

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16年度 総括・分担研究報告書

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

主任研究者 水澤英洋

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

平成17(2005)年3月

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16年度 総括・分担研究報告書

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

主任研究者 水澤英洋

Chairman: Hidehiro Mizusawa, M.D.

Department of Neurology and Neurological Science,
Graduate School, Tokyo Medical and Dental University

平成17(2005)年3月

平成 16 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 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	社会福祉法人横浜共生会・横浜らいず	診療所所長
	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 小児科学	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
	原 由紀子	杏林大学 病理学	助 手
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 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
	池田 修一	信州大学医学部第三内科	教 授
	岩城 徹	九州大学大学院医学研究院附属脳神経病研究施設 病理部門（神経病理学）	教 授
	田村智英子	お茶の水女子大学大学院人間文化研究科 遺伝カウンセリングコース	助教授
	高須 俊明	医療法人崇徳会長岡西病院	顧 問
	大塚 頌子	岡山大学大学院医歯学総合研究科 発達神経病態学（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（小児科）	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 16 年度 研究報告会プログラム	41
分担研究報告	
1. 特定疾患治療研究事業による臨床調査個人票をもとにした クロイツフェルト・ヤコブ病のサーベイランス結果	49
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 診断困難例の検討	53
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. クロイツフェルト・ヤコブ病の発症から脳波、脳 MRI、14-3-3 蛋白、 NSE で異常が認められるまでの期間	59
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 脳神経病態学（神経内科学）	袖山 信幸
4. 硬膜移植後 CJD：移植部位と臨床像との関連	65
東大和病院 神経内科	佐藤 猛
5. プリオン病の診断における MR 拡散強調像と ADC	69
国立精神神経センター国府台病院 神経内科	湯浅 龍彦
6. プリオン病の患者・家族の心理社会的支援モデル	75
お茶の水女子大学大学院人間文化研究科 遺伝カウンセリングコース	田村智英子
7. Creutzfeldt-Jakob 病（CJD）にみられる周期的な頭部と眼球の向地性運動	82
横浜市立大学医学部 神経内科	黒岩 義之
8. 8 ペプチド挿入変異を持つ、家族性クロイツフェルトヤコブ病	85
東京都老人総合研究所 老化臨床神経科学	村山 繁雄
9. M232R 家族性 CJD の臨床像	98
東北大学医学部附属病院 神経内科	志賀 裕正
10. プリオン病の神経病理 — 視床病変について —	106
信州大学 医学部 精神医学	天野 直二

11. Creutzfeldt-Jakob 病の病理変化の部位別評価基準法と異常型プリオン蛋白のタイプ分類・・・ 110
九州大学大学院医学研究院附属脳神経病研究施設
病理部門（神経病理学） 岩城 徹
12. プリオン病に対する新しい治療戦略ーキナクリン経口投与変法と
体内埋め込み型微量注入器具を用いたペントサンポリサルフェート脳室内投与療法・・・ 115
福岡大学 医学部 第5内科 山田 達夫
13. クロイツフェルト・ヤコブ病の病態評価マーカーの検討と治療薬開発・・・ 123
長崎大学大学院 神経病態制御学 調 漸
14. アミロイド・イメージング化合物のプリオン病診断と治療への応用・・・ 129
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
15. 人工合成硫酸化配糖体による PrP^{Sc}の産生抑制・・・ 134
北海道大学大学院獣医学研究科 プリオン病学
堀内 基広
16. プリオン蛋白質関連神経細胞死抑制および細胞分化に関する研究・・・ 139
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
17. 膜貫通型プリオン蛋白の異常化・・・ 144
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
18. ヒト型異常プリオン蛋白に対するモノクローナル抗体作製（続報）・・・ 152
堺市衛生研究所 田中 智之
19. プリオン蛋白は N-末領域で宿主蛋白と結合する・・・ 157
長崎大学大学院 感染分子病態学 坂口 末廣
20. 末梢組織生検によるプリオン病生前早期診断の試み・・・ 163
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
21. プリオン感染および治療に伴う遺伝子発現の解析・・・ 172
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

