

厚生労働省科学研究費補助金
特定疾患対策研究事業

プリオン病及び遅発性ウイルス感染
に関する調査研究

平成14年度研究報告書

平成14年3月

**Annual Report of the Prion disease and Slow
Virus Infection Research Committee,
The Ministry of Health, Labour and Welfare**

班長 水澤英洋

Chairman: Hidehiro Mizusawa, M.D.
Department of Neurology and Neurological Science,
Graduate School, Tokyo Medical and Dental University

平成 14 年度プリオン病及び遅発性ウイルス感染に関する調査研究班名簿

区 分	氏 名	所 属	役職名
主任研究者	水澤 英洋	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 脳神経機能病態学	教 授
分担研究者	毛利 資郎	九州大学大学院医学研究院 附属動物実験施設実験動物学講座	教 授
	三好 一郎	東北大学大学院医学系研究科 附属動物実験施設	助 手
	松田 治男	広島大学大学院生物圏科学研究科 免疫生物学	教 授
	村本 環	東北大学大学院医学系研究科 病態神経学分野	助 手
	金子 清俊	国立精神神経センター 疾病研究第 7 部	部 長
	堀内 基広	帯広畜産大学・原虫病研究センター 獣医公衆衛生学教室	助教授
	堂浦 克美	九州大学大学院医学研究院 脳神経病研究施設病理部門	助教授
	古川ひさ子	長崎大学医学部薬理学第 1 教室	助 手
	坂口 末廣	長崎大学大学院医学研究科 感染分子病態学	講 師
	佐伯 圭一	東京大学大学院農学生命科学研究科 応用免疫学教室	助 手
	中村 好一	自治医科大学疫学・地域保健部門	教 授
	山田 正仁	金沢大学大学院医学系研究科 脳医科学専攻脳病態医学講座脳老化・神経病態学	教 授
	二瓶 健次	国立成育医療センター 神経内科	医 長
堀田 博	神戸大学大学院医学系研究科 ゲノム科学講座微生物ゲノム分野	教 授	
網 康至	国立感染症研究所 動物管理室 村山分室	主任研究官	

区 分	氏 名	所 属	役 職 名
分担研究者	市山 高志	山口大学医学部 小児科学	講 師
	長嶋 和郎	北海道大学医学部 分子細胞病理学	教 授
	保井孝太郎	東京都神経科学総合研究所 微生物研究部門	副所長
研究協力者	森若 文雄	国立療養所札幌南病院 神経内科	医 師
	北本 哲之	東北大学大学院医学系研究科 病態神経学分野	教 授
	志賀 裕正	東北大学医学部附属病院 神経内科	助 手
	小林 央	新潟大学脳研究所 神経内科	助 手
	佐藤 猛	東大和病院 神経内科	国立精神 神経センター 国府台病院 名誉院長
	村山 繁雄	東京都老人総合研究所 神経病理部門研究室	室 長
	袖山 信幸	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 脳神経機能病態学	助 手
	黒岩 義之	横浜市立大学医学部 神経内科	教 授
	葛原 茂樹	三重大学医学部附属病院 神経内科	教 授
	西川 隆	大阪大学大学院医学系研究科 D3 生体統合医学精神医学	助 手
	黒田 重利	岡山大学大学院医歯学総合研究科 精神神経病態学	教 授
	村井 弘之	九州大学医学部附属病院 神経内科	助 手
	立石 潤	老人保健施設 春風	施設長

区 分	氏 名	所 属	役 職 名
研究協力者	調 漸	長崎大学医学部 第一内科	助教授
	山田 達夫	福岡大学 医学部 第5内科	教 授
	天野 直二	信州大学 医学部 精神医学	教 授
	湯浅 龍彦	国立精神神経センター国府台病院 神経内科	部 長
	高須 俊明	日本大学医学部 内科学講座神経内科部門所属	客員教授
	岡 鉄次	岡山大学大学院医歯学総合研究科 発達神経病態学分野（小児神経科）	教 授
	飯沼 一字	東北大学大学院医学系研究科 小児医学講座小児病態学	教 授
	細矢 光亮	福島県立医科大学 小児科	講 師
	友田 明美	熊本大学医学部附属病院 発達小児科	助 手

目 次

総括研究報告	1
平成 14 年度 研究報告会プログラム	9
分担研究報告	
1. 1997-1999 年のクロイツフェルト・ヤコブ病及び 類縁疾患調査（厚生省）成績（最終報告）	17
自治医科大学・公衆衛生学	中村 好一
2. クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス結果	26
自治医科大学・公衆衛生学	中村 好一
3. 日本におけるクロイツフェルト・ヤコブ病の臨床像：1985 年～2001 年、937 例の再検討 （第 1 報）	33
東大和病院・神経内科	佐藤 猛
4. プリオン病診断における拡散強調画像（DWI）の意義	39
国立精神・神経センター国府台病院・神経内科	湯浅 龍彦
5. プリオン蛋白遺伝子コドン 219Lys/Lys 型を有する孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病と コドン 219Lys 型のプリオン病に対する影響	46
東京医科歯科大学大学院脳神経機能病態学	水澤英洋
6. Codon200 変異 Creutzfeldt-Jakob 病における臨床症状および頭部 MRI の経時的変化	49
7. CJD サーベイランスの実施状況および問題例の検討： 特に若年例の特徴と変異型 CJD との異同	56
金沢大学・大学院医・脳老化・神経病態（神経内科）	山田 正仁
8. キナクリンによるプリオン病治療	63
福岡大学内科学第五	山田 達夫
9. 既存薬剤とその改変によるプリオン病治療法開発の試み —第一報—	68
長崎大学・大学院医歯薬学総合・神経病態制御	調 漸
10. pentosan polysulfate 脳室内投与によるプリオン病の病態修飾に関する研究	75
九州大学・大学院医・脳研病理	堂浦 克美

