

2008340/5A

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2次感染に対する現実的滅菌法の開発研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 北本 哲之

平成21年(2009年)3月

目 次

ページ

I. 総括研究報告書

- プリオン病2次感染に対する現実的滅菌法の開発研究 1
北本哲之 (東北大学大学院医学系研究科)

II. 分担研究報告書

- プリオンの2次感染を検出する方法の開発 9
北本哲之 (東北大学大学院医学系研究科)
- 手術器具付着ヒトプリオンの現実的除染方法の開発 11
毛利資郎 (動物衛生研究所 プリオン病研究センター)
- SDS処理によるステンレス刃の超音波洗浄後の電顕的検討 15
秋田定伯 (長崎大学医学部 歯学部附属病院)
- プリオン病 滅菌における海外情報収集 18
太組 一朗 (日本医科大学武蔵小杉病院)
- プリオン滅菌の現実的方法論の検討 40
大久保憲 (東京医療保健大学 医療情報学科)

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 51

IV. 研究成果の刊行物, 印刷 57

總 括 研 究 報 告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
プリオン病2次感染に対する現実的滅菌法の開発研究
平成20年度 総括研究報告書

プリオン病2次感染に対する現実的滅菌法の開発研究

研究代表者：北本 哲之 東北大学大学院医学系研究科・教授

研究要旨

手術時などのプリオンの2次感染に対して、有効な滅菌法と考えられている各種方法を実際にヒトのプリオンを用いて、最高の感度で有効性を検討中である。本年度は途中経過ながら、単一処理法で感染力価を 10^{-7} に低下させる滅菌法は存在しないという結論が得られつつある。今後、滅菌法を単独でなく、組み合わせた場合の滅菌効率が明らかになる予定である。また、手術時の2次感染の有無を確認する方法が存在するのかどうかを検討した。具体的には、硬膜移植後CJDで、シナプス型(SY型)の異常プリオン蛋白を示す症例とアミロイド斑型(PL型)のタイプに分かれるが、従来の孤発例(sCJD)では見られないアミロイド斑型の感染源を追求する検討である。この感染源追求に、トレースバック現象を用いてPL型の硬膜にはVV2プリオンがおそらく存在し、このプリオンが129M/Mのヒトに感染した結果であることを明らかとした。そして、このようなシークエンスを越えた感染によって新しいプリオンが生まれ、それによって1例の症例からでも2次感染であることが確認できる可能性があることが明らかとなった。

研究分担者

毛利 資郎	動物衛生研究所 プリオン病研究センター・センター長
秋田 定伯	長崎大学医学部・歯学部附属病院・助教
太組 一朗	日本医科大学武蔵小杉病院 脳神経外科・講師
大久保 憲	東京医療保健大学・医療情報学科 学科長・教授

A. 研究目的

プリオン病の2次感染に対する現実的滅菌法を樹立することが本研究の目的である。

B. 研究方法

1. 各種滅菌法のヒト・プリオンでの検討

ヒト・プリオンとしてsCJD MM1を用いて、その脳乳剤中にステンレススチールワイヤー(SSW)を入れて汚染させ、その後SSWを乾燥させてからヒト型ノックインマウスの脳内に埋め込んだ。感染実験に用いたノックインマウスは、ヒトとマウスのキメラ型の遺伝子導入マウス(Ki-ChM マウス)を使用した。定量性を検討するために、脳乳剤ホモジネートそのものを段階希釈して接種するグループと段階希釈した脳乳剤にSSWを汚染させ、そのSSWを投与したグループで感染実験を行った。各種滅菌法の検討には、10%脳乳剤に汚染させたSSW針を用いて検討した。

2. SDS滅菌法の後処理

昨年度の報告では、2人の研究者からSDS煮沸と注射針の劣化の研究がなされ、2人の研究を

総合するとSDS煮沸の後の超音波処理が重要であることが示唆された。今年度は、1つの施設でSDS煮沸後の超音波処理(+)と(-)で、超微形態学的な差異が生じるのか否かを検討した。

3. 2次感染を同定する方法の開発

脳外科手術時の硬膜使用後のCJD(dCJD)にはアミロイド斑陽性の症例と陰性の症例が存在する。陰性の症例は、sCJD MM1の症例と区別することが不可能で、感染源はMM1であろうことは間違いないと思われるが、アミロイド斑陽性のdCJD/PLに類似するsCJDの報告は皆無で、感染源が不明と言わざるを得ない。そこで、各種のヒト遺伝子型を導入したノックインマウスを用いて、トレースバック現象により感染源が追求できるかを検討した。

4. プリオン滅菌法の各国での取り組みの検討

プリオンの滅菌に関して、各国の取り組みで錯綜している部分が存在するのは何よりも完全な滅菌法が存在しないという事実に基づくものであろう。しかしながら、常に新しい滅菌法

の情報を得るといふ努力と現実的な各国の対応情報は、本研究に無くてはならないものである。今年度は、太組・大久保協力研究員によって、それぞれの情報を報告検討した。

C. 研究結果

1. 各種滅菌法のヒト・プリオンでの検討

現時点ではまだ観察期間中であり結論は来年度の報告となるが、いくつかの新事実が明らかになってきた。本年度は、それを列挙することで報告する。

(1) end-point titrationとして、MMIの脳乳剤を 10^{-8} まで希釈したが、ホモジネートでは 10^{-6} 希釈で1匹発病が認められたに過ぎないが、SSW実験では 10^{-6} 希釈ですでに6匹中6匹が発病し、 10^{-8} でも1匹発病している。つまり、SSWでの汚染の方が微量で感染が成立することが明らかになった。これは、手術器具の滅菌法を考えた時には、これは十分考慮すべき新たな問題点である。

(2) 現在、300日を越えた観察期間を有している滅菌法は、アルカリ処理、SDS処理、オートクレーブ処理があげられる。そのうち、3%SDS処理が最も長い潜伏期間を示すが、単独では残念ながらSSW汚染を完全に除去できないことが明らかとなった。これも、重要な意味を持つ結果である。3%SDSは脳乳剤の滅菌法としては完璧であることがマウス・プリオンを用いて報告されていたが、SSWを汚染したヒト・プリオンに関しては完全に感染性を除去できないことが明らかとなった。

(3) もう1つ明らかになったことは、異なる滅菌法を組み合わせることは有効であるという事実である。アルカリ処理、オートクレーブ処理、SDS処理を組み合わせることで 10^{-7} 以下に感染性を低下させることができるかもしれない。いずれにしても来年度一杯の観察期間内には結論が得られる予定である。

