

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

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15年度研究報告書

平成16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 15 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（神経内科学）	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	教 授
	三好 一郎	名古屋市立大学大学院医学系研究科 実験動物研究教育センター	助教授
	村本 環	東北大学大学院医学系研究科附属 創生応用医学研究センター プリオン蛋白研究部門 CJD 早期診断・治療法開発分野	助教授
	金子 清俊	国立精神神経センター 神経研究所 疾病研究第 7 部	部 長
	堀内 基広	北海道大学大学院獣医学研究科 プリオン病学	教 授
	堂浦 克美	東北大学大学院医学系研究科附属 創生応用医学研究センター プリオン蛋白研究部門 プリオン蛋白分子解析分野	教 授
	古川ひさ子	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 神経感覚医学	助 手
	坂口 未廣	長崎大学大学院 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	助 手
	中村 好一	自治医科大学 公衆衛生学	教 授
	山田 正仁	金沢大学大学院医学系研究科 脳老化・神経病態学	教 授
	村山 繁雄	東京都老人総合研究所 老化臨床神経科学	室 長
	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	

区 分	氏 名	所 属	役職名
分担研究者	網 康至	国立感染症研究所 動物管理室	主任研究官
	市山 高志	山口大学医学部 小児科	講 師
	細矢 光亮	福島県立医科大学 小児科	講 師
	長嶋 和郎	北海道大学大学院 医学研究科 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	北海道医療大学 心理科学部言語聴覚療法学科	教 授
	北本 哲之	東北大学大学院医学系研究科附属 創生応用医学研究センター プリオン蛋白研究部門 CJD 早期診断・治療法開発分野	教 授
	志賀 裕正	東北大学医学部附属病院 神経内科	助 手
	西澤 正豊	新潟大学脳研究所 神経内科	教 授
	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
	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（神経内科学）	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
	武田 雅俊	大阪大学大学院医学系研究科 ポストゲノム疾患解析講座・プロセッシング異常 疾患分野	教 授
	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

区 分	氏 名	所 属	役職名
研究協力者	立石 潤	老人保健施設 春風	施設長
	調 漸	長崎大学大学院 神経病態制御学	助教授
	田中 智之	堺市衛生研究所	所 長
	山田 達夫	福岡大学 内科学 第5教室	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
	池田 修一	信州大学医学部第三内科	教 授
	高須 俊明	医療法人崇徳会長岡西病院	顧 問
	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
	野村 恵子	熊本大学医学部附属病院 発達小児科	医 員
	楠原 浩一	九州大学大学院医学研究院 成長発達医学	助教授
	黒田 康夫	佐賀医科大学医学部内科学	教 授
	岸田 修二	東京都立駒込病院 神経内科	医 長
	余郷 嘉明	東京大学医学部附属病院 泌尿器科	非常勤

目 次

総括研究報告	1
平成 15 年度 研究報告会プログラム	25
分担研究報告	
1. クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス結果	33
自治医科大学 公衆衛生学	中村 好一
2. CJD サーベイランスにおける問題例： わが国における変異型 CJD 疑い例および孤発性 CJD MM2 型の検討	40
金沢大学大学院医学系研究科 脳老化・神経病態学	山田 正仁
3. 血清麻疹抗体価が持続高値を示したクロイツフェルトヤコブ病を通じての プリオン病全身剖検指針の提言	50
東京都老人総合研究所 老化臨床神経科学	村山 繁雄
4. プリオン病の神経病理 —海馬病変について—	55
信州大学 医学部 精神医学	天野 直二
5. 尿中プリオン蛋白検出によるプリオン病診断の問題点	58
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 神経感覚医学	古川ひさ子
6. 硬膜移植後 CJD：移植部位から進展した初発症状と DWI 異常像	67
東大和病院 神経内科	佐藤 猛
7. Creutzfeldt-Jakob 病における MRI 拡散強調画像の経時的変化	72
横浜市立大学医学部 神経内科	黒岩 義之
8. GSS の画像診断について	76
国立精神神経センター国府台病院 神経内科	湯浅 龍彦
9. クロイツフェルト・ヤコブ病診断における拡散強調 MRI の優位性	82
東北大学医学部附属病院 神経内科	志賀 裕正
10. クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) 患者脳脊髄液中の 14-3-3 蛋白 (定性) と Tau 蛋白 (定量) の診断における有用性	88
長崎大学大学院 神経病態制御学	調 漸

