

第3回 信州 NeuroCPC

平成23(2011)年3月8日

信州大学医学部附属病院 東病棟 9階会議室

主催：信州大学医学部 神経難病学講座・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

症例1 臨床診断：悪性リンパ腫

- ・司 会：松田正之（信州大学医学部・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科）
- ・臨 床 所 見：永松清志郎（伊那中央病院・神経内科）
- ・剖検・病理学的診断：藤原正之（伊那中央病院・臨床検査科）（紙上報告）
- ・神経病理所見：木下通亨（信大・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科）
小柳清光（信大・神経難病学）
- ・質問/コメント：矢彦沢裕之（長野赤十字病院・神経内科）
武井洋一（まつもと医療センター中松本病院・神経内科）
多田 剛（信大・医学教育センター）
宮崎大吾（信大・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科）
田澤浩一（信大・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科）
澤 洋文（北海道大学・人獣共通感染症リサーチセンター）

臨床所見

死亡時70歳，男性。家族歴に特記なし。既往歴：66歳時に Hodgkin リンパ腫で ABVD 療法 4 クール，放射線療法 36 Gy/20 分割，68歳時に T cell リンパ腫で CHOP 療法，68歳時に脳梗塞。200X年6月ふらつき感を主訴に近医血液内科より当科を紹介受診。頭部 MRI FLAIR 画像で左側頭葉白質に高信号変化を認めた（図2）。悪性リンパ腫の転移の可能性を疑い7月 FDP-PET/CT を施行したが同部に信号集積を認めなかった。9月発語障害が出現し，歩行障害が増悪。9月20日当院を救急受診し，運動性失語，歩行障害，動作緩慢，胸腹部に発赤した丘疹を認めた。頭部 MRI 画像では左側頭葉の高信号変化は頭頂葉にかけてびまん性に増大しており，同日当科入院。

入院時現症は胸腹部に1~2 cm 大の紅斑が散在，左大腿部に網状皮疹。神経学的所見では GCS E4VAM6。簡単な指示は理解できるが，うーうーめくような発語，瞳孔は正円同大，対光反射正常，眼球運動制限なし，眼輪筋・口輪筋筋力正常，軟口蓋挙上不良，構音障害を認めた。徒手筋力テストは上肢4/4，下肢4/4，歩行は開脚位，杖をつかいながらふらついていた。感

第3回 信州 NeuroCPC

症例1 臨床診断：悪性リンパ腫
(症例：70歳、男性)

主治医：永松清志郎（伊那中央病院・神経内科）
一般病理：藤原正之（伊那中央病院・病理検査）（紙上報告）
神経病理：木下通亨（信大・脳神経内科、リウマチ・膠原病内科）
小柳清光（信大・神経難病学）
司 会：松田正之（信大・脳神経内科、リウマチ・膠原病内科）

症例2 臨床診断：白質脳症・呼吸不全
(症例：81歳、女性)

主治医：田畑賢一（佐久総合病院・神経内科）
剖 検：塩澤 哲（佐久総合病院・臨床病理部）（紙上報告）
神経病理：日根野晃代（信大・脳神経内科、リウマチ・膠原病内科）
小柳清光（信大・神経難病学）
司 会：井上 敦（木曾病院・神経内科）

特別講演：進行性多巣性白質脳症（PML）の原因ウイルスであるJCウイルスの細胞内動態

演 者：澤 洋文（北大・人獣共通感染症リサーチセンター）
司 会：高 昌星（信大・生体情報検査学）

日時：2011年3月8日（火）午後5時から
場所：信州大学医学部附属病院 東病棟 9階会議室
医師、学生のどなたでも参加できます。症例の光頭標本を展示しております。観察ご希望の方は下記まで予めお問い合わせ下さい。

問い合わせ：信州大学医学部 神経難病学講座 小柳（おやなむ）清光
電話：0263-37-3185（内線 5731）
電子メール：k123ysm@shinshu-u.ac.jp
主催：信州大学医学部 神経難病学講座・脳神経内科、リウマチ・膠原病内科

図1 第3回信州NeuroCPCポスター

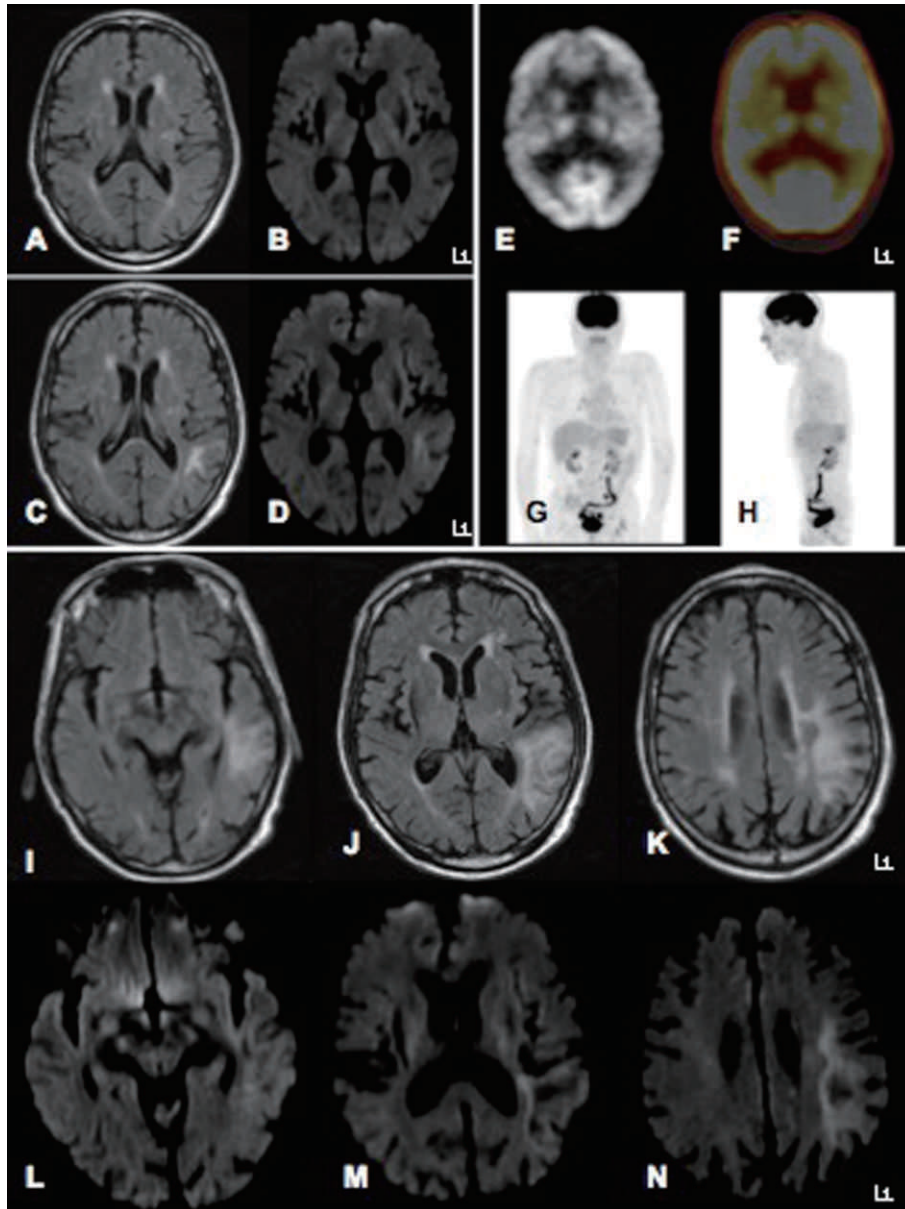


図2 症例1, 200X-1年MRI FLAIR (A), 拡散強調画像 (B), 200X年6月MRI FLAIR (C), 拡散強調画像 (D), FDG-PET/CT (E, F), FDG-PET/CTの全体像 (G, H), 200X年9月MRI FLAIR画像 (I, J, K), 200X年9月MRI 拡散強調画像 (L, M, N)

覚, 失調は評価出来ず。検査所見では白血球 $1,370/\mu\text{l}$ と低下, そのほか血算, 一般生化に異常なし, HIV抗体陰性, β -D グルカン陰性。脳脊髄液検査では水様透明, 細胞数 $2/3\mu\text{l}$ (MONO100%), 蛋白80 mg/dl, Glu 49 mg/dl, IgG 2.2 mg/dl, IgG index 0.62, オリゴクローナルバンド陰性, 墨汁染色陰性。入院時の頭部MRI画像では, FLAIR画像高信号で病変は左側頭葉~左頭頂葉まで広がっており, 拡散強調画像でも信号変化の範囲はFLAIR画像の病変に一致するように広がりをも認めたが, 辺縁が高信号に, 内部は低信

号に変化していた (図2)。

入院時に認めた胸部の皮疹より生検を行い, 真皮内に異型リンパ球の結節状の集積を認めた。免疫染色でLCA陽性, UCHL1陽性, L26陰性でありPeripheral T cell Lymphomaと診断。脳病変が原因不明であったため, Lymphomaの脳転移や脳症などの可能性を考えて脳生検を行った。左側頭葉より組織を採取, 病理所見ではアストロサイト増生と異型アストロサイトを認めた。腫瘍性の増生は認めず, 反応性のグリオーシスと判断した。リンパ腫を背景とした脳症に対して

ステロイド治療の効果を期待し10月1日デキサメタゾン16 mg 投与を開始したが、その後も神経症状改善せず徐々に意識障害が増悪した。10月17日より38度発熱、血液培養で *Staphylococcus epidermidis* を認めた。その後汎血球減少、DIC となり、11月2日11時29分死亡を確認。家族の了承を得て病理解剖を行った。

