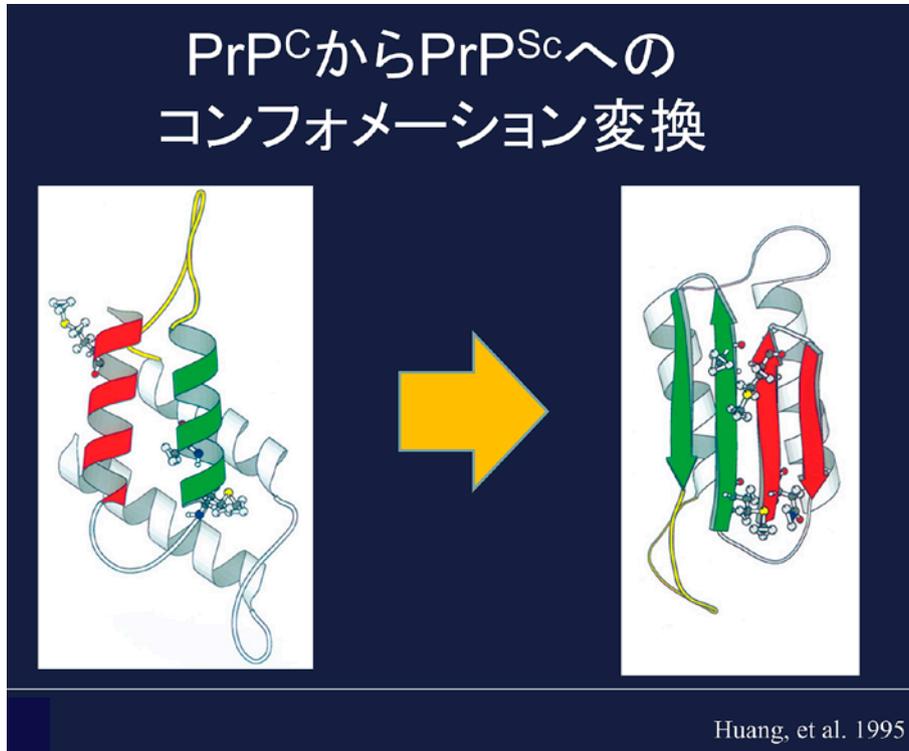


Fig. 1 異常プリオン蛋白の高次構造.

正常プリオン蛋白（左）では α -ヘリックス構造が多いのに対し，異常プリオン蛋白では高次構造が変化して β -シート構造が増加している．文献4より引用．

Japanese Consortium of Prion Disease (JACOP)

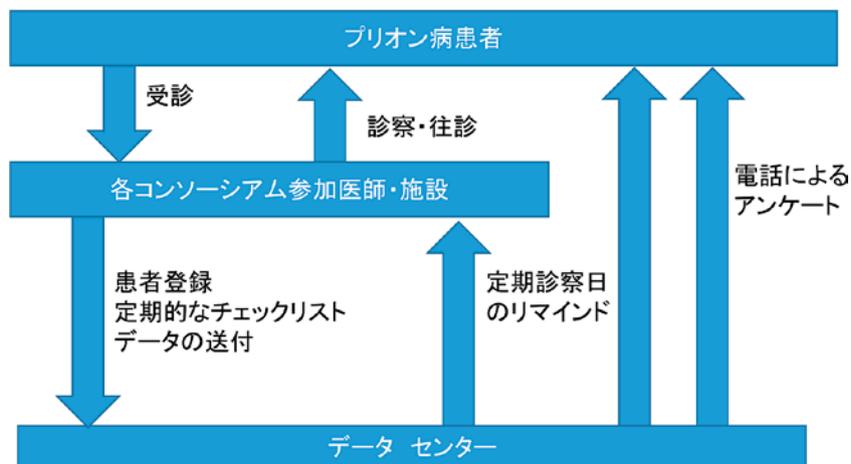


Fig. 2 Japanese Consortium of Prion Disease (JACOP) の概念図.

我が国のプリオン病における自然歴調査，および現在開発中のプリオン病治療薬の治験をおこなうためのシステムとなること予定である．

は3% SDS 溶液にて3~4分間100°C煮沸し, 通常滅菌をおこなうなどの方法が効果的である(プリオン病感染予防ガイドライン2008年版).

プリオン病ではプリオン蛋白遺伝子の多型が病態にかかわること, 家族歴のない遺伝性プリオン病例が多数みとめられることより, サーベイランス調査において遺伝子検索が積極的に勧められている. 更に, 発症前診断は原則としておこなわないことより浸透率に関する情報が少ないことで, 血縁者には心理的な負担や不安を抱えている方も少なくない. そのような患者, 血縁者に対し遺伝カウンセラーによるカウンセリングをおこなっている.

謝辞: 本サーベイランスにご協力いただきました患者様, およびご家族の方々, 主治医の先生方に心からお礼申し上げます. 本研究にご協力いただいておりますプリオン病サーベイランス委員の皆様へ深謝いたします.

※本論文に関連し, 開示すべきCOI状態にある企業, 組織, 団体はいずれもありません.

文 献

- 1) Dalsgaard NJ. Prion diseases. An overview. *APMIS* 2002;110:3-13.
- 2) Parchi P, Castellani R, Capellari S, et al. Molecular basis of phenotypic variability in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 1996;39:767-778.
- 3) 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.
- 4) Huang Z, Prusiner SB, Cohen FE. Scrapie prions: a three-dimensional model of an infectious fragment. *Fold Des* 1995;1:13-19.

Abstract

Review of basic knowledge, surveillance and infectious control of prion disease

Nobuo Sanjo, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Graduate school of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University

Prion disease is developed by changing normal prion protein to transmissible abnormal prion protein and its accumulation in the brain. Drug development project using small chemical molecules is now progressing based on constitutional analysis of prion proteins, and a domestic network for clinical trial is consolidating. Prion disease is classified into 3 types, and the Japanese Prion Disease Surveillance Committee has identified 2,026 patients with prion diseases during 14 years from 1999 (sporadic: 77%, genetic: 19%, environmentally acquired: 4%). Compare with patients in other countries, relatively larger amount of patients with dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and genetic prion diseases have been characteristically identified. Sporadic classical CJD patients, which present rapid progressive dementia, are identified in most of the cases. Genetic prion disease are classified into 3 major phenotypes such as genetic CJD, Gerstmann-Straussler-Scheinker disease (GSS) mainly showing spinocerebellar ataxia, and fatal familial insomnia. All the 83 cases but 1 case of variant CJD were dura-grafted CJD in environmentally acquired prion disease. Accurate diagnosis and prevention of secondary infection are important according to those surveillance data and systems.

(*Clin Neurol* 2013;53:1243-1245)

Key words: prion disease, surveillance, infectious control, Creutzfeldt-Jakob disease, JACOP