11. 日本のクロイツフェルト・ヤコブ病の診断における脳波、脳 MRI、14-3-3 蛋白の意義 ……	94
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 (神経内科学) 袖山 信幸	
12. 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 -第二報- ……	104
長崎大学大学院 神経病態制御学 調 漸	
13. 遺伝性プリオン病 (P102L) に対するキナクリンとクロルプロマジンの併用療法 ……	109
佐賀医科大学医学部内科学 黒田 康夫	
14. クロイツフェルト・ヤコブ病に対する Quinacrine 治療 -31 症例における効果、副作用の分析- ……	113
福岡大学 内科学 第 5 教室 山田 達夫	
15. ペントサンポリサルフェート脳室内持続投与症例の経過報告 ……	125
東北大学大学院医学系研究科附属 創生応用医学研究センター	
プリオン蛋白研究部門 プリオン蛋白分子解析分野 堂浦 克美	
16. 抗 PrP 抗体を用いたプリオン感染動物摘発法の高度化 ……	130
北海道大学大学院獣医学研究科 プリオン病学 堀内 基広	
17. ヒト異常プリオン蛋白に対するモノクローナル抗体作製の試み ……	136
堺市衛生研究所 田中 智之	
18. プリオン病モデルマウスとヒト・プリオン伝達試験 (2) ……	141
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 毛利 資郎	
19. 分泌型プリオン蛋白発現トランスジェニックマウスにおけるプリオン病の解析 ……	146
東北大学大学院医学系研究科附属 創生応用医学研究センター	
プリオン蛋白研究部門 CJD 早期診断・治療法開発分野 村本 環	
20. マイクロドメイン (マイクロドメイン) とプリオン感受性 ……	152
名古屋市立大学大学院医学系研究科 実験動物研究教育センター 三好 一郎	
21. 正常プリオン蛋白質のアポトーシス抑制機能に関する研究 ……	158
東京大学大学院農学生命科学研究科 応用免疫学 佐伯 圭一	

22. 変異 PrP によるプリオン株の生物学的性質の解析	163
長崎大学大学院 感染分子病態学	坂口 末廣
23. 動物におけるアミロイドーシス：その伝播の可能性に関する研究	170
信州大学医学部第三内科	池田 修一
24. 正常プリオン蛋白質関連因子に関する研究	173
国立精神神経センター 神経研究所 疾病研究第7部	金子 清俊
25. 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) のインターフェロン療法の経過	178
国立成育医療センター 神経内科	二瓶 健次
26. 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) に対するリバビリン併用療法に関する 全国調査 (第3回報告)	184
熊本大学医学部附属病院 発達小児科	野村 恵子
27. SSPE に対するリバビリン脳室内投与療法	190
福島県立医科大学 小児科	細矢 光亮
28. SSPE における宿主側遺伝要因の解析	194
九州大学大学院医学研究院 成長発達医学	楠原 浩一
29. 亜急性硬化性全脳炎における血清及び髄液中インターロイキン6と インターフェロン γ の関係	199
山口大学医学部 小児科	市山 高志
30. 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) 患者髄液中のケモカインの検討	204
国立成育医療センター 神経内科	二瓶 健次
31. ヒト樹状細胞における麻疹ウイルス野外株とワクチン株の感染動態の差異	208
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	堀田 博
32. カニクイザル中枢神経における麻疹ウイルス持続感染	217
国立感染症研究所 動物管理室	網 康至
33. パキスタン国カラチとパプアニューギニア国東部高地における SSPE の多発の原因	221
医療法人崇徳会長岡西病院	高須 俊明
34. 進行性多巣性白質脳症の診断基準に基づいた全国疫学調査結果	227
東京都立駒込病院 神経内科	岸田 修二

