

表 7 診断分類

| | 確実例 | ほぼ確実例 | 疑い例 | 合計 |
|------|--------|---------|--------|----------|
| sCJD | 85(11) | 622(82) | 53(7) | 760(100) |
| dCJD | 26(38) | 29(42) | 14(20) | 69(100) |
| fCJD | 19(18) | 84(79) | 3(3) | 106(100) |
| GSS | 1(3) | 29(94) | 1(3) | 31(100) |
| FFI | 2 | | | |

未確定の者は除外している

括弧内は% (四捨五入の関係で合計は 100%にならないこともある)

sCJD : 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病

dCJD : 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病

fCJD : 家族性クロイツフェルト・ヤコブ病

GSS : ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病

FFI : 致死性家族性不眠症

sCJD, dCJD

確実例 : 特徴的な病理所見、またはウェスタンブロット法や免疫染色法で脳に異常プリオン蛋白を検出。

ほぼ確実例 : 病理所見がない症例で、進行性痴呆を示し、脳波で PSD を認める。更に、ミオクローヌス、錐体路／錐体外路障害、小脳症状／視覚異常、無動・無言状態のうち 2 項目以上示す。

疑い例 : ほぼ確実例と同じ臨床症状を示すが、PSD を欠く。

fCJD, GSS, FFI

確実例 : 特徴的な病理所見、またはウェスタンブロット法や免疫染色法で脳に異常プリオン蛋白を検出し、プリオン蛋白遺伝子変異を有する。

ほぼ確実例 : 病理所見はないが、プリオン蛋白遺伝子変異を認め、臨床所見が矛盾しない。

疑い例 : 病理所見がなく、プリオン蛋白遺伝子変異も証明されていないが、遺伝性プリオン病を示唆する臨床所見と家族歴がある。

表 8 病態別剖検率

| | 死亡者数 | 剖検実施者数 | 剖検実施率(%) |
|---------------|------|--------|----------|
| 孤発性 CJD | 602 | 108 | 17.9 |
| 変異型 CJD | 1 | 1 | 100 |
| 硬膜移植歴を有する CJD | 63 | 25 | 40 |
| 家族性 CJD | 70 | 25 | 36 |
| GSS | 18 | 3 | 17 |
| FFI | 3 | 2 | 67 |
| 合計 | 758 | 164 | 21.6 |

剖検の実施は判明しているが結果がまだサーベイランス委員会で検討されていない例や、生検によって確実例となった例があるため、表 7 の結果とは一致しない。

表 9 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病患者の移植のもととなった病態

| 病態(疾患) | 人数(%) |
|---------|--------|
| 脳腫瘍 | 60(45) |
| 脳出血 | 21(16) |
| 未破裂動脈瘤 | 9(7) |
| 脳血腫 | 6(5) |
| 奇形 | 6(5) |
| 事故 | 4(3) |
| 顔面痙攣 | 18(14) |
| 三叉神経痛 | 7(5) |
| 後縦靭帯骨化症 | 1(1) |

括弧内は%(四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)

表 10 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病患者の移植年と移植から発病までの期間

| 移植年 | 移植から発病までの期間(年) | | | | | | | | | | | | | | | 合計 |
|------|----------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|
| | 1-10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | |
| 1978 | | | | | | | | | | | | 1 | 1 | | | 2 |
| 79 | | | | 1 | | | | | 1 | | | | | | | 2 |
| 1980 | | | | | 1 | 1 | | | | | | | | | | 2 |
| 81 | 1 | | | 1 | | | | | | | | | | | 1 | 3 |
| 82 | 4 | | | 2 | | 1 | | | | | | | 1 | | | 8 |
| 83 | 6 | | | 1 | 5 | 1 | | | | | | 1 | | | | 14 |
| 84 | 12 | 2 | | 4 | 1 | 1 | 1 | 2 | | | | 1 | 1 | | | 25 |
| 85 | 12 | 1 | 1 | 2 | 2 | | 2 | | 1 | 2 | | | | | | 23 |
| 86 | 10 | 1 | 2 | 3 | 2 | 4 | 4 | 2 | | | | | | | | 28 |
| 87 | 8 | 2 | 1 | 3 | 1 | | 2 | | 2 | | | | | | | 19 |
| 88 | 1 | | | | | 1 | | | | | | | | | | 2 |
| 89 | 2 | | | | | | | | | | | | | | | 2 |
| 1990 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 91 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | 1 |
| 92 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 93 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | 1 |
| 合計 | 58 | 6 | 4 | 17 | 12 | 9 | 9 | 4 | 4 | 2 | | 3 | 3 | | 1 | 132 |