11. プリオン病の診断および治療効果判定に対する 尿中プリオン蛋白解析の有用性に関する検討	78
長崎大学大学院・医歯薬総合・薬理学第1講座 古川ひさ子	
12. プリオン病の動的神経病理	85
東京都老人総合研究所・老化臨床神経科学 村山 繁雄	
13. プリオン病の神経病理	89
信州大学医学部精神医学教室 天野 直二	
14. プリオンタンパク関連遺伝子導入マウスの作製と解析	92
東北大学・大学院医・動物実験施設 三好 一郎	
15. ScN2a 細胞における異常型プリオン蛋白検出に用いる C末端エピトープタグの開発と species barrier 解析への応用	96
東北大学・大学院医・病態神経 村本 環	
16. 遺伝子工学的手法を用いたプリオンタンパク新規抗体作成の試み	103
広島大学・大学院生物圏科学・免疫生物 松田 治男	
17. 抗 PrP 抗体を用いた PrP ^{sc} 検出法の高度化	107
帯広畜産大学・原虫病研究センター、獣医公衆衛生学 堀内 基広	
18. プリオン蛋白欠損マウスに認められたブルキンエ細胞変性死の分子機構	112
長崎大学・大学院医歯薬・感染分子病態 坂口 末廣	
19. 正常プリオン蛋白質の機能と酸化ストレスに関する研究	121
東京大学・大学院農・応用免疫 佐伯 圭一	
20. 正常プリオン蛋白質の分解酵素同定に関する研究	125
国立精神・神経センター 神経研究所・疾病研究第七部 金子清俊	
21. プリオン病モデルマウスとヒト・プリオン伝達試験	129
九州大学・大学院医・実験動物 毛利 資郎	
22. 亜急性硬化性全脳炎におけるリバビリン併用療法に関する全国調査（第2回報告）	134
国立成育医療センター・小児神経科 二瓶 健次	
23. 亜急性硬化性全脳炎（SSPE）に対する ribavirin 療法の試み	142
福島県立医科大学・医学部・小児科 細矢 光亮	

24. パプアニューギニアにおける SSPE 多発の背景	146
日本大学・医学部・内科学神経内科	高須 俊明
25. 亜急性硬化性全脳炎多発地域パプアニューギニアにおける急性麻疹の血清中サイトカイン ー日本との比較ー	152
山口大学・医学部・小児科	市山 高志
26. 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) 患者髄液中のサイトカインの検討	157
国立成育医療センター・神経内科	二瓶 健次
27. 亜急性硬化性全脳炎における髄液中抗 CD9 抗体の病的意義の検討	161
国立成育医療センター 神経科	二瓶 健次
28. ヒト樹状細胞における麻疹ウイルスの増殖 野外流行株とワクチン株の質的差異	164
神戸大学・院医・微生物	堀田 博
29. カニクイザルを用いた麻疹ウイルス脳内接種法の検討	172
国立感染症研究所・動物管理室	網 康至
30. 進行性多巣性白質脳症 (PML) の核内ウイルス封入体形成メカニズム ～Minor カプシド蛋白 VP2、VP3 の機能～	175
東京都神経科学総合研究所・微生物研究部門	保井孝太郎
31. JC virus 転写調節領域に結合する神経特異的蛋白質の検索	182
北海道大学・医・分子細胞病理	長嶋 和郎
研究成果の刊行に関する一覧表	189
クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランスに関する全国担当者会議 プログラム	197
クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランスに関する全国担当者会議 研究報告	
1. 本邦におけるプリオン病：調査の経緯、実態と問題点	199
自治医大・公衆衛生	中村 好一
2. 硬膜移植後のクロイツフェルト・ヤコブ病	210
東大和病院・神経内科	佐藤 猛
3. 変異型 Creutzfeldt-Jakob 病が疑われた問題症例および 本邦のプリオン病若年発症例の特徴	218
金沢大学・大学院医・脳老化・神経病態 (神経内科)	山田 正仁

4. 医療機関におけるクロイツフェルト・ヤコブ病保因者（疑い含む）に対する 医療行為についてのガイドライン策定に関する研究……………	224
国立精神・神経センター神経研究所・疾病研究第七部 金子 清俊	
5. 本邦のプリオン病サーベイランス体制 ー現在のサーベイランスシステムおよび改善点ー……………	227
金沢大学・大学院医・脳老化・神経病態（神経内科） 山田 正仁	
サーベイランス関連資料……………	243