35. 進行性多巣性白質脳症における JC ウイルス塩基配列の安定性	233
東京大学医学部附属病院 泌尿器科	余郷 嘉明
36. JC virus 粒子の核内移行機構の解析	239
北海道大学大学院 医学研究科 分子細胞病理学	長嶋 和郎
37. 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 ～ウイルス粒子形成は、DNA 複製と連動しているか?～	253
東京都神経科学総合研究所 微生物研究部門	保井孝太郎
研究成果の刊行に関する一覧表	259
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. プログラム	277
2. 難治疾患克服研究事業「プリオン病及び遅発性ウイルス感染に関する調査研究」と CJD サーベイランス	279
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 (神経内科学)	水澤 英洋
3. 本邦におけるプリオン病:疫学的実態と問題点	280
自治医科大学 公衆衛生学	中村 好一
4. サーベイランス体制の問題点と改善点	
(1) 現在のサーベイランスの問題点 -調査のスピードと剖検の現状-	288
金沢大学大学院医学系研究科 脳老化・神経病態学	山田 正仁
(2) 新しいサーベイランス体制	294
厚生労働省健康局疾病対策課	菊岡 修一
(3) プリオン病剖検率の向上のために	295
東京都老人総合研究所 老化臨床神経科学	村山 繁雄
5. プリオン病の診断と問題例	
(1) 変異型 CJD が疑われた例および孤発性 CJD MM2 型の診断	302
金沢大学大学院医学系研究科 脳老化・神経病態学	山田 正仁

(2) 臨床検査 (MRI, 14-3-3, NSE, tau 蛋白, 尿検査)	312
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 (神経内科学)	
	袖山 信幸
6. プリオン病の治療：現状と展望 -キナクリン治療とペントサンポリサルフェート治療- ..	327
東北大学大学院医学系研究科附属 創生応用医学研究センター	
プリオン蛋白研究部門 プリオン蛋白分子解析分野	
	堂浦 克美
サーベイランス関連資料	333

総括研究報告

平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
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 教授)
三好 一郎 (名古屋市立大学大学院医学系研究科実験動物研究教育センター
助教授)
村本 環 (東北大学大学院医学系研究科附属創生応用医学研究センタープリオン
蛋白研究部門 CJD 早期診断・治療法開発分野 助教授)
金子 清俊 (国立精神神経センター神経研究所疾病研究第 7 部 部長)
堀内 基広 (北海道大学大学院獣医学研究科プリオン病学 教授)
堂浦 克美 (東北大学大学院医学系研究科附属創生応用医学研究センタープリオン
蛋白研究部門プリオン蛋白分子解析分野 教授)
古川 ひさ子 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科神経感覚医学 助手)
坂口 末廣 (長崎大学大学院感染分子病態学 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 助手)
中村 好一 (自治医科大学公衆衛生学 教授)
山田 正仁 (金沢大学大学院医学系研究科脳老化・神経病態学 教授)
村山 繁雄 (東京都老人総合研究所老化臨床神経科学 室長)
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 主任研究官)
市山 高志 (山口大学医学部小児科 講師)
細矢 光亮 (福島県立医科大学小児科 講師)
長嶋 和郎 (北海道大学大学院医学研究科分子細胞病理学 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)

A. 研究目的

本研究の目的は、プリオン病及び遅発性ウイルス感染に関して、疫学的実態なら

びに臨床病態を明らかにし、成因と発症機序の解明を進め、早期かつ正確な診断法ならびに有効な治療法や予防法の開発を推進することであり、難治性疾患であることに鑑み福祉支援を推進することも重要である。具体的には、プリオン病の全国サーベイランスを充実させるとともに、早期診断、発症機序の解明、治療法の開発、発病遅延・予防法の確立をめざして基礎的研究と臨床的研究を推進する。亜急性硬化性全脳炎（SSPE）については、やはり全国サーベイランスを推進し実態を正確に把握し、リバビリンなど新しい薬剤の治験を推進するとともに、発症機構の解明ならびにそれにもとづく予防法や治療法の開発をめざす。進行性多巣性白質脳症（PML）は発症機構の解明をめざすとともに、診断基準や調査表を作成し本邦におけるその実態と自然史を明らかにし治療法開発への研究を発展させる。

