

SSPE. 9<sup>th</sup> Asian and Oceanian Congress  
of Child Neurology. Cebu. 2007.1.24-27.

2. 実用新案登録  
特になし

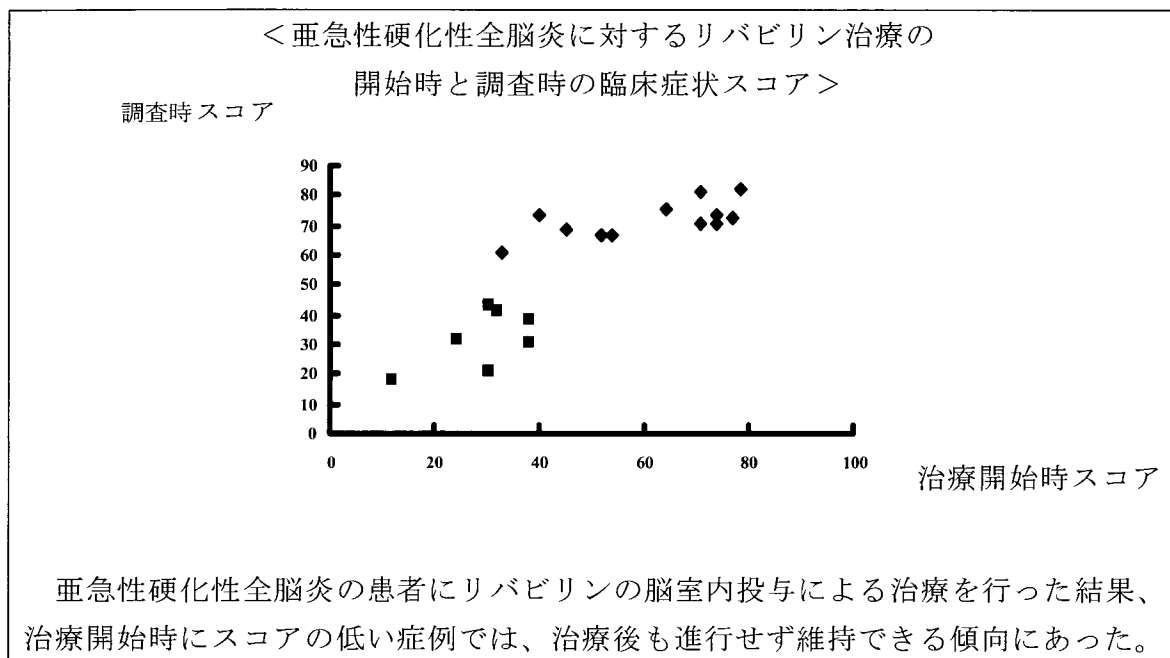
7. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

3. その他  
特になし

1. 特許取得  
特になし

## 亜急性硬化性全脳炎に対するリバビリン療法に関する研究

研究協力者：野村恵子 熊本大学医学部附属病院発達小児科



亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) に対しリバビリン治療を実施した施設の主治医宛てに調査票を送付し、患者家族から同意の得られた症例について回答を寄せて頂き、20 例について検討した。男性 10 名、女性 10 名、平均発症年齢は 7.3 歳、平均潜伏期間は 6.9 年。リバビリンによる平均治療期間は 2.2 年。転帰は、死亡が 3 例、中止・終了が 5 例で、治療を継続している者は 12 例であった。麻疹の予防接種を受けていた者は 1 例 (但し麻疹患者と接触後の接種)、麻疹自体の症状が重篤であったものは 1 例であった。9 例で何らかの治療効果を認めた。罹病期間によらず、臨床症状スコアが低い内にリバビリン治療を開始できると、比較的予後が良い傾向にあった。1 歳未満で麻疹に罹患している症例では、特に予後不良となっていた。SSPE の予防は麻疹の予防接種にかかっているが、予防接種の実施されていなかった 1 歳未満で麻疹に罹患した際に発症した場合、リバビリン治療を行っても、特に予後不良となっていることは問題であると考えられる。リバビリン治療に伴う有害事象として、細菌性髄膜炎と血圧低下に注意する必要があると考えられた。治療効果を上げるためには、早期発見・早期治療が望まれる。そのためには、初発症状を見落とさない様、周知・教育して行くことが必要であり、当研究班で作成した SSPE についての手引きが活用されることを期待する。

研究協力者：岡 明 東京大学大学院医学系研究科発達医科学

## 1. 研究目的

亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) は緩徐進行性の疾患で、通常 Jabbour 分類の Satge I から IV の臨床段階を経て数ヶ月以上かけて経過する。その特徴的な臨床像から、本症を念頭においた診療により診断は基本的に容易である。しかし、今後有効な治療を進める上で、早期診断が重要視されている。その内、初期の進行が非常に早く、3 ヶ月以内に急速に進行する急性型またはさらに急速に進行する劇症型の存在が知られており、早期診断上の問題点となっており、本研究では、臨床的な特徴を明らかにする。

## 2. 研究方法

自験例および文献上より、劇症型または急性型の SSPE の臨床的特徴を検討した。

(倫理面への配慮)

主に文献上の検討であり特に該当しない。

## 3. 研究結果及び考察

自験例およびこれまでの報告例の計 23 例について、臨床的に検討した。自験例では 2 週間以内に、意識障害および運動障害が出現しており、経過としてはミオクロニーが目立たないまま Stage III から IV に相当する段階まで進行している。これまでの報告例の中でも、進行は極めて速く劇症型 (Fulminating) と表現される。

診断時には、脳波の高度異常が顕著であった。SSPE では、比較的早期から高振幅の同期した徐波 (PSD) の出現が周期的に見られ、特に Stage II から III の時期に特徴的であるが、本症例でも診断の端緒となっている。亜急性に経過している脳症において、周期性の

脳波異常を認めた場合に、SSPE を鑑別診断に挙げる必要があると考えられた。

これまでの報告例を含めて検討すると、男女比では男児 17 名、女児 6 名と、約 3 対 1 の比率で、これは一般に SSPE の男女比が 2 対 1 とされているのに比して男児が多い傾向であった。