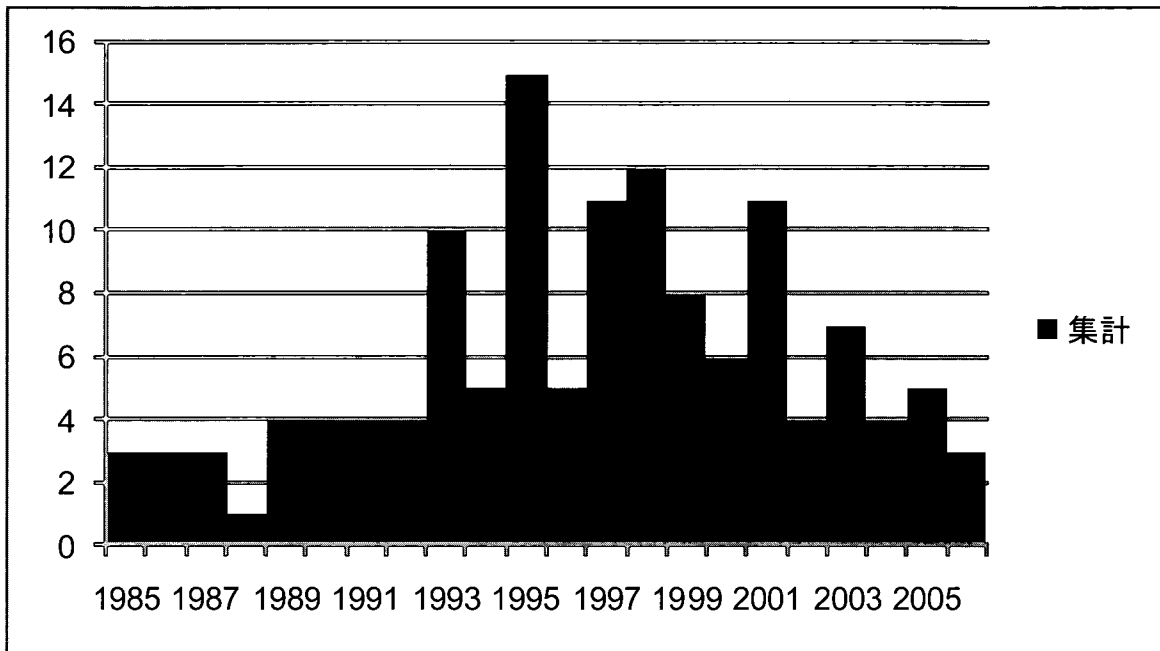


図1 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病患者発症年の分布

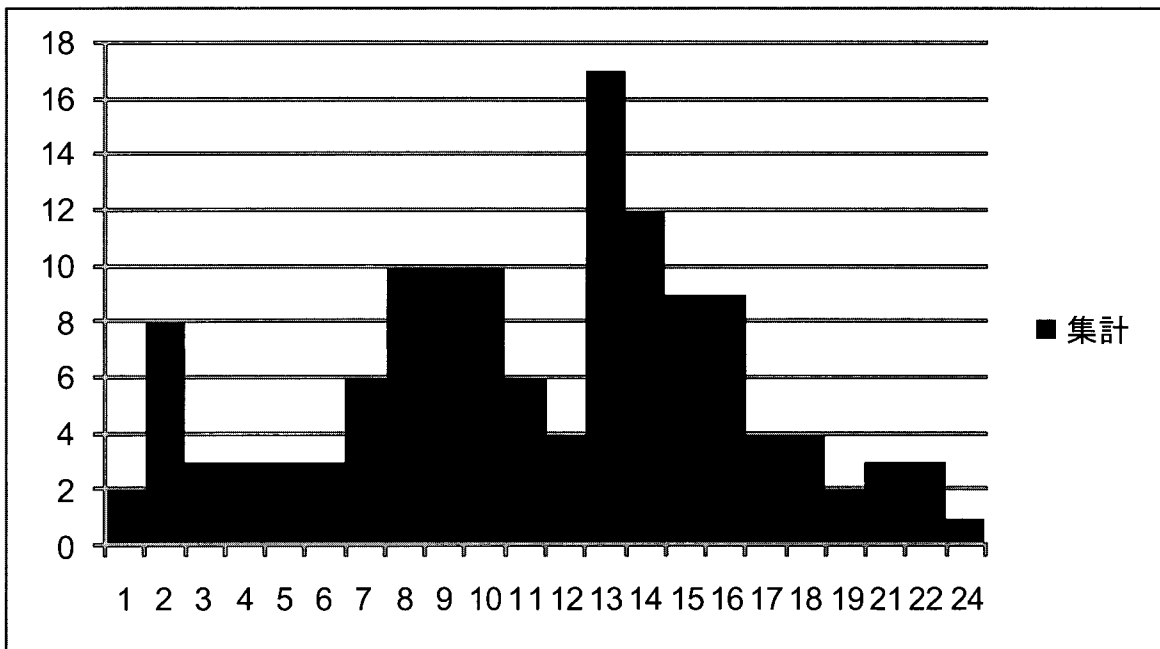


図2 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病患者の移植から発病までの期間の分布

分担研究者：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(神経内科学)

1. 研究目的

CJD サーベイランス委員会による調査に基づきわが国のプリオン病の発生動向を明らかにし、診断困難例の新規診断法確立を行う。

2. 研究方法

CJD サーベイランス委員会においてわが国におけるプリオン病の調査を行う。主要課題は：① 変異型 CJD の監視、② 硬膜移植などの医原性プリオン病の監視、感染予防、③ わが国の孤発性 CJD 非典型例の診断法の開発である。

(倫理面の配慮)

患者の個人情報保護に十分留意する。CJD サーベイランスは所属施設である金沢大学医の倫理審査委員会の承認を得ている。

3. 研究結果及び考察

短期の英国等における滞在歴を有し、変異型では従来みられないとされてきた特徴的な脳波所見(PSD)を示した、わが国初の変異型 CJD 例を報告した(Lancet 36 : 874, 2006)。ヨーロッパ及び関連諸国サーベイランス会議にて変異型 CJD の診断基準の改訂を提案し(平成 17 年会議)、改訂の運びとなった(平成 18 年会議)。孤発性 CJD-MM2 型の臨床診断法を報告した(Neurology 64 : 643-648, 2005)。プリオン病患者の約 2%が発症前後以降に眼科手術歴を有することを示し、2 次感染予防に注意を喚起した(Emer Inf Dis 13 : 162-164, 2007)。また、わが国で多発する硬膜移植後 CJD を解析し、非典型的な病像を示すプラーク型が約 1/3 を占めることを示し、プラーク型を臨床診断しうる診断基準を提案した(Neurology 69 : 360-367, 2007)。

4. 評価

1) 達成度について

CJD サーベイランスによる情報収集を拡大させ、わが国初の変異型 CJD 例を的確に同定し報告できたことなどから、サーベイランス精度向上、主要課題へ向けた取り組みはほぼ達成できたと考えられる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

CJD サーベイランスの向上はわが国におけるプリオン病感染防御対策等に不可欠である。わが国の CJD 患者において発症前後以降の眼科手術歴が多かったことから、2 次感染予防のために、脳外科領域ばかりでなく眼科領域においてもプリオン病に対する注意が必要なことが明らかになった。

短期の英国等における滞在歴を有し、変異型では従来みられないとされてきた特徴的な脳波所見(PSD)を示した、わが国初の変異型 CJD 例の報告によって、英国およびフランスに 1 日以上滞在したヒトの献血が禁止され(厚生労働省)、変異型 CJD の診断基準が改訂される運びとなった(EuroCJD 基準は既に改訂/WHO 基準は今後改訂の予定)。

わが国で多発している硬膜移植後 CJD の約 1/3 を占め非典型的病像を示すプラーク型の新しい臨床診断基準を提案し、孤発性 CJD 非典型例の中で最も診断が困難な MM2 視床型の臨床診断法を報告したことはプリオン病の診断向上のために意義が大きい。

3) 今後の展望

サーベイランスにおける患者情報収集力を強化することに成功してきているが、剖検率

が低いこと(20%台)が大きな問題である。剖検率の向上を含め、更に精度の高いサーベイランスを長期に渡って継続する必要がある。

4) 研究内容の効率性について

プリオン病サーベイランスは、サーベイランス委員及び都道府県 CJD 担当専門医の協力により、効率よく調査研究が推進された。

5. 結論

わが国のプリオン病の発生動向を明らかにした。わが国初の変異型 CJD を同定、硬膜移植後 CJD プラーク型、孤発性 CJD MM2 型の診断法を報告した。

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表：36 件

原著論文による発表：0 件

それ以外(レビュー等)の発表：26 件

そのうち主なもの

論文発表

1. 浜口 毅, 野口もえ子, 山田正仁. 変異型 Creutzfeldt-Jakob 病ー現状と今後の展望ー. 神経内科 2005 ; 63 : 417-423.
2. 山田正仁, 浜口 毅. 変異型 Creutzfeldt-Jakob 病ーわが国および世界における最近の発生動向と今後の課題. 医学のあゆみ 2005 ; 215 : 895-900.
3. 浜口 毅, 篠原もえ子, 山田正仁. 視床とプリオン病. Clin Neurosci 2006 ; 24 : 1136-1141.
4. 山田正仁. BSE と変異型クロイツフェルト・ヤコブ病. Dementia Jpn 2006 ; 20 : 55-63.
5. 山田正仁. プリオン病の二次感染. Neuroinfection 2007 ; 12 : 74-80.
6. 篠原もえ子, 浜口 毅, 山田正仁. プリオン病. 疫学とサーベイランス体制. 日本臨床 2007 ; 65 : 1379-1383.

