

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症に関する調査研究班
分担研究報告書

末梢投与型プリオン病治療予防薬の開発に関する研究

分担研究者：堂浦 克美 東北大学大学院医学系研究科
研究協力者：川崎 ゆり 東北大学大学院医学系研究科
研究協力者：鈴木 伸之 第一製薬株式会社

研究要旨

脳内感染させたプリオン病モデルマウスにおいて末梢投与で予防治療効果があるかどうかを複数のプリオン株で検討し、複数のプリオン株において脳内感染にもかかわらず著明な予防治療効果をもつ化合物があることを明らかにした。

A. 研究目的

これまでのプリオン病の実験的治療研究では、キナクリンやキニーネを用いた経口投与療法は、これらの薬剤の安全域が狭く副作用が頻発するにもかかわらず効果は一過性であることが判っている(文献 1)。一方、ペントサンポリサルフェート脳室内投与療法は、臨床研究が現在進行しているところであり、その有効性についての結論が得られるまでにはまだかなりの時間を要すると考えられる。キナクリン経口投与療法に関する臨床研究に比べて、この治療法では持続注入装置の体内埋め込みやカテーテル脳室内留置のための外科的処置を必要とすることから、臨床研究実施へのハードルが高く、複数の施設で実施されるには至っていない(文献 2)。やはり、通常の薬剤投与方法である経口、静注、経皮、皮下投与で有効な治療薬を開発する必要がある。

これまでに、我々はアミロイド親和性化合物にプリオン病治療効果のあることを報告(文献 3)しているが、これらは静脈内投与により脳移行性があり脳内に沈着した異常プリオン蛋白に結合して治療効果が観察されたものであった。今回、さらにこの方向での研究を進展させ、

脳移行性に優れているものについて複数のプリオン株を脳内感染させたプリオン病モデルマウスで検討し、予防治療効果を明らかにする。

B. 研究方法

アミロイド親和性化合物について、複数の疾患モデルでの予防治療効果を検討した。用いた疾患モデルは 263K 株プリオンを脳内感染させた Tg7 マウス、RML 株プリオンを脳内感染させた Tga20 マウス、22L 株プリオンを脳内感染させた Tga20 マウス、福岡 1 株プリオンを脳内感染させた Tga20 マウスである。治療・予防的効果は、感染から発症までの潜伏期間を指標にした。化合物は脳内感染時より経口等で末梢より投与した。

(倫理面への配慮)

動物実験は東北大学医学系研究科動物実験委員会の許可を受け、東北大学動物実験指針を遵守して行った。

C. 研究結果

検討した化合物の中で、プリオン持続感染細胞を用いた実験で異常型プリオン蛋白の産生をピコグラムのオーダーで阻害した化合物は、

脳内感染マウスを用いた実験では、RML 株感染マウスで顕著な発症遅延効果が観察された。この予防治療効果は投与量に依存しており、高濃度投与群では発症までの期間が無治療対照群に比して 2.5 倍にまで遅延した。RML 株以外のプリオン株を脳内感染させたマウスにおいても、RML 株に対する効果よりは劣るものの有意な発症遅延効果が観察された。しかし、検討したプリオン株の中には 263K 株のように発症遅延効果が明らかではないものもあったが、263K 株感染に用いたマウス種(Tg7)は他のプリオン株に用いたマウス種(Tga20)とは異なっている。

D. 考察

アミロイド親和性化合物にプリオン病治療効果があることは、以前の報告(文献 3)で明らかにしているところである。その報告の中では、*in vivo* 実験で複数のプリオン病モデルマウスを用いて検討しているが、モデルによって治療効果に差が見られた。その治療効果の差は、*in vitro* 実験の結果を考え合わせるとプリオン株に起因することが強く示唆されていたが、実験に用いたマウスの種差の可能性や投与方法(投与時期、回数)に起因する可能性も排除できなかった。今回の実験では、同一のマウス種(Tga20)を用いて 3 種のプリオン株(RML、22L、福岡 1)を検討したが、化合物の投与方法等を統一できた。その結果、プリオン株によって予防治療効果に差が見られることが確認できた。

今後、治療効果について異常プリオン蛋白沈着や神経変性との関連について解析を進めることにより、プリオン株による効果の差を規定する要因について検討を進める予定である。

E. 結論

アミロイド親和性化合物において、脳内感染にもかかわらず複数のプリオン株で著明な予防治療効果をもつ化合物があることを明らかにした。

(参考文献)

- 1) 山田達夫, 坪井義夫, 中島雅士, 藤木富士夫, 山内淳史, 片岡泰文, 堂浦克美:「クロイツフェルト・ヤコブ病患者における抗マリア薬、キナクリン、キニーネ治療の効果と副作用に関する研究」、厚生科学研究費補助金(こころの健康科学研究事業)「即戦力的クロイツフェルト・ヤコブ病治療法の確立に関する研究」(主任研究者 堂浦克美)平成 15 年度総括研究報告書、頁 11-22、2004 年 4 月
- 2) Rainov NG, Whittle IR, Doh-ura K : Treatment options in patients with prion disease—the role of long term cerebroventricular infusion of pentosan polysulphate. In : Prions—Food and Drug Safety. (ed. Kitamoto T) Springer pp.41-66 2005
- 3) Ishikawa K, Doh-ura K, Kudo Y, Nishida N, Murakami-Kubo I, Ando Y, Sawada T, Iwaki T : Amyloid imaging probes are useful for detection of prion plaques and treatment of transmissible spongiform encephalopathies. J Gen Virol. **85** : 1785-90 2004

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawatake S, Nishimura Y, Sakaguchi S, Iwaki T, Doh-ura K : Surface plasmon resonance analysis for the screening of anti-prion compounds. Biol Pharm Bull. (in press).
- 2) Rainov NG, Whittle IR, Doh-ura K : Treatment options in patients with prion disease—the role of long term

