

(*IRF-1*) (GT)_n repeat 多型 allele 1 を持つ頻度は SSPE 群で有意に高く、Th2 優位に関連するこの 2 つの機能的多型が SSPE の発症に寄与している可能性が示唆された。以上の結果は、これらの機能的多型が、日本人における SSPE の疾患感受性を規定する宿主側遺伝要因であることを示唆している。

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

班 員：市山 高志（山口大学・医学部・小児科）

〔研究要旨〕

亜急性硬化性全脳炎（SSPE）患者の血清および髄液で炎症の鋭敏なマーカーであるインターロイキン 6（IL-6）と抗ウイルス作用を有するインターフェロン γ （IFN γ ）の関係を検討し、免疫病態を解析した。血清：急性麻疹では 7 例全例とも IL-6、IFN γ の上昇を認めた。インフルエンザでは 12 例中 7 例で IL-6 の上昇を認め、この 7 例中 4 例で IFN γ の上昇を認めた。SSPE では 6 検体中 4 検体で IL-6 上昇を認めたが、IFN γ の上昇はなかった。髄液：ムンプス髄膜炎では 16 例中 15 例で IL-6 上昇を認め、この 15 例では 14 例で IFN γ も上昇していた。単純ヘルペス脳炎では 5 例全例で IL-6 の上昇を認め、4 例で IFN γ も上昇していた。SSPE では 3 検体中 1 検体で IL-6 の上昇を認めたが、IFN γ の上昇は 3 検体とも認めなかった。ウイルス感染症の疾患コントロールでは IL-6 上昇と IFN γ 上昇を高率に認めた。一方、SSPE 患者では、症例数は少ないが、IL-6 上昇時でも IFN γ の上昇は認めなかった。IFN γ 低値はウイルス持続感染にとって好条件と示唆された。

亜急性硬化性全脳炎（SSPE）患者髄液中のケモカインの検討

班 員：二瓶 健次（国立成育医療センター・神経内科）

研究協力者：清水 透子（久留米大・小児科）

研究協力者：山崎 裕子（BD Bioscience, 横浜市大・医学部・免疫学）

研究協力者：藤巻 春香（横浜市大・医学部・免疫学）

研究協力者：南 陸彦（横浜市大・医学部・免疫学）

研究協力者：成相 昭吉（横浜南共済病院・小児科）

〔研究要旨〕

亜急性全脳炎（SSPE）の病態・進行の評価を目的とし、SSPE 患者髄液中の 5 種類のケモカイン量を、Cytometric Bead Array (CBA) Kit (BD PharMingen) によりフローサイトメトリーにて測定した。その結果一部のサンプルで、CXCL-10/IP-10、CCL-2/MCP-1、CXCL-9/Mig および CCL-5/RANTES が上昇している例がみられた。また、経時的に髄液が採取された 1 症例において、検出されたケモカインが、同調して上昇、下降を繰り返していることが観察された。このことは SSPE 病態の進行において、免疫応答は活性化と沈静化を繰り返していることが考えられ、サイトカイン・ケモカインの測定が病態・進行の評価に有用であることが示唆された。

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

班 員：堀田 博（神戸大学・院医・微生物）
研究協力者：扇本 真治（ 同 ）
研究協力者：扇本 かおり（ 同 ）

〔研究要旨〕

マクロファージ及び樹状細胞は気道に存在し、麻疹ウイルス感染初期の標的細胞であると考えられている。また、麻疹患者の末梢血液では主に単球にウイルスが感染している。これらの細胞でのウイルス増殖は、亜急性硬化性全脳炎(SSPE)を含む麻疹の病態成立に重要な役割を担っている可能性がある。昨年度は、単球由来樹状細胞(Mo-DC)においては、野外株は良好に感染性ウイルス粒子を産生するが、ワクチン株の増殖は顕著に悪いことを報告した。今年度は、野外株とワクチン株の Mo-DC における感染をさらに詳細に比較検討するとともに、単球及びマクロファージでの増殖についても検討した。Mo-DC での麻疹ウイルスゲノムの複製は、ワクチン株と野外株の間で同程度だった。感染 Mo-DC でのウイルス蛋白の経時的蓄積について調べたところ、ワクチン株では、H、F、N は野外株と同程度に増加したが、M 蛋白の蓄積が著しく抑制されていることがわかった。この M 蛋白の蓄積低下が、ワクチン株の感染性ウイルス粒子の形成・放出の低下の要因ではないかと思われる。単球とマクロファージでは、野外株とワクチン株ともに増殖が悪く、両者の間で明らかな差は認めなかった。これらのことから、Mo-DC における野外株とワクチン株の感染動態の差異が、両者の病原性の差異（麻疹症状、免疫抑制、SSPE 発症）を規定している可能性が考えられた。

カニクイザル中枢神経における麻疹ウイルス持続感染

班 員：網 康至（国立感染症研究所・動物管理室）
協力研究者：須崎百合子、小長谷昌功（国立感染症研究所・動物管理室、ウイルス第 3 部）
協力研究者：小船 富美夫（東京大学医科学研究所・実験動物研究施設）

〔研究要旨〕

麻疹ウイルスの脳内侵入経路を明らかにする目的で、麻疹ウイルスを経鼻接種後、ウイルス血症の極期である感染 7 日後に、末梢血より単核細胞を分離し、同一個体の視床に接種したカニクイザル 2 頭について、脳内における麻疹ウイルスの持続感染について検討を行った。感染 4 1 週後、そのうちの 1 頭の脳脊髄液中に麻疹ウイルス中和抗体を検出した。感染 5 4 週後にはその抗体価の上昇が認められ、かつ、この個体では血漿中の抗麻疹ウイルス IgM 抗体が持続して検出された。これらの結果は、この個体において中枢神経内に麻疹ウイルスが持続感染していることを示唆するものと考えられる。しかしながら、臨床症状は観察されず、これらの結果と SSPE との関係についてはさらなる継続的に観察が必要であるとともに、持続感染が成立しなかった他の 1 頭との差異についてさらに検討する必要があると考えられた。

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

研究協力者：高須 俊明（長岡西病院・神経内科）
研究協力者：近藤 喜代太郎（元北大・公衆衛生）
研究協力者：吉川 康弘（元東大医科研・動物施設、国立感染研・霊長類研）
研究協力者：Akhtar Ahmed（元ダウ医科大・神経科）
研究協力者：三木 健司（日大・内科神経内科部門）
研究協力者：中村 好一（自治医大・公衆衛生）
研究協力者：駒瀬 勝啓（北里研・生物製剤研・開発研究）
研究協力者：J. M. Mgone（元 Goroka Base Hospital・小児科）
研究協力者：C. S. Mgone（元パプアニューギニア医学研・分子遺伝学）
研究協力者：M. P. Alpers（元パプアニューギニア医学研）