2. SDS滅菌法の後処理

手術で頻用されるメス刃、カヌラ針を用いて、電顕での形態変化を観察したところ、SDS処理後経時的に堆積物、付着物の増加を認め、針では内腔の狭いものでより顕著であった。そこで今回超音波洗浄機を用いてその洗浄効果を検討したところ、刃、針先の摩耗は認めず、3%SDS煮沸消毒の手術器具への直接的な機械的变化はないと推察された。手術器具の3%SDS煮沸処理とその後の超音波洗浄は外科器具な

どの鋭利なものにも形態の損傷を与えずに効果的な堆積物除去が可能であると思われた。

3. 2次感染を同定する方法の開発

(1) dCJD/PLの3症例は、全てその遺伝子型が同じであり、codon 129M/M, codon 219E/Eで変異なしであった。この脳ホモジネートを、まずHuPrP129M/Mを過剰発現するトランスジェニックマウスに接種したところ、潜伏期間は 420 ± 10 日(5/5; 5匹中5匹発病)、 398 ± 10 日(5/5)、 584 ± 65 日(5/5)であった。

(2) 一方、Hu129V/Vを発現するノックインマウス(過剰発現でなく、自然発現するモデル)に、接種したところM/Mマウスで平均420日の潜伏期間を示した症例では、 259 ± 6 日(6/6)と潜伏期間が短くなっており、M/Mマウスで平均398日の潜伏期間をしめした症例でも、V/Vマウスで 304 ± 13 日(6/6)と潜伏期間の短縮を認めた。

(3) 上記のデータは、過剰発現トランスジェニックM/Mマウスと正常発現ノックインV/Vマウスの比較であったが、同じ発現量で潜伏期間を比較するために、ノックインHu129V/Vマウスで平均304日の潜伏期間を示したプリオンを用いて、ノックインHu129M/Mマウスに接種したところその潜伏期間は 500 ± 59 日と明かな延長を認め、dCJD/PLのプリオンがその遺伝子型であるcodon129M/Mのマウスよりも、その遺伝子型と異なるcodon129V/Vのマウスに高い感受性を示すことが明らかとなった。

4. プリオン滅菌法の各国での取り組みの検討

(1) 情報収集として、今年度は特にフランスでの取り組みを中心に検討した。また、英国、オーストリアの研究者との情報交換も行っている。

(2) 内視鏡などに使用できるプラズマ滅菌法を文献的に検討すると共に、実際にヒト・プリオンで汚染したSS針を用いての感染実験を始めている。

D. 考察

今年度の報告では、研究結果の1と3に関して考察する。

1. 各種滅菌法のヒト・プリオンでの検討

脳外科などの手術中に、器具などがプリオンで汚染されることを考えてSSWを脳乳剤で汚染するという方法を採用した。この方法

では、脳乳剤に汚染後SSWを乾燥させるというプリオン滅菌にとってはハードルの高い処理を行ったが、実際の手術場ではメスなどの手術器具を濡れた状態で置くことなど皆無と考え乾燥という処置をとった。実際にend-point titrationを脳乳剤とSSWで比較するとSSWの方が明らかに希釈率を上げても発病するという傾向を示している。感染力の保持には、手術器具汚染という状態は残念ながら滅菌操作に不利に働くことが明らかとなった。

このSSWを使った滅菌法では、単独で 10^{-7} 以下に感染性を低下させる方法はSDSも含めて存在しないことが明らかになりつつある。現時点で、結論づけることは出来ないが、明らかにプリオンの汚染が確認された症例で感染性の高い部位に使用した手術器具は原則廃棄という明記が必要となろう。

3. 2次感染を同定する方法の開発

今回、感染源不明のdCJD/PLのプリオンを用いてトレースバック現象を利用してその感染源の追求を行った。dCJD/PLプリオンは、感染実験においてcodon129M/Mのヒト型マウスより、codon129V/Vのヒト型ノックインマウスに高い感受性を示した。このことは、トレースバック現象からはdCJD/PLはsCJDのVV2プリオン由来であることが示唆されたのである。

その後、sCJDのVV2プリオンをHu129M/Mマウスに接種することによってdCJD/PL症例と同じ分子量の異常プリオン蛋白のウエスタンブロットが得られ、病的には多数のアミロイド斑がノックインマウスの脳で再現され、トレースバック現象を用いた感染源追求が現実的な方法であることが証明された。

医療現場、特に手術時に起こる2次感染に関してもこのようなプリオン蛋白のシークエンスを越えた感染が存在する場合、例え1例でもトレースバック現象を用いて2次感染を直接証明できる可能性が出てきた。日本における感染の可能性を有する事例の多くがコドン180変異であることを考慮するならば、このようなシークエンスを越えた感染の証明は机上の空論ではなく現実的なものと考えられる。

E. 結論

滅菌効果の確認のための感染実験に関しては、現在も経過観察中であるが、単独処理による確実なプリオン滅菌の困難さが明らかになりつつある。また、不幸にして2次感染が起こった場合、その感染源となった元の動物や遺

伝子型の異なるヒトを同定する方法として、プリオンの感染実験を用いたトレースバック現象が役立つことを示した。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Iwasaki Y, Mimuro M, Yoshida M, Hashizume Y, Kitamoto T, Sobue G. Clinicopathologic characteristics of five autopsied cases of dura mater-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology*. 2008 Feb;28(1):51-61.

Hoshino A, Iwasaki Y, Izumi M, Kimura S, Ibi T, Kitamoto T, Yoshida M, Hashizume Y, Sahashi K. MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with unusually prolonged disease duration presenting with panencephalopathic-type pathology. *Neuropathology*. 2008 (in press)

Ikeda S, Kobayashi A, Kitamoto T. Thr but Asn of the N-glycosylation sites of PrP is indispensable for its misfolding. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008 May 16;369(4):1195-1198.

Niimi Y, Iwasaki Y, Umemura T, Tanaka F, Yoshida M, Hashizume Y, Kitamoto T, Hirayama M, Sobue G. MM2-cortical-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with early stage cerebral cortical pathology presenting with a rapidly progressive clinical course. *Neuropathology*. 2008 28(6):645-651

Haraguchi T, Terada S, Ishizu H, Sakai K, Tanabe Y, Nagai T, Takata H, Nobukuni K, Ihara Y, Kitamoto T, Kuroda S. Coexistence of Creutzfeldt-Jakob disease, Lewy body disease, and Alzheimer's disease pathology: An autopsy case showing typical clinical features of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology*. 2008 (in press)

Kobayashi A, Arima K, Ogawa M, Murata M, Fukuda T, Kitamoto T. Plaque-type deposition of prion protein in the damaged white matter of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease MM1 patients. *Acta Neuropathol*. 2008 116(5):561-566.