- cerebroventricular infusion of pentosan polysulphate. In : Prions-Food and Drug Safety. (ed. Kitamoto T) Springer pp.41-66, 2005
- 3) Todd NV, Morrow J, Doh-ura K, Dealler S, O'Hare S, Farling P, Duddy M, Rainov NG : Cerebroventricular infusion of pentosan polysulphate in human variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J Infect Dis.* **50**(5) : 394-396, 2005
- 4) Tsuboi Y, Baba Y, Doh-ura K, Imamura A, Fujioka S, Yamada T : Diffusion-weighted MRI in familial Creutzfeldt-Jacob disease with the codon 200 mutation in the prion protein gene. *J Neurol Sci.* **232** : 45-49, 2005
- 5) Sasaki K, Doh-Ura K, Wakisaka Y, Tomoda H, Iwaki T : Fatal familial insomnia with an unusual prion protein deposition pattern : an autopsy report with an experimental transmission study. *Neuropathol Appl Neurobiol.* Feb ; **31**(1) : 80-87, 2005
- 6) 逆瀬川裕二, 堂浦克美 : プリオン病の治療法の現状。医学のあゆみ **215**(11) : 901-905, 2005
- 7) 坪井義夫, 山田達夫, 堂浦克美 : プリオン病の治療ーペントサンポリサルフェート脳室内持続投与ー。神経内科 **63**(5) : 441-445, 2005
- 8) 坪井義夫, 山田達夫, 堂浦克美 : プリオン病の治療ー経口キナクリン療法とペントサン硫酸の脳室内持続投与方法の現状。Brain Medical. **17**(3) : 259-264, 2005
2. 学会発表
- 1) 堂浦克美 : プリオン病治療法の開発。第 7 回生命化学研究会シンポジウム, 仙台, 2005 年 1 月 21 日
- 2) 逆瀬川裕二, 渡辺光太, 八谷如美, 堂浦克美, 金子清俊 : リコンビナントプリオン蛋白質を用いた蛋白質 unfolding 因子の探索。2005 年プリオン研究会, 天童, 2005 年 8 月 26, 27 日
- 3) 坪井義夫, 堂浦克美, 山田達夫 : CJD の新しい治療法の試み - ペントサンポリサルフェート脳室内持続投与。2005 年プリオン研究会, 天童, 2005 年 8 月 26, 27 日
- 4) 照屋健太, 堂浦克美 : GPI アンカー型プリオン蛋白質アナログの調製。2005 年プリオン研究会, 天童, 2005 年 8 月 26, 27 日
- 5) Ishikawa K, Kudo Y, Nishida N, Suemoto T, Sawada T, Iwaki T, Doh-ura K : Amyloid imaging probes for detection of prion plaques and treatment of prion diseases. 2005 Japan-America Frontiers of Engineering Symposium, Hitachi Global Storage Technologies, San Jose, CA, November 3-5, 2005
- 6) 逆瀬川裕二, 渡邊光太, 八谷如美, 堂浦克美, 金子清俊 : The ATP-bound form of Hsp90 can unfold recombinant prion protein. 日本分子生物学会第 28 回年会大阪, 2005 年 12 月 7 日-10 日
- H. 知的所有権の出願・登録状況
- 1) 堂浦克美 : プリオン病発症予防剤とそれを含む食品添加剤及び飼料添加剤。特願 2005-51999, 2005 年 2 月 25 日
- 2) 堂浦克美, 岡 周作, 弘田量二, 角田正也 : 哺乳動物組織材料の前処理方法。特願 2005-293011, 2005 年 10 月 5 日

亜急性硬化性全脳炎(SSPE)発症前の麻疹抗体価

分担研究者：二瓶 健次 身体障害者療護施設 横浜らいず
研究協力者：山下 純正 神奈川県立こども医療センター神経科

研究要旨

これまで SSPE が発症する前の抗体価についての報告は見られていない。今回、SSPE 発症前に麻疹抗体が測定されていた 2 例について報告する。症例 1 は生後 10 ヶ月のときに若年性間接リュウマチに罹患し、ステロイド治療を受けていた。1 歳 6 ヶ月時に麻疹に罹患し、6 歳のときに脱力発作にて発症、血清麻疹抗体価が HI で 512 倍、CF 512 倍、髄液で HI が 8 倍、CF が 4 倍であり、SSPE と診断された。2 歳時の HI が 512 倍、CF が 32 倍、2 歳 11 ヶ月の HI が 512 倍、CF が 32 倍、3 歳 11 ヶ月の HI が 512 倍、CF が 64 倍で発症 4 年前から高値を持続していた。症例 2 は 5 歳で SSPE を発症し、10 ヶ月時に麻疹罹患時の麻疹抗体が測定されており、通常反応を示していた。

このことから、麻疹罹患時の麻疹抗体価は正常であるが、SSPE が発症するかなり前から、麻疹抗体価が上昇していることが示された。このことは SSPE の発症の機序を考えるうえで興味ある所見であり、さらに SSPE の臨床症状発現前の診断の可能性が示され、早期診断による早期治療の可能性が考えられた。今後の症例の蓄積が必要である。

A. 研究目的

SSPE が麻疹ウイルスによる遅発性ウイルス感染であるが、血清、髄液麻疹抗体価の測定により、その診断は麻疹抗体価の上昇を示すことによってなされてきた。しかし、これまで SSPE が発症する前の抗体価についての報告は見られておらず、いつから抗体が上昇するのかわからないままであった。SSPE の発症の前いつ頃から、どのように上昇するのかわかりたい情報のひとつであった。それを知るにより発症の機序解明や早期診断の可能性が開かれるものと考えられていた。今回、発症前に麻疹抗体価を測定されていた症例を経験したので報告する。

倫理的配慮は個人のプライバシーの保持に努めた。

B. 研究方法

SSPE と診断され、臨床症状発現前に麻疹抗体価が測定されていた 2 症例について検討する。

C. 研究結果

症例 1

既往歴：妊娠・分娩には異常は認めなかった。発病までの発達歴、既往歴にはとくに問題はなかった。生後 10 ヶ月に若年性関節リュウマチ(全身型)に罹患し、ステロイド治療を行っていた。ステロイド治療中の 1 歳 5 ヶ月時に重症の

麻疹に罹患した。しかし、特に中枢神経系の合併症はなく経過した。これまで、麻疹ワクチンは接種されていない。1歳8ヵ月に転居のために神奈川県立こども医療センター感染免疫科を受診し継続治療されていた。関節リュウマチは臨床的に改善を認め、3歳2ヵ月時にステロイド治療が終了し以後再発なく経過した。

現病歴：それまで、精神、運動発達は正常であったが、6歳時に食事の時に主に脱力発作およびミオクロニー発作がみられることに気づかれ、当院神経科を受診した。神経学的には構音障害・緩徐言語・変換運動障害・小脳症状および尿失禁がみられた。意識は清明であり、錐体路症状も認めなかった。

血清麻疹抗体価はCFで512倍、HIで512倍と高値を示し、髄液中でもCFで4倍、HIで8倍と陽性であったため、SSPEのJabbourのⅡ期と診断した。

臨床経過：inosiplex内服とインターフェロンα2bの髄注を開始し、4ヵ月後にOmmaya Reserverを挿入し脳室内投与に移行した。9歳よりinterferonaに変更し週1回300万単位の脳室内投与を継続した。11歳時にミオクロニー発作が消失。17歳まで自力での車いす移動や会話が可能であるなど比較的良好な経過を示しinterferona投与が奏功したと考えられていた。

しかし、上記治療を継続しているにもかかわらず、17歳6ヵ月以後急激な悪化を来し現在はJabbourのⅣ期で寝たきりの状態で言語理解もできなくなっている。

[発症前血清抗体価の推移]

2歳0ヵ月 CF：32倍・HI：512倍、2歳11ヵ月 CF：32倍・(HI)512倍、3歳11ヵ月 CF：64倍・HI：512倍(経過を図1に示した)。

その他にも血清免疫グロブリンIgAおよびIgMの持続的高値、CD4/CD8比の低値がみられた。

[その他の免疫学的検査]SSPE発症時の血清IgG 1271mg/dl、IgM 224mg/dl、IgA 264mg/dl、CD4 21.0%、CD8 41.4%、CD4/8 0.51。発症前において、2歳3ヵ月 IgM 354mg/dl、CD4/8 0.55。3歳 IgM 260mg/dl、CD4/8 0.62。IgMの高値が続きCD4/8比の逆転が持続した。