B. 研究方法

全般的な研究方針として、分担研究者や研究協力者は前述の目的に向かって個別の研究課題についてそれぞれに臨床的研究や基礎的研究を推進した。この過程で班研究のメリットを最大限に活かし、それぞれ密接に連携をとりながら共同研究を進めた。とくに、サーベイランスなど疫学的研究には研究協力者を委嘱しサーベイランス委員会を組織するとともに、全国都道府県の難病担当専門医の方々の協力をも得ながら全国的な共同研究を推進した。また、この臨床研究グループを中心に昨年度からの特定疾患としての診断基準や個人調査表の見直しを完成させた。さらに、本年度からの試みとして、プリオンと同様に伝播性が問題になっているアミロイドーシスの研究班と連携を進めるために、当該研究班班長にも研究協力者として参加していただいた。

プリオン病

1) 全国サーベイランスの推進とケア体制の充実：班内にサーベイランス委員会を設け各都道府県の難病担当専門医と協力して、プリオン病の実態を明らかにし危険因子の同定、対策立案、カウンセリングなどに役立てた。

2) 正常プリオン蛋白の代謝過程の解明と機能解析：プリオン蛋白異常化の解明のため、正常プリオン蛋白の分解酵素を同定し、感染性に必要な正常プリオン蛋白への結合蛋白を同定、プリオン蛋白遺伝子欠損マウスを用いてプリオン蛋白の機能を明らかにすることなどに務めた。

3) プリオン蛋白異常化の分子機構の解明：ヒトプリオン蛋白に高感受性を示すモデルマウスを用いて様々な異常プリオンの感染性を規定している因子を明らかにし、

異常プリオン伝播の分子メカニズムの解明に務めた。

4) ヒトプリオン病の早期診断法の確立をめざして、異常プリオン蛋白の高感度検出法を開発し、特異的抗体の作製に務めた。

5) プリオン病治療法の開発：現在利用可能なプリオン病治療候補薬物の探索を行った。

亜急性硬化性全脳炎 (SSPE)

1) SSPE の実態、治療効果などを明らかにするためサーベイランス調査を継続するとともにリバビリンの臨床試験を推進しその評価を行った。また、外国の多発地での調査研究を継続推進した。

2) ウイルス学的・免疫学的研究：SSPE 由来のウイルスのゲノム構造を中心に解析を進め、感染に関わる宿主側の要因の解析を行った。

3) SSPE のモデル動物の作製を推進した。

進行性多巣性白質脳症 (PML)

JC ウイルスの細胞親和性を規定する因子を探索し、ウイルスの粒子形成と細胞変性との関連性の解明に務めた。また、我国での実態を明らかにするために診断基準および臨床調査表を作成し全国調査を行った。

C. 研究結果および考察

I. プリオン病

1) プリオン病のサーベイランスと疫学的研究

中村班員は 1999 年より研究班で実施している全国サーベイランスにおいてサーベイランス委員会により認定されたプリオン病 440 例の分析結果を報告した。とくに硬膜移植によるクロイツフェルト・ヤコブ病が 102 例あり、その疫学像を明らかにするとともに、今後ともこのような患者が発生する可能性を指摘した。変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の発生はなかった。山田班員（サーベイランス委員長）からはわが国のプリオン病サーベイランスの問題点、とくに、調査のスピードが遅い点と剖検による確実例が少ないことが報告された。この件に関しては毎回のサーベイランス委員会での協議とともに 2003 年 5 月 31 日には日本神経病理学会にあわせて関係者会議を開催し神経病理学的検索に関係する問題点を協議した。それを踏まえて、東京都老人総合研究所にてプリオン病患者の剖検システムの構築に成功した