總括研究報告

平成14年度厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業） 総括研究報告

プリオン病及び遅発性ウイルス感染に関する調査研究

主任研究者 水澤 英洋 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経機能病態学分野
教授

分担研究者

毛利 資郎 (九州大学大学院医学研究院附属動物実験施設実験動物学講座 教授)
三好 一郎 (東北大学大学院医学系研究科附属動物実験施設 助手)
松田 治男 (広島大学大学院生物圏科学研究科免疫生物学 教授)
村本 環 (東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野 助手)
金子 清俊 (国立精神神経センター疾病研究第7部 部長)
堀内 基広 (帯広畜産大学・原虫病研究センター獣医公衆衛生学教室 助教授)
堂浦 克美 (九州大学大学院医学研究院脳神経病研究施設病理部門 助教授)
古川 ひさ子 (長崎大学医学部薬理学第1教室 助手)
坂口 未廣 (長崎大学大学院医学研究科感染分子病態学 講師)
佐伯 圭一 (東京大学大学院農学生命科学研究科応用免疫学教室 助手)
中村 好一 (自治医科大学疫学・地域保健部門 教授)
山田 正仁 (金沢大学大学院医学系研究科脳医科学専攻脳病態医学講座脳老化・神経病態学 教授)
二瓶 健次 (国立成育医療センター神経内科 医長)
堀田 博 (神戸大学大学院医学系研究科ゲノム科学講座微生物ゲノム分野 教授)
網 康至 (国立感染症研究所動物管理室村山分室 主任研究官)
市山 高志 (山口大学医学部小児科学 講師)
長嶋 和郎 (北海道大学医学部分子細胞病理学 教授)
保井 孝太郎 (東京都神経科学総合研究所微生物研究部門 副所長)

I. 研究目標

1. プリオン病

プリオン病発症機構の解明はその早期かつ正確な診断と根本的治療・予防法の確立に必須である。そのため、先ず正常プリオン蛋白の機能、代謝過程を明らかにし、次いでそれが異常化し“感染性”を有するに至るメカニズムを明らかにする。プリオン蛋白の異常化への変換機構が解明されれば、プリオン病の治療はもとより発病予防遅延の開発にもつながる。これは、1980年代に硬膜移植を行った患者で潜在的に危険度が高いと考えられている約20万人におよぶ患者の発病を抑える重要な課題である。また、プリオン病の早期診断法や感染性プリオンの不活化法が完全なものとなれば、硬膜移植等の感染性プリオン病の発生を未然に防ぐことや早期治療が可能となることが期待される。

基礎的研究とともに、異常プリオン蛋白に対する高感度のイムノアッセイ法やバイオアッセイ法の確立は早期診断のみならずプリオン病への感染へのリスクを減らすことにもつながる。また、完全ではないにして

も異常プリオン蛋白の生成を抑制する治療が始まりつつあり、全国規模でこの治療研究を適正かつ有効に推進する必要がある。さらに、現在進められている全国サーベイランス調査を更に充実させることは、変異型クロイツフェルトヤコブ病の発症を含めたプリオン病の実態を明らかにするとともに、硬膜移植、輸血、機器検査、治療手技などとプリオン病との関連についても重要な情報をもたらすものと期待される。最後に、現在プリオン病に苦しむ患者や家族、保因者に対するカウンセリング等の対策の充実も重要な課題である。

2. 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE)

予防法としては、ワクチン接種の効果が従来から指摘されている。しかし、これまでの調査では麻疹非感染でワクチン接種例からも約10例でSSPEの発病がみられることが報告されており、これらの症例が例外的であるのかどうかを疫学的に明らかにするとともに、それらの症例においてウイルスのゲノム解析を行いその由来について研究を推進する。このためにもSSPEのサーベイランス調査は重要であり、その結果によって将来もっと積極的にワクチン接種を行えばSSPEは根絶可能なのか、またはワクチン接種にもSSPE発病の危険性が存在するのかを明らかにする。現在、従来の薬物に加えリバビリンの有効性が報告されておりそれを多数例で確認する。これらの基礎的・臨床的研究のためにも、まだSSPEの多発がみられるパプアニューギニアでの調査も継続、推進する。

3. 進行性多巣性白質脳症 (PML)

PMLはまれな疾患ではあるが、AIDS患者の神経合併症の4%にみられるなど免疫不全状態ではその危険が高まる。しかし、その有効な治療法はなく、原因であるJCウイルスの神経系への感染メカニズムの解明が急がれる。オリゴデンドログリアへの特異的感染成立に想定されている細胞特異的なレセプターの同定など、発症機序の解明を最重要課題として研究を推進する。この解明によって、抜本的な治療の開発が可能となると期待される。

II. 研究成果 (平成14年度)

1. プリオン病

a. プリオン病のサーベイランス

中村班員は2000年度から開始された本研究班のサーベイランスの結果を解析し、358例が新規のプリオン病患者として登録されたとその疫学像を報告した。とくに硬膜移植後Creutzfeldt-Jakob病(CJD)はこれまでに94例に達したこととその臨床像の詳細も明らかとなった。また、変異型CJDについては認定された症例はなかった。さらに、厚生省が1997年から1999年にかけて実施したクロイツフェルトヤコブ病及びその類縁疾患調査にて報告された94例についても分析結果が報告された。その他、佐藤研究協力者からは1985年から2001年までのプリオン病938例についての再検討結果が、山田班員からはサーベイランスの実施状況および若年例や変異型CJDと鑑別を要した問題例の検討結果が報告された。

b. プリオン病の臨床的・病理学的研究

水澤班員らはプリオン蛋白遺伝子コドンが219Lys/Lys多型を示す孤発性CJD例を世界で初めて報告し、黒岩研究協力者はコドン200変異をもつ家族性CJDの臨床症候と脳MRI所見の経時的変化を明らかにした。天野研究協力者はプリオン病の各病型ごとに多くの症例を検索しその基本的神経病理所見を明瞭に示すとともにプリオン病における神経障害機序を考察し、村山研究協力者は異常プリオン蛋白が1型>2型混在性の貴重な