Hashizume M, Kobayashi A, Teruya K, Ohashi H, Ironside JW, Mohri S, Kitamoto T. Human PrP 219K is converted to PrPSc but shows heterozygous inhibition in vCJD infection. *J Biol Chem*. 2009, 284: 3603-3609

Hizume M, Kobayashi A, Teruya K, Ohashi H, Ironside J W, Mohri S, and Kitamoto T. Human PrP 219K is converted to PrPSc but shows heterozygous inhibition in vCJD infection. *J. Biol. Chem.*, Dec 2008; doi:10.1074/jbc.M809254200

Yokoyama T, Masujin, K., Iwamaru Y., Imamura M., and Mohri S. Alteration of the biological and biochemical characteristics of bovine spongiform encephalopathy prions during interspecies transmission in transgenic mice models. *J. Gen. Virol.*, January 1, 2009; 90(1): 261 - 268.

Iwamaru Y, Shimizu Y, Imamura M, Murayama Y, Endo R, Tagawa Y, Ushiki-Kaku Y, Takenouchi T, Kitani H, Mohri S, Yokoyama T and Okada H. Lactoferrin induces cell surface retention of prion protein and inhibits prion accumulation. *Journal of Neurochemistry*. 2008, 107: 636-646

Yokoyama T, Mohri S. Prion diseases and emerging prion diseases. *Current Medicinal Chemistry* 2008, 15: 912-915

Suzuki SY, Takata M, Teruya K, Shinagawa M, Mohri S, Yokoyama T. Conformational change in hamster scrapie prion protein (PrP27-30) associated with proteinase K resistance and prion infectivity. *J. Vet. Med. Sci.* 2008, 70: 159-165.

Akita S, Akino K, Tanaka K, Anraku K, Hirano A. A basic fibroblast growth factor improves lower extremity wound healing with a porcine-derived skin substitute. *J Trauma*, 64: 809-815, 2008.

Akino K, Akita S, Yakabe A, Mineda T, Hayashi T, Hirano A. Human mesenchymal stem cells may involve in keloid pathogenesis. *Int J Dermatol*, 47: 1112-1117, 2008.

Akita S, Akino K, Imaizumi T, Hirano A. A basic fibroblast growth factor accelerates and improves 2nd degree burn wound healing. *Wound Repair regen.*, 16: 635-641, 2008.

秋田定伯, 平野明喜. 創傷外科総論 創傷治療に
関与する細胞増殖因子. 形成外科 51: S25-S31, 2008

吉本浩, 秋田定伯, 平野明喜. 創傷ケアに必要な
ドレッシング材と薬剤の知識. EMERGENCY CARE 21: 997-1003, 2008

秋田定伯, 秋野公造, RenSong-Guang, MelmedShlomo, 今泉敏史, 平野明喜. 広範囲
熱傷患者における血中白血球抑制因子の上昇.

熱傷 34, 32-39, 2008

秋田定伯. 創傷治療における癒傷期の柔軟性、
硬度、カラーマッチ、角質機能改善に貢献する
bFGF 製剤. 癒傷・ケロイド治療ジャーナル 2: 53-54, 2008

秋田定伯. ケロイドの分類 ケロイドの国際分
類比較癒傷・ケロイド治療ジャーナル 2:24-26,
2008

Takumi I, Mori O, Mizutani N, Akimoto M, Kobayashi S and Teramoto A. Expansile neurenteric cyst arising in the frontal lobe associated with status epilepticus—Report of a case and discussion of epileptogenesis. *Brain Tumor Pathology* 25 (2), 97-101, 2008.

Takumi I, Akimoto M. Catcher's mask cranioplasty for extensive cranial defects in children with an open head trauma: a novel application of partial cranioplasty. *Childs Nerv Syst.* Aug 24 (8) 927-932, 2008.

児玉 南海雄, 太組 一朗
第 6 章 脳神経外科手術, ブリオン病感染予防
ガイドライン要約 (2008 年版)
[http://www.wam.go.jp/wamappl/bb11GS20.nsf/0/35e4e324175b3e374925748300201147/\\$FILE/20080711_7sankou_1.pdf](http://www.wam.go.jp/wamappl/bb11GS20.nsf/0/35e4e324175b3e374925748300201147/$FILE/20080711_7sankou_1.pdf)

2. 学会発表

Akita S. Fibroblast growth factor-2 (basic fibroblast growth factor, bFGF) improves scar quality as well as accelerates wound healing in burns, traumas, and chronic wounds. Korean Wound Management Society, March 28, 2008.

村上千佳子, 秋田定伯, 平野明喜. 術後電子線
照射療法を併用したケロイド治療の評価につ
いて. 第 51 回日本形成外科学会 (口演)
(名古屋), 4月, 2008 年

秋田定伯, 田中克己, 平野明喜. 当科における
血管奇形治療例の検討. 第 51 回日本形成外
科学会 (シンポジウム) (名古屋), 4月, 2008 年

秋田定伯, 平野明喜. 再移植を必要とした二次
性顎裂骨移植例の検討. 第 51 回日本形成外
科学会 (口演) (名古屋), 4月, 2008 年

Akita S. Fibroblast growth factor-2 (basic fibroblast growth factor, bFGF, Fiblast spray®)

improves scar quality as well as accelerates wound healing in 2nd degree burns and burn ulcer surgeries. Korean Burn Society, Invited Lecture, June 12, Seoul, Korea, 2008.

秋田定伯、安楽邦明、津田雅宜、平野明喜
非ヒト霊長類における塩基性線維芽細胞増殖因子を用いた創傷治癒の評価。第34回日本熱傷学会総会（名古屋）、6月、2008年

秋田定伯. II度熱傷受傷早期からのbFGF製剤使用は創傷治癒を促進し、瘢痕のしつ改善につながる。第34回日本熱傷学会総会 シンポジウム（名古屋）、6月、2008年
Akita S. Novel technology on surgical wound care using a basic fibroblast growth factor in Japan. 3rd European Academy of Wound Technology, Faculty Lecturer, Elancourt, France, July 7-9, 2008.