22. 正常プリオン蛋白質関連因子に関する研究	179
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	
23. プリオン病モデルマウスとヒト・プリオン伝達試験 (3)	186
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	
24. 高齢牛に発生する全身性 AA アミロイドーシスの頻度に関する研究	190
信州大学医学部第三内科	
池田 修一	
25. 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) の現状	193
社会福祉法人横浜共生会・横浜らいず	
二瓶 健次	
26. 亜急性硬化性全脳炎に対するリバビリン治療に関する全国調査	200
熊本大学医学部附属病院 発達小児科	
野村 恵子	
27. 亜急性硬化性全脳炎における髄液中リバビリン濃度の解析	207
熊本大学医学部附属病院 発達小児科	
大村 孝文	
28. 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) におけるリバビリン脳室内投与による薬理動態	214
福島県立医科大学 小児科	
細矢 光亮	
29. 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	218
医療法人崇徳会長岡西病院	
高須 俊明	
30. 亜急性硬化性全脳炎における血清中サイトカイン解析 —interleukin-6 及び interferon- γ の検討—	221
山口大学医学部 小児科学	
市山 高志	
31. SSPE 発症後早期に分離した SSPE ウイルスのゲノムと蛋白質の解析	226
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. SSPE における遺伝子発現プロファイルと Granulysin 遺伝子-189G/T 多型解析	236
九州大学大学院医学研究院 成長発達医学 (小児科)	
楠原 浩一	
33. カニクイザル中枢神経における麻疹ウイルス持続感染	242
国立感染症研究所 動物管理室	
網 康至	
34. 進行性多巣性白質脳症 (PML) の治療ガイドラインの作成 (予報)	247
佐賀医科大学医学部内科学	
黒田 康夫	

35. HIV-関連 PML の発症と末梢血 CD4(+)T リンパ球数ならびに血漿 HIV 負荷量との関係 ……	250
東京都立駒込病院 神経内科	岸田 修二
36. PML の発症に関与する JC ウイルスの遺伝学的な変化 ……	253
東京大学医学部附属病院 泌尿器科	余郷 嘉明
37. 進行性多巣性白質脳症における promyelocytic leukemia (PML) 蛋白の発現 ～JC ウイルスは PML 核体を足場に粒子形成する。～ ……	261
杏林大学 病理学	原 由紀子
38. JC virus 感染における細胞特異性を規定する因子の解析 ……	265
北海道大学大学院 医学研究科 分子細胞病理学	長嶋 和郎
研究成果の刊行に関する一覧表 ……	277
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 ……	293
2. 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班」と プリオン病サーベイランス ……	294
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 脳神経病態学 (神経内科学)	水澤 英洋
3. プリオン病の疫学：本邦と世界の状況 ……	295
自治医科大学 公衆衛生学	中村 好一
4. 本邦の CJD サーベイランスと診断上の問題点 ……	300
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
5. 医療行為による感染予防とその対策 ……	307
事例紹介：東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 脳神経病態学 (神経内科学)	袖山 信幸
発生時の対応と予防：福島県立医科大学脳神経外科	児玉南海雄
6. 患者さんとその家族への支援 ……	316
ヤコブ病サポートネットワーク	上田 宗
7. 牛海綿状脳症等動物プリオン病の現状とその対策 ……	318
動物衛生研究所プリオン病研究センター 病原・感染研究チーム	横山 隆

8. プリオン病、最近の進歩.....	320
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 北本 哲之	
9. プリオン病治療の現状と展望.....	321
福岡大学医学部第5内科 坪井 義夫	
わが国において発生した変異型クロイツフェルトヤコブ病に関する報告.....	323
サーベイランス関連資料.....	337