CJD例において脳MRIと神経病理所見を対応させ拡散強調像での高信号域の組織病理所見を明らかにした。

c. プリオン病の診断法および治療法の開発

湯浅研究協力者はプリオン病の初期診断における脳MRI拡散強調像の診断的意義を検討しその有用性を報告した。古川班員は尿中プロテアーゼ抵抗性プリオン蛋白について検討し、脳MRIの拡散強調像と同等の陽性率を示しプリオン病診断に有用である一方、その特異性についてはまだ検討すべき点が残っていることを示した。

治療については、堂浦班員が末梢感染にて治療効果のあるペントサンを早発系マウス脳内に投与してその病態修飾状況を明らかにした。山田研究協力者はマラリア治療薬のキナクリンによる6例のプリオン病患者の臨床治療試験を行い一時的ながら症状を改善する可能性を示した。調研究協力者もキナクリンの臨床応用を試みるとともに、薬物の脳移行性を高めるためペラバミルや低分子量ペントサンについても検討した。

d. プリオン蛋白のアッセイ系に関する研究

松田班員はニワトリを免疫動物として作製したファージ抗体に塩基置換を導入することにより抗原認識能を向上させられることを報告、堀内班員は現在のBSEスクリーニング法よりも感度よく異常プリオン蛋白を検出するためにOFR-ELISAを開発した。村本班員は培養細胞系でプリオン蛋白の異常化の検出効率をあげるためC末エピトープタグの開発を行った。

e. プリオン蛋白の基礎的研究

金子班員は正常プリオン蛋白の代謝過程の解明のために正常にfoldされた蛋白をunfoldする新規分子unfoldinを同定しその解析を行った。佐伯班員は正常プリオン蛋白がSOD活性を制御してアポトーシスを抑制する可能性を示し、坂口班員はプリオン蛋白欠損マウスにおける小脳ブルキンエ細胞の変性にはプリオン蛋白の正常機能消失とプリオン類似蛋白の過剰発現の両者が必要であることを報告した。水澤班員らは正常プリオン蛋白の機能を解析するためsiRNAを用いて同遺伝子の抑制を行う研究を開始した。

f. プリオン病モデルマウス

毛利班員はヒト・プリオン蛋白遺伝子ノックインマウスを用いて腹腔内接種後の濾胞樹状細胞における異常プリオン蛋白検出と脳内接種後の感染性とが密接に関連することを示した。また、三好班員はヒトグルコシルセラミド合成酵素を高発現するトランスジェニックマウスを作製し、プリオン蛋白の存在するラフトなどの修飾からプリオンに対する感受性を制御している可能性を検討した。

2. 亜急性硬化性全脳炎(SSPE)

二瓶班員と研究協力者らはSSPEにおけるリバビリンとインターフェロンの併用療法に関する全国調査を行い10例中7例で改善を認め、細矢研究協力者はリバビリンの治療効果と血中濃度の関係を明らかにした。SSPEのサーベイランスについては個人調査表の到着時期の関係上今後調査と結果の解析を進める。病態に関して二瓶班員らは患者髄液中の炎症性サイトカインを測定し患者の中枢神経系内では免疫応答の鎮静化と活性化の繰り返しが生じていること、さらに抗CD9抗体の増加を示唆した。SSPEの多発地域であるパプアニューギニアにおいて、市山班員は血清中サイトカインを調査し、高須研究協力者は多発の背景を検討し報告した。網班員は麻疹ウイルスの脳内への侵入と感染の経路を明らかにするため、カニクイザルを用いて経鼻接種のみあるいは感染自己単核細胞の脳内接種をも追加して最初の接種から3週間後に検索したところ脳内にはウイルスは検出されずさらに長期の観察が必要であった。堀田班員はヒト単球由来樹状細胞を用いて

野外流行株とワクチン株の感染ウイルス粒子産生・放出段階における相違を報告した。

3. 進行性多巣性白質脳症(PML)

長島班員は、本症の原因であるJCウイルスの増殖に際し遺伝子発現調節配列に作用する分子として cleavage stimulating factor(CstF)の同定に成功した。また、保井班員はJCウイルスのカプシド蛋白VP1、VP2、VP3が核内へ移行・集積して粒子形成に関与する機構を明らかにした。なお、PMLについてはその臨床的実態が不明であることから、今後SSPEと同様に我が国における実態を調査する予定である。