〔研究要旨〕

パキスタン国カラチとパプアニューギニア国（PNG）の Eastern Highland Province（EHP）で Civil Hospital Karachi（CHK）と Goroka Base Hospital（GBH）をベースに地域調査を加えて疫学研究を行った。SSPEの診断基準は、臨床症状、髄液と血清の麻疹ウイルス中和抗体価、脳波所見を参考に設定した。SSPE診断数は、CHKでは15年間（1982～1997）に164例、GBHでは4年間（1997～2000）に83例であった。20歳未満人口百万当たりの平均年間診断数はカラチで2.2、平均年間発生数はEHPで98であった。本値98はPNGにおける麻疹ワクチン導入以後の値であるにもかかわらず、世界各国における報告値のどれよりも高く、他国における報告の中での麻疹ワクチン導入以前の最大値9.1の10.8倍であった。症例-対照研究の結果、CHK、GBHのSSPE患者の麻疹罹患率は対照に比し有意に高かったが、麻疹ワクチン受種率は対照との間に有意の差がなかった。CHK、GBHのSSPE患者中1歳未満での麻疹罹患者の比率は、対照に比し有意に高かった。GBHのSSPE患者の麻疹罹患の4週間前以後または麻疹罹患後に麻疹ワクチンを受種した者の比率は、対照に比し有意に高かった。CHKのSSPE患者の中の未熟児比率は、対照に比し有意に高かった。世界各国からの20歳未満人口百万当たり年間SSPE発生数報告値は0.52から98と大きな開きがあり、発生リスクに地域因子が関わる可能性があることを示唆した。この開きの一部は有効な麻疹ワクチンの普及度の地域差によると思われる。幼若な月齢での麻疹罹患の多寡が地域因子の一部をなす可能性がある。カラチとEHPにおける多発には、これら両因子が関与したと考えられた。EHPで麻疹罹患の4週間前以後または麻疹罹患後における麻疹ワクチン受種が有意なリスク因子となった可能性が考えられた。カラチでは未熟児率が有意なリスク因子となっている可能性がある。

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

研究協力者：岸田修二（東京都立駒込病院・神経内科）
研究協力者：黒田康夫（佐賀大学・医・神経内科）

研究協力者：余郷嘉明（東京大学・大学院医・泌尿器科）
班 員：保井孝太郎（東京都神経科学総合研究所・微生物研究部門）
班 員：長嶋和郎（北海道大学・大学院医・分子細胞病理）
班 員：水澤英洋（東京医科歯科大学・大学院医・神経内科）

〔研究要旨〕

進行性多巣性白質脳症（PML）は JC ウイルス感染により引き起こされる中枢神経脱髄性疾患である。免疫不全状態で発症する稀な疾患であり、発病すると進行性経過をとり、数ヶ月で致死的転帰をとる予後不良の感染性脳症である。免疫不全症を合併する治療法や AIDS などなどの疾患が増加してきており、今後本症が増加する懸念がある。発症メカニズムの解明、根本的治療の開発が急務と考えられる。ところで、我が国ではこの疾患に関して本格的な疫学調査がなく、研究の出発点として、統一的な診断基準を作成し、それに基づいて今回神経内科専門医を対象に 1999 年から 2003 年の 5 年間の疫学調査を実施した。その結果、Definite 例 20 例、Probable 例 18 例、Possible 例 14 例、計 52 例が報告された。男女比は男 1.5：女 1、発病年齢は中高齢者に多く認められた。背景基礎疾患として HIV 感染症 21 例、非 HIV 感染症 31 例（内 6 例は基礎疾患不明/なし）であった。PML の基礎疾患としての HIV 感染は漸増傾向にあった。死亡者の平均生存期間は約 5.6 ヶ月で、HIV 感染と非 HIV 感染の間に有意差は認められなかった。HIV 感染者では長期生存者は全て高活性抗レトロウイルス療法を受けた患者であり、非 HIV 感染者では Ara-C、インターフェロン α 投与患者、まれに無治療でも長期生存者が認められた。予後不良な本症に対して今後治療や患者ケア指針の作成、発症機序解明の取り組み、根本的治療法の開発が必要であることが認識された。

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

研究協力者：余郷 嘉明（東京大学・泌尿器科）
研究協力者：鄭 懐穎（東京大学・泌尿器科）
研究協力者：北村 唯一（東京大学・泌尿器科）
研究協力者：保田 由喜治（東海大学・小児科）
研究協力者：加藤 俊一（東海大学・小児科）

〔研究要旨〕

健常人や免疫正常な患者の腎、尿、リンパ組織などから検出される JC ウイルス（JCV）DNA は、原型調節領域（archetypal regulatory region）と命名された一定の調節領域を持つ。一方、進行性多巣性白質脳症（PML）患者の脳病変部から検出される JCV DNA は、多様に变化した調節領域（PML 型調節領域）を持つ。PML 型調節領域は患者の体内で、原型調節領域から塩基配列の再編成（欠失と重複または欠失のみ）によって作られると考えられている。本研究は、ウイルス蛋白におけるアミノ酸置換が原型から PML 型への変化に関与しているかどうかを調べることを目的とする。そのため、PML の剖検症例において、脳組織（小脳、後頭葉、脳幹）から多数の全長 JCV DNA クローンを樹立し、得られたクローンの調節領域と蛋白コード領域の塩基配列を解析した。5 個の再編成調節領域が検出されたが、それらは共通する構造上の特徴から 3 グループに分けられた。一方、ウイルス蛋白のコード領域での変化（塩基置換、再編成）は、調節領域の構造が異なるクローンの間でも、異なる脳領域に由来するクローンの間でも認められなかった。以上から、JCV DNA の蛋白コード領域における塩基置換（その結果としてのアミノ酸置換）は原型から PML 型への JCV の変化にも、中枢神経系で病巣の拡大

にも関与していないと結論された。

JC virus 粒子の核内移行機構の解析

班 員：長嶋 和郎（北海道大学・医・分子細胞病理）
研究協力者：屈 秋民（北海道大学・医・分子細胞病理）
研究協力者：鈴木 忠樹（北海道大学・医・分子細胞病理）
研究協力者：澤 洋文（北海道大学・医・分子細胞病理）

〔研究要旨〕

進行性多巣性白質脳症(PML)は、JC virus (JCV) により引き起こされる脱髄疾患である。我々はこれまで JCV の組織特異性は細胞膜から細胞質に至るまでの経路に規定されない事を明らかにしてきた。本研究では JCV の核内移行において感染許容細胞、非感染許容細胞で差が有るかどうかを調べるために JCV 粒子の核内移行の機構を人工ウイルス粒子 (virus like particle: VLP) を用いて検索した。また JCV の主要外郭蛋白である VP1 には、核移行シグナル(NLS)が存在する。この NLS とウイルス粒子の核移行との関係を調べることを目的として本実験を行なった。wtVLP 及び NLS に変異を入れた Δ NLSVLP を蛍光標識し、細胞に接種後、共焦点レーザー顕微鏡にてそれらの局在を観察した。さらに NLS を有する分子の核内移行を担う importin α 、importin β の関係、さらに核膜孔複合体 NPC との関係について検索するために *in vitro* transport assay を行った。その結果 wtVLP は細胞膜に吸着した後、1 時間で核内に移行した。一方 Δ NLSVLP は細胞質には侵入したが、3 時間後にも核内に移行する粒子は極僅かであった。またプラスミド DNA を内部に package した VLP を用いた実験でも同様に wtVLP の核移行は確認された。これらの現象は感染許容細胞と非感染許容細胞とで差が無かった。wtVLP は importin α と importin β の共存下で核内に移行し、また importin α および importin β の両方と結合した。importin を介した核内移行は、感染許容細胞でも非感染許容細胞でも同様に観察され、また NPC を介する核移行を阻害する WGA、および抗 NPC 抗体により抑制された。 Δ NLSVLP は wt と同じ条件では核内には移行しなかった。また Δ NLS VLP は importin α または importin β との結合は認められなかった。これらの結果より JCV-VLP は細胞に吸着・侵入した後 NLS を介して importin α および importin β と結合し NPC を通過して核内に移行すること、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が判明した。