学会発表

1. 山田正仁.<シンポジウム：知っておきたい認知症(痴呆症)の診かた・考え方> BSE と変異型クロイツフェルト・ヤコブ病. 第 24 回日本痴呆学会, 大阪, 2005.10.1
2. 浜口 毅, 北本哲之, 佐藤 猛, 水澤英洋, 中村好一, 野口もえ子, 古川 裕, 久慈一英, 三谷和子, 村山繁雄, 郡山達男, 山下真理子, 川上明男, 井原雄悦, 黒田重利, 鈴木直輝, 志賀裕正, 荒井啓行, 山田正仁. MM2 型孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の臨床診断. 第 46 回日本神経学会総会, 鹿児島, 2005.5.25-27.
3. 山田正仁, 浜口 毅, 野口もえ子, 中村好一, 北本哲之, 佐藤 猛, 水澤英洋. CJD サーベイランス委員会および vCJD ワーキンググループ:わが国のプリオン病サーベイランスにおける変異型 CJD(vCJD) および vCJD 疑い例. 第 10 回日本神経感染症学会, 東京, 2005.10.21-22.
4. 山田正仁.<トピックス>プリオン病の二次感染. 第 11 回日本神経感染症学会, 伊勢, 2006.10.13.
5. 浜口 毅, 野口もえ子, 中村好一, 北本哲之, 佐藤 猛, 水澤英洋, 山田正仁. プリオン病患者における眼科手術の実態. 第 47 回日本神経学会総会, 東京, 2006.5.11-13.
6. 篠原(野口)もえ子, 浜口 毅, 北本哲之, 佐藤猛, 水澤英洋, 中村好一, 山田正仁. CJD サーベイランス委員会：硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病(dCJD)プラーク型(p-dCJD)の臨床的特徴. 第 47 回日本神経学会総会, 東京, 2006.5.13.
7. 山田正仁. ヒトプリオン病の最近の動向. 平成 19 年度日本内科学会生涯教育講演会, 大阪, 2007.2.4.
8. 山田正仁.プリオン病の up date.第 48 回日本神経学会総会, 名古屋, 2007.5.16-18.
9. 志賀裕正, 北本哲之, 森若文雄, 佐藤 猛,

三條伸夫, 黒岩義之, 西澤正豊, 武田雅俊, 葛原茂樹, 黒田重利, 村井弘之, 村山繁雄, 立石 潤, 中村好一, 水澤英洋, 山田正仁. 日本の遺伝性プリオン病－欧州症例との相違. 2007年プリオン研究会, 新潟, 2007.8.25-26.

10. 篠原もえ子, 浜口 毅, 野崎一朗, 北本哲之, 佐藤 猛, 水澤英洋, 中村好一, 山田正仁. 硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床的特徴および診断. 第 12 回日本神経感染症学会総会, 福岡, 2007.10.12-13

2) 海外

口頭発表 : 7 件

原著論文による発表 : 9 件

それ以外(レビュー等)の発表 : 0 件

そのうち主なもの

論文発表

1. Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, Mizusawa H, Nakamura Y, Noguchi M, Furukawa Y, Ishida C, Kuji I, Mitani K, Murayama S, Kohriyama T, Katayama S, Yamashita M, Yamamoto T, Uda F, Kawakami A, Ihara Y, Nishinaka T, Kuroda S, Suzuki N, Shiga Y, Arai H, Maruyama M, Yamada M. Clinical diagnosis of MM2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*, 2005, 64 : 643-648
2. Ishida C, Okino S, Kitamoto T, Yamada M. Involvement of the peripheral nervous system in human prion diseases including dural graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76 : 325-329.
3. Iwasaki Y, Iijima M, Kimura S, Yoshida M, Hashizume Y, Yamada M, Kitamoto T, Sobue G. Autopsy case of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with signs suggestive of brainstem and spinal cord involvement. *Neuropathology*, 2006, 26 : 550-556.
4. Nozaki I, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Ono K, Shirasaki H, Komai K, Kitamoto T, Yamada M. The MM2-cortical form of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with visual disturbance. *Neurology*, 2006, 67 : 531-533.
5. Yamada M on behalf of the Variant CJD Working Group, CJD Surveillance Committee, Japan. The first Japanese case of variant Creutzfeldt-Jakob disease showing periodic electroencephalogram. *Lancet*, 2006, 36 : 874
6. Nakamura Y, Watanabe M, Nagoshi K, Yamada M, Mizusawa H. Geographic difference of mortality of Creutzfeldt-Jakob disease in Japan. *J Epidemiol* 2007 ; 17 : 19-24.
7. Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa T, Yamada M. Ophthalmic surgery in prion diseases. *Emerg Infect Dis* 2007 ; 13 : 162-164.
8. Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, Nakamura Y, Mizusawa H, Yamada M. Clinical features and diagnosis of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2007 ; 69 : 360-367.
9. Shiga Y, Satoh K, Kitamoto T, Kanno S, Nakashima I, Sato S, Fujihara K, Tkata H, Nobukuni K, Kuroda S, Takano H, Umeda Y, Konno H, Nagasato K, Satoh A, Matsuda Y, Hidaka M, Takahashi H, Sano Y, Kim K, Konishi T, Doh-ura K, Sato T, Sasaki K, Nakamura Y, Yamada M, Mizusawa H, Itoyama Y. Two different clinical phenotypes of