症例2

5歳の発症のSSPEで、発症時の麻疹抗体価はHI512倍、CF64倍であった。入院時はJabbourのⅡ期と診断された。発症後、インプリーノシン、インターフェロンの治療を行ったが、かなり急性に症状は進行した。

麻疹の罹患は生後10ヵ月であり、このときの麻疹抗体価が測定されていたが、IgG、IgM抗体ともに正常反応であった。

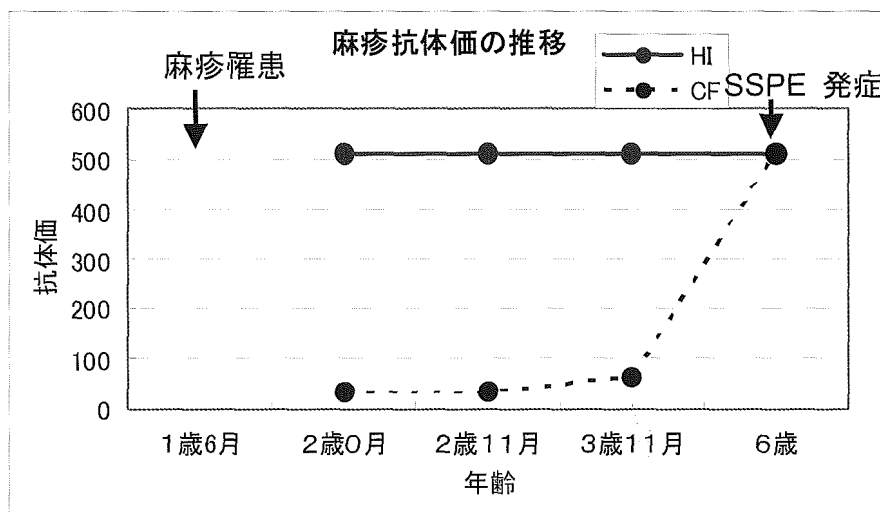


図1 麻疹抗体価の推移

D. 考察

これまで、SSPE の発症前の麻疹抗体価が測定された報告はなく、発症前の抗体価がどのような経過をとるのかはなぞであった。症例 1 は発症 4 年ほど前から麻疹抗体が測定された。通常の場合、麻疹罹患後 CF 値は数ヵ月の経過で徐々に抗体価は減少していき、HI 抗体価も麻疹の暴露により一時的な高値を示すことはあっても、数年の経過で低下していくことが一般的である。本症例では、麻疹罹患時の抗体価は不明であるが、7 ヶ月後(SSPE の臨床症状発現の発症 4 年前)の HI 抗体価は 512 倍でその後も発症まで同じ高値を維持していた。麻疹罹患後いったん低下し、再度 512 倍に上昇したのか、そのまま維持したのかは不明であるが、おそらく罹患後そのまま上昇をしたものと考えられる。血清 CF 値は当初、64 倍であったのが漸増傾向にあり、発症時には 512 倍まで上昇している。このことは、この時期にウイルスが活動し始めたのかもしれない。

また発症前において IgM 型の免疫グロブリン高値と CD4/8 比の逆転が持続し、麻疹ウイルス持続感染細胞に対する細胞障害性 Tcell の相対的活性化が観察されていた。

これまで、SSPE が発症した時に麻疹抗体が測定され診断されていたが、発症前の抗体価については知られていなかった。今回のこれららの所見は興味ある所見であり、①発症かなり前から麻疹抗体が上昇しており、持続していること、②発症前に麻疹抗体価の上昇を証明することにより、臨床症状発現まえに診断がされる可能性があること、③早期診断により、早期治療の可能性があること、などが示唆された。症例 2 においては、麻疹罹患時の麻疹抗体の価は正常であることから、麻疹罹患時の抗体測定では診断を疑うことはできず、どこかの時点の測定で、上昇をみることにより、SSPE を疑うことができる。

ただし、麻疹抗体の上昇をみても、再感染によるブースター効果による上昇の可能性もあるので、その鑑別は必ずしも容易ではない。

SSPE の発症が、1 歳未満の麻疹罹患によることが多いことが知られている。われわれのこれまでの 109 例の SSPE の検討で、約 36% が 1 歳未満の麻疹による発症であった。また、麻疹罹患した例の約 60,000 人に一人が SSPE を発症するといわれているが、現在本邦での、麻疹罹患年齢は 1 歳未満が約 15% であるので、1 歳未満の麻疹罹患の約 9,000 人に一人が SSPE になる可能性があるということになる。

したがって、1 歳未満に麻疹に罹患した場合に機会があれば、麻疹抗体をチェックすることは発症の可能性のある例を見出すことの意義があるかもしれない。しかし、発症前に診断をすることは、診断をされても現在の治療法がすべての例に有用であるというわけではないこと、抗体が高くても必ずしも SSPE を発症するとは限らないことなどから、実際に施行するには慎重でなくてはならない。

E. 結論

SSPE 発症のかなり以前より麻疹ウイルスによる持続感染の所見がみられた。麻疹抗体 HI は高値を持続し、CF は次第に上昇する傾向が見られた。発症前診断の可能性が示唆された。症例の蓄積により、SSPE 発症に関わる要因を今後検討していく必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 二瓶健次：亜急性硬化性全脳炎(SSPE)の最新の治療、脳と発達、(印刷中)
- 2) 長沢哲朗, 阿部裕一, 岡 明, 本田真美, 二瓶健次：髄腔内持続パクロフェン投与した小児例：下肢の硬直に対する効果。脳と発達, **37** : 164-5, 2005

2. 学会発表

- 1) 二瓶健次：亜急性硬化性全脳炎(SSPE)の現状について。第47回日本小児神経学会、イブニングトーク、2005年5月、福岡
- 2) 二瓶健次：亜急性硬化性全脳炎(SSPE)の最新の治療、第47回日本小児神経学会、シンポジウム、2005年5月、福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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症に関する調査研究班
分担研究報告書

SSPE の発病リスクとしての乳児期麻疹罹患に関する研究

研究協力者：高須 俊明 長岡西病院神経内科
研究協力者：中村 好一 自治医大公衆衛生
共同研究者：三木 健司 日本大学神経内科
共同研究者：東郷 将希 日本大学神経内科
共同研究者：水谷 智彦 日本大学神経内科
共同研究者：田村 正人 長岡西病院病院長、神経内科
共同研究者：田宮 崇 長岡西病院精神科

研究要旨

乳児期麻疹罹患が SSPE の発病リスクとなることは、これまでに行なわれた症例-対照研究のいくつかによって明らかになっている。ただしオッズ比の値は報告によってかなり大きく異なっている。パプアニューギニア国東部高地で行なった研究ではオッズ比が非常に高い(当班平成 16 年度研究報告書)。交絡因子の影響を検討中であるが、これまでに得られた結果(とくに 2 歳未満麻疹罹患のオッズ比に対する検討結果)を報告する。

