

## プリオン蛋白遺伝子のコドン 180 と 232 に double mutation をみとめた Creutzfeldt-Jakob 病の 1 例

高 紀信<sup>1)\*</sup> 高木 隆助<sup>1)</sup> 三輪 道然<sup>1)</sup>  
長坂 高村<sup>1)</sup> 新藤 和雅<sup>1)</sup> 瀧山 嘉久<sup>1)</sup>

要旨：症例は 74 歳男性。構音障害、歩行障害で発症し、頭部 MRI 検査、髄液検査の結果から Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) と診断した。遺伝子検査で V180I 変異および M232R 変異の複合ヘテロ接合性変異をみとめた。V180I 変異は緩徐進行性であり、ミオクローヌスや PSD の出現が低頻度で非典型的な経過をたどることが多い。M232R 変異は急速進行性の孤発性 CJD に似た経過をたどるものと、緩徐進行性で非典型的な経過をたどるばあいがある。V180I 変異と M232R 変異の複合ヘテロ接合性変異はこれまでに 4 例の報告があるが、いずれも緩徐進行性の経過をたどっており、本例も同様であった。

(臨床神経 2015;55:424-427)

Key words：クロイツフェルト・ヤコブ病, double mutation, PRNP, V180I, M232R

### はじめに

Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) は正常プリオン蛋白の構造変化により、ミオクローヌスなどの不随意運動、脳波上の周期性同期性放電などの特徴的所見のみられる進行性認知症を主徴とする疾患である。CJD は孤発例 (sporadic CJD; sCJD) の他に、プリオン蛋白 (PRNP) 遺伝子変異をともなう遺伝性 CJD (genetic CJD; gCJD) が知られている<sup>1)2)</sup>。今回、われわれは PRNP 遺伝子に V180I 変異および M232R 変異の複合ヘテロ接合性変異をともなう gCJD の症例を経験したので過去の症例との文献的比較をふくめて報告する。

### 症 例

患者：74 歳男性

主訴：車の運転ができない、うまく話せない、歩けない

既往歴：帯状疱疹。

家族歴：両親と同胞である姉、妹に類症なし。

海外渡航歴：なし。

現病歴：2011 年 2 月より構音障害、歩行障害が出現し、自動車の運転も困難になった。5 月中旬には手足の運動がうまく制御できなくなり歩行不能となった。5 月下旬に近医で頭部 MRI 異常を指摘され、6 月中旬に精査目的に当院入院となった。

入院時現症：身長 157.5 cm, 体重 55.3 kg, 血圧 96/68 mmHg,

脈拍 80 回/分・整。一般身体所見に異常はみとめなかった。名前や生年月日はいえるが、見当識障害がみられた。失調性の構音障害をみとめ、両側腱反射の亢進をみとめたが、病的反射はみとめなかった。筋力は両下肢ともに MMT3 レベルで立位歩行は不可能であった。感覚は異常なく、四肢には安静時および刺激時にミオクローヌスをみとめた。振戦や固縮、寡動などの錐体外路症状はみとめなかった。四肢失調はみとめなかった。また、尿失禁がみとめられた。

入院時検査所見：血算および血液生化学検査には特記すべき異常はみとめなかった。髄液検査では、細胞数 1/μl (単核球 1/μl), 蛋白 28 mg/dl, 糖 64 mg/dl であり、総 Tau 蛋白 4,242 pg/ml (正常：< 1,300 pg/ml), 14-3-3 蛋白 3,202 μg/ml (正常：< 500 μg/ml) と上昇していた。

頭部 MRI では、拡散強調画像および FLAIR 画像において左優位の両側大脳皮質、左被殻、左尾状核、両側視床に高信号域をみとめた (Fig. 1)。7 月中旬に再検したところさらに右線条体、両側視床内側の高信号域の増加をみとめた。

入院時の脳波検査では、10 Hz の α 波を後頭葉優位にみとめ、3~5 Hz の徐波の混入をみとめたが、周期性同期性放電 (periodic synchronous discharge; PSD) はみられなかった。7 月中旬には徐波の混入が増加したが明らかな PSD はみとめなかった。

プリオン蛋白遺伝子検査：codon129 は Met/Met, codon219 は Glu/Glu であり、V180I および M232R の変異を別アレルに検出した。

\*Corresponding author: 山梨大学医学部神経内科学講座 (〒 409-3898 山梨県中央市下河東 1110)

<sup>1)</sup> 山梨大学医学部神経内科学講座

(受付日：2014 年 8 月 12 日)