村山班員を中心に金子班のガイドラインを踏まえてより簡潔なガイドラインの作成を進めている。また、剖検に対する様々な支援の可能性が検討されその実現に向けて着実な進展を計った。サーベイランスのスピードアップについては厚生労働省健康局疾病対策課とも協議を重ね、本年度から感染症ルートでの情報にもとづくサーベイランスの実施に向けて第一歩がスタートした。今後、これらの周知徹底やさらなる改善が必要であるが、2004年2月27日に行われた全国担当者会議にて十分に協議されており大きな成果が期待されている。

2) プリオン病の診断ならびに神経病理変化に関する研究

古川班員は、患者尿中に検出される 37kDa のプロテナーゼ K 抵抗性“プリオン蛋白”は肺炎桿菌や緑膿菌などの細胞外膜蛋白であることを世界で初めて明らかにした。調研究協力者らはクロイツフェルト・ヤコブ病患者の脳脊髄液の 14-3-3 蛋白、リン酸化タウ蛋白、総タウ蛋白測定の有用性を検討した。

袖山研究協力者は possible 以上の診断を受けた 408 例のサーベイランス調査資料をもとに本邦のクロイツフェルト・ヤコブ病の診断における脳波、脳 MRI、14-3-3 蛋白の感度・特異度やそれによる診断精度の変化率を算出、検討し、脳 MRI の有用性を示した。志賀研究協力者も 26 例のクロイツフェルト・ヤコブ病の検討から T2 強調画像、FLAIR 像と比較して MRI 拡散強調画像の有用性を示した。黒岩研究協力員らはクロイツフェルト・ヤコブ病 7 例において MRI 拡散強調画像が臨床症候の経時的変化とよく対応し有用であると報告した。湯浅研究協力者らはゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病の MRI について拡散強調画像以外で検索を行ったが充分病変を捉えられないことを示した。

佐藤研究協力者は 107 例の硬膜移植後クロイツフェルト・ヤコブ病の初発症状と拡散強調画像の異常を検索し移植部位と初発症状との間に関連を示す症例が存在することを明らかにした。天野研究協力者は孤発性 18 例、家族性 8 例、感染性 1 例のプリオン病剖検例にてとくに病変が軽い海馬にてその詳細を明らかにし本症における神経細胞変性の機序を考察した。

3) プリオン病の治療に関する研究

昨年に引き続きキナクリン、ペントサンの臨床効果や問題点の解明など世界の最先端の臨床的・基礎的研究が進展した。山田達夫研究協力者らは孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 22 例、硬膜移植後クロイツフェルト・ヤコブ病 5 例、遺伝性プリオン病 4 例におけるキナクリン治療試験を行い、臨床的に短期間の部分的改善を示

すことや副作用として肝機能障害が多いことを明らかにし、早期治療や低用量投与の検討の必要性を示唆した。黒田研究協力者らは P102L 変異を有するゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病患者にキナクリンとクロルプロマジンの併用療法を行い進行抑制の可能性を指摘した。

堂浦班員は、動物実験での脳室内ペントサンポリサルフェート持続注入療法の効果と安全性を踏まえ行った英国の変異型ヤコブ病患者での臨床試験について、ある程度の効果があり副作用のないことを報告し、人における臨床試験の必要性を示唆した。調研究協力者らはキナクリンの治療効果を確認するとともに、薬剤の脳移行性を高めるためにベラパミルの併用や低分子量ペントサンポリサルフェートの開発を行った。

4) 異常プリオン蛋白の高感度検出法の開発

堀内班員らは自ら開発した captured-ELISA (OFR-ELISA) にて化学発光法や時間分解蛍光法を用い、試料調製法にリタングステン酸法を用いるなどして異常プリオン蛋白の検出感度をそれぞれ約 4 倍向上させることに成功した。田中研究協力者らは孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病剖検脳から抽出したヒト型異常プリオン蛋白に対して 2 クローンモノクローナル抗体を作製しその特性を検討した。