Akita S. Fibroblast growth factor-2 (basic fibroblast growth factor, bFGF) improves scar quality as well as accelerates wound healing in burns. 14th Congress of International Society for Burn Injuries, September 7-11, Montreal, Canada, 2008

Akita S. Fibroblast growth factor-2 (basic fibroblast growth factor, bFGF) improves scar quality as well as accelerates wound healing in burns, traumas and chronic wounds. 17th European Academy of Dermatology and Venereology, September 18-20, Paris, France, Invited Lecture, 2008

秋田定伯、秋野公造、平野明喜. 創傷治癒過程の molecular modulation 第17回日本形成外科学会・基礎学術集会 パネルディスカッション（東京）、10月、2008年

秋田定伯. サンタモニカの風はいつも西から 第17回日本形成外科学会・基礎学術集会 パネルディスカッション（東京）、10月、2008年

Akita S. Mesenchymal stem cell therapy for local radiation injury. 12th World Health Organization-Radiation Emergency Medical Preparedness and Assistance Network (WHO-REMPAN) 会議, Invitational Lecture, October 15-17, 2008, Buenos Aires, Argentina

Akita S. New Strategic management for local radiation injury. 12th International Radiation Protection Association, Oral Presentation, Buenos Aires, Argentina, October 19-24, 2008.

*Yamada M.,**Nakamura Y., Takumi I., ***Yamanouchi Y., : Department of Neurosurgery, Nippon Medical School Chiba-Hokuso Hospital, *Kanazawa University,**Jichi Medical School,***Ministry of Health, Labour and Welfare : ①Summary of the current data on the CJD surveillance in Japan②Genetic prion disease in Japan③Epidemiology of dura mater graft-associated CJD in Japan : The Meeting of the European and Associated Countries Collaborative CJD Surveillance Group, Riga, Latvia, May 29-31, 2008

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

分 担 研 究 報 告

プリオンの2次感染を検出する方法の開発

研究代表者：北本 哲之（東北大学大学院医学系研究科・教授）

研究要旨

手術時などのプリオンの2次感染に対して、その2次感染の有無を確認する方法が存在するかどうかを検討した。具体的には、硬膜移植後CJDで、シナプス型（SY型）の異常プリオン蛋白を示す症例とアミロイド斑型（PL型）のタイプに分かれるが、従来の孤発例（sCJD）では見られないアミロイド斑型の感染源を追求する検討である。この感染源追求に、トレースバック現象を用いてPL型の硬膜移植がVV2プリオンが129M/Mのヒトに感染した結果であることを明らかとした。そして、このようなシークエンスを越えた感染によって新しいプリオンが生まれる可能性を指摘した。

A. 研究目的

手術などによる2次感染の検出として多数発病して疫学的に危険因子と認定されるには、硬膜移植などの例から考えると40例以上の発病例が必要となる。Evidence-basedというには多数の犠牲が必要なのである。そこで、以前我々がvCJD感染で報告したトレースバック現象が、硬膜移植後CJDのPL型の感染源追求に役立つかを検討した。

B. 研究方法

【材料】感染因子として、3例のdCJD/PL剖検脳乳剤（10%）を用意した。実験動物として以下の遺伝子型のマウスを用意した。遺伝子型は、HuPrP129M/M、129V/Vというマウスである。

【方法】感染はマウス脳内に10%脳乳剤を20 μ l投与し、発病するまで経過を観察した。マウスの脳の半分を免疫染色検査を含めた組織検査に（Kitamoto et al, 1991）に、残りの半分をWestern blot検査やその後の感染実験に（Kobayashi et al, 2007）に利用した。

C. 研究結果

1. dCJD/PLの3症例は、全てその遺伝子型が同じであり、codon 129M/M、codon 219E/Eで変異なしであった。この脳ホモジネートを、まずHuPrP129M/Mを過剰発現するトランスジェニックマウスに接種したところ、潜伏期間は420 \pm 10日（5/5；5匹中5匹発病）、398 \pm 10日（5/5）、584 \pm 65日（5/5）であった。

2. 一方、Hu129V/Vを発現するノックインマウス（過剰発現でなく、自然発現するモデル）に、接種したところ M/Mマウスで平均420

日の潜伏期間を示した症例では、259日 \pm 6日（6/6）と潜伏期間が短くなっており、M/Mマウスで平均398日の潜伏期間をしめした症例でも、V/Vマウスで304日 \pm 13日（6/6）と潜伏期間の短縮を認めた。

3. 上記のデータは、過剰発現トランスジェニックM/Mマウスと正常発現ノックインV/Vマウスの比較であったが、同じ発現量で潜伏期間を比較するために、ノックインHu129V/Vマウスで平均304日の潜伏期間を示したプリオンを用いて、ノックインHu129M/Mマウスに接種したところその潜伏期間は500日 \pm 59日と明かな延長を認め、dCJD/PLのプリオンがその遺伝子型であるcodon129M/Mのマウスよりも、その遺伝子型と異なるcodon129V/Vのマウスに高い感受性を示すことが明らかとなった。

D. 考察

以前から我々は、vCJDの感染実験において、BSEプリオンとその感染力を比較する時に、ヒトに対する感染性はウシのBSEと比べて遥かにヒトのvCJDで上昇していることを明らかにしてきた。また、同時にvCJDプリオンは、ウシに対する感染性を失っていないことを証明し、これをトレースバック現象として報告してきた（Asano et al, 2006）。つまりトレースバック現象を用いるとそのプリオンがどの動物由来であるのかが明らかにすることができるという感染源追求の方法となりうると考えたわけである。

今回、感染源不明のdCJD/PLのプリオンを用いてトレースバック現象を利用してその感染源の追求を行った。dCJD/PLプリオンは、感染

実験において codon129M/M のヒト型マウスより、codon129V/V のヒト型ノックインマウスに高い感受性を示した。このことは、トレースバック現象からは dCJD/PL は sCJD の VV2 プリオン由来であることが示唆されたのである。

その後、sCJD の VV2 プリオンを Hu129M/M マウスに接種することによって dCJD/PL 症例と同じ分子量の異常プリオン蛋白のウエスタンブロットが得られ、病的には多数のアミロイド斑がノックインマウスの脳で再現され、トレースバック現象を用いた感染源追求が現実的な方法であることが証明された。

医療現場、特に手術時に起こる 2 次感染に関してもこのようなプリオン蛋白のシークエンスを越えた感染が存在する場合、例え 1 例でもトレースバック現象を用いて 2 次感染を直接証明できる可能性が出てきた。日本における感染の可能性を有する事例の多くがコドン 180 変異であることを考慮するならば、このようなシークエンスを越えた感染の証明は机上の空論ではなく現実的なものと考えられる。

E. 結論

感染源となった元の動物や遺伝子型の異なるヒトを同定する方法として、プリオンの感染実験を用いたトレースバック現象が役立つことを示した。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Iwasaki Y, Mimuro M, Yoshida M, Hashizume Y, Kitamoto T, Sobue G. Clinicopathologic characteristics of five autopsied cases of dura mater-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology*. 2008 Feb;28(1):51-61.