総括研究報告

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経病態学
教授

研究要旨

本年度はプリオン病、SSPE、PML にていずれも大きな研究の進展が見られた。プリオン病では全国サーベイランス体制のもとに多数の疫学・臨床研究の成果が得られた。特筆すべき成果として、日本で初めての変異型 CJD 症例を迅速なサーベイランスと注意深いフォローアップの後に剖検にて確定診断し、英国での協議を含めその感染経路の調査や二次感染予防対策の検討に大きく貢献した。SSPE も疫学調査体制が整備され、PML では本邦で初めての疫学調査が進んだ。基礎研究ではプリオン蛋白の機能と異常化の機序、モデル動物を用いた研究、SSPE における血清中サイトカイン、関連遺伝子の同定、SSPE モデル動物の開発、PML の発症機序、JC ウイルス遺伝子変異の検索、JC ウイルス結合蛋白の同定等の領域で顕著な研究成果が得られた。プリオン病のキナクリン、ペントサンポリサルフェート治療、SSPE のリバビリン治療が進展し、PML では診断基準に引き続き治療ガイドラインの作成が進んだ。

分担研究者		究科プリオン病学 教授
毛利 資郎	九州大学大学院医学研究院 動物実験施設実験動物学教授	堂浦 克美 東北大学大学院医学系研究 科創生応用医学プリオン蛋 白分子解析分野 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	古川ひさ子 長崎大学医学部薬理学第 1 教室 助手
村本 環	東北大学大学院医学系研究科 創生応用医学 CJD 早期診断・ 治療法開発分野 助教授	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
金子 清俊	国立精神神経センター疾病研 究第 7 部 部長	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
堀内 基広	北海道大学大学院獣医学研	中村 好一 自治医科大学疫学・地域保 健学 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神経病
理部門 室長

二瓶 健次 社会福祉法人横浜共生会・横
浜らいつ 診療所所長

堀田 博 神戸大学大学院医学系研究科
微生物ゲノム学 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

細矢 光亮 福島県立医科大学小児科学
講師

長嶋 和郎 北海道大学大学院医学系研
究科分子細胞病理学 教授

原 由紀子 杏林大学医学部病理学助手

検査法や治療法の有用性の評価や改善に努める。さらに実地調査によって患者や家族の抱えている問題点を明確にし、患者や家族に対する医療と心理の両面からの支援を推進する。臨床の側面からは各病型や個々の症例の臨床的問題や特異な点、新しい知見を検証することにより疾患の病態に関する情報をさらに正確で患者や医療者に有用なものとし診療に寄与する。基礎研究では分子生物学的手法、培養細胞を用いた実験系、病理学的検索、モデル動物の作製等の様々な手法を学際的に駆使して発症機序の解明と予防法・治療法の開発に取り組む。さらに臨床における治験データを集積し、改良を加えより効果的で副作用の少ない治療プロトコールを提供することを目的としている。

A. 研究目的

本研究班が対象としている疾患はプリオン病、亜急性硬化性全脳炎（SSPE）、進行性多巣性白質脳症（PML）である。これらの3疾患はいずれも発症機序、予防法、治療法が十分解明されていない頻度のまれな中枢神経系の致死的疾患であり、プリオン蛋白やウイルスといった感染因子が発症機序の中核であるという共通性を有する。本研究班の目的はこれら3疾患の発症機序の解明と治療法の確立である。具体的にはサーベイランス調査等の疫学的研究を通じて疾患の実態と現状の把握に努め、疫学的側面から発症の危険因子を検討し、

B. 研究方法

各分担研究者と研究協力者はそれぞれの研究計画に則って研究を施行することにより研究班の研究目標を推進した。プリオン病研究においてはアミロイドーシス研究班とプリオン病の治療研究班との交流をはかり相互の研究の活性化にも努めた。臨床的研究では3疾患はともにサーベイラン調査や専門医に対するアンケート調査を行い、疫学的情報を収集した。さらに実地調査や診療を通じて疾患の病状・病態の解明や治療法の開発に努めた。基礎研究では複数の研究室が支援し合い協力する体制で班研究の目的の遂行に当たった。具体的には以下に記載した方法により各