検索希望事項

1. リンパ腫が存在するかどうか。
2. 脳病変がリンパ腫に起因して生じた脳症なのか。

剖検・病理学的診断

(主診断) 1. 悪性リンパ腫の既往 [Hodgkin 病 (200X-4年: ABVD, 放射線療法, 治癒), 皮膚T cell lymphoma 発生 (200X-1年: CHOP 療法), 再発 (200X年)。剖検時リンパ腫病変なし; 皮膚, リンパ節, 肝, 脾, 骨髄, 脳等全身検索。皮膚発疹; 胸腹部散在性, 両前腕, 組織検索ではリンパ腫の遺残なし。

(合併病変) 1. 敗血症, ショック状態。(1) 急性感染性肺炎; 細菌塊無数 (*Staphylococcus epidermidis*), *Aspergillus* 症; 左上葉 *Aspergilloma*。(2) 感染脾 (脾 94 g), うっ血。(3) 副腎髄質壊死, 皮質萎縮。(4) びらん性胃炎, 食道炎, 胆嚢炎, 舌炎。

(副病変) 1. 両腸骨動脈血栓性囊状動脈瘤, 各 2 cm 大, 菌塊 (+)。2. 右胸膜瀰漫性線維性癒着, 左胸水 90 ml。3. 高度前立腺肥大。4. 腎嚢胞, 左右各 3 cm 大。

神経病理所見

ブレインカッティングは伊那中央病院病理検査室藤原正之先生らによって行われ、今回の NeuroCPC に際して木下, 小柳らが所見を再検した。脳重は記載なし。大脳には左右差があり, 左半球は脳溝が軽度拡大し, 軽度萎縮していた。脳底の動脈では右椎骨動脈にアテロームがみられたが, その他の部位に動脈硬化はほとんど認められなかった。固定後の大脳には厚さ約 8 mm, 脳幹および小脳には厚さ約 5 mm の水平断が加えられていた。左前頭葉から頭頂葉, 後頭葉の白質に割面が顆粒状に凹凸した病巣がみられた (図3A)。また右被殻外側には 2.5 cm × 0.5 cm のスリット状の空洞病変があり, 壁は茶褐色を呈していた (図3B)。脳梁, 脳室に著変は見られなかった。橋青斑核の色調がやや薄くみえたが, その他の脳幹, 小脳に形態や大きさの異常は認めなかった。

左前頭葉と側頭葉, 後頭葉白質を侵す病変は KB 染色では小さい類円形の巣状病変で, 癒合性に広範な病変を形成していた。U-fiber は概ね保たれて見えた

が, 一部では病変に侵されていた (図3C)。同部の HE 染色では白質は粗鬆化しており (図3D), 粗鬆化の程度が軽度から中等度にとどまる部位では, 著しく胞体が腫大したアストロサイトの増加があり, オリゴデンドログリアを取り囲む emperipolesis の像を呈しているものも見られた (図3I)。また腫大した核をもち, 核内に封入体を有するオリゴデンドログリアを多数認めた (図3E)。白質の粗鬆化が高度な部位ではアストロサイト, オリゴデンドログリアが減少し, 軸索も強く脱落して多数のマクローファージが見られた。血管周囲へのリンパ球浸潤は乏しかった。

腫大した核をもつオリゴデンドログリアには, JC ウイルスマーカーである VP1BC, VP2免疫染色が核で, agnoC 免疫染色が胞体で, それぞれ陽性を示した (図3F, G。抗体は杏林大学病院病理部原由紀子先生提供)。電子顕微鏡では核内に直径 30-40 nm の円型の構造物が充満しており, JC ウイルス粒子と考えられた (図3H)。一部の反応性アストロサイトでもウイルススマーカーが陽性であった (図3I, J)。

左前頭葉の皮質と白質との境界部では, 白質側から皮質側に向かい, 小円型の病巣が白質病巣から連続性に突出して見えた。これは MBP (ミエリン塩基性蛋白) 免疫染色でより明瞭に認められた (図4A)。同部の神経細胞には核内封入体を有するものがあり (図4B), ウイルスマーカー免疫染色陽性の神経細胞も認めた (図4C, D)。神経細胞に関する検索では, 中心前回のベッツ細胞は, 右では大きさ, 数, 形状は正常と差がなく認めたが, 左では消失していた。同部位の中等度から小型の錐体細胞の数と形態には著変ないと思われた (図4E, F)。

剖検 1 カ月前に左側頭葉で脳生検が施行されており, その組織を再検討した。剖検脳と比較して組織の脱落は軽度であったが, 腫大した核をもつオリゴデンドログリアがみられ, 少数ではあったがウイルススマーカーが明瞭に陽性であった。反応性アストロサイトも認めたが形態的な変化の程度は剖検時に比べ軽度であった (図4G, H, I)。

右被殻外側の空洞状病変では, 脳の既存構造の欠損はそれほど強くなく, ヘモジデリン沈着とヘモジデリン貪食マクローファージ, 反応性アストロサイトが見られることから, 陳旧性の脳出血 (被殻出血) と考えられた (図4J)。両側の基底核には一部の血管に動脈硬化の所見を認め, 本症例の脳出血の背景と考えられた (図4K)。島回では老人斑を少量認め (図4L), 後頭

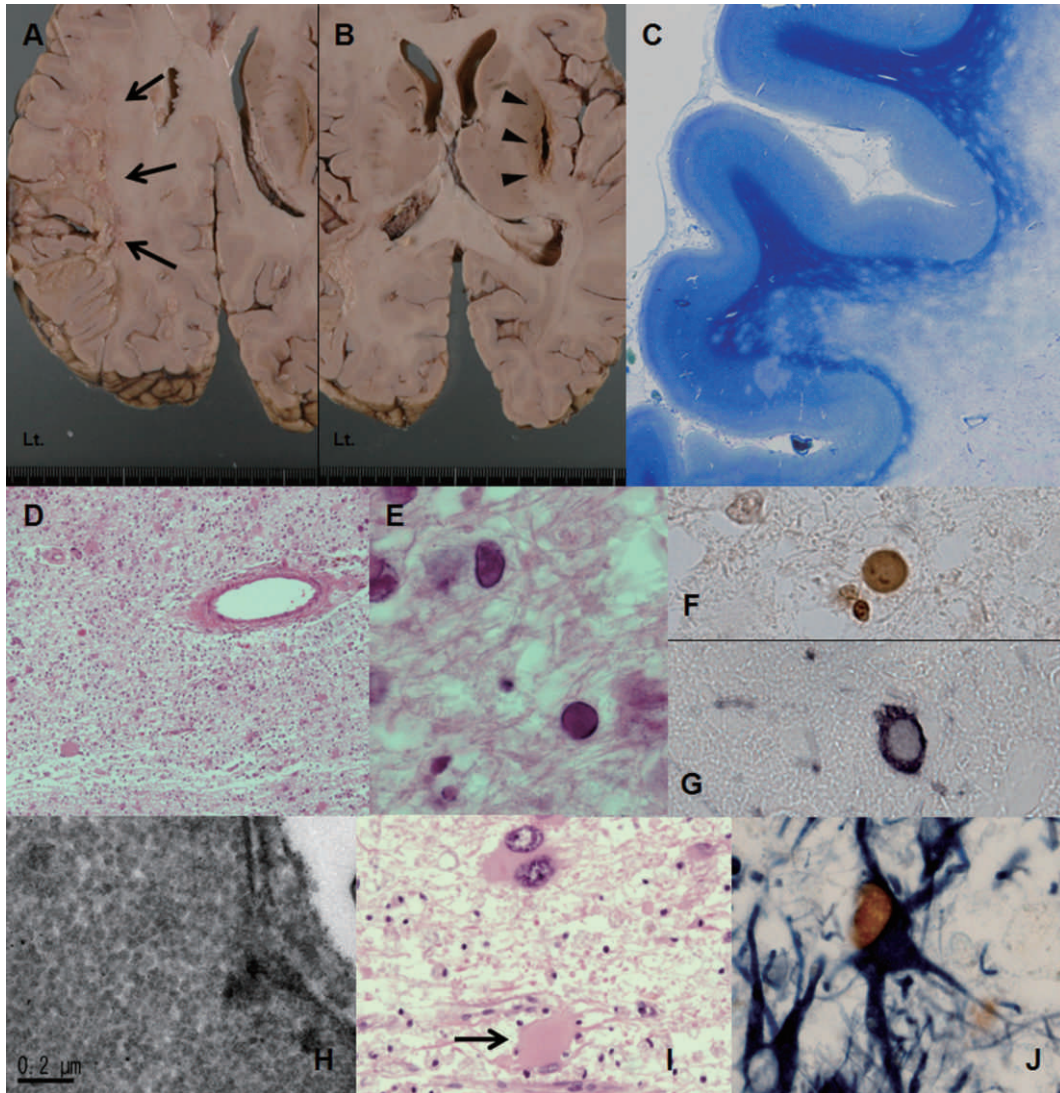


図3 症例1, A:左前頭葉, 頭頂葉, 後頭葉白質の壊死性病巣 (矢印)。B:右被殻外側の空洞病変 (矢印)。C:左前頭葉白質の多数の巣状病変とその癒合。KB染色。D:左前頭葉白質。組織の粗鬆化。多数の反応性アストロサイトとマクロファージ。HE染色。E:腫大した核内に封入体を有するオリゴデンドログリア。HE染色。F:JC ウイルスマーカー VP1BC免疫染色。オリゴデンドログリアの核で陽性。G:JC ウイルスマーカー agnoC免疫染色。オリゴデンドログリア胞体で陽性。H:電顕では核内に直径30-40 nmの球状構造物が充満。I:著しく肥大した胞体を有するアストロサイト。オリゴデンドログリアを取り囲んで見える emperipolesis (矢印)。HE染色。J:GFAP (神経膠線維酸性蛋白:紺色)とJC ウイルスマーカー VP2抗体 (茶色)による二重免疫染色。JC ウイルスマーカーはアストロサイトの核に陽性。