麻疹罹患から SSPE 発症までの期間については、一般的に短い傾向を認めた。

急性型では、初期の症状の中で、通常の SSPE にはまれな視覚症状の記載があり、脈絡網膜炎が早期に起こることも急性型での特徴と考えられる。

予後については、記載のあるものについてのみでは、平均 2-3 ヶ月で死亡しており、重篤な経過であった。自験例では IFN の脳室内投与が病状の進行には必ずしも有効性が認められず、画像上も進行が持続したが、現在発症後 4 年経過しており、ある程度の部分的な効果がある可能性は否定できない。

## 4. 評価

### 1) 達成度

自験例も含め過去の報告例を検討した。SSPE に関する文献は、他の先進国での SSPE の発症がほぼ認められない状況のために古いものが多く、検査なども含め記載内容が不十分であった。このため、記載されているものについてのみの検討となった。

### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

SSPE の急性型あるいは劇症型は、SSPE の中でも重症型であり、その予後も不良である。これまで散発的な報告のみであり、その

臨床像については、まだ十分に明らかにされていなかった。また、国際的には、先進国の中では SSPE の発症が認められるのはわが国のみであるという状況であり、こうした臨床的研究が可能なのもわが国独自のものである。社会的には、SSPE の早期診断が今後の治療予後を決める上で重要と考えられ、特に急性型はその意味では最も重要と考えられる。

### 3) 今後の展望について

本研究班では、今回の研究の中で、サーベイランスを通じて現在の国内患者の全症例を把握することができている。今後、さらにその臨床的な特徴を検討し、本症例の様な急性型がどの程度存在するか等について検討する必要がある。また、そうした研究を通じて、SSPE の早期診断に・早期治療に向けての指針を検討することが、SSPE の撲滅の上で重要である。

### 4) 研究内容の効率性について

文献資料の検討も含め効率的に研究を行った。

## 5. 結論

急性型の SSPE について自験例およびこれまでの報告例について、その臨床的特徴などを検討した。急性型は、臨床的に通常の SSPE で見られる様な Jabbour 分類の病期による進行ではなく急性に進行が見られ、臨床像からのみの診断は困難と考えられた。脳波の特徴から早期診断の可能性が考えられ、亜急性の脳症でも、周期性の脳波異常を認めた場合には、本症を疑い血清学的な診断を行うべきと考えられる。急性または劇症型 SSPE は、麻疹発症からの期間が比較的短く、男女比が 3 対 1 と SSPE としても男児に多い偏りを認めた。自験例では IFN 治療の部分的な効果が認められた。

## 6. 研究発表

### 1) 国内

口頭発表：0 件

原著論文による発表：1 件

それ以外(レビュー等)の発表：5 件

そのうちの主なもの

#### 論文発表

1. 難波由喜子, 岡 明, 大野耕策, 重症下痢を合併し octreotide の著効した X 連鎖性滑脳症 - 脳梁欠損と外性器異常症 (X-linked lissencephaly with absent corpus callosum and abnormal genitalia) の 1 例. 脳と発達. 2007 ; 39 ; 379-382.
2. 水口 雅, 岡 明. 神経疾患. In : 飯沼一宇, 有阪 治, 竹村 司, 渡辺 博・編. 小児科学・新生児学テキスト. 東京, 診断と治療社 2007 ; 558-615.
3. 水口 雅. 不随意運動. 小児科診療. 2007 ; 70 (Suppl) : 529-531.
4. 水口 雅. 急性脳炎・急性脳症. In : 五十嵐 隆・編. 小児科診療ガイドライン. 東京, 総合医学社 2007 ; 183-186.
5. 水口 雅. 小児神経学における神経病理学的重要性. 病理と臨床 2007 ; 25 : 1131-1138.
6. 岡 明. 重症筋無力症. In : 五十嵐 隆・編. 小児科診療ガイドライン. 東京, 総合医学社, 2007 ; 194-196.

#### 学会発表

特になし

### 2) 海外

口頭発表：0 件

原著論文による発表：5 件

それ以外(レビュー等)の発表：0 件

そのうちの主なもの

#### 論文発表

1. Takahashi K, Saitoh M, Hoshino H, Mimaki M, Yokoyama Y, Takamizawa

- M, Mizuguchi M, Lin Z-M, Yang Y, Igarashi T. A case of primary erythremalgia, wintry hypothermia and encephalopathy. *Neuropediatrics* 2007 : 38 ; 157-159.
2. Nagasawa T, Kimura I, Abe U, Oka A. HHV-6 encephalopathy with clusters of convulsions during eruptive stage. *Pediatr Neurol* 2007 : 33 ; 98-104.
3. Nanba Y, Matsui K, Aida N, Sato Y, Toyoshima K, Kawataki M, Hoshino R, Ohyama M, Itani Y, Goto A, Saito, Y, Oka A. Detection of T1 hyperintensity in region of the corona radiata connecting with posterior limb of the internal capsule on magnetic resonance imaging at near term is sensitive in predicting gross motor problems in premature infants *Pediatrics* 2007 : 120 ; e10-19.
4. Okoshi Y, Mizuguchi M, Itoh M, Oka A, Takashima S. Altered nestin expression in the cerebrum with periventricular leukomalacia. *Pediatr Neurol* 2007 : 36 ; 170-174.
5. Abe Y, Nagasawa T, Monma C, Oka A. Infant botulism due to *Clostridium butyricum* type E toxin. *Pediatr Neurol.* (in press)
- 学会発表
- 特になし
7. 知的財産権の出願・登録状況
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

## 劇症型SSPEに関する臨床的検討

研究協力者:岡 明東京大学大学院医学系研究科発達医科学小児医学

SSPEは通常はJabbour分類  
Stage I→IVの段階を経て数ヶ月から数年間かけて進行。  
3か月以内にStage III以上まで進行する症例の報告あり。→急性型または劇症型