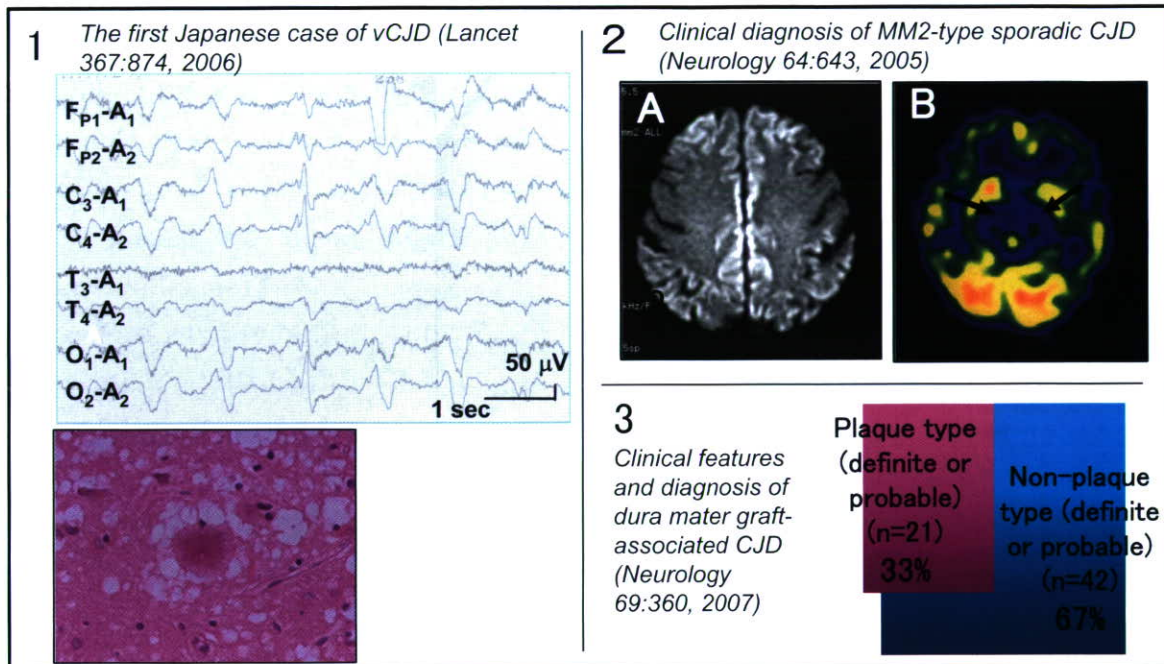
Creutzfeldt-Jakob disease with a M232R substitution. J Neurol .(In Press)

学会発表

1. Yamada M, Nakamura Y, Kawaguchi R. vCJD in Japan. European and Associated Countries Collaborative CJD Surveillance Group, Stirling, 5-7 May, 2005.
 2. Yamada M, Nakamura Y, Akino K. CJD Surveillance in Japan. plaque and non-plaque types of dural graft associated CJD. European and Associated Countries Collaborative CJD Surveillance Group. Slovenia, 4-6 May, 2006.
 3. Yamada M. Prion diseases in Japan. Neuroscience Seminar, Institute for Clinical Neurology Medical University of Vienna. Vienna, 14 July, 2006.
 4. Yamada M, Shinohara M, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Sato T, Mizusawa H. Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) Surveillance in Japan : Two Distinct subtypes of CJD associated with cadaveric dura mater graft and the first Japanese case of variant CJD. The 10th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders. Madrid, 15-20 July, 2006.
 5. Yamada M. CJD surveillance in Japan. European and Associated Countries Collaborative CJD Surveillance Group. Hameln, Germany, 7-9 June, 2007
 6. Yamada M. Plaque and Non-plaque Types of Dura Mater Graft-associated Creutzfeldt-Jacob Disease ; Clinico-pathological and Molecular Analysis. Prion 2007. Edinburgh, 26-28 Sep, 2007.
 7. Hamaguchi T. Ophthalmic Surgery in Prion Disease. Prion 2007. Edinburgh, 26-28 Sep, 2007.
7. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)
1. 特許取得
特になし
 2. 実用新案登録
特になし
 3. その他
特になし

プリオン病のサーベイランス:わが国初の変異型CJDおよび孤発性CJD MM2型、硬膜移植後CJDプラーク型の臨床診断法の報告

分担研究者 金沢大学大学院医学系研究科 脳老化・神経病態学(神経内科学) 山田正仁



1. 我が国初の変異型CJD確実例を報告した。本例は、従来、変異型では見られないとされていた特徴的な脳波所見(PSD)を示し、変異型CJDの診断基準は改訂の運びとなった。
2. 非典型例病像を示すMM2型孤発性CJDの臨床診断法を報告した。A:皮質型では頭部MRI拡散強調画像による皮質のリボン状高信号、B:視床型では脳血流SPECTでの視床の血流低下(矢印)が診断に有用である。
3. 我が国で多発する硬膜移植後CJDは、非典型的な病像を示すプラーク型が約1/3を占めており、その臨床的特徴、診断法を報告した。

分担研究者：市山高志 山口大学医学部附属病院小児科

1. 研究目的

亜急性硬化性全脳炎(subacute sclerosing panencephalitis:SSPE)の治療法の開発につながる免疫病態を解明する。

2. 研究方法

本邦および SSPE 多発地域であるパプアニューギニア東部高地州での SSPE 患者の血清および髄液のサイトカイン解析を行った。対象は SSPE 35 例。パプアニューギニア(PNG)症例 27 例、日本症例 8 例。血清は PNG27 例、日本 8 例。髄液は PNG23 例、日本 3 例。方法は保存凍結血清及び髄液を用いて interleukin-6(IL-6)、IL-4、IL-2、interferon- γ (IFN γ)、TNF- α 、IL-10 を cytometric bead array で、soluble TNF receptor 1(sTNFR1)、soluble E-selectin(血清のみ)、soluble Fas(髄液のみ)を ELISA で測定した。また血液-脳-関門機能に関する血清 matrix metalloproteinase-9(MMP-9)および tissue inhibitors of metalloproteinases 1 (TIMP-1)も測定した。統計学的解析は Mann-Whitney 検定および χ^2 検定で行った。(倫理面の配慮)

本研究は保存血清及び髄液を用いた研究であり、個人名等の個人情報保護はされ、公表はされないことより倫理面への影響はない。

3. 研究結果及び考察

血清：IL-6、IL-4、IL-2、IFN γ 、TNF- α 、IL-10、sTNFR1 はそれぞれ 11 例、1 例、1 例、2 例、4 例、7 例、4 例で上昇を認めた。無熱群に比し、発熱群で有意に IL-6、IL-10 の上昇を認めた。

髄液：IL-6、IL-4、IL-10、sTNFR1 はそ

れぞれ 10 例、1 例、2 例、1 例で上昇を認めた。ミオクロオノス無し群に比し、ミオクロオノス有り群で有意に IL-6 の上昇を認めた。血清 soluble E-selectin、髄液 IL-2、IFN γ 、TNF- α 、soluble Fas は上昇を認めなかった。

MMP-9 および TIMP-1：血清、髄液とも MMP-9 上昇、TIMP-1 正常、MMP-9/TIMP-1 比上昇を認めた。特に血清では病期の進行によりその傾向が顕著となった。

髄液中では 36%の患者で IL-6 上昇を認めた。この髄液中 IL-6 上昇患者はすべてミオクロオノスを認めていたことから中枢神経系内での IL-6 を中心とする炎症病態がミオクロオノスと関連することが示唆された。また IL-6 上昇時でも IFN γ の上昇はほとんど認めなかった。抗ウイルス作用を有する 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。また SSPE では血液-脳-関門機能が低下し、病期の進行と相関した。

4. 評価

1) 達成度について

ウイルス感染症でありながら IFN 低値を明らかにできた点は免疫賦活療法発展につながる可能性があり評価できた。一方、SSPE 発症頻度の異なる本邦と PNG での免疫学的相違を明らかに出来なかった点は問題があった。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