研究を推進した。なお、このような特殊性と行政からの要請により、本研究班では全国をカバーするサーベイランス担当者を中心として研究協力者を多数有している。

プリオン病

1) プリオン病のサーベイランス調査、カウンセリングの体制の推進：日本の全県にプリオン病専門医を配置し、プリオン病患者全例の現地調査を施行し診断を確定した。その結果に基づいて日本におけるプリオン病の臨床症状、検査の現状を把握し検討した。

2) プリオン病の臨床研究：プリオン病の診断に用いられる検査で特に重要と考えられている脳波、脳MRI、髄液中の14-3-3蛋白、neuron specific enolase (NSE)について有用性、異常が出現する時期、特徴的所見を詳細に検討した。遺伝性プリオン病の家族例において遺伝子異常と症状の関連を考察した。剖検例の中樞神経系を病理学的に検討しプリオン病で障害されやすい部位とそこで見られる病理変化の特徴をまとめ、病態と神経障害の過程の解明を試みた。

3) プリオン蛋白の性状と異常化の機序の研究：プリオン蛋白の性状や異常化の機序を解明するために、培養細胞系で正常または異常プリオン蛋白に影響を与える因子を検討した。また、遺伝子工学的に変異を有するプリオン蛋白を作製しその細胞内分布、移動、増殖について観察し、さらにプリオン蛋白のdeletion mutantを作製し

て部位別の機能を検討した。

4) プリオン病の早期・高感度の診断法の研究：プリオン蛋白を認識するモノクローナル抗体を作製した。また、早期の生前診断のための生検に適している部位を動物モデルを用いて検討した。

5) プリオン病のモデル動物を用いた研究：異常プリオン蛋白を伝播した実験動物やプリオン持続感染細胞に対して外的要素を付加することにより遺伝子発現の変動や増殖した異常プリオン蛋白の性状を観察し、異常プリオン蛋白の増殖やプリオン蛋白の構造変換に関与する機序を検討した。

6) プリオン病の治療法の研究：ペントサンポリサルフェートの薬物動態的特徴を培養細胞を用いた脳血管関門モデルにて検討した。キナクリンの新しい投与方法を開発し、また本邦で最初のペントサンポリサルフェート脳室内持続投与を施行した。キナクリンとペントサンポリサルフェートの投与例についてその効果と副作用を検討した。培養細胞系において異常プリオン蛋白の産生を阻害する物質のスクリーニングを施行し、治療へ応用できるものを選定した。

亜急性硬化性全脳炎 (SSPE)

1) SSPEの実態調査：日本およびSSPEの多発地域であるパプアニューギニアにおいて血清中サイトカインの測定を含む現地調査を施行し、最近の実態と疫学的動向の把握し、危険因子の検索と原因の解明を

試みた。

2) SSPE の治療状況の調査：日本におけるリバビリン療法の実施状況、有効性、副作用について臨床調査を施行し、実態の把握に努めるとともに今後の方向性を検討した。また、患者の髄液中のリバビリン濃度を測定し至適な投与方法について考察した。

3) SSPE の発症機序に関する基礎的研究：正常対象、SSPE 患者、麻疹患者の種々の遺伝子発現を比較し、発症に関連している分子を同定し、SSPE の発症機序の解明を推進した。SSPE 患者より分離したウイルスと通常の麻疹のウイルスの構造を比較して発症に関連する麻疹ウイルスの部位を検討した。

4) 実験動物モデルの研究：サルの脳に麻疹ウイルスを持続感染させることにより SSPE のモデル動物を作成し、抗体やサイトカイン等を測定して病態の解明を進めた。

進行性多巣性白質脳症 (PML)