5) プリオン病モデルマウスを用いた研究

毛利班員らはヒト/マウスキメラ型遺伝子ノックインプリオン病モデルマウス (Ki-ChM) では不可能であったが、ヒト型プリオン蛋白を産生するノックインマウス (KiHu) にて世界で初めて硬膜移植後クロイツフェルト・ヤコブ病プラーク型プリオンの接種に成功し、硬膜移植後クロイツフェルト・ヤコブ病は 2 タイプとも感染性のプリオン病であることを明らかにした。村本班員らは Glycosylphosphatidylinositol (GPI) アンカーを欠く分泌型変異プリオン蛋白を発現するトランスジェニックマウスを作製し、プリオン接種にて蛋白分解酵素耐性の分泌型プリオン蛋白の蓄積、多数のプリオン蛋白アミロイド沈着、およびプリオンの増殖を認めるものの、びまん性異常プリオン蛋白沈着や海綿状変性には乏しく、接種後 400-500 日以上典型的な神経症候を呈することなく生存可能であることを世界で初めて明らかにした。

6) プリオン蛋白の機能とその異常化

佐伯班員らはプリオン蛋白遺伝子欠損不死化神経細胞株を用いてプリオン蛋白の

神経細胞の生存維持機能にはオクタリピート領域のみならず疎水性領域も重要であることを明らかにした。坂口班員らは Chandler と 22L のマウス順応プリオン株持続感染細胞において、Q185R と Q218K マウス変異プリオン蛋白がそれぞれ異なる変換効率および抑制効果を示すこと、すなわちプリオン株特異的な変換機構の存在を示唆した。三好班員ら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用い、スフィンゴ糖脂質合成系の活性化がプリオンタンパクの局在する生体膜のマイクロドメインの変化をきたす系を確立し、プリオンに対する感受性は明らかな修飾は受けないことを示した。

今年度からの試みとして、アミロイドーシス班から参加した池田研究協力者らは老化促進マウスアミロイドーシスの研究から、アミロイド細線維の経静脈的または経口的投与により本疾患のアミロイドーシスが個体間で伝播することを報告し、アミロイドーシスが個体間で伝播する機序の研究とわが国における家畜とくに高齢牛における全身性アミロイドーシスの実態の研究を紹介した。金子班員らは、正常に folding された分子を認識しそれを unfold する活性を検出する出芽酵母の系を確立し、世界で初めて新規クラスの分子シャペロン機能を持った新しい分子 Unfoldin を同定しその機能解析を行った。

II. 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE)

本年度は昨年度からの特定疾患の診断基準や個人調査表の見直しが完了し新しい体制となった。この機会に SSPE 研究の再検討を行うため 11 月 1 日班長ならびに関係の班員、研究協力者が集まり SSPE 分科会を開催し討議を重ね、今後の疫学調査の徹底や治験推進などの研究方針と行動計画を決定した。班長はそれにしたがって 11 月 16 日の患者家族の会である青空の会に出席しそのことを報告し、SSPE 克服のためとともに研究を推進することに協力を要請し相互に理解が深まった。また、リバビリンの治験に関しては 12 月 6 日に全国治験担当者会議を開催して症例検討を行い治験拡大に向けて大きな前進となった。

1) 疫学的研究とリバビルン治療に関する研究

野村研究協力者らは SSPE に対するインターフェロンとリバビリンの併用療法に関して全国 10 施設の 11 症例に対して臨床調査を行い、改善例が多いが早期開始や髄液中濃度のモニタリングの必要性を明らかにした。細矢班員らはリバビルン脳室内投与実施担当医による症例検討を行い問題点を明らかにするとともに新しいプロト

コールの作成を行った。高須研究協力者は、これまでに引き続き SSPE 多発地域であるパキスタン国カラチとパプアニューギニア国東部高地の調査結果を報告しその原因を考察した。

