

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

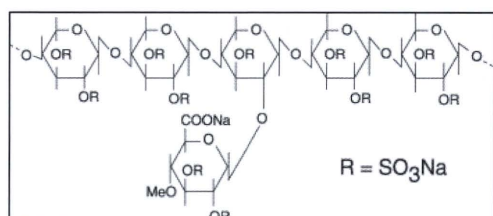
研究分担者： 福岡大学医学部 神経内科 山田達夫、坪井義夫

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 (PPS) の構造および特性

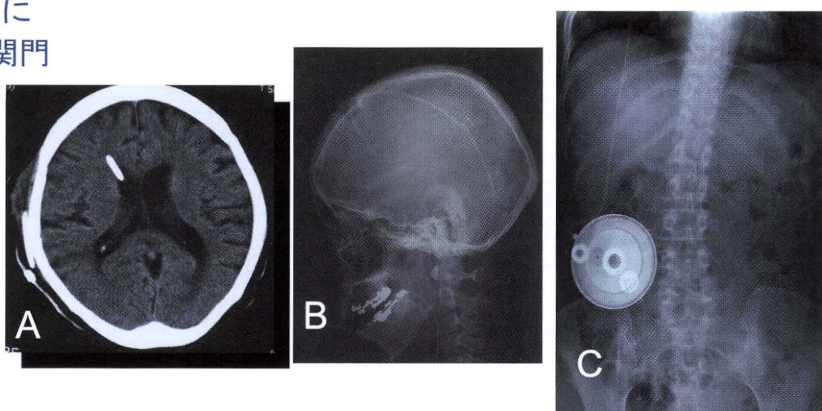
ヘパリン類似の活性を有し、プリオン病動物感染実験で、発症遅延効果と認めた。免疫組織で、脳のPrP^{sc}蓄積を抑制。

既に全身投与の安全性(関節炎、膀胱炎に臨床応用)が確立されているが、血液脳関門を通過しない



2. ペントサンポリサルフェート脳室内持続投与療法

脳室にカテーテルを留置し (A : CT、B : 頭部X-p)、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 (C : 腹部X-p)



3. 11例の治療成績 *: dead

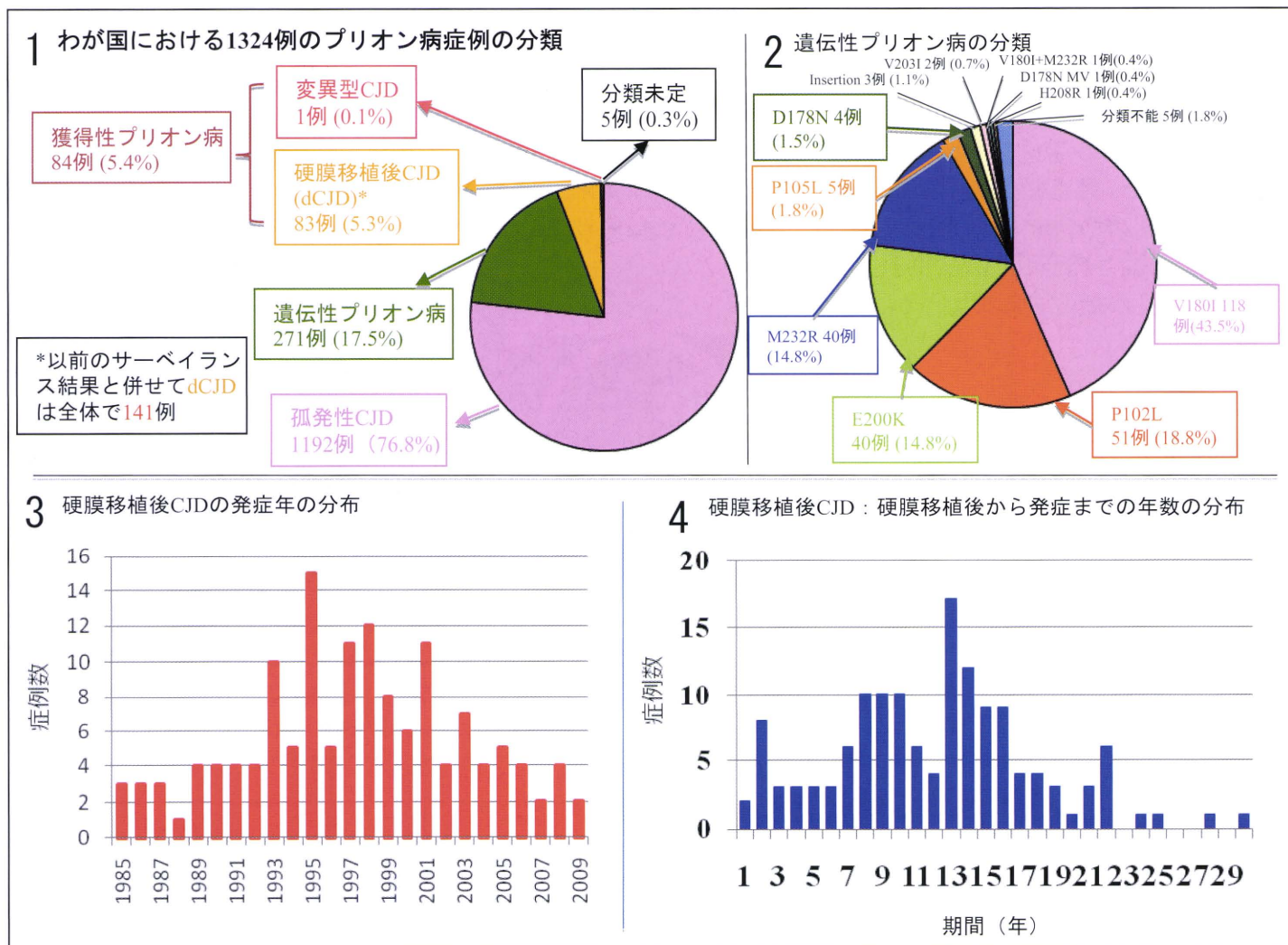
No	Age at surgery	Gender	Diagnosis	Date of Surgery	PPS dose Initial/Final (μg/kg/day)	Duration from the onset (M)	Survival from the surgery (M)
1	67	F	sCJD	2004/11/16	1/120	9	17*
2	73	F	sCJD	2005/3/1	2/120	3	20*
3	68	F	sCJD (MM2)	2005/6/2	10/120	6	50*
4	64	F	fCJD (V180I)	2005/6/21	10/120	4	65*
5	64	F	sCJD	2005/11/14	10/120	3	26*
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	52
10	68	M	sCJD	2007/3/7	20/120	4	18*
11	39	F	sCJD	2007/4/3	20/120	20	44