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？～

班 員：保井孝太郎（東京都神経科学総合研究所・微生物研究部門）
研究協力者：穴戸-原 由紀子（東京都神経科学総合研究所・微生物研究部門）

〔研究要旨〕

進行性多巣性白質脳症 (PML) では、JC ウイルス (JCV) が感染細胞の核内封入体として認められる。

JCV 粒子外殻（カプシド）は、major カプシド蛋白 VP1 と、minor カプシド蛋白 VP2、VP3 から構成される。昨年我々はこれらの蛋白が何らかの核内構造に集積し、これらを足場に効率よく粒子形成することを報告した。しかし、こうした核内構造に集積するためのウイルス側の機能アミノ酸配列はまだ同定されていない。そこで我々は、カプシド蛋白とその変異体を COS-7 細胞で強制発見し、これらの核内での局在を共焦点顕微鏡で解析した。

VP1 蛋白は単独では核と細胞質に分布するが、VP2 蛋白または VP3 蛋白のいずれか一方が共発現すると、協調して効率よく核に移行し、核内構造に集積する。共焦点顕微鏡による観察から、カプシド蛋白は核膜近傍の核内ボディーに集積し、核マトリックスに沿ってその分布を広げると考えられた。minor カプシド蛋白 VP2 および VP3 に集積に参与する機能シグナルがあると推測し、これを同定するために VP2 と VP3 共通の C 末端配列に存在する塩基性アミノ酸に富んだ 2 種のクラスター（Cluster1 と Cluster2）を欠失された。Cluster1 は SV40 核移行シグナル（NLS）と、Cluster2 は SV40 DNA binding domain とほぼ同一の配列である。Cluster2 欠失 VP2/VP3 と共発現すると、VP1 は核内でびまん性に分布した。C 末端 34 残基（Cluster1、Cluster2 を含む）欠失 VP2/VP3 と共発現すると、VP1 は核と細胞質に分布した。この結果、カプシド蛋白の細胞質から核への移行と、核マトリックス様構造への集積は互いに独立したプロセスであると考えられる。VP1 が核に限局して発現するには VP2 と VP3 共通の C 末端 34 残基が、核内構造に集積するには Cluster2 配列（KRRSRSSRS）が必要であることが明らかになった。Cluster2 は JCV においても DNA binding domain である可能性が高いことから、核内ドメインには複製した JCV ゲノム DNA が存在し、これを標的にカプシド蛋白が集積して子ウイルス粒子を産生すると推測している。

以上

平成 14 年度分担研究報告

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)

班 員：中村 好一 (自治医科大学・公衆衛生学)
班 員：佐藤 猛 (国立精神・神経センター国府台病院)
班 員：北本 哲之 (東北大学・大学院医・病態神経)
研究協力者：渡邊 至 (自治医科大学・公衆衛生学)

〔研究要旨〕

厚生省が 1997 年 2 月より 1999 年 3 月の間に実施した「クロイツフェルト・ヤコブ病及びその類縁疾患調査」に報告のあがった 94 例について、疫学的に解析を行った。患者は男 39 人 (41%)、女 55 人 (59%) であった。発病時の平均年齢は 62.8 歳、標準偏差 10.9 歳であった。60 歳代が最も多く 40 人 (43%)、次いで 50 歳代、70 歳代となっていた。発病年は調査が開始される前年の 1996 年以降の患者が多数を占めていた。硬膜移植歴のある患者は 17 例 (18%) 存在した。硬膜移植から発病までの期間は平均 10.8 年、最短 2 年、最長 18 年であった。硬膜移植から発症までの期間をみると、今後とも硬膜移植歴を持つ患者が出現する可能性があり、さらに長期の監視がされるべきである。

クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス結果

班 員：中村 好一 (自治医大・公衆衛生)
研究協力者：渡邊 至 (自治医大・公衆衛生)
班 員：佐藤 猛 (国立精神神経センター国府台病院)
班 員：北本 哲之 (東北大学・大学院医・病態神経)
班 員：山田 正仁 (金沢大学・大学院医・脳老化・神経病態学)
班 長：水澤 英洋 (東京医科歯科大学・大学院医・脳神経機能病態学)

〔研究要旨〕

(1) わが国におけるクロイツフェルト・ヤコブ病等のプリオン病の疫学像を明らかにする、(2) 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病発生の有無を監視する、の 2 つの目的で、1999 年より研究班でサーベイランスを実施している。サーベイランス委員会でプリオン病と認められた 358 例の疫学像を明らかにした。硬膜移植によるクロイツフェルト・ヤコブ病が 94 例報告されており、その疫学像を明らかにすると共に、今後ともこのような患者が発生する可能性を指摘した。

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、938例の再検討（第1報）

研究協力者：佐藤 猛（東大和病院・神経内科）
研究協力者：増田 眞之（東京医大・第三内科）
研究協力者：榎本 雪（国療道北病院・神経内科）
班 員：堂浦 克美（九州大学・大学院医・神経病理）
班 員：中村 好一（自治医大・公衆衛生）
研究協力者：森若 文雄（北海道大学・大学院脳科学・神経内科）
研究協力者：志賀 裕正（東北大学・大学院医・神経内科）、
研究協力者：小林 央（新潟大学・脳研・神経内科）
研究協力者：袖山 信幸（東京医歯大・大学院医・神経内科）
班 員：山田 正仁（金沢大学・大学院医・神経内科）
研究協力者：黒岩 義之（横浜市大・医・神経内科）
研究協力者：戸田 宏章（横浜市大・医・神経内科）
研究協力者：岩淵 潔（神奈川県総合リハビリセンター）
研究協力者：葛原 茂樹（三重大学・医・神経内科）
研究協力者：西川 隆（大阪大学・大学院医・精神科）
研究協力者：黒田 重利（岡山大学・大学院医・精神科）
研究協力者：村井 弘之（九州大学・大学院医・神経内科）
研究協力者：北本 哲之（東北大学・大学院医・病態神経）
班 長：水澤 英洋（東京医歯大・大学院総合研・神経内科）