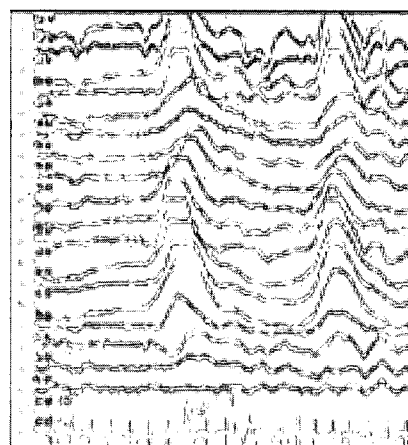
歩行障害で発症後2週間で意識障害を呈した劇症例  
特徴的なミオクローヌスは経過の中で認められず、臨床像からの診断は困難  
発症14日目に見られた高度脳波異常  
(基礎活動の消失、一部にPSD様の周期性高振幅徐波が少量散見)  
→診断につながる特徴的な所見

### 急性SSPEと急性麻疹脳炎との違い

SSPEは麻疹感染から数年間たってから発症(特有の数年間の潜伏期間あり)

急性麻疹脳炎は

- ①多くはADEMタイプの脱髄病変が主
- ②非ADEMタイプは免疫不全患者でのみ発症、麻疹罹患時にウイルス直接浸潤



急性または劇症型SSPEの特徴 これまでの報告例を含めた検討

- 1)麻疹罹患からSSPE発症までの期間が短い(自経例でも5年未満)
- 2)しばしば脈絡網膜炎による視覚障害を呈する
- 3)多くは2-3か月で死亡(IFN治療前の症例報告がほとんど)

本邦での頻度、免疫学的な特徴などはまだ未解明

分担研究者：長嶋和郎 北海道大学医学部分子細胞病理

## 1. 研究目的

進行性多巣性白質脳症はJC virus (JCV) 感染による脳白質障害であるが現在までに適切な治療法が無い。最近注目されてきた small interfering RNAs (siRNAs) をウイルス蛋白を対象として種々の RNAs を設計し in vitro でウイルス抑制効果を検討した。さらに in vivo での応用方を開発を試みた。

## 2. 研究方法

a) in vitro 実験：JCV の初期蛋白 large T、後期蛋白 VP1、Agno 蛋白の特定の塩基配列を選んで dsRNA を作成し、JCV 感染後 4 日目に投与し、ウイルス価を測定。

b) in vivo 実験：ヒト神経由来細胞をマウス脳に移植し、JCV を感染させるモデルを立ち上げ、最も適切な条件を決定した。この条件下で in vitro で効果があった dsRNA を脳に接種し、ウイルス抑制効果を検討した。

(倫理面の配慮)

動物実験は北海道大学動物実験規約に基づいて申請し、審査を経て行なわれた。

## 3. 研究結果及び考察

a) in vitro の実験では Agno 122 と VP 274 の dsRNA にウイルス感染抑制効果が認められた[1]。特に Agno 122 の dsRNA の抑制効果が強かった。

b) in vivo 実験では、まず JCV-infected cell を nude mouse に移植する系で長期観察が可能であった。この系に atelocollagen を用いて Agno 122 dsRNA を投与すると、atelocollagen 単独投与に比較してウイルス増殖抑制効果が認められた[2]。

## 4. 評価

### 1) 達成度について

in vitro の実験は成功し、達成度は高い。In vivo 実験では、さらに投与方法などの検討が必要と考えられた。

### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

PML の研究で常に国際的に高い評価が得られて着ている。今回の in vitro の実験成果は殊に高く評価された。In vivo 実験では、マウス脳移植を利用する点で画期的であったが、さらに種々の薬剤投与効果や投与方法に関して示唆が得られた。

### 3) 今後の展望

in vitro の実験系は確立したものであり、開発された薬剤などの治療実験に応用出来ることが判明し、実験に供したいと提案できるものであった。In vivo モデルもさらに精度を高めて共同利用可能なモデルに仕上げる見通しが得られたと考えられた。

### 4) 研究内容の効率性について

今回担当した PML 治療モデルの開発と、一部その応用成果を発表したが、いずれも英文雑誌に掲載され、本実験は効率性が高かったと判断された。

## 5. 結論

難治性神経疾患であるが、原因ウイルスが同定されている疾患である PML の治療をウイルス核酸を対象とする事で siRNA 投与を検討した。その結果、機能不明蛋白 Agnoprotein を対象とした siRNA が強いウ

ウイルス増殖抑制作用を有している事が示された。さらに *in vivo* モデルの作成を試み、ウイルス感染細胞を脳に移植する系を開発し、このモデルでも効果が得られた。これらの結果は長年研究継続して立ち上げた細胞感染系や分子構造解析が実を結んだものと思われた。

## 6. 研究発表

### 1) 国内

口頭発表：10件

原著論文による発表：1件 (*in press* を含む)

それ以外(レビュー等)の発表：3件

そのうち主なもの

#### 論文発表

1. 澤 洋文, 鈴木忠樹, 大場靖子, 寸田祐嗣, 長嶋和郎. JC ウイルスの細菌の基礎的知見. *Brain Nerve* 2007 ; 59 : 101-108.

#### 学会発表

### 2) 海外

口頭発表：7件

原著論文による発表：7件

それ以外(レビュー等)の発表：1件

#### 論文発表

1. Orba Y, Sawa H, Iwata H, Tanaka S, Nagashima K. Inhibition of virus production in JC virus-infected cells by postinfection RNA interference. *J Virol* 2004 ; 78 : 7270-7273.
2. Sunden Y, Suzuki T, Orba Y, Umemura T, Asamoto M, Nagashima K, Tanaka S, Sawa H. Characterization and application of polyclonal antibodies that specifically recognize JC virus large T antigen. *Acta Neuropathol (Berl)* 2006 ; 111 : 379-387.

3. Sunden Y, Semba S, Suzuki T, Okada Y, Orba Y, Nagashima K, Umemura T, Sawa H. DDX1 Promotes Proliferation of the JC Virus through Transactivation of Its Promoter. *Microbiol Immunol* 2007 ; 51 : 339-347.

4. Sunden Y, Semba S, Suzuki T, Okada Y, Orba Y, Nagashima K, Umemura T, Sawa H. Identification of DDX1 as a JC Virus Transcriptional Control Region-Binding Protein. *Microbiol Immunol* 2007 ; 51 : 327-337.