III. 研究発表

論文発表

- 1) Horiuchi H, Nemoto T, Ishiguro N, Furuoka H, Mohri S, Shinagawa M: Biological and biochemical characterization of sheep scrapie in Japan. *J. Clin. Microbiol.* 40(9): 3421-3426, 2002
- 2) Kitamoto T, Mohri S, Ironside J. W, Miyoshi I, Tanaka T, Kitamoto N, Itohara S, Kasai N, Katsuki M, Higuchi J, Muramoto T, Shin R-W : Follicular dendritic cell of the knock-in mouse provides a new bioassay for human prions. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 294(2): 280-286, 2002
- 3) Gombojav A, Shimauchi I, Horiuchi M, Ishiguro N, Shinagawa M, Kitamoto T, Miyoshi I, Mohri S, Takata M: Susceptibility of transgenic mice expressing chimeric sheep, bovine and human PrP genes to sheep scrapie. *J Vet Med Sci.* in press
- 4) Kikuchi Y, Kakeya T, Yamazaki T, Takekida K, Nakamura N, Matsuda H, Takatori K, Tanimura A, Tanamoto K, Sawada J: G1-dependent prion protein expression in human glioblastoma cell line T98G. *Biol. Pharm. Bull.* 25: 728-733, 2002
- 5) Furuta M, Ito T, Eguchi C, Tanaka T, Wakabayashi-Takai E, Kaneko K: Two-dimensional electrophoresis/phage panning (2D-PP): A novel technology for direct antibody selection on 2-D blot. *Journal of Biochemistry.* 132: 245-251, 2002
- 6) Tanaka T, Ito T, Furuta M, Eguchi C, Toda H, Wakabayashi-Takai E, Kaneko K: In situ phage screening; a method for identification of subnanogram tissue components in situ. *Journal of Biological Chemistry.* 277: 30382-30387, 2002
- 7) Perrier V, Kaneko K, Safar J, Vergara J, Tremblay P, DeArmond SJ, Cohen FE, Prusiner SB, Wallace AC. Dominant-negative inhibition of prion replication in transgenic mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.* 99: 13079-84, 2002
- 8) Korth C, Kaneko K, Groth D, Heye N, Telling G, Mastrianni J, Parchi P, Gambetti P, Wil I R, Ironside J, Heinrich C, Tremblay P, DeArmond SJ, Prusiner SB. Abbreviated transmission of Creutzfeldt-Jakob disease to mice expressing a novel chimeric prion protein transgene. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.* in press
- 9) Hachiya NS, Sakasegawa Y, Sasaki H, Tsukita S, Kaneko K: Unfoldin (AIP2), an ATP-dependent unfolding chaperone, unfolds correctly folded substrates with broad specificity in vitro, and colocalizes with the septin complex in vivo. in submission
- 10) Sasaki K, Doh-ura K, Ironside WJ, Iwaki T: Increased clusterin (apolipoprotein J) expression in human and mouse brains infected with transmissible spongiform encephalopathies. *Acta Neuropathol* 103:199-208, 2002
- 11) Koide T, Ohtake H, Nakajima T, Furukawa H, Sakai K, Kamei H, Makifuchi T, Fukuhara N: A patient with Lewy bodies and codon 232 mutation of PRNP. *Neurology.* 59:1619-1621, 2002
- 12) Shyu WC, Harn HJ, Saeki K, Kubosaki, A, Matsumoto Y, Onodera T, Chen CJ, Hsu YD, Chiang YH : Molecular

- modulation of expression of prion protein by heat shock. *Mol. Neurobiol.* 26: 1-12, 2002
- 13) Nishida Y, Yamada M, Hara K, Tsunemi T, Yamawaki M, Shimokawa R, Okeda R, Tsutsumi T, Mizusawa H: Creutzfeldt-Jakob disease after Janneta's operation with cadaveric dura mater graft: initial manifestations related to the grafted site. *J Neurol.* 249:480-483, 2002.
 - 14) Shiraishi A, Mizusawa H, Yamada M: Early and persistent sensory-psychiatric symptoms in an inherited prion disease with a PrP P105L mutation. *J Neurol.* 249:1740-1741, 2002
 - 15) Ishida C, Kakishima A, Okino S, Furukawa Y, Kano M, Oda Y, Nakanishi, I, Makifuchi T, Kitamoto T, Yamada M: Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with MM1 type prion protein and plaques. *Neurology.* (In Press).
 - 16) Itoh M, Okuno Y, Hotta H: Comparative analysis of serum antibody titers against measles virus in vaccinated and naturally infected Japanese individuals of different age groups. *J. Clin. Microbiol.* 40:1733-1738, 2002
 - 17) Anlar B, Ayhan A, Hotta H, Itoh M, Engin D, Barun S, Koseoglu, O: Measles virus RNA in tonsils of asymptomatic children. *J. Paediatr. Child Health,* 38:424-425, 2002
 - 18) Ohgimoto S, Ohgimoto K, Itoh M, Ihara T, Hotta H: Viral assembly and/or release of vaccine strains, but not field isolates, of measles virus is impaired in cultured human dendritic cells. (in preparation)
 - 19) Tashiro N, Matsubara T, Uchida M, Katayama K, Ichiyama T, Furukawa S: Ultrasonographic evaluation of cervical lymph nodes in Kawasaki disease. *Pediatrics* 109: e77, 2002
 - 20) Umeda S, Ichiyama T, Hasagawa S, Matsubara T, Furukawa S: Theophylline inhibits NF- κ B activation in human peripheral blood mononuclear cells. *Int Arch Allergy Immunol* 128: 130-135, 2002
 - 21) Ichiyama T, Isumi H, Yoshitomi T, Nishikawa M, Matsubara T, Furukawa S: NF- κ B activation in cerebrospinal fluid cells from patients with meningitis. *Neurol Res* 24: 709-712, 2002
 - 22) Kawashima H, Watanabe Y, Ichiyama T, Mizuguchi M, Yamada N, Kashiwagi Y, Takekuma K, Hoshika A, Mori T: High concentration of serum nitrite/nitrate obtained from patients with influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Int* 44: 705-707, 2002
 - 23) Kimura M, Tasaka M, Sejima H, Takusa Y, Ichiyama T, Yamaguchi S: Hemiconvulsion - hemiplegia syndrome and elevated interleukin-6: case report. *J Child Neurol* 17: 705-707, 2002
 - 24) Ichiyama T, Hayashi T, Isumi H, Furukawa S. Inhibitory effect of valproate on cytokine production. *Epilepsia* 43 (suppl. 9): 69-70, 2002
 - 25) Yoneshima Y, Ichiyama T, Ayukawa H, Matsubara, Furukawa S. Fosfomycin Inhibits NF- κ B activation in human peripheral blood mononuclear cells. *Int J Antimicrob Agents* in press
 - 26) Nishikawa M, Ichiyama T, Hasegawa M, Kawasaki K, Matsubara T, Furukawa S. The safety for thromboembolism of intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease: the study of whole blood viscosity. *Pediatr Int* in press
 - 27) Ichiyama T, Isumi H, Ozawa H, Matsubara T, Morishima T, Furukawa S. Cerebrospinal fluid and serum levels of cytokines and soluble tumor necrosis factor receptor in influenza virus-associated encephalopathy. *Scand J Infect Dis* in press
 - 28) Hasegawa K, Ichiyama T, Isumi H, Nakata M, Sase M, Furukawa S. NF- κ B Activation in Peripheral Blood Mononuclear Cells in Neonatal Asphyxia. *Clin Exp Immunol* in press
 - 29) Shintaku M, Matsumoto R, Sawa H, Nagashima K: Infection with JC virus and possible dysplastic ganglion-like transformation of the cerebral cortical neurons in a case of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 59: 921-929, 2000.
 - 30) Okada Y, Sawa H, Tanaka S, Takada A, Suzuki S, Hasegawa H, Umemura T, Fujisawa J, Tanaka Y, Hall WW, Nagashima K: Transcriptional activation of JC virus by human T-lymphotropic virus type I Tax protein in human neuronal cell lines. *J Biol Chem.* 275: 17016-17023, 2000
 - 31) Okada Y, Endo S, Takahashi H, Sawa H, Umemura T, Nagashima K: Distribution and function of JCV agnoprotein. *J Neurovirol.* 7: 302-306, 2001.
 - 32) Suzuki S, Sawa H, Komagome R, Orba Y, Yamada M, Okada Y, Ishida Y, Nishihara H, Tanaka S, Nagashima K:

Broad distribution of the JC virus receptor contrasts with a marked cellular restriction of virus replication. *Virology*. 286: 100-112, 2001.

- 33) Hayashi H, Endo S, Suzuki S, Tanaka S, Sawa H, Ozaki Y, Sawamura Y, Nagashima K: JC virus large T protein transforms rodent cells but is not involved in human medulloblastoma. *Neuropathology*. 21: 129-137, 2001.
- 34) Safak M, Barrucco R, Darbinyan A, Okada Y, Nagashima K, Khalili K: Interaction of JC virus agno protein with T antigen modulates transcription and replication of the viral genome in glial cells. *J Virol*. 75: 1476-1486, 2001.
- 35) Komagome R, Sawa H, Suzuki T, Suzuki Y, Tanaka S, Atwood WJ. Nagashima K: Oligosaccharides as receptors for JC virus. *J Virol*. 76: 12992-13000, 2002
- 36) Okada Y, Sawa H, Endo S, Orba Y, Umemura T, Nishihara H, Stan AC, Tanaka S, Takahashi H and Nagashima K: Expression of JC virus agnoprotein in progressive multifocal leukoencephalopathy brain. *Acta Neuropathol (Berl)*. 104: 130-136, 2002.
- 37) Arai Y, Tsutsui Y, Nagashima K, Shinmura Y, Kosugi T, Wakai M, Nishikage H, Yamamoto J: Autopsy case of the cerebellar form of progressive multifocal leukoencephalopathy without immunodeficiency. *Neuropathology*. 22: 48-56, 2002.
- 38) Orba Y, Sawa H, Nagashima K: [Molecular neuropathology of JC virus]. *No To Shinkei*. 54: 101-109, 2002.
- 39) Zhou Z, Wakita T, Yasui K: Inoculation of plasmids encoding Japanese encephalitis virus prM-E proteins with colloidal gold elicits a protective immune response in Balb/c mice. *J. Virol.* in press
- 40) Ito T, Yasui K, Mukaikawa J, Katume A, Kohara M, Mitamura K: Acquisition of susceptibility to hepatitis C virus replication in HepG2 cells by fusion with primary human hepatocytes: Establishment of a quantitative assay for hepatitis C virus infectivity in a cell culture system. *Hepatology*. 34: 566-572, 2001
- 41) Kato T, Furusaka A, Miyamoto M, Date T, Yasui K, Hiramoto J, Nagayama K, Tanaka T, Wakita T: Sequence analysis of hepatitis C virus isolated from a fulminant hepatitis patient. *J. Med. Virol*. 64: 334-339, 2001
- 42) Hanaue N, Ogata A, Terado M, Endo T, Makiura T, Hirafuji M, Yasui K, Nagashima K, Tashiro K, Minami M: Selegiline effects on bradykinesia and dopamine levels in a rat model of Parkinsons disease induced by the Japanese encephalitis virus. *Biogenic Amines*. 16: 523-530, 2001
- 43) Shishido-Hara Y, Hara Y, Larson T, Yasui K, Nagashima K, Stoner GL: Analysis of capsid formation of human polyomavirus JC (Tokyo-1 strain) by a eukaryotic expression system: splicing of late RNAs, translation and nuclear transport of major capsid protein VP1, and capsid assembly. *J. Virol*. 74: 1840-1853, 2000
- 44) Suzuki T, Ogata A, Tashiro K, Nagashima K, Tamura M, Yasui K, Nishihara J: Japanese encephalitis virus up-regulates expression of macrophage migration inhibitory factor (MIF) mRNA in the mouse brain. *Biochi. Biophys. Acta*. 1517: 100-106, 2000
- 45) Yasui K: DNA vaccines. *Bio Clinica*, 15: 524-528, 2000
- 46) Nishida Y, Sodeyama N, Toru Y, Toru S, Kitamoto T, Mizusawa H: Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with codon 219 Lys/Lys homozygous polymorphism. (in preraration)
- 47) Fujimoto T, Nakamura T, Nishiura Y, Ichinose K, Furuya T, Shirabe S, Eguchi K: Up-regulation of interleukin-12 receptor expression in peripheral blood mononuclear cells of patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurol Sci*. 196: 21-26, 2002
- 48) Kambara C, Nakamura T, Furuya T, Nishiura Y, Kawakami A, Ichinose K, Shirabe S, Eguchi K: Increased sialyl Lewisx antigen-positive cells mediated by HTLV-I infection in peripheral blood CD4+ T lymphocytes in patients with HTLV-I-associated myelopathy. *J Neuroimmunol*. 125: 179-184, 2002
- 49) Miki K, Komase K, Mgone CS, Mgone JM, Takasu T, Mizutani T: Molecular analysis of measles virus genome derived from SSPE and acute measles patients in Papua New Guinea. *J Med Virol* 68:105-112, 2002
- 50) Mgone CS, Mgone JM, Takasu T, Miki K, Kawanishi R, Asuo PG, Kono J, Komase K, Alpers MP: Clinical presentation of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in Papua New Guinea. *Trop Med Intern Health* (in press)
- 51) Takasu T, Mgone JM, Mgone CS, Miki K, Komase K, Nmae H, Saito Y, Kokubun Y, Nishimura T, Kawanishi