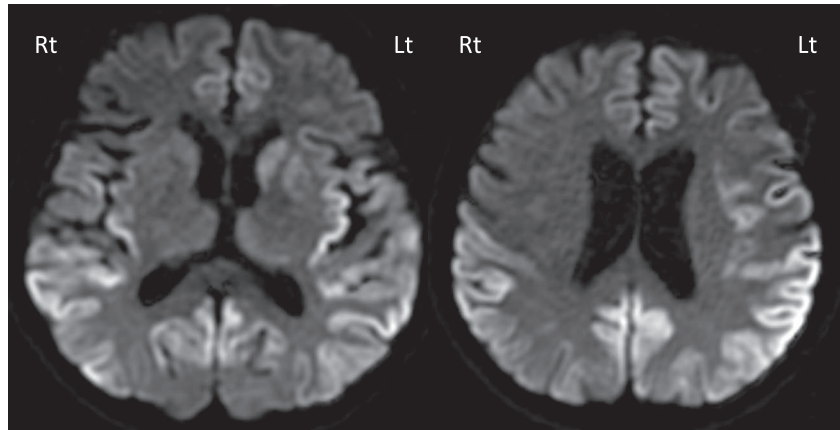


Fig. 1 Brain MR images (diffusion-weighted images).

High intensity areas in the cerebral cortex, left putamen and caudate nucleus, and bilateral thalamus were observed in diffusion-weighted images (DWI) (T; TR 8,000 msec, TE 67.50 ms).

入院後経過：進行性の認知症に加え、ミオクロースス、構音障害をみとめたこと、髄液検査の結果、プリオン蛋白遺伝子 *PRNP* 検査で V180I 変異および M232 R 変異をそれぞれ別アレルにみとめたことより、gCJD のほぼ確実例と診断した。当院入院中には症状の変化としては軽度の発語の減少のみであった。7 月中旬に他院へ療養目的に転院となった。転院後も進行は緩徐であり、経口摂取を続けていたが、発症後 10 ヶ月経過後の 12 月に誤嚥性肺炎をきたした。誤嚥性肺炎発症後は嚥下困難と考え経管栄養を開始した。その後緩徐に進行し、1 年 10 ヶ月経過後の 2012 年 12 月からは無動無言状態となった。2014 年 1 月から自発呼吸が減少したため酸素投与を開始した。2014 年 3 月上旬に呼吸減弱、尿量の低下を経て死亡した。全経過は 3 年 1 ヶ月であり、剖検の承諾はえられなかった。

## 考 察

本症例は、経管栄養および酸素投与のみで 3 年以上の生存ができた V180I 変異と M232R 変異の複合ヘテロ接合性変異の CJD である。

V180I 変異の特徴としては高齢発症、緩徐進行性、14-3-3 蛋白の陽性率の低さ、PSD がみとめられないことなどが知られている<sup>3)</sup>。

また、M232R 変異においては、sCJD と区別のつかない急速進行性と緩徐進行性の二つのタイプがあることが知られている<sup>4)</sup>。急速進行性のタイプ(以下、M232Rr 変異)においては無動無言状態まで 3 ヶ月程度であり、ミオクローススや PSD をみとめる例が多い。一方、緩徐進行性のタイプ(以下、M232Rs 変異)においては、1 年以上経過してから無動無言状態、ミオクローススが出現することが多く、PSD の出現頻度も低いとされている。頻度としては、M232Rr 変異が 70%、M232Rs 変異が 30%であるとされている。

V180I 変異と M232Rs 変異はそれぞれ発症が 70 代、60 代

とやや V180I 変異が高齢であるが、臨床症状からの鑑別は困難であり遺伝子診断が必要である<sup>3)5)6)</sup>。

gCJD において *PRNP* 遺伝子に複合ヘテロ接合性変異をきたしている症例は、本邦のみに 4 例報告されており<sup>1)7)8)</sup>(Table 1)、全例とも変異は V180I/M232R 変異である。V180I/M232R 変異を持つ例は、ミオクロースス、PSD の出現頻度が低く、生存期間が長いと考えられている<sup>7)</sup>。

画像所見としては V180I 変異を持つ gCJD は大脳皮質の浮腫上の腫脹や、拡散強調画像での広範囲の高信号を呈することが知られている<sup>2)</sup>。また、M232Rs 変異においては拡散強調画像において視床の高信号をきたすことが知られている<sup>4)</sup>。本症例ではこれらの特徴の広範囲の高信号および視床の高信号をきたしているのではないかと考えられる。臨床的にも V180I/M232R 変異は緩徐進行性の症例が多く、V180I 変異の特徴と M232Rs 変異の特徴を兼ね備えた臨床症状を呈しているのではないかと推測される。

本報告の要旨は、第 200 回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：プリオン蛋白遺伝子解析を施行していただきました東北大学大学院医学系研究科創生応用医学研究センター病態神経学分野の北本哲之先生、総 Tau 蛋白および 14-3-3 蛋白測定を施行していただきました長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染分子解析学分野の佐藤克也先生、長崎大学病院へき地医療病院再生支援・教育機構の調漸先生に深謝いたします。

※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) Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, et al. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. *Brain* 2010; 133:3043-3057.