1) 疫学的研究：全国的疫学調査を施行し、エイズ感染者における PML の発症状況とその免疫状態の特徴について調査した。

2) PML の発症機序に関する基礎的な研究 PML 患者の脳を病理学的に検討し、PML の発症機序の解明に向けて JC ウイルスやそれに由来する蛋白の分布を検討した。PML 患者由来の JC ウイルス遺伝子の配列を解析することにより発症に関連する遺伝子異常について検討した。

3) 治療ガイドライン作成

PML の治療ガイドラインの作成に向けてその枠組みを構築した。

C. 研究結果および D. 考察

I. プリオン病

1) プリオン病のサーベイランス調査・疫学的研究

中村班員は 1999 年より本邦で行われているサーベイランス調査の対象となった 577 人を疫学的に検討した。山田班員は CJD サーベイランス委員長として班長とともに本邦のプリオン病のサーベイランスを推進するとともに、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) の疑われた症例と孤発性 CJD の臨床診断困難例について検討を加えた。変異型 CJD の疑われたものの最終診断は孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD)、感染性 CJD、Wernicke 脳症、脳幹脳炎、てんかん等であり、臨床診断困難例はコドン 129 番がメチオニンのホモの 2 型蛋白例やコドン 129 番がバリンのホモの 2 型蛋白例が多くみられた。とくに、2005 年 2 月に日本で初めて確認された vCJD の診断とその後の対応について班長、中村班員、北本研究協力者とともに中心的役割を果たした。この症例は初期には vCJD として矛盾しない症状を呈していたが、末期に周期性同期性放電が出現し、pulvinar sign が消失するなど診断基準に合致しない病像となっていたため診断は注意深い経過観察の後に剖検によって確定された。長期に生存した vCJD では以前に報告のない症状を呈する可能性を示唆

する極めて重要な症例であった。サーベイランス委員会では本例に関するワーキンググループを編成し、厚労省とともに英国の健康予防庁と国立サーベイランスユニットでの協議を含め、感染経路の調査や二次感染予防対策の立案を行った。佐藤研究協力者は硬膜移植によるプリオン病では天幕上に移植を受けた場合には大脳半球症状が多く、天幕下に移植を受けた場合には脳幹症状が多いことを認め、症状と移植部位に関連が見られると報告した。袖山研究協力者は発症から検査で異常が認められる期間についてサーベイランス調査の対象症例について検討し、14-3-3 蛋白、脳 MRI、NSE は検査陽性数が発症 1 月後にピークに達するが脳波はそれが発症 2 月後であると報告した。調研究協力者は CJD 患者の髄液中のタウ蛋白の濃度を測定し、発症後急激に上昇して 6~12 週後にピークとなりその後、漸減していくと報告した。田村研究協力者はプリオン病患者及び家族に対する心理的支援と遺伝カウンセリングの実施に向けてそのモデルを構築した。今年度は医療を介した二次感染が問題になる事例が発生し、英国のインシデント・パネルの方針を参考に該当者の登録と説明を行うなどのフォローアップ体制を開始した。このような医療行為を介する感染予防を推進するために 2 月 10 日のプリオン病全国担当者会議にて詳細な報告を行い周知徹底を計るとともに、体制をより強化すべく厚労省とも検討を開始した。

2) プリオン病の臨床症状、診断、神経病

理に関する研究

志賀研究協力者はプリオン蛋白遺伝子コドン 232 番に変異を持つ遺伝性プリオン病の症例を検討してその特徴を報告すると共に一部に緩徐進行性の亜型があることを明らかにした。村山班員はプリオン蛋白遺伝子の 8 ペプチドの 5 回繰り返し挿入による遺伝性プリオン病の 1 家系を報告し、遺伝子変異と臨床像の関連について考察を加えた。黒岩研究協力者は CJD に特徴的と考えられる周期的な頭部・眼球の向地性運動を報告した。湯浅研究協力者は CJD 患者の脳 MRI について詳細に検討し、ADC は初期より低下し中期から後期には上昇することを報告した。天野研究協力者はプリオン病の視床病変について病理学的に検討し、海綿状変化は軽度であるが、グリオシスや異常プリオン蛋白の沈着は初期から高度であることを報告した。岩城研究協力者は CJD 患者の脳の部位別の病理所見の程度を半定量的に評価し、大脳皮質、線条体、視床、小脳では初期より変化が高度で、海馬、脳幹の変化は軽いことを報告した。