- R, Mizutani T, Markus TJ, Kono J, Asuo PG, Alpers MP: A continuing high incidence of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in the Eastern Highlands of Papua New Guinea. (submitted)
- 52) Mawrin C, Lins H, Koenig B, Heinrichs T, Murayama S, Kirches E, Boltze C, Dietzmann K: Spatial and temporal disease progression of adult-onset subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology* 58: 1568-1571, 2002
- 53) Tomoda A, Shiraishi S, Hosoya M, Hamada A, Miike T: Combined treatment with interferon-a and ribavirin for SSPE. *Pediatr Neurol.* 24: 54-59, 2001
- 54) Hosoya M, Shigeta S, Tomoda A, et al.: High-dose intravenous ribavirin therapy for subacute sclerosing panencephalitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 45: 943-945, 2001
- 55) Nakajima M., Yamada T, Kusahara T, Furukawa H, Takahashi Y, Kataoka Y, Doh-ura K: Returned cognition after quinacrine in patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol.* 52 (suppl): S68, 2002
- 56) 毛利資郎: ヒト・プリオンのバイオアッセイ. *臨床検査* 46(12):1553-1558, 2002
- 57) 村本 環: プリオン病予防・治療法の開発. *BIO Clinica* 17: 373-377, 2002
- 58) 村本 環: プリオンの感染から中枢神経侵入まで. *ファルマシア* 38: 649-652, 2002
- 59) 村本 環: 異常型プリオン蛋白: その検出法, タイピング, プリオン病診断への応用. *医学のあゆみ* 203: 881-887, 2002
- 60) 堀内 基広: プリオンの検出技術. *臨床検査* 46: 1545-1551, 2002
- 61) 山田正仁: 内科医のための脳疾患講座: プリオン病 その1. *Brain Medical.* 14: 210-217, 2002
- 62) 山田正仁: 内科医のための脳疾患講座: プリオン病 その2. *Brain Medical.* 14:320-326, 2002
- 63) 山田正仁: プリオン病の現状と課題. *総合臨床.* 51:2293-2294, 2002
- 64) 山田正仁: ウシ海綿状脳症 (BSE) に関連するクロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) . 変異型CJD. *脳* 21. 5: 324-327, 2002
- 65) 山田正仁: プリオン病・病態解明をめざして. *CJDとvCJD.Mebio.* 19:61-64, 2002.
- 66) 山田正仁: プリオン病の病理 - 多様性の分子基盤 -. *医学のあゆみ.* 203: 915-922, 2002.
- 67) 山田正仁: プリオン蛋白遺伝子と臨床症状. *神経内科.* 67: 398-407, 2002.
- 68) 市山高志, 松原知代, 古川 漸: 小児疾患における転写因子NF- κ Bの役割. *小児科* 43: 1454-1460, 2002
- 69) 市山高志: 中枢神経系炎症性疾患のサイトカイン動態. *日児誌* 106: 1391-1395, 2002
- 70) 市山高志, 松原知代, 伊住浩史, 長谷川恵子, 榎田真史, 古川 漸: 末梢血単核球NF- κ Bの解析. *小児感染免疫* 14: 364-370, 2002
- 71) 松原知代, 鮎川浩志, 古賀まゆみ, 市山高志: 小児感染症におけるサイトカインの役割-末梢血IFN- γ 産生Tリンパ球を中心に-. *小児感染免疫* 14: 371-376, 2002
- 72) 市山高志, 伊住浩史, 松藤博紀, 林 隆: 乳児良性部分てんかんの一家系. *臨床脳波* 45: 65-68, 2003
- 73) 仙葉 眞吾, 澤 洋文, 長嶋和郎: JCウイルスからみたグリアの生物科学. *神経研究の進歩* 46: 557-65, 2002
- 74) 鈴木 忠樹, 澤 洋文, 長嶋和郎: ヒトポリオーマウイルス・JCウイルスとヒト腫瘍の発生. *医学のあゆみ* 203: 245-47, 2002
- 75) 佐藤 猛: 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病: 最新の動向と診断, 感染予防. *東京都病院薬剤師会雑誌* 51(2):98-104, 2002
- 76) 佐藤 猛: 牛海綿状脳症(BSE)のヒトへの感染. *東京都保健医療学会誌* 106:2-4, 2002
- 77) 佐藤 猛: クロイツフェルト・ヤコブ病と牛海綿状脳症. *山梨医学* 30:8-13, 2002
- 78) 榎本 雪, 佐藤 猛: 硬膜移植とCJD. *Mebio* 19:55-59, 2002
- 79) 佐藤 猛: 変異型Creutzfeldt-Jakob病の臨床. *神経内科* 57(5) 408-412, 2002
- 80) 袖山信幸, 水澤英洋: プリオン病の臨床. *医学のあゆみ* 203(10):895-900, 2002
- 81) 袖山信幸, 水澤英洋: プリオン病の新しい診断法. *BIO Clinica.* 17(12):70-74, 2002
- 82) 調 漸, 片峰 茂: プリオン病のモデルマウスにおける運動失調. *Clinical Neurosc* (21) :171-173, 2003
- 83) 田丸 恒実, 天野 直二: プリオン病の病理-硬膜移植CJD、変異型CJDを含めて. *神経進歩* 47: 91-99, 2003
- 84) 湯浅龍彦, 木村 暁: 夫英国例と疑診例から学ぶ異型Creutzfeldt-Jakob病の精神症状: その臨床的意義. *脳*