〔研究要旨〕

平成8年度の全国調査、および平成11年から始まった北本班サーベイランス委員会で把握されたCJD938例について再検討した。特にParchi分類を参考にして病型を再分類した。孤発性CJDは700名、74.6%、遺伝性CJDは97名、10.3%、硬膜CJDは99名、10.6%みられた。発症から無動までの期間が13ヶ月以上と長い緩徐進行例には①視床型・剖検例6名(MM2型)、孤発・緩徐・剖検例7例、孤発型(probable, possible)23名、コドン129MV多型6名が存在していた。これらの症例は変異型CJDとの鑑別が問題となることがあり、病態の十分な把握が必要である。

プリオン病診断における拡散強調画像（DWI）の意義

協力 班員：湯浅龍彦（国立精神・神経センター国府台病院・神経内科）
共同研究員：西宮 仁、根本英明（国立精神・神経センター国府台病院・神経内科）
共同研究員：渡部雄治（安来第一病院神経内科）

〔研究要旨〕

今の所、プリオン病の診断基準に画像診断は採用されていない。本研究の目標は、近年の画像技術の進歩をプリオン病の診断基準に採り入れることが出来るかどうか検討することである。本年度は、

MR 画像技術の中で特に拡散強調画像 (DWI) の診断的有用性について検討した。その結果、DWI はこれまでの他の MR パラメータよりもプリオン病の初期診断に有用であることが分かった。また、プリオン病の経過観察にも優れていて、DWI ではプリオン病の比較的初期に高信号を呈し、経過と共に消退した。

そこで DWI に示される信号強度の推移がどのような脳病変に起因するのかが問題となる。プリオン病の脳 MRI に示される DWI 高信号部位は、SPECT 画像では脳血流・脳代謝の低下部位として示された。しかるにほぼ同じ領域の MRS では神経細胞に由来する NAA のシグナルのピークには低下はなく、同部位での神経細胞の減少はないと推量された。そして一例の剖検所見ではこの DWI 高信号部位ではそうでない部位と比較して違いはミクログリアの増生の有無のみであった。

プリオン病脳の DWI 高信号は経過と共に消退するのであるから異常信号を起こしている原因も矢張り時間的に消退するものでなければならない。とすればプリオン蛋白の沈着が即ち DWI の高信号を形成するという考え方は支持されない。病初期に出現し、慢性化した後には消退する病態、脳組織における何らかの反応、例えば浮腫であるとか、ミクログリアなどの反応などが候補として考えられる。いずれにしても今後の症例を通して更に MRI の変化と病理変化の対応づけを行って行く作業が必要である。DWI は将来的には治療判定法としての可能性を含む臨床検査法である。

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

班 員：水澤 英洋 (東京医科歯科大学大学院脳神経機能病態学)
研究協力者：西田陽一郎 (東芝林間病院神経内科)
研究協力者：袖山 信幸 (東京医科歯科大学大学院脳神経機能病態学)
研究協力者：融 優子 (東芝林間病院神経内科)
研究協力者：融 衆太 (東京医科歯科大学大学院脳神経機能病態学)
研究協力者：北本 哲之 (東北大学大学院病態神経学)

[研究要旨]

コドン 219Lys/Lys 型を有する孤発性 CJD の第一例目を経験したので報告した。症例は 68 歳、男性。パーキンソン病様の歩行障害と回転性眩暈にて初発し、次第に痴呆を呈した。ミオクローヌスと髄液中の 14-3-3 蛋白は認められなかったが、脳波で periodic synchronous discharge を認めた。脳 MRI 拡張強調画像では大脳皮質、大脳基底核が両側性に高信号を呈していた。コドン 129 は Met/Met、コドン 219 は Lys/Lys であった。発症 5 月後に歩行不能、13 月後に無動無言状態となった。本例の臨床症状は 219Lys が症状を軽減するように作用することを示唆している。コドン 219Lys 型はプリオン病の発症に対して防御的に働き、臨床症状を軽減させる可能性がある。

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

分担研究者：黒岩 義之（横浜市大・神経内科）
共同研究者：上田 直久（横浜市大・神経内科）
共同研究者：戸田 宏幸（横浜市大・神経内科）
共同研究者：波木井 靖人（横浜市大・神経内科）
共同研究者：薄 敬一郎（横浜市大・神経内科）
共同研究者：谷川 明代（横浜市大・神経内科）

〔研究要旨〕

Codon 200 変異による家族性 Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD 200) について、特に病初期に着目し、その臨床像、画像所見の特徴を明らかにする目的で、我々は自験 CJD 200 患者 5 例（男性 2 例、女性 3 例）の臨床症状、頭部 MRI 所見の推移をまとめた。全例が不眠などの精神症状で発症し、当初は精神疾患や他の脳症と診断されることが多かった。我々は初診時に全例で MRI を施行したが、FLAIR 画像で尾状核、被殻、帯状回に高信号を認めた。この特徴的な MRI 所見は、4 例で脳波上同期性周期性放電が明らかになる前からみられた。以上より、CJD 200 患者は精神症状で発症することが多く、病初期には神経症などと診断され見過ごされている可能性がある。CJD200 の早期診断には MRI FLAIR 画像を含め、総合的な評価が必要である。

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

班 員：山田 正仁（金沢大学・大学院医・脳老化・神経病態（神経内科））
研究協力者：浜口 毅（金沢大学・大学院医・脳老化・神経病態（神経内科））
班 員：中村 好一（自治医科大学・疫学・地域保健部門）
研究協力者：北本 哲之（東北大学・大学院医・病態神経）
研究協力者：佐藤 猛（国立精神・神経センター国府台病院）
研究協力者：立石 潤（老人保健施設春風）
研究協力者：森若 文雄（北海道大学・大学院医・神経内科）
研究協力者：志賀 裕正（東北大学・大学院医・神経内科）
研究協力者：袖山 信幸（東京医科歯科大学・大学院医歯・脳神経機能病態（神経内科））
研究協力者：村山 繁雄（東京都老人総合研究所・神経病理部門）
研究協力者：黒岩 義之（横浜市立大学・医・神経内科）
研究協力者：小林 央（新潟大学・脳研究所・神経内科）
研究協力者：葛原 茂樹（三重大学・医・神経内科）
研究協力者：西川 隆（大阪大学・大学院医・精神医学）
研究協力者：黒田 重利（岡山大学・大学院医歯・精神神経病態）
研究協力者：村井 弘之（九州大学・大学院脳研・神経内科）

