

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

旭川放射線技師会会誌 (2003) 25巻:78～81.

プリオン病

佐藤順一

プリオン病

旭川医科大学附属病院放射線部

佐藤 順一

はじめに

最近、いわゆる狂牛病という従来からの感染症とは異なる概念を持つ動物の感染性疾患がマスコミをにぎわしている。これは人間の新型クロイツフェルト-ヤコブ病(CJ病)との関連で、人畜共通感染症ではないかと疑われている。また医源性CJ病の問題もクローズアップされ、多くの人の注目を集めたのは記憶に新しい。これらは今日プリオン病として知られ、医療従事者としては興味のある話題であろう。また今後、我々がプリオン病と医療現場で関わっていく可能性も無視できない。そこでプリオン病について、現在知られている一般的な知見について素人ながら調べる機会を得たので、簡単に概略を解説したい。なお、プリオンについてはまだ不明な点も多く、教科書が常書き変わっている現状であり、今後違った知見がもたらされる可能性がある点をご理解いただきたい。

プリオン病の概念

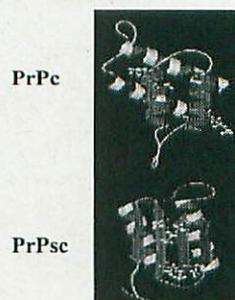
感染症はウイルス・細菌といった微生物により引き起こされる。今日プリオン病とされているものも、非常に長い潜伏期間をもつウイルス感染症(スローウイルス)の一つと考えられていた。しかし現在では、プリオン病の病原体は外から侵入する微生物ではなく、身体の中に生産される蛋白質が異常化したものという、全く新しい概念でとらえられている。代表的なプリオン病として、動物とくに羊の病気であるスクレイピー(scrapie, 羊の海綿状脳症)、牛の狂牛病であるBSE(狂牛病はヨーロッパのマスコミがつけた名称mad cow diseaseの和訳であって、正式にはウシ海綿状脳症((bovine spongiform encephalopathy: BSE))である。)と人のクロイツフェルト・ヤコブ病(Creutzfeldt-Jakob disease (CJ病 or CJD))が有名である。これらは発病すれば確実に死に至る。しかも、病原体の本体をはじめとして、科学的に不確実な側面が多い。これがBSEをめぐる大きな社会不安にもつながっているといえる。

プリオン病(prion diseases)は、脳に異常プリオン蛋白(Prion Protein)が蓄積する疾患群の総称である。プリオンは、プリオンプロテイン(蛋白質)の略で、一般的にPrPと記載される。これは蛋白性伝達(感染)粒子(proteinaceous infectious particle)と

して細菌と同様に病原体の種類を示す名前として提唱されたもので、その略語proinでは語呂が悪いためprionと名称された。このプリオン説を提唱したS. B. Prusinerは、1997年にノーベル賞を受けている。

プリオン蛋白質(PrP)はヒトでは第20番染色体に存在するPrP遺伝子が産生する。これは正常プリオン蛋白質PrPcとよばれ、多くの種類の組織、とくに脳には多量に存在している。これは253アミノ酸残基からなる糖蛋白で細胞膜を構成し、分子量33000-35000 Daである。一方、プリオン病の動物の脳中には異常プリオン蛋白質PrPscが存在している(PrPc: cellular prion protein, PrPsc: scrapie-type prion protein)。これはPrPcと同じアミノ酸の一次配列をもち、その立体構造が変化したものである。プリオン説ではこのPrPscが病原体とみなされており、ウイルスや細菌と異なり子孫を増やすための核酸は含まれていない。つまりプリオンの構成成分は、正常な蛋白質の構造が変化して異常となった蛋白質ということになる。PrPcはクリスマスツリーのリボンの様な α フェリックスという構造をしている。これが遺伝子の突然変異・外的要因・異常蛋白などの相互作用により立体構造がほぐれ、 β シート構造という渦巻き状の立体構造が変った形になると(図1)本来の蛋白が行っている機能を行えず、また異常な恰好の蛋白は針金状の構造になり、それが神経細胞にたまり病気になる。この異常構造となったものは壊れにくく、多くの化学処理に対し抵抗性を示す。また正常よりも余計に糖鎖がついている。