パプアニューギニアとの共同研究を通して国際貢献を行った。学術的にはサイトカイン解析だけでなく、血液-脳-関門機能の検討を行ったことは画期的だった。

3) 今後の展望

さらに症例数を増やすことにより治療に直結する免疫学的知見を追及し、発展させることは未だ根治法がない SSPE の研究として重要と考える。

4) 研究内容の効率性について

パプアニューギニアにおける検体採取や患者調査を含めて効率的に実施できたと考えた。

5. 結論

SSPE の免疫病態の一端を明らかにし、今後の治療法開発のヒントになりえたと考えた。

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表：23 件

原著論文による発表：9 件

それ以外(レビュー等)の発表：13 件

そのうち主なもの

論文発表

1. 市山高志. 脳炎・脳症のサイトカイン解析. *Neuroinfection* 2005 ; 10 : 53-57.
2. 市山高志. 亜急性硬化性全脳炎. 臨床経過・所見と鑑別診断. *日本臨床* 2007 ; 65 : 1481-1482.
3. 市山高志. 臨床免疫からみた SSPE. *Neuroinfection* .印刷中

学会発表

1. 市山高志 他. 亜急性硬化性全脳炎における blood-brain-barrier 機能. 第 48 回日本小児神経学会. 浦安. 2006.6.1-3.
2. 市山高志. 教育講演. 小児神経疾患とサイトカイン. 第 49 回日本小児神経学会. 大阪. 2007.7.5-7.
3. 市山高志. シンポジウム. 臨床免疫から

みた SSPE. 第 12 回日本神経感染症学会. 福岡. 2007.10.12-13.

2) 海外

口頭発表：0 件

原著論文による発表：29 件

それ以外(レビュー等)の発表：2 件

そのうち主なもの

論文発表

1. 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* 2006 ; 33 : 17-20.
2. Ichiyama T, Siba P, Suarkia D, Takasu T, Miki K, Kira R, Kusuhara K, Hara T, Toyama J, Furukawa S. Serum levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 in subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurol Sci* 2007 ; 252 : 45-48.

学会発表

特になし

7. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

亜急性硬化性全脳炎の髄液サイトカイン解析

分担研究者：市山高志山口大学医学部附属病院小児科

髄膜炎、脳炎・脳症の髄液中インターフェロン γ 上昇率

| 疾患名 | 症例数 | |
|---------------|-----|-------|
| ムンプス髄膜炎 | 15 | 100 % |
| エコーウイルス30型髄膜炎 | 34 | 65 % |
| 単純ヘルペス脳炎 | 13 | 62 % |
| 亜急性硬化性全脳炎 | 23 | 0 % |

抗ウイルス作用を持つインターフェロン γ はウイルスが中枢神経系に直接侵入する髄膜炎や脳炎の髄液中で上昇することが多い。ムンプス髄膜炎、エコーウイルス30型髄膜炎、単純ヘルペス脳炎では62～100%の患者でインターフェロン γ の上昇を認めた。一方、亜急性硬化性全脳炎の患者では全く上昇がみられなかった。

ウイルスが中枢神経系に直接侵入する髄膜炎や脳炎では生体防御反応として髄液中にインターフェロン γ を動員してウイルスを排除しようとするのが一般的だが、亜急性硬化性全脳炎では髄液インターフェロン γ の上昇がみられなかった。このことが麻疹ウイルスが長期間持続感染し、亜急性硬化性全脳炎の発症・進行に関与する可能性が示唆された。

分担研究者：細矢光亮 福島県立医科大学小児科学講座

1. 研究目的

有効な治療法の確立されていない亜急性硬化性全脳炎(SSPE)に対し、安全で有効な治療法を開発する。

2. 研究方法

組織培養および動物モデルにおいて SSPE ウイルスの増殖を抑制することが証明されているリバビリンの、臨床での応用を試みた。まず、SSPE 患者に対しリバビリンを経静脈投与し、臨床的有効性と安全性を検討し、同時に髄液および血液のリバビリン濃度を測定した。さらに、リバビリンを脳室内に直接投与し、臨床的有効性と髄液リバビリン濃度を検討した。

(倫理面の配慮)

リバビリンは、C型肝炎に対し認可されている薬剤であるが、SSPE に対する適応はないため、SSPE に対するリバビリン療法について各所属施設において倫理委員会の承認を得た。患者は多くの場合小児であり、意識レベルが低下している状態にある。対象者の人権擁護のため、両親を代理人として十分に説明し、文書にて承諾を得た。ただし、この際に本療法を断っても治療上の不利益を一切被らないこと、一度承諾した後にも取り消しが出来ることなどを説明した。

3. 研究結果及び考察

リバビリン経静脈投与では、最大投与量において血液中および髄液中リバビリン濃度が最小有効濃度に達し、明らかな臨床症状の改善と、貧血や口唇腫脹などの一過性の副反応が観察された。投与期間中は効果が持続したが、治療を終了すると短期間で症状が再燃した。

リバビリン脳室内投与では、症例ごとに1回投与量と1日投与回数を設定することにより、髄液中リバビリン濃度を有効濃度に維持することが出来た。頭痛や倦怠などの副反応はみられたが一過性であり、臨床的有効性と髄液中麻疹抗体価の低下が確認された。特に、比較的早い病期に治療を開始した症例で神経症状の改善が明瞭であった。

以上より、SSPE は非常にまれな疾患であるが、早期に診断し早期に治療を開始することができれば、QOL を高く保つことが可能となり、SSPE に対する知識の普及と早期診断を目指し、「亜急性硬化性全脳炎(SSPE)診療ガイドライン」を作成して、全国の小児科医、神経内科医に送付した。

4. 評価

1) 達成度について

リバビリン療法は、SSPE を治癒に導くことが出来る治療法には達していないが、リバビリン濃度を有効濃度に維持すれば、進行を阻止することが出来る新規治療法である。

したがって、治療導入後、患者の QOL を比較的長期間高く保つことが出来ると考えられ、当初目標の7-8割を達成している。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

SSPE は、麻疹が根絶されていない本邦や、開発途上国にみられる疾患で、本邦における発生数は年間5-10人とまれであるが重篤であるため、有効な治療法が求められており、本療法は福音になると思われる。

また、リバビリンは麻疹ウイルス以外にも、広く RNA ウイルスに対し抗ウイルス効果を

有しており、SSPE 以外のウイルス性脳炎に対し、リバビリン療法を応用することが可能と考えられる。

3) 今後の展望

リバビリン脳室内投与療法の副反応を減じ、有効性を増し、頻回穿刺の負担を軽減するため、腹壁埋め込み型持続輸注ポンプによるリバビリン持続脳室内投与療法を検討する。

4) 研究内容の効率性について

SSPE の発症頻度が低いため、治療的研究としては、研究効率が高いとはいえない。

5. 結論

リバビリン脳室内投与療法は、病期の比較的早い症例で、髄液中リバビリン濃度が有効濃度に維持された場合に、SSPE に対する臨床の有効性が認められた。SSPE ガイドラインの普及を図り、早期発見・早期治療開始に努め、本療法の治療効果を確認することが必要である。

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表：10 件

原著論文による発表：8 件

それ以外(レビュー等)の発表：15 件

そのうち主なもの

論文発表

- 1 細矢光亮. 亜急性硬化性全脳炎(SSPE) 治療・予後. 日本臨床 2007 ; 65 : 1483-1486.
- 2 細矢光亮. 亜急性硬化性全脳炎. 小児内科 2006 ; 38 : 698-699.
- 3 細矢光亮. 亜急性硬化性全脳炎に対するリバビリン療法. 小児科 2006 ; 47 : 1093-1101.
- 4 細矢光亮. 亜急性硬化性全脳炎(SSPE). 今日の小児治療指針 2006 : 14 ; 493.