3) プリオン蛋白の特性と異常化の機序の研究

村本班員は人工的に合成した膜貫通型プリオン蛋白が培養細胞系でラフトへ移行し異常化することを報告し、今後のこの蛋白を発現するトランスジェニックマウスでの解析への展開を示した。金子班員は新規に同定した、正常に folding された蛋白を unfold する unfoldin がプリオン蛋白

も同様に unfold することをつきとめた。堀内班員は硫酸化した配糖体の中に異常プリオン蛋白の増殖を抑制するものがあることを見出し、その構造から 2 位に N-アセチル基と 4 または 6 位に硫酸基を同時に持つことが効果の発現に必要であることを解明した。坂口班員はプリオン融合蛋白を作製して種々の培養細胞と反応させることにより、プリオン蛋白と結合する因子が様々な細胞で発現しており、その因子とプリオン蛋白が結合する部位がプリオン蛋白の N 末領域に存在することを証明した。佐伯班員はプリオン蛋白遺伝子欠損マウスにプリオン蛋白を再発現させることにより、プリオン蛋白にアポトーシス抑制効果と神経突起形成作用があることを示した。

4) 異常プリオン蛋白の早期・高感度の診断法の開発

田中研究協力者はプリオン蛋白を認識するモノクローナル抗体を新たに作製した。古川班員はハムスター、マウス、牛の vomeronal organ に高レベルの正常プリオン蛋白が発現していることを示し、この末梢組織の生検で異常プリオン蛋白の存在を生前に証明できる可能性があることを指摘した。

5) プリオン病モデルマウスを用いた研究

毛利班員はプリオン蛋白遺伝子コドン 129 番がバリオン型であるヒト型プリオン蛋白を産生する遺伝子改変マウスに、プリオン蛋白遺伝子コドン 129 番がバリンのホモで 2 型蛋白の異常プリオン蛋白を伝

達することに成功し、伝達後にもこの型のプリオン病の特徴が保持されていることを確認した。三好班員は異常プリオン蛋白を伝播した実験動物やプリオン持続感染細胞に対して治療を試みた系において遺伝子発現の変動を観察し、異常プリオン蛋白の増殖に関与する機序とプリオン蛋白の構造変換に関与する機序の相違を推定した。

6) プリオン病の治療に関する研究

調研究協力者はペントサンポリサルフェートの脳血管関門を透過する分画について検討し、複数の低分子分画を同定した。山田(達)研究協力者は副作用を軽減させるためのキナクリン、ベラパミル、シメチジンの 3 剤併用療法の成績を紹介し 3 例中 2 例で副作用を認めなかったと報告した。また、本邦初のペントサンポリサルフェート脳室内持続注入治療を施行した例を紹介した。堂浦班員はプリオン持続感染細胞系を用いた実験系において、複数のアミロイド・イメージング化合物に低濃度で異常プリオン蛋白の産生阻害能があることを見出し、モデル動物における実験でもこれらの物質の末梢からの投与で生存期間を延長させられることを証明した。

7) 「アミロイドーシスに関する調査研究班」の研究の紹介

プリオン病に限らずアミロイドーシスは一般に伝播すると想定されており、食肉に含まれるアミロイドがヒトのアミロイドーシスの危険因子である可能性がある。池田研究協力者は約 5%の高齢牛の腎に AA

