



図1 血漿中および脳脊髄液中の抗麻疹ウイルス中和抗体価

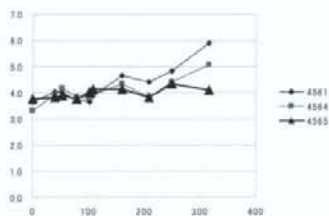


図2 接種後体重の経時的変化

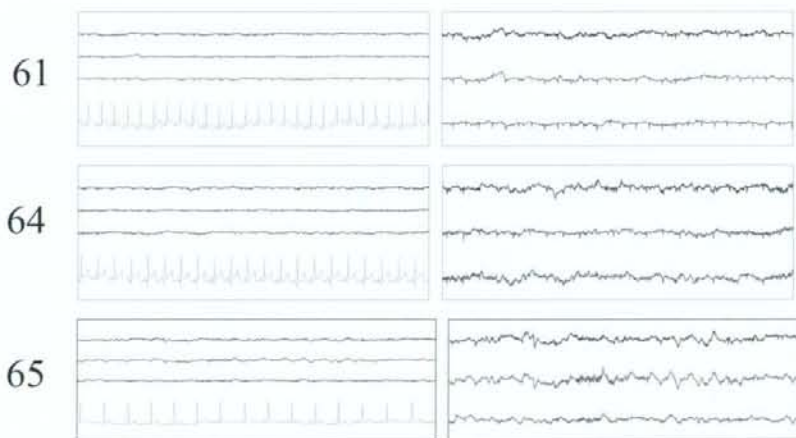


図3 脳波：左前頭(上段)左頭頂(中段)左高頭(下段)

麻疹ウイルスの神経細胞感染のメカニズム

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

研究要旨

麻疹ウイルスは免疫細胞に発現している SLAM(CD150)および極性上皮細胞に発現している未同定の分子を受容体として細胞に感染する。SSPE で見られる神経細胞への麻疹ウイルス感染のメカニズムを明らかにするために、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を感染させたところ、効率は悪いが感染することが分かった。一方、麻疹ウイルスはアストロサイト初代培養には感染しなかった。さらに、SLAM は使えるが上皮細胞受容体は使えない変異麻疹ウイルスを用いた実験では、マウス神経細胞初代培養への感染は観察できなかった。以上の結果から、麻疹ウイルスは、上皮細胞受容体と同じ分子を用いて神経細胞に感染すると考えられた。

A. 研究目的

神経細胞への麻疹ウイルスの感染機構を解明することにより、SSPE における麻疹ウイルスの中枢神経系への侵入および伝播機構を理解し、それに基づいて治療法を開発する。

B. 研究方法

神経系細胞の初代培養は次のように行った。胎生 16-18 日のマウス胎仔脳を neurobasal medium + B27 サプリメントで 4 日間培養して神経細胞を得た。生後 1-3 日齢マウス脳を 20%血清を含む培養液で 10 日間培養後、トリプシンで処理し、さらに 10%血清を含む培養液で 3 日間培養することによりアストロサイトを得た。また、生後 1-3 日齢マウス脳を 20%血清を含む培養液で 14 日間培養後、dish を 1 時間振とうして浮遊してくる細胞を集め、37°C で 2 時間 dish に吸着させることによりミクログリアを得た。細胞の感染には緑色蛍光色素 (GFP) を発現する組換え野生型麻疹ウイルス、あるいはその変異ウイルスを用い、蛍光顕微鏡による観察でウイルス感染を確認した。

(倫理面への配慮)

動物実験については、必要な許可(遺伝子組換え実験に関する大臣確認および学内の動物委員会)を受けている。

C. 研究結果

麻疹ウイルスはヒト SLAM(CD150)を受容体として免疫細胞に感染する。われわれは、麻疹ウイルス感染の動物モデルとしてヒト型 SLAM を発現している遺伝子改変マウス (SLAM ノックインマウス) を作製した。SLAM ノックインマウスを 1 型インターフェロン受容体欠損マウスと交配すると、全身のリンパ組織で麻疹ウイルスの感染、増殖を認め、ヒトで見られる免疫抑制も再現できた。

そこで、次にこの SLAM ノックインマウスを用いて、中枢神経系で麻疹ウイルス感染が成立するか検討した。新生仔および成熟マウスに麻疹ウイルス野生株を脳内接種後 16 週観察したが、神経症状は認められず、脳からウイルスも回収できなかった。また、GFP 発現組換え野生型麻疹ウイルスを感染することにより、中枢神経系の細胞における感染細胞

を検索したが、in vivo、in vitro いずれでも観察できなかった。

SLAM ノックイン、RIG-I ノックアウトマウス胎仔から調整した fibroblast (MEF) に GFP 発現麻疹ウイルスを感染させたところ、神経細胞様の形態をした細胞で感染が認められた。そこで、マウスの神経細胞の初代培養を調整し、GFP 発現麻疹ウイルスを感染させた。その結果、胎生 16-18 日のマウス胎仔脳から調整した神経細胞初代培養で感染を認めた。また、生後 1-3 日齢マウス脳から調整したアストロサイト初代培養では感染を認めなかったが、ミクログリア初代培養では認めた。その後の実験で、ヒト型 SLAM を発現していない野生型 C57BL/6 マウスから調整した神経細胞初代培養でも感染を認めたので、ヒト型 SLAM の発現や RIG-I の欠損は麻疹ウイルスの感染に関係がないことが分かった。

麻疹ウイルスは、SLAM 以外にも未同定の分子を介して極性上皮細胞に感染することを最近われわれは明らかにしている。そこで、同じ分子が神経細胞の感染に関わっているかどうかを明らかにするために、SLAM は使えるが上皮細胞受容体は使えない変異麻疹ウイルス(受容体結合 H 蛋白質の 543 番目のアミノ酸がチロシンからセリンに置換)を神経細胞初代培養に感染させたところ、感染は認められなかった。

D. 考察

以上の結果から、麻疹ウイルスは、未同定の上皮細胞受容体を用いて神経細胞にも感染できると考えられる。また、この分子はヒトとマウスの間で高度に配列が保存されていると考えられる。今後、この受容体分子を同定し、神経細胞から神経細胞への伝播にもこの分子が関わっているかどうかを明らかにする必要がある。

E. 結論

麻疹ウイルスは、マウスの神経細胞初代培養に SLAM 非依存性に感染できることがわかった。この感染に関与している分子は、極性上皮細胞の感染に関わっている未同定の分子と同一のものであることが強く示唆された。今後、この分子の本体を明らかにするとともに、神経系でウイルスが感染・伝播する機構を明らかにすることを目指す。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tahara M, Takeda M, Shirogane Y, Hashiguchi T, Ohno S, Yanagi Y. Measles virus infects both polarized epithelial and immune cells using distinctive receptor-binding sites on its hemagglutinin. *Journal of Virology* 82 : 4630-4637, 2008
- 2) Yanagi Y, Takeda M, Ohno S, Hashiguchi T. Measles virus receptors. *Current Topics in Microbiology and Immunology* 329 : 13-30, 2009
- 3) 竹田 誠, 橋口隆生, 柳 雄介. 麻疹ウイルスの受容体と病態. *実験医学*, 26 : 2891-2896, 2008
- 4) 橋口隆生, 前仲勝実, 柳 雄介. 麻疹ウイルス H タンパク質の X 線結晶構造. *ウイルス*, 58 : 1-10, 2008

2. 学会発表

- 1) Hashiguchi T, Takeda M, Maenaka K, Yanagi Y. Crystal structure of the measles virus hemagglutinin sheds light on its interaction with cellular receptors and antibodies. 27th Annual Meeting of American Society for

Virology. Ithaca, New York, USA,
2008.7.12-16

2. 実用新案登録
なし

H. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

3. その他
なし

JC ウイルス Agnoprotein の細胞形質膜における機能

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
研究協力者：鈴木 忠樹 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
研究協力者：大場 靖子 北海道大学大学院医学研究科 分子細胞病理学
研究協力者：長嶋 和郎 北海道大学医学研究科分子細胞病理学、札幌東徳洲会病院病理
研究協力者：木村 享史 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

研究要旨

動物を宿主とするウイルスの中でエンベロープを持たないウイルスの多くは、感染細胞を破壊(Cell lysis)することにより、子孫ウイルスを細胞外へと放出する。この過程は、ある種のウイルスタンパク質によって引き起こされる形質膜の透過性亢進が引き金になっていると考えられており、この形質膜の恒常性の破綻が Cell lysis の一因と考えられているが、その分子機構についてはほとんど分かっていない。

ヒトポリオーマウイルスである JC ウイルス(JCV)のウイルス粒子はエンベロープを持たず、子孫ウイルスの放出は他のエンベロープを持たないウイルスと同様に感染細胞の破壊により起こると考えられている。これまでに、我々は JCV のコードするウイルスタンパク質である Agnoprotein が感染の拡大に寄与していることを報告してきたが、今回我々は、Agnoprotein が感染細胞の形質膜でホモオリゴマーとして存在し、形質膜の透過性を亢進させ、最終的にはウイルス粒子の放出を促していることを明らかにした。

これらの発見により、ポリオーマウイルスのようなエンベロープを持たないウイルスにおいても子孫ウイルスの放出過程は、エンベロープを持つウイルスと同様にウイルス因子により高度に制御されていることが考えられた。

A. 研究目的

JC ウイルス(JCV)は、human polyomavirus に属し、致死性中枢神経系脱髄疾患であり、である進行性多巣性白質脳症(Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)の原因ウイルスである。近年免疫抑制療法の普及や acquired immune deficiency syndrome (AIDS)の流行に伴って PML が益々問題になって来ている。JCV は Polyomavirus family に属する二重鎖環状 DNA ウイルスである。その構造は直径 42 から 45nm の 72 個の五量体のカプソマーから成る。JCV ゲノムは 5,130 塩基から成り、三つの領域に分けら

れ、調節領域を基点に反時計回り方向に Large-T 抗原と small-t 抗原、時計回り方向に agnoprotein、VP2、VP3、VP1 の合計 6 種類の蛋白をコードしている。調節領域は早期と後期蛋白転写領域の間にあり、複製の開始起点及び転写調節領域を含む。Polyomavirus family には Simian virus 40(SV40)と BK virus(BKV)があり、これら 3 種類のウイルスが発現する蛋白のアミノ酸配列は 78-90% という非常に高い相同性を有するが、後期蛋白のひとつである agnoprotein のみが、55% 前後と際立って低い値を示す。しかしながらそのアミノ末端側 1-49 番のアミノ酸配列は、

これらのウイルス間で非常に良く保存されていることから、Polyomavirusに共通する機能はこの部分にコードされていると推察される。

JCVのagnoproteinは後期蛋白転写領域の最上流に位置し、調節領域の直後にコードされている、71アミノ酸、分子量約8,000の蛋白である。agnoprotein以外の後期蛋白は、VP1が主要外殻蛋白、VP2、VP3はSV40ではVP1を裏打ちする構造蛋白と考えられているが、これまでにagnoproteinが構造蛋白であるとする報告はない。SV40やBKVのagnoproteinはウイルス感染細胞において主に細胞質に局在し、核内で複製・増殖するウイルス粒子とは局在が異なることから、agnoproteinが構造蛋白である可能性は低いと考えられる。しかしながら、過去にagnoproteinに関する報告は比較的少ない。我々はJCVのagnoproteinが感染細胞の細胞質、形質膜、核内にも少量存在していることを確認した。しかしJCV agnoproteinの細胞内での機能については依然として不明な点が多い。本研究ではJCV agnoproteinのウイルス感染における機能とその分子機構を明らかにするためにagnoproteinのウイルス生活環における役割を明らかにするために子生物学的、生化学的手法を用いて解析を行うことを目的とした。

B. 研究方法

JCV agnoproteinの遺伝子を欠損した変異体DNAをin vitro mutagenesis法を用いて作成して、欠損していないウイルス遺伝子、欠損している遺伝子をそれぞれ、感染許容細胞であるヒト中枢神経膠細胞由来SVG-A細胞に形質導入した。形質導入後1、3、5日目に細胞および細胞上清を回収して、ウイルスタンパク質に対する特異抗体をもちいたimmunoblottingにより、ウイルスタンパク質の発現を確認した。

Agnoproteinの形質膜への局在は293T細

胞にJCVの後期タンパク質発現プラスミドまたは対照としてagnoproteinを欠いた後期タンパク質発現プラスミドを導入して、細胞を抗agnoprotein抗体で染色した後FACScalibur(BD Bioscience)を用いて解析を行った。また免疫染色でもその発現を確認した。

細胞形質膜上のagnoproteinのhomooligomerの形成に関してはJCVを感染させたSVG-A細胞を0.5、1、2、または5mMのdisuccinimidyl suberateでcross-linkingを行い、その後細胞を1% Triton X-100を含んだ溶解液で処理して、SDS-PAGEに展開した。

細胞形質膜の小分子の透過性はCFP-agnoprotein発現プラスミドもしくはmock発現プラスミドを形質導入したHeLa細胞をHygromycin Bで処理した後に³⁵Sで標識したMet-Cysを添加して、agnoproteinの発現を免疫沈降法を用いて検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究では、JCVの感染機構の解析を目的とした。本実験で用いられたJCVはP2で扱うべきウイルスであり、本研究は当施設のP2指定実験室にて安全性に留意して行なわれた。本研究の内容は、北海道大学の組換えDNA申請において、また文部科学省から承認を得ている[承認番号20(22)および20学文科振第631号]。

C. 研究結果

- ① Agnoproteinを欠損したウイルスでは感染細胞内ではウイルスは産生されているが、感染細胞の上清へのウイルス粒子の放出が阻害されていることが明らかになった(図1)。
- ② FACScaliburによる解析および免疫染色法を用いて、agnoproteinが細胞形質膜上で発現していることを確認した(図2お

よび3)。

- ③ Agnoprotein は細胞膜上でホモオリゴマーを形成していた。
- ④ Agnoprotein を発現している細胞では Hygromycin B の様な低分子化合物は形質膜を介して細胞内に流入すること、即ち細胞形質膜の透過性を亢進させることが明らかになった(図4)。

D. 考察

本研究により、JCV の agnoprotein は感染細胞の形質膜でホモオリゴマーとして存在し、形質膜の透過性を亢進させ、最終的にはウイルス粒子の放出を促していることが明らかになった。最近、細胞からのウイルス放出にウイルスタンパク質が関与していること報告されている。これらの比較的小さく膜貫通ドメインを有するウイルスタンパク質は viroporin と命名され、細胞形質膜にホモオリゴマーとして存在し、細胞形質膜の機能を変化させることにより、ウイルス粒子の細胞外への放出を制御していることが報告されている¹⁾。本研究から JCV の agnoprotein はこれらの特徴を有しており、JCV 感染細胞において viroporin として機能し細胞外のウイルス粒子の放出を制御していることが示唆された。

E. 結論

JCV の agnoprotein は感染細胞の形質膜でホモオリゴマーとして存在し、細胞外へのウイルス粒子の放出を促進している。

[参考文献]

- 1) Nieva JL, Agirre A, Nir S, Carrasco L. Viroporins. FEBS Lett 552 : 28-34, 2003

F. 健康危険情報

特に無し

G. 研究発表(2008/4/1~2009/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) 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* 28:286-294, 2008 (*corresponding author).
- 2) Hayashi Y, Kimura A, Kato S, Koumura A, Sakurai T, Tanaka Y, Hozumi I, Sunden Y, Orba Y, Sawa H, Takahashi H, Inuzuka T. Progressive multifocal leukoencephalopathy and CD4 + T-lymphocytopenia in a patient with Sjögren syndrome. *J Neurol Sci* 268 : 195-198, 2008

2. 学会発表

- 1) Ohtake N, Niikura K, Suzuki T, Nagakawa K, Sawa H, Ijio K. Solid surface-promoted cellular uptake of immobilized virus-like particles. The 9th RIES-Hokudai International Symposium, Sapporo, Japan, 2008.1
- 2) Niikura K, Ohtake N, Suzuki T, Nagakawa K, Sawa H, Ijio K. Package of Desired Proteins into Self-assembled Virus-like Particles. International Symposium on Engineering Micro-/Nano-Materials based on Self-Assembling and Self-Organization (ISEM2008), Tokyo, Japan, 2008.3
- 3) Ohtake N, Niikura K, Suzuki T, Nagakawa K, Sawa H, Ijio K. Sialic Acid-Promoted Cellular Uptake of Immobilized Virus-Like Particles. XXIV International Carbohydrate Symposium, Oslo, Norway, 2008.7

- 4) Nagakawa K, Niikura K, Ohtake N, Suzuki T, Matsuo Y, Sawa H, Ijio K. Gold nanoparticle Array based on viral structure. Korea-Japan Joint Forum (KJF) 2008 on Organic Materials for Electronics and Photonics (KJF2008), Chitose, Japan
- 5) Ohtake N, Niikura K, Suzuki T, Nagakawa K, Sawa H, Ijio K. Protein-enclosed nano capsules based on the self-assembly of viral proteins. The 2008 Asian Conference on Nanoscience and Nanotechnology (AsiaNANO2008), Biopolis, Singapore, 2008.11
- 6) Nagakawa K, Niikura K, Ishizuka N, Suzuki T, Matsuo Y, Sawa H, Ijio K. The array of Gold nanoparticle based on a viral structure using sugar recognition. The 2008 Asian Conference on Nanoscience and Nanotechnology (AsiaNANO2008), Biopolis, Singapore, 2008.11
- 7) 大竹範子, 新倉謙一, 鈴木忠樹, 永川桂大, 澤 洋文, 居城邦治. シアル酸提示基板への固定化によるウイルス様微粒子の細胞内取り込み促進. 第 57 回高分子学会年次大会. 横浜, 2008.5
- 8) 永川桂大, 新倉謙一, 大竹範子, 鈴木忠樹, 松尾保孝, 澤 洋文, 居城邦治. 光局在場を目指したウイルスカプセル表面における金ナノ粒子の規則配列化. 第 69 回応用物理学会学術講演会. 名古屋, 2008.9
- 9) 新倉謙一, 永川桂大, 大竹範子, 鈴木忠樹, 松尾保孝, 澤 洋文, 居城邦治. ウイルスの糖鎖認識能を利用した金ナノ粒子規則配列化. 第 3 回バイオ関連化学合同シンポジウム. 横浜, 2008.9
- 10) 大竹範子, 新倉謙一, 鈴木忠樹, 永川桂大, 澤 洋文, 居城邦治. ウイルスタンパク微粒子への薬剤内包と高効率細胞内導入. 第 3 回バイオ関連化学合同シンポジウム. 横浜, 2008.9
- 11) 大場靖子, 鈴木忠樹, 木村享史, 澤 洋文. ヒトポリオマウイルス JCV の Large T Antigen による G2 チェックポイント活性化機構. 第 56 回日本ウイルス学会総会. 岡山コンベンションセンター, 岡山, 2008.10.26-28
- 12) 大場靖子, 鈴木忠樹, 木村享史, 澤 洋文. JC ウイルス large T antigen による G2/M check point 活性化機構の解析. 第 31 回日本分子生物学会年会, 第 81 回日本生化学会大会. 神戸, 2008.12.9-12

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 出願中の特許

- 1) JC ウイルス agno を対象とした PML の治療 (特願 2001-356836 号)
- 2) JC ウイルスの粒子形成阻害剤 (特願 2004-165083 号)
- 3) JC ウイルスの VP-1 に対する siRNA, およびそれを含有してなる医薬組成物 (特願 2006-513677 号)
- 4) 抗 JC ウイルス剤及び進行性多巣性白質脳症治療剤 (特願 2008-276126 号)。

2. 実用新案登録

特に無し

3. その他

特に無し

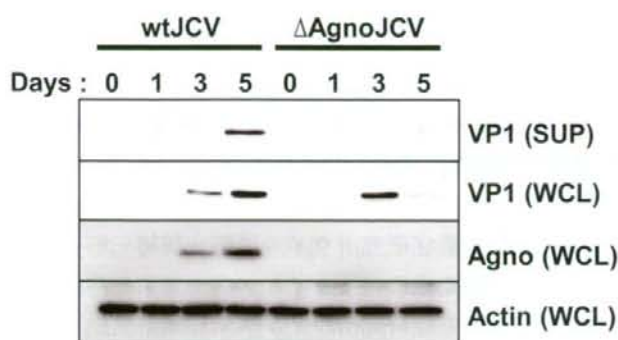


図1

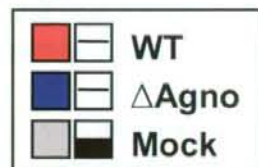
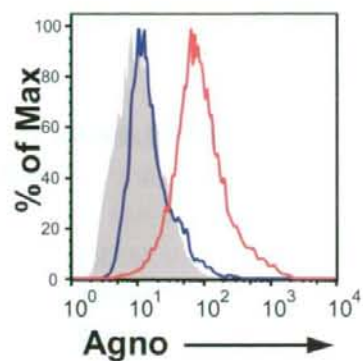


図2

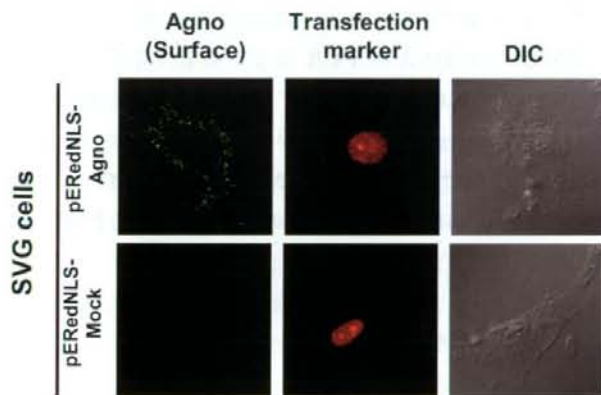


図3

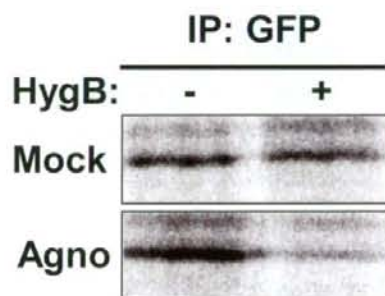


図4

- 図1 Agnoprotein を欠損したウイルスでは感染細胞の上清(SUP)へのウイルス粒子の放出が阻害されている(抗 VP1 抗体、抗 Agnoprotein 抗体を用いた immunoblotting)。
- 図2 Agnoprotein を発現した細胞では細胞表面に agnoprotein の発現(赤色)が認められる。
- 図3 Agnoprotein を発現した細胞では細胞表面に agnoprotein の発現(緑色)が認められる。
- 図4 Agnoprotein を発現した細胞では Hygromycin B 存在下で agnoprotein の産生が抑制されること、即ち Hygromycin B が形質膜を介して細胞内に流入しタンパク質の合成を阻害している。

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

研究分担者：西條 政幸 国立感染症研究所ウイルス第一部第三室
研究協力者：中道 一生 国立感染症研究所ウイルス第一部第三室
研究協力者：久保山有紀 国立感染症研究所ウイルス第一部第三室
研究協力者：伊藤 睦代 国立感染症研究所ウイルス第一部第三室
研究協力者：倉根 一郎 国立感染症研究所ウイルス第一部

研究要旨

進行性多巣性白質脳症(PML)は JC ウイルス(JCV)による致死的な脱髄疾患であり、その診断においては脳脊髄液を用いた JCV ゲノム DNA の PCR 検査が有効である。当研究室では、迅速性及び定量性、信頼性において優れた定量的リアルタイム PCR 検査系を確立した。また、医師の利便性ならびに検体輸送時の安全性等を考慮した検査体制を整備し、平成 19 年 4 月より国内の医療機関における PML の診断支援を開始した。平成 19 年 4 月から平成 21 年 1 月まで(22 ヶ月間)における JCV 検査の実績ならびに PML の発生状況等を報告する。

A. 研究目的

進行性多巣性白質脳症(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: PML)は、免疫不全患者等の脳において JC ウイルス(JCV)が増殖することで引き起こされる致死的な脱髄疾患である。PML の診断では特異性および侵襲性の点から、脳脊髄液を用いた JCV ゲノム DNA の PCR 検査が優先される。また、米国ではリアルタイム PCR を用いた髄液検査が導入されており、優れた迅速性および特異性、信頼性を発揮している。本研究は、リアルタイム PCR を基盤とした JCV の脳脊髄液検査体制を整備し、医療機関への診断支援を介して国内の PML に関する基盤データを構築することを目的とする。JCV 検査による PML の診断支援を開始した平成 19 年 4 月から平成 21 年 1 月までの検査実績およびデータの解析結果を報告する。

B. 研究方法

1) 材料

PCR における陽性対照 DNA として JCV ゲノムを含むプラスミド(pJCV、JCRB より分与)を用いた。リアルタイム PCR 機器として LightCycler (Roche)を、PCR 試薬として LightCycler 480 Probes Master (Roche)を用いた。脳脊髄液からの DNA 抽出には QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN)を用いた。

2) リアルタイム PCR 検査系

JCV の T 遺伝子と VP1 遺伝子、ならびに陽性対照 DNA に対して特異的な配列を標的として、計 3 種類のプライマーおよび TaqMan プローブを作製し、リアルタイム PCR に使用した。各 PCR は、①高い特異性および検出感度(数コピー/反応)を示すこと、ならびに、②JCV と近縁な BKV の DNA を

非特異的に増幅しないこと、③臨床検体を用いた JCV 検査においても優れた信頼性を有すること、を確認した。

3) 脳脊髄液を用いた PML の診断支援

検査依頼の効率化を図るため、JCV 検査の受付に関するホームページ(HP)を開設した。本 HP は、検索サイトにおいてキーワード(JC ウイルス検査)を入力することでアクセスすることができる。検査依頼を受けた際には、国産規格の包装容器を依頼先に搬送した。容器と共に返送された脳脊髄液から DNA を抽出し、リアルタイム PCR による定性検査を実施した。また、JCV 陽性の脳脊髄液については、検体に含まれる JCV ゲノムのコピー数を測定した。

(倫理面への配慮)

PML および非 PML 症例の脳脊髄液を用いた検査系のバリデーションは、国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会において承認された上で実施した(受付番号 97)。

C. 研究結果

1) 脳脊髄液による JCV 検査の受付状況

平成 19 年 4 月より国内の医療機関での PML の診断支援を開始し、平成 21 年 1 月までの 22 ヶ月間において 29 都道府県から 154 件の検査依頼を受けた。依頼経由としてはホームページからの新規依頼が 53%、過去に依頼を受けた医師からの再依頼(再検査を含む)が 30%、研究班員等からの紹介が 18%であった。患者の基礎疾患としては、HIV 感染症が 23%、血液疾患(白血病、リンパ腫、骨髄腫等)が 21%、その他の疾患(自己免疫疾患や腎疾患等)が 27%であり、29%の患者においては免疫抑制等に関連した基礎疾患を有していなかった。

2) 脳脊髄液による JCV 検査の結果

上記の 22 ヶ月間において計 154 検体(再検査を含む)の脳脊髄液を対象としてリアルタイム PCR 検査(定性検査)を実施し、18 検体から JCV の T 遺伝子および VP1 遺伝子領域を検出した。また、JCV-DNA 陽性の脳脊髄液を対象として定量検査を実施した結果、検体中のウイルス DNA は、1 mL あたり 10E2 コピーから 10E9 コピーの範囲内であることを示した。また、同一患者において複数回の検査を行った場合には、症状の悪化に伴う JCV DNA 量の増加(リンパ性白血病患者)や、症状の停止もしくは改善に伴う JCV-DNA 量の減少(HIV 陽性患者、サルコイドーシス患者)が観察された。

3) 検査対象者における JCV 陽性症例の内訳

上記期間において検査依頼を受けた患者 136 名(再検査を除く)のうち、14 名(約 10%)の患者の脳脊髄液から JCV-DNA が検出され、PML と診断された。PML 患者の年齢層としては、10~20 歳代が 1 名(7%)、30~40 歳代が 9 名(64%)、50~60 歳代が 4 名(29%)であり、全て男性であった。PML 患者の基礎疾患としては、血液疾患が 7 名(50%)、HIV 感染症が 6 名(43%)、サルコイドーシスが 1 名(7%)であった。血液疾患の内訳は、リンパ性白血病が 2 名、骨髄性白血病が 1 名、再生不良性貧血が 2 名、ホジキンリンパ腫が 1 名、多発性骨髄腫が 1 名であり、多発性骨髄腫患者を除く 6 名が骨髄もしくは臍帯血移植後の PML であった。

4) HIV 感染症および血液疾患患者における JCV 陽性症例の内訳

脳 MRI 等の所見に基づいて PML が疑われ、脳脊髄液の JCV 検査依頼を受けた HIV 陽性患者は 31 名であり、6 名(約 19%)の患者が JCV 陽性であった。また、血液疾患(白血病、骨髄腫、リンパ腫、再生不良性貧血、ガンマ

グロブリン血症等)の検査対象者は28名であり、7名(25%)の患者がJCV陽性であった。

D. 考 察

本研究は、脳脊髄液を用いたJCV検査によって医療機関における診断を支援し、国内のPMLの発生状況を解析することを目的としている。PMLの診断支援の開始から22ヶ月間において計154件の検査を実施し、本検査系が臨床診断において有用であることを示した。また、本検査によって、国内におけるPML症例の基盤データ、とりわけHIV感染症や血液疾患といった基礎疾患に対応したPMLに関するデータを蓄積した。上記の成果は、本年度における研究の目的を十分に満たしていると判断した。

22ヶ月間の検査実施期間において、当室が診断を支援したPML症例は14例であり、患者の基礎疾患の半数を血液疾患が占めていることが明らかとなった。また、脳MRI等の異常により脳脊髄液のJCV検査を施行された血液疾患患者におけるPML患者の割合は25%であり、HIV陽性患者の場合(19%)よりも高い値を示すことが示された。HAARTによって症状の停止もしくは改善が見られるHIV陽性患者のPMLと異なり、血液疾患患者におけるPMLでは有効な治療法が確立されておらず、予後が不良な場合が多い。次年度以降の本研究においても血液疾患患者におけるPMLに注視し、その発生状況および検査対象者の背景(疾患の種類や移植歴、投与薬剤、治療方法等)に関するデータを集積する必要があると考える。

当室における脳脊髄液のJCV-DNA検査では、陽性の検体を対象とした定量検査を実施している。本定量検査の実施により、HIV感染症ならびに血液疾患、サルコイドーシスを基礎疾患とするPML患者では、症状の進行と脳脊髄液中のウイルスDNA量との間に

相関性があることを見出した。とりわけ、PMLの症状が停止もしくは改善した症例においては、脳脊髄液中のJCV-DNA量が症状の変化よりも早い段階において減少することを明らかにした。また、HIV症例では、脳浮腫が原因となってMRIによる解析が困難な状況においてもPMLの改善を検知することに成功した。上記の結果は、JCVの定量検査がPMLの進行の把握ならびに治療方法の検討において極めて強力な検査技術であることを示唆している。

今後は、医療機関におけるPML診断のカバー率を向上させ、より広範囲かつ詳細なデータを蓄積することが課題となる。約2年間において1件以上の検査依頼を受けた都道府県は全体の60%程度であり、検査依頼の約半数を当室のホームページを介した新規依頼が占めている。国内全体におけるPMLの発生動向を把握するには、当室におけるJCV検査の存在を全国の医療機関に浸透させる必要があると考える。

E. 結 論

リアルタイムPCRを基盤としたJCVゲノムDNAの検査体制を整備した。また、診断支援を介して国内におけるPMLに関する基盤データを解析した。

[参考文献]

該当なし。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表(2008/4/1~2009/3/31発表)

該当なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

血液疾患および移植関連 PML の検討

研究分担者：岸田 修二 東京都立駒込病院脳神経内科
研究協力者：田中こずえ 東京都立駒込病院脳神経内科
研究協力者：味澤 篤 東京都立駒込病院感染症科
研究協力者：船田 信顕 東京都立駒込病院病理科
研究協力者：鎌田 憲子 東京都立駒込病院放射線科

研究要旨

2007年から2008年にかけて経験した、進行性多巣性白質脳症(PML)の基礎疾患としてはまれな骨髄移植関連PML 5例と1例の多発性骨髄腫治療関連PMLを報告した。骨髄移植関連PMLを検討した報告は数少ない。高活性抗レトロウイルス療法導入後のHuman immunodeficiency virus(HIV)関連PMLに比べると血液疾患関連PMLは有効な治療薬がなくきわめて生命予後不良である。PMLに対し様々な治療薬が試みられているが普遍的な有効性のある薬剤は未だない。今回新しく試験が行われようとしている抗マalaria薬メフロキンをわれわれも1例投与し経過を観察中である。今後我が国ではHIV感染患者の漸増とともに治療法の進歩から免疫抑制作用のある薬剤の使用患者に本症が出現、増加する危険性が高い。したがって、このような患者に神経症状が出現した場合、致命的な本症を考慮に入れ早期診断につとめる必要がある。またPMLの原因ウイルスであるJCウイルスは殆どの成人が感染している常在ウイルスである。発症機構の解明から発症抑制さらにはJCウイルスに直接効果のある薬剤の開発は急務である。

A. 研究目的

欧米では進行性多巣性白質脳症(PML)はしばしば伴われる合併症として知られているが、まれにリンパ増殖系や骨髄増殖系悪性腫瘍、固形癌、肉芽腫性および炎症性疾患さらに最近では臓器移植後の免疫抑制剤治療、多発硬化症治療剤NatalizumabやB細胞性悪性リンパ腫やSLEに使用されたRituximabに関連した報告がある。我が国の疫学調査では¹⁾患者発生数が毎年10数人前後と少ないが今後HIV感染患者の増加に加え、免疫抑制を来す治療法が増えるにつき、本症は増加する危険性がある。HIV関連PMLは高活性レトロウイルス療法が導入されて以来、死亡率が減少したことが、しかしながら高

率に後遺症を残し未だ予後不良疾患である²⁾。それ以上に非HIV関連PMLは生命予後さえ悪く、治療法の早急な開発が望まれている。骨髄移植関連PMLはいまだ報告症例数は少ない³⁻⁶⁾が、骨髄移植も盛んとなっているので、注意を喚起する意味で最近経験した移植関連PMLを中心に血液関連悪性疾患に合併したPMLの臨床的検討を行ったので報告する。また同時にPMLに対し抗マalaria剤メフロキンを治験した⁷⁾ので併せて報告する。

B. 研究方法

2007年から2008年12月までにコンサルテーションを受けた血液関連、特に骨髄移植関連PML並びに自験2例の骨髄移植関連

PMLの症例の検討と自験 HIV 関連 PML との予後解析を行った。

症例の概略を述べる

症例 1: 平成 19 年度報告例 9 と同一である。44 歳男性。2005 年急性リンパ性白血病および悪性リンパ腫の合併に対し臍帯血幹細胞移植を受けたが、同年臍帯血由来の慢性骨髄性白血病を発症した。同年 6 月二度目の同種骨髄幹細胞移植を受けた。移植後 8 ヶ月めの 2007 年 2 月から右片麻痺が出現、脳 MRI でも左前頭葉白質病巣がみられた。Acyclovir、Ara-A の投与にも関わらず臨床症状の悪化を認め、それに平行して画像所見も増悪を示した。7 月髄液検査で JCV 陽性(5.64×10^3 コピー/ml)と判明し、probable PML と診断、その後 cidofovir と risperidone の併用投与、interferon α 筋注、Ara-C 髄腔内投与、CD4 陽性リンパ球輸注など試みたが、効果なく、四肢麻痺、球麻痺、意識障害へと進行し、画像でも左右大脳半球から脳幹、小脳へと病巣の拡大、髄液 JCV コピー数の増加(4.85×10^8 コピー/ml)を認めた。発症 10 ヶ月目に死亡された。

症例 2: 41 歳男性。重症再生不良性貧血に対して非血縁者間同種骨髄移植を施行した。移植後急性移植片対宿主病を発症、ステロイド治療に抵抗性で、そのまま慢性移植片対宿主病へと移行した。その後タクロリムスとプレドニゾロンの投与が行われていたところ、2008 年 2 月構音障害などの神経症状が発症した。脱髄性疾患、何らかの感染症、タクロリムス脳症などが疑われ、ステロイドパルス療法、ガンマグロブリン大量療法、タクロリムス中止などが行われた。その後髄液検査で JCV 陽性と判明、cidofovir の投与が行われたが、3 ヶ月の経過で死亡した。

症例 3: 64 歳男性。多発性骨髄腫の診断でビンクリスチン、アドリアマイシン、デキサメ

サゾンによる VAD 療法を 3 クール施行したが、完全寛解には至らず、ボルテゾミブとデキサメサゾンによる治療を行い、多発性骨髄腫は良好な経過をたどっていたが、中枢神経症状が出現し、頭部 MRI で PML が疑われた。さらに髄液検査にて JCV 陽性と診断され、PML と診断、risperidone 2mg/day が開始されたが、効果なく発症 5 ヶ月で死亡した。病理解剖学的にも PML と診断された。

症例 4: 16 歳男性で、平成 19 年度報告例 10 と同一例である。2007 年 2 月ホジキン病に対し自家骨髄移植を伴う大量化学療法が施行された。10 月右片麻痺発症し漸次増悪した。脳 MRI では左前頭葉から側頭葉、中大脳脚、視床などに病巣が認められ、髄液 JCV 陽性所見から probable PML と診断された。10 月末自家骨髄再移植、risperidone が投与されたが、病巣は拡大し、発症 2 か月で死亡した。

症例 5: 58 歳男性。2006 年再生不良性貧血に対し、二度免疫抑制療法が施行されたが効果なく、2007 年 3 月同種骨髄移植が施行された。同年 5 月慢性移植片対宿主病(肝障害)を発症し、タクロリムスとプレドニゾロンで改善したが、同薬剤を減量すると肝機能障害が悪化するという状況を繰り返した。同年 9 月から免疫抑制剤ミコフェノール酸モフェチルを開始された。2008 年 4 月頃から活動性の低下、視力障害が出現、また自分が自分でないような気がする」と訴え始めた。6 月発語困難が出現、脳 MRI 検査を受けたところ、白質脳症を疑われ、ミコフェノール酸モフェチルを中止、7 月はじめ当院紹介入院となった。入院時神経学的には運動優位の失語、右同名半盲、顔面を含む右不全片麻痺、右上下肢深部反射亢進、Babinski 反射右(+)であった。検査所見では、AST 57IU/L、ALT 108IU/L、 γ GTP 476IU/L、ALP 904IU/L と肝機能障害、CD4(+)リンパ球数 255/ μ L と低下を

認めた。髄液検査では細胞数 39/3、蛋白 33.8mg/dl、糖 86mg/dl と軽度な細胞数増加と JCV2130 コピー/ml を認めた。頭部 MRI では主に左頭頂葉から側頭葉、後頭葉の白質、右側頭葉に T1 強調像でわずかに低信号、T2 強調ならびに拡散強調画像で高信号を呈する病変を認めた(図 1)。これまでの臨床所見、画像所見、髄液所見から Probable PML と診断した。家族に様々な治療法と予後を説明したところ、免疫抑制剤の中止のみで PML に対し他の治療は行わないと希望され、自宅に退院、現在つかまり歩行と経口摂取が可能な状態で発症 7 ヶ月自宅療養中である。

症例 6: 43 歳男性。2002 年右脛骨に発生した肉腫に対して施行された治療関連の急性骨髄性白血病に対し、2007 年 7 月及び 8 月に臍帯血移植が行われた。移植後に HHV-6 脳炎に罹患し、短期記憶障害を来したが、徐々に改善し、免疫抑制剤も中止された。移植前に急性白血病の中樞浸潤が認められていたため、Methotrexate/Ara-c/Prednisolone の髄腔内投与を 12 回、移植後も Ara-c/Prednisolone の髄腔内投与が 2008 年 7 月まで 8 回行われた。

2008 年 9 月傾眠がちとなり、10 月には異常言動が出現した。11 月施行した MRI から白質脳症が疑われ当院に紹介入院となった。入院時運動優位の失語がみられたが、意思疎通は可能であった。構音障害と右軽度片不全麻痺、右錐体路徴候陽性であったが、装具を利用しての歩行は可能であった。小脳障害は認められなかった。検査所見では CD4(+) リンパ球数は 419/ μ L とわずかに低下しており、可溶性 IL2 受容体 1084U/ml と上昇を認める以外には血算、生化学などに異常はなく、髄液検査では細胞数は 6/3、蛋白 35.2/mg、糖 54/mg と異常は見られなかったが、JCV-DNA は 9111,250 コピー/ml であった。脳 MRI(図 2)では、左前頭葉から側頭葉、右

前頭葉白質に T1 強調像で若干低信号、T2 強調ならびに FLAIR 画像で高信号を示す病巣が認められた。病巣は腫瘍効果や造影剤増強効果はなかった。

以上の臨床所見、画像所見、髄液所見から Probable PML と診断した。なお骨髄検査では白血病の再発はなかったが、全身 PET スキャンおよび胸腹部 CT 検査、肝臓生検から肝臓および腸骨に肉腫の再発転移の合併が認められた。入院後亜急性に右片麻痺の進行と活動性が低下し、終日臥床状態となり、経口摂取も困難となった。PML に対する薬剤選択の中から Mefloquine の投与を考慮し、院内の倫理委員会の承認を受けた上で 12 月中旬から投与開始したところ、開始から 1 ヶ月を経過した頃に行った髄液検査では JCV-DNA は 743 コピー/ml と著減し、臨床的にも常時開眼しているようになり、最近ではテレビをみたり笑顔がみられたり、活動性が増してきている。

(倫理面への配慮)

匿名化した報告であり、個人を特定できないので問題はないと考えられる。

C. 研究結果

①以上血液系悪性疾患に対して行われた骨髄移植後に発症した PML5 例と多発性骨髄腫治療に関連した PML1 例に関して治療、予後を表 1 に示した。②表 2 は HIV に伴った PML13 例、そのうち症例 8 から 13 は HAART 治療導入例であるが、HIV 関連 PML は HAART 治療前は全例平均 5 ヶ月で死亡していたが、HAART 導入後の症例は中断例以外すべて 1 年以上生存していた。③すなわち HIV 関連 PML は HAART が有効な治療法であるが、血液関連 PML は一定した治療法がなく、これまで指摘された種々の薬剤効果もなくきわめて予後不良疾患である。④免疫抑

制剤を中止できた症例とメフロキンを投与した症例に関しては未知であるものの、臨床経過は良好であり、特に後者は髄液中 JCV 負荷量も減少しており引き続き経過観察が必要である。

D. 考 察

近年 AIDS はしばしば PML を合併する免疫抑制疾患となってきた。しかし少数ながらリンパ増殖ないし骨髄増殖性疾患、膠原病、移植後の免疫抑制不全患者などで PML が報告されている。最近では Natalizumab や Rituximab など免疫系に作用する薬剤でも発症⁹⁾しており、今後移植治療や免疫系疾患に対して薬剤が開発されると本症が増加する危険性がある。

PML は HIV 関連、非 HIV 関連いずれも HIV 感染治療に HAART が導入される以前は殆どの症例で半年以内に死亡の転帰をとっていた。しかし HIV 関連 PML に HAART が導入されてから表 2 に示したように 1 年以上生存する例が 50% 以上の症例で見られるようになった^{2,9)}。しかし非 HIV 関連 PML に関しては未だ有効な治療薬がなく、数ヶ月以内に死亡の転帰をとっている。血液系疾患に対して行われた骨髄移植関連の PML に対して IL2、Ara-C、interferon、cidofovir、免疫抑制剤の中止、セロトニン受容体拮抗剤などが今回呈示した症例と同様文献的に使用³⁻⁶⁾されているが、一部の症例で効果的でもいずれも普遍的有効性が認められず、殆ど数ヶ月以内に死の転帰をとっている。移植治療や新しい免疫調整剤の開発などで再発率の減少、延命がもたらされても、致命的な PML の発症の増加の可能性が危惧されている故に、PML 発症防止方法あるいは JC ウイルス複製を特異的に抑制させる薬剤の開発は是非必要である。今回抗マラリア剤である mefloquine が *in vitro* で JC ウイルスの複製抑制したとのこと、mefloquine は一般的には大きな副作用

もなく、脳血液関門の通過性もよいことから PML 治療に期待がもたれ、大規模な臨床試験が開始された⁷⁾。Mefloquine の効果は未知であるが、検討する価値のある薬剤として、家族と当院の倫理委員会の同意を得て 1 例に使用開始し、1 ヶ月を経たところで臨床および髄液検査から好印象を得ている。今後症例の臨床、画像、検査などの経過観察から治療効果を評価する一方、mefloquine の作用機序の解明やわが国でも評価が必要である。

PML の原因ウイルスである JC ウイルスは殆どの成人が感染している常在ウイルスである。発症機序の解明から免疫不全患者の発症抑制方法さらには JC ウイルスに直接効果のある薬剤の開発は急務である。

E. 結 論

まだきわめて報告数の少ない骨髄移植後に発症した PML 5 例を中心に血液系疾患関連 PML を報告するとともに、HIV 関連 PML との比較検討を行った。PML の予後は HIV 関連では HAART 導入以後は導入以前に比べ延命効果が認められてきた。しかし骨髄移植関連あるいは血液疾患関連など非 HIV 関連 PML の生命予後はきわめて不良で、長期生存例はわずかである。免疫抑制剤の減量・中止が推奨されるが、その効果はまだ未知数である。PML の治療薬としてメフロキリン塩酸塩の臨床的効果はまだ結論がだせないが、問題となるような副作用もないので、今後の使用について検討する価値があると考えられた。

[参考文献]

- 1) 岸田修二. PML の疫学と臨床. *Brain Nerve* 59 : 125-137, 2007
- 2) Antinori A, Cingolani A, Lorenzini P, et al. Clinical epidemiology and survival of progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of highly active antiretroviral therapy :

- data from the Italian Registry Investigative Neuro AIDS (IRINA). *J Neurovirol* 9(Suppl 1) : 47-53, 2003
- 3) Shitrit D, Lev N, Bar-Gil-Shitrit A, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in transplant recipients. *Transpl Int* 17 : 658-665, 2005
- 4) Kharfan-Dabaja MA, Ayala E, Greene J, et al. Two cases of progressive multifocal leukoencephalopathy after allogeneic hematopoietic cell transplantation and a review of the literature. *Bone Marrow Transplant* 39 : 101-107, 2007
- 5) Focosi D, Fazzi R, Montanaro D, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a haploidentical stem cell transplant recipient : a clinical, neuroradiological and virological response after treatment with risperidone. *Antiviral Res* 74 : 156-158, 2007
- 6) Pelosini M, Focosi D, Rita F, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy : report of three cases in HIV-negative hematological patients and review of literature. *Ann Hematol* 87 : 405-412, 2008
- 7) [http : //clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00746941?term=mefloquine](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00746941?term=mefloquine)
- 8) Aksamit AJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Curr Treat Options Neurol* 10 : 178-185, 2008
- 9) 岸田修二. HAART 療法導入後の HIV 関連 PML6 自験例の臨床的検討. *神経内科* 69 : 568-576, 2008
- F. 健康危険情報
なし
- G. 研究発表
1. 論文発表
- 1) 岸田修二. HAART 療法導入後の HIV 関連 PML6 自験例の臨床的検討. *神経内科* 69 : 568-576, 2008
- 2) 岸田修二. 癌分子標的薬による中枢神経合併症. *J Cancer Chemother* 35 : 1659-1664, 2008
2. 学会発表
- 1) 岸田修二. PMLの診断, 治療, 予後について. HAART 導入後自験 HIV 関連 PML5 例と 2007 年度コンサルテーション例から. 第 13 回日本神経感染症学会総会. 東京, 2008.10
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

症例 5

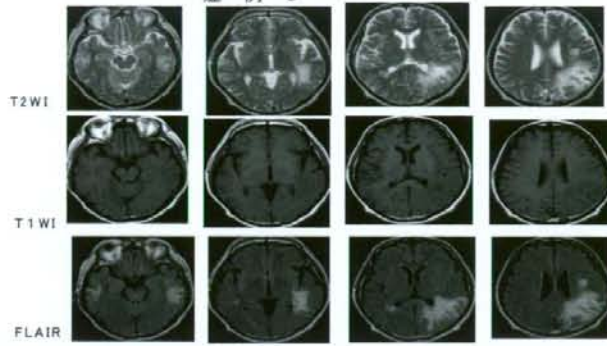


図1 症例5のMRI画像

症例 6

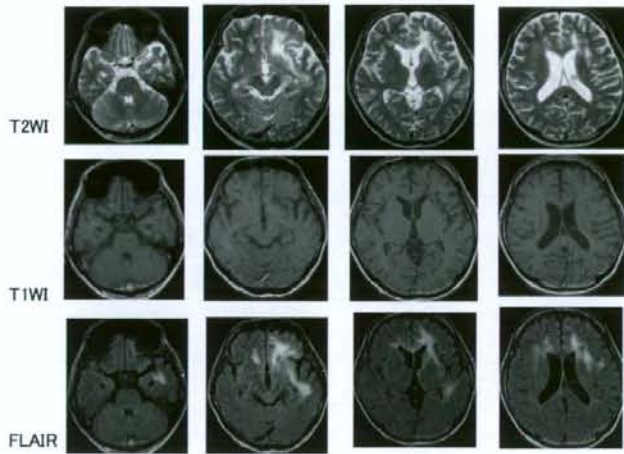


図2 症例6のMRI画像

表1 2007年～2008年度主として血液疾患に対する移植関連PML

血液疾患、特に骨髄移植に関連するPMLの症例

※2009年1月現在

	1	2	3	4	5	6
年齢	44	41	64	16	58	43
性	男性	男性	男性	男性	男性	男性
基礎疾患	ALL+ML	SAA	MM	Hodgkin	SAA	AML
治療	同種骨髄移植	同種骨髄移植	VAD Bortezomib	自家骨髄移植	同種骨髄移植	臍帯血移植
PML治療	Acyclovir Ara-A Cidofovir Risperidone Interferon a Ara-C髄注 DLI	Steroid Pulse Immunoglobulin Cidofovir	Risperidone	自家骨髄再移植 Risperidone	免疫抑制剤中止	mefloquine
転帰	10ヶ月死亡	3ヶ月で死亡	5ヶ月で死亡	2ヶ月で死亡	7ヶ月生存	4ヶ月生存

VAD: Vincristine, Adriamycin, Dexamethazone
 ALL: acute lymphocytic leukemia, ML: malignant lymphoma
 SAA: severe aplastic anemia,
 MM: multiple myeloma, AML: acute myelocytic leukemia

DLI : donor lymphocyte infusion

表2 自験13例のHIV関連PMLの転帰. HAART導入前後の比較

HIV関連PML

症例	年齢	性別	入院	転帰
1	44	M	1987.11	1988.02 死亡
2	42	M	1989.01	1989.05 死亡
3	21	M	1990.09	1990.12 死亡
4	48	M	1991.05	1991.07 死亡
5	38	M	1993.11	1994.06 死亡
6	46	M	1995.08	1995.12 死亡
7	34	M	1997.01	1997.04 死亡
8	33	M	1998.03	2000.02 死亡
9	25	F	2001.08	2009.01 経過観察中
10	42	M	2006.01	2009.01 経過観察中
11	41	M	2007.02	2009.01 経過観察中
12	36	M	2007.05	2009.01 経過観察中
13	38	M	2008.01	2009.01 経過観察中

症例8～13はHAART治療、但し8は中断例

9年間の東北地区のCJDサーベイランス結果

研究協力者: 志賀 裕正 あおば脳神経外科
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
研究分担者: 中村 好一 自治医大地域医療学センター 公衆衛生
研究協力者: 久永 欣哉 宮城病院臨床研究部
研究分担者: 山田 正仁 金沢大学大学院脳老化・神経病態学

研究要旨

1999年から2007年までに東北地区で発症が確認できた113名のCreutzfeldt-Jakob病(CJD)患者の発症状況を検討した。孤発性CJD、遺伝性CJDについては東北地区を数箇所、2次医療圏を含む24箇所の広域生活圏毎に発症の偏りについても検討した。

9年間で孤発性CJD(sCJD)87名、遺伝性CJD(gCJD)21名、硬膜移植CJD(dCJD)5名が発症した。年毎のばらつきはあるものの毎年CJDの発症があり、ある年に集中していることはなかったが、gCJDの発症が増加している傾向が認められた。sCJDではB-1、B-2地区で、gCJDではE-4地区で有意に発症が多かった。5名のdCJDが硬膜移植を受けた病院は別々の病院であった。sCJDの46.5%、gCJDの71.4%で何らかの手術歴を有していたが地域差はなかった。B-1、B-2地区とE-4地区は地理的に離れており、またこれらの地域は硬膜移植手術が行われた地域ではなかった。sCJDの発症に地域差があることの原因は不明であるが、手術を介してsCJD→sCJD、gCJD→sCJD、dCJD→sCJDと感染が拡大した可能性は低いと思われた。gCJD21名の病型はV180I 15名、M232R 5名、E200K 1名であった。E200K、P102Lについては日本国内で発症の偏りがあるものと思われた。

A. 研究目的

これまで死亡統計をもとにしたCreutzfeldt-Jakob病(CJD)の発症状況の報告はあるが^{1,2)}、孤発性CJD(sCJD)、遺伝性CJD(gCJD)、硬膜移植CJD(dCJD)といった病型毎の検討はない。そこで1999年から2007年までの東北地区のCJDの発症状況について病型別、地域別に検討する。

B. 研究方法

日本CJDサーベイランス委員会で認定された110名と主治医から情報提供を受けた3名の合計113名を検討対象とした。剖検にて

P102L Gerstmann-Sträussler-Scherinker disease(P102L GSS)が1例認められたが、出身地は東京で発症後に妻の実家である東北地方に移転した患者であることから検討対象から除外した(患者の母の出身地は鹿児島県)。患者の出身地、発症時住所、外科手術歴、プリオン蛋白遺伝子(PRNP)についてサーベイランス調査票、主治医よりの聞き取り調査により検討した。sCJD、gCJDでは東北地区を2次医療圏を含む24の広域生活圏に分け、それぞれ発症時住所、出身地を検討した。PRNP検査にて孤発性と確定した症例、PRNP検査を受けていない症例をsCJDとし