班 長：水澤 英洋（東京医科歯科大学・大学院医歯・脳神経機能病態（神経内科））

〔研究要旨〕

我が国における Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) および類縁疾患のサーベイランスの課題として、①変異型 CJD (vCJD) 発生の監視、特に vCJD との鑑別が問題となる若年例の鑑別診断、②医原性 CJD、特に硬膜移植後の CJD (dCJD) の多発などがある。CJD サーベイランス委員会は綿密なサーベイランスを遂行するため、今年度より CJD サーベイランス委員会が都道府県 CJD 担当専門医の協力を得て行う新しい CJD サーベイランスシステムを構築し、2002 年度分として 146 例、2000 年以来通算 389 例の検討を行った。本報告では、サーベイランス結果に基づき①について検討した。3 症例が vCJD 類似の臨床経過あるいは画像所見があったため緊急サーベイランスの対象となったが、いずれも vCJD は否定された。プリオン病若年 (49 歳以下) 発症 35 例の特徴を非若年例 321 例と比較検討し、以下の点を明らかにした：①プリオン病全体の約 1 割が若年発症例であった、②若年例では非若年例と比較して遺伝性プリオン病、dCJD が多かった、③孤発性 CJD (sCJD) 若年例では経過が長く脳波上 PSD を欠く非典型例が多く、そうした例の剖検所見は視床型 (MM2 型) であった。vCJD の鑑別診断上、若年発症 sCJD 非典型的、特に MM2 型の臨床像の理解が重要である。

キナクリンによるプリオン病治療

班 員：山田 達夫（福岡大学内科学第五）

研究協力者：中島 雅士（福岡大学内科学第五）

〔研究要旨〕

われわれは Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) に対して、マラリア治療薬キナクリンによる臨床治療試験を行った。対象は散発性 CJD 4 例、医原性 CJD 1 例、および遺伝性 CJD 1 例で、キナクリン一日 300 mg を 12 週間、経腸管的に投与した。遺伝性 CJD 症例はキナクリン投与後に嘔気が出現したために脱落した。他の 5 症例では副作用として皮膚の黄染を全例に、肝機能障害を 4 例に、一過性の下痢を 2 例に認めたが、重篤な副作用はなく試験を終了した。これらの患者の認知機能に一時的な改善を認めた。キナクリンは中枢神経系への直接作用を持つため、この臨床的变化がキナクリンの抗プリオン蛋白作用によるものとは断定できない。しかし常に進行性で有効な治療法がなかったプリオン病に対して、一時的ではあるが可逆性の変化が認められたことは、さらに強力な抗プリオン作用を持つ薬物開発への展望を与える。

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-

研究協力者：調 漸（長崎大学・大学院医歯薬学総合・神経病態制御）

研究協力者：佐藤克也（長崎大学・大学院医歯薬学総合・神経病態制御）

研究協力者：江口勝美（長崎大学・大学院医歯薬学総合・神経病態制御）

研究協力者：片峰 茂（長崎大学・大学院医歯薬学総合・感染分子）

研究協力者：丹羽正美（長崎大学・大学院医歯薬学総合・神経感覚医学解析）

研究協力者：片岡泰文（福岡大学・薬学部・薬学疾患管理）

〔研究要旨〕

我々はプリオン病の治療方策の開発を目指して①既存薬剤として quinaerine（キナクリン）と pentosan polysulfate (PPS) を選択し患者へ投与し治療効果を検討するプロジェクトを開始した。既に投与を終了したキナクリン使用例では覚醒度の向上、ミオクローヌスの頻度の現象、驚愕反応の一過性の軽快がみられたが、病勢の進行を遅延させることはできなかった。②既存薬剤の効果的投与方法の改良として薬剤の血液脳関門機能を修飾することで脳移行性を高める目的でペラパミルの併用が有効であることを報告した。③PPS の脳移行性を高める目的で PPS 硫酸を亜硝酸で処理しグリコシド結合を開裂させ低重合化した低分子量 PPS を作成する試みについて、現在までに得られた知見を発表した。

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

班 員：堂浦 克美（九州大学・大学院医・脳研病理）

研究協力者：佐々木健介、石川 謙介、久保 郁子、岩城 徹（同・脳研病理）

〔研究要旨〕

新規な治療法や早期診断法の開発のための基盤となる情報を収集することを目的として、末梢感染において治療的効果があることが知られている高分子化合物である pentosan polysulfate (PPS) を、プリオン病の標的臓器である中枢神経系へ直接投与することによりプリオン病の病態がどのように修飾されるかを検討した。その結果、PPS は脳室内投与により投与側で異常プリオン蛋白沈着を抑制し、生命予後を著明に改善した。PPS 投与長期生存個体では、投与側と反対側でプリオン蛋白沈着の増加が、特に大脳皮質において観察された。以上のことより、より有効な治療薬剤の開発において、プリオン病の標的組織である脳組織への薬剤のび浸性の浸達が極めて重要であると考えられた。

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

班 員：古川 ひさ子（長崎大学大学院・医歯薬総合・薬理学第1講座）

研究協力者：高橋 三津雄（福岡大学・薬・臨床薬物治療学）

研究協力者：山田 達夫（福岡大学・医・第5内科）

研究協力者：丹羽 正美（長崎大学大学院・医歯薬総合・薬理学第1講座）

〔研究要旨〕

尿中プロテアーゼ抵抗性プリオン蛋白 (UPrP^{Sc}) のプリオン病臨床診断における有用性と治療効果判

定ツールとしての可能性について検討した。散発性 CJD および硬膜移植関連 CJD の 80% と家族性 CJD の全例から UPrP^{Sc} が検出された。同一患者群に対して施行された他の検査所見との比較では、脳 MRI（拡散強調画像）での皮質・基底核の異常高信号と同程度の陽性率であったが脳脊髄液中 14-3-3 蛋白質（92.9%）には劣っていた。性別や発症年齢は陽性率に影響しなかった。診断のつかない不明の痴呆性疾患の 2 例で UPrP^{Sc} が検出された。疾患特異性についてはまだ検討すべき点が残っているが陽性率の点からは、本検査がプリオン病診断に有用であることが示された。キナクリン治療症例の尿解析結果の推移では多くの症例で治療開始後に UPrP^{Sc} の陰性化や減弱を認めたものの臨床的重症度を反映してはならず、治療による短期的な効果判定には有用でないと考えられた。

プリオン病の動的神経病理

研究協力者：村山 繁雄（東京都老人総合研究所・老化臨床神経科学）

〔研究要旨〕

クロイツフェルトヤコブ病（CJD）の diffusion weighted image（DWI）で皮質が高輝度を呈する病態の病理学的背景を検討した。症例は 82 歳男性。死亡 8 ヶ月前視覚障害で初発。ミオクローヌス、PSD+、髄液 14-3-3+、プリオン遺伝子 129 多型は M/M。死亡 12 日前の MRI で皮質がまだら状高輝度。肺炎で死亡。CJD プロトコールに従い脳のみ検索。凍結脳解析で、不溶性プリオン type 1>2 の所見。DWI 冠状断にあわせ剖面標本作製。右中心前回外側及び同一剖面での第三側頭回の DWI 高輝度に一致し、プリオン蛋白の集積を認め、海綿体状態、マイクログリオシスも高度で、周辺と明らかな差を認めた。高輝度に対応する病変として、これまで上記三病変に相応するという三つの異なった報告がされてきたが、急性病変では三病変とも高度であることが本研究で示され、DWI の性格上、海綿体状態を反映する可能性が最も考えやすい。