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2例はまだ治療継続中である。

わが国のプリオン病のサーベイランス結果（～2010年8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

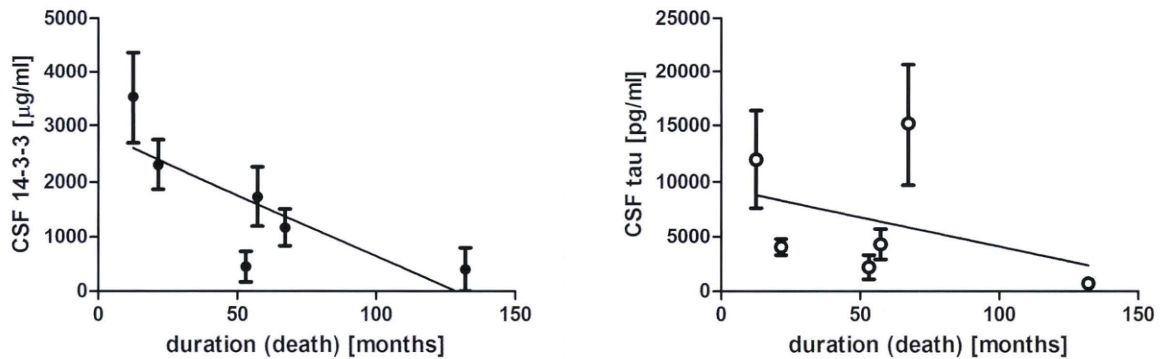


解説

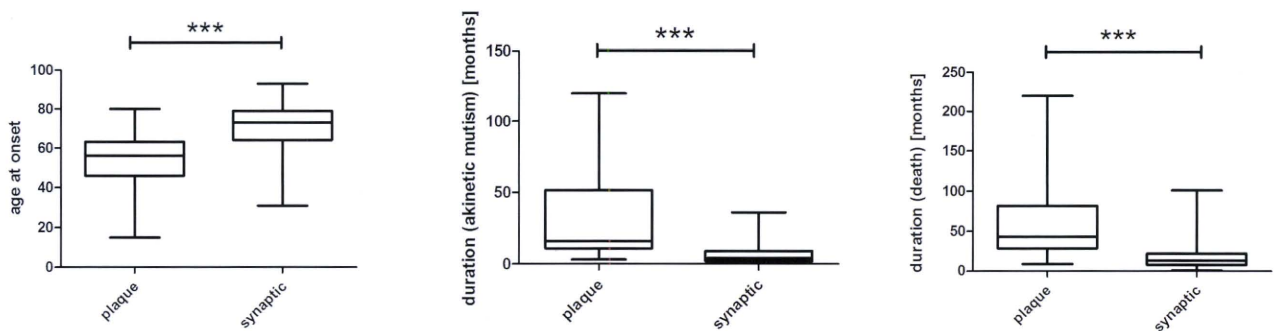
1. CJDサーベイランス委員会は1999年4月から2010年8月までに1,552例のプリオン病を同定した。病型別にみると、孤発性CJDが1,192例(76.8%)、遺伝性プリオン病が271例(17.5%)、硬膜移植後CJDが83例(5.3%)、変異型CJD 1例(0.1%)であった。硬膜移植例は過去の調査によるものを合計すると141例となった。
2. 遺伝性プリオン病の変異別頻度はV180I, P102L, E200K, M232R他の順であった。
3. 硬膜移植後CJDの発生は減少傾向にある。硬膜移植後から発症までの年数の最長は30年であった。

遺伝性プリオン病における髄液所見や病理所見は 症状の進み方や発症年齢と関連している

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



髄液14-3-3と罹病期間には負の相関傾向があった



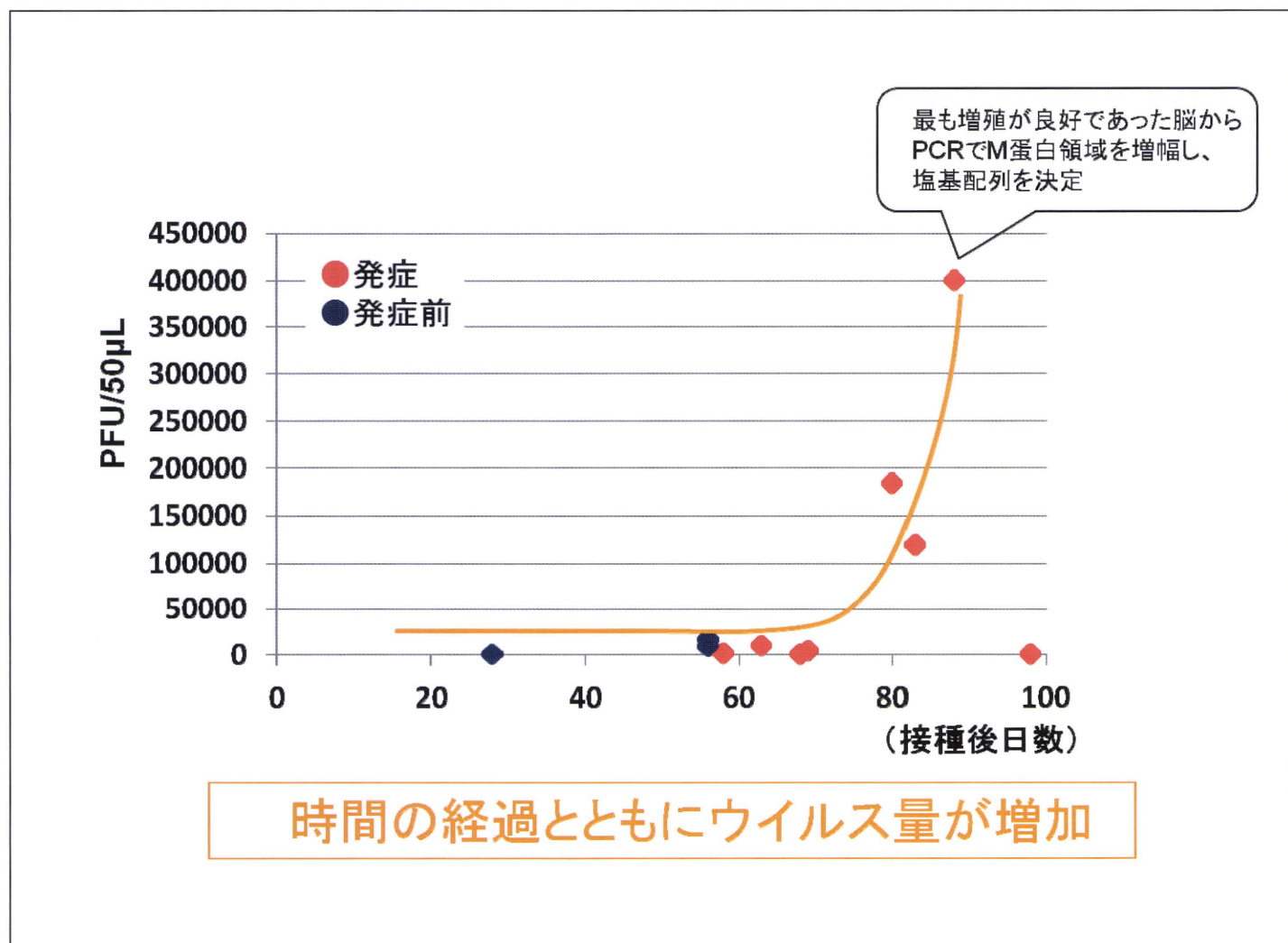
プラーク型の病理変化を呈するタイプは若年発症で経過が長い

解説

1. 脳脊髄液中の14-3-3蛋白(図上段)やタウ蛋白の濃度に比例して、罹病期間が短くなり、病気の進行が早かった。
2. 剖検脳の検索ではプラーク型と呼ばれるタイプの異常プリオン蛋白の沈着がある患者さんの方が若くして発症していたが、病気の進行は遅かった。

麻疹Edmonston株脳内接種後の ヌードマウス脳内のウイルス量

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