葉皮質小動脈の一部少数に血管壁へのアミロイド (A β) 沈着が見られた (図4M)。中脳黒質など脳幹に pale body を散在性に, レビー小体を少数認めた (図4N, O)。

神経病理所見のまとめ

1. 進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML)
2. 陳旧性右被殻出血
3. 動脈硬化症 (両側基底核)

4. 脳アミロイド血管症 (軽度, 後頭葉皮質)
5. 老人斑 (少量, 島回)
6. レビー小体少数, Pale body 散在 (脳幹部)

神経病理学的考察

本症例は, PML として神経病理学的所見は典型的であるが, 組織崩壊の程度と核内封入体の数, JC ウイルス免疫染色陽性所見からみて, 病勢が著しく強い PML と考えられた。生検脳標本の再検によりウイルス感染が確認されたが, 生検標本には白質組織の脱落,

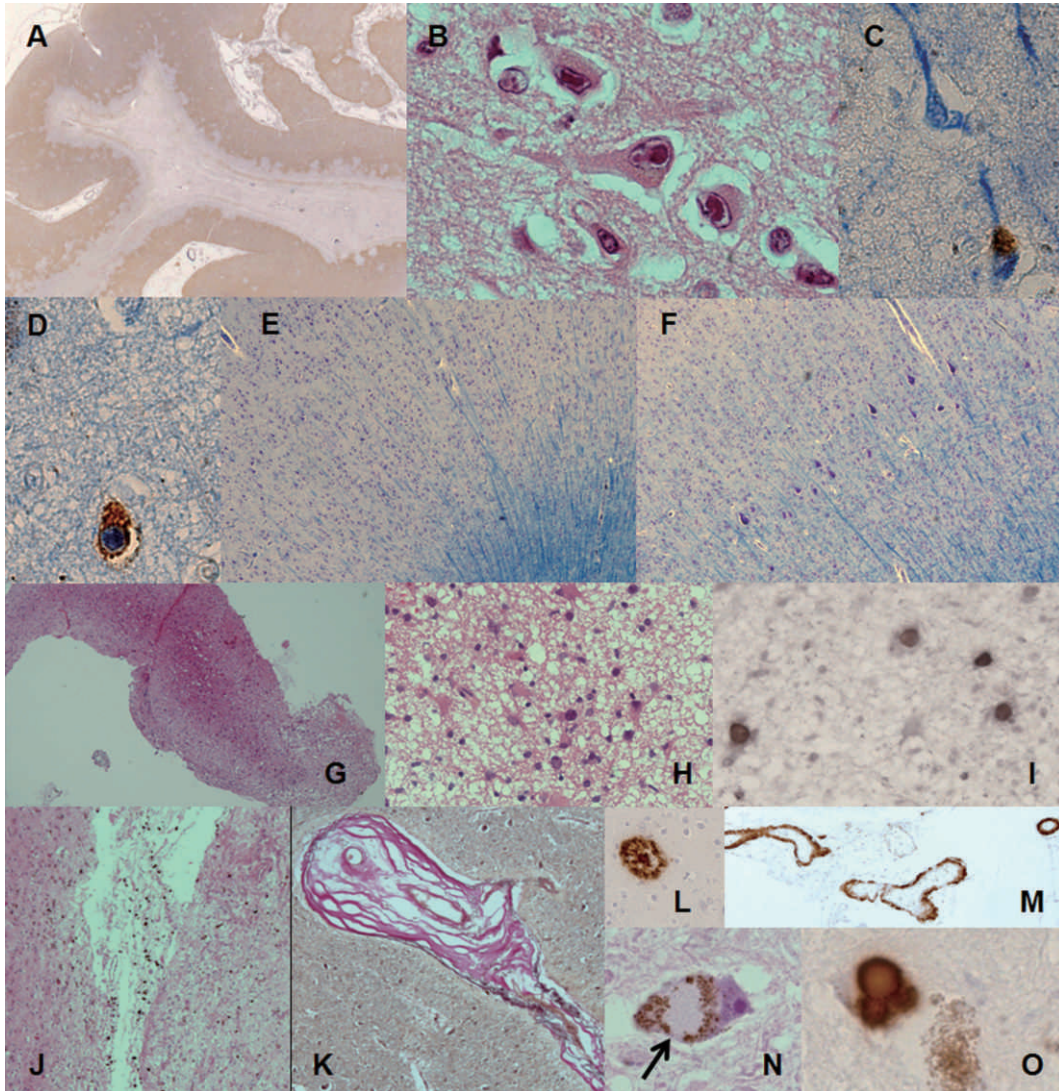


図4 症例1, A:左前頭葉白質。ミエリン塩基性蛋白 (MBP) による免疫染色。皮質-白質境界部では小円型の病巣が白質から皮質へ突出してみえる。B:左前頭葉皮質-白質境界部の神経細胞。多数の核内封入体。HE 染色。C:ニューロンマーカー SMI32抗体 (青色) と JC ウイルスマーカー VP2抗体 (茶色) による二重免疫染色。D:ニューロンマーカー NeuN 抗体 (青色) と JC ウイルスマーカー agnoC 抗体 (茶色) による二重免疫染色。E:左中心前回。ベッツ細胞は認められない。F:右中心前回。ベッツ細胞を正常に認める。E-F KB 染色。G, H:生検脳。組織の粗鬆化, マクロファージ, 反応性アストロサイトがみられる。HE 染色。I:生検脳。VP1BC 抗体による免疫染色。オリゴデンドログリアの核で陽性。J:右被殻外側の空洞病変。ヘモジデリンを取り込んだマクロファージが見られる。HE 染色。K:右被殻。一部の動脈に動脈硬化を認める。エラスチカ・ワンギーソン染色。L:島回。少量の老人斑。A β 免疫染色。M:後頭葉皮質。動脈壁へのアミロイド β 沈着。A β 免疫染色。N:中脳黒質。pale body 散在 (矢印)。HE 染色。O:中脳黒質。レビー小体少数。 α シヌクレイン免疫染色。

核の腫大したオリゴデンドログリア, 反応性アストロサイトなどのPML特徴的な所見は軽度であり, PMLの病勢と病巣は, 剖検時点では生検時点より強大化, 拡大化していたと考えられた。

白質では多巣性に病巣が出現し, これらが互いに癒合しながら拡大する病変が認められたが, 皮質-白質

境界部では, KB染色とMBP免疫染色で白質側から皮質側に向かって病変が連続して進展していくような小円型の病巣が見え, 連続性の有無という点で, 白質と灰白質の病変には形態的な違いがみられた。白質の高度に粗鬆化した病変とは異なり, 皮質-白質境界部では髄鞘の脱落がみられたが, 反応性アストロサイト

が認められ、オリゴデンドログリア、軸索などの構造物も比較的よく保たれており、ウイルス感染の最前線部位と考えても矛盾はないと思われた。さらにこの皮質-白質境界部では神経細胞に核内封入体を認めるものがあり、少数ではあるがウイルスマーカー陽性の神経細胞を認め、神経細胞への感染が示唆された。近年 JC ウイルスの神経細胞への感染が知られてきており、本症例と類似の報告もみられる¹⁾。中心前回では、PML 病変のみられる左側でベッツ細胞を認めず、消失した、あるいは萎縮したものと考えられた。JC ウイルス感染に対するベッツ細胞の脆弱性を示唆する所見である可能性が考えられた。本症例は JC ウイルス感染による皮質への病変の進展を解明するために貴重な症例であり、さらに症例を蓄積して検討する必要があると考えられた。

文 献

- 1) Wüthrich C, Dang C, et al.: Fluminant JC virus encephalopathy with productive infection of cortical pyramidal neurons. *Ann Neurol* 65: 742-748, 2009

討 論

臨床所見について

司会 (松田) : 髄液の所見はどうでしたか。

永松: 蛋白が80 mg/dl と上昇していましたが、その他細胞数などに異常はありませんでした。

武井: 治療としてデキサメタゾン16 mg/日 が使用されていますが、どんな臨床的効果を目的としたのでしょうか。

永松: リンパ腫が背景として存在する中枢病変であり、ステロイドに反応する病態である可能性を期待して投与しました。

矢彦沢: MRI 拡散強調画像 (DWI) で高信号でしたが ADC 画像 (apparent diffusion coefficient) ではどうでしたか。

永松: ADC 画像は検査していません。

小柳: 脳の MRI 画像で右被殻部分にスリット状の病変が見えますが、何とお考えでしたでしょうか。

永松: その部分は主病変と考えていなかったため、注目していませんでした。

小柳: 右被殻部病変に関連した臨床症状がありましたでしょうか。

永松: すでに重度の失語、動作障害、筋力低下などの神経学的な障害があり、右被殻部病変の臨床症状を区別して評価するのは困難でした。

多田: 脳のどの部分をどの程度の大きさに生検したのですか。

永松: 左側頭葉で1 cm 程度の大きさの組織が採取されました。

小柳: 脳病変が生検され、「リンパ腫はない」と病理診断されています。これに基づき、他にどんな疾患をお考えでしたでしょうか。

永松: 当時は鑑別に困り生検に期待していましたが、結局脳の病態を鑑別することが出来ませんでした。

神経病理所見について

宮崎: 診断のためには JC ウイルス免疫染色が3種類とも陽性になることが必要なのでしょうか。どれか1種類の陽性で感染を診断出来ないのですか。

木下: 病変の神経病理学的検索で、白質の多巣性壊死病巣や奇怪なアストロサイト、オリゴデンドログリアの核内封入体などの所見に加えて VP1 などの1種類のウイルスマーカーで感染が確認できれば PML の確定診断になると言われています。今回はさらに精度を上げるために複数のウイルスマーカーを用いた免疫染色を行って診断しました。