Hoshino A, Iwasaki Y, Izumi M, Kimura S, Ibi T, Kitamoto T, Yoshida M, Hashizume Y, Sahashi K. MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with unusually prolonged disease duration presenting with panencephalopathic-type pathology. *Neuropathology*. 2008 (in press)

Ikeda S, Kobayashi A, Kitamoto T. Thr but Asn of the N-glycosylation sites of PrP is indispensable for its misfolding. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008 May 16;369(4):1195-1198.

Niimi Y, Iwasaki Y, Umemura T, Tanaka F, Yoshida M, Hashizume Y, Kitamoto T, Hirayama

M, Sobue G. MM2-cortical-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with early stage cerebral cortical pathology presenting with a rapidly progressive clinical course. *Neuropathology*. 2008 28(6):645-651

Haraguchi T, Terada S, Ishizu H, Sakai K, Tanabe Y, Nagai T, Takata H, Nobukuni K, Ihara Y, Kitamoto T, Kuroda S. Coexistence of Creutzfeldt-Jakob disease, Lewy body disease, and Alzheimer's disease pathology: An autopsy case showing typical clinical features of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology*. 2008 (in press)

Kobayashi A, Arima K, Ogawa M, Murata M, Fukuda T, Kitamoto T. Plaque-type deposition of prion protein in the damaged white matter of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease MM1 patients. *Acta Neuropathol*. 2008 116(5):561-566.

Hizume M, Kobayashi A, Teruya K, Ohashi H, Ironside JW, Mohri S, Kitamoto T. Human PrP^{219K} is converted to PrP^{Sc} but shows heterozygous inhibition in vCJD infection. *J Biol Chem*. 2009, 284: 3603-3609

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む。)

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 2 次感染に対する現実的滅菌法の開発研究
平成 20 年度 分担研究報告書

手術器具付着ヒトプリオンの現実的除染方法の開発

研究分担者：毛利資郎（動物衛生研究所 プリオン病研究センター・センター長）
研究協力者：倉知恵美（動物衛生研究所 プリオン病研究センター）

研究要旨

手術器具を介したプリオン病の 2 次感染の防止のため、一般の病院で応用可能な現実的滅菌法の基礎となる科学的データを集積し、安全を検証することを目的として、手術器具を模したワイヤーを用いて、不活化評価を行った。ワイヤーは SUS 316、線径 0.3mm、長さ 3mm とし、ヒト孤発性 CJD 由来プリオンを吸着乾燥後、マウス脳内に埋込みバイオアッセイを行っている。本年度は定量的解析の基準となる希釈実験と熱、加熱法、NaOH、SDS 煮沸法処理を行いバイオアッセイで評価する。

A. 研究目的

クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) をはじめとするプリオン病の病原因子であるプリオンは、通常の病原体とは異なり、熱や消毒液に対して強い抵抗性を有している。したがって、通常の消毒法では感染性が消失しないことが知られている。このことから、脳外科等の手術に使用した器具のプリオンに対する滅菌については一般病院では対策が困難とされている。

手術器具を介したプリオン病の 2 次感染を防止するために一般の病院で応用可能な現実的滅菌法の基礎となる科学的データを集積し、安全を検証することがこの研究の目的である。

B. 研究方法

1) プリオンとモデルマウス

孤発性 CJD プリオン (MM1) を不活化材料として、このプリオンに対して最も感受性の高い、ヒト-マウスキメラ型プリオン遺伝子を発現する Ki-ChM マウスを感染性評価に用いた。

2) 手術器具を模したステンレスワイヤーワイヤーの材質：SUS316、直径：0.3mm、長さ：3.0mm、

3) 汚染（感染性）の基準作製のために、PBS にて 10^{-1} から 10^{-8} に希釈したプリオン乳剤にワイヤーを 30 分間浸漬後、一晚乾燥させ、各群 6 頭のマウス脳内に接種した。

4) 10% 脳乳剤に浸漬後のワイヤーを水洗乾燥後、オートクレーブ 20 分間 (121°C、134°C)、水溶液中でオートクレーブ 20 分間 (121°C、134°C) 3% SDS 200ml 溶液中で 10 分間煮沸、3% SDS で 10 分間煮沸 + オ-

トクレーブ (121°C、134°C)、1N NaOH 水溶液 1.5ml 中で室温 60 分、1N NaOH 水溶液 1.5ml 中で室温 60 分 + オートクレーブ (121°C、134°C) をそれぞれ行い、マウスの脳内に移植した。陰性コントロールとして PBS に浸漬したワイヤーを移植した。

5) 古い手術器具を想定して、ヤスリかけ処理をしたワイヤーに 4) と同様の処理を実施した。

（倫理面への配慮）

独立行政法人 農業食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所の動物実験要領に則り、動物実験計画の承認を受け、動物実験を行っている

C. 研究結果

1) 終末希釈の途中であるが、ホモジネートに比して希釈と潜伏期間の関係が必ずしも斉一的でなく、 10^{-8} 希釈でも検出可能であった (Table 1)。

2) ワイヤーを用いた汚染除去については単一の処置方法では 10^{-6} 以下に感染性を減弱させることができなかった。まだ観察中であるが、2つの除去方法の組み合わせでは、減弱効果が高くなり 10^{-7} 以上の減弱効果が認められている (Table 2)。

D. 考察

CJD プリオンのステンレスワイヤーにおける吸着、不活化は新品の器具を模した表面が滑らかであるか、古くなった器具を模した粗であるかは無関係と考えられた。次年度以降は、現実に応用可能な複数のプリオン除去方法と、病院

等で使用されているアルカリクリーナー、過酸化水素ガスについて感染性除去を行う予定である。

3. その他
なし

E. 結論

プリオン汚染除去後の定量的解析の基準となる希釈実験を行った。また、熱、加熱法、NaOH、SDS 煮沸法の結果、いずれも単独処理では不十分な不活化であるが、組み合わせにより、より高い効果が得られることが明らかとなった。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Hizume M, Kobayashi A, Teruya K, Ohashi H, Ironside J W, Mohri S, and Kitamoto T. Human PrP 219K is converted to PrPSc but shows heterozygous inhibition in vCJD infection. *J. Biol. Chem.*, Dec 2008; doi:10.1074/jbc.M809254200

Yokoyama T, Masujin, K., Iwamaru Y., Imamura M., and Mohri S. Alteration of the biological and biochemical characteristics of bovine spongiform encephalopathy prions during interspecies transmission in transgenic mice models. *J. Gen. Virol.*, January 1, 2009; 90(1): 261 - 268.