A. 研究目的

発病リスクを明らかにすることは疾病発生の予防対策上重要である。乳児期麻疹罹患が SSPE (Subacute sclerosing panencephalitis、亜急性硬化性全脳炎) の発病リスクとなることは、これまでに行なわれた症例-対照研究のいくつか(参考文献 1-3、5)によって明らかになっている。ただしオッズ比の値は報告によってかなり大きく異なっている。パプアニューギニア国東部高地で行なったわれわれの研究ではオッズ比が非常に高い(論文 2)。交絡因子の影響を検討中であるが、これまでに得られた結果(とくに 2 歳未満麻疹罹患のオッズ比に対する検討結果)を報告する。

B. 研究方法

1) SSPE 症例：1997 年から 2000 年にパプア

ニューギニア国東部高地州 Goroka Base Hospital で診断した東部高地州出身の 46 症例。
2) 対照：2001 年に東部高地州の各地域を訪問して集めた非 SSPE 小児 88 例。
3) マッチング：性、生年月、出身地域(District) を症例と対照で一致させた。12 ヶ月未満のくい違いは容認した。
4) 調査項目：□初回、第 2 回、第 3 回麻疹ワクチン接種月齢と接種年月日、□麻疹罹患月齢と罹患年月日。
5) 要因：110 個の要因を設定し、各症例、各対照例について要因の有・無・不明の度数を数えた。
6) 相対危険度：症例群と対照群における各要因の〈有〉と、〈無または不明〉の組度数からオッズ比を算出して用いた。分母がゼロとなる場合、組度数に 0.5 を加えて分母を

0より大な正数に変えた。

- 7) 単変量解析:カイ自乗法、Miettinen の検定、および Fisher 直接確率計算法(組度数 5 以下の場合)を併用した。相対危険度の 95%信頼区間は Miettinen の検定に基づいて算出した。
- 8) 2変量解析:Mantel-Haenzel法で行なった。要因は〈有〉と、〈無または不明〉に、交絡因子は〈有〉、〈無〉、〈不明〉に分けた。
- 9) 倫理面の問題はない。症例は通常の診療結果を後ろ向き研究資料として利用した。対照例は患者の保護者から直接問診して得た回答を研究資料とした。個人情報伏せている。

C. 研究結果

1) 単変量解析の結果(表 1)

有意差のあった要因は 18 個であった(表 1)。1 歳未満麻疹罹患(Age at measles below 1 year of age, AM<1y)はオッズ比 17.11、 $p < 0.05$ 、2 歳未満罹患麻疹(Age at measles below 2 years of age, AM<2y)はオッズ比 66.00、 $p < 0.001$ であった。なお 1-2 歳麻疹罹患(AM1-2y)はオッズ比 10.00、 $p > 0.05$ であった。

〈有〉と〈無または不明〉による単変量解析は本年度をもって終了した。

2) 2変量解析の結果(表 2)

単変量解析で有意だった 18 要因中 AM<2y とその裏返しである AMNot<2y(2 歳以上麻疹罹患)を除く 16 要因のうち、2 変量解析で、AM<2y の有意性を損なう交絡因子となったものはなかった。

各交絡因子の影響を除外した後の AM<2y の調整オッズ比は 19.70 以上であった。

単変量解析で有意だった他の要因(AM<2y 以外の 16 要因)についての交絡因子調整は来年度にかけて続行する予定である。

D. 考察

今回調べた限り、AM<2y は独立した

SSPE リスクであると考えられた。AM<1y (乳児期麻疹罹患)も単変量解析で有意であったが、AM<2yの方がより有意性が高くオッズ比も大であった。パプアニューギニア国東部高地における SSPE 多発(20 歳未満人口百万当たり年間発生が 98、日本の約百倍。論文 1)の最大のリスクは 2 歳未満罹患麻疹と考えられる。

これまでの世界各地からの SSPE 症例-対照研究 5 報告を比べると、単変量解析での AM<1y のオッズ比は 1.77~27.79、AM<2y のオッズ比は 2.40~66.00、と報告によって大きく異なり、本報告の値と 1973 年におけるアメリカ合衆国からの Detels et al.の報告値が飛び抜けて高い(表 3)。AM<2y の「調整オッズ比は本報告では 15 要因に対して 19.70~220.00 であったが、交絡因子の調整をしたのは本報告のみであるため、他報告との比較はできない。

今後、単変量解析を〈無〉と〈有または不明〉、〈不明〉と〈有または無〉、〈有〉と〈無〉に分けて行なうことが考えられる。主に 2 変量解析を進めるが、AM<1y、AM<2y については、① Mantel-Haenzel 法における要因を〈有〉、〈無〉に分けること(〈有〉、〈無または不明〉に分けるのではなく)、②文書記載のある情報のみに基づいても行なうこと、③麻疹罹患歴を有、無または不明に分けても行なうこと(“麻疹歴なし”の情報は不確実と考える)、④ Mantel-Haenzel 法で〈不明〉(要因の有無の不明)の交絡因子調整相対危険度を出すこと、などを予定している。

なお、パプアニューギニアの SSPE の発症リスク全体像を明らかにするため、他の要因(AM<2y 以外)についても、交絡因子の影響を検討する。

また、多変量解析の可能性を探る。

Table 1 Selected 18 factors showing statistical significance in monovariate analysis.

Factor No.	Name	Relative risk	Statistical analysis				Fisher exact probability	
			Chi square test	Significance	Miettinen's method	Upper limit of relative risk	Lower limit of relative risk	Bilateral examination
4	HadM	3.73	7.99	**@	2.82	**	8.72	1.6
5	HadNoM	0.15	22.94	***	-4.77		0.31	0.07
6	1Vac	0.19	11.87	***	-3.43		0.46	0.08
13	1Vac&HadNoM	0.15	23.12	***	-4.79		0.31	0.07
22	3Unvac&HadM	11.94	11.75	***	3.42	**@	43.93	3.25
24	1VacMinus1VAM	0.20	16.22	***	-4.01		0.42	0.09
27	1Unvac&HadMPlus1VAM	26.40	9.16	**@	3.02	**	16920	4.12
28	AM<1y	17.11	4.42	*	2.06	*	158.37	1.85
29	AM<2y	66.00	11.97	***	3.39	**@	578.91	7.52
31	AMNot<2y	0.02	14.54	***	-3.75		0.12	0
50	DMA92	0.00	10.63	**@	-3.20		0	0
52	D1VD92	4.48	5.59	*@	2.35	*@	13.47	1.49
60	1V>8wBM	0.01	11.56	***	-3.32		0.11	0
68	1VBM	0.02	8.98	**@	-2.93		0.21	0
70	1V>4wBM	0.01	11.56	***	-3.32		0.11	0
71	1VNot>4wBM	20.00	4.59	*	2.09	*	197.9	2.02
73	1VNot<4wB/AM	0.06	5.09	*@	-2.20		0.48	0.01
75	1VNot>4wAM	0.06	5.09	*@	-2.20		0.48	0.01

(***, p<0.001. **@ and **, p0.01. *@ and *, p<0.05. @, p0.1.)

NoM (=no measles) was supposed to be a distinct entity. For statistical analysis the number of subjects was divided into Factor present/(absent or unknown).