プリオン病の神経病理

天野 直二（信州大学医学部精神医学教室）

〔研究要旨〕

プリオン病は孤発性、家族性、伝達性（感染性）に分類される。孤発性の Creutzfeldt-Jakob disease（CJD）の病理の基本像は、神経網の海綿状変化、神経細胞の変性脱落、星形グリアの反応であり、プリオンの免疫組織による染色性が診断に大きく寄与し、プリオン異常蛋白の proteinase K 処理後の分子量の異同とプリオン蛋白遺伝子 codon 129 の多型との組み合わせから、その臨床病理学的相関がより明確になった。家族性プリオン病は、P102L と P105L に代表される Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease（GSS）ではクル斑に似た特異なアミロイド斑が出現する。感染性プリオン病の変異型 CJD は、アミロイド沈着の周囲に空胞が取り囲んで花弁状を成す florid plaque が特徴である。硬膜移植後 CJD は大脳皮質に高度な海綿状変化を認めるが、florid plaque をみる例（dura-variant CJD）もみられる。このようにプリオン病の病理は、血管性変化、炎症性変化、神経変性が包含されており、異常プリオン蛋白が神経網の傷害におよぼす機序の検討が重要である。

今回は各タイプのプリオン病の特徴を近年の分子生物学的な知見を参考しながら検討を加えた。多彩な所見を提示するとともに、今後の研究、とくに初期病変についてその背景を検討した。

プリオンタンパク関連遺伝子導入マウスの作製と解析

班 員：三好 一郎（東北大学・大学院医・動物実験施設）
班 員：毛利 資郎（九州大学・大学院医・実験動物学）
研究協力者：岡村 匡史（東北大学・大学院医・動物実験施設）
研究協力者：北本 哲之（東北大学・大学院医・病態神経）

〔研究要旨〕

マウスプリオンタンパク(PrP)遺伝子のプロモータを用い、内在性 PrP と同様の組織および時期特異性を期待できるヒトグルコシルセラミド合成酵素(Ugcg)高発現トランスジェニックマウスを作製した。脳における転写レベルおよび酵素活性レベルで Ugcg の高発現が確認されたため、セラミド スフィンゴ糖脂質合成系の活性化が、PrP の局在する生体膜のラフトや detergent-resistant membranes (DRMs) の構造や機能の変化を導き、結果としてプリオンに対する感受性を修飾することが出来るか感染実験により検討中である。

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

班 員：村本 環（東北大学・大学院医・病態神経）
研究協力者：北本 哲之（東北大学・大学院医・病態神経）
研究協力者：田中 智之（堺市衛生研究所）

〔研究要旨〕

プリオン感染マウス培養細胞に強制発現させたマウスプリオン蛋白の異常化を検出する上で有用な、C 末端エピトープタグの開発を試みた。その結果、Arg229 と Ser230 の間に挿入した FLAG タグ(FLAG229) の場合に、マウスプリオン蛋白の異常化の効率が最も高かった。FLAG229 タグを持つマウスプリオン蛋白 (MoPrP FLAG229) は、PIPLC で細胞表面から培養液中へ遊離させることが可能であった。マウス・ヒト間の種の壁に関与する可能性のある 108 番および 111 番残基を MoPrP FLAG229 においてヒト型 (Met108 および Met111) に置き換えると、Met111 は MoPrP FLAG229 の異常化を抑制したが、Met108 は抑制しなかった。FLAG229 タグはマウスプリオン蛋白に導入した変異が異常化に及ぼす影響を、従来用いられていた 3F4 タグを用いずにプリオン感染培養細胞で解析する上で有用であると思われる。

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

班 員：松田治男（広島大学・大学院生物圏科学・免疫生物）
研究協力者：川嶋 剛（広島大学・大学院生物圏科学・免疫生物）
研究協力者：中村尚登（広島大学・大学院生物圏科学・免疫生物）
研究協力者：宮本和慶（広島大学・大学院生物圏科学・免疫生物）
研究協力者：丸山智裕（広島大学・大学院生物圏科学・免疫生物）

〔研究要旨〕

ファージ発現ニワトリ抗体 phAb3-15 (PrP⁹⁰⁻¹¹⁰ にエピトープ存在) と phAb4-12 (PrP¹²¹⁻²³¹ にエピトープ存在) の抗体遺伝子に error-prone PCR によって人為的に変異を導入し、新規抗体を選択することを試みた。連続して 2 回の error-prone PCR をおこなって得られた DNA 断片から変異導入ライブラリを作成し、N2a/22L 細胞抽出物を抗原としたパニング選択をおこなった。phAb3-15 では抗原との反応性は上昇しなかった。phAb4-12 では、リコンビナント MoPrP²³⁻²³¹ に対する反応性が上昇した。このライブラリからファージ抗体をモノクローン化してリコンビナント MoPrP²³⁻²³¹ に対する反応性を比較したところ、元の phAb4-12 ファージ発現抗体よりも抗原に対する反応性の高いファージ抗体を得る事が出来た。この結果から、error-prone PCR により既存のファージ抗体の抗原に対する反応性を上昇させることが可能である事が確認できた。

抗 PrP 抗体を用いた PrP^{Sc} 検出法の高度化

班 員：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）
研究協力者：工藤 聡子（帯広畜産大学・獣医公衆衛生）
研究協力者：品川 森一（動物衛生研究所・プリオン病研究センター）
研究協力者：梅谷 淳（富士レビオ(株)・帯広研究所）

〔研究要旨〕

現在食肉検査に導入されている BSE スクリーニング法よりも、感度・精度が高い PrP^{Sc} 検査法の開発は、より精度・感度の高いプリオン感染動物スクリーニングを実現する上で重要である。我々これまでに確立してきた PrP^{Sc} 検出用 captured-ELISA に更に改良を加え、抗原抗体反応の所要時間を短縮化した OFR-ELISA を開発した。今回、OFR-ELISA 検出系に高感度化が期待できる化学発光法および時間分解蛍光法 (TRF) を導入して、さらなる高感度化が可能か否かについて検討した。西洋わさびペルオキシダーゼの発光基質として Supersignal pico および femto、アルカリフォスファターゼの発光基質として CDP/SP、CDP/EM、CSPD/SP および CSPD/EM を用いた。また、TRF にはヨーロピウム標識抗体を用いて、発色基質 TMB を使用する OFR-ELISA との検出感度の比較を行った。非感染牛脳から調整した試料に組換え牛 PrP (rBoPrP) を添加した擬似試料を用いて rBoPrP の検出感度を調べた結果、TMB を使用する OFR-ELISA では 230pg/well、CSPD/EM で 30pg/well、Supersignal femto で 20pg/well、TRF で 10pg/well であった。以上の結果から抗原抗体複合物の検出系の変更により 10 倍以上の高感度化が達成できることが明らかとなった。

プリオン蛋白欠損マウスに認められたプルキンエ細胞変性死の分子機構

班 員：坂口 末廣（長崎大学・大学院医歯薬・感染分子病態）
研究協力者：山口 尚宏（長崎大学・大学院医歯薬・感染分子病態）
研究協力者：片峰 茂（長崎大学・大学院医歯薬・病態解析・制御学）
研究協力者：重松 和人（長崎大学・大学院医歯薬・感染分子病態）