Table 1 CJD patients with V180I/M232R, V180I and M232R.

Reference No.	Age	Sex	Codon129	Codon219	T-tau protein (pg/ml)	14-3-3 protein (ug/ml)	Myoclonus	PSD	Disease duration (month)	HIA in DWI MRI
1	74	F	Met/Met	Glu/Glu	NA	Negative	NA	(+)	1	NA
7	84	M	NA	NA	NA	NA	(+)	(-)	12	Cerebral cortex Cerebellum, Thalamus
8	65	F	Met/Met	Glu/Glu	1,170	Positive	(-)	(-)	> 5	Cerebral cortex Basal ganglia
8	74	F	Met/Met	Glu/Glu	2,745	Positive	(+)	(-)	> 6	Cerebral cortex Basal ganglia Pulvinar
Present case	74	M	Met/Met	Glu/Glu	4,242	3,202	(+)	(-)	37	Cerebral cortex Putamen, Thalamus Caudate nucleus
V180I (n = 89) (reference 1)	76.1 ± 7.4	M:F = 35:54	Met/Met:30 Met/Val:22 Unknown:37	Glu/Glu:81 Unknown:8	NA	Positive rate 35/45 (78%)	NA	Positive rate 10/88 (11%)	13.3 ± 10.9	Positive rate 84/84 (100%)
M232R (n = 33) (reference 1)	64.2 ± 12.5	M:F = 18:15	Met/Met:30 Met/Val:2 Unknown:1	Glu/Glu:31 Glu/Lys:1 Unknown:1	NA	Positive rate 18/23 (78%)	NA	Positive rate 20/32 (63%)	8.0 ± 8.7	Positive rate 26/31 (84%)

CJD: Creutzfeldt-Jakob disease; PSD: periodic synchronous discharge, HIA: high intensity area, DWI: diffusion weighted image, NA: not available, F: female, M: male.

- 2) Jin K, Shiga Y, Shibuya S, et al. Clinical features of Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation. *Neurology* 2004;62:502-505.
- 3) Yeo MJ, Lee SH, Jeon YC, et al. Familial Creutzfeldt-Jakob disease with a mutation at codon 180 presenting with an atypical phenotype. *J Clin Neurosci* 2013;20:180-182.
- 4) Shiga Y, Satoh K, Kitamoto T, et al. Two different clinical phenotypes of Creutzfeldt-Jakob disease with a M232R substitution. *J Neurol* 2007;254:1509-1517.
- 5) Choi BY, Kim SY, Seo SY, et al. Mutations at codon 178, 200-129, and 232 contributed to the inherited prion diseases in Korean patients. *BMC Infect Dis* 2009;9:132.
- 6) Zheng L, Longfei J, Jing Y, et al. PRNP mutations in a series of apparently sporadic neurodegenerative dementias in China. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008;147B:938-944.
- 7) Hitoshi S, Nagura H, Yamanouchi H, et al. Double mutations at codon 180 and codon 232 of the PRNP gene in an apparently sporadic case of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 1993; 120:208-210.
- 8) 梅田能生, 須貝章弘, 梅田麻衣子ら. V180I と M232R compound heterozygote の遺伝性 Creutzfeldt-Jakob 病 2 例の臨床像 (会). *Neuroinfection* 2012;17:198.

### Abstract

#### A case of Creutzfeldt-Jakob disease with a double mutation (V180I/M232R) in the *PRNP* gene

Kishin Koh, M.D.<sup>1)</sup>, Ryusuke Takaki, M.D.<sup>1)</sup>, Michiaki Miwa, M.D.<sup>1)</sup>,  
Takamura Nagasaka M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Kazumasa Shindo, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup> and Yoshihisa Takiyama, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Faculty of Medicine, University of Yamanashi

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) presents with rapidly progressive dementia associated with several symptoms including pyramidal, extrapyramidal, and cerebellar signs. In Japan, patients with *PRNP* gene mutations comprise 18.3% of CJD cases. In the present study, we report a 74-year-old man with a double mutation in the *PRNP* gene. He showed dysarthria, gait disturbance, and cognitive impairment. High signal intensity was observed in the bilateral cortex on brain MRI in diffusion-weighted images. There were high total Tau protein and 14-3-3 protein levels in the cerebrospinal fluid. We diagnosed him as having CJD clinically, and analyzed the *PRNP* gene, which revealed a V180I mutation and a M232R one, i.e., a compound heterozygous status. In our patient, the disease has very slowly progressive (total disease course, 37 months). The V180I and M232R mutations are specific mutations to Japanese CJD patients. For patients with a double *PRNP* gene mutation, only V180I and M232R have been known. Patients with a double mutation (V180I/M232R) in the *PRNP* gene might show an atypical disease course with a slow progression.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2015;55:424-427)

**Key words:** Creutzfeldt-Jakob disease, double mutation, *PRNP*, V180I, M232R

---