と精神の医学 13(2): 175-181, 2002

- 85) 湯浅龍彦, 木村 暁夫, 西宮 仁: ヒトのプリオン病の画像. 医学のあゆみ203(10): 901-906, 2002
- 86) 木村 暁夫, 西宮 仁, 湯浅龍彦: プリオン病の神経画像診断. 神経進歩 47(1): in press, 2003
- 87) 細矢光亮, 友田明美: 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) に対するribavirin療法の試み. 日本小児科学会雑誌 106:1412-1420,2002
- 88) 友田明美, 野村恵子, 白石晴士, 三池輝久, 濱田哲暢, 細矢光亮. 亜急性硬化性全脳炎に対するribavirin併用療法に関する全国調査. 脳と発達. In press, 2003
- 89) 中島雅士, 山田達夫: Creutzfeldt-Jakob病治療の可能性: 最近の治験からみた治療への展望. 神経内科. 57:413-418, 2002

平成14年度研究報告会 プログラム

厚生労働省科学研究費補助金
特定疾患対策研究事業

プリオン病及び遅発性ウイルス感染
に関する調査研究班

2002年度
班会議抄録集

班長 水澤英洋

日時：平成15年1月23日 9:30-17:25

場所：学士会館 二階202室

〒101-0054 東京都千代田区神田錦町3-28

TEL:03-3292-5931, 5936; FAX:03-3292-2779

発表10分、討論3分の予定です。

事務局

〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45

東京医科歯科大学大学院脳神経機能病態学（神経内科）

tel:03-5803-5234（医局）、03-5803-5236（オフィス）

fax:03-5803-0169

e-mail:prionhan.nuro@tmd.ac.jp

プログラム

厚生労働省健康局疾病対策課・班長 御挨拶 (9:30-9:35)

A-1-1からA-1-6 (9:35-10:53)

座長：水澤英洋

A-1-1. 1997-1999年のクロイツフェルト・ヤコブ病及び類縁疾患調査（厚生省）成績（最終報告）

○渡邊至¹⁾、中村好一¹⁾、佐藤猛²⁾、北本哲之³⁾

¹⁾ 自治医科大学公衆衛生学

²⁾ 国立精神神経センター国府台病院

³⁾ 東北大学

A-1-2. クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス結果

中村好一¹⁾、○渡邊至¹⁾、佐藤猛²⁾、北本哲之³⁾、山田正仁⁴⁾、水澤英洋⁵⁾

¹⁾ 自治医科大学公衆衛生学

²⁾ 国立精神神経センター国府台病院

³⁾ 東北大学

⁴⁾ 金沢大学

⁵⁾ 東京医科歯科大学

A-1-3. 日本におけるクロイツフェルト・ヤコブ病の臨床像：1985-2001年、900例の再検討（第一報）

○佐藤猛¹⁾、増田真之²⁾、榎本雪³⁾、堂浦克美⁴⁾、中村好一⁵⁾、森若文雄⁶⁾、志賀裕正⁷⁾、小林央⁸⁾、水澤英洋⁹⁾、袖山信幸⁹⁾、山田正仁¹⁰⁾、黒岩義之¹¹⁾、戸田宏章¹¹⁾、岩淵潔¹²⁾、葛原茂樹¹³⁾、西川隆¹⁴⁾、黒田重利¹⁵⁾、村井弘¹⁶⁾、北本哲之¹⁷⁾

¹⁾ 東大和病院神経内科

²⁾ 東京医大第三内科

³⁾ 国療道北病院神経内科

⁴⁾ 九大・脳研・神経病理

⁵⁾ 自治医大・公衆衛生

⁶⁾ 北海道大神経内科

⁷⁾ 東北大神経内科