アミロイド蛋白の沈着が見られることを報告し、食の安全確保の面からこの原因追及の必要性を指摘した。

II. 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE)

1) 疫学的研究

二瓶班員は日本の SSPE 患者の疫学的調査を施行し、現在の発症数は年間 5-10 例であり、最近は発症年齢が高くなり、死亡までの期間が延長していること、診断までに 2 ヶ月間がかかっていることを報告した。高須研究協力者は SSPE の多発地域であるパプアニューギニアにおける SSPE の原因を検討し、一歳未満麻疹罹患と麻疹罹患前 4 週以後の麻疹ワクチン受種が高い有意差を持つ危険因子であることを見出した。

2) リバビリジン治療に関する研究

野村研究協力者は日本のリバビリジン治療の現状を調査し、リバビリジン治療を開始するまでの期間と治療効果には明らかな関連がないこと、副作用に重篤なものはなく投与の中止によって改善することを報告した。また、髄液中のリバビリジン濃度が一日のうち 50 μ g/ml 以上である時間の割合が大きいほど髄液中の麻疹抗体価の低下する傾向を認めた。細矢班員はリバビリジン治療中の患者の髄液中のリバビリジン濃度を経時的測定し、薬理動態を明らかにした。

3) 血清中サイトカインの研究

市山班員はパプアニューギニアと日本の SSPE 患者の血清中のサイトカインを測

定し、インターロイキン 6 の高値にかかわらずインターフェロン γ が低値を示す例が多いことを発見し、SSPE の病態との関連を考察した。

4) SSPE の発症機序に関する基礎的研究

楠原研究協力者は正常対象、SSPE 患者、麻疹患者における単核球の遺伝子発現を比較し、SSPE 患者では granulysin 遺伝子の発現が低い麻疹患者ではこの遺伝子の発現が高いことを見出し、granulysin が SSPE の発症に関連している可能性を指摘した。堀田班員は SSPE 患者由来の麻疹ウイルスと通常の麻疹ウイルスを比較し、SSPE 患者由来のものには通常見られないアミノ酸変異があること、M 蛋白の可溶性に違いが見られることを明らかにした。

5) 動物モデルの研究

網班員はカニクイザルの中樞神経に麻疹ウイルスを持続感染させた動物モデルにおいて髄液中の麻疹ウイルス中和抗体とインターフェロン γ が高値を示していることを報告し免疫系の賦活を反映していると考察した。

III. 進行性多巣性白質脳症 (PML)

1) 疫学的研究

岸田研究協力者はエイズ治療拠点病院を対象とした疫学調査を施行した。2003 年から 2004 年のエイズ患者のうち 17 名が PML を発症しており、以前と比べて PML が増加していること、多剤併用抗レトロウイルス療法により免疫状態が改善しているものにも発症が見られることを報告した。

2) PMLの発症機序に関する基礎的な研究

原班員はPML患者の脳を病理学的に検討し、promyelocytic leukemia 蛋白が核膜近傍に存在しここにウイルスカプシド蛋白も集積することを見出した。このことはPML核体がウイルス粒子形成に重要な役割を演じていることを示していると考えられた。余郷研究協力者はPML患者由来のJCウイルスの塩基配列を検索し、蛋白表面でループを形成すると考えられているVP1配列に特異的にアミノ酸置換を伴う変異を生じていることを認めた。長嶋班員はJCウイルスの転写調節領域に結合する蛋白を同定し、fCI.35と命名し、JCウイルスの転写・複製に深く関与していることを示唆した。

3) 治療ガイドライン作成

黒田研究協力者はPMLの治療ガイドラインの作成に向けてその編集方針、内容の概要、作成期間を検討し、具体的作成作業に着手した。

E. 結論

本研究班が対象としているプリオン病、SSPE、PMLの3分野において、本年度はいずれも大きな研究の進展が見られた。プリオン病においては確立されたサーベイランス体制のもとに多数の疫学・臨床研究の成果が得られた。特筆すべき成果として、日本で初めての変異型CJD症例を迅速なサーベイランスと注意深いフォローアップの後に剖検にて確定診断した。さらに、英国での協議を含めその感染経路の調査