5. Matoba T, Orba Y, Suzuki T, Makino Y, Shichinohe H, Kuroda S, Ochiya T, Itoh H, Tanaka S, Nagashima K, Sawa H. An siRNA against JC virus (JCV) agnoprotein inhibits JCV infection in JCV-producing cells inoculated in nude mice. *Neuropathology* 2008. (*in press*).

学会発表：口頭発表 7件

## 7. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

### 1. 特許取得：

特許証・第 4028440.

特許登録日：平成 19 年(2007 年) 10 月 19 日

特許出願番号：特願 2003-173792

特許出願日：平成 15 年(2003 年)6 月 18 日

発明の名称：mRNA 安定化機構を阻害して抗因子剤として作用する薬剤のスクリーニング系

### 2. 実用新案登録

特になし

### 3. その他

特になし

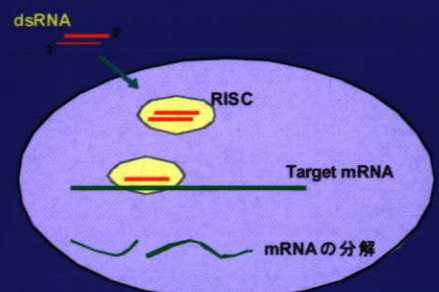


# siRNA を用いた JC virus 感染抑制実験の概要とその成果 のシエーマ

## 1) 実験概要

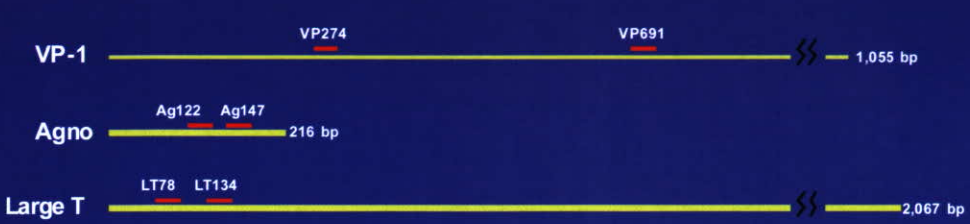
**• siRNAによるmRNA分解機構**

Target となる mRNA に対し相補的な 21 塩基の dsRNA を作成  
↓  
細胞内に導入  
↓  
RISC(RNA-induced silencing complex) を形成  
↓  
Target mRNA と結合し切断



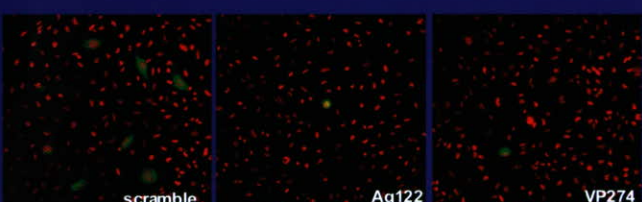
**• Target mRNA の選択**

GC 含有量 50%前後の AAまたはCAから始まる 21mer を選択  
3'overhang dTdTまたはdTdG



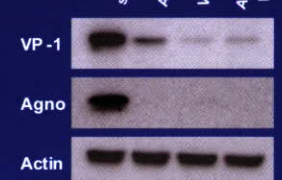
## 2) 実験成果

Inhibitory effect of siRNA

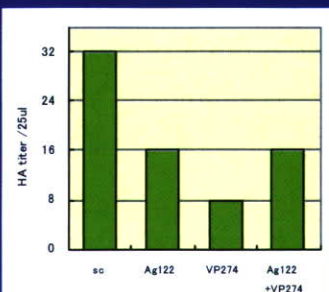


Green : Agnoprotein , Red : PI

Western blotting

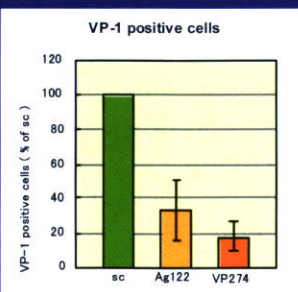


Hemagglutination assay



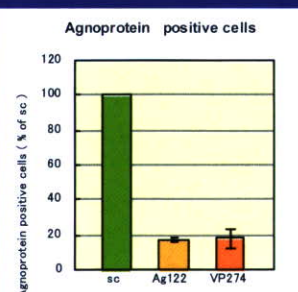
Condition	HA titer / 25ul
sc	32
Ag122	16
VP274	8
Ag122 + VP274	16

VP-1 positive cells



Condition	% of sc
sc	100
Ag122	~35
VP274	~15

Agnoprotein positive cells



Condition	% of sc
sc	100
Ag122	~15
VP274	~18

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)分野

分担研究者：原 由紀子 杏林大学医学部病理学教室

## 1. 研究目的

進行性多巣性白質脳症(PML)の核内ウイルス封入体形成と脱髄脳症発症機序を解明する。

## 2. 研究方法

JCV カプシド蛋白を培養細胞にて強制発現し、共焦点顕微鏡でカプシド蛋白の核内分布を、電子顕微鏡でウイルス粒子形成を解析した。また分子生物学的に、核移行シグナルを同定した。さらに大脳・小脳型 PML を病理組織学的に検索し、ウイルス封入体形成前の初期感染細胞を同定した。

(倫理面の配慮)

個人情報がかかるものは使用しない。

## 3. 研究結果及び考察

JCV 粒子形成の場が PML 核体であること、ウイルス複製後の PML 核体構造の崩壊が脱髄脳症の発症に大きく寄与する事がわかった。またヒト大脳・小脳 PML の組織で、感染初期細胞でカプシド蛋白がドット状に PML 核体構造に集積している事もわかった。こうした感染細胞は小脳 PML で多数みられるが、HIV 合併 PML ではあまり見られない。従来、核全体にびまん性に広がる JCV 封入体の同定が病理診断の指標とされていたが、封入体形成前の初期感染細胞の同定により、脱髄巣周辺からの生検でもより正確な病理診断が期待される。