Iwamaru Y, Shimizu Y, Imamura M, Murayama Y, Endo R, Tagawa Y, Ushiki-Kaku Y, Takenouchi T, Kitani H, Mohri S, Yokoyama T and Okada H. Lactoferrin induces cell surface retention of prion protein and inhibits prion accumulation. *Journal of Neurochemistry*. 2008, 107: 636-646

Yokoyama T, Mohri S. Prion diseases and emerging prion diseases. *Current Medicinal Chemistry* 2008, 15: 912-915

Suzuki SY, Takata M, Teruya K, Shinagawa M, Mohri S, Yokoyama T. Conformational change in hamster scrapie prion protein (PrP27-30) associated with proteinase K resistance and prion infectivity. *J. Vet. Med. Sci.* 2008, 70: 159-165.

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

Table1. End-point titration assay of sCJD brain homogenate and steel wire coated with serial diluted sCJD

Inoculum Dilution	sCJD brain homogenate (H3)		H3 coated wire	
	Rate for terminal CJD	Incubation periods (range) (days p.ic.)	Rate for terminal CJD	Incubation periods (range) (days p.imp.)
1×10 ⁻¹	5/5	140.2± 7.6 (133 ~ 153)	6/6	174.2±10.5 (162 ~ 187)
1×10 ⁻²	6/6	155.5± 6.9 (150 ~ 164)	6/6	180.8±23.7 (153 ~ 211)
1×10 ⁻³	6/6	184.0±22.3 (157 ~ 220)	6/6	215.3±47.6 (167 ~ 294)
1×10 ⁻⁴	6/6	219.3±21.3 (206 ~ 261)	5/6	196.6±13.2 (183 ~ 215, >413)
1×10 ⁻⁵	3/6	240.3±65.2 (195 ~ 315, >366)	6/6	254.2±71.7 (215 ~ 400)
1×10 ⁻⁶	1/6	328, >366	6/6	240.0±56.1 (169 ~ 301)
1×10 ⁻⁷	0/6	>366	1/6	287, >413
1×10 ⁻⁸	0/6	>366	1/6	314, >413

Table2. Effect of various treatments on contaminated wires (on-going study)

Treatments	Fine surface wire		Coarse surface wire	
	death/ implanted number	Incubation period days (mean±sem)	death/ implanted number	Incubation period days (mean±sem)
Rinsed in dH ₂ O and dry	6/6	206.8 ± 18.8 (188 ~ 231)	6/6	208.7 ± 14.6 (196 ~ 236)
Autoclaving, 121°C, 20min.	6/6	251.0 ± 27.0 (218 ~ 291)	5/6	269.2 ± 64.3 (192 ~ 350, >391)
Autoclaving, 134°C, 20min.	5/6	230.8 ± 20.3 (209 ~ 252, >328)	4/6	277.3 ± 11.0 (262 ~ 287, >328)
Autoclaving in dH ₂ O, 121°C, 20min.	5/6	225.6 ± 25.6 (188 ~ 260, >399)	6/6	232.8 ± 42.4 (200 ~ 314)
Autoclaving in dH ₂ O, 134°C, 20min.	5/6	232.0 ± 27.0 (200 ~ 262, >399)	5/6	261.6 ± 55.2 (196 ~ 319, >328)
SDS 1.8-3.0%, boiling 10min.	6/6	278.0 ± 20.0 (253 ~ 305)	1/5	308, >391
SDS 1.8-3.0%, boiling 10min. + Autoclaving, 121°C, 20min.	0/6	>399	0/6	>391
SDS 1.8-3.0%, boiling 10min. + Autoclaving, 134°C, 20min.	0/6	>316	1/6	271, >316
1M NaOH, Room temperature (RT), 60 min.	5/6	241.8 ± 30.2 (211 ~ 289, >316)	6/6	221.3 ± 27.5 (195 ~ 271)
1M NaOH, RT, 60 min. + Autoclaving, 121°C, 20min.	1/6	208, >316	1/6	295, >316
1M NaOH, RT, 60 min. + Autoclaving, 134°C, 20min.	0/6	>316	0/6	>316

SDS 処理によるステンレス刃の超音波洗浄後の電顕的検討

研究分担者：秋田定伯（長崎大学医学部・歯学部附属病院・助教）

研究要旨

プリオン病感染後の二次対策として、鋭利は先端の手術器具の 3%ドデシル硫酸ナトリウム水溶液煮沸消毒後の形態変化を最大 50 回まで検討した。手術で頻用されるメス刃、カヌラ針を用いて、電顕での形態変化を観察したところ、経時的に堆積物、付着物の増加を認め、針では内腔の狭いものでより顕著であったため、今回超音波洗浄器を用いてその洗浄効果を検討した。刃、針先の摩耗は認めず、3%ドデシル硫酸ナトリウム水溶液煮沸消毒の手術器具への直接的な機械的变化はないと推察された。手術器具の 3%ドデシル硫酸ナトリウム水溶液煮沸消毒とその後の超音波洗浄は外科器具など鋭利なものにも形態の損傷を与えずに効果的な堆積物除去が可能であると思われた。

A. 研究目的

プリオン病感染後の二次対策として、特に感染者手術時に使用された場合でも再利用する可能性の高い持針器、メスホルダに直接接する、メス刃、針の 3%ドデシル硫酸ナトリウム水溶液煮沸消毒後の形態変化について電子顕微鏡を用いて観察検討する。

B. 研究方法

3%ドデシル硫酸ナトリウム水溶液でメス刃、18ゲージ、22ゲージ、23ゲージカヌラを煮沸消毒する。検討したカヌラ、刃は各々①NN-1838R 刃の形状 R・B 針の長さ 1 1/2 (1.20 × 38mm)、テルモ社製、②NN-2238R 刃の形状 R・B 針の長さ 1 1/2(0.70 × 38mm)、テルモ社製、③No.11 メス、Feather 社、25 Gy gamma irradiated、④JMS 注射針 23 G R.B (0.6 × 25mm)であった。