PrPの構造



PrPcはクリスマスツリーのリボンの様な α フェリックスという構造
 遺伝子の突然変異・外的要因・異常蛋白などの相互作用により立体構造がほぐれ、 β シート構造へ
 渦巻き状の立体構造が変わると本来の蛋白が行っている機能を行えない
 異常な恰好の蛋白は針金状の構造になり、それが神経細胞にたまる

図 1

プリオン病

ヒトのプリオン病

孤発性プリオン病

- 特発性Creutzfeldt-Jakob 病
- 医源性Creutzfeldt-Jakob 病
- 新変異型Creutzfeldt-Jakob 病 (vCJD)
- Kuru

遺伝性プリオン病 (PrP 遺伝子の変異)

- 家族性Creutzfeldt-Jakob 病
- Gerstmann-Straussler-Scheinker 病 (GSS)
- 痴呆を伴う痙性麻痺
- 家族性致死性不眠症 (fatal familial insomnia; FFI)

表 1

正常PrPの機能については、完全には解明されていないが、受容体の機能を持たず、何らかの神経細胞の長期生存維持においての機能を有していると考えられている。

ウイルスなどの微生物は感染した動物の体内で自己増殖するが、プリオンの場合では、PrPscが身体の中に入るとPrPcをPrPscに変えるために、PrPscが増えてくると考えられている。現象だけを見ると、これは感染した病原体が増殖することと同等といえる。

プリオン病の別名として、伝達性海綿状脳症(実験的に動物に病気を伝達させることができ、その病変は脳に限られていて、スポンジ状の空胞の出現を特徴とする脳の疾患)が用いられてきた。日本脳炎ウイルスなどが脳で増殖すると、異物であるウイルスを排除するためにリンパ球が浸潤して炎症、すなわち脳炎をおこすが、脳症とはこの炎症が見られない脳の病気を意味する。プリオン説に批判的な立場をとる人は用語として伝達性海綿状脳症のみを用いている。(官庁用語では伝染性海綿状脳症となっているが、これはBSEを家畜伝染病予防法に取り入れる際に伝達性という新しい用語が行政官の間で受け入れられなかったためだそうである。)

プリオン病の臨床

プリオン病の種類を表1、表2に示す。ヒトで見いだされるプリオン病のほとんどはクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)である。これには3つのタイプがあり、85%ぐらいが特発性、15%ぐらいが家族性、1%以下が医原性である。特発性CJDは、全世界でほぼ100万人に一人という頻度でおこり50~60歳前後に多い。発病の原因はまったくわかっていない。家族性CJDはプリオン遺伝子に遺伝的変異のある家系でおこる。一方、医原性CJDは医療行為(CJD患者に由来する硬膜や角膜の移植など)により感染するものである。ヒトのプリオン病のリストに、変異型CJD(v-CJD)が1996年から加わった。名称にCJDが用いられているが、原因はBSE病原体と考えられるため、CJDとはまったく別の病気とみなされる。動物のプリオン病としてはスクレイピーが

プリオン病

動物のプリオン病

- | | |
|-----------|-------------------------|
| ヒツジ、ヤギ | scrapie |
| オオシカ | chronic wasting disease |
| ミンク | 伝達性ミンク脳症 |
| ウシ | 牛海綿状脳症 |
| ネコ、トラ、 | |
| ピューマ、チーター | 猫海綿状脳症 |



表 2

1700年代初めから知られていた。プリオン病の病態としては、1)最終的には痴呆から慢性植物状態に移行する致死性疾患、2)致死性の亜急性臨床経過と、脳の高海綿状変性を特徴、3)脳への異常プリオン蛋白の蓄積、4)神経細胞の脱落・萎縮、脳の高海綿状変性(spongiform change)、5)肥はん性アストロサイトの増生、6)炎症が見られない、7)多様な病理:クールー班・アミロイド班、といった特徴が見られる(図2)。

ヒトのCJDは従来、神経変成疾患・痴呆性疾患の一つとして扱われてきた(表3)。近年になり若年(30歳以下、初報告は16歳)の発症例で、家族性(遺伝性)・医原性のどちらとも考えられず、古典型CJDとの症状・病態の

プリオン病=伝達性海綿状脳症

- ・実験的に動物に病気を伝達させることができ、その病変は脳に限られ、スポンジ状の空胞の出現を特徴とする病気
- ・ウイルスなどの異物を排除するためにリンパ球が浸潤しておこる炎症(脳炎)が見られない(脳症)

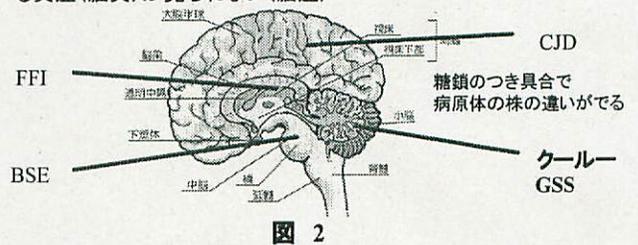


図 2

従来のCreutzfeldt-Jakob 病の考え

- ・ subacute spongiform encephalopathy 初老期痴呆の変性疾患
- ・ 伝染性slow virus 感染症: 潜伏期間30年以上
- ・ 中年以降に発症、急速に進行する痴呆
- ・ 病理学的に大脳・小脳皮質に海綿状変性
- ・ 瀰漫性の脳萎縮・神経細胞の変性と脱落
- ・ 臨床症状より診断

表 3

クロイツフェルト・ヤコブ病の臨床病期

第1期 (約2~3ヵ月間)

クロイツフェルト・ヤコブ病に特徴的な症状が出現する前の段階で、記憶障害、抑うつ、無気力、不安等の精神症状と歩行障害、視覚障害、頭痛、めまい等の身体症状を呈する。日常生活はおおむね自立している。

第2期 (約2~3ヵ月間)

意識障害・痴呆、無言、腱反射の亢進、病的反射、痙性四肢麻痺、錐体外路症状、小脳失調、ミオクローヌスなど多彩な症状が出現し、クロイツフェルト・ヤコブ病に特徴的な病状を呈する。脳波上、PSDが認められる。

第3期 (約1~2年間)

除皮質硬直を呈し、寝たきり状態からさらに徐々に屈曲拘縮へと進行する。脳萎縮が急激に進行する。

表 4

乖離がみられる症例が英国を中心に2年間で8人以上発生した。これらは潜伏期間約5年程度と考えられ、プリオン糖鎖の型が牛のBSE(狂牛病)ときわめて似ており、実験的にBSEと同一の病原体によるものと推定され、新型または変異型CJD (new variant CJD, vCJD) と呼ばれている。これはBSEウシの肉を食べたことで伝達(感染)したと考えられている。異常構造になったプリオンはホルマリンや煮沸、多くの化学処理に対して抵抗性であるため、ヒトが経口した場合胃酸で溶かされず小腸へ運ばれる。そこで病原体は腸内リンパ組織などでいったん増殖し、血流を介して神経末端や中枢神経系に到達することにより感染すると考えられている。2001年6月現在、英国で発生したvCJD患者総数は102名と

CJDの臨床

臨床症状・経過・病理は異なる(プリオンの株による)

臨床的3主徴: 痴呆・ミオクローヌス(1分間に10-50回くらい見られる速い攣縮のような運動)・脳波上の周期性同期生異常波(PSD)(心電図様)

変異型CJD

若年発症(平均26歳)、行動異常・性格変化の精神症状

小脳性運動失調で発症 PSDがみられない

病理上、基底核・視床・大脳皮質などに海綿状態・神経細胞脱落みられる(いままでのCJDとは異なる)

表 6

画像診断 (従来)

第2期以降、急速な脳萎縮

CJD: 前頭葉・側頭葉を中心とした高度の萎縮: 海馬部分は比較的残る

CT/MRI 脳萎縮・脳溝開大も大脳皮質全体びまん性

SPECT/PET 後頭葉をふくむ大脳皮質の脳血流代謝が

ごく短期間の経過で著しく低下

表 8

CJDの臨床

- ・ 初発症状: 記憶障害・見当識障害・性格変化・抑鬱といった知能・意識障害中心
- ・ 次第に歩行障害・構音障害といった身体症状、ミオクローヌス出現するが、大脳萎縮は初期では明らかでない
- ・ 発症3-6ヶ月で、無言・除皮質硬直はじまるが、このころより大脳萎縮は急速に進行: この時期の萎縮の広範さ、進行の急激さ、程度の激しさは他の疾患に見られない
- ・ 羅病期間1-2年: 末期は脳萎縮著しい(海馬は比較的保たれる)
- ・ 治療法なし

表 5

なり、そのほとんどが死亡している。今後どのくらい発生するかは不明である。

古典的なCJD発症後の臨床病期と臨床的な特徴を表4, 5, 6に示す。分子遺伝学的検査やスクリーニング・発症前診断は、脳生検ができないため現在のところ困難であり、臨床症状・経過より診断されている。画像診断上では、表7, 8に示す様な所見が認められる(図3)。他の痴呆疾患との鑑別を表9に示す。従来のCJDと比較すると、vCJDではこれに対し変異型vCJDは、(1) 発症年齢が若い、(2) 生存期間が長い、(3) 精神症状(うつ等)で発症、(4) MRIでpulvinar sign(視床枕の高信号)が認められる一などの特徴を持つ。特にvCJDでは、MRIのT2, Proton強調画像, FLAIR画像のいず

画像診断 CJD

- ・ 早期では、CT・MRIにて異常を認めない場合も多いがまれに進行した脳萎縮を認める
- ・ 病初期ではMRIにて基底核、特に尾状核・被殻が対称的で均一にT2(PDWI)強調像で高信号、視床・皮質・側脳室周囲白質・後頭葉にもT2高信号域が出現、白質は比較的保たれる
- ・ 発症後、広範な脳萎縮の急速な進行をみる
- ・ FDG-PETにてCT所見よりも早期に、広範な高度代謝低下を認める

表 7

他の痴呆疾患との鑑別

Table 21-1 IMAGING HALLMARKS SIGNAL INTENSITY (SI)

Dementias	Atrophy	Signal Intensity (SI) Changes on T2 Weighted Images	Functional
Alzheimer's	Hippocampus, anterior temporal lobe		Temporal and parietal hypometabolism
Fick's	Frontal lobe, caudate		Frontal, anterior temporal, caudate hypometabolism
Creutzfeldt-Jakob	Diffuse	Increased SI putamen, caudate	Diffuse hypometabolism
Marchiafava-Bignami		Increased SI corpus callosum	
Wernicke's	Mamillary bodies	Increased SI thalami, red nuclei	
Hypoxic		Increased SI pallidum, WM	
Movement disorders			
Huntington's	Caudate		Striatal hypometabolism
Hallervorden-Spatz		Pallidum "target" sign	
Parkinson's	Generalized, PCSN	Decreased SI PCSN	FDG normal, F-dopa hypometabolism
Multiple system atrophy	PC substantia nigra	Decreased SI putamen, PCSN	Striatal hypometabolism
Wilson's		Increased and decreased SI putamen	Basal ganglia hypometabolism
Motor diseases			
Ataxotropic lateral sclerosis	Cereb (late)		PL internal capsule, adjacent WM
Ataxia			
OPCD	Brainstem, cerebellum	Decreased SI putamen	
Friedreich's	Cerebellum—absent or mild		

Abbreviations: PCSN = Pars compacta of substantia nigra; WM = white matter; PL = posterior limb; FDO = Fluorodeoxyglucose.

表 9

CJD

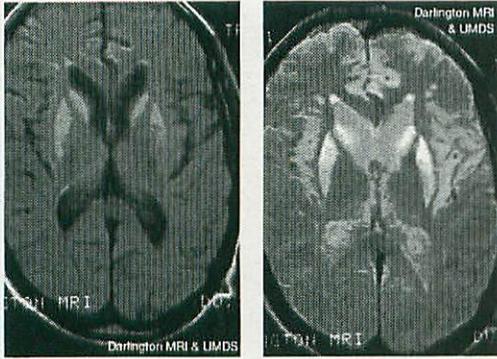


図 3

れでも視床枕が高信号を示し(図4)、感度が90%以上の報告も見られる(Martin Zeidler and others. The pulvinar sign on magnetic resonance imaging in variant Creutzfeldt-Jakob disease Lancet 2000; 355: 1412 - 1418)。

ウシ海綿状脳症 (BSE)

牛に発生するプリオン病で、行動異常、運動失調などの症状を呈し、発症後数ヶ月で死亡する海綿状脳症であり、羊や牛のくず肉・骨を加工した肉骨粉を餌に与えた際、異常プリオンに汚染されていたため感染したと考えられている。潜伏期間2-8年、空気感染・接触感染はしない。初めての発生は1986年英国で、羊由来か自然発生かは不明である。その後の広がりには牛由来肉骨粉が原因と考えられている。プリオンには種差(株)があり、発症までの期間や病態・糖鎖の量が異なる。BSEと羊プリオン病のスクレイピー(ワクチンで感染拡大)では株が異なり、BSEの株は単一であるがスクレイピーは20株以上存在する。北海道でもスクレイピーが発生(食肉用羊)したが、スクレイピーは現在までのところヒトに感染していない(フランスでは、羊の脳を食用しているが発生なし)。しかし、BSEは羊への感染が可能であることが確認されており、ウシと同様に牛由来肉骨粉が餌として使用された可能性があるため、今後の検証が必要である。なおプリオン病は種を超えて感染しにくく、種の系統差が大きいほど潜伏期間長いことが知られている

(しかし2回目の継代から潜伏期短縮する)。

異常プリオン検出法

PrPc (正常プリオン) と PrPsc (異常プリオン) はアミノ酸配列が同じ蛋白質であるため、そのままでは抗体で区別できない。そこでPrPc は蛋白質分解酵素で壊れやすいが、PrPsc が壊れにくい性質を利用し、検査資料を蛋白質分解酵素処理で破壊し、その後に残るPrPscをPrP抗体と反応させ検出する assay 法がスクリーニングとして用いられている。その他、蛋白質を泳動・分離後プロットする Western plot 法、検査サンプルをマウス脳内へ接種して感染性を調べるマウス・バイオアッセイ法などが使用されている。

ヒトへの BSE 感染防止対策

感染性の程度は臓器により異なる。感染性によって臓器を分類した表として、EU医薬品審査庁が出したものが広く利用されている(表10)。BSEを発病したウシと実験感染させたウシのいずれかで、これまでに感染性が見いだされた部位は、脳、脊髄、眼、回腸、末梢神経、骨髄である。現在、食肉に関しては安全対策がなされつつある。またウシでは認められていないが、羊やヒトのvCJDではリンパ組織(白血球)にプリオンが付着して血液汚染を引き起こす理論的危険性が問題となったため、潜伏期中のv-CJD患者が多数存在するかもしれない英国では、血液製剤の原料はBSE発生のない国から輸入し、輸血用の血液はフィルターで白血球を除去するという対策がとられている。

まとめ

プリオン病について、とくに現在話題となっているBSEとvCJDを中心に概説した。プリオンについては、まだはっきりとわかっていないのが現状であるが、それらの現状を科学的視点で理解することが無用の社会不安を招かないためにも重要であろう。本文が少しでも何かの参考になれば幸いである。

最後に、このような発表の場を与えていただいた旭川地区放射線技師会の方々に感謝いたします。

vCJD

Martin Zeidler and others. The pulvinar sign on magnetic resonance imaging in variant Creutzfeldt-Jakob disease Lancet 2000; 355: 1412 - 1418

vCJDでは、MRIのT2, Proton強調画像, FLAIR画像のいずれでも視床枕が高信号を示し、これは、感度が90%以上。

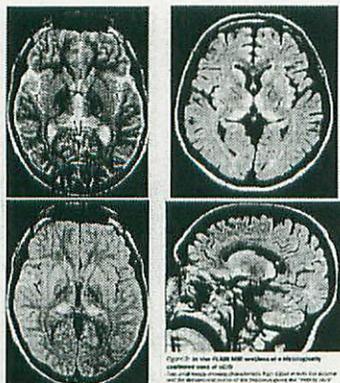


図 4

EU医薬品審査庁による危険臓器分類 (スクレイピー感染ヒツジの成績)

カテゴリ-1 高度感染性)	脳*、脊髄*、眼*
カテゴリ-2 中等度感染性)	回腸*、リンパ節、近位結腸 脳(に近い部分) 脾臓、扁桃、硬膜、松果体、胎盤 副腎髄液、下垂体、副腎
カテゴリ-3 低感染性)	遠位結腸 脳(に近い部分)、鼻粘膜、末梢神* 骨髄*、肝臓、肺、脾臓、胸腺
カテゴリ-4 検出可能な感染性なし)	凝血、糞便、心臓、腎臓、乳腺、乳汁 脾臓、唾液、唾液腺、精液、血清、骨格筋 睾丸、甲状腺、子宮、胎児組織、胆汁、骨 軟骨組織、結合組織、毛、皮膚、尿

*BSEウシで感染性が検出された臓器

表10