小柳: JC ウイルスが正常脳にも認められることなどから、JC ウイルスの存在 (感染) = PML とは言えないことが知られて来ました。PML の診断には、木下が申し上げましたように HE 染色などで認められる神経病理学的所見が不可欠で、これらの所見に併せて JC ウイルスが1種類の免疫染色で証明されれば PML と診断出来る、というコンセンサスが形成されています。今回は JC ウイルス感染を確実に証明するため、3種類の抗体を用いた免疫染色を施行しました。

田澤: MBP 免疫染色で、白質から皮質へ PML 病変が伸展していく所見が示されましたが、これはどんな病態なのでしょうか。

木下: 白質で見られる多巣性の壊死病巣が、皮質へ幾何学的に進展する病巣は、KB 染色でははっきりしませんでした。MBP 免疫染色では明瞭に認められました。MBP 免疫染色と KB 染色とが認識する物質が異なることに因ると思われれます。

澤: オリゴデンドロサイトとアストロサイト、ニューロンなどの JC ウイルス陽性細胞は、MBP 免疫染色で幾何学的な模様を呈したところでは分布などの違いがありましたでしょうか。

小柳: 本症例の白質病変が非連続性の多巣性病変 (多数になれば融合して広大な壊死病巣を形成) であるのに対し、白質から皮質への病変は、櫛の歯といえます

か、白質から連続的に皮質に食い込んで行く伸展様式を示していました。即ち本症例の病変は、白質では非連続性であるのに対し、皮質では連続性である、という点が全く異なります。皮質病変はKB染色よりMBP免疫染色で明瞭に描出されました。MBP免疫染色で染まらない皮質部にも組織はあります。神経細胞があり、軸索がみられますがマクロファージは認められません。そして櫛の歯の部分の神経細胞には核内封入体が見られました。白質から皮質へ伸展した櫛の歯状の病変は、白質病変とは形成機序が異なるように思われること、「櫛の歯病変」は、PML皮質病変の早期変

化を見ている可能性、が考えられました。

澤：私も皮質へ伸展していくように見える病変に非常に興味を持ちました。どのような細胞がいるのかを教えていただこうと思っていました。通常KB染色では青色の部分でもMBP免疫染色するとまた違った発見が得られるのかと興味深く拝見させていただきました。

司会：それでは病理側から臨床側に何かフィードバックすることがあればお願いします。

木下：PMLが疑われる症例ではウイルスマーカー検査を含めた脳生検が有用と思われました。

症例2 臨床診断：白質脳症・呼吸不全

- ・司 会：井上 敦（木曾病院・神経内科）
- ・臨床所見：田畑賢一（佐久総合病院・神経内科）
- ・剖検・病理学的診断：塩澤 哲（佐久総合病院・臨床病理部）（紙上報告）
- ・神経病理所見：日根野晃代（信大・脳神経内科，リウマチ・膠原病内科）
小柳清光（信大・神経難病学）
- ・質問/コメント：松田正之（信大・脳神経内科，リウマチ・膠原病内科）
池田修一（信大・脳神経内科，リウマチ・膠原病内科）
矢彦沢裕之（長野赤十字病院・神経内科）
澤 洋文（北海道大学・人獣共通感染症リサーチセンター）

臨床所見

症例は死亡時81歳女性。家族歴に特記すべきことなし。既往歴は、高血圧，心房細動で前医通院中だった。69歳時，多発脳神経麻痺で入院加療。詳細は不明だが，ステロイド内服治療を試みたが消化器症状のため中止し，経過観察で軽快。69歳，80歳で白内障手術。飲酒・喫煙歴なし。発症までは日常生活は自立。

200X年10月頃から元気がない，食欲不振などの症状で前医から当院総合診療科紹介され，10月25日精査入院（第1回）。血液検査，上部消化管内視鏡に異常なく，補液で経過を見た。髄液検査で細胞数増多（ $29/\text{mm}^3$ ），蛋白高値（ 100 mg/dl ）を認め，脳波では高振幅徐波，頭部CT・MRIでは広範な白質脳症を認めた。脳血流シンチでは脳全体の血流低下を認めた。原因不明だが食欲改善したため11月12日退院し前医に通院を継続した。しかし同年11月18日前医より再度当科紹介。Mini Mental State Examination（以下MMSE）10/30と低下し，簡単な会話は可能だが空疎な笑いが見られた。食欲はあり，家人が精査希望しないため，外来で経過観察の方針となった。同年11月30

日，再び食事が取れなくなり当科入院（第2回）。

入院時一般所見は，身長150 cm，体重40 kg，血圧96/60 mmHg，脈拍96/分（不整），体温 37.0°C ， SpO_2 97 %（room air）。結膜貧血・黄疸なし。胸部聴診で収縮期雑音あり。腹部正常，皮疹なし。体表リンパ節腫脹なし。神経学的には自発開眼しているが，発語はほとんどなく，指示にも従わない状態。長谷川式スケール，MMSEともに施行不能。脳神経は検査可能な範囲では異常なし。明らかな四肢麻痺なし。トームス正常，不随意運動なし。腱反射の左右差なく，Babinski 徴候は陰性。排泄はおむつで尿便失禁だった。

検査所見は，血算で軽度貧血（RBC $374/\mu\text{L}$ ，Hb 11.7 g/dl ，Ht 34.1 %），生化学検査で軽度の低アルブミン血症（Alb 3.3 g/dl ）とBUN高値（BUN 22 mg/dl ），軽度CRP高値（CRP 0.43 mg/dl ）を認めた。肝機能，腎機能，血糖に異常なく，アンモニア，ビタミンも正常，梅毒反応も陰性。可溶性IL-2レセプターが 604 U/ml （正常値220-530）と軽度上昇，軽度の甲状腺機能亢進症（T3 2.3 pg/ml ，T4 2.2 ng/dl ，

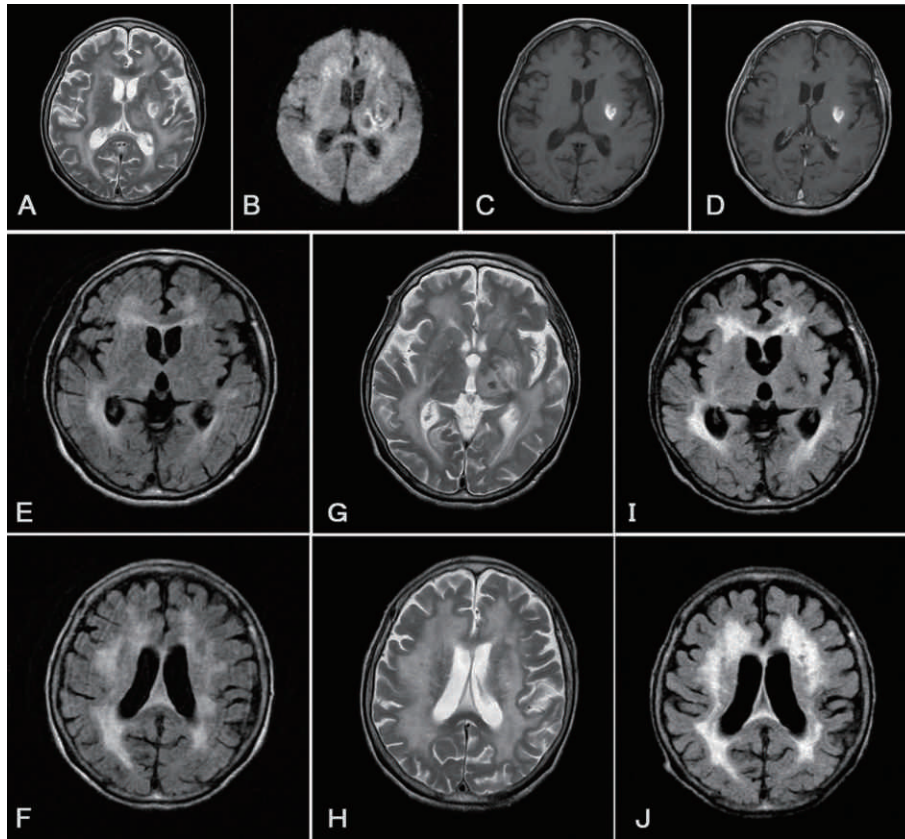


図5 症例2, A-D:第2回入院時(200X年12月)MRI。A:T2強調画像。B:拡散強調画像。C:T1強調画像。D:ガドリニウム造影 E-J:脳MRI経過。白質病変の拡大を認める。E, F:第1回入院時(200X年10月)FLAIR像。G, H:第2回入院時(200X年12月)T2強調画像。I, J:第3回入院時(200X+1年3月)FLAIR像。

TSH 0.24 $\mu\text{g/ml}$) を認めたが抗甲状腺抗体は陰性。HLA type は HLA-A33, B44 だった。尿所見は正常。12月5日の髄液所見は、外見は水様透明、軽度の細胞数上昇 (26/3 mm^3 , 単核球86%, 多形核球14%), 蛋白上昇 (86 mg/dl) を認め、IgG 26.0 mg/dl (蛋白IgG比30%), ミエリン塩基性蛋白 (MBP) 210 pg/ml と高値、タウ蛋白も 1,140 pg/ml (正常200 pg/ml 未満) と高値だった。オリゴクローナルIgGバンドは陰性、細胞診も Class I だった。他の検査では、脳波では広範な徐波 (θ 波, δ 波) の頻発を認めた。胸部レントゲンには特記すべき所見なし。心電図上、心房細動を認めた。胸腹部CTには特記すべき所見はなかった。

