The results of our tests demonstrate the presence of a prion disease in [redacted]. The Western blot and genetic analysis indicates that the prion disease is most likely sCJD VV1 according to the classification of Parchi et al. (*Annals of Neurology* 46: 224-233, 1999), where VV refers to the non-pathogenic genotype at codon 129 of the PrP gene and 1 to the type of the abnormal PrP found in [redacted] as determined by the electrophoretic mobility. The diagnosis of sCJD VV1 is supported by 1) the topography and distribution of the histopathological lesions, 2) the pattern and distribution of the PrP immunostain, and 3) the characteristics of the abnormal PrP as demonstrated by the Western blot. Interestingly, sCJDVV1 often has an early onset at [redacted]'s age or younger. None of the findings supports the diagnosis of variant CJD (Will et al. (*Lancet* 347(9006): 921-5, 1996) that can be excluded in this case. The presence of numerous diffuse plaques of AD type and, especially, of the amyloid angiopathy is remarkable in view of the relative young age of [redacted] but it is occasionally observed.

The sequencing of the prion protein (PrP) gene is based on the report issued by Dr. Georgia Wiesner of the Center for Human Genetics of University Hospitals of Cleveland.

Polymerase Chain Reaction (PCR) amplification followed by sequence analysis of a DNA sample from this individual was used. This method does not constitute a definitive diagnostic test or a precise test for prion associated diseases. Possible sources of diagnostic error include sample mix-up and genotyping errors. Genotyping errors can results from trace contamination of PCR reactions, from rare genetic variants, which interfere with analysis, and from other sources. Individuals being studied should understand that rare diagnostic errors would occur for these reasons.

These assays are for investigational purposes and should be used in conjunction with other clinical, pathological and laboratory findings.

On behalf of the National Prion Disease Pathology Surveillance Center, I thank you for submitting this case to us for review. We look forward to receiving future cases of possible prion disease.

Sincerely,

Pierluigi Gambetti, M.D.

cc: Dr. Michael Geschwind
cc: Dr. Joan Barber
cc: Mr. Phil Lowenthal
cc: Dr. Ermias Belay

PG/dm

RECEIVED
APR 24 2005
AGS

US110108 (4)

（仮訳）

私どもはこのたび、依頼を受けました症例（＃O2005-263）の診断検査を完了いたしました。

病理組織学的検査および免疫組織学的検査と、ウエスタンブロット分析および PrP 遺伝子のシーケンスによる異常プリオン蛋白（PrP）の特徴付けを行いまた。

病理組織学的検査で、大脳皮質における重度で広範囲におよぶ海綿状神経変性（SD）が確認されました。SD は後頭皮質よりも前頭皮質で重度であり、また海馬にも重度の SD が見られ、嗅皮質だけでなく海馬回にも病変がおよんでおります。基底核および視床の SD は中等度です。小脳では、虫部の分子層を除いて SD は見られません。大脳皮質に、比較的大きなプラークが数個見られ、成熟の初期段階と思われます。小脳にプラークは見られません。変異型 CJD の特徴である「florid plaque」は見られません。

PrP の免疫染色は、大脳皮質で強陽性であり、まさに「シナプス型沈着」を示しています。PrP 染色分布は、海馬全体が免疫染色され、小脳が全く染色されなかったことから、sCJD MM (MV) 1 のものとは異なっています。プラークでは PrP 染色が見られず、4G8 抗体の免疫染色が強度であることから、アルツハイマー病（AD）アミロイドが示唆されます。AD プラークは、かなり多量であり、大部分がびまん型です。また、軟膜・髄膜血管および実質内血管に広範囲にわたるアミロイド血管障害が見られます。タウ蛋白の免疫染色は、海馬形成においても基本的に陰性であり、AD の診断は除外されます。

免疫ブロットにより、プロテイナーゼ K（PK）耐性 PrP 1 型の存在（Parchi ら、*Annals of Neurology* 46: 224-233, 1999）が確認されました。グリコフォーム比が 2 本糖鎖および無糖鎖と比較して 1 本糖鎖が多くなっておりました。

PrP 遺伝子のオープンリーディングフレーム（ORF）のシーケンスにおいて変異は確認されていません。現在の家族性プリオン病の診断基準（Kong ら、Prion Biology and Diseases 2 ed. Prusiner, S, Editor. 2004. pp. 673-775）に従い、依頼症例において家族性のプリオン病は除外されました。また、メチオニン／バリン多形を示すコドン 129 は、バリンホモ接合（VV）でした。

検査の結果により、プリオン病の存在が示されました。ウエスタンブロット法および遺伝子分析の結果、プリオン病は、Parchi らの分類（*Annals of Neurology* 46: 224-233, 1999）における sCJD VV1 である可能性が最も高いと思われます。VV とは、PrP 遺伝子のコドン 129 が非病原性遺伝子型であることを意味しており、1 とは、電気泳動移動度で確認された異常 PrP の型を意味しています。sCJD VV1 の診断は、以下によって裏付けられました：病理組織学的病変の局所所見および分布、2）PrP 免疫染色のパターンおよび分布、3）ウエスタンブロットにより確認された異常な PrP の特徴。

興味深いことに、sCJD VV1 は、しばしば本患者の年齢あるいはそれ以下の若年層で発現します。vCJD の診断を裏付ける所見（Will ら（*Lancet* 347(9006): 921-5, 1996）はないことから、本症例では vCJD は除外されます。患者が比較的若年であることを考慮すると、多数の AD 型びまん性プラークの存在、特にアミロイド血管障害が顕著でありましたが、本所見は時折観察されるものです。

プリオン蛋白（PrP）遺伝子のシーケンスは、クリーブランド大学病院の Center for Human Genetics の Dr. Georgia Wiesner による報告に基づいております。

DNA 配列分析を実施する前に、本患者の標本をポリメラーゼ連鎖反応（PCR）で増幅しました。本方法は、プリオン関連疾患に対する確実な診断検査または精密検査ではありません。誤診をもたらすおそれのある要因には、標本の混合および遺伝子タイピングの誤りがあります。遺伝子タイピングの誤りは、PCR 反応における微量物質の混入、または分析を妨害するまれな遺伝子変異体などによって生じます。検査を行う場合は、このような理由でまれに誤診が生じることを理解しなければなりません。

これらの分析は研究目的であり、他の臨床所見、病理学的所見および臨床検査所見と合わせて利用すべきものです。

National Prion Disease Pathology Surveillance Center を代表しまして、レビューを目的とした本症例の分析依頼に感謝いたします。今後も、プリオン病のおそれのある症例の分析依頼をお待ち申し上げます。