2) 海外

口頭発表：2 件

原著論文による発表：21 件

それ以外(レビュー等)の発表：1 件

そのうち主なもの

論文発表

1. Nakajima H, Hosoya M, Takahashi Y, Matsumoto K, Hanafusa T, A chronic progressive case of enteroviral limbic encephalitis associated with autoantibody to glutamate receptor e2, *Europ Neurol*, 57, 238-240, 2007.
2. Matsumoto A, Hosoya M, Kawasaki Y, Katayose M, Kato K, Suzuki H, The emergence of drug-resistant streptococcus pneumoniae and host factors for carriage of drug-resistant genes in northeastern Japan, *Jpn J Infect Dis*, 60, 10-13, 2007.
3. Hosoya M, Kawasaki Y, Sato M, Honzumi K, Hayashi A, Hiroshima T, Ishiko H, Kato K, Suzuki H, Genetic diversity of coxsackievirus A16 associated with Hand, Foot, and Mouth Disease epidemics in Japan from 1983 to 2003, *J Clin Microbiol*, 45, 112-120, 2007.
4. Hosoya M, Kawasaki Y, Sato M, Honzumi K, Kato A, Hiroshima T, Ishiko H, Suzuki H, Genetic diversity of enterovirus 71 associated with hand, foot, and mouth disease epidemics in Japan from 1983 to 2003, *Pediatr Infect Dis J*, 25, 691-694, 2006.
5. Hosoya M, Kawasaki Y, Katayose M, Sakuma H, Watanabe M, Igarashi E, Aoyama M, Nuno H, Suzuki H, Prognostic predictive values of serum cytochrome c, cytokines, and other laboratory measurements in acute

- encephalopathy with multiple organ failure, *Arch Dis Child*, 91, 469-472, 2006.
6. Ohara S, Kawasaki Y, Takano K, Isome M, Nozawa R, Suzuki H, Hosoya H. Glomerulonephritis associated with chronic infections from long-term central venous catheterization. *Pediatr Nephrol*, 21, 427-429, 2006.
 7. Kawasaki Y, Hosoya M, Kanno H, Suzuki H, Serum regulated upon activation, normal T cell expressed and presumably secreted concentrations and eosinophils in respiratory syncytial virus infection, *Pediatr Int*, 48 : 257-260, 2006.
 8. Kawasaki Y, Hosoya M, Suzuki H, Our case with IgA deficiency and membranous glomerulonephritis, *Pediatr Nephrol*, 21, 132, 2006.
 9. Kawasaki Y, Tanji M, Takano K, Fukuda Y, Isome M, Nozawa R, Suzuki H, Hosoya M, The leukotriene B4 receptor antagonist ONO-4057 inhibits mesangioproliferative changes in anti-Thy-1 nephritis. *Nephrol Dial Transpl*, 20, 2697-2703, 2005.
 10. Sato M, Hosoya M, Kato K, Suzuki H, Viral shedding in children with influenza virus infections treated with neuraminidase inhibitors, *Pediatr Infect Dis J*, 24, 931-932, 2005.
 11. Takahashi A, Kawasaki Y, Yoshida K, Mochizuki K, Isome I, Honzumi K, Nozawa R, Suzuki S, Hosoya M, Suzuki J, Suzuki H. Detection of enteroviruses in renal biopsies from patients with immunoglobulin A nephropathy, *Pediatr Nephrol*, 20, 1578-1582, 2005.
 12. Morita H, Hosoya M, Kato A, Kawasaki Y, Suzuki H, Laboratory characteristics of acute encephalopathy with multiple organ dysfunctions, *Brain Dev*, 27 : 477-482, 2005.
 13. Kawasaki Y, Hosoya M, Suzuki H, Possible pathogenic role of interleukin-5 and eosino cationic protein in Henoch-Schonlein purpura nephritis, *Pediatr Int*, 47, 512-517, 2005.
 14. Kawasaki Y, Hosoya M, Kobayashi S, Ohara O, Onishi N, Takahashi A, Isome M, Suzuki H, Oral mizoribine pulse therapy for patients with steroid-resistant and frequently relapsing steroid-dependent nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transpl*, 20, 2243-2247, 2005.
 15. Hosoya M, Nunoi H, Aoyama M, Kawasaki Y, Suzuki H, Cytochrome c and tumor necrosis factor- α values in serum and CSF of patients with influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J*, 24, 467-470, 2005.
 16. Kawasaki Y, Hosoya M, Takahashi A, Isome M, Tanji M, Suzuki H, Myeloid-related protein 8 expression on macrophages is a useful prognostic marker for renal dysfunction in children with MPGN type 1, *Am J Kidney Dis*, 45, 510-518, 2005.
 17. Kawasaki Y, Hosoya M, Suzuki J, Onishi N, Takahashi A, Isome M, Nozawa R, Suzuki H, Efficacy of multidrug therapy combined with mizoribine in children with diffuse IgA nephropathy in comparison with multidrug therapy without mizoribine and with methylpredonisolone pulse therapy, *Am J Nephrol*, 24, 576-581, 2004.
 18. Hosoya M, Mori S, Tomoda A, Mori K, Sawaishi Y, Kimura H, Shigeta S, Suzuki H, Pharmacokinetics and effects

of ribavirin following intraventricular administration for treatment of subacute sclerosing panencephalitis, Antimicrob Agents Chemother, 48 : 4631-4635, 2004.