入院後は補液で経過を見たが、12月13日頃、軽度の右不全麻痺に気づき頭部MRIを行ったところ左基底核に小出血を認めた(図5A, C)。またT2強調画像・FLAIR法で、大脳白質に不均一な高信号域を認めた(図5A)。拡散強調画像には明らかな信号変化は認めず(図5B)、造影所見も認めなかった(図5C,

D)。グリセオールの点滴のみで右不全麻痺は軽快した。症状の改善を期待して12月26日からプレドニゾロン25 mg/日 の内服を開始したところ食事を取るようになり、時に笑顔も観られるようになった。翌年1月8日に退院。自宅療養を続けていた。同年3月25日、肺炎で入院し(第3回)、抗生物質の点滴投与で治療したが4月24日永眠した。この間の頭部MRI所見の経過は、大脳白質の高信号域が次第に広がってきており(図5E~J)、髄液所見も含めて、進行性の大脳白質病変の存在が強く疑われた。

検索希望事項

1. 原疾患の病理学的診断と病変の広がり。
2. 経過中に見られた脳出血と白質脳症の関連性。

剖検・病理学的診断 (頭部のみ解剖)

1. 進行性多巣性白質脳症疑い
 - (1) 大脳萎縮, 1,000 g
 - (2) 大脳白質に軟化巣散在, 泡沫細胞集簇, 脱髄, 軸索断裂を認める。封入体は明らかではない。
 - (3) くも膜血管周囲, Virchow Robin 腔内リンパ

球浸潤 (軽度)

(4) 皮質好中球浸潤 (巣状, 軽度), 左海馬他

身長: 150 cm, 体重: 37 kg

神経病理所見

ブレインカッティングと標本作製は佐久総合病院臨床病理部塩澤 哲先生らによって行われ, 今回のNeuroCPCに際して日根野, 小柳らが所見を再検した。脳重は1,000 gとの記載があり, 脳溝は軽度拡大していた。脳奇形, ヘルニア, 脳底の動脈に動脈硬化は見られず, クモ膜はやや白色味が増強していた (図6A, B)。固定後の脳には連続冠状断が加えられ, 脳幹・小脳は一塊に連続横断が加えられていた。大脳の断面では側脳室が軽度拡大し, 大脳白質は萎縮していた (図6C)。大脳白質は黄色の境界不鮮明の病変が広い範囲で認められ (図6C アステリスク), この病変内部に巣状の壊死性病巣が散在してみられた (図6C 矢頭)。これに加えて左被殻には1 cm×0.5 cm程度の出血を認めた (図6D 矢頭)。左小脳に点状出血を認めた。

組織学的検索では, 巣状の病巣が集合していた症例1とは異なり, 本症例では半卵円を中心として拡がる境界不鮮明のびまん性の染色性低下, すなわち淡明化を認め (図6E アステリクス), その中に巣状に染色性が脱落した壊死巣が散在性に見られた (図6E 矢頭)。びまん性の淡明化病巣では, 他の正常部位 (図6H) と比較すると有髄線維の密度は減少しており (図6F, G), 細動脈では壁の硝子様変化と周囲のリンパ球浸潤を認めた。これらの細動脈はエラスチカ・ワンギーソン染色では血管壁が無構造化した硝子様変化を認めた (図6I)。またそれより大きな小動脈では内弾性板の途絶, 内膜肥厚を認め動脈硬化がみられた (図6J)。これら硬化動脈のマッピングでは, 淡明化病変を取り囲むように硬化血管が存在していた (図6K, L)。このことより淡明化病変は動脈硬化に伴う白質脳症, いわゆる Binswanger 型白質脳症と考えられた。左被殻には出血を認め (図6M), 周囲の動脈には強い動脈硬化がみられた (図6N)。

巣状の壊死性病巣は硬化動脈の局在との重複もみられたが, 重複していない部位も存在した (図6K, L 矢頭)。HE 染色ではマクロファージが集簇し, 反応性アストロサイトも多くみられた (図6O)。同部位ではMBPの染色性も脱落していた (図6P)。この病変内では Binswanger 病変の部位とは異なり, 反応性アストロサイトは肥大し, 核もやや大きく見え (図6Q),

多核のもの (図6Q 矢印) も認められた。オリゴデンドログリアを取り囲むような emperipolesis もみられた (図6R 矢印)。オリゴデンドログリアの核がやや大型で好塩基性を呈していた (図6R 矢頭)。JC ウイルス免疫染色 (抗体は杏林大学原由紀子先生提供) を施行したところ3種類すべてでオリゴデンドログリアの核に陽性所見を認め (図6S, T, U), この病巣は進行性多巣性白質脳症 (PML) と考えられた。また本症例の PML 病巣内では静脈周囲のリンパ球浸潤が強く (図6V, W), 症例1とは異なる所見であった。

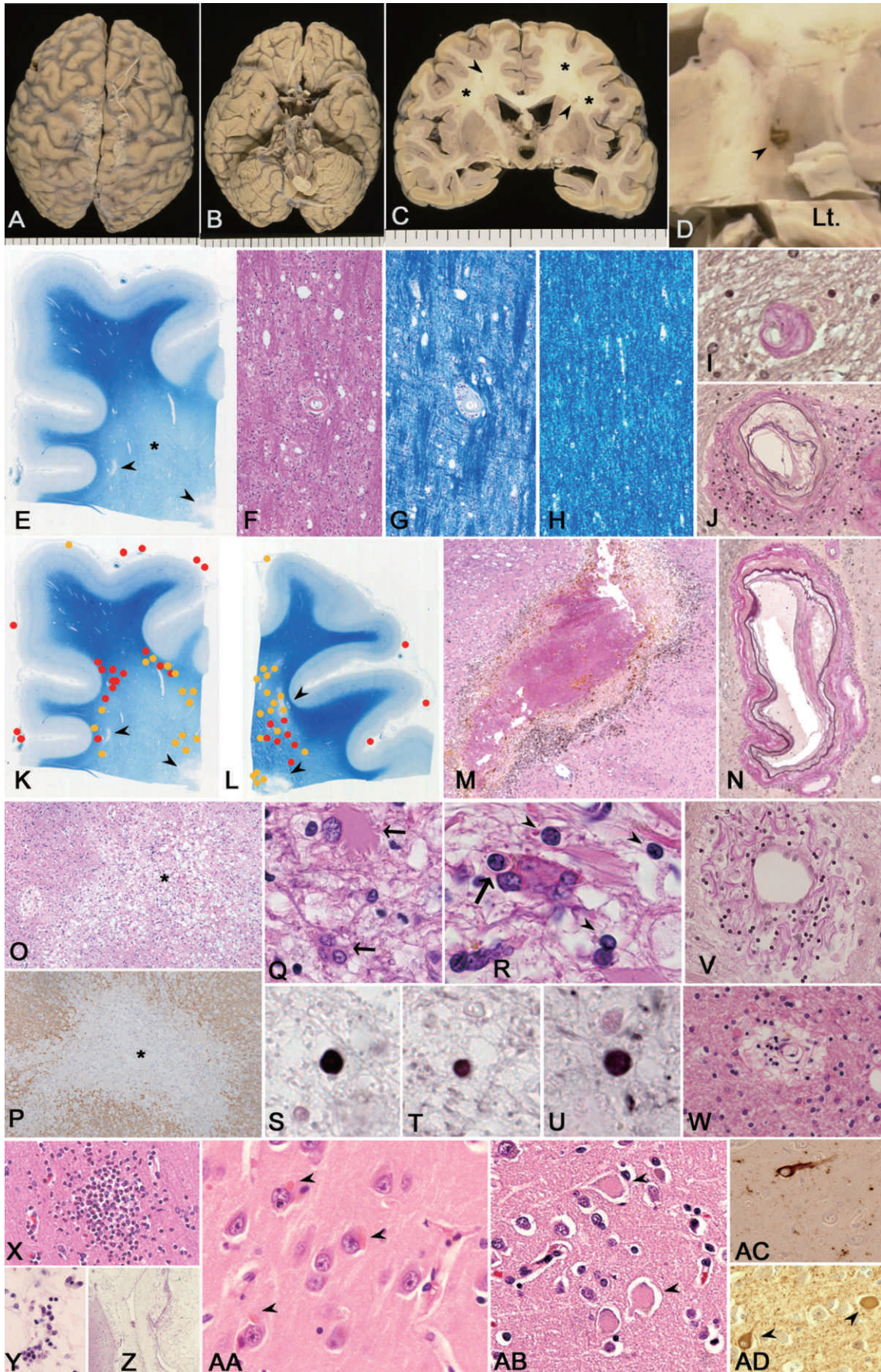
一方, 大脳, 小脳, 脳幹の灰白質には好中球とリンパ球が集簇した微小膿瘍が多数みられ (図5X), クモ膜にも好中球の浸潤がみられた (図6Y)。この所見は死亡直前の sepsis に起因して生じた可能性が考えられた。クモ膜は中等度線維性に肥厚していた (図6Z)。

海馬に多くの平野小体を認めた (図6AA)。本症例では海馬や滑車神経核腹側でリン酸化タウ陽性の神経原線維変化, スレッド, グレインが軽度みられた (図6AC) が, 老人斑は認めなかった。また帯状回を中心に ballooned neuron を認めた (図6AB)。これはリン酸化 neurofilament 免疫染色で陽性であった (図6AD)。平野小体は老人脳等で非特異的に見られる所見であるが, AD, Guamの疾患, Pick病, CJDで多発するといわれている。ballooned neuron はペラグラ, CJD, Pick, CBD/PSPなどの疾患で見られるといわれている。しかし本症例では Pick 球はなく, 海綿状変性は見られず, 神経原線維変化の数は少なく, リン酸化 TDP-43も陰性で, これらの疾患を示唆する所見は得られなかった。