煮沸時間が 5 分間、直ぐに水洗・乾燥させたものと煮沸後直ちに超音波洗浄（シャープ社 UT-106、37kHz、30±3℃）5 分間したもの、回数を 10、20、30、40、50 回とした。対照 1 として、蒸留水で 5 分間煮沸消毒、各々ティッシュペーパー上で 5 分乾燥したものを用意し、対照 2 としてサンドペーパーで 50 回スクラッチ下ものを準備した。これらを超音波洗浄と比較検討した。

電顕試料ホルダーにセットアップのためメスの刃、及び注射針は適切な長さに切断する。検鏡位置の損傷を回避するため切断位置の両端をクランプ固定し切断した。

また、実体顕微鏡で事前に表面を確認し、切断位置の確認、切断する衝撃による表面付着物の剥離を無くすため慎重に切断した。

検鏡には走査電子顕微鏡 (FIELD EMISSION SCANNING ELECTRON MICROSCOPE) 型式：JSM-6700F/IV (JEOL, 日本電子) ; 高電圧 15kV、エミッション電流 10μA 使用した。

(倫理面への配慮)

本研究はプリオン病感染後の手術器具を 3%ドデシル硫酸ナトリウムを用いて、煮沸消毒後、及び超音波洗浄後の形態変化を検討しており、研究対象は手術時に使用する鋭利な刃物などであり、倫理的問題はないと思われる。

C. 研究結果

3%ドデシル硫酸ナトリウム煮沸により、経時的な付着物、堆積物が注射針、刃に付着した。内腔の狭い方が、付着物が多い。刃の先端には付着物はあるものの、摩耗物はなかった。針の先端が摩耗した場合堆積物の付着は多量となった。超音波洗浄により 50 回くりかえした場合でも付着・堆積物は走査電顕上認めなくなり、先端の変形金属内腔の変化は一切認めなかった。

D. 考察

3%ドデシル硫酸ナトリウム煮沸により、メス刃、18、22、23ゲージ針の形状は付着物、堆積物の沈着を認めたものの、刃および針先の摩耗は認めなかった。また、機械的な刺激

で先端を摩耗した場合(対照2)堆積物の付着はより多く認められた。煮沸直後からの超音波洗浄は有効であり、50回と多回でも金属変化を来さず、付着物・堆積物は残存しなかった。今後、超音波洗浄の時期をより臨床現場の苛酷な条件に近似させるために一端3%SDS煮沸後堆積物を蓄積させた後の洗浄条件での検討や、3%SDS以外の洗浄剤の検討が、定量検討と共に必要であると考えられた。

E. 結論

50回までの3%ドデシル硫酸ナトリウム煮沸消毒単独では、メス刃、針など鋭利な手術器具の形態変化は電顕上問題なく、多回数の洗浄・乾燥による堆積物は超音波洗浄にて十分除去可能であると推測された。

F. 健康危機情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Akita S, Akino K, Tanaka K, Anraku K, Hirano A. A basic fibroblast growth factor improves lower extremity wound healing with a porcine-derived skin substitute. *J Trauma*, 64: 809-815, 2008.

Akino K, Akita S, Yakabe A, Mineda T, Hayashi T, Hirano A. Human mesenchymal stem cells may involve in keloid pathogenesis. *Int J Dermatol*, 47: 1112-1117, 2008.

Akita S, Akino K, Imaizumi T, Hirano A. A basic fibroblast growth factor accelerates and improves 2nd degree burn wound healing. *Wound Repair Regen.*, 16: 635-641, 2008.

秋田定伯, 平野明喜. 創傷外科総論 創傷治癒に関与する細胞増殖因子. *形成外科* 51: S25-S31, 2008

吉本浩, 秋田定伯, 平野明喜. 創傷ケアに必要なドレッシング材と薬剤の知識. *EMERGENCY CARE* 21: 997-1003, 2008

秋田定伯, 秋野公造, RenSong-Guang, MelmedShlomo, 今泉敏史, 平野明喜. 広範囲熱傷患者における血中白血球抑制因子の上昇. *熱傷* 34, 32-39, 2008

秋田定伯. 創傷治癒における癒痕期の柔軟性、硬度、カラーマッチ、角質機能改善に貢献するbFGF製剤. *癒痕・ケロイド治療ジャーナル* 2:

53-54, 2008

秋田定伯. ケロイドの分類 ケロイドの国際分類比較癒痕・ケロイド治療ジャーナル 2:24-26, 2008

2. 学会発表

Akita S. Fibroblast growth factor-2 (basic fibroblast growth factor, bFGF) improves scar quality as well as accelerates wound healing in burns, traumas, and chronic wounds. Korean Wound Management Society, March 28, 2008.

村上千佳子, 秋田定伯, 平野明喜. 術後電子線照射療法を併用したケロイド治療の評価について. 第51回日本形成外科学会(口演)(名古屋), 4月, 2008年

秋田定伯, 田中克己, 平野明喜. 当科における血管奇形治療例の検討. 第51回日本形成外科学会(シンポジウム)(名古屋), 4月, 2008年

秋田定伯, 平野明喜. 再移植を必要とした二次性顎裂骨移植例の検討. 第51回日本形成外科学会(口演)(名古屋), 4月, 2008年

Akita S. Fibroblast growth factor-2 (basic fibroblast growth factor, bFGF, Fiblast spray®) improves scar quality as well as accelerates wound healing in 2nd degree burns snf burn ulcer surgeries. Korean Burn Society, Invited Lecture, June 12, Seoul, Korea, 2008.

秋田定伯, 安楽邦明, 津田雅宜, 平野明喜. 非ヒト壺長類における塩基性線維芽細胞増殖因子を用いた創傷治癒の評価. 第34回日本熱傷学会総会(名古屋), 6月, 2008年

秋田定伯. II度熱傷受傷早期からのbFGF製剤使用は創傷治癒を促進し、癒痕のしつ改善につながる. 第34回日本熱傷学会総会シンポジウム(名古屋), 6月, 2008年

Akita S. Novel technology on surgical wound care using a basic fibroblast growth factor in Japan. 3rd European Academy of Wound Technology, Faculty Lecturer, Elancourt, France, July 7-9, 2008.