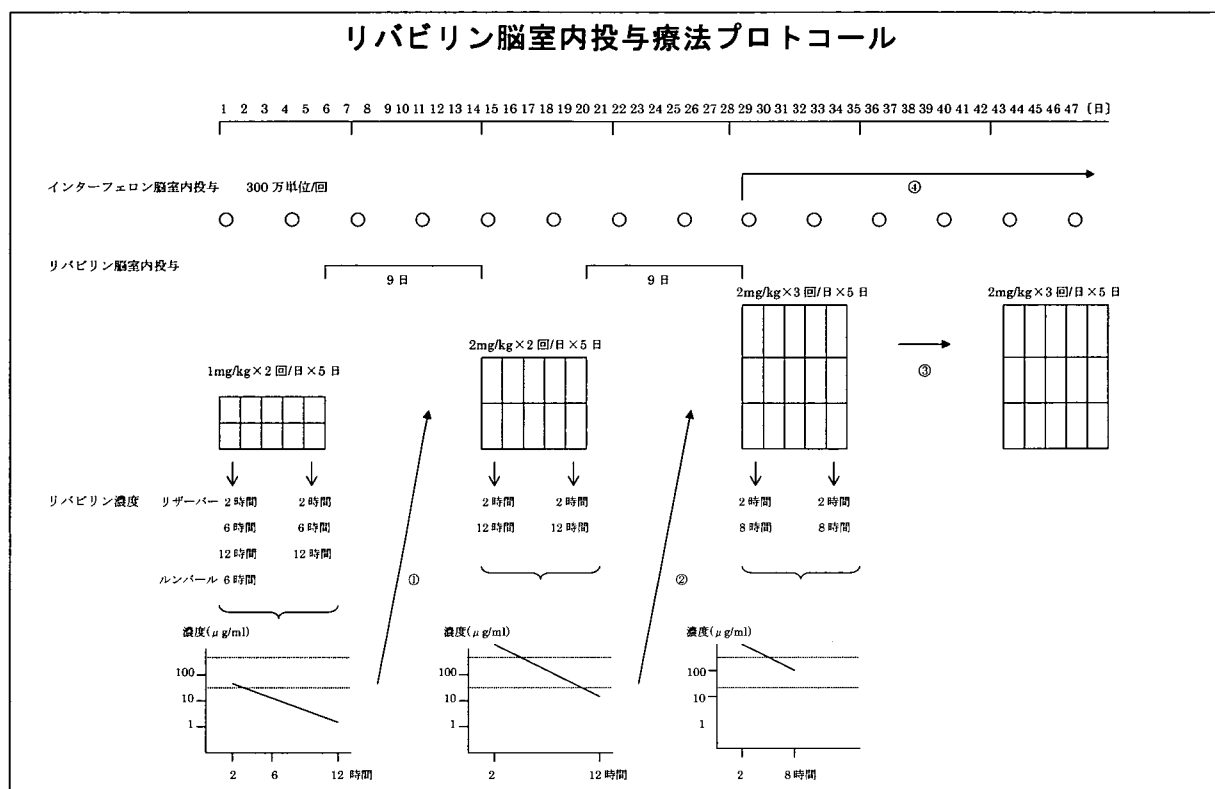
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

7. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

1. 特許取得
特なし

亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) に対するリバビリン脳室内投与療法

分担研究者：細矢光亮 福島県立医科大学小児科学講座



リバビリン脳室内投与療法を、有効かつ安全に施行できるように、髄液中リバビリン濃度を有効濃度に維持するための治療プロトコールを作成した。

すなわち、①リバビリン 1mg/kg/回、2回/日、5日間投与から開始する。2時間の髄液中リバビリン濃度が $<150 \mu\text{g/ml}$ の場合は、副作用を勘案しながら1回量を増加する。②投与直前の濃度が $<20 \mu\text{g/ml}$ の場合は、可能であれば1日3回投与とする。③2時間の濃度が $150 < 200 \mu\text{g/ml}$ 、投与直前の濃度が $>20 \mu\text{g/ml}$ の場合は、この投与方法に固定し、これをくり返す。④投与方法が固定したら、これを6クール継続し、その終了時に効果判定する。有効と判定された場合は、計6ヶ月間継続する。

分担研究者：楠原浩一 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野(小児科)

1. 研究目的

SSPE は麻疹ウイルス(MV)による中枢神経感染症の一つであり、麻疹罹患時に体内に侵入したMVが免疫系からの排除を逃れ、中枢神経系で持続感染を起こすことによって発症する。その発症機序には不明な点が多いが、ウイルス側と宿主側の双方の要因が関与していると考えられる。SSPEの発症に宿主側要因が関与していることを示唆する事実としては、2歳未満での麻疹罹患ではSSPEの発症リスクが高いことやSSPE発症率の性差などが知られている。一方、SSPE患者の免疫学的検討では、血清および髄液中の抗MV抗体価が高値であることや、中枢神経系だけでなく末梢血単核球にも持続感染が成立することが報告されている。しかし、これまでに種々の免疫異常が報告されているものの、普遍的異常は未だ確立されていない。我々は、SSPE発症の宿主側要因を解明するために、SSPE患者における免疫学的・遺伝学的研究を行った。

2. 研究方法

1) SSPEにおけるdsRNA認識関連分子の遺伝子多型解析

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のSSPE発症との関連を1塩基多型(SNP)を用いて解析した。それぞれの遺伝子について HapMap(The International HapMap Consortium, Nature 426, 789-796)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87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、 χ^2 検定により関連解析を行った。SSPE罹患感受性に関連が認められた場合は近傍のSNPも解析した。

2) フィリピンのSSPE患者における *MxA*, *IL4*, *IRF1* および *TLR3* の遺伝子解析

これまでに日本人における研究でSSPE発症との関連がみとめられた4つの遺伝子多型について、フィリピン人において同様の関連が認められるかをSSPE患者60名、健常対照120名を対象として検討した。遺伝子型の決定は、*MxA* -88G/T、*IL4* -589C/TについてはRFLPを用い、*IRF1* GT repeatはABI PRIZM 310 genetic analyzerを用いたgenotyping、*TLR3*c.1234C/T(L412P)はTaqMan® SNP Genotyping Assayにより行い、一部シーケンスにて確認した。統計解析は2×2表を用いた χ^2 検定を用いP<0.05を有意差ありとした。*IRF1* GT repeat多型については、アレルごとの検定に加えて、全アレルの分布に対して2×9表を用いた χ^2 検定を行った。

3) SSPEにおける抑制性副刺激分子の遺伝子多型解析

Tリンパ球機能の抑制に関与している抑制性副刺激分子がSSPE発症に関連しているかを検討するために、1塩基多型(SNP)を用いて関連解析を行った。8遺伝子(*CTLA4*, *PD1*, *BTLA*, *CD80*, *CD86*, *PDL1*, *PDL2*, *HVEM*)の20SNPsについて、日本人SSPE患者40名、健常対照50名においてTaqMan SNP

Genotyping Assay を用いて遺伝子型を決定した。Haploview を使用してハプロタイプ頻度を推定し関連解析を行った。関連を認めた *PD1* についてフィリピン人 SSPE 患者 60 名、健常対照 120 名で同様の検討を行った。末梢血単核球での *PD1* mRNA 発現を日本人集団で SSPE 患者 28 名と健常対照 16 名で比較した。

(倫理面の配慮)

本研究における遺伝子解析は九州大学遺伝子解析倫理委員会、フィリピン大学 Research and Development Office 倫理委員会の承認を受けており、承認内容に基づく説明と同意のもとに行われた。

3. 研究結果及び考察

1) SSPE における dsRNA 認識関連分子の遺伝子多型解析

RIGI, *MDA5*, *LGP2* では選択した SNP と SSPE との間に有意な関連をみとめなかった(表 1)。*TLR3* の 3 つの SNP の中では、c.1234C/T(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)アシルが、SSPE 群で有意に高頻度であった($P=0.028$, 表 2)。次に、c.1234C/T(rs3775291) の近傍にある c.1377C/T(rs3775290) 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 2)。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 3)。この 2 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 4)。