## 4. 評価

### 1) 達成度について

培養細胞を用いて得た基礎的データが人体

組織での病理所見を支持した点で、本研究の達成度は高い。

### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

JCV が PML 核体で複製しドット状の集積を示す病理所見の報告は本研究が世界で初めてで、アメリカ神経病理学会の学会誌に現在投稿中である。

### 3) 今後の展望

脱髄巣辺縁の組織像や、症例の variation を見直し、現在、進行性多巣性白質脳症の病理診断指針への応用を思案中である。

### 4) 研究内容の効率性について

基礎研究での発見が、診断的価値に関わるという点で研究データ実用への効率性は高い。

## 5. 結論

JCV は PML 核体とよばれるドット状の核内構造で複製することが培養細胞で証明され、人体組織の病理所見のでもこれが支持された。

## 6. 研究発表

### 1) 国内

口頭発表：8 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. 宍戸-原 由紀子. ヒトポリオーマウイルス JC の核内封入体形成機序 -カプシド

蛋白はPML核体でウイルス粒子を形成する。ウイルス.2006:56;17-26

2. 宍戸-原 由紀子. JCウイルスはヒトに腫瘍を誘導するか? 医学のあゆみ. 2005:214;223

#### 学会発表

1. 宍戸-原 由紀子, 内原俊記. 進行性多巣性白質脳症における PML 核体の役割 – PML, SUMO-1, ユビキチンの発現 – 第10回日本神経感染症学会. 東京. 10月

#### 2) 海外

口頭発表: 0件

原著論文による発表:

2報は現在 revision 中である。

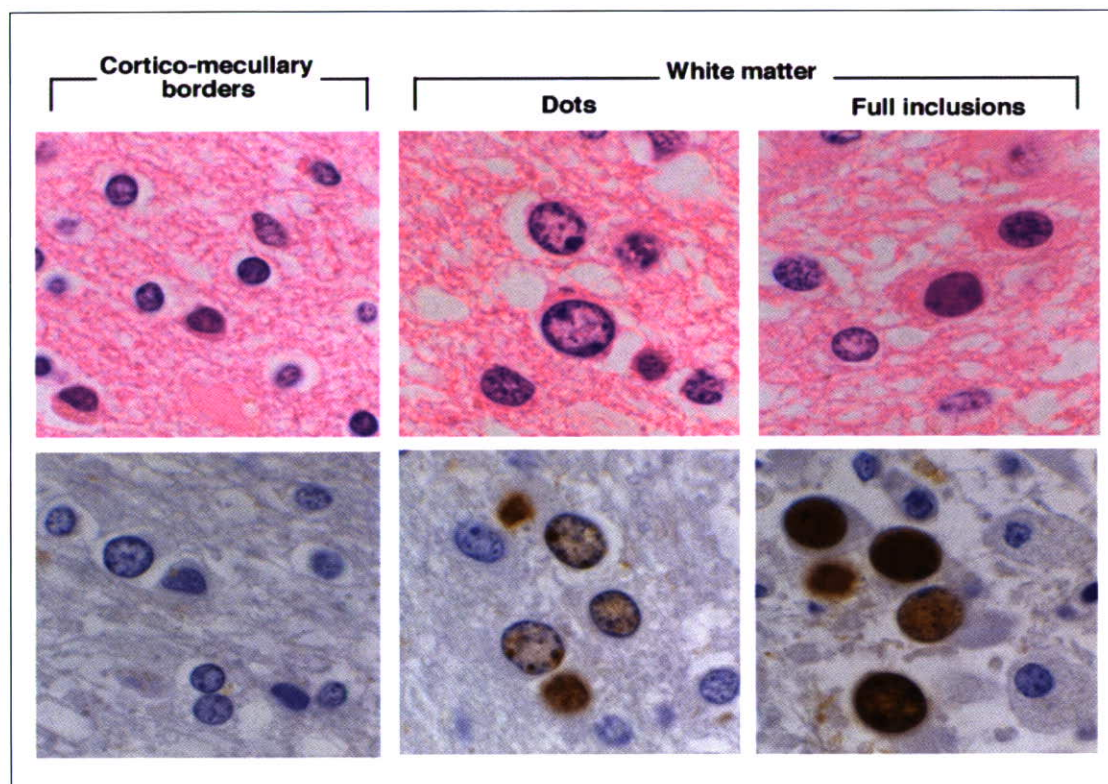
それ以外(レビュー等)の発表: 0件

7. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)  
なし

## 進行性多巣性白質脳症におけるJCV感染初期細胞の同定

JCVはPML核体で複製後、核質全体に広がり  
核内ウイルス封入体(full inclusion)を形成する。

研究協力者：原 由紀子 杏林大学医学部病理学教室



進行性多巣性白質脳症は AIDS の増加に従い、合併症として近年その症例数が増加している。確定診断のためにはしばしば脳生検が施行されるが、「脱髄巣辺縁に散在する JCV 封入体を有するグリア細胞」を検出することが重要となる。

Greenfields の *Neuropathology* にも「病変部辺縁の稀突起膠細胞は腫大した核を有し、均一な両染色性の物質を容れている」(“Oligodendrocytes at the margins of the lesions have enlarged nuclei, filled with homogeneous, amphophilic materials”)と記載されている様に、これまで核全体にウイルス封入体を容れた細胞(full inclusion)のみが注目されてきた。しかし、脱髄巣近傍には核クロマチンの低下した淡明な腫大核に、核小体様のドット状構造を有する細胞が多数あり、JCV カプシド蛋白がドット状に陽性となる。これが、PML 核体に JCV カプシド蛋白が集積した感染初期のグリア細胞である。こうした細胞は、基礎疾患のない高齢者女性の PML 剖検脳や、小脳病変でよく認められた。

PML 確定診断のための脳生検において、しばしば診断に最も適切な部位からの検体採取が困難な場合がある。脱髄巣辺縁や初期病変部の病理組織像の理解は、より正確な病理診断へ寄与すると考えられる。

分担研究者：黒田康夫 佐賀大学内科

## 1. 研究目的

進行性多巣性白質脳症 (PML) の診療ガイドラインの作成

## 2. 研究方法

PubMed による PML の診断および治療に関する文献レビュー

(倫理面の配慮)

問題になることはない

## 3. 研究結果及び考察

平成 17 年度に PML 診療ガイドラインを作成し、公表した。

## 4. 評価

### 1) 達成度について

目的をほぼ達成した。

### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

PML は極めて稀な疾患であり、診断および治療について医師は殆ど知識がないと言える。従って、その診療ガイドラインの存在は極めて有用である。

### 3) 今後の展望

今後、定期的に更新することが必要である。

### 4) 研究内容の効率性について

世界の主要雑誌に発表された研究、報告を対象にした研究であり、ガイドラインから容易に PML に関する最新の治験を得ることができる。

## 5. 結論

## 6. 研究発表

### 1) 国内

口頭発表：1 件

原著論文による発表：0 件

それ以外(レビュー等)の発表：3 件

そのうち主なもの

#### 論文発表

1. 黒田康夫：Creutzfeldt-Jakob 病. In：平山恵造監修：臨床神経内科学第 5 版. 282-285, 南山堂. 東京. 2006.