〔研究要旨〕

プリオン蛋白欠損 ($Prnp^{0/0}$) マウスに認められた小脳プルキンエ細胞変性死には、プリオン蛋白 (PrP^c) の正常機能消失と PrP 類似蛋白 (PrP-like protein, PrPLP/Dpl) の過剰発現の両者が関与していると考えられている。そこで我々はこのことを明らかにするために、 PrP^c の機能は消失しているが PrPLP/Dpl を発現しない Zrch I $Prnp^{0/0}$ マウスの background に、神経細胞またはプルキンエ細胞特異的に PrPLP/Dpl を発現するトランスジェニック (Tg(PrPLP/Dpl)) マウスを作製し、プルキンエ細胞変性死がおこるかどうかを検討した。その結果、これらの Tg(PrPLP/Dpl) Zrch I $Prnp^{0/0}$ マウスは全て小脳失調性歩行を来しプルキンエ細胞変性死を呈した。また、これに遅れて、Tg(PrPLP/Dpl) Zrch I $Prnp^{0/+}$ マウスでもプルキンエ細胞変性死が認められた。しかし、Tg(PrPLP/Dpl) Zrch I $Prnp^{+/+}$ マウスでは現在のところプルキンエ細胞変性死は認められなかった。つまり、これらの結果は、 $Prnp^{0/0}$ マウスに認められたプルキンエ細胞変性死が PrPLP/Dpl の過剰発現によって起こり、また PrP^c が発現量依存的に PrPLP/Dpl の神経細胞変性作用を阻害することを示した。

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

班員：佐伯 圭一（東京大学・大学院農・応用免疫）

〔研究要旨〕

正常型プリオン蛋白質 (PrP^c) の機能は十分に明らかにされていない。本研究では PrP^c の機能解析を目的として、プリオン蛋白 (PrP) 遺伝子ノックアウトマウス海馬由来不死化神経細胞株を樹立し、PrP 再発現前後における細胞の機能的変化についての解析を行った。PrP 欠損神経細胞株は、無血清培地においてアポトーシスを起こすが、PrP の再発現化によりアポトーシスが抑制されることを以前に報告した。しかしながら、 PrP^c がどのような機構で細胞死を抑制し回避するのか分かっていない。そこで本年度は PrP 欠損神経細胞株および PrP 再発現神経細胞株を解析することにより、 PrP^c の機能および PrP^c 欠損時の神経細胞死発現機構の解析を行うことを目的とした。PrP 再発現に伴い、Superoxide dismutase (SOD) 活性が上昇し、血清除去時に見られる活性酸素の発生の抑制および過酸化水素の蓄積が観察された。PrP は銅と結合することが報告されており、銅代謝を制御することにより SOD 活性を制御し、活性酸素の消去に関わっていることが考えられる。

正常プリオン蛋白質の分解酵素同定に関する研究

班 員：金子 清俊（国立精神・神経センター 神経研究所・疾病研究第七部）
研究協力者：逆瀬川裕二、八谷 如美（同・疾病研究第七部）

〔研究要旨〕

正常型プリオン蛋白質の生理的切断部位は、感染型プリオン蛋白質立体構造の鍵となる β シート領域 と重なり、しかも極めて疎水性の高い部分に位置するため、正常プリオン蛋白質分解酵素がアクセスする際及び感染型プリオン蛋白質への変換の際に、何らかの分子シャペロン様分子の関与が示唆される。

さらに、この分子は通常分子シャペロンとは異なり、misfoldされた分子ではなく正常に foldingされた分子を認識するという概念が大きく異なる。我々は、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系を出芽酵母を用いて確立した結果、新しい概念に属するシャペロン様分子を同定し、“Unfoldin”と命名した。次年度は、同様のアッセイ系を用い哺乳動物細胞を解析した結果同定し得た、組み換え PrP を unfoldする活性の本体を解明していく。

プリオン病モデルマウスとヒト・プリオン伝達試験

班 員：毛利資郎（九州大学・大学院医・実験動物）
班 員：三好一郎（東北大学・大学院医・動物実験施設）
研究協力者：松浦裕一（九州大学・大学院医・実験動物）
研究協力者：北本哲之（東北大学・大学院医・病態神経）

〔研究要旨〕

ヒト・プリオン蛋白質遺伝子導入モデルマウスのノックインマウスでは中枢神経以外の脾臓、腸間膜リンパ節、パイエル板の濾胞樹状細胞(FDC)にヒト・プリオンを腹腔内接種後、14日以内に異常なプリオン蛋白質の沈着が認められた。これらのFDCにおける早期検出が真の感染性を反映しているかを調べるために、腹腔内接種後75日のFDCにおける沈着と脳内接種後の発症もしくは脳組織における異常なプリオン蛋白質の沈着を調べ比較した。その結果、CJDの孤発例、遺伝性、硬膜移植後、変異型などFDC陽性と脳内接種後の伝達性は完全に一致した。したがって、FDCの早期沈着は脳内接種によるヒト・プリオンの感染性の有無と同様にプリオンの感染性を判定できることが示された。同時に、感受性の認められないFDC陰性CJDの存在も明らかとなった。

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）

班 員：二瓶 健次（国立成育医療センター・小児神経科）

研究協力者：友田 明美（熊本大学・医・発達小児科）
研究協力者：野村 恵子（熊本大学・医・発達小児科）
研究協力者：白石 晴士（熊本大学・医・発達小児科）
研究協力者：濱田 哲暢（熊本大学・医・臨床薬剤）
研究協力者：細矢 光亮（福島県立医科大学・医・小児科）
研究協力者：沢石 由起夫（秋田大学・医・小児科）
研究協力者：木村 宏（名古屋大学・大学院医・小児科）
研究協力者：森 健治（徳島大学・医・小児科）
研究協力者：東田 好広（徳島大学・医・小児科）
研究協力者：高島 洋（佐賀医科大学・医・内科）
研究協力者：加藤 善一郎（岐阜大学医学部附属病院小児病態科）
研究協力者：福島 愛（国立精神・神経センター武蔵病院小児神経科）
研究協力者：西尾 壽乗（県立宮崎病院小児科）
研究協力者：根津 敦夫（横浜市立大学市民総合医療センター小児科）
研究協力者：飯沼 一字（東北大学・医・小児科）
研究協力者：岡 英次（岡山大学・医・小児神経科）
研究協力者：三池 輝久（熊本大学・医・発達小児科）

【研究要旨】

現在までの亜急性硬化性全脳炎(SSPE)におけるインターフェロン(IFN)とリバビリンの併用療法に関して、臨床改善度や副作用を中心に計9施設10症例に対して臨床調査を行った。その結果、臨床症状スコアによる評価では、改善7例、増悪3例であり、増悪群に比べて改善群の方が低年齢でIFNを連日投与している傾向にあった。治療経過中の有害事象（口唇腫脹、傾眠傾向、眼球結膜充血、発熱、皮膚症状、尿路感染症、全身倦怠感など）が6例に認められた。また多くの症例でribavirin脳室内投与により髄液濃度が有効濃度に達することが示された。しかしながらribavirinの投与量、投与方法に関しては、さらに多施設での症例の蓄積が必要であり、その効果の検証はこれから必要と思われた。また安全域が狭いribavirin併用療法を今後行うにはTherapeutic Drug Monitoring (TDM)を実施し、有効性と安全性の保証に努める必要があると考えられた。

亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) に対する ribavirin 療法の試み

研究協力者：細矢 光亮（福島県立医科大学・医学部・小児科）

【研究要旨】

亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis ; SSPE) に対する有効な治療法の開発を目指して、組織培養において SSPE ウイルスの増殖を抑制する抗ウイルス薬をスクリーニングし、SSPE の動物モデルにおいて薬剤の治療効果を検討した。その結果、核酸誘導体である ribavirin に優れた効果があることが明らかになった。これを基にして、SSPE 患者に対し ribavirin 療法を試みた。経静脈投与では、20mg/kg/回、1日3回投与を繰り返すことにより、血液、髄液中リバビリン濃度はウイルス増殖を50%抑制する濃度に達し、臨床症状の改善や髄液中麻疹抗体価の低下を認めた。しかし、投与を中止したところ症状の再燃をみた。脳室内投与では、1mg/kg/回、1日2~3回投与により、髄液中 ribavirin 濃度はウイルス増殖をほぼ完全に抑制する濃度に達した。再度臨床症状が改善し、

髄液麻疹抗体価は低下した。以上のことから、髄液中 ribavirin 濃度を有効濃度に保つことにより、SSPE に対する治療効果が期待されると思われた。

パプアニューギニアにおける SSPE 多発の背景

研究協力者：高須俊明（日本大学・医学部・内科学神経内科）

〔研究要旨〕

パプアニューギニア国 (Papua New Guinea, PNG) では亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis, SSPE) の 20 歳未満人口百万当たりの年間発生率が 1990 年に 56 であったと報告されていた。PNG 東部高地州 (Eastern Highlands Province, EHP) における 1997 年と 1998 年時点での 20 歳未満人口百万当たりの年間発生は 98 であって、従来のどの報告値よりも著しく高かった。この多発に関連し、①地域における麻疹ワクチン接種の普及が遅く今なお要求水準に達していない、②ワクチン配備段階での力価の低下が重大問題として指摘されている、③SSPE 患者に麻疹罹患後のワクチン受種者が多い、④SSPE 患者および麻疹患者に共に乳児期罹患麻疹が多い事実が挙げられた。麻疹ワクチン接種に関係のない要因が SSPE の発生にどの程度影響しているかを窺うために各国からの SSPE の発生頻度の報告値を分析した。麻疹ワクチン導入前における 20 歳未満小児人口百万当たりの各国の SSPE 発生頻度は、年間 0.6 から 9.4 の範囲にあった。麻疹ワクチン導入後における 20 歳未満小児人口百万当たりの各国の SSPE 発生頻度は、低いものは年間 1 未満であったが高いものはパキスタン、ルーマニア、南インドおよび PNG から報告され 11.6 から 98 の間にあり、PNG の EHP における 98 が最高であった。PNG の EHP における発生頻度が麻疹ワクチン導入前における最高報告値の 10 倍を超えていたことから、麻疹ワクチン接種に関連しない要因が当地における SSPE の発生頻度を 10 倍以上に押し上げたと考えた。

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 —日本との比較

班 員：市山高志（山口大学・医学部・小児科）

〔研究要旨〕

パプアニューギニア東部高地州では亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) が多発し、高須らの調査では日本の約 100 倍の頻度で発生している。そこで急性麻疹時の免疫応答にパプアニューギニアと日本の患児に差異がないか血清中サイトカインの面から検討した。対象はパプアニューギニアの急性麻疹 6 例と日本の急性麻疹 7 例。疾患コントロールとしてインフルエンザ 12 例。正常対照児 17 例。急性期の血清を用いて、soluble IL-2 receptor alpha (sIL2Ra) と interferon-gamma (IFN γ) を ELISA キットを用いて測定した。sIL2Ra はパプアニューギニアの急性麻疹、日本の急性麻疹、インフルエンザ、正常対照それぞれ 1148 ± 833 pg/ml (0-1912)、 3631 ± 983 pg/ml (2439-5241)、 1719 ± 632 pg/ml (1146-3508)、 688 ± 236 pg/ml (307-1071) だった。IFN γ はパプア

ニューギニアの急性麻疹で6例中1例、日本の急性麻疹で7例中7例、インフルエンザで12例中5例で上昇がみられた。sIL2RaはT細胞活性の指標となり、IFNgは抗ウイルス作用を有するサイトカインである。少数例の検討であるが、日本の急性麻疹に比し、パプアニューギニアの急性麻疹では血清中sIL2RaとIFNgが低値だった。今後多数例での検討が必要であるが、パプアニューギニア東部高地州の小児は麻疹ウイルス感染に対する免疫応答が弱く、ウイルスが持続感染しやすい素因が示唆された。

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

班 員：二瓶 健次（国立成育医療センター・神経科）
清水 透子（久留米大・小児科）
山崎 裕子（BD Bioscience, 横浜市大・医学部・免疫学）
藤巻 春香（横浜市大・医学部・免疫学）
南 陸彦（横浜市大・医学部・免疫学）
成相 昭吉（横浜南共済病院・小児科）

【研究要旨】

亜急性全脳炎（SSPE）の病態・進行の評価を目的とし、SSPE患者髄液中の炎症性サイトカインおよびTh1/Th2サイトカインの測定を、サイトカイン特異的に結合する抗体でコーティングされた蛍光強度の異なる6種類のビーズを用いたCytometric Bead Array（CBA）Kit（BD Pharmingen）によりフローサイトメトリーにて行った。その結果、炎症性サイトカインIL-1 β 、IL-8、IL-6およびIFN- γ が上昇している例がみられたが、他のTh1およびTh2サイトカインの上昇はみられなかった。経時的に髄液が採取された1症例において、IL-6とIL-8は、同調して上昇、下降を繰り返していることが観察された。このことは、SSPE病態の進行において免疫応答は、活性化と沈静化を繰り返していることが考えられる。

亜急性硬化性全脳炎における髄液中抗CD9抗体の病的意の検討

班 員：二瓶 健次（国立成育医療センター 神経科）
研究協力者：清水 透子（久留米大学小児科）
松石豊次郎（久留米大学小児科）

【研究要旨】

亜急性硬化性全脳炎（SSPE）は麻疹ウイルスによる遅発性ウイルス感染症であるが、その発症機序は十分に解明されていない。本研究では、ミエリン、神経組織に存在するとされているCD9抗原が傷害されているかを知る目的で、SSPEを含む種々の脱髄性疾患における髄液中のCD9に対する抗体の有無を検索した。その結果、他の脱髄性疾患に比しSSPEにおいて多くの例で、高いCD9抗体が認められた。また、SSPEの進行とも関連していた。これらのことは、本現象がSSPEの障害発症の機序に関連している可能性が示唆された。