HadM, had measles. HadNoM, had no measles. 1Vac, received 1st vaccination. 1Vac&HadNoM, received 1st vaccination and had no measles. 3Unvac&HadM, did not receive 3rd vaccination and had measles. 1VacMinus1VAM, received 1st vaccination except those who received 1st vaccination after having measles. 1Unvac&HadM Plus1VAM, did not receive 1st vaccination and had measles together with received 1st vaccination after having measles. AM<1y, age at measles below 1 year of age AM<2y, age at measles below 2 years of age. AMNot<2y, age at measles not below 2 years of age. DMA92, date of measles after 1992. D1VD92, date of 1st vaccination during 1992. 1V>8wBM, received 1st vaccination more than 8 weeks before having measles. 1VBM, received 1st vaccination before having measles. 1VNot>4wBM, received 1st vaccination not less than 4 weeks before having measles. 1VNot<4wB/AM, received 1st vaccination not less than 4 weeks before or after having measles. 1VNot>4wAM, received 1st vaccination not more than 4 weeks after having measles.

Table 2 Confounding effect on Factor AM<2y (=Age at measles below 2 years of age) by 17 other factors (See Table 1) in the Mantel-Haenzel's method.

Confounding factor		Crude odds ratio	Adjusted odds ratio	Upper limit of adjusted odds ratio	Lower limit of adjusted odds ratio	Adjusted X	Significance level
No.	Name						
1	HadM	63.89	29.33	2.02E+02	4.26E+00	3.43	**@
5	HadNoM	59.80	30.33	2.22E+02	4.15E+00	3.36	**@
6	1Vac	220.00	220.00	3.05E+03	1.59E+01	4.02	**@
13	1Vac&HadNoM	240.00	220.00	3.05E+03	1.59E+01	4.02	**@
22	3Unvac&HadM	88.00	80.00	2.16E+03	2.96E+00	2.61	**
24	1VacMinus1VAM	220.00	49.79	4.17E+02	5.94E+00	3.6	**@
27	1Unvac&HadMPplus1VAM	240.00	29.27	2.84E+00	3.01E+00	2.91	**
28	AM<1y	66.00	33.00	4.60E+02	2.41E+00	2.62	**
29	AM<2y	66.00	0.00	0.00E+00	0.00E+00	0.37	ns
31	AMNot<2y	66.00	0.00	0.00E+00	0.00E+00	-0.5	ns
50	DMA92	66.00	24.00	3.60E+02	1.60E+00	2.3	**
52	D1VD92	220.00	30.75	2.71E+02	3.49E+00	3.08	**
60	1V>8wBM	146.67	43.87	7.63+02	2.52+00	2.59	**
68	1VBM	220.00	29.27	2.84E+02	3.01E+00	2.91	**
70	1V>4wBM	220.00	19.70	2.41E+02	1.61E+00	2.33	*@
71	1Vnot>4wBM	220.00	19.70	2.41E+02	1.61E+00	2.33	*@
73	1VNot<4wB/AM	146.67	181.33	3.90E+03	8.44E+00	3.32	**@
75	1VNot>4wAM	146.67	181.33	3.90E+03	8.44E+00	3.32	**@

(**@ and **, P<0.01. *@ and *, P,0.05. ns, not significant.)

NoM (=no measles) was supposed to be a distinct entity. For statistical analysis the number of subjects was divided into Factor present/(absent or unknown), and also into Confounding factor present/absent/unknown.

表3 SSPE の症例-対照研究 5 報告における
AM<1y のオッズ比、AM<2y のオッズ比

報告者	地域	AM<1yのオッズ比	AM2yのオッズ比
Detels et al. (1973)	アメリカ合衆国	27.77	未報告
Halsey et al. (1980)	アメリカ合衆国	1.77	3.55
近藤ほか (1980)	日本	8.96	5.96
近藤ほか (1995)	パキスタン	1.85	2.40
高須ほか (本報告)	パプアニューギニア	17.11	66.00

E. 結論

パプアニューギニア国東部高地州における2歳未満罹患麻疹は、独立した強力なSSPEリスクと考えられる。

参考文献：

- 1) Detels R, Brody JA, McNew J, Edgar AH : Further epidemiological studies of subacute sclerosing panencephalitis. *Lancet*. **2** : 1-14, 1973
- 2) Halsey NA, Modlin JF, Jabbour JT, Dubey L Eddins DL, Ludwig DD : Risk factors in subacute sclerosing panencephalitis : a case-control study. *Am J Epidemiol*. **111** : 415-424, 1980
- 3) Kondo K, Takasu T, Akhtar Ahmed : *Neuroepidemiology*. **7** : 66-80, 1988
- 4) 近藤喜代太郎：亜急性硬化性全脳炎. *総合臨床*. **39** : 574-578, 1990
- 5) 近藤喜代太郎：亜急性硬化性全脳炎 3)疫学. *スローウイルス感染とプリオン*, 山内一也・立石潤監修, 近代出版, 1995, pp31-45

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takasu T, Mgone JM, Mgone CS, Miki K, Komase K, Namae H, Saito Y, Kokubun Y, Nishimura T, Kawanishi R, Mizutani T, Marukus TJ, Kono J, Asuo PG, Alpers MP : A continuing high incidence of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in the Eastern Highlands of Papua New Guinea. *Epidemiol Infect*. **131** : 887-898, 2003
- 2) 高須俊明, 中村好一, 三木健司: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. 厚生労働省科学研究費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(主任研究者 水澤英洋), 2005, p218-220

2. 学会発表

- 1) Takasu T. A continuing high incidence of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in the Eastern Highlands of Papua New Guinea. *World Federation of Neurology's the World Congress of Neurology*, November 9, 2005, Sydney

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

亜急性硬化性全脳炎の脳血管関門機能に関する研究

分担研究者：市山 高志 山口大学医学部附属病院小児科

研究要旨

目的：亜急性硬化性全脳炎(subacute sclerosing panencephalitis：SSPE)の炎症病態に対する脳血管関門機能の関与を血清 matrix metalloproteinase-9(MMP-9)および tissue inhibitors of metalloproteinases 1(TIMP-1)の面から解析した。

方法：SSPE 多発地域である Papua New Guinea(PNG)の SSPE 患者 24 例および日本での SSPE 患者 9 例の血清 MMP-9 および TIMP-1 を ELISA 法で測定し、臨床病期との関連を検討した。

結果：血清 MMP-9 値は PNG 群($120.1 \pm 76.1 \text{ ng/ml}$)、日本群($164.4 \pm 68.9 \text{ ng/ml}$)とも正常コントロール群($81.0 \pm 54.9 \text{ ng/ml}$)に比し、有意に高値だった($p=0.0450$ 、 $p=0.0023$)。血清 TIMP-1 値は PNG 群($120.1 \pm 61.7 \text{ ng/ml}$)、日本群($93.9 \pm 23.2 \text{ ng/ml}$)とも正常コントロール群($146.0 \pm 85.4 \text{ ng/ml}$)と有意差を認めなかった。MMP-9/TIMP-1 比は PNG 群(1.31 ± 1.01)、日本群(1.83 ± 0.90)とも正常コントロール群(0.75 ± 0.61)に比し、有意に高値だった($p=0.0345$ 、 $p=0.0009$)。また血清 MMP-9 と MMP-9/TIMP-1 は Jabbour 分類Ⅱ期($n=18$)に比し、Ⅲ期($n=13$)で有意に高値だった(MMP-9, $p=0.0030$; MMP-9/TIMP-1, $p=0.0412$)。