や二次感染予防対策の立案に大きく貢献した。SSPEでは疫学調査の体制も整備され、疾患の現状が的確に把握され、危険因子や病態の解明に向けて展開した。PMLに関しては最近のエイズ患者における動向が調査され、患者数の増加傾向が認められた。基礎研究の面ではプリオン病の神経病理、プリオン蛋白の性状と異常化の機序、プリオン病のモデル動物を用いた研究、SSPEにおける血清中サイトカイン、関連遺伝子の発現、遺伝子変異の正常対象との相違、SSPEモデル動物の開発研究、PMLの発症機序におけるJCウイルス関連蛋白の病理学的解析、JCウイルス遺伝子変異の検索、JCウイルスに結合する蛋白の同定等の領域で顕著な研究成果が得られた。プリオン病の治療に関してはキナクリンによる治療例がさらに蓄積され、改良が加えられた。また、ペントサンポリサルフェートの脳室内投与による治療が開始される等の進歩が見られた。さらにアミロイド・イメージング化合物による画期的な診断・治療法の開発が進んでおり今後の臨床応用が期待されている。SSPEの治療面ではリバビリン治療の現状、リバビリンの薬学的動態、麻疹ウイルス抗体価との関連の研究に成果が認められた。PMLでは診療の充実に向けて治療ガイドラインの作成が進行している。今後もプリオン病、SSPE、PMLの3疾患を克服するためにそれぞれの分野のさらなる発展に向けて努力する必要がある。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Hui Z, Doi H, Kanouchi H, Matsuura Y, Mohri S, Nonomura Y, Oka T : Alkaline serine protease produced by *Streptomyces* sp. Degrades PrP^{Sc}. *Biochem Biophys Res Commun* 321:45-50, 2004

Kobayashi A, Satoh S, Ironside J.W, Mohri S, Kitamoto T : Type 1 and type 2 human PrP^{Sc} have different aggregation sizes in methionine homozygotes with sporadic, iatrogenic and variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J Gen Virol* 86:237-240, 2005

Shimizu M, Furuya S, Shinoda Y, Mitoma J, Okamura T, Miyoshi I, Kasai N, Hirabayashi Y, Suzuki Y : Functional analysis of mouse 3-phosphoglycerate dehydrogenase (*Phgdh*) gene promoter in developing brain. *J Neuron Res* 76:623-632, 2004

Murakami M, Mori T, Nakagawasai O, Hagiwara K, Sakurada Y, Mobarakeh II, Murata A, Yamadera F, Miyoshi I, Tan-No K, Yanai K, Tadano T, Iijima T : Inhibitory effect of pranidipine on N-type voltage-dependent Ca²⁺ channels in mice. *Neurosci Lett* 367:118-122, 2004

Meng Y, Miyoshi I, Hirabayashi M, Su M, Mototani Y, Okamura T, Terada K, Ueda M, Enomoto K, Sugiyama T, Kasai N : Restoration of copper metabolism and rescue of hepatic abnormalities in LEC rats, an animal model of Wilson's disease, by expression of human ATP7B gene. *Biochim Biophys Acta* 1690:208-219, 2004

Murakami M, Nakagawasai O, Suzuki T, Mobarakeh II, Sakurada Y, Murata A, Yamadera F, Miyoshi I, Yanai K, Tan-No K, Sasano H, Tadano T, Iijima T : Antinociceptive effect of different types of calcium channel inhibitors and the distribution of various calcium channel alpha1 subunits in the dorsal horn of spinal cord in mice. *Brain Res* 1024:122-129, 2004

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

Tremblay P, Bail HL, Kaneko K, Groth D, Hegde RS, Cohen FE, DeArmond SJ, Prusiner SB, Safar SJ : Mutant PrP^{Sc} Conformers Induced by a Synthetic Peptide and Several Prion Strains. *J Virol* 78:2088-2099, 2004

Hachiya NS, Watanabe K, Yamada M,