2. 尾上祐之, 黒田康夫：ウイルス性髄膜炎・脳炎. 日内会誌 2006;95(7):1213-1217.

3. 小杉雅史, 黒田康夫. ウイルス性脳炎. Clin Neurosci 2005; 23: 777-7781.

#### 学会発表

1. 黒田康夫. プリオン病. 第 20 回日本耳鼻咽喉科学会専門医講習会、2006.11.18 抄録集：11-24

### 2) 海外

口頭発表：0 件

原著論文による発表：0 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

特になし

#### 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

最新の治験を基に、PMLの診療ガイドラインを作成し、公表した。

分担研究者：二瓶健次 身体障害者療護施設「横浜らいず」（平成 16 年～17 年）

東京西徳洲会病院小児難病センター（平成 18 年）

## 1. 研究目的

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の代表的な疾患であり、現在でも毎年数例の発症が確認されている。我々は SSPE の臨床的な面からの検討を行っているが、今回は (1) SSPE の患者とその家族の実態、(2) SSPE 患児が園、学校、社会生活をする上で重要な知能評価、(3) SSPE の早期診断の可能性について検討した。

## 2. 研究方法

1) 本邦における SSPE の患者と家族の実態について：SSPE 親の会「青空の会」と共同でアンケート調査を行った。この調査は平成 2 年、平成 10 年にも行っている。

2) SSPE の臨床分類である Jabbour の分類による II 期(もっとも知能変化の著しい時期)における知能評価を田中一ビネー式を用いて 4 例について経時的変化(2-5 回)を検討した。

3) SSPE の臨床症状が発現する前の麻疹抗体価が検討された 6 歳男児の症例報告(神奈川県立こども医療センター山下正純)。(倫理面の配慮)

1) SSPE の実態調査について：親の会との共同であるので、会員の承諾を得た上でなされている。また、それぞれの会員のプライバシーの保護に努めた。

2) 知能検査を行うにあつては、SSPE の症状を評価する上で重要であり、十分にその意義を説明し、家族の承諾を得た上で行い、プライバシーの保護に努めた。

3) 症例については、主治医が家族との同意を

得ている。報告に当たってはプライバシーの保護に努めた。

## 3. 研究結果及び考察

### 1) SSPE の実態調査について

結果については平成 19 年 9 月に冊子「SSPE の子どもたち」(第 3 回 SSPE 患者実態報告書)にて報告した。

(1) 回答は 68 名(男 36 名、女 30 名)調査時生存が 61 名、死亡が 7 名。年齢は 6 歳から 35 歳(平均 20.2 歳)、SSPE の発症年齢は 2.5 歳-22.9 歳(平均 10.3 歳)。死亡例の生存期間の平均は 15 年で、平成 10 年調査時の 9 年に比べて、延長している。

(2) SSPE の発症は近年減少傾向にあるが、現在も年間数例が確認されている。

(3) 初発症状は、痙攣・転倒がおおく、成績不振、運動の鈍化などがこれに次ぐ。初診時診断は、約半数が SSPE とされているが、てんかん、精神病、脳腫瘍などが以前の調査と同じくらいに見られ、診断までの期間は 1 ヶ月未満に比べて 1-3 ヶ月が最も多かった。この 10 年で変わりはなく、早期診断のための喚起が必要である。

(4) 患児の教育環境については、発病後はほとんどが特別支援校であり、成人で就労している例はなかった。家族の生活については、父親、母親、兄弟について、それぞれに特徴的な負担が見られるが、ここでは省略する。特に兄弟への精神的支援が重要であることが伺われた。

## 2) SSPE の知的評価とその変化について

Jabbour II 期の 4 例の IQ は 9-77(平均 43.5)であった。経時変化については II 期の間でも進行とともに IQ は低下する。しかし、インターフェロンなどの治療により症状が改善する例では知的レベルも改善を示した。知能をそれぞれの要素について分けてみると、模写、模倣はかなり保たれているが、視覚運動、属性、記憶などは早期から低下している。Jabbour の III 期では IQ 測定不能になる。

SSPE は多くは学童期に発症するので I 期では普通級への通学は可能であるが、II 期となると、普通級が次第に困難となり、II 期の後期にはほぼ不可能となってくる。しかし、II 期では、知的要素の障害にばらつきがあり、障害の要素にあわせた支援をしていくことが重要である。

就労については、I 期では問題はないが、II 期では前半では支援があれば可能である。

## 4. 評価

### 1) 達成度について

#### (1) SSPE の実態調査について：

これまでも平成 2 年、平成 10 年に同様の調査を行い、それぞれの報告書が発行されており、年次的な変化、親の会の有用性などが把握され、達成度は高い。

#### (2) SSPE の知的評価の変化について：

SSPE の知的評価の経時的変化についての評価はこれまでに報告はないが、症例数が少ないこと、MRI などの所見との検討がなされなかつたので達成度は 60%程度と考える。

#### (3) SSPE の発症前の麻疹抗体価：

1 例報告であるが、SSPE 発症前の麻疹抗体価が測定された例は初めてであり、その意味で達成度は高い。今後、症例数を増やして確認する必要がある。

## 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

### (1) SSPE 患者とその家族の実態調査：

学術的意義もさることながら、社会的意義の重要性がある。すなわち、SSPE の患者や家族が現在、どのような状況にあり、何を求めているが、家族に対して何をすべきかなどを知るうえに意義がある。新しく診断された SSPE の家族が今後どのように対処していくかについても知識を得ることができるという意義も大きい。

また、現在、トルコ、ドイツ、フランスに SSPE の親の会があり、これまでも連絡をとってきたが、今後の親の会などの国際的な連携を持つ上にも重要な意義をもっている。

### (2) SSPE の知的変化について

知的要素の障害の変化を知ることには、脳障害の局在の変化を知る上にも重要な手がかりとなり得るという意義がある。また、障害される知的要素を知ることにより、どのような支援が必要かということの示唆を与えることができる。

### (3) SSPE 発症前の麻疹抗体価：

これまで、SSPE の臨床症状の発現前の麻疹抗体価の報告はなく、未知とされてきた。今回 1 例ではあるが、発症前から麻疹抗体価が高値を示し、しかも発症まで持続しているということは極めて重要なことである。SSPE を早期に診断あるいは発症を予測できる可能性があることを示唆している。また、SSPE 発症の機序を考える上にも重要な示唆を与えるものと考えられる。

## 3) 今後の展望

### (1) SSPE の実態調査：今後も継続する。

また、海外の SSPE 親の会とも連携し



て、国際的にも家族の実態、支援などについて発信していく。

(2) SSPE は進行性の疾患であるが、最近の治療の効果により、Jabbour のⅡ期で停滞する例が増えており、この時期の知的評価と対処方法についての見当は重要である。

(3) SSPE 発症前の麻疹抗体価

SSPE の発症前の麻疹抗体価を測定する例を集積すること。

SSPE は1歳以前の麻疹罹患の数年後に発症する例が多いことが知られているが、このような1歳以前に麻疹罹患の児の早期 SSPE 診断の可能性について検討する。

4) 研究内容の効率性について

SSPE の臨床研究として(1)、(2)、(3)は、これまで報告されていない新しい知見を含み、ともにすぐに役立つものであり、研究効率は良いと考える。

## 5. 結論

SSPE は現在もなお、年間数例の発症が見られており、臨床研究は今後も必要である。患児とその家族の実態を知り、その実態に沿った支援を実際に行っていくことが重要である。

詳細な知能評価をすることは、SSPE の症状の進行や治療の評価にも有用である。また学校や社会での支援の方法を知る上にも重要である。

麻疹抗体価を測定することにより、SSPE の早期診断の可能性が示唆されたが、今後の検討が必要である。

## 6. 研究発表

1) 国内

口頭発表：4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. 二瓶健次. 亜急性硬化性全脳炎(SSPE)の疾患概念と発生状況. 日本臨床, 2007; 65: 1460-1466.
2. 二瓶健次. 亜急性硬化性全脳炎(SSPE)の本邦ならびに海外の発生状況: プリオン病と遅発性ウイルス感染症. 金原出版(印刷中)
3. 二瓶健次. SSPE 青空の会: SSPE のこどもたち(SSPE 実態報告). 2007年.9.

### 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, シンポジウム. 福岡, 2005.5.
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, イブニングトーク. 福岡, 2005.5.
3. 二瓶健次. 小児神経難病とてんかん. 教育講演第6回てんかん懇話会, 東京, 2006.7.
4. 二瓶健次, 市堰 浩. 成人麻疹と SSPE. 第12回日本神経感染免疫学会, 福岡, 2007.9.

## 2) 海外

口頭発表：0件

原著論文による発表：0件

それ以外(レビュー等)の発表：0件

## 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

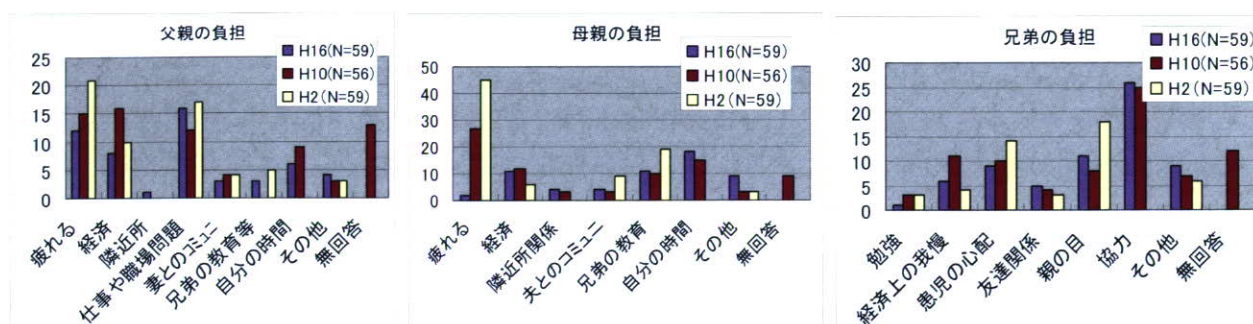
特になし

3. その他

特になし

## 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) の実態調査

研究研究者：二瓶健次 東京西徳洲会病院小児難病センター



今回の SSPE の実態についての詳細は、「SSPE のこどもたち」という第 3 回 SSPE 患者実態報告書(平成 19 年 4 月発行)に掲載されている。平成 2 年(第 1 回報告書)、平成 10 年(第 2 回報告書)と比較すると、その変化も知ることができる。SSPE の疾患としての背景、麻疹罹患年齢、発症年齢には大きな変化は見られない。治療はイノシプレックス、インターフェロンの併用量が主体であった。臨床症状も改善する例も見られるようになった。死亡までの期間も平均 15 年と前回調査より著しく延長している。

慢性の小児神経疾患(SSPE)を長期に介護するケースが多いが、父親、母親、兄弟の負担については図に示した。父親は肉体的疲労、経済的な負担、仕事や職場の問題を主に挙げており、母親は疲労、兄弟への心配、自分の時間が持てないことなどを挙げている。兄弟については、経済的に我慢を強いられる、親が自分のことに関心をもってくれない、患児のことが心配、家庭での協力を強いられるなどの負担を挙げている。難病を持つ家族に対して、両親だけでなく、兄弟に対しても適切な社会の支援が必要である。