【結論】SSPE の炎症病態過程において MMP-9、TIMP-1 の関与が示唆された。

A. 研究目的

亜急性硬化性全脳炎(subacute sclerosing panencephalitis：SSPE)の炎症病態に対する脳血管関門機能の関与を血清 matrix metalloproteinase-9(MMP-9)および tissue inhibitors of metalloproteinases 1(TIMP-1)の面から解析した。

B. 研究方法

対象は SSPE 33 例。Papua New Guinea(PNG)症例 24 例、日本症例 9 例。正常コントロール 33 例。方法は保存凍結血清を用いて ELISA キットにて MMP-9、TIMP-1 値を測定し、Mann-Whitney 検定で解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は保存血清を用いた実験であり、個人名等の個人情報は保護され、公表はされないことより倫理面への影響は皆無である。

C. 研究結果

血清 MMP-9 値は PNG 群($120.1 \pm 76.1 \text{ ng/ml}$)、日本群($164.4 \pm 68.9 \text{ ng/ml}$)とも正常コントロール群($81.0 \pm 54.9 \text{ ng/ml}$)に比し、有意に高値だった($p=0.0450$ 、 $p=0.0023$) (図 1)。血清 TIMP-1 値は PNG 群($120.1 \pm 61.7 \text{ ng/ml}$)、日本群($93.9 \pm 23.2 \text{ ng/ml}$)とも正常コントロール群($146.0 \pm 85.4 \text{ ng/ml}$)と有意差を認めなかった。MMP-9/TIMP-1 比は PNG 群(1.31 ± 1.01)、

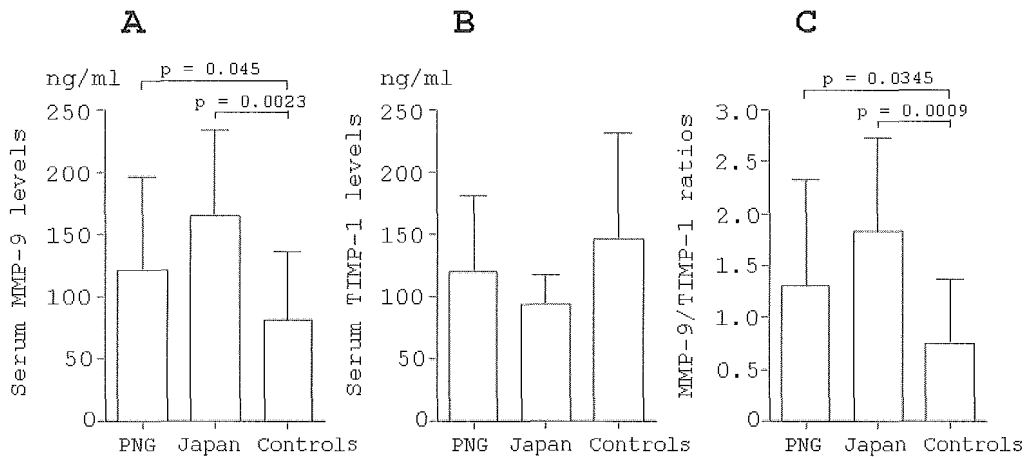


図1 PNG および日本 SSPE 患者の血清中 MMP-9 値(A)、TIMP-1 値(B)、MMP-9/TIMP-1 比(C)

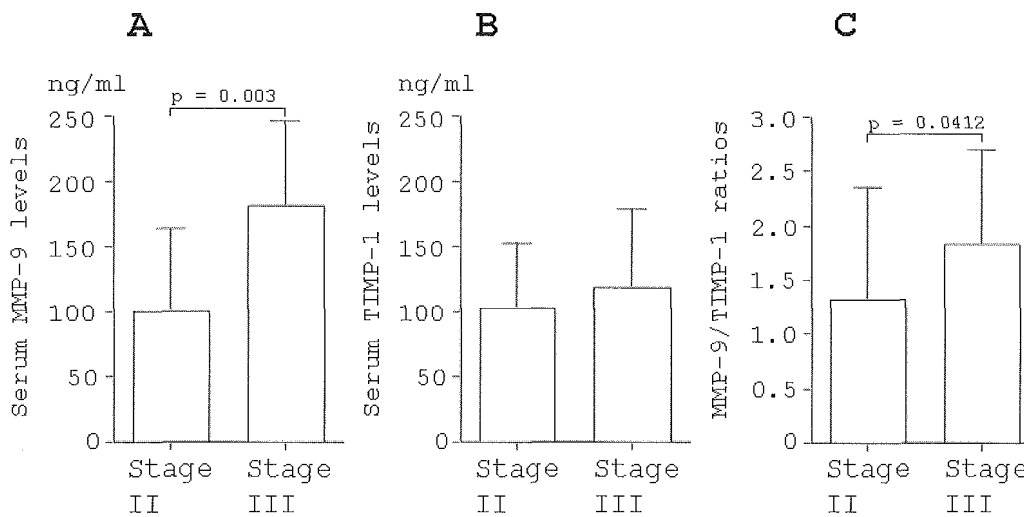


図2 SSPE 患者の Jabbour 病期別血清中 MMP-9 値(A)、TIMP-1 値(B)、MMP-9/TIMP-1 比(C)

日本群(1.83±0.90)とも正常コントロール群(0.75±0.61)に比し、有意に高値だった(p=0.0345、p=0.0009)。また血清 MMP-9 と MMP-9/TIMP-1 は Jabbour 分類 II 期(n=18)に比し、III 期(n=13)で有意に高値だった(MMP-9, p=0.0030 ; MMP-9/TIMP-1, p=0.0412)(図 2)。

D. 考察

MMP-9 は脳の血管基底膜の主要構成成分であるコラーゲン IV を分解する。一方、TIMP-1

は MMP-9 活性を阻害する。従って脳血管関門に対し、MMP-9 は攻撃因子、TIMP-1 は防御因子である。SSPE において MMP-9 上昇、TIMP-1 正常、MMP-9/TIMP-1 比上昇は脳血管関門機能の低下を示唆した。この傾向は病期の進行に従って顕著だった。SSPE の脳病理所見では、血管周囲を中心に T リンパ球、B リンパ球等の末梢血中に存在する免疫担当細胞が認められる。脳血管関門機能の低下は末梢血中に存在する免疫担当細胞が脳内に侵入しやすい条件となる。SSPE では MMP-9 と TIMP-1

