

200834028A

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

平成20年度 総括・分担研究報告書

平成21(2009)年3月

研究代表者 水澤英洋

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

平成20年度 総括・分担研究報告書

**2008 Annual Report of the Research Committee on
Prion disease and Slow Virus Infection,
Research on Measures for Intractable Diseases
Health and Labour Sciences Research Grants,
The Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan**

2009年3月
March, 2009

研究代表者 水澤英洋

Chairman: Hidehiro Mizusawa, M.D. Ph.D.

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

**Department of Neurology and Neurological Science,
Graduate School, Tokyo Medical and Dental University,
Tokyo, Japan**

平成 20 年度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名簿

区分	氏名	所 属	役 職 名
研究代表者	水澤 英洋	東京医科歯科大学大学院歯学総合研究科脳神経病態学(神経内科学)	教 授
研究分担者	金子 清俊	東京医科大学神経生理学講座	主任教授
	作道 章一	大阪大学・微生物病研究所難治感染症対策センター・ウイルス免疫分野	助 教
	坂口 末廣	徳島大学疾患醸成学研究センター神経変性疾患研究部門	教 授
	毛利 資郎	独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究所プリオン病研究センター	センター長
	小林 篤史	東北大学大学院医学系研究科・CJD 早期診断・治療法開発分野	助 教
	横山 隆	動物衛生研究所プリオン病研究センタープリオン病研究チーム	チーム長
	田中 元雅	独立行政法人理化学研究所・脳科学総合研究センター・田中研究ユニット	ユニットリーダー
	桑田 一夫	岐阜大学人獣感染防御研究センター・プリオン研究部門	教 授
	村山 繁雄	東京都老人総合研究所・老年病のゲノム解析チーム・ 高齢者ブレインバンク(神経病理学)	研究部長
	松田 治男	広島大学大学院生物圏科学研究科生物機能開発学専攻 分子生命開発学講座(免疫生物学)	教 授
	新 竜一郎	長崎大学大学院・歯歯薬学総合研究科・感染免疫学	助 教
	調 漸	長崎大学医学部・歯学部附属病院へき地病院再生支援・教育機構	教 授
	湯浅 龍彦	医療法人木下会鎌ヶ谷総合病院千葉神経難病医療センター	センター長
	堀内 基広	北海道大学大学院獣医学研究科・プリオン病学講座	教 授
	照屋 健太	東北大学大学院医学系研究科・プリオン蛋白研究部門 プリオン蛋白分子解析分野	助 教
	山田 達夫	福岡大学医学部・神経内科学	教 授
	中村 好一	自治医科大学地域医療センター公衆衛生学部門	教 授
	山田 正仁	国立大学法人 金沢大学・脳老化・神経病態学(神経内科学)	教 授
	三條 伸夫	東京医科歯科大学大学院歯学総合研究科脳神経病態学(神経内科学)	助 教
	細矢 光亮	福島県立医科大学医学部小児科学講座	教 授
	市山 高志	山口大学大学院医学系研究科小児科学分野	准教授
	楠原 浩一	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野	准教授
	堀田 博	神戸大学大学院医学研究科微生物学分野	教 授
	網 康至	国立感染症研究所 村山庁舎動物管理室	主任研究官
	柳 雄介	九州大学大学院医学研究院ウイルス学	教 授
	澤 洋文	北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター分子病態・診断部門	教 授
	西條 政幸	国立感染症研究所・ウイルス第 1 部第 3 室	室 長
	岸田 修二	都立駒込病院・脳神経内科	部 長
研究協力者	森若 文雄	北海道医療大学心理学部言語聴覚療法学科	教 授
	北本 哲之	東北大学大学院医学系研究科 CJD 早期診断・治療法開発分野	教 授
	志賀 裕正	あおぼろ脳神経外科	副院長
	西澤 正豊	新潟大学・脳研究所 臨床神経科学部門神経内科学分野	教 授
	黒岩 義之	横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学	教 授
	大塚 貴	岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野	教 授
	武田 雅俊	大阪大学大学院医学系研究科・精神医学教室	教 授
	黒田 重利	岡山大学大学院歯歯薬学総合研究科精神神経病態学教室	教 授
	村井 弘之	飯塚病院神経内科	部 長
	太組 一朗	日本医科大学武蔵小杉病院	病院講師
	佐多徹太郎	国立感染症研究所感染病理部	部 長
	岩崎 靖	小山田記念温泉病院神経内科	医 師
	田村智英子	お茶の水女子大学大学院 人間文化創成科学研究科 特設遺伝カウンセリングコース	准教授
	高須 俊明	医療法人崇徳会長岡西病院神経内科	顧問(非常勤)
	大塚 頌子	岡山大学大学院歯歯薬学総合研究科・発達神経病態学	教 授
	飯沼 一字	石巻赤十字病院	院 長
	野村 恵子	熊本大学医学部附属病院発達小児科	助 教
	愛波 秀男	静岡県立こども病院指導相談室 兼 神経科	室長 兼 医長
	鈴木 保宏	大阪府立母子保健総合医療センター小児神経科	主任部長
	岡 明	東京大学医学部附属病院小児科	准教授
	原 由紀子	杏林大学医学部 病理学教室	助 教
	長嶋 和郎	札幌東徳洲会病院病理部	部 長
	雪竹 基弘	佐賀大学医学部内科(神経内科)	講 師
顧 問	立石 潤	老人保健施設 春風	施設長
	佐藤 猛	大和会 東大和病院神経内科	顧 問

目 次

I. 総括研究報告	1
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)	
II. 平成 20 年度 研究報告会プログラム	27
III. 分担研究報告	
1. 細胞質型 PrP ^C による神経細胞死機構の解明	31
金子 清俊 (東京医科大学神経生理学講座)	
2. プリオン病における酸化ストレス関与に関する研究	34
作道 章一 (大阪大学微生物病研究所ウイルス免疫)	
3. プリオン蛋白の過剰発現と細胞死	38
坂口 末廣 (徳島大学疾患酵素学研究センター・神経変性疾患研究部門)	
4. ヒトプリオンの伝達性に関する研究 ー自然発症プリオン病モデルマウスの解析ー	44
毛利 資郎 (動物衛生研究所 プリオン病研究センター)	
5. トレースバック実験の進展(ブラク型硬膜移植後 CJD 実験モデルとブラク型 PrP 沈着を伴う孤発性 CJD-MM1)	47
小林 篤史 (東北大学大学院医学系研究科 CJD 早期診断・治療法開発分野)	
6. 培養細胞におけるプリオン感染に関する研究	50
横山 隆 (動物衛生研究所 プリオン病研究センター)	
7. 酵母を用いた異種間プリオン感染の分子機構解明	53
田中 元雅 (独立行政法人理化学研究所 脳科学総合研究センター 田中研究ユニット)	
8. プリオン立体構造変換初期過程の解析	55
桑田 一夫 (岐阜大学 人獣感染防御研究センター)	
9. プリオン病診断における、機能画像の意義	59
村山 繁雄 (東京都老人総合研究所高齢者ブレインバンク)	

10. プリオン病診断のためのモノクローナル抗体の応用 ヒト H-FABP 特異的モノクローナル抗体の作製と検出系の構築……………	62
松田 治男 (広島大学大学院生物圏科学研究科免疫生物学)	
11. PMCA 法によるマウス順応 BSE 株とスクレイパー由来株の高効率な増幅…	65
新 竜一郎 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 感染免疫学講座 感染分子解析学分野)	
12. プリオン病患者 MRI 画像スコア化の試みと脳脊髄液の 診断マーカー比較検討……………	68
調 漸 (保健・医療推進センター)	
13. 標準化画像を用いたプリオン病診断システムの構築に向けて……………	72
湯浅 龍彦 (鎌ヶ谷総合病院千葉神経難病医療センター)	
14. プリオン持続感染 Neuro2a における異常型プリオン蛋白の細胞内局在…	75
堀内 基広 (北海道大学大学院獣医学研究科プリオン病学講座)	
15. プリオン蛋白変換に関わる相互作用因子についての解析 その 1……………	81
照屋 健太 (東北大学大学院医学系研究科)	
16. 体内埋め込み型微量注入器具を用いた ペントサンポリサルフェート脳室内持続投与療法に関する検討……………	85
山田 達夫 (福岡大学医学部神経内科学)	
17. クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランスの結果……………	90
中村 好一 (自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門)	
18. 硬膜移植を伴わない脳外科手術歴のある孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の特徴……………	94
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))	
19. CJD サーベイランスにおけるプリオン病若年発症例の検討……………	100
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))	
20. クロイツフェルト・ヤコブ病 2 次感染リスク保有可能性者の訴え、 検査所見の変化とフォロー状況……………	104
三條 伸夫 (東京医科歯科大学大学院脳神経病態学)	

21. 亜急性硬化性全脳炎(SSPE)に対する siRNA による治療を目指した
基礎的研究(SSPE ウイルスを用いた *in vitro* での評価)…………… 107
細矢 光亮 (福島県立医科大学・医学部・小児科学講座)
22. 亜急性硬化性全脳炎診断における麻疹抗体価検査の比較検討
—麻疹抗体価検査法の標準化に向けて—…………… 116
市山 高志 (山口大学大学院医学系研究科小児科学分野)
23. SSPE の発症と関連する *PDI* promoter-606G/A 多型の機能解析…………… 121
楠原 浩一 (九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野)
24. SSPE ウイルスの神経病原性と M、F、H タンパク質の
変異の意義について…………… 124
堀田 博 (神戸大学大学院医学研究科微生物学分野)
25. カニクイザル中枢神経における麻疹ウイルス持続感染…………… 128
網 康至 (国立感染症研究所・動物管理室)
26. 麻疹ウイルスの神経細胞感染のメカニズム…………… 132
柳 雄介 (九州大学大学院医学研究院ウイルス学分野)
27. JC ウイルス Agnoprotein の細胞形質膜における機能…………… 135
澤 洋文 (北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター分子病態・診断部門)
28. 脳脊髄液を用いた JC ウイルス DNA のリアルタイム PCR 検査系の
確立と進行性多巣性白質脳症(PML)の診断支援…………… 140
西條 政幸 (国立感染症研究所・ウイルス第1部第3室)
29. 血液疾患および移植関連 PML の検討…………… 143
岸田 修二 (東京都立駒込病院脳神経内科)
30. 9年間の東北地区の CJD サーベイランス結果…………… 150
志賀 裕正 (あおば脳神経外科)
31. プリオン病の臨床研究—¹²³I-iomazenil SPECT について—
と感染予防ガイドライン…………… 155
黒岩 義之 (横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学)
32. 髄液中 14-3-3 タンパク質濃度測定用スタンダード作成と配布…………… 158
佐多徹太郎 (国立感染症研究所・感染病理部)

33. 剖検例から見た Creutzfeldt-Jakob 病の臨床診断についての検討……………	160
岩崎 靖 (小山田記念温泉病院 神経内科)	
34. プリオン病の遺伝子検査をめぐる諸問題……………	166
田村智英子 (お茶の水女子大学 大学院 人間文化創成 科学研究科特設遺伝カウンセリングコース)	
35. パプアニューギニア東部高地州における SSPE のケースコントロール スタディー地域コントロールによる研究補遺……………	170
高須 俊明 (医療法人社団崇徳会長岡西病院神経内科)	
36. 進行性多巣性白質脳症の発症機序 -JC ウイルス agnoprotein コード領域の核内封入体形成と細胞変性に関わる機能……………	174
六戸-原 由紀子 (杏林大学医学部病理学教室)	
37. PML 脳での JCV 感染細胞における MeCP2 の発現に関する検討……………	177
長嶋 和郎 (札幌東徳洲会病院・病理)	
38. 進行性多巣性白質脳症 (PML) 診療、1 年間の進歩……………	182
雪竹 基弘 (佐賀大学医学部附属病院神経内科)	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表……………	187
V. プリオン病及びサーベイランスと対策に関する全国担当者会議 研究報告	
1. プログラム……………	199
2. 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による プリオン病のサーベイランスと対策……………	201
水澤 英洋 (東京医科歯科大学大学院脳神経病態学)	
3. プリオン病の疫学：本邦と世界の状況……………	202
中村 好一 (自治医科大学地域医療学センター・公衆衛生学)	
4. プリオン病の遺伝子検査とその問題点……………	205
田村智英子 (お茶の水女子大学 大学院 人間文化創成 科学研究科特設遺伝カウンセリングコース)	
5. 厚生労働省における CJD (クロイツフェルト・ヤコブ病) 対策について……………	206
厚生労働省健康局疾病対策課	
6. プリオン病感染予防ガイドライン 2008 - その概要 -……………	207
黒岩 義之 (横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学)	

7. プリオン病感染予防ガイドライン 2008 ー脳神経外科ー	208
太組 一朗 (日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科)	
8. プリオン病感染予防ガイドライン 2008 ー剖検と病理検査ー	209
村山 繁雄 (東京都老人総合研究所・高齢者ブレインバンク)	
VI. プリオン病分科会	211
VII. SSPE 分科会	213
VIII. PML 分科会	215
IX. サーベイランス関係資料	217

総括研究報告

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

- 研究代表者：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
- 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
- 研究分担者：作道 章一 大阪大学微生物病研究所ウイルス免疫
- 研究分担者：金子 清俊 東京医科大学医学部神経生理学講座
- 研究分担者：桑田 一夫 岐阜大学人獣感染防御研究センタープリオン研究部門
- 研究分担者：田中 元雅 理化学研究所脳科学総合研究センター田中研究ユニット
- 研究分担者：新竜 一郎 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座感染分子解析学分野
- 研究分担者：小林 篤史 東北大学大学院医学系研究科プリオン蛋白研究部門
CJD 早期診断・治療法開発分野
- 研究分担者：堀内 基広 北海道大学大学院獣医学研究科プリオン病学講座
- 研究分担者：坂口 末廣 徳島大学疾患酵素学研究センター神経変性疾患研究部門
- 研究分担者：松田 治男 広島大学大学院生物圏科学研究科生物機能開発学専攻
分子生命開発学講座(免疫生物学)
- 研究分担者：横山 隆 動物衛生研究所プリオン病研究センタープリオン病研究チーム
- 研究分担者：照屋 健太 東北大学大学院医学系研究科プリオン蛋白研究部門
プリオン蛋白分子解析分野
- 研究分担者：山田 達夫 福岡大学医学部神経内科学
- 研究分担者：調 漸 長崎大学医学部歯学部附属病院へき地病院再生支援・教育機構
- 研究分担者：村山 繁雄 東京都高齢者研究福祉振興財団東京都老人総合研究所
老人病のゲノム解析研究チーム高齢者ブレインバンク
- 研究分担者：湯浅 龍彦 国立精神・神経センター国府台病院神経内科
- 研究分担者：三條 伸夫 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
- 研究分担者：中村 好一 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
- 研究分担者：山田 正仁 金沢大学大学院医学系研究科脳病態医学講座脳老化・神経病態科学
- 研究分担者：市山 高志 山口大学医学部附属病院小児科
- 研究分担者：細矢 光亮 福島県立医科大学小児科学講座
- 研究分担者：楠原 浩一 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野
- 研究分担者：堀田 博 神戸大学大学院医学系研究科微生物学分野
- 研究分担者：網 康至 国立感染症研究所動物管理室村山分室
- 研究分担者：柳 雄介 九州大学大学院医学研究院ウイルス学分野
- 研究分担者：澤 洋文 北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター分子病態・診断部門
- 研究分担者：岸田 修二 東京都立駒込病院脳神経内科
- 研究分担者：西條 政幸 国立感染症研究所ウイルス第1部第3室

研究要旨

プリオン病、亜急性硬化性全脳炎(SSPE)、進行性多巣性白質脳症(PML)のいずれにおいても大きな発展がみられた。まず、疫学調査を含む臨床的研究ではプリオン病サーベイランスの臨床調査個人票ルート、感染症届け出ルート、遺伝子・髄液検査ルートの三つが確立しスピードアップや悉皆性の向上に貢献した。また研究経費提供など剖検率の向上に向けて努力も続けられ、2009年1月の時点で70例の硬膜移植後クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)を含む1129例がプリオン病と認定され最新の疫学像が明らかにされた。変異型CJDは2004年度の1例のみでその後は発生していない。医療を介する感染の予防についてはその可能性のある事例は新たに数件が認定され合計で9事例となり、厚生労働省に協力して英国を参考に事例ごとに対応を進め、医師会や当該学会を介した周知の他、二次感染予防ガイドラインを改訂し概要版に引き続きマスター版の出版に至った。これらの研究班の成果等は班会議終了後速やかに全国担当者会議を開催し報告されその周知徹底を計った。SSPEおよびPMLもそれぞれ分科会を組織し研究方針を議論し行動計画を策定して個別研究とともに全体としての共同研究を推進した。SSPEでは前年度の診療ガイドラインを受けて、サーベイランス体制を整備し全国の疫学的実態調査を推進した。PMLでも精度の高い迅速な髄液検査診断サービスを確立し、診断のみならず早期治療の推進に大きな成果を挙げている。臨床的研究では、プリオン病やSSPEにて遺伝子検査、髄液検査の標準化に引き続き、MRI検査の標準化・臨床研究を進め、ペントサン治療、リバピリン治療などの治療研究においても世界をリードする研究が行われ成果をあげている。また、これらの難治性疾患の克服にはその成因と発症機序の解明が必須であるが、この基礎研究分野でもプリオン蛋白の正常機能の解析、異常化のメカニズム、新しい動物モデルと接種効率の検討、SSPEウイルス株でのM蛋白・F蛋白の変異、宿主側遺伝要因の同定、PMLの病理メカニズムにおけるJCウイルス蛋白の機能の解明、新たな治療法として抗マラリア剤メフロキンの応用など世界の最先端の研究成果が得られた。

A. 研究目的

プリオン病、亜急性硬化性全脳炎(SSPE)、進行性多巣性白質脳症(PML)の3疾患はいずれも難治性感染症でいったん感染するとほぼ100%死に至る悲惨な疾患である。その原因(分子)は判明しているものの、感染(伝播)や発症のメカニズムについて本質的なことはほとんどわかっていないといっても過言ではない。

本研究の目的は、これらのプリオン病及び遅発性ウイルス感染症について、その発症のメカニズムを明らかにし、早期診断、早期治療、発症予防、感染予防などの方法を開発することである。具体的にはサーベイランス調

査等の疫学的研究を通じて疾患の実態と現状の把握に努め、疫学的側面から発症の危険因子を検討し、検査法や治療法の有用性の評価や改善に努める。とくに人獣共通感染症であるプリオン病では牛海綿状脳症からの感染である変異型CJDの監視、医原性である硬膜移植後CJDが我が国に多く存在することなどから、研究班内にサーベイランス委員会を組織し全国の難病担当専門医と協力してサーベイランス調査を遂行する。さらに実地調査によって患者や家族の抱えている問題点を明確にし、患者や家族に対する医療と心理ケアの両面からの支援を推進する。臨床の側面からは各病型や個々の症例の臨床的問題や特異

な点、新しい知見を検証することにより、疾患の病態に関する情報をより正確で患者や医療者に有用なものとし診療に寄与する。基礎研究では分子生物学的手法、培養細胞を用いた実験系、病理学的検索、モデル動物の作製等の様々な手法を学際的に駆使して発症機序の解明と予防法・治療法の開発に取り組む。さらに臨床における治験データを集積し、改良を加え、より効果的で副作用の少ない治療プロトコルを開発することを目的としている。

B. 研究方法

各研究分担者と研究協力者はそれぞれの研究計画に沿って研究を施行することにより研究班の研究目標を推進した。プリオン病研究においてはアミロイドーシス研究班とプリオン病の治療研究班との交流をはかり相互の研究の活性化にも努めた。臨床的研究では3疾患とともにサーベイラン調査や専門医に対するアンケート調査を行い、疫学的情報の収集あるいはフォローアップにもとづき統計学的検討を継続的に行った。さらに実地調査や診療を通じて疾患の病状・病態の解明や治療法の開発に努めた。基礎研究では複数の研究室が支援し合い協力する体制で班研究の目的の遂行に当たった。具体的には以下に記載した方法により各疾患毎に研究を推進した。なお、このような特殊性と行政からの要請により、本研究班では全国をカバーするサーベイランス担当者を中心として研究協力者を多数有している。

プリオン病

1) 全国サーベイランスの推進とケア体制の充実

前年度に引き続きプリオン病全体の全国サーベイランスを推進した。全国を10つのブロックに分けて山田研究分担者を委員長として研究分担者および研究協力者によるサーベ

イランス委員会を組織して、各都道府県の難病担当専門医と連携・協力して行った(元研究代表者の立石名誉教授、前研究代表者の北本教授、前サーベイランス委員長の佐藤名誉院長も参加している)。特定疾患臨床調査個人表を活用し認定患者を中心に、感染症届出情報などによる調査、髄液検査・遺伝子検査依頼にもとづく調査依頼情報も加え、その臨床的評価を行い、変異型CJDの有無、硬膜例の把握、遺伝子検索、輸血や他の検査治療手技との関連などを総合的に評価しCJDの危険因子を同定するとともにWHOや欧州の世界的CJDサーベイランスに協力している。このサーベイランスの結果に基づき、CJDの診断基準やガイドラインなどを逐次検討した。また、WHO診断基準を日本でも採用すべく、髄液中14-3-3蛋白濃度の定量化作業を進めた。硬膜症例を中心とする感染性プリオン病に加え、家族性プリオン病についても重点的に調査を行い、それに基づいてカウンセリングなどの体制も充実させた。医療行為を介した二次感染の予防を徹底するため、平成14年度に作成された「クロイツフェルト・ヤコブ病感染予防ガイドライン」の大幅な改訂を進め概要版とマスター版に分けて公表し配布を行った。更に、厚生労働省に協力して個々の事例に対応するとともに、専門体制の確立を目指して検討を行った。

2) 正常プリオン蛋白の代謝過程の解明と機能解析

プリオン蛋白異常化の解明にはまず正常プリオン蛋白の代謝過程やその機能の解析が重要である。このために正常プリオン蛋白の構造や機能、細胞内動態を解析し、異常プリオン蛋白が感染するのに必要と推定される正常プリオン蛋白に対する結合蛋白を探索した。プリオン蛋白遺伝子欠損マウスの解析からプリオン蛋白の機能を検討した。

3) プリオン蛋白異常化の分子機構とそれによる神経変性機序の解明

プリオン蛋白の異常化のメカニズムの解明を目指して研究を行った。バイオアッセイ法としてすでに確立したヒトプリオン蛋白に高感受性を示すモデルマウスや、培養細胞を用いて異常プリオン蛋白の感染効率を調べ、感染性規定因子を網羅的発現解析などで検索した。また、異常プリオン蛋白の由来の同定(トレースバック)、プリオン蛋白の異常化や神経変性に関わる領域・その機能を検討し、ヒト剖検脳にても神経変性機序解明の観点から研究を進めた。

4) 異常プリオン蛋白の高感度検出法の確立とヒトプリオン病の早期診断法の確立

これまで樹立されてきた多種類のエピトープに対するニワトリのモノクローナル抗体を用い、ヒトのプリオン病やプリオン感染動物の診断の効率化を図った。またヒトや動物のプリオン病の早期診断のために末梢組織の検討や血液や尿などの検体を用いた方法を確立すべく研究を進めた。

5) プリオン蛋白質不活化法の改良とプリオン病治療法の開発

感染因子プリオンを不活化する処理法の改良や手術室などの医療現場でも使用できる処理法の開発も重要であり、WHOの動きなどと連携して研究を進めた。プリオン病治療法の開発は、多少とも効果の期待出来る現在利用可能な薬剤の臨床試験とともに、その不十分な効果を大きく越える革新的な新規薬物の開発も推進した。

亜急性硬化性全脳炎(SSPE)

1) SSPEの実態調査

日本およびSSPEの多発地域であるパプアニューギニア、フィリピンあるいはトルコにおいて疾患感受性遺伝子や血清中サイトカイ

ンの測定を含む実地調査や共同研究を施行し、最近の疫学的動向を検討した。また、SSPEの予防における、麻疹ワクチンによる麻疹罹患予防の重要性を再検討した。

2) SSPEの治療状況の調査

日本におけるSSPE患者のうち調査できた116例に関し、リバビリン療法の実施状況、有効性、副作用について臨床調査を施行した。更に実態の把握に努めるとともに治験としてより多くの症例が参加出来るように工夫した。そのためには早期診断が重要であることより、ホームページや冊子体のガイドラインの普及に努めた。劇症型SSPEの臨床像を検討した。

3) SSPEの発症機序に関する基礎的研究

正常対象、SSPE患者、麻疹患者の種々の遺伝子発現を比較し発症に関連している分子を同定し、SSPEの発症機序の解明を推進した。SSPE患者より分離したウイルスにおける感染性ウイルス粒子の産生と非産生の規定因子を探索した。

4) SSPEの革新的治療法の開発

現在注目されているRNAiを用いた基礎的研究を推進した。

5) 実験動物モデルの研究

カニクイサルの脳に麻疹ウイルスを持続感染させることによりSSPEのモデル動物を作製し、ここでのウイルスの排除機構を検討して病態の解明を進めた。また、ヒト麻疹ウイルス受容体を発現する遺伝子改変マウスを作製し神経系への感染を検索した。

進行性多巣性白質脳症(PML)

1) 疫学的研究

これまでの全国的疫学調査に基づきそのフォローアップを行うとともに、生検脳の病理学的特徴、各種治療法とその免疫状態の特徴

について検索を進めた。

2) PMLの診断法の改良

JC ウイルスをより迅速に定量的に検出する方法としてリアルタイム PCR による検査方法の開発を進めた。

3) PMLの発症機序に関する基礎的な研究

PMLの発症機序の解明に向けて、PML患者脳におけるJC ウイルスやそれに由来する蛋白の分布を神経病理学的に検討した。また、JC ウイルスへの感染感受性を規定している因子を検討するためアグノ蛋白と相互作用する分子の同定を進めた。

4) PMLの治療法に関する研究

CDK阻害剤のPML治療薬利用の可能性について検索を進めた。

5) 診療ガイドライン

これまで作成したPMLの治療法を含む診療ガイドラインを改訂し、世界の文献を検索しその動向を明らかにした。

C. 研究結果および D. 考察

プリオン病

1) 全国サーベイランスの推進とケア体制の充実

中村研究分担者は、1999年より本邦で行われているサーベイランス調査の対象となった1640件を疫学的に検討し、1129名をプリオン病と判定し本邦におけるプリオン病の実態を明らかにした。山田研究分担者はCJDサーベイランス委員長として研究代表者とともにサーベイランス調査を推進し、vCJDとの鑑別が問題となる若年発症例を検討し、PSD陽性率が低い点と罹病期間が長い点においてvCJDと類似することを報告した。村山研究分担者は、プリオン病診断におけるFDG-PET画像や脳血流SPECTの有用性を

報告した。岩崎研究協力者は剖検例を詳細に検討し、臨床的にCJDと診断されていない例の中にCJD患者がいることを報告した。志賀研究協力者は、1999年から2007年までの東北地方でのCJDの発症状況を報告した。黒岩研究協力者は「プリオン病感染予防ガイドライン」改訂版の編集を完了し、概要版に引き続きマスター版を完成させた。湯浅研究分担者は画像小委員会において、MRI拡散強調像の表示条件標準化作業を進めた。調研究分担者は、全国の14-3-3蛋白やタウ蛋白等の髄液検査を引き受けるとともに、MRI画像のスコア化による診断精度の向上の可能性を検討した。今年度も、医療行為を介した二次感染の可能性のある事例が発生し、その予防のために厚生労働省に協力して個々の事例に対応するとともに、二次感染予防の重要性の周知に努めた。田村研究協力者はカウンセリングモデルを構築し、三條研究分担者は2004年に感染リスク保有可能性者として告知を受けた患者に、認知症を発症しているがCJD発症ではない例があることを報告した。

2) 正常プリオン蛋白の代謝過程の解明と機能解析

金子研究分担者は、正常プリオン蛋白過剰発現によるアポトーシスのメカニズムとして、プリオン蛋白の通常輸送機構の異常が関与している可能性を指摘し、坂口研究分担者は同現象にp38MAPキナーゼが関与していることを報告した。桑田研究分担者はプリオン蛋白の構造解析により、細胞型PrP^{Sc}からスクレビー型PrP^{Sc}への構造変換過程における変換部位を世界で初めて明らかにした。作道研究分担者は、正常型PrP遺伝子欠損マウス由来不活化神経細胞株において細胞内SOD活性が低下しており、プリオン感染において酸化ストレス状況が変化することを報告した。

3) プリオン蛋白異常化の分子機構とそれによる神経変性機序の解明

毛利研究分担者と小林研究分担者はトレーズバック法によりブラーク型 PrP 沈着を伴う非典型的孤発性 CJD-MM1 型例を解析した結果、感染による可能性が否定的であることを示した。田中研究分担者は酵母プリオン蛋白の他種間相互作用がないことと、変異の導入による他種間相互作用機能の獲得について報告した。堀内研究分担者は、PrP モノクローナル抗体を用いてプリオン持続感染細胞内の PrP^{Sc} の細胞内局在が lysosome と核近傍であることを明らかにした。

4) 異常プリオン蛋白の高感度検出法の確立とヒトプリオン病の早期診断法の確立

松田研究分担者は、新たな生物学的マーカー H-FABP の高感度キットを開発した。横山研究分担者は、プリオン株の感受性は株の種類と被感染細胞の組み合わせで決まることを示した。新研究分担者は感染マウス由来の血漿中の PrP^{Sc} の PMCA 法による増幅に成功した。

5) プリオン蛋白質不活化法の改良とプリオン病治療法の開発

山田(達)研究分担者は、ベントサン脳室内持続注入臨床試験の実施状況と安全性について報告した。照屋研究分担者は、ポリアニオンと硫酸化多糖類の治療薬としての可能性について検討し、プリオン蛋白との結合のみでなく分子内にある程度の鎖長が必要であることを解明した。

亜急性硬化性全脳炎(SSPE)

1) SSPE の実態調査

SSPE 分科会を開催し研究方針と行動計画を決定、患者家族の会とも提携を進め、本格的な全国サーベイランス調査を進めた。早期診断と早期治療を推進するため、ホームページや

冊子体を活用して診療ガイドラインの普及に努めた。市山研究分担者は、抗体測定法の標準化のために数種類ある麻疹抗体価測定法の感受性と特異性を検証し、EIA が最適であることを明らかにした。

2) SSPE の発症機序に関する基礎的研究

堀田研究分担者は SSPE ウイルスの神経親和性・病原性は H 蛋白の C 末端以外の変異、あるいは他の蛋白によるものであることを示した。高須研究協力者は、パプアニューギニアの症例についてケース地域コントロールスタディの結果を総括した。楠原研究分担者は、SSPE 患者の PD1 遺伝子のプロモーター領域のハプロタイプを調べ、G アリルが高い活性を有していることを報告した。

3) SSPE の革新的治療法の開発

細矢研究分担者は、siRNA の SSPE 治療への応用として複数の遺伝子をターゲットに *in vitro* の系で効果を確認し、N 遺伝子に対する siRNA が最も効果的であることを報告した。

4) 実験動物モデルの研究

網研究分担者は、カニクイザル・モデル動物の脳波で周期的徐波が検出されることを報告した。柳研究分担者はマウスの神経細胞初代培養に GFP 発現組換え麻疹ウイルスの感染実験を行い、感染には上皮細胞受容体が必要であることを示した。

進行性多巣性白質脳症(PML)

1) 疫学的研究

PML 分科会を開催し研究方針と行動方針を決定した。岸田研究分担者は 2007 年から 2008 年にかけての自験例の報告と、新たな治療薬として抗マラリア薬メフロキンを有効である可能性を指摘した。長嶋研究協力者は PML 脳では感染細胞に methyl CpG binding

protein 2 が高発現していることを報告した。原研究協力者は、agnoprotein またはそのコード領域がカプシド蛋白の発現量や集積に関与していることを報告した。

2) PML の迅速診断法の確立

西條研究分担者は、リアルタイム PCR 法を用いた JC ウイルス検査法の開発を確立し、全国からの髄液検査の結果について報告した。

3) PML の新たな治療法の開発

澤研究分担者は、agnoprotein が感染細胞の形質膜の透過性の亢進を引き起こし、感染の拡大や細胞死に関与している可能性があることを報告した。

4) PML の診療状況

雪竹研究協力者は、最近の全世界の研究成果ををレビューし、治療法を含む診療ガイドラインの改訂を進めている。

E. 結 論

本研究班が対象としているプリオン病、SSPE、PML の 3 分野において、本年度はいずれも大きな研究の進展が見られた。プリオン病については、三つのルートによる新しいサーベイランス体制により迅速性と正確度がさらに向上しつつある。発症率の変化の有無といった世界的な課題から地域性といった国内問題まで、また適切な対策の立案と実施にも大きく寄与するものと期待される。SSPE と PML についても全国調査体制が整備・確立されつつあり、今後プリオン病に近い効果が得られるものと思われる。診断では診断基準やガイドラインの改訂や新規作成がなされ、プリオン蛋白や JC ウイルスの遺伝子検査や病理検査体制の整備、髄液 14-3-3 蛋白やタウ蛋白検査などの診断支援を研究分担者等の協力により全国に無料で提供できる体制を構築し、検査所見の信頼性向上とその意義の解

明が進むなどその効果は非常に大きい。

治療については、プリオン病でのベントサン脳室内投与の臨床試験が進捗し、英国の治療との国際比較も可能になると期待されるが、現在のところその効果はまだ不十分である。医療行為を介する二次感染の予防対策は、新たな事例の確認を受け厚生労働省に協力して個々に対応するとともに、平成 14 年の感染予防ガイドラインを改訂を完了し概要版に引き続きマスター版を完成した。これらの情報は全国担当者会議により迅速に周知され、適切な診断法や治療法の普及に大きく貢献している。SSPE では診療ガイドラインの普及を計り、早期診断に利用できるようにした。リバビリンの臨床試験が進行中であるが、診療ガイドラインが普及することによりさらなる効果が期待される。

基礎研究としては、正常プリオン蛋白の機能や代謝、プリオン蛋白異常化に係わる知見、異常プリオン蛋白の検出方法の開発、新しい動物モデルの作製などで大きな成果があがっており、神経障害機序の解明、最終的な発症機序の解明、根本的な治療法の開発に大いに役立つと期待される。SSPE でのウイルスゲノムの特徴と宿主側の反応性とくに遺伝的要因の同定がなされ、PML での新たな効果的治療法の開発の進展とあわせ、発症機序の解明と治療法や予防法の開発に大きく貢献するものと期待される。

これらの成果は前述のようにすでに臨床レベルではひろく周知され活用されているが、基礎研究の成果も大いに活用されることが望ましい。引き続き、6 月の欧州サーベイランス会議への参加、8 月のプリオン研究会(北海道)の後援、2 月のプリオン病のサーベイランスとその対策に関する全国担当者会議など広く国内外への情報発信と研究協力を推進した。今後もプリオン病、SSPE、PML の 3 疾患を克服するためにそれぞれの分野のさらなる発展に向けて努力する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Omi K, Hachiya NS, Tanaka M, Tokunaga K, Kaneko K. 14-3-3zeta is indispensable for aggregate formation of polyglutamine-expanded huntingtin protein. *Neurosci Lett*, 431 : 45-50, 2008
2. Hachiya NS, Kozuka Y, Kaneko K. Mechanical stress and formation of protein aggregates in neurodegenerative disorders. *Med Hypotheses*, 70 : 1034-1037, 2008
3. Nishimura T, Sakudo A, Xue G, Ikuta K, Yukawa M, Sugiura K, Onodera T. Establishment of a new glial cell line from hippocampus of prion protein gene-deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 377 : 1047-1050, 2008
4. Hosokawa T, Ono F, Tsuchiya K, Sato I, Takeyama N, Ueda S, Zanusso G, Takahashi H, Sata T, Sakudo A, Sugiura K, Baj A, Toniolo A, Yoshikawa Y, Onodera T. Distinct immunohistochemical localization in Kuru plaques using novel anti-prion protein antibodies. *Microbiol Immunol*, 52 : 25-29, 2008
5. Hosokawa T, Tsuchiya K, Sato I, Takeyama N, Ueda S, Tagawa Y, Kimura K, Nakamura I, Wu G, Sakudo A, Casalone C, Mazza M, Caramelli M, Takahashi H, Sata T, Sugiura K, Baj A, Toniolo A, Onodera T. A monoclonal antibody (1D12) defines novel distribution patterns of prion protein (PrP) as granules in nucleus. *Biochem Biophys Res Commun*, 366 : 657-663, 2008
6. Sakudo A, Onodera T, Ikuta K. PrPSc level and incubation time in a transgenic mouse model expressing Borna disease virus phosphoprotein after intracerebral prion infection. *Neurosci Lett*, 431 : 81-85, 2008
7. Sakaguchi S. Antagonistic roles of the N-terminal domain of prion protein to doppel. *Prion*, 2(3) : 107-111, 2008
8. Yoshikawa D, Yamaguchi N, Ishibashi D, Yamanaka H, Okimura N, Yamaguchi Y, Mori T, Miyata H, Shigematsu K, Katamine S, Sakaguchi S. Dominant-negative effects of the amino-terminal half of prion protein on neurotoxicity of PrP-like protein/doppel in mice. *J Biol Chem*, 283(35) : 24202-24211, 2008
9. Nasu-Nishimura Y, Taniuchi Y, Nishimura T, Sakudo A, Nakajima K, Ano Y, Sugiura K, Sakaguchi S, Itohara S, Onodera T. Cellular prion protein prevents brain damage after encephalomyocarditis virus infection in mice. *Arch Virology*, 153(6) : 1007-1012, 2008
10. 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*, 369(4) : 1195-1198, 2008
11. 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*, 116(5) : 561-566, 2008

12. Iwamaru Y, Shimizu Y, Imamura M, Murayama Y, Endo R, Tagawa Y, Ushiki KY, Takenouchi T, Kitani H, Mohri S, Yokoyama T, Okada H. Lactoferrin induces cell surface retention of prion protein and inhibits prion accumulation. *J Neurochemistry*, 107 : 636-646, 2008
13. Yokoyama T, Mohri S. Prion diseases and emerging prion diseases. *Curr Medicinal Chemistry*, 15 : 912-916, 2008
14. Murakami K, Nishikawa F, Noda K, Yokoyama T, Nishikawa S. Structural analysis of r(GGA)₄ found in RNA aptamer for bovine prion protein. *Prion*, 2 : 73-80, 2008
15. Yamamoto T, Ushiki Y, Hara S, Hall WW, Tsukagoshi NH, Yokoyama T, Tagawa Y, Sata T, Yamakawa Y, Kinoshita N, Tamura F, Hattori S, Irie S. An advantageous method utilizing new homogenizing device BioMasher and a sensitive ELISA to detect bovine spongiform encephalopathy accurately in brain tissue. *J Virol Methods*, 149 : 316-325, 2008
16. Masujin K, Shu Y, Yamakawa Y, Hagiwara K, Sata T, Matsuura Y, Iwamaru Y, Imamura M, Okada H, Mohri S, Yokoyama T. Biological and biochemical characterization of L-type-like bovine spongiform encephalopathy (BSE) detected in Japanese black beef cattle. *Prion*, 2 : 123-128, 2008
17. Takenouchi T, Iwamaru Y, Sato M, Yokoyama T, Kitani H. Establishment of an SV40 large T antigen-immortalized bovine brain cell line and its neuronal differentiation by dibutyryl-cyclic AMP. *Cell biology International*, 33 : 187-191, 2008
18. Kimura K, Nagaki M, Kakimi K, Saio M, Saeki T, Okuda Y, Kuwata K, Moriwaki H. Critical role of CD44 in hepatotoxin-mediated liver injury. *J Hepatology*, 48(6) : 952-961, 2008
19. Yamaguchi K, Matsumoto T, Kuwata K. Critical Region for Amyloid Fibril Formation of Mouse Prion Protein: Unusual Amyloidogenic Properties of Helix 2 Peptide. *Biochemistry*, 47(50) : 13242-13251, 2008
20. Kato Z, Joel N.H. Stern, Nakamura H, Kuwata K, Kondo N, Jack L. Strominger. Positioning of autoimmune TCR-Ob.2F3 and TCR-Ob.3D1 on the MBP85-99/HLA-DR2 complex. *Proc Natl Acad Sci U. S. A*, 105(40) : 15523-15528, 2008
21. Sengoku R, Saito Y, Ikemura M, Sakiyama Y, Hatsuta H, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Mochizuki H, Inoue K, Murayama S. The incidence and extent of Lewy-body related alpha-synucleinopathy in human aging olfactory bulb. *J Neuropath Exp Neurol*, 67 : 1072-1083, 2008
22. Takahashi Y, Seki N, Ishiura H, Mitsui J, Matsukawa T, Kishino A, Onodera O, Aoki M, Shimosawa N, Murayama S, Itoyama Y, Suzuki Y, Sobue G, Nishizawa M, Goto, J, Tsuji S. Development of a high-throughput microarray-based resequencing system for neurological disorders and its application to molecular genetics of amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol*, 67 : 1072-1083, 2008

23. Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, Sakiyama Y, Hatsuta H, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Ito G, Iwatsubo T, Fukayama M, Murayama S. Lewy body pathology involves cutaneous nerves. *J Neuropath Exp Neurol*, 67 : 945-953, 2008
24. Tokumaru AM, Kakamura K, Terada H, Kobayashi O, Kanemaru K, Kato T, Murayama S, Yamakawa M, Mizuo M. Asymptomatic self-limiting diffuse white matter lesions in subacute to chronic stage of herpes simplex encephalitis. *Neurology J*, 21 : 316-322, 2008
25. Hashimoto M, Kawasaki K, Suzuki M, Mitani K, Murayama S, Mishina M, Oda K, Kimura Y, Ishiwata K, Ishii K, Inoue K. Presynaptic and postsynaptic nigrostriatal dopaminergic functions in multiple system atrophy. *Neuroreport*, 19 : 145-150, 2008
26. Yokota O, Tsuchiya K, Terada S, Ishizu H, Uchikado H, Ikeda M, Oyanagi K, Nakano I, Murayama S, Kuroda S, Akiyama H. Basophilic inclusion body disease and neuronal intermediate filament inclusion disease: a comparative clinicopathological study. *Acta Neuropath*, 115 : 561-575, 2008
27. Takakura Y, Yamaguchi N, Nagasaki T. Bone marrow stroma cells are susceptible to prion infection. *Biochem Biophys Res Commun*, 377 : 957-961, 2008
28. Fujita K, Nakane S, Harada M, Izumi Y, Kaji R. Diffusion tensor imaging in patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79 : 1304-1306, 2008
29. Song C-H, Furuoka H, Kim C-L, Ogino M, Suzuki A, Hasebe R, Horiuchi M. Intraventricular infusion of anti-PrP mAb antagonized PrPSc accumulation and delayed disease progression in prion-infected mice. *J Gen Virol*, 89 : 1533-1544, 2008
30. Muramatsu Y, Sakemi Y, Horiuchi M, Ogawa T, Suzuki K, Kanameda M, Tran Thi Hanh TT, Tamura Y. Frequencies of PRNP gene polymorphisms in Vietnamese dairy cattle for potential association with BSE. *Zoonoses Public Health*, 55 : 267-273, 2008
31. Takada N, Horiuchi M, Sata T, Sawada Y. Evaluation of methods for removing central nervous system tissue contamination from the surface of beef carcasses after splitting. *J Vet Med Sci*, 70 : 1225-1230, 2008
32. Watanabe K, Tachibana M, Tanaka S, Furuoka H, Horiuchi M, Suzuki H, Watarai M. Heat shock cognate protein 70 contribute Brucella invasion into trophoblast giant cells that cause infectious abortion. *BMC Microbiol*, 8 : 212, 2008
33. Nguyen TH, Lee CY, Teruya K, Ong WY, Doh-ura K, Go ML. Antiprion activity of functionalized 9-aminoacridines related to quinacrine. *Bioorg Med Chem*, 16 : 6737-6746, 2008
34. 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*, 70 : 159-165, 2008
35. Nakamura Y, Uehara R, Watanabe M, Sadakane A, Yamada M, Mizusawa H, Maddox R, Sejvar J, Belay E, Schonberger L. Update: Creutzfeldt-Jakob disease associated with cadaveric dura mater grafts - Japan, 1978-2008. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 57(42) : 1152-1154, 2008
 36. Sumikoshi M, Hashimoto K, Kawasaki Y, Sakuma H, Suzutani T, Suzuki H, Hosoya M. Human influenza virus infection and apoptosis induction in human vascular endothelial cells. *J Med Virol*, 80(6) : 1072-1078, 2008
 37. Hashimoto K, Ishibashi K, Gebretsadik T, Hartert TV, Yamamoto A, Nakayama T, Ohashi K, Sakata H, Kawasaki Y, Katayose M, Sakuma H, Suzuki H, Hosoya M, Peebles RS Jr, Suzutani T. Functional polymorphism of the promoter region of the prostacyclin synthase gene and severity of RSV infection in hospitalized children. *J Med Virol*, 80(11) : 2015-2022, 2008
 38. Asada K, Ichiyama T, Okuda Y, Okino F, Hashimoto K, Nishikawa M, Furukawa S. Cytokine levels in sputum of patients with tracheostomy and profound multiple disabilities. *Cytokine*, 42 : 71-76, 2008
 39. Ichiyama T, Matsushige T, Siba P, Suarkia D, Takasu T, Miki K, Furukawa S. Cerebrospinal fluid levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in subacute sclerosing panencephalitis. *J Infect*, 56 : 376-380, 2008
 40. Shiraishi M, Ichiyama T, Matsushige T, Iwaki T, Iyoda K, Fukuda K, Makata H, Matsubara T, Furukawa S. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in hemolytic uremic syndrome with encephalopathy. *J Neuroimmunol*, 196 : 147-152, 2008
 41. Ichiyama T, Shoji H, Takahashi Y, Matsushige T, Kajimoto M, Inuzuka T, Furukawa S. Cerebrospinal fluid levels of cytokines in non-herpetic acute limbic encephalitis: comparison with herpes simplex encephalitis. *Cytokine*, 44 : 149-153, 2008
 42. Fukano R, Matsubara T, Inoue T, Gondo T, Ichiyama T, Furukawa S. Time lag between the increase of IL-6 with fever and NF- κ B activation in the peripheral blood in inflammatory myofibroblastic tumor. *Cytokine*, 44 : 293-297, 2008
 43. Matsushige T, Ichiyama T, Anlar B, Tohyama J, Nomura K, Yamashita Y, Furukawa S. CSF neurofilament and soluble TNF receptor 1 levels in subacute sclerosing panencephalitis. *J Neuroimmunol*, 205 : 155-159, 2008
 44. Ishizaki Y, Takemoto M, Kira R, Kusuhara K, Torisu H, Sakai Y, Sanefuji M, Yukaya N, Hara T. Association of toll-like receptor 3 gene polymorphism with subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurovirol*, 14 : 486-491, 2008
 45. Tahara M, Takeda M, Shirogane Y, Hashiguchi T, Ohno S, Yanagi Y. Measles virus infects both polarized