研究協力者：余郷嘉明 東京大学医学部附属病院泌尿器科

## 1. 研究目的

進行性多巣性白質脳症 (PML) はヒトポリオマウイルス (JCV) によって惹起される中枢神経系での脱髄疾患である。本研究の第一の目的は、我々が開発した nested PCR (nPCR) を用いて、PML の診断サービスを全国の病院に対して行うことである。我々の方法は調節領域を増幅の標的とするため、コンタミによる偽陽性の可能性を排除できる（「研究結果及び考察」を参照）。

最近我々は、PML患者の脳組織から分離されたJCV DNA (PML型JCV DNA) の主要キャプシド蛋白 (VP1) 遺伝子のループ領域にアミノ酸変異が多発していることを見いだした（この変異をVP1ループ変異と命名）。本研究のもう一つの目的は、多くの臨床材料を用いて、VP1ループ変異の特性を明らかにすることである。

## 2. 研究方法

### 1) 材料

PCR 診断には、髄液から抽出された DNA を用いた。VP1 ループ変異の解析には、PML 患者の髄液と脳組織（生検または剖検）から抽出され、凍結保存されていた DNA を用いた。長期生存した 2 症例においては、剖検で得たいろいろな脳領域から抽出された DNA を用いた。

### 2) PCR 診断

調節領域を標的とした nPCR を各検体に対して 6 回ずつを行った。増幅断片を直接またはクローニングを経へてシーケンシングした。

### 3) VP1 ループ変異の解析

脳組織DNAからのVP1領域の増幅には標準PCRを用い、髄液DNAからのVP1領域の増

幅にはsemi-nested PCRを用いた。増幅断片をクローニングし、得られたクローンをシーケンシングした。得られた塩基配列をアミノ酸に翻訳し、原型JCV（健康人の尿から検出されたJCV）のVP1アミノ酸配列と比較した。なお、PCRの際のエラーを考慮し、PCRを複数回行い、各回で共通して認められた変異をVP1ループ変異とした。

（倫理面への配慮）

本研究ではウイルス DNA の塩基配列のみを解析したので、倫理的には問題はないと考えられた。

## 3. 研究結果及び考察

### 1) PCR 診断

平成 17 年 2 月から平成 18 年 1 月までに 57 名の患者の髄液と 1 名の患者の脳生検から JCV 調節領域の検出を試みた。その結果、7 名の髄液と 1 名の脳生検から JCV 調節領域が検出された。JCV 調節領域が検出された 8 名の患者の基礎疾患はエイズ (4 名)、腎不全 (1 名)、SLE (1 名)、サルコイドーシス (1 名)、悪性リンパ腫疑い (1 名) であった。

検出された JCV 調節領域は全て原型調節領域から欠失と重複により作られた再編成型であった。いずれもユニークな構造を有しており、過去に検出された調節領域とは一致しなかった（即ち、コンタミネーションの可能性は否定された）。以上により、8 症例はいずれも PML と診断された。

### 2) VP1 ループ変異

VP1 ループ変異の特徴は、変異が VP1 ループ内の複数の部位で起き、また、置換されるアミノ酸も多様であることである。今回、(1) 変異が起きる部位は 8 ヶ所存在すること、(2)

これらのいずれの部位でも変異が繰り返し起きていること、(3)各部位において特定のアミノ酸に置換される傾向があることが明らかになった。以上から、8ヶ所での変異は全てが生物学的に重要な意義を有すると考えられた。

本研究において同変異の生物学的な意義を示唆する断片的な知見が得られた。(1)脳と髄液における VP1 ループ変異の発生率は約 80%と高率ではあったが、100%ではなかった。(2)長期生存した 2名の PML 患者の解析した結果から、PML の進行に伴って、VP1 ループ変異を有する JCV が増え、VP1 ループ変異の種類も増えることが示された。以上から、VP1 ループ変異は PML の発生とは関係ないが、PML の病態進行に関係があることが示唆された。

VP1 ループは細胞表面レセプターや抗 JCV 抗体と結合する部位が含まれているが、VP1 ループ変異は細胞表面レセプターと結合する部位は一致しない。一方、古くから JCV の抗原性変異株 (Mad-11) が存在することが知られているが、VP1 ループ変異の一つは Mad-11 株の表面ループにも存在した。以上から、VP1 ループ変異は抗原性を変化させる変異である可能性が考えられた。

#### 4. 評価

##### 1) 達成度について

計画した通り、達成できた。

##### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

PML の PCR 診断サービスを全国の病院に対して行い、臨床医学に貢献した。VP1 ループ変異は世界で初めて発見された。

##### 3) 今後の展望について

PML の PCR 診断サービスは引き続き行われることが望まれる。VP1 ループ変異は PML の病態進行に関係がある可能性が高いので、

今後、VP1 ループ変異がもたらす JCV のウイルス学的・免疫学的な変化を解明する必要がある。

##### 4) 研究内容の効率性について

研究は迅速、かつ効率的に行われた。

#### 5. 結論

平成 17 年 2 月から平成 18 年 2 月までに 47 名の患者の髄液と 1 名の脳生検を検査し、8 名の患者が PML と診断された。

VP1 ループ変異は PML の発生とは関係ないが、PML の病態進行に関係があることが示唆された。特に、VP1 ループ変異は抗原性を変化させる変異である可能性が考えられた。

#### 6. 研究発表

##### 1) 国内

口頭発表：2 件

原著論文による発表：0 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. 余郷嘉明, 杉本智恵, 鄭 懐穎, 北村唯一. 特集:進行性多巣性白質脳症の新しい展開—PML が治る時代へ向けて. PML に関わる JC ウイルスの遺伝学的な変化. *Brain Nerve* 2007 ; 59 : 109-118.

##### 学会発表

1. 余郷嘉明. PML における JC ウイルスゲノムの変異. シンポジウム I : 進行性多巣性白質脳症の新しい展開—PML が治る時代へ向けて—. 第 10 回日本神経感染症学会. 東京, 2005.
2. 鄭 懐穎, 池谷 博, 高坂友和, 長嶋和郎, 北村唯一, 余郷嘉明. PML 型 JC ウイルスに頻発する VP1 ループ変異の解析. 第 53 回日本ウイルス学会. 横浜, 2005.

##### 学会発表

特になし