のアンバランスが炎症病態形成に補助的に関与することが示唆された。

E. 結論

SSPE の炎症病態過程において MMP-9、TIMP-1 の関与が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ichiyama T, Ueno Y, Hasegawa M, Ishikawa Y, Matsubara T, Furukawa S : Intravenous immunoglobulin does not increase Fc γ RIIB expression in monocytes/macrophages during acute Kawasaki disease. *Rheumatology*. **44** : 314-317, 2005
- 2) Ichiyama T, Maeba S, Suenaga N, Saito K, Matsubara T, Furukawa S : Analysis of cytokine levels in cerebrospinal fluid in mumps meningitis : comparison with echovirus type 30 meningitis. *Cytokine*. **30** : 243-247, 2005
- 3) Maeba S, Ichiyama T, Ueno Y, Makata H, Matsubara T, Furukawa S : Montelukast inhibits NF- κ B activation and proinflammatory molecules. *Ann Allergy Asthma Immunol*. **94** : 670-674, 2005
- 4) Matsubara T, Ichiyama T, Furukawa S : Immunological profile of peripheral blood lymphocytes and monocytes/macrophages in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol*. **141** : 381-387, 2005
- 5) Ozawa H, Toba M, Nakamoto M, Noma S, Ichiyama T, Takahashi H : Increased cytokine levels in a cerebral mycotic aneurysm in a child with Down's syndrome. *Brain Dev*. **27** : 434-436, 2005
- 6) Ichiyama T, Hasegawa M, Ueno Y, Makata H, Matsubara T, Furukawa S :

Cysteinyl leukotrienes induce monocyte chemoattractant protein 1 in human monocytes/macrophages. *Clin Exp Allergy*. **35** : 1214-1219, 2005

- 7) Hirai R, Ayabe M, Shoji H, Kaji M, Ichiyama T, Sakai K : Herpes simplex encephalitis presenting with bilateral hippocampal lesions on magnetic resonance imaging, simultaneously complicated by small cell lung carcinoma. *Intern Med*. **44** : 1006-1008, 2005
- 8) Ichiyama T, Morishima T, Suenaga N, Kajimoto M, Matsubara T, Furukawa S : Analysis of serum soluble CD40 ligand in patients with influenza virus-associated encephalopathy. *J Neurol Sci*. **239** : 53-57, 2005
- 9) Sato R, Ayabe M, Shoji H, Ichiyama T, Saito Y, Hondo R, Eizuru Y : Herpes simplex virus type 2 recurrent meningitis (Mollaret's meningitis) : a consideration for the recurrent pathogenesis. *J Infect*. **51** : e217-e220, 2005
- 10) Matsufuji H, Ichiyama T, Isumi H, Furukawa S : Low-dose carbamazepine therapy for benign infantile convulsions. *Brain Dev*. **27** : 554-557, 2005
- 11) Imaizumi T, Nishizaka S, Ayabe M, Shoji H, Ichiyama T, Sugita Y : Probable chronic viral encephalitis with microglial nodules in the entire brain : a case report with necropsy. *Med Sci Monit*. **11** : CS23-26, 2005
- 12) Ichiyama T, Kajimoto M, Suenaga N, Maeba S, Matsubara T, Furukawa S. Serum levels of matrix metalloproteinase-9 and its tissue inhibitor (TIMP-1) in acute disseminated encephalomyelitis. *J Neuroimmunol*. (in press).

- 13) Ichiyama T, Siba P, Suarkia D, Reeder J, Takasu T, Miki K, Maeba S, Furukawa S. Analysis of serum and cerebrospinal fluid cytokine levels in subacute sclerosing panencephalitis in Papua New Guinea. Cytokine. (in press).
2. 学会発表
- 1) Ichiyama T, Hasegawa M, Ueno Y, Kaneko M, Matsubara T, Furukawa S. Intravenous immunoglobulin inhibits nuclear factor- κ B activation and affects Fc γ receptor expression in monocytes/macrophages. The 8th International Kawasaki Disease Symposium. San Diego. 2005.2.17-20
 - 2) 市山高志, 石川雄一, 堀田紀子, 鮎川浩志, 松原知代, 古川 漸 : 末梢血単球/マクロファージの inhibitory receptor Fc γ RIIB 発現に対する免疫グロブリン療法の影響—川崎病と ITP—. 第 8 回中国地区小児免疫薬物療法研究会. 広島. 2005.3.5
 - 3) 市山高志, 伊住浩史, 松藤博紀, 末永尚子, 松重武志, 古川 漸 : インフルエンザ脳症の型別サイトカイン解析. 第 108 回日本小児科学会学術集会. 東京. 2005.4.22-24
 - 4) 市山高志, 西河美希, 綿野友美, 末永尚子, 松藤博紀, 松原知代, 古川 漸 : ムンプス髄膜炎とエコーウイルス 30 型髄膜炎の髄液中サイトカインの解析. 第 47 回日本小児神経学会. 熊本. 2005.5.19-21
 - 5) 市山高志 : シンポジウム. ウイルス性発疹症に伴う急性脳炎・脳症. 第 29 回日本小児皮膚科学会. 宇部. 2005.7.2-3
 - 6) 市山高志, 金子美保, 松原知代, 古川 漸 : NF- κ B 活性化および CD16(Fc γ RIIB) 発現抑制に対する免疫グロブリン製剤とステロイド薬の比較. 第 25 回日本川崎病研究会. 東京. 2005.10.14-15
 - 7) 市山高志, 末永尚子, 梶本まどか, 松原知代, 古川 漸 : インフルエンザ脳症における血清 soluble CD40 ligand 値の臨床的意義. 第 10 回日本神経感染症学会. 東京. 2005.10.20-21
 - 8) 市山高志, 末永尚子, 梶本まどか, 松原知代, 古川 漸 : インフルエンザ脳症における血清 soluble CD40 ligand 値の臨床的意義. 第 37 回日本小児感染症学会. 三重. 2005.11.11-12
 - 9) 市山高志, 上野佳子, 内 龍太郎, 長谷川真成, 松原知代, 古川 漸 : 免疫グロブリン製剤とステロイド薬の抗炎症作用の比較検討—*in vitro*—. 第 9 回中国地区小児免疫薬物療法研究会. 広島. 2006.3.4
- H. 知的所有権の取得状況
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

SSPE における dsRNA 認識関連分子の遺伝子多型解析

研究協力者：楠原 浩一 九州大学・大学院医・成長発達医学
研究協力者：武本 環美 九州大学・大学院医・成長発達医学
研究協力者：石崎 義人 九州大学・大学院医・成長発達医学
研究協力者：吉良龍太郎 九州大学・大学院医・成長発達医学
研究協力者：鳥巢 浩幸 九州大学・大学院医・成長発達医学
研究協力者：原 寿郎 九州大学・大学院医・成長発達医学

研究要旨

自然免疫における dsRNA の認識分子である toll-like receptor 3 (TLR3) および近年同定された RIG-I、RIG-I のファミリー分子である MDA5、LGP2 と SSPE 発症との関連を一塩基多型 (SNP) を用いて解析した。このうち、TLR3 遺伝子の L412F 多型において、F アリルの頻度が有意に SSPE 群で高かった ($P=0.028$)。TLR3 遺伝子の他の SNP (-7C/A, IVS3+71C/A, c.1377C/T) は単独の解析では SSPE との関連は認めなかったが、L412F と c.1377C/T は完全な連鎖不平衡にあり ($D'=1$)、両 SNP によるハプロタイプの頻度でも有意差 ($P=0.028$) を認めた。RIG-I、MDA5、LGP2 については SSPE との関連を認めなかった。L412F は、TLR3 の細胞外ドメイン内のリガンド結合モチーフである Leucine rich repeat を構成する L の 1 つを置換する。したがって dsRNA との結合に際し機能に変化を与え、SSPE の疾患感受性に関与する可能性が示唆された。