2) 髄液中サイトカインと宿主要因の研究

二瓶班員らは SSPE 患者髄液中の 5 種類のケモカイン量を測定し、CXCL-10/IP-10、CCL-2/MCP-1、CXCL-9/Mig および CCL-5/RANTES の上昇、ならびにケモカイン量の経時的変動を明らかにした。市山班員らは SSPE の血清および髄液でインターロイキン 6 は上昇するが、抗ウイルス作用を有するインターフェロン γ は上昇しないことを明らかにした。楠原研究協力者は SSPE における宿主側遺伝要因を解析し、*MxA promoter* の 88G/T 多型および *IL-4* の 590 C/T 多型が SSPE の発症と相関することを明らかにした。

3) 基礎的研究と動物モデル

堀田班員はヒト樹状細胞における麻疹ウイルス野外株とワクチン株の感染動態を検討し後者では M 蛋白の蓄積低下があることを示した。網班員はカニクイザルにおいて麻疹ウイルスの中樞神経内持続感染を作製し無症候であることの原因を検討した。

III. 進行性多巣性白質脳症 (PML)

進行性多巣性白質脳症に関しては、今後の研究を適切かつ効率的に推進するために 8 月 2 日班長ならびに関連の班員、研究協力者からなる PML 分科会を開き今後の研究方針につき徹底的に討議し行動計画を決定した。従来ほぼ基礎的研究に限られていたが難治性疾患克服研究事業の趣旨からもまず全国での実態を明らかにすべく初めて診断基準を作成し、遺伝子診断ならびに病理学的診断のサービスについても案内して全国にアンケート調査を行った。その結果、予備調査に比べ 3 倍近い症例の発掘がなされた。このことは今後の研究推進のためにも大きな成果と考えられる。

岸田研究協力者らは、新しく作成した PML の診断基準に基づいた全国疫学調査結果を報告し、Definite 例 20 例、Probable 例 18 例、Possible 例 14 例、計 52 例の存在等その実態を初めて明らかにした。余郷研究協力者らは、PML にみられる JCV ウ

ウイルス DNA の多様に変化した調節領域（PML 型調節領域）が病原性には関与していないことを初めて明らかにした。

長嶋班員らは JC ウイルスが importin α および β と結合し核内に移行することと、この機構には感染許容細胞、非感染許容細胞間で差は認められないことを初めて明らかにした。保井班員らは JC ウイルスのカプシドが major カプシド蛋白 VP1 と、minor カプシド蛋白 VP2、VP3 から構成され、これらが協調して効率よく核に移行し核内構造に集積することを明らかにした。

D. 結論

本研究班が対象とするプリオン病、亜急性硬化性全脳炎 (SSPE)、進行性多巣性白質脳症 (PML) のいずれにおいても非常に大きな進展があった。まず、疫学調査を含む臨床的研究ではプリオン病において懸案であったサーベイランスのスピードアップや剖検率の向上に向けて具体的取組が始まり、これらの周知徹底を計り研究班の成果をいち早く全国にお知らせする全国担当者会議も定着したものとなった。SSPE や PML でも同様でそれぞれ分科会を組織し研究方針を議論し行動計画を策定してサーベイランスを徹底することや新しく診断基準を作成し全国の実態を初めて明らかにするなど着実に成果があがりつつある。とくにプリオン病では診断法や治療研究において世界の最先端の研究が多数行われ大きな成果をあげている。また、これらの難治性疾患の克服にはその成因と発症機序の解明が必須でありそれを目指した基礎的研究がきわめて重要である。この分野でもプリオン蛋白の機能解析、異常化のメカニズム、新しい動物モデルと接種実験の成功、蛋白凝集を溶く新規蛋白の発見、SSPE ウイルス株での M 蛋白の異常、JC ウイルスの核内移行と粒子形成機序の解明など世界をリードする研究多数行われている。今後、これらの疾患の克服の実現をめざして、これらの個々の研究をさらに発展させるとともに緊密な連携と共同研究をも推進して行かなければならない。