神経病理所見のまとめ

1. 進行性多巣性白質脳症 (PML) : オリゴデンドログリア核内に JC ウイルス免疫染色陽性
2. 大脳白質脳症 (Binswanger 型白質脳症) : 白質内小動脈および細動脈硬化を伴う。萎縮脳 (1000 g)
3. 左被殻出血, 動脈硬化
4. 微小膿瘍: 灰白質に多発, 敗血症疑い
5. その他
 - (1) 平野小体: 海馬に多数
 - (2) 神経原線維変化: 海馬, 中脳背側縫線核 (散在性), Braak Stage II
 - (3) Ballooned neuron: 帯状回, リン酸化 neurofilament 陽性

神経病理学的考察



本症例は PML と Binswanger 型白質脳症を合併した症例である。過去に PML と出血、梗塞を合併した症例や動脈硬化症例の報告¹⁾は見られるものの、Binswanger 型白質脳症との合併例は検索した範囲ではなかった。本症例の PML 病変内では PML 病変を認めない部位と比較して動脈硬化が強いと言うことはなく、PML が動脈硬化を惹起した可能性、およびその逆もないと考えられた。

PML は主に HIV 感染者、化学療法中などの免疫不全状態で発症するといわれているが、軽度の免疫機能障害症例や基礎疾患がなく発症する例も数十例報告されている²⁾。PML 病変では炎症細胞浸潤は乏しいとされているが、基礎疾患がない例ではリンパ球浸潤を認める例も報告されている³⁾⁴⁾。本症例も基礎疾患がなく、血管周囲でのリンパ球浸潤が目立った。しかし PML の病勢としては壊死範囲も小さくアストロサイトの反応も軽微であり、終息しつつある病変である印象であった。本症例のように PML が軽微なまま経過する症例が他に存在するか、病巣でのリンパ球浸潤と病勢の推移との関連性は今のところ明らかではない。本症例のような非典型例も存在することから、大脳白質変性が疑われる場合には、免疫不全などの基礎疾患がない症例でも PML も含めた鑑別を行うことが必要と思われた。

文 献

- 1) Nelson PK, et al: Am J Neuroradiol, 1999
- 2) Gheuens S, et al: J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2011
- 3) Walker DL, et al: Infections of the Nervous System, 1979
- 4) Takeda S, et al: Neuropathol, 2008

討 論

臨床所見について

松田：本症例には基礎疾患がなかったと言うことですが、免疫系の検索は行ったのでしょうか。CD4陽性Tリンパ球数の低下や免疫グロブリンなどで免疫不全を示すデータはありましたか。

田畑：血中免疫グロブリン測定は一度行い、基準値内でした。CD4の検索は行っていません。

司会（井上）：既往に多発脳神経炎を起こしていた、ということでしたが、どのような症状があったのですか。

田畑：私が佐久病院に赴任する前のことなので詳細は不明ですが、カルテの記載では構音障害・嚥下障害がありました。

司会：CT・MRI 画像所見では白質病変が広がったということですが、白質病変の広がり認知症の進行が並行するような印象は持たれましたか。

田畑：認知症については並行関係がありました。第1回入院から第2回再入院までの間に非常に進行していたと思います。ニコニコしてご飯は食べていましたが、他は何もしないで無為な状態でした。

神経病理所見について

池田：本症例では、基本病変として細動脈硬化による Binswanger 型脳症があり、これとは別に壊死性嚢胞状の PML 病変が両側半球白質に散在性に広がっているということですね。

日根野：そうです。病変範囲としては Binswanger 型脳症が広く、PML 病変は狭小です。

池田：画像では通常の Binswanger 型脳症かと思われ、PML を思わせるような病変は見られません。どの時点で PML 病巣が加わったのですか。臨床医なら Bin-

図6 症例2, A, B:固定後の大脳。C:大脳剖面像。瀰漫性の境界不鮮明の黄色病変(アステリスク)に壊死病巣(矢頭)が散在。D:左被殻出血(矢頭)。E:左前頭葉。大脳白質に広汎に染色性の低下を認め(アステリスク)、小型の壊死病巣が散見(矢頭)。KB染色。F-H:左前頭葉白質病変。正常部位(H)に比べ構造の粗雑化(F, G)を認める。F:HE染色。G, H:KB染色。I, J:左前頭葉白質内細動脈の硝子様変化、動脈の内弾性板途絶と内膜肥厚。エラスチカ・ワンギーソン染色。K, L:左前頭葉。硬化性変化を認める動脈を赤、細動脈を黄で図示。淡明化病巣を取り囲むように動脈硬化を認める。M:左被殻出血。HE染色。N:左被殻出血周囲の動脈にも強い動脈硬化を認める。エラスチカ・ワンギーソン染色。O, P:左前頭葉白質。巣状の壊死性病変。O:HE染色。P:MBP免疫染色。Q:肥大した反応性アストロサイトと多核アストロサイト(矢印)。R:塩基性に見えるオリゴデンドログリアの核(矢頭)とオリゴデンドログリアを取り囲んで見えるemperipolysis(矢印)。Q, R:HE染色。S, T, U:左前頭葉白質。JCウイルス免疫染色。S:VP1BC, T:VP2, U:agnoC(抗体は杏林大学原由紀子先生提供)。V, W:左前頭葉白質。PML病巣の静脈周囲のリンパ球浸潤。V:エラスチカ・ワンギーソン染色。W:HE染色。X:右前頭葉。微小膿瘍。HE染色。Y:左前頭葉を覆うクモ膜の肥厚。HE染色。Z:左前頭葉クモ膜の好中球浸潤。HE染色。AA:左海馬の平野小体(矢印)。HE染色。AB:左帯状回のballooned neuron(矢頭)。HE染色。AC:左海馬。リン酸化タウ免疫染色。AD:左帯状回。ballooned neuronでリン酸化neurofilament陽性(矢頭)。リン酸化neurofilament免疫染色。

swanger 型脳症があれば、症状が進行した場合は、全身状態が悪化し脳の機能も落ちて来たのかと考えます。老人診療には良くあるパターンです。老人に良くあるパターンの中で、知らない間に PML を合併する例があることを念頭に診断しないといけないのでしょうか。本症例の PML 病変の位置づけと、どの時期からどの程度、患者さんの臨床的状态に PML が関与していたと考えられますか。

日根野：今回それらを重要な点と考えて検索しました。PML 病変には反応性アストロサイトが出ていますので、亡くなる直前に PML になったわけではなく、恐らく数週間以上は経った古い病変と思われました。第 1 回入院の直前に意識障害が進行したことがあり、その頃に PML が発症または進展した可能性を疑いたいと思います。

田畑：画像上は Binswanger 型脳症と考えましたが、髄液中の細胞数が増え、蛋白量が上がり、tau が陽性となって白質脳症の進行が考えられましたので、私も Binswanger 以外に PML ほかの鑑別疾患を考えました。そう考えると発症初期にはもう PML が共存していたとも思われます。

小柳：症例 1 を典型的 PML と考えるなら、この症例は非典型的です。PML 病変としては全体として狭いし弱い。この患者さんの PML 病変が、過去に非常に大きかったものが、亡くなる頃に小さくなったとは思えません。小さいまま何週間、何カ月、何年と「くすぶり続けた」病変のように見えます。本症例では、PML 典型例で見られる奇怪なアストロサイトは見られず、オリゴデンドログリアの核内封入体も HE 染色では明瞭ではありません。しかしアストロサイトの形態はやや大型でオリゴデンドログリアの核にも黒っぽいものが見られましたので、3 種類の JC ウイルス免疫染色を行ったら全て陽性になり、PML の合併と診断しました。本症例は、「くすぶり型 PML」とでも呼ぶべき非典型的 PML だと思えます。

澤：本症例ではマクロファージが出ている像があまり

なく、じわじわとウイルスが増殖している感じに見えますので、非常に興味深く拝見しました。

司会：本症例には免疫的異常はなく、免疫不全症候群はありませんでしたが、免疫不全の著しい患者さんの PML との免疫反応の違いや病変の差、画像所見の違いなどについてはいかがですか。浸潤リンパ球はどのような成分でしたでしょうか。

日根野：基礎疾患がない PML 患者さんではリンパ球浸潤の報告があります。しかし免疫不全症例との詳細な比較については未だ報告がないようです。本症例でリンパ球の成分は調べていません。報告例では CD4、CD8 陽性の T 細胞系が出てきているようですので、本症例でも何らかの T 細胞が出ていた可能性が考えられます。

矢彦沢：この症例ではステロイドが有効だったようです。免疫再構築症候群ではステロイドが有効だと言われていますが、この症例の様に基礎疾患がない PML 症例にはステロイドが有効だとお考えですか？

田畑：私が本症例にステロイドを使用した理由は、甲状腺異常があり、悪性リンパ腫合併などの可能性を考慮して第 1 例と同様に、確証が得られないまま投与しました。ステロイド投与による効果と言うよりは、全身管理、補液管理によって病態が改善した可能性も考えられます。

澤：治療に関しては詳しくありませんのでステロイドが有用なのかはわかりませんが、免疫再構築症候群を起こすと治療は難しいと思います。

司会：最後に神経病理所見に基づいて臨床ヘフィードバックすることがあれば、お願いします。

日根野：私はこの方の臨床の主治医をしていました。その間臨床の立場から鑑別疾患に悩み、非常に印象に残った症例でした。本症例は、神経病理学的にも PML として典型的な症例 1 と比べてあまりにも像が違います。このような PML があるということと、基礎疾患がなくても PML を発症することがあるということをお勉強させて頂きました。