A. 研究目的

SSPE 発症の宿主側要因を解明するために、自然免疫における dsRNA の認識分子である toll-like receptor 3 (TLR3) および近年同定された retinoic acid-inducible gene I (RIG-I)、RIG-I のファミリー分子である melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5)、LGP2 と SSPE 発症との関連を一塩基多型 (SNP) を用いて解析した。

B. 研究方法

それぞれの遺伝子について International

HapMap Consortium の情報を参考に検出力の高い SNP を選択し、SSPE 患者 40 名、血縁関係のない正常対照 84 名について TaqMan® SNP Genotyping Assay または RFLP を用いて遺伝子型を決定し、カイ二乗検定により関連解析を行った。特定の SNP と SSPE との間に関連が認められた場合は近傍の SNP も解析した。(倫理面への配慮)

本研究における遺伝子解析は患者あるいは保護者の文書による同意を得て行い、また、九州大学遺伝子解析倫理委員会の承認を受けている。

C. 研究結果

RIG-I, MDA5, LGP2 では選択した SNP と SSPE との間に有意な関連を認めなかった(表 1)。TLR3 の 3 つの SNP の中では、c.1234C/T すなわち L412F 多型において SSPE 群と正常対象の多型頻度に有意差を認めた。すなわち、T(アミノ酸では F)アレルが、SSPE 群で有意に高頻度であった($P=0.028$, 表 1)。次に、L412F の近傍にある c.1377C/T について RFLP 法により

遺伝子型を決定し、関連解析を行ったが、差は認めなかった(表 1)。L412F の近傍の SNP は以前の日本人を対象とした研究で連鎖していることが報告されているが、今回の解析でも L412F と他の 3 つの SNP は連鎖不平衡にあり、特に L412F と c.1377C/T は D 値 1 で完全に連鎖していた(表 2)。この二つの多型によるハプロタイプ解析を行ったところ、SSPE 群と正常対照群の間に有意差を認めた(表 3)。

表 1 SSPE 群と正常対照群における各多型の allele 頻度

Gene	SNP	Allele	Controls (%)	SSPE (%)	P value
<i>RIGI</i>	rs277729	T	48 (28.6)	30 (37.5)	0.16
		G	120 (71.4)	50 (62.5)	
	rs9695310	C	118 (70.2)	54 (67.5)	0.66
		G	50 (29.8)	26 (32.5)	
<i>LGP2</i>	rs2074158	T	129 (76.8)	64 (80.0)	0.57
		C	39 (23.2)	16 (20.0)	
<i>MDA5</i>	rs4664463	T	137 (81.5)	70 (87.5)	0.24
		C	31 (18.5)	10 (12.5)	
<i>TLR3</i>	-7C/A	C	130 (77.4)	60 (75.0)	0.68
		A	38 (22.6)	20 (25.0)	
	IVS3+71C/A	C	132 (78.6)	61 (76.3)	0.68
		A	36 (21.4)	19 (23.8)	
c. 1243C/T (L412F)	C (L)	122 (72.6)	47 (58.8)	0.03	
	T (F)	46 (27.4)	33 (41.3)		
c. 1377C/T	C	107 (63.7)	53 (66.3)	0.69	
	T	61(36.3)	27 (33.8)		

表 2 L412F と他の SNPs の連鎖不平衡解析(D'値)

	IVS3+71C/A	L412F	c.1377C/T
-7C/A	0.83	0.77	0.84
IVS3+71C/A		0.88	0.90
L412F			1.00

表 3 L412F と c.1377C/T による haplotype の推定頻度

Haplotype	Controls (%)	SSPE (%)	P value
L/C	61 (36.3)	20 (25.0)	0.07
L/T	61 (36.3)	27 (33.8)	0.69
F/C	46 (27.4)	33 (41.3)	0.03

D. 考察

今回の研究により、TLR3 の L412F 多型が SSPE の発症と関連していることが明らかになった。

TLR3 や RIG-I などの dsRNA 認識分子は、ウイルス感染を細胞内で検知することによって I 型インターフェロンの産生を誘導し、ウイルス感染に対する初期自然免疫において重要な役割を果たしている。末梢血においては、麻疹ウイルス野性株に対する初期免疫の発動には RIG-I が主に働いているとされている。一方、神経系の細胞では、RIG-I はほとんど発現していないのに対して、TLR3 は発現がみられ、特に脳血液関門を構成するアストロサイトでは強発現している [Jack et al. *J Immunol* 2005]。したがって、中枢神経系麻疹ウイルス感染に対する自然免疫発動には RIG-I よりも TLR3 が関与していると考えられる。また、TLR3 は中枢神経感染症の pathogenesis にも関与しており、麻疹ウイルスと同じ RNA ウイルスであるウエストナイルウイルスでは、TLR3 を介した炎症反応がウイルスの BBB 通過を容易にし、致死感染を引き起こす機構が報告されている [Wang et al. *Nat Med* 2004]。

図 1 に米国 NIH、National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases の Davies 博士による TLR3 の立体構造の解析結

果を示す [Davies et al. *Proc Natl Acad Sci* 2005]。TLR3 の細胞外ドメインは、リガンド結合モチーフであるロイシンリッチリピートが 25 個連続した構造をとっている。矢印で示した L412F 多型では、15 番目の LRR を構成する L の 1 個が F に置換される。Davies 博士の解析では、この置換は立体構造はあまり変化を与えないが、dsRNA の結合部位として最も有力視されている、糖鎖修飾部位のすぐ近傍であることから、糖鎖修飾の程度や方向が変わって TLR3 と dsRNA の結合が変化する可能性がある。そうであれば、中枢神経系の麻疹ウイルス感染において TLR3 を介した自然免疫シグナルが修飾されることにより、SSPE の疾患感受性に影響する可能性が考えられる。

E. 結論

dsRNA の認識分子と SSPE 発症との関連を一塩基多型 (SNP) を用いて解析し、TLR3 遺伝子の L412F 多型において、T アリルの頻度が SSPE 群で有意に高いことを明らかにした ($P=0.028$)。L412F は TLR3 と dsRNA との結合を変化させることにより、SSPE の疾患感受性に関与する可能性がある。

F. 健康危険情報

該当なし



図 1 TLR3 の細胞外ドメインの立体構造と L412F

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takemoto M, Kira R, Kusuhara K, Torisu H, Sakai Y, Hara T : Gene expression profiles in peripheral blood mononuclear cells from patients with subacute sclerosing panencephalitis using oligonucleotide microarrays. *J Neurovirol* **11** : 299-305, 2005

2. 学会発表

- 1) 武本環美ほか:SSPE における末梢血単核球の網羅的遺伝子発現解析. 第10回日本神経感染症学会学術集会. 2005.10.21-22, 東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。) 該当なし