E. 研究業績

Tomoda A, Nomura K, Shiraishi S, Hamada A, Ohmura T, Hosoya M, Miike T, Sawaishi Y, Kimura H, Takashima H, Tohda Y, Mori K, Kato Z, Fukushima A, Nishio H, Nezu A, Nihei K : Trial of intraventricular ribavirin therapy for subacute sclerosing panencephalitis in Japan. *Brain Develop* 27 : 514-517, 2003

Furukawa H, Doh-ura K, Okuwaki R, et al : A pitfall in diagnosis of human prion

diseases using detection of protease-resistant prion protein in urine.:
Contamination with bacterial outer membrane protein. (in submission)

Gombojaz 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. *Veterin Med Sci*, 65:341-347, 2003

Hachiya NS, Sakasegawa Y, Kaneko K: Therapeutic approaches in prion disease. *J Health Sci*, 49: 267-272, 2003

Hachiya NS, Watanabe K, Sakasegawa Y, Kaneko K: Microtubules-associated intracellular localization of the NH₂-terminal cellular prion protein fragment. *Biochem Biophys Res Commun*, 313:818-823, 2004

Hara S, Kimura H, Hoshino Y, Hayashi N, Negoro T, Okumura A, Kajita Y, Sakuma T, Nakayama T, Hosoya M, Tomoda A, Morishima T: Combination therapy with intraventricular interferon- β and ribavirin for subacute sclerosing panencephalitis and monitoring measles virus RNA by quantitative PCR assay. *Brain Develop*, 25 : 367-369, 2003

Hosoya M: Ribavirin therapy for subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). *Recent Res Devel Antimicrob Agents Chemother*, 5 : 45-60, 2002

Ikegaya H, Iwase H, Yogo Y. Detection of identical JC virus sequences in both human kidneys. *Arch Viorl*, in press.

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*, 132: 261-264, 2003

Hasegawa S, Ichiyama T, Matsubara T, Tokuda O, Furukawa S: Caffey disease in a 6-month-old girl. *Eur J Pediatr*, in press.

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*, 35: 59-61, 2003

Ichiyama T, Hasegawa S, Umeda M, Terai K, Matsubara T, Furukawa S: Pranlukast inhibits NF- κ B activation in human monocytes/macrophages and T cells. *Clin Exp Allergy*, 33: 802-807, 2003

Ichiyama T, Endo S, Kaneko M, Isumi H, Matsubara T, Furukawa S: Serum cytokine concentrations of influenza-associated acute necrotizing encephalopathy. *Pediatr Int*, 45: 734-736, 2003

Ichiyama T, Ueno Y, Isumi H, Niimi A, Matsubara T, Furukawa S: An immunoglobulin agent (IVIG) inhibits NF- κ B activation in cultured endothelial cells of coronary arteries in vitro. *Inflamm Res*, in press.

Korth C, Kaneko K, Groth D, Heye N, Telling G, Mastrianni J, Parchi P, Gambetti P, Will R, Ironside J, Heinrich C, Tremblay P, DeArmond SJ, Prusiner SB: Abbreviated incubation times for human prions in mice expressing a chimeric mouse-human prion protein transgene. *PNAS*, 100: 4784-4789, 2003

Kato A, Kitamura T, Takasaka T, Zheng HY, Tominaga T, Yogo Y. Detection of archetypal JC virus DNAs in tonsillar tissue from patients with tonsillitis and tonsillar hypertrophy. in preparation.

Kubosaki A, Nishimura-Nasu Y, Nishimura T, Yusa S, Sakudo A, Saeki K, Matsumoto Y, Itohara S, Onodera T: Expression of normal prion protein (PrP) on T lymphocytes and the effect of copper ion: analysis by wild-type and prion gene-deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 307: 810-813, 2003

Kitamoto T, Mohri S, Ironside JW, Miyoshi I, Tanaka T, Kitamoto N, Itohara S, Kasai N, Katsuki M, Higuchi J, Muramoto T, Shin R-W: Follicular dendritic cell