Akita S. Fibroblast growth factor-2 (basic fibroblast growth factor, bFGF) improves scar quality as well as accelerates wound healing in burns. 14th Congress of International Society for Burn Injuries, September 7-11, Montreal, Canada,

2008

Akita S. Fibroblast growth factor-2 (basic fibroblast growth factor, bFGF) improves scar quality as well as accelerates wound healing in burns, traumas and chronic wounds. 17th European Academy of Dermatology and Venereology, September 18-20, Paris, France, Invited Lecture, 2008

秋田定伯、秋野公造、平野明喜. 創傷治癒過程の molecular modulation 第17回日本形成外科学会・基礎学術集会 パネルディスカッション (東京)、10月、2008年

秋田定伯. サンタモニカの風はいつも西から 第17回日本形成外科学会・基礎学術集会 パネルディスカッション (東京)、10月、2008年

Akita S. Mesenchymal stem cell therapy for local radiation injury. 12th World Health Organization-Radiation Emergency Medical Preparedness and Assistance Network (WHO-REMPAN) 会議, Invitational Lecture, October 15-17, 2008, Buenos Aires, Argentina

Akita S. New Strategic management for local radiation injury. 12th International Radiation Protection Association, Oral Presentation, Buenos Aires, Argentina, October 19-24, 2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む。)

1. 特許取得
無し
2. 実用新案登録
無し
3. その他
無し

プリオン病 滅菌における海外情報収集

研究分担者：太組 一郎（日本医科大学武蔵小杉病院 脳神経外科・講師）

研究要旨

国内におけるプリオン病2次感染対策は、難治水澤班研究成果のひとつである「プリオン病感染予防ガイドライン（2008年版）」によって専門委員会等により策定されたプリオン病2次感染対策が周知されるなど対策がとられている。これに伴い海外での二次感染対策情報収集の必要性がありこれに応じた情報収集研究を行った。また本年度はフランスガイドライン(Circular 138, 2001)を詳細に検討した。海外情報収集により本邦における対策を検証することの重要性があらためて認識されることとなった。

A. 研究目的

CJDサーベイランスによって現在まで130例を超える硬膜移植後のCJDの存在が明らかになっているところだが、更に迅速なサーベイランスによりプリオン病発病直前に脳外科手術等を受けた事例が次々と判明している。これに対して、難治水澤班研究成果のひとつである「プリオン病感染予防ガイドライン（2008年版）」によって専門委員会等により策定されたプリオン病2次感染対策が周知されるなど対策がとられている。この状況を踏まえて本分担研究では、さらに海外でのプリオン病二次感染対策情報収集の方法を模索し、それにより情報を共有することをめざした研究を行う。この情報を通じて、本邦におけるプリオン病二次感染対策に反映させる基礎資料とすることでヒトへのプリオン感染の安全性を担保するのが本研究の目的である。

B. 研究方法

- 1) 国際会議出席（クローズミーティング）
 - 2) 国際研究者間情報
 - 3) その他
- のそれぞれの方法により、情報収集を行った。

（倫理面への配慮）

個人情報等の漏洩に配慮する必要があるが今回の方法で対象となる個人が特定されることはなく、特別な倫理面への配慮は不要である。

C. 研究結果

- 1) ラトビア国リガにおけるEuroCJD Meeting (20090529-20090531)に参加した。本邦からは、小職の他に金沢大学神経内科山田正仁教授・自治医科大学公衆衛生中村好一教授・厚生労働省疾病対策課山之内課長補佐が参加した。本会議における有益な情報は英国のHester Ward博士によるものであった。本情報は部内情報であることを明示したうえで、CJDサーベイランス委員会を中心に限定的にリアルタイムに公開している。
- 2) 現在まで、フランス国における対策は判明していなかった。Dr Jean Phillip Brandaleからの情報によりCircular 138, 2001が現行のガイドラインであることが判明した。全文和訳を巻末資料（巻末資料1）として添付した。
- 3) vCJDの全世界発症数をモニターした。最新情報を巻末資料（巻末資料2）として添付した。

D. 考察

本邦においては、CJDと診断された患者に対するハイリスク手技において使用された機器は①可能な限り焼却廃棄②どうしても不可能なものは3%煮沸SDS法により処理するものとされている（プリオン病感染予防ガイドライン2008年版）。これに対して、英国(Dr RG Will)・オーストリア(Dr H Budka)等では原則廃棄の方針であり、本邦における方針との若干の差異があるようである。また通常脳神経外科手術機器の廃棄規定が定められているのは前述の調査

(巻末資料2, 14 ページ) によれば 15 カ国であることに対して神経内視鏡についての廃棄規定を設けているのは 9 カ国であり、神経内視鏡に対する対応の混乱がみられている国際的現状が浮き彫りとなった。本邦におけるガイドラインでは神経内視鏡に対する滅菌方法を定めているが、今後ともガイドラインの周知をすすめることが必要であると考えられた。

E. 結論

プリオン病の各国対策については公式文書等が公表されていないことも多く、また現状で公表されているガイドラインにおける将来的改変を見据えた各国状況等の個々の公式文書による検索は殆ど不可能と言ってよい。したがって特に研究者間の個人的関係による情報は有用であった。今後とも継続的アップデートを行う必要性ならびに研究者間情報交換を拡張することの必要性が認められた。

F. 健康危機情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Takumi I, Mori O, Mizutani N, Akimoto M, Kobayashi S and Teramoto A. Expansile neurenteric cyst arising in the frontal lobe associated with status epilepticus—Report of a case and discussion of epileptogenesis. Brain Tumor Pathology 25 (2), 97-101, 2008.

Takumi I, Akimoto M. Catcher's mask cranioplasty for extensive cranial defects in children with an open head trauma: a novel application of partial cranioplasty. Childs Nerv Syst. Aug 24 (8) 927-932, 2008.

児玉 南海雄, 太組 一朗

第 6 章 脳神経外科手術, プリオン病感染予防ガイドライン要約 (2008 年版)

[http://www.wam.go.jp/wamappl/bb11GS20.nsf/0/35e4e324175b3e374925748300201147/\\$FILE/20080711_7sankou_1.pdf](http://www.wam.go.jp/wamappl/bb11GS20.nsf/0/35e4e324175b3e374925748300201147/$FILE/20080711_7sankou_1.pdf)

2. 学会発表

*Yamada M.,**Nakamura Y., Takumi I., ***Yamanouchi Y., : Department of Neurosurgery, Nippon Medical School Chiba-Hokuso Hospital, *Kanazawa University,**Jichi Medical School,***Ministry of Health, Labour and

Welfare : ①Summary of the current data on the CJD surveillance in Japan②Genetic prion disease in Japan ③ Epidemiology of dura mater graft-associated CJD in Japan : The Meeting of the European and Associated Countries Collaborative CJD Surveillance Group, Riga, Latvia, May 29-31,2008

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし