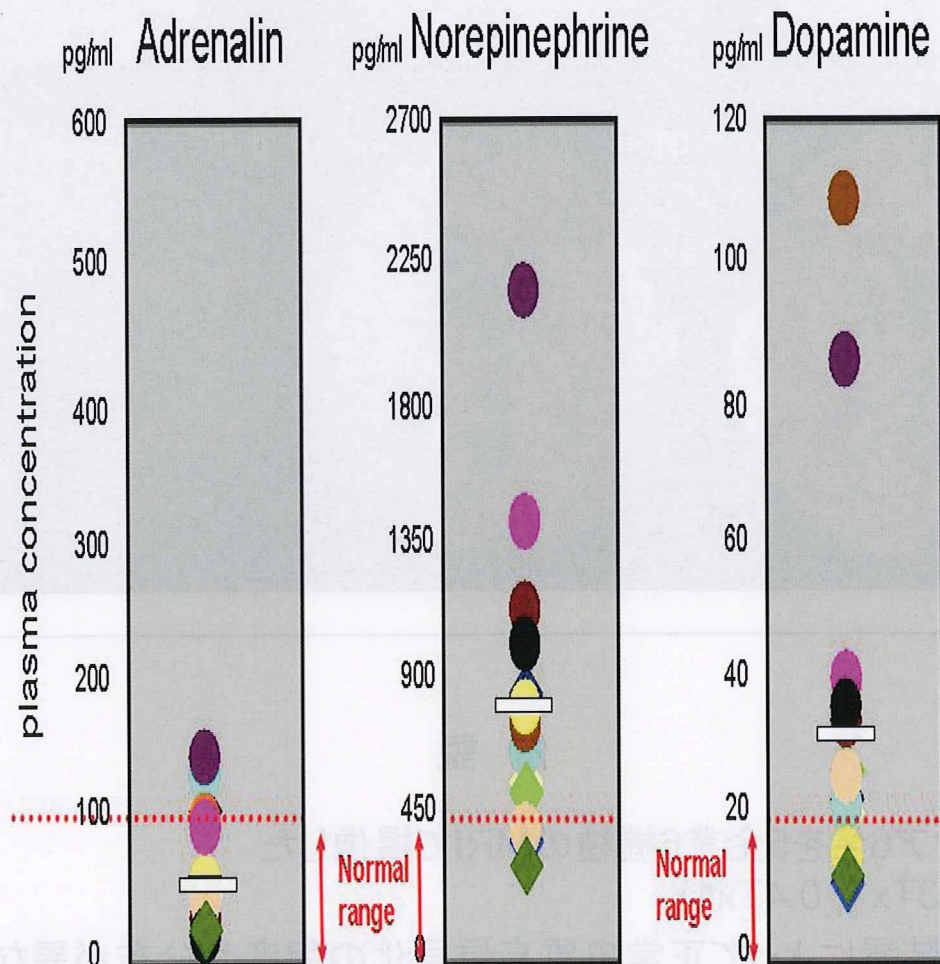


プリオン病患者における血中カテコラミン

研究分担者: 横浜市立大学大学院医学研究科神経内科 黒岩義之

プリオン病患者では安静時血清ノルアドレナリン、
ドーパミンの高値を認める



(n=17)

孤発性Creutzfeldt-Jakob病の臨床病理学的検討

小山田記念温泉病院 神経内科 岩崎 靖

CJD剖検例について臨床所見、病理所見、遺伝子解析、プリオン蛋白型解析結果を総合的、網羅的に検討する

1. 臨床所見の解析

- ・ 初発症状
- ・ ミオクローヌスの出現時期
- ・ 周期性同期性放電の出現時期
- ・ 無動性無言の出現時期
- ・ 全経過

2. 神経病理学所見の解析

- ・ 病変の分布（選択性と系統性）
- ・ 病変の程度
（神経細胞脱落とグリーシス）
- ・ 海綿状変化の程度とタイプ
- ・ プリオン蛋白の沈着程度とタイプ

3. プリオン蛋白遺伝子解析

- ・ プリオン蛋白遺伝子変異
- ・ codon129と219遺伝子多型

4. プリオン蛋白解析

- ・ プロテアーゼ抵抗性プリオン蛋白のウエスタンブロット解析

プリオン病の病態解明に迫る

解説

1. 剖検により確定診断された孤発性Creutzfeldt-Jakob病(CJD)の臨床所見と病理所見を対比検討し、プリオン蛋白遺伝子多型およびプリオン蛋白型解析結果との関連についても網羅的に検討している。
2. 特にCJDにおける中枢病変分布の選択性、系統性を神経病理学的に検討し、異常プリオン蛋白の正常プリオン蛋白に対する病原性の解明、CJDにおける病態機序の解明ならびにプリオン蛋白本来の機能の解明をおこなっている。

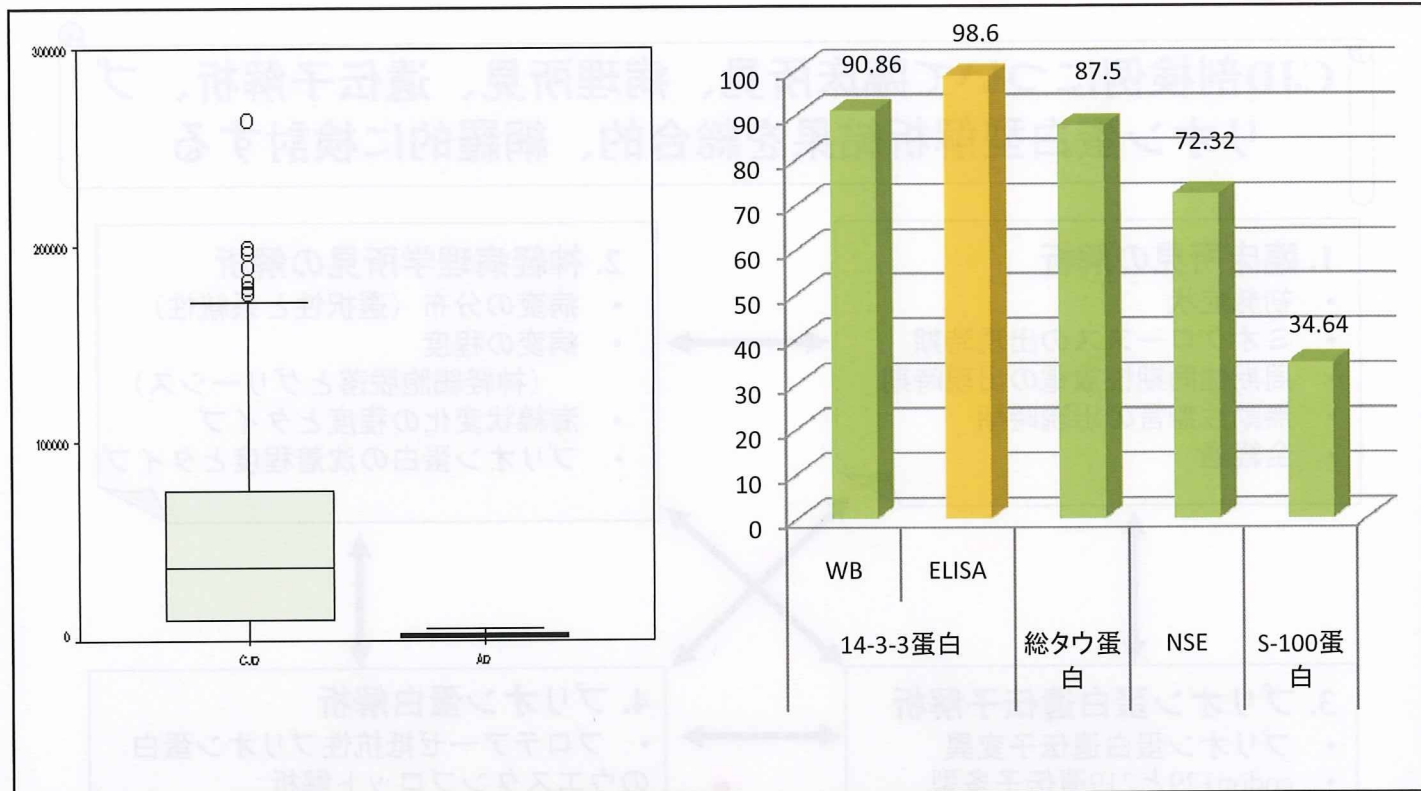
14-3-3蛋白のELISAの開発・CJD患者112症例での検討

研究分担者：長崎大学・保健・医療推進センター

調 漸

長崎大学医歯薬学研究科・感染分子

佐藤克也



解 説

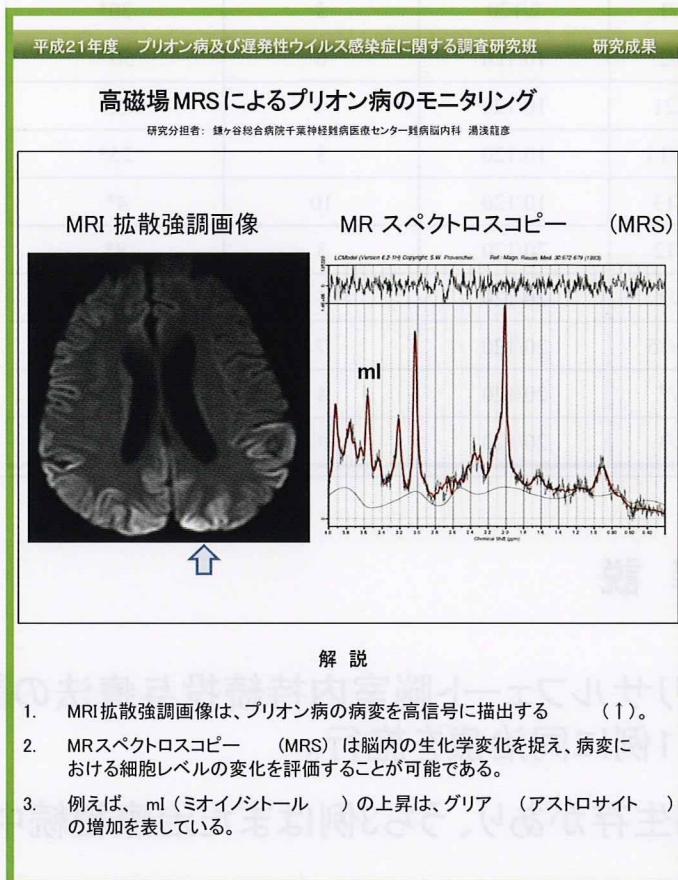
1. 我々は14-3-3蛋白ELISAの開発に成功した。
2. 14-3-3蛋白の感度は98.6%,特異度は84.4%であり、従来の検査より感度・特異度の点で優れている。

プリオン病における3 Tesla MR spectroscopyの役割 グリア、ニューロンの*in vivo* 評価

湯浅龍彦¹⁾、藤田浩司²⁾、原田雅史³⁾、佐々木真理⁴⁾

Creutzfeldt-Jakob病 (CJD) を含むプリオン病において、MRI及びMR spectroscopy (MRS) の診断的意義を検討した。対象は古典型の孤発性CJD (症例1) 及び急速進行型M232R CJD (症例2)。主要結果は3点。

(1) 症例1では、経時的にNAAは低下、Cho/NAAは上昇し、ニューロン機能低下とグリア増加を示唆した。(2) CJDの初期変化はまず灰白質で始まり、後に白質に認められた。(3) 症例2において、NAA、Choの変化が未だ見られない早期に既にmyo-Inositol、lactateの上昇を認め、病変初期にアストロサイト及びミクログリアの異変が示唆された。3 Tesla MRSは、CJDにおいて初期病態を捉えうる可能性を示した。今回の結果は極めて貴重な発見である。



- 1) 鎌ヶ谷総合病院千葉神経難病医療センター 難病脳内科
- 2) 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部臨床神経科学分野
- 3) 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部画像情報医学分野
- 4) 岩手医科大学先端医療研究センター超磁場MRI診断・病態研究部門

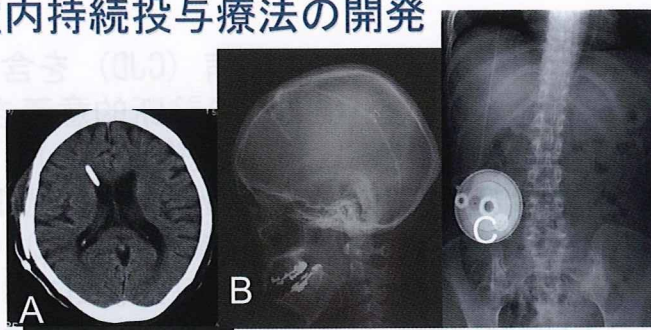
プリオン病に対する体内埋め込み型微量注入器具を用いた ペントサンポリサルフェート脳室内持続投与療法

研究分担者：福岡大学医学部 神経内科 山田達夫、坪井義夫

ペントサンポリサルフェート脳室内持続投与療法の開発

1. ペントサンポリサルフェート脳室内持続投与療法:

- A, B: 右側脳室内にカテーテルを留置
C: 腹部に持続注入ポンプを埋め込みカテーテルを通じて24時間脳室内にPPSを注入する



2. 11例の治療成績

No	Age at surgery	Gender	Diagnosis	Date of Surgery	PPS dose Initial/Final (μ g/kg/day)	Duration from the onset (M)	Survival from the surgery (M)
1	67	F	sCJD	2004/11/16	1/120	9	17*
2	73	F	sCJD	2005/3/1	2/120	3	20*
3	68	F	sCJD (MM2)	2005/6/2	10/120	6	50 *
4	64	F	fCJD (V180I)	2005/6/21	10/120	4	53
5	64	F	sCJD	2005/11/14	10/120	3	25*
6	55	M	iCJD	2006/3/13	10/120	10	4*
7	66	M	iCJD	2006/6/12	20/120	3	9*
8	69	F	GSS (P102L)	2006/8/2	20/120	6	14*
9	73	F	fCJD (V180I)	2006/10/15	20/120	7	37
10	68	M	sCJD	2007/3/7	20/120	4	18*
11	39	F	sCJD	2007/4/3	20/120	20	31

解説

1. プリオン病に対するペントサンポリサルフェート脳室内持続投与療法の開発を行い、2004～2007年までに11例に同治療を施行。
2. 5例において術後2年以上の長期生存があり、うち3例はまだ治療継続中である。

JCウイルス感染におけるメチル化遺伝子結合蛋白MeCP2の役割の解析

研究分担者：札幌東徳州会病院病理部 長嶋 和郎

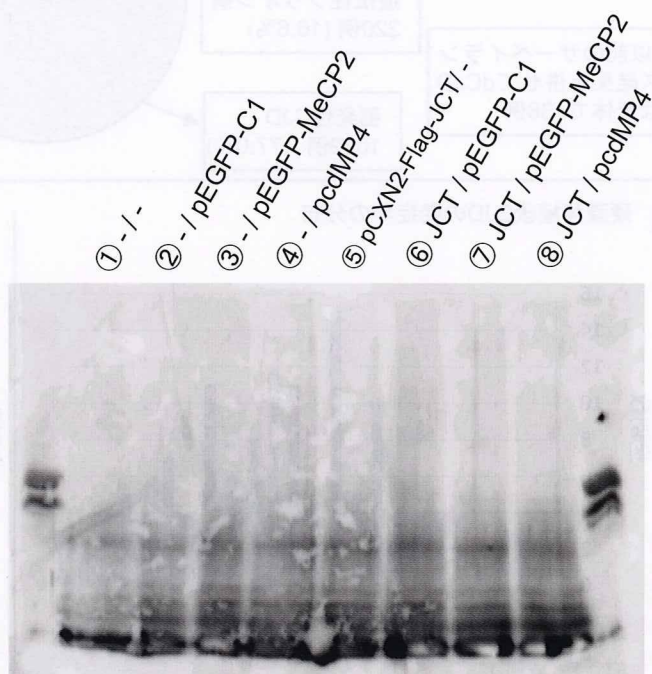
293T細胞へのJCT抗原とMeCP2のtransfection



上段: JCT: FlagM2PO

下段: MeCP2: RA7

JCT抗原とMeCP2の結合についての免疫沈降法による解析



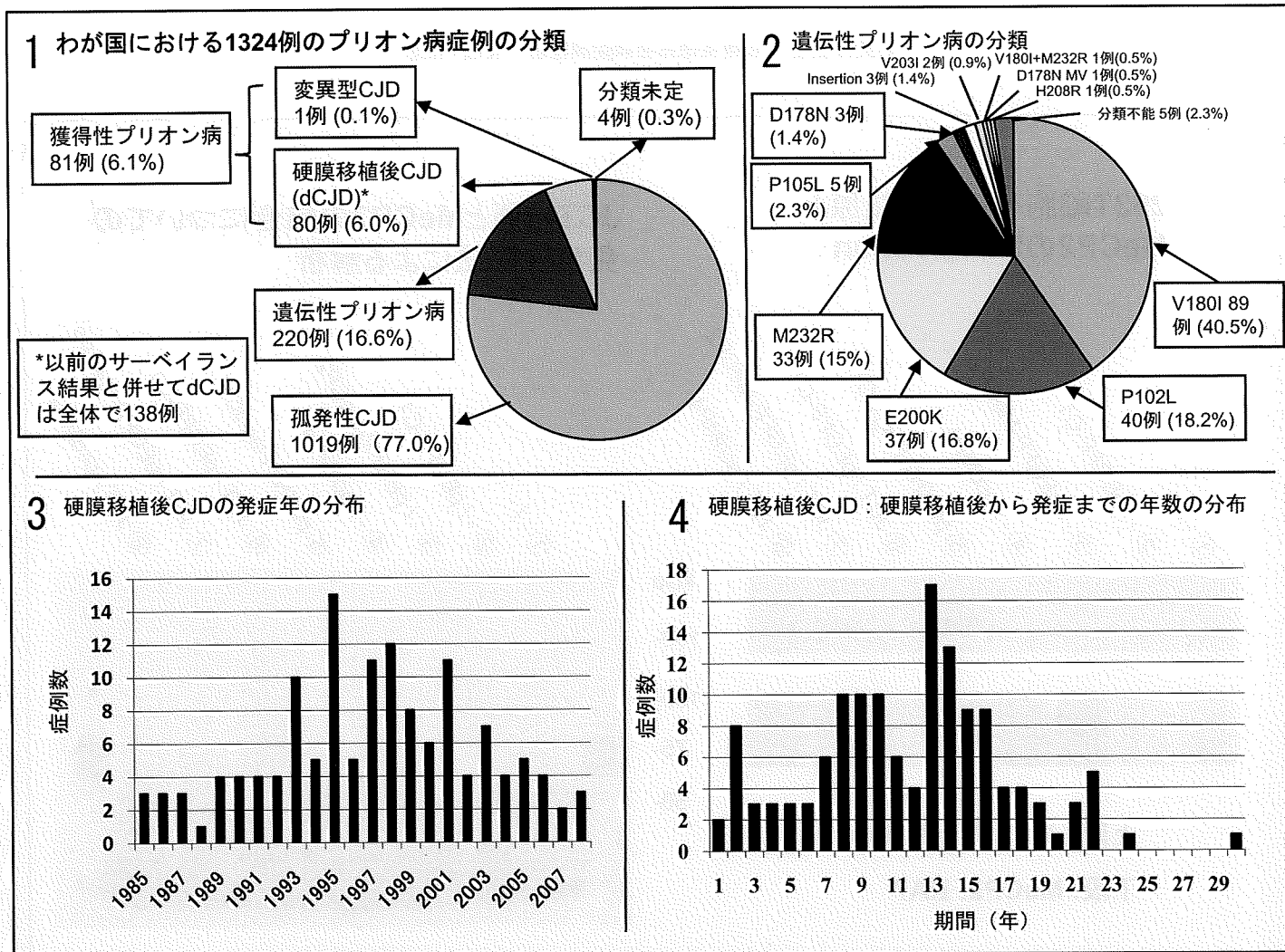
MeCP2: RA7

解説

1. 293T細胞へのJCT抗原とMeCP2のtransfectionが、Western blotting法にて確認された。
2. 免疫沈降法にて、JCT抗原とMeCP2の結合は確認されなかった。

わが国のプリオン病のサーベイランス結果（～2009年9月）

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

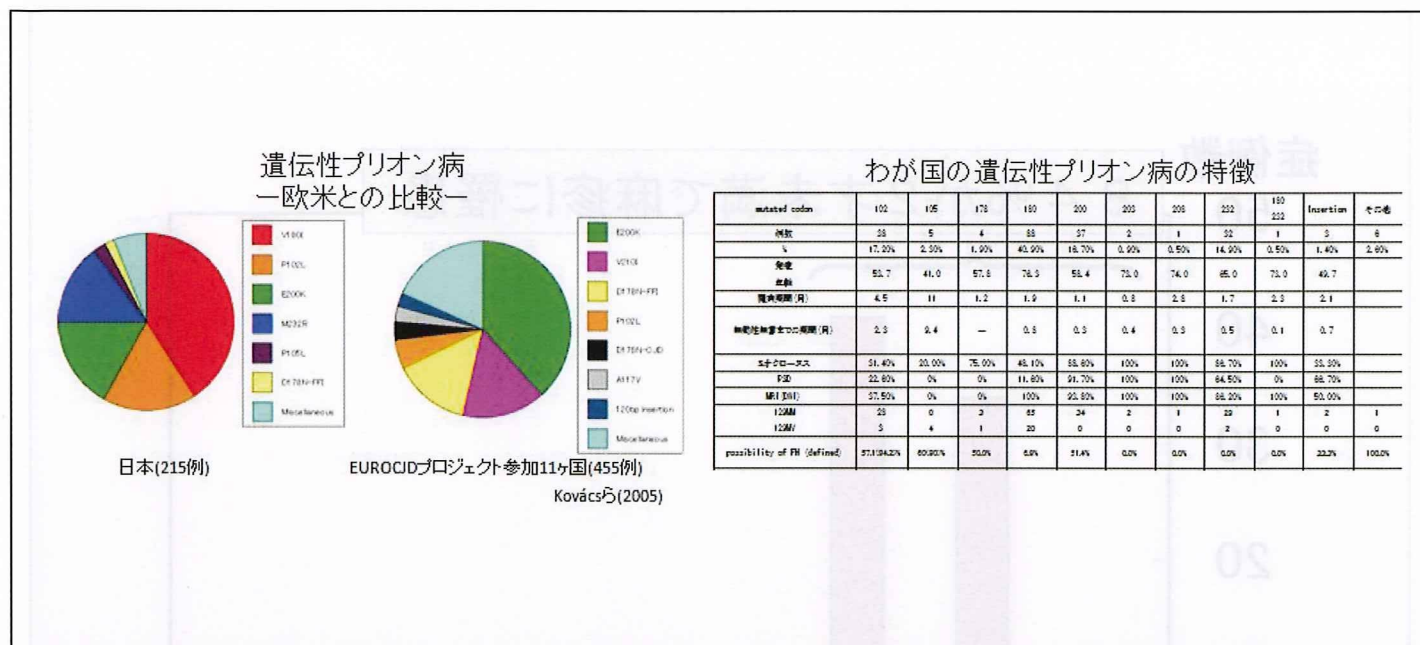


解 説

1. CJDサーベイランス委員会は1999年4月から2009年9月までに1,324例のプリオン病を同定した。病型別にみると、孤発性CJDが1,019例(77%)、遺伝性プリオン病が220例(16.6%)、硬膜移植後CJDが80例(6.0%)、変異型CJD 1例(0.1%)であった。硬膜移植例は過去の調査によるものを合計すると138例となった。
2. 遺伝性プリオン病の変異別頻度はV180I, P102L, E200K, M232R他の順であった。
3. 硬膜移植後CJDの発生は減少傾向にある。硬膜移植後から発症までの年数の最長は30年であった。

わが国の遺伝性プリオン病

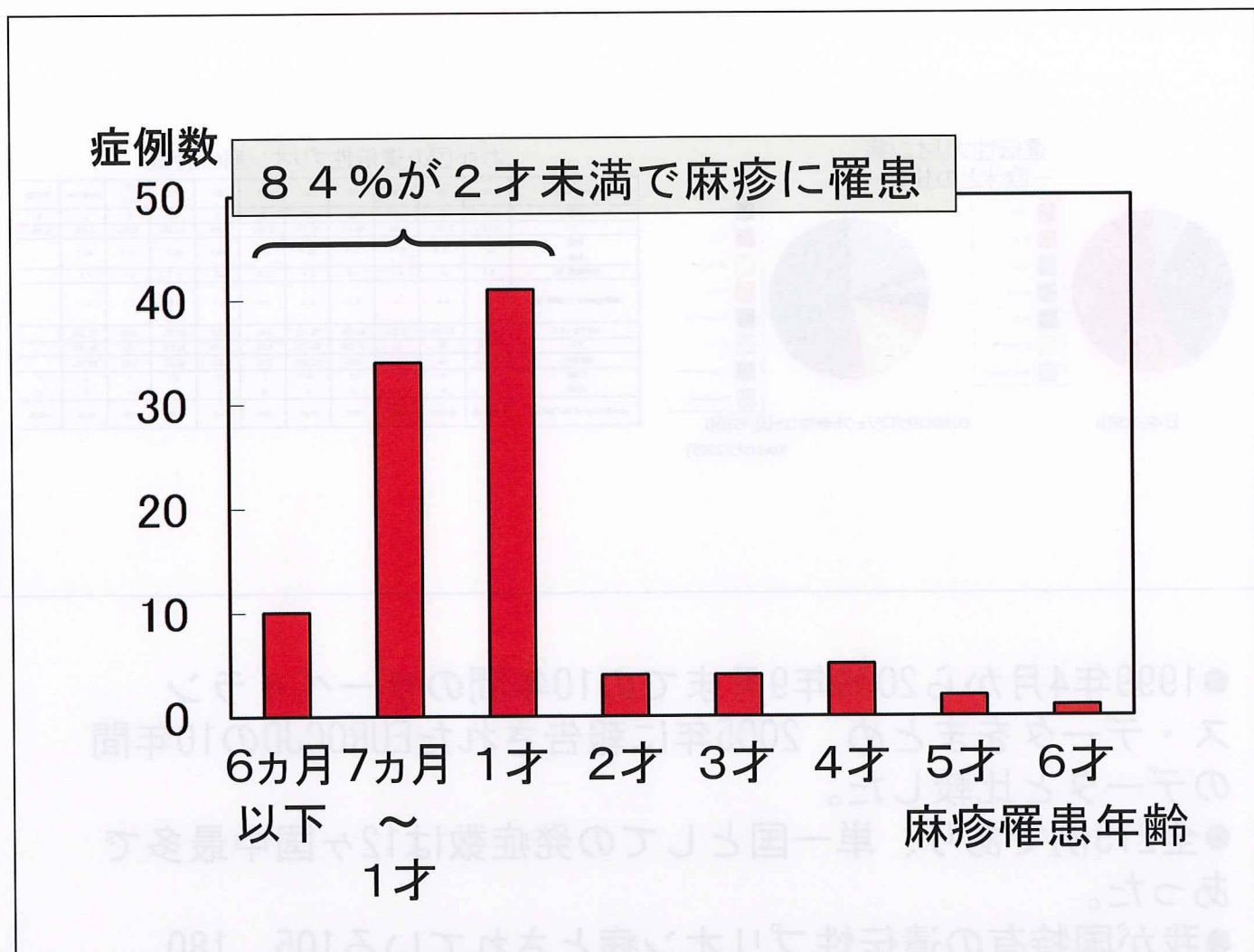
研究分担者： 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科) 三條伸夫



- 1999年4月から2009年9月までの10年間のサーベイランス・データをまとめ、2005年に報告されたEUROCJDの10年間のデータと比較した。
- 全215例であり、単一国としての発症数は12ヶ国中最多であった。
- 我が国特有の遺伝性プリオン病とされている105、180、222の合計で125例と半数以上を占めていた。
- 若年発症の傾向がある変異例ではミオクローヌス、脳波上PSD、脳MRI(DWI)の高信号の出現頻度が低い傾向があった。
- 180は最多であり、他の所見が陽性になりにくいにもかかわらず、脳MRIの陽性率が高かった。
- 家系内に同一遺伝子変異が確認されている例は215例中22例であり、家族歴のない例も多数認められた。

SSPE症例の麻疹罹患年齢

研究分担者： 福島県立医科大学医学部小児科学講座 細矢光亮



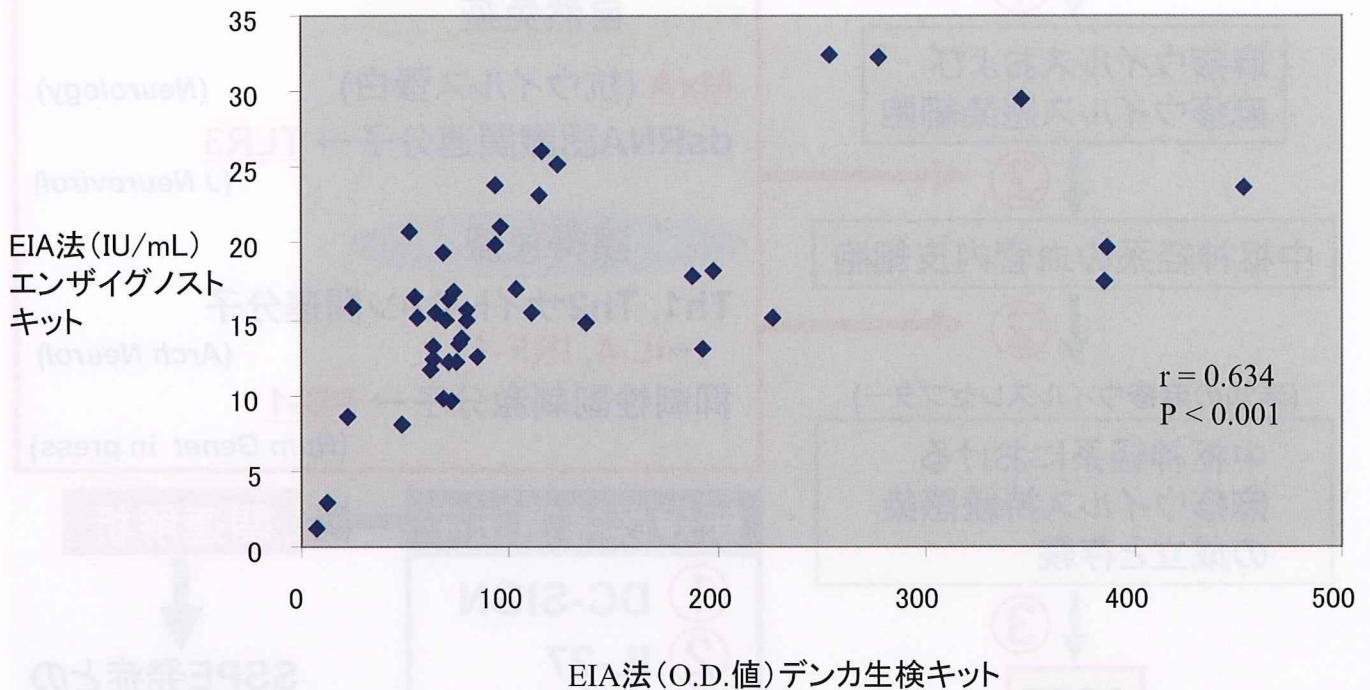
解 説

SSPE患者の麻疹罹患年齢をみると、84%が2歳未満に罹患していることが明らかになった。このことから、SSPEの発生を減少させるには、低年齢での自然麻疹罹患予防が重要であると考えられた。

亜急性硬化性全脳炎(SSPE)診断における 髄液麻疹抗体価EIA測定法の検討

研究分担者： 山口大学大学院医学系研究科小児科学分野 市山高志

2種類のEIA法によるSSPE患児の髄液麻疹抗体価



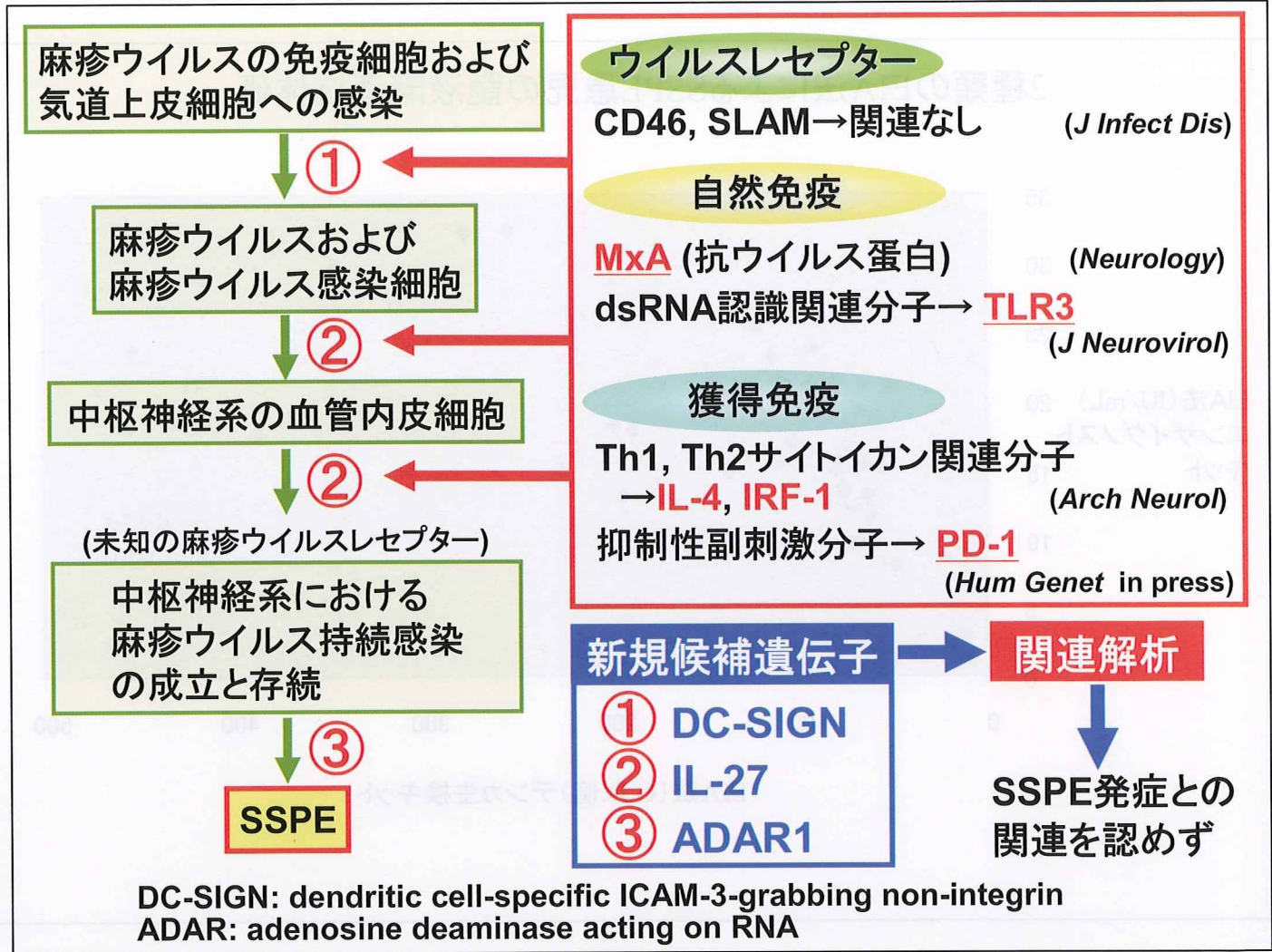
解 説

1. 本邦で主流のO.D.値と国際的に汎用されているIU/mL値は良好な相関関係を示した($p < 0.001$).
2. 本邦で検査会社が行うO.D.値の上限(12.8)を44例中43例が越えた.
3. 今後標準化に向けてO.D.値の最終濃度報告かIU/mLでの報告ができる体制作りが必要である.

SSPEにおける疾患感受性候補遺伝子の検討

研究分担者：産業医科大学小児科 楠原浩一

(共同研究者：九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 石崎義人, 鳥巢浩幸, 原 寿郎)



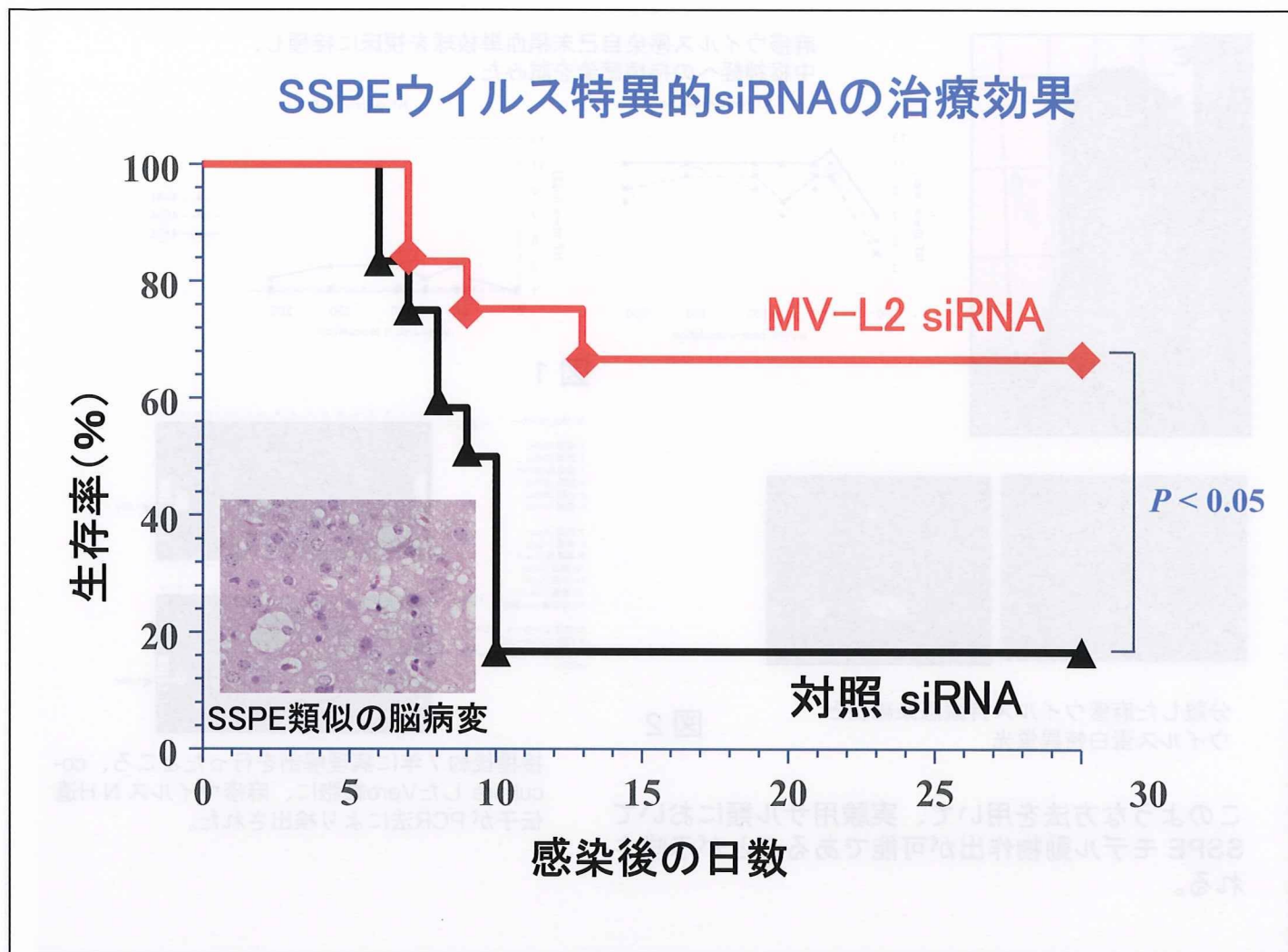
これまで私たちは、遺伝子多型を用いた関連解析により、自然免疫に関わる遺伝子の中でMxAとTLR3、獲得免疫に関わる遺伝子の中でIL-4とPD-1のバリエーションがSSPEの発症に関与していることを報告してきた。今回、

1. DC-SIGN: 麻疹ウイルス感染の初期過程であるDCへの感染に重要な役割を果たしているパターン認識受容体 (①)
2. IL-27: Th1分化を誘導する機能を持つサイトカイン (②)
3. ADAR1: 脳内におけるMVゲノムのbiased hypermutationに関与している可能性がある酵素 (③)

を新規候補遺伝子として関連解析を行ったが、SSPEとの関連を認めなかった。

siRNA脳内投与によるマウスSSPEウイルス脳炎の治療効果

研究分担者：神戸大学大学院医学研究科 堀田 博

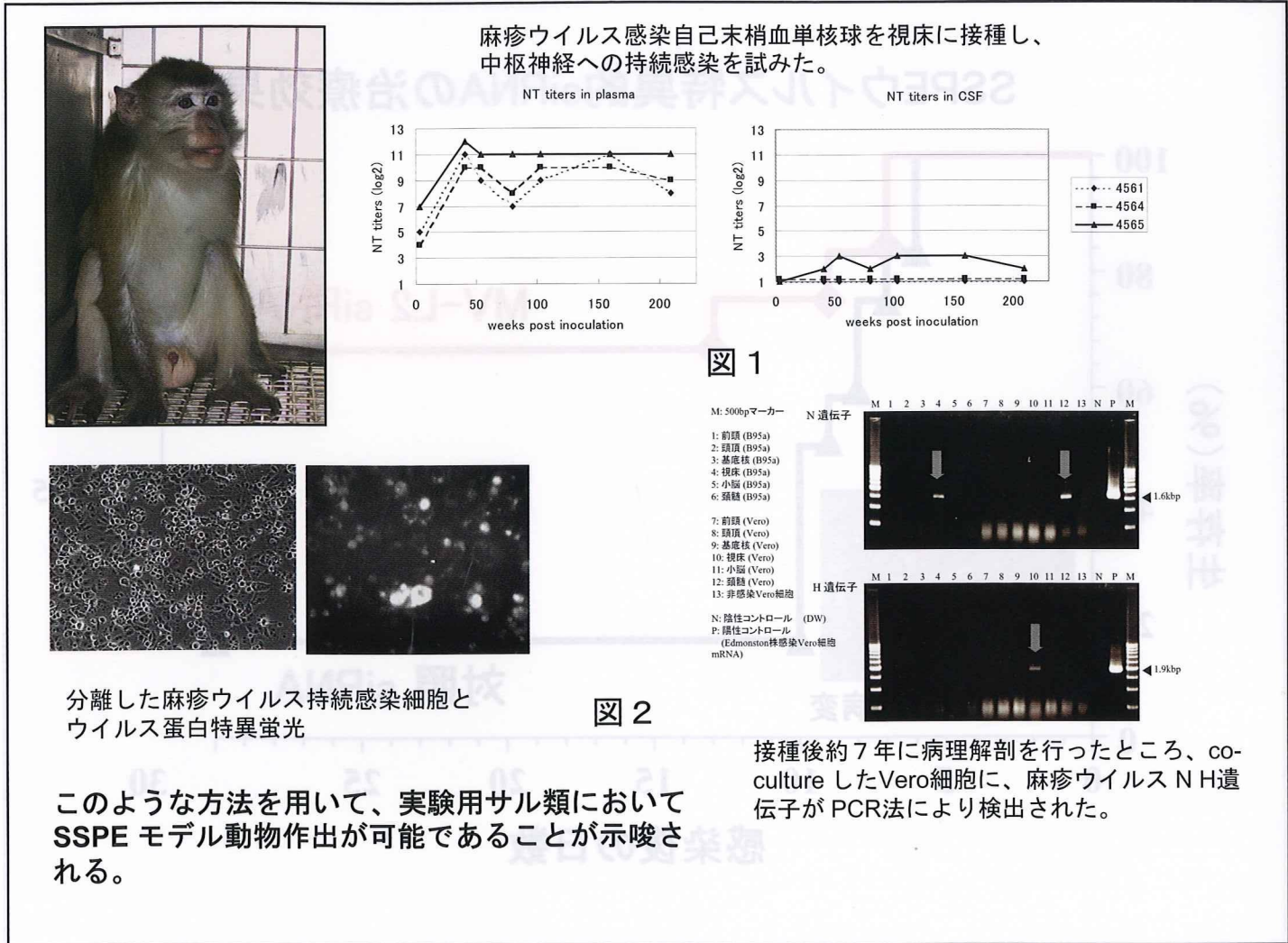


解説

1. SSPEウイルスのマウス感染実験・脳炎発症モデルを確立した。
2. 我々が開発したウイルス特異的siRNAを脳内投与することにより、SSPEウイルス脳炎を抑制し、生存率を向上させることができた。

カニクイザルを用いたSSPEモデル動物の開発

研究分担者： 国立感染症研究所 網 康至

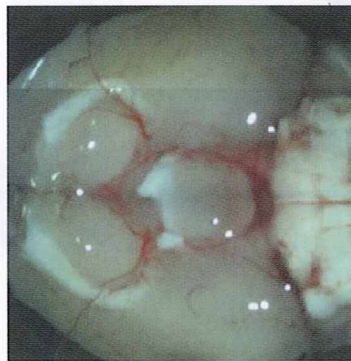


1. 感染自己PBMCを視床に接種することにより、中枢神経内に麻疹ウイルスを持続感染していると考えられるカニクイザルを作出した。
2. この個体では、持続的に血清中の麻疹ウイルス中和抗体価が高値であり、脳脊髄液中にも中和抗体が存在し、SSPE臨床例と相似する。(図1)
- この個体を病理解剖し、中枢神経の各部位からVero細胞を用いてウイルス分離した結果、麻疹ウイルスが分離された(PCR(+),ウイルス蛋白(+)) (図2)。
- このような方法を用いて、実験用サル類においてSSPE モデル動物作出が可能であることが示唆される。

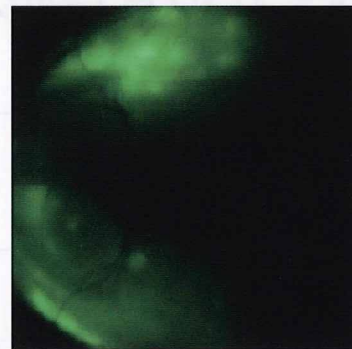
麻疹ウイルスの神経細胞感染機構

研究分担者：九州大学大学院医学研究院ウイルス学 柳 雄介

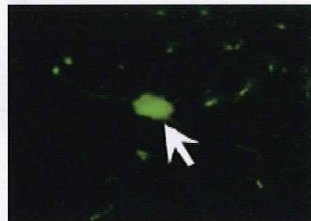
GFP発現組換え麻疹ウイルスのヌードマウスへの感染 (脳内接種3ヵ月後)



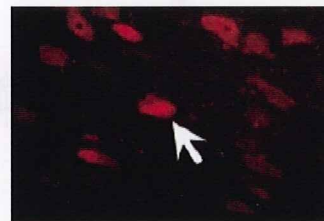
実体顕微鏡



蛍光顕微鏡



麻疹ウイルス(GFP)



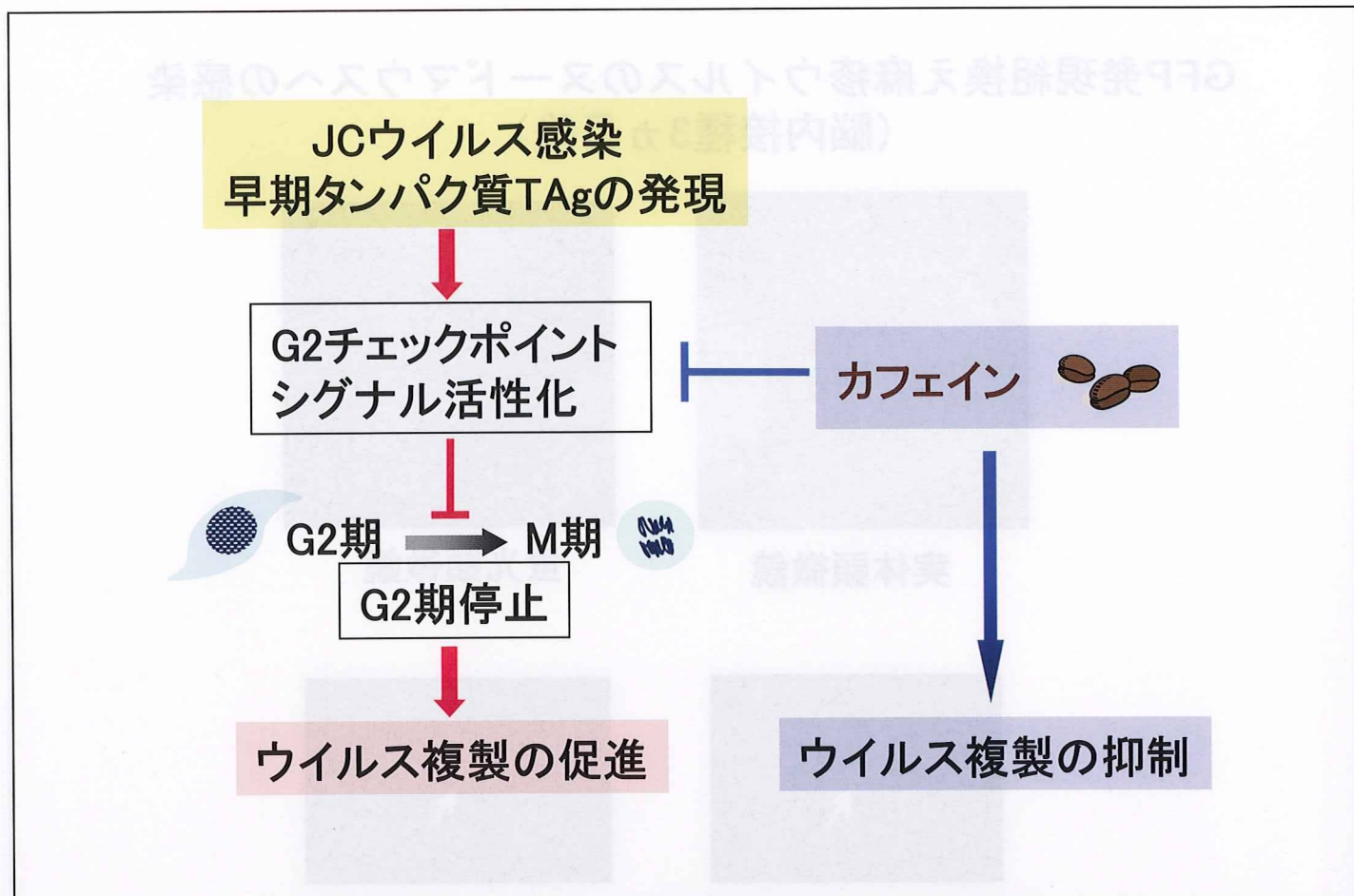
ニューロン

解説

1. T細胞が欠損しているヌードマウスにGFP(緑色蛍光色素)を発現する麻疹ウイルス野生株を脳内接種すると、感染3ヵ月後のマウス脳にGFPの発現が認められ、麻疹ウイルスが持続感染していることが示された。
2. 連続切片の染色により、ニューロンに麻疹ウイルスが感染していることが示された。ヒトのニューロン初代培養にも麻疹ウイルス野生株は感染した。
3. ニューロン上には、ヒトとマウスで共通の麻疹ウイルス受容体が存在すると考えられる。

G2チェックポイントシグナル阻害による JCウイルスの増殖抑制

研究分担者：北海道大学 人獣共通感染症リサーチセンター 澤 洋文

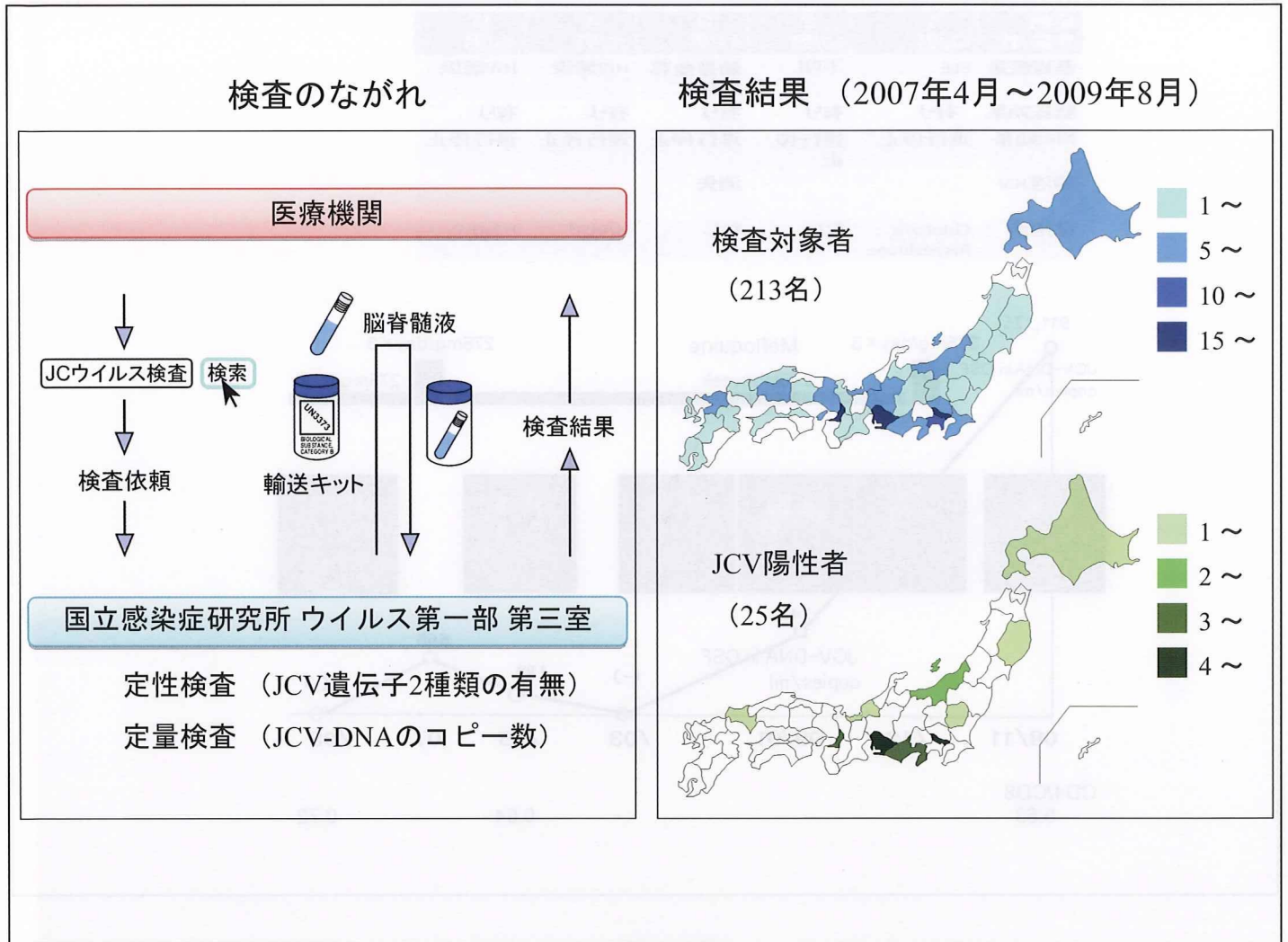


解 説

1. JCウイルスの早期タンパク質であるlarge T抗原(TAg)が宿主細胞のDNA損傷シグナルであるG2チェックポイントを活性化し、細胞周期をG2期に停止させる。
2. G2期に停止した細胞は分裂が阻止され、その細胞ではJCウイルスのDNA複製が促進する。
3. G2チェックポイントの阻害薬であるカフェインを用いて、感染細胞のG2期停止を阻害すると、JCウイルスの増殖が抑制される。

多巣性白質脳症の診断受付状況

研究分担者： 国立感染症研究所ウイルス第1部 西條政幸、中道一生



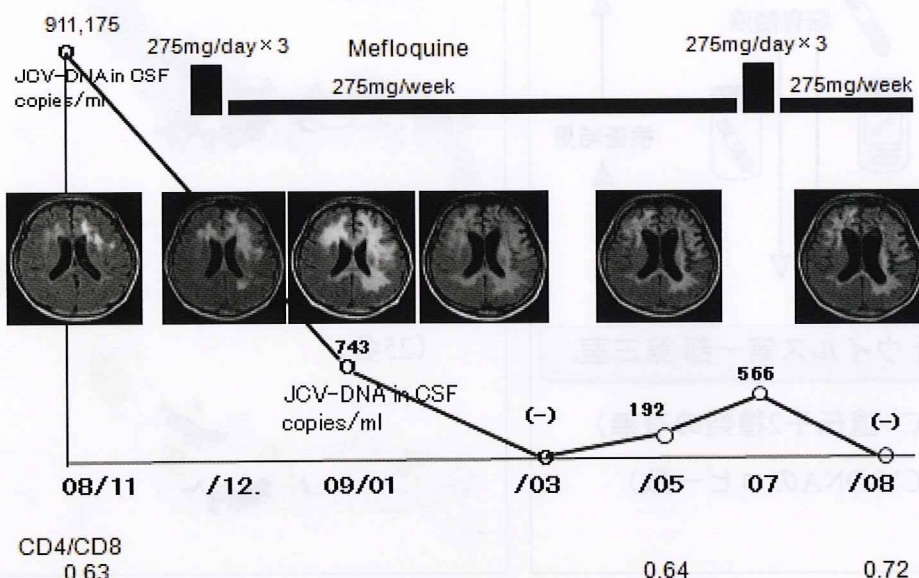
解説

1. 進行性多巣性脳症(PML)の診断のための脳脊髄液からのJCウイルス遺伝子検査システムを構築した。
2. 2007年4月から2009年8月まで、213人のPML疑い患者の脳脊髄液中JCウイルス遺伝子検査を実施した。
3. 25名の患者がJCウイルス遺伝子陽性で、PMLと診断された。

PMLに対する抗マラリヤ薬メフロキン治療の試み

研究分担者： 都立駒込病院脳神経内科 岸田修二

症例 年齢/性	1 67/男	2 60/男	3 43/男	4 36/男	5 45/男
基礎疾患	SLE	不明	臍帯血移植後	HIV感染	HIV感染
臨床効果	有り	有り	有り	有り	有り
MRI効果	進行停止	進行停止	進行停止	進行停止	進行停止
髄液JCV			消失		
併用薬	Cidofovir Risperidone	なし	なし	HAART	HAART



解説

1. 非HIV感染症、HIV感染症に合併した5例のPMLに対してメフロキンが新たな治療薬となり得るかを試みた。
2. 臨床、画像では全例有効であったが、髄液JCVで有効が確認できたのは1例(症例3、下図)のみであった。
3. 下図に示す様に一旦検出感度以下になったJCVが再度コピー数は少ないが陽性を示し再投与を要した。
4. メフロキンの有効性を検証するためには、臨床、画像、JCVの推移など総合的に判断できる多数症例の蓄積と、投与方法、投与量の再検討も必要かもしれない。

CJDサーベイランス対象症例での脳バイオプシー手術

研究協力者： 日本医科大学武蔵小杉病院 脳神経外科 太組一朗

過去4回のサーベイランス対象症例 (新規例458症例・追加情報158症例)を検討した

脳バイオプシー手術が行われていたのは5症例であった

《内訳》

- | | |
|-----------------------|-----|
| 1. 主治医がCJD診断を予測していたもの | 3症例 |
| 2. CJD診断否定目的 | 1症例 |
| 3. CJD 診断困難－鑑別診断目的 | 1症例 |

* CJDを術前鑑別診断としてバイオプシーを計画され、事前に病理検索の照会がCJDサーベイランス委員宛にあったことでCJD要調査症例であることが判明し、調査の結果バイオプシーに至らなかったものが上記以外に存在した

解 説

1. バイオプシー症例の半数以上では、術前にCJD診断が予測されていた
2. このような症例のバイオプシーでは、専門家による事前検討が効果的である
3. CJDサーベイランス委員会は脳外科医に対して積極的な情報提供する必要がある
4. 脳外科医は当該症例についてCJDサーベイランス委員会に事前連絡頂くとよい

プリオン病遺伝子検査に関する患者家族向け資料作成の試み

研究協力者：木場公園クリニック 田村智英子

- ◆ 我が国におけるプリオン病の遺伝子検査(プリオン蛋白遺伝子解析)に関しては、東北大学を中心とした実施体制が整っている。
- ◆ しかし、検査の周辺事項として、遺伝性と診断された症例における家族への対応の難しさや発症前遺伝子検査の是非の問題はかねてより指摘されてきた。
- ◆ 2009年、日本神経学会「神経疾患の遺伝子診断ガイドライン」が発表され、参考になる方向性が示された。
- ◆ これまでの研究で得られた当事者の情報ニーズや不安の内容を踏まえながら、プリオン蛋白遺伝子解析に関して、被検者ないしはその家族にご理解いただくための、情報提供資料の作成を試みた。(以下参照)
- ◆ 今後、当事者、一般の方々や関係する医師・研究者等の意見を聴取して改良を重ねたい。

プリオン病遺伝子解析 患者家族向け情報提供資料(案)の内容

- Q1. プリオン病は遺伝するのですか？
- Q2. プリオン病の遺伝的要因が遺伝したら、必ず発症するのですか？
- Q3. プリオン病の遺伝子解析によって、何がわかるのですか？
- Q4. プリオン病の遺伝子解析のリスクはありますか？
- Q5. プリオン病の遺伝子解析では、何を調べているのですか？
- Q6. プリオン病の遺伝子解析は、受けなければいけない検査ですか？
- Q7. 遺伝性のプリオン病とわかった場合、未発症の家族も遺伝子解析を受けることができますか？
- Q8. プリオン病やその遺伝子解析に関連した心配や不安があるときは？
- Q9. プリオン病についてさらに詳しい情報がほしいときは？
- Q10. このパンフレットについての問い合わせ先は？

解 説

1. 本資料は、インフォームド・コンセントの説明文書は従来のものを使用しつつ、情報を補う形で、検査前や結果伝達の際の説明時、あるいはその後いつの時点でも人々が検査について振り返って理解を深める際の一助とすることを目指している。
2. 情報提供資料(案)の内容においては、プリオン蛋白遺伝子解析が、①遺伝性プリオン病の診断確定目的のほか、②病態メカニズムの解明目的(孤発性プリオン病の臨床病型の修飾因子や獲得性プリオン病における感受性要因としての遺伝子多型の解析目的)にも利用されており、2つの異なる位置づけがあることを明確にするとともに、②の目的で検査を行っても遺伝性が判明する可能性があることを事前にご理解いただくための項目を盛り込んでいる。

多発地域パプアニューギニアにおけるSSPE発症リスク

研究分担者：長岡西病院神経内科、日本大学 高須 俊明

各要因のリスクをオッズ比で表わした。

各要因	地域コントロールによる値	病院コントロールによる値
HadM【麻疹に罹患】	4.57 (p=0.001)	1.55 (ns)
AM<1y【1歳未満で麻疹に罹患】	21.40 (p<0.001)	15.94 (p<0.001)
AM<2y【2歳未満で麻疹に罹患】	34.67 (p<0.001)	7.52 (p<0.001)
DMB/D92【1992年以前または1992年中に麻疹に罹患】	13.71 (p<0.001)	7.00 (p<0.001)
1Vac【ワクチンを受種】	0.19 (p=0.001)	0.30 (p<0.001)
1Vac&HadNoM【ワクチンを受種。麻疹に罹患しなかった】	0.15 (p<0.001)	0.19 (p<0.001)
1Vac&HadM【ワクチンを受種。麻疹に罹患した】	3.10 (p=0.024)	1.42 (ns)
VAM&NoVBM【麻疹に罹患した後にワクチンを受種。麻疹に罹患する前に麻疹ワクチンを受種しなかった】	13.20 (p=0.01)	8.63 (p<0.01)

解説

1. 乳幼児期に麻疹に罹患した場合(AM<1y、AM<2y)、SSPEの発症リスクが著しく高かった。
2. 1992年以前または1992年中に麻疹に罹患した場合(DMB/D92)、SSPEの発症リスクが著しく高かった。
3. ワクチンを受種した場合(1Vac)、とくにワクチンを受種、麻疹に罹患しなかった場合(1Vac&HadNoM)、SSPEの発症リスクが著しく低かった。
4. 麻疹に罹患した後にワクチンを受種した場合(VAM&NoVBM)、SSPEの発症リスクが著しく高かった。
5. PNG国東部高地州の患者集団である病院コントロールは、健常小児集団である地域コントロールに比べ、SSPE集団に近い麻疹罹患上の特性(罹患頻度が大、麻疹罹患年齢が低い)を有していた。