特別講演：進行性多巣性白質脳症 (PML) の原因ウイルスである JC ウイルスの細胞内動態

北海道大学・人獣共通感染症リサーチセンター 分子病態・診断部門 澤 洋文

司会：高 昌星 (信大・生体情報検査学)

1. PMLの歴史

1930年に Hallervorden は Handbuch der Geisteskrankheiten において、多発性硬化症と類似している脱髄が亜急性に進行し、組織像は多発性硬化症とは異なり、小脱髄層が白質に散在し、腫大した核を持つ細胞が出現する病変について報告し、またその原因についてウイルスの関与が示唆されると記載している¹⁾。1958年には chronic lymphocytic leukemia (CLL) および Hodgkin's disease に関連した広汎な脱髄病変に対して、progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) という病名が初めて用いられた²⁾。1931年に開発された電子顕微鏡を用いて、1965年に Zu Rhein らは PML がウイルス性疾患であることを証明した³⁾。1971年に Padgett らは38歳の Hodgkin's disease の男性 PML 症例の脳からウイルスを単離し、その症例のイニシャルに基づいて、単離したウイルスを JC virus (JCV) と名付けた⁴⁾。本邦では長嶋らが1981年に JCV Tokyo-1株を単離した⁵⁾。

2. PMLの疫学

プリオンおよび遅発性ウイルス感染に関する調査研究班(水澤班) homepage (岸田修二先生作成) によると1999-2004年に日本において発症した PML 症例の第二次疫学調査では、症例数は計32例、基礎疾患として Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) が11名 (35%)、non-AIDS が21名 (65%) であった。本邦では1年間に10人前後が発症し、人口100万人に対して約1人が発症する稀な疾患であるが、AIDS 症例では PML の発症率は4%前後に認められた。発症年齢は25-77歳で平均53歳であった。内、81%が進行性経過をとり、16%は進行停止ないし改善が認められた。non-AIDS 症例の発病からの生存期間は1-75カ月(中間値7カ月)、AIDS 症例では2-51カ月(中間値14.5カ月)であり、non-AIDS 症例は21名中18名が、AIDS 症例では11名中4名が死亡している。

3. PMLの診断

2004年の厚生労働省班会議による PML の診断基準を記載する。

Definite PML: 下記基準項目の5を満たす。

Probable PML: 下記基準項目の1, 2, 3および4を満たす。

Possible PML: 下記基準項目の1, 2および3を満たす。

(1) 成人発症の数カ月で無動性無言状態に至る亜急性進行性の脳症。

(2) 脳 MRI/CT で、白質に脳浮腫を伴わない大小不同、融合性の病変が散在。

(3) 白質脳症をきたす他疾患を臨床的に除外できる。

(4) 脳脊髄液から PCR で JCV DNA が検出。

(5) 剖検または生検で脳に特徴的病理所見と JCV 感染を証明。

プリオン病と遅発性ウイルス感染症 (310-315, 2010, 金原出版) に詳細は記載されているが、PML は免疫不全 (AIDS, 抗癌剤・免疫抑制剤投与など) の症例に好発し、AIDS では小児期発症もある。発熱・髄液細胞増加などの炎症反応は欠き、記憶力障害、同名半盲、失語、片麻痺など多彩な神経症候を呈することが特徴である。他の白質脳症の原因としては、副腎白質ジストロフィーなどの代謝疾患やヒト免疫不全症ウイルス (HIV) 脳症、サイトメガロウイルス (CMV) 脳炎などがある。しかし AIDS など PML がよくみられる病態にはしばしば HIV 脳症や CMV 脳炎などが合併する。

病巣の検出には MRI T2強調像が最も有用であり、高信号として描出される。病巣は脳皮質下白質に好発し、皮髄境界まで病変が及ぶと特徴的な帆立貝様の形状を呈する。造影剤増強効果は陰性を原則とするが、病巣辺縁に弱く認めることもある。MRI 拡散強調画像は早期の病変を検出しえるので診断に有用である。

髄液所見は通常異常を認めないが、時に細胞数増加 (20/microL 以下)、蛋白軽度増加 (100 mg/dL 以下) を認め、JCV DNA の検出は診断上重要である。病初期には陰性のことがある。経過とともに陽性率が高くなるので、PML の疑いが強ければ再検査する。

病理学的な特徴は、大脳、小脳、脳幹に生じる髄鞘の崩壊を主体とする脱髄であること、大脳の初期病変では皮質直下の白質に米粒大の脱髄巣が点状に存在すること、多発性の病巣を形成することである。脱髄巣では、ヘマトキシリンに濃染する腫大核を有する oligodendrocyte および異型核を有する astrocyte の出現、マクロファージ・ミクログリアの集簇像が認められる。免疫組織学的検索にて、JCV のタンパク質または mRNA の証明、多量のウイルス核酸の証明、または電子顕微鏡によるウイルス粒子を同定することが重要である。

4. JCVの構造について

JCV 粒子はカプシドタンパク質である VP1 を主体とした構造タンパク質からなり、VP1 のペンタマー (五量体) が72個集合して正二十面体構造をとる、直

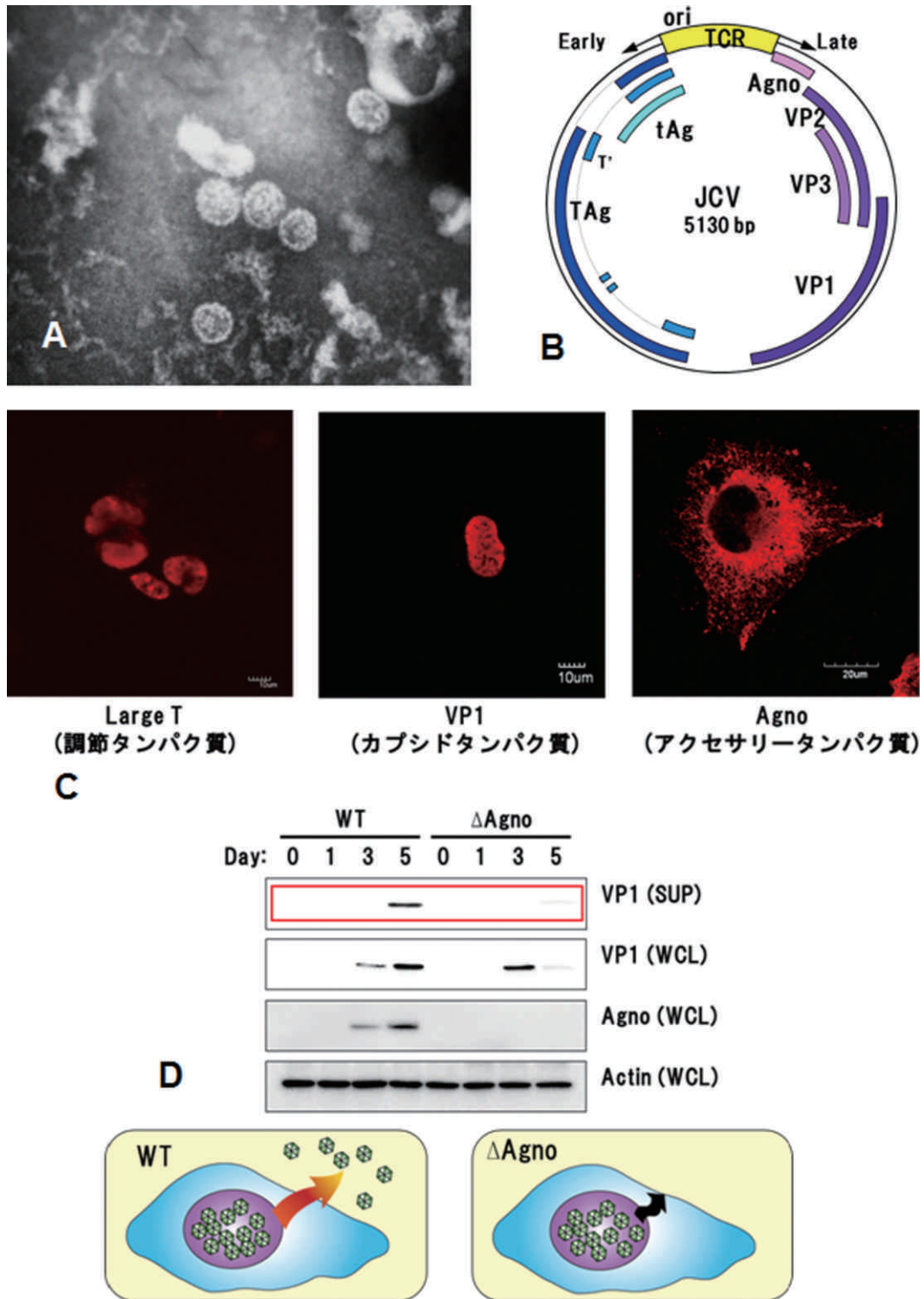


図7 A: JC virus (JCV) 粒子の電子顕微鏡像。直径約40 nm のエンベロープを持たない粒子。B: JCV のゲノムの構造。TCRを中心として、反時計回りに早期転写調節領域、時計回りに後期転写調節領域がコードされている。C: JCV 感染細胞における各ウイルスタンパク質の局在。特異抗体を用いた免疫染色により、Large T や VP1 は共に JCV の複製の場である核内に主に発現しているが、agnoprotein は主に細胞質に発現している。D: agnoprotein を欠損させた JCV ゲノム (ΔAgno) を作成し細胞内に導入すると、野生型 (WT) では細胞内でカプシドタンパク質である VP1 がつくられると同時に、上清中にも VP1 の発現が確認され、JCV 粒子が上清中に放出されていることが示唆された。一方、ΔAgno では、細胞内にカプシドタンパク質は発現しているが、上清中の VP1 の発現は認められなかった。

径約40 nm のエンベロープを持たない粒子である (図7A)。

JCV ゲノムは5,130塩基からなる、二重鎖閉環状DNA 構造を有する。JCV ゲノムは機能的に転写調節領域 (TCR : transcriptional control region), ウィルス複製が開始する前に翻訳される初期蛋白転写領域, ウィルス複製開始後に翻訳される後期期蛋白転写領域の3つの部分に分けられる (図7B)。TCR は、宿主細胞の転写調節因子や初期転写産物が結合し、ウィルスの複製およびウィルスタンパク質の転写を制御している。初期転写領域は、ウィルスゲノム複製に関与している Large T 抗原, small t 抗原などをコードしており、後期転写領域はカプシドタンパク質である VP1, VP2, VP3や agnoprotein をコードしている。

JCV 感染細胞における各ウィルスタンパク質の局在について、特異抗体を用いた免疫染色方法で検索すると、LargeT や VP1は共に JCV の複製の場である核内に主に発現しているが、agnoprotein は主に細胞質に発現していることが明らかになった (図7C)。このことから agnoprotein がウィルスの細胞内輸送に関わっていることが予想された。

5. JCV の細胞内動態について

ウィルス粒子は、細胞に吸着・侵入した後に、自身の複製のために特定の部位に移動する必要がある。DNA ウィルスである JCV の複製の場は核であり、感染細胞の核の中でウィルス粒子が形成されると考えられている。ウィルスが増殖するには、核の中で新たに産生されたウィルス粒子を何らかの方法で細胞外に放出させ、周囲の細胞に感染を拡大していく必要がある。核内で形成された JCV の細胞外放出機構については未だ不明である。

我々は以前、JCV タンパク質である agnoprotein が核膜において、宿主因子である heterochromatin protein 1 alpha と相互作用することにより、核膜の状態を変化させる現象、および fasciculation and elongation protein zeta 1 (FEZ1) と結合することにより、その機能を抑制して、ウィルス粒子の核から細胞質内へ輸送を制御することを報告した⁶⁾⁷⁾。ウィルス粒子が細胞外に放出されるには、核膜に加えて形質膜を超えることが必要である。そこで agnoprotein を欠損させた JCV ゲノム (Δ Agno) を作成し細胞内に導入すると、野生型では細胞内でカプシドタンパク質である VP1がつくられると同時に、上清中にも VP1の発現が確認され、JCV 粒子が上清中に放出されている

ことが示唆された。一方、 Δ Agno では、細胞内にカプシドタンパク質は発現しているが、上清中の VP1 の発現は認められなかった (図7D)。この結果から、agnoprotein が JCV 粒子の細胞外への放出に関与していることが明らかになった。さらに、生化学的および細胞生物学的実験を行い、71アミノ酸残基からなり、疎水性領域を持つ agnoprotein が、脂質二重膜に挿入されていること、ホモオリゴマーを形成することを明らかにした。これらの特徴は、ウィルスタンパク質の一群を分類する viroporin の特徴に合致していた。最終的に、agnoprotein の存在により、細胞内外の濃度差が大きいカルシウムイオンの細胞内への流入の誘導を検討した。その結果、agnoprotein は細胞形質膜の透過性を亢進させることが明らかになった⁸⁾。

現在我々は、「JCV の agnoprotein は、宿主因子である adapter protein-3の細胞輸送における機能を阻害する結果、viroporin として JCV の細胞外放出を促進する。」という仮説を証明するために研究を継続している。

文 献

- Hallervorden J: editor. *Eigenartige und nicht rubrizierbare prozesse*. Berlin: Verlag von Julius Springer; 1930
- Astrom KE, Mancall EL, Richardson EP, Jr: Progressive multifocal leuko-encephalopathy; a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. *Brain* 81 (1): 93-111, 1958
- Zurhein G, Chou SM: Particles Resembling Papova Viruses in Human Cerebral Demyelinating Disease. *Science* 148: 1477-1479, 1965
- Padgett BL, Walker DL, ZuRhein GM, Eckroade RJ, Dessel BH: Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Lancet* 1 (7712): 1257-1260, 1971
- Nagashima K, Yamaguchi K, Yasui K, Ogiwara H: Progressive multifocal leukoencephalopathy Neuropathology and virus isolation. *Acta Pathol Jpn* 31 (6): 953-961, 1981
- Okada Y, Suzuki T, Sunden Y, Orba Y, Kose S, Imamoto N, Takahashi H, Tanaka S, Hall WW, Nagashima K, Sawa H: Dissociation of heterochromatin protein 1 from lamin B receptor

induced by human polyomavirus agnoprotein: role in nuclear egress of viral particles. *EMBO Rep* 6 (5): 452-457, 2005

- 7) Suzuki T, Okada Y, Semba S, Orba Y, Yamanouchi S, Endo S, Tanaka S, Fujita T, Kuroda S, Nagashima K, Sawa H: Identification of FEZ1 as a protein that interacts with JC virus agnoprotein and microtubules: role of agnoprotein-induced dissociation of FEZ1 from microtubules in viral propagation. *J Biol Chem* 280 (26): 24948-24956, 2005
- 8) Suzuki T, Orba Y, Okada Y, Sunden Y, Kimura T, Tanaka S, Nagashima K, Hall WW, Sawa H: The human polyoma JC virus agnoprotein acts as a viroporin. *PLoS Pathog* 6 (3): e1000801, 2010

特別講演についての討論

質問/コメント：小柳清光（信大・神経難病学）

JC ウイルスの脳への侵入

司会（高）：JC ウイルス抗体を成人男性の70～80%が持っているとのことですが、ウイルスに初感染した後、ずっと生涯ウイルスを持ち続けるのか、抗体だけが残ってウイルスは排除されるのか、はどうお考えになりますか。

澤：PML 研究で一番障壁になっているのが、動物実験系がないことです。JC ウイルスは人に特異性があり、なかなか動物実験モデルが出来ません。new born ハムスターに投与して腫瘍を作ったという報告はあります。PML 動物モデルとしては SIV ウイルス（サルに感染するレトロウイルス）感染を起こしたサルに同じポリオマウイルスである SV40 を感染させて、PML に似た脱髄症を作ったという報告はありますが、JC ウイルスとは異なるウイルスによる病変なので完全な PML モデルではありません。抗体を持っていればウイルスが潜在的に体の中に存在するのかわというご質問ですが、恐らく体の中のどこかの細胞の中にウイルスが存在すると思います。よく言われているのが、JC ウイルス感染に関連した糖鎖を有している腎・尿路系、リンパ球、また最近の研究では正常人の脳でも JC ウイルスが証明されたという報告があります。実際、人尿からはウイルス DNA が検出されていますので、尿路系には感染していると思います。これらは潜在感染なのですが、何らかの影響でウイルスが活性化したとき PML を起こすのではないかとわれ

ています。

司会：他の臓器に潜在感染していたウイルスが脳に行って PML を起こすのでしょうか、または脳に潜在感染していた JC ウイルスが PML を起こすのでしょうか、あるいは新たに感染したウイルスが PML を起こすのか、どうお考えになりますか。

澤：いくつかの説がありますが、体の中、主に尿路系の JC ウイルスの transcriptional control region (TCR) はいわゆる archetype (原型) が多いと言われていますが、PML の脳病巣から見つかるウイルスは re-arrangement を起こしていると言われ、また個々の症例間でも違う TCR を持っています。尿路系に感染していた JC ウイルスの TCR が変化することによって脳の中で増殖できるようになったのか、たまたまいろんな種類の TCR を持っているウイルスがいる中で、脳で増えやすいウイルスが PML タイプと言われているものなのか、未だに議論されています。

JC ウイルス増殖の分子機構

小柳：私共は症例1のオリゴデンドログリアの核内にウイルスパーティクルが充満していることを電子顕微鏡で確認しました。しかしその姿は、agnoprotein の viroporin としての働きがうまく行われていないために「核内に閉じ込められている姿」という見方も出来るのでしょうか。

澤：agnoprotein の発現は T 抗原などに比べると遅いのです。これは恐らく、viroporin として agnoprotein が最初から発現するとウイルス粒子の増殖が上手く行かないのではないかと考えられます。ウイルスは自分に都合の良い環境を作って感染を繰り返して行きますので、核の中にウイルス粒子を一旦貯めておいて、自分に都合の良い状況で放出するのではないかと考えています。

小柳：奇怪なアストロサイトが出てくるのが PML 脳病変の特徴の一つです。今回の検索では、奇怪なアストロサイトの核に JC ウイルスが存在する場合もありましたが、JC ウイルスマーカー陰性の奇怪アストロサイトもありました。このような奇怪なアストロサイトへの変化は、JC ウイルスのどのような作用によって引き起こされるのでしょうか。

澤：私共の研究ではヒトアストロサイトの培養系は使っていませんので、JC ウイルス感染により直接アストロサイトの形態変化が生じるかどうかについては、明らかなことは言えません。JC ウイルスは早期蛋白として T 抗原を持っているということを先程お話し

したが、あるグループがJCウイルスのT抗原が脳腫瘍や肺などの腫瘍に発現していることを報告しています。T抗原による transformation activity を主張している研究者もいます。agnoprotein やT抗原等のJCウイルス蛋白質が宿主細胞の複製能を変え、宿主細胞のゲノムの instability を起こすという研究者もいます。SV40のT抗原の抗体で、Ab2抗体が市販で手に入りますので、アストロサイトにT抗原が確認できればディスカッションが出来る可能性があるかと思えます。

以上

信州NeuroCPC問い合わせ・連絡先：信州大学医学部
神経難病学講座（キッセイ薬品寄附講座）
小柳（おやなぎ）清光
390-8621 長野県松本市旭 3-1-1
電話：0263-37-3185 ファクス：0263-37-3186
電子メール：k123ysm@shinshu-u.ac.jp