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、致命的感染症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 Dr. Davies 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。Dr. Davies の解析では、この置換は立体構造はあまり変化与えないが、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。

2) フィリピンの SSPE 患者における *MxA*, *IL4*, *IRF1* および *TLR3* の遺伝子解析

表 5 に *MxA*-88G/T 多型と *IL4*-589C/T 多型の解析結果を示す。*MxA*-88G/T 多型では、genotype 頻度、allele 頻度ともに SSPE 患者と正常対照との間に差を認めなかった。TT genotype については、SSPE 患者で多く、日本人と同様の傾向を示したが、有意でなかった。*IL4*-589C/T 多型では、genotype 頻度では CT genotype が SSPE 群で有意に多く認められたが、allele 頻度では両群間に差をみとめなかった。表 6 に *IRF1* GT リピート多型の genotype 頻度の分布を示した。アレルごとでも、全アレルの頻度分布でも、SSPE 患者と正常対照の間に差はみとめられなかった。表 7 は *TLR3*c.1234C/T(L412F)多型の解析結果であるが、genotype 頻度では CC genotype が SSPE 群で有意に少なく、CT genotype が SSPE 群で有意に多くみとめられた。しかし、allele 頻度では両群間に差をみとめられなかった。

アレル頻度については、日本人において SSPE 患者で頻度が有意に高く、SSPE との関連が示された 4 つの遺伝子多型の各アレル (*MxA*-88T、*IL4*-589T、*IRF1* GT repeat allele 1、*TLR3*c.1234T[413F])は、フィリピン人においては SSPE 患者と正常対照の間で頻度の差がみられなかった。したがって、フィリピン人においては、これらの遺伝子と SSPE との関連は明らかにできなかった。フィリピン人において日本人と同様の結果が得られなかった理由として、二国間の遺伝学的背景の違いに加えて、フィリピンでは日本と比較して栄養などの環境因子の関与が大きい可能性が考えられた。

genotype 頻度については、*IL4* -589C/T 多型および *TLR3*c.1234C/T 多型では CT genotype が SSPE 群で有意に多くみとめられた。この結果は、TT genotype の頻度には差がみられなかったことから、T allele を日

本人の場合と同様に susceptible allele と考えた場合、解釈が困難である。しかし、TT genotype が進行の早い SSPE と関連している場合、早期死亡につながりやすくなり、結果としてこのタイプの頻度が低くなっている可能性も否定できない。一方、*TLR3* c.1234 の CC genotype の頻度は、SSPE 患者で有意に低く、CC genotype が resistant allele である可能性が示唆された。

3) SSPE における抑制性副刺激分子の遺伝子多型解析

表 8 に各多型の関連解析結果を示した。*PD1* 遺伝子の 3ヶ所の SNP で SSPE 患者と健常対照の間の minor allele 頻度に有意差を認めた。ハプロタイプ解析が可能な 3 遺伝子については Haploview を用いた解析を行った(表 9)。*PD1*ではハプロタイプ頻度においても患者群と対照群に有意差を認めた。日本人集団で有意差を認めた *PD1* 遺伝子について、フィリピン人集団でも同様の解析を行ったところ、各 SNP の minor allele 頻度では有意差を認めなかったが、ハプロタイプ解析が可能であった 3ヶ所の SNP で GCG ハプロタイプが SSPE 群で有意に高頻度であった(表 10)。翻訳領域と exon-intron junction のシークエンスでは両集団とも変異や新規の多型はみられなかった。図 2 に、日本人 SSPE 患者と対照群 16 名の末梢血単核球における *PD1* 遺伝子の発現を比較した成績を示した SSPE 群では *PD1* 遺伝子発現が有意に高値であった。

慢性ウイルス感染時にはウイルス特異的 CD8 陽性 T 細胞は、“疲弊した”と表現されるサイトカイン産生能や増殖能が低下した状態にあるが、そのような細胞では *PD1* 発現が高値であることがこの現象に関与していることが明らかにされている [Barber DL, et al : Nature 2006]。今回の関連解析では、日本人とフィリピン人の 2 つの集団で、SSPE 群で

PD1 遺伝子の GCG ハプロタイプの頻度が高く、さらに日本人 SSPE 患者末梢血単核球の *PD1* の発現が高いことが示された。*PD1* 遺伝子のハプロタイプによる免疫応答の違いにより、*PD1* を介した抑制シグナルが強く働くことで、初期の麻疹ウイルスの排除が不十分で、ウイルスの持続感染を許してしまう機構があるのではないかと考えられた。

4. 評価

1) 達成度について

多数の候補遺伝子の解析により、研究目的であった、SSPE の疾患感受性を規定する宿主側遺伝要因を日本人およびフィリピン人において明らかにすることができた。当初、同様の解析をパプアニューギニア人でも行うことを計画していたが、当地の研究機関との共同研究は開始できたものの、解析に十分な数の検体が得られず研究期間内にデータを得ることができなかった。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

SSPE の宿主遺伝要因に関する研究は、我々のグループ以外ではトルコから 1 報が報告されているのみであり、独創的な研究である。今回得られたデータは、SSPE の病態解明および新規治療法の開発につながるとともに、麻疹ウイルス感染症の病態解明にも寄与するものと考えられる。

3) 今後の展望

今回の研究により、日本人とフィリピン人に共通した SSPE の宿主側遺伝要因として *PD1* 遺伝子を同定することができたので、今後、本遺伝子の多型の機能解析を進め、SSPE の発症における PD-1 の役割を明らかにするとともに、PD-1 経路の阻害の治療応用への可能性についても検討する。また、マーカー SNPs を用いた genome-wide の関連解析、新

た候補遺伝子の関連解析、現在検体収集中のパプア・ニューギニアでの関連解析を進めてゆくことは、より普遍的な SSPE の宿主側遺伝要因の解明につながると考えられる。

4) 研究内容の効率性について

日本およびフィリピンの多数の検体について多数の候補遺伝子の解析を行うことができたので、研究は効率的に行われたと考えている。

5. 結論

- 1) 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。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。
- 2) 日本人において SSPE との関連が見出されている 4 つの遺伝子多型 (*MxA*-88G/T、*IL4*-589C/T、*IRF1* GT repeat、*TLR3c*.1234T/C[L412F]) についてフィリピン人での検討を行ったが、allele 頻度は SSPE 患者に正常対照で差がみられず、SSPE との関連は明らかにできなかった。
- 3) 日本人とフィリピン人の 2 つの集団に共通して SSPE の発症に関連している遺伝子として *PD1* 遺伝子を同定した。ハプロタイプによる PD-1 発現の違いが SSPE 感受性に関連していると考えられた。

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表：5 件

原著論文による発表：0 件

それ以外 (レビュー等) の発表：2 件

そのうち主なもの

論文発表

1. 楠原浩一、鳥巢浩幸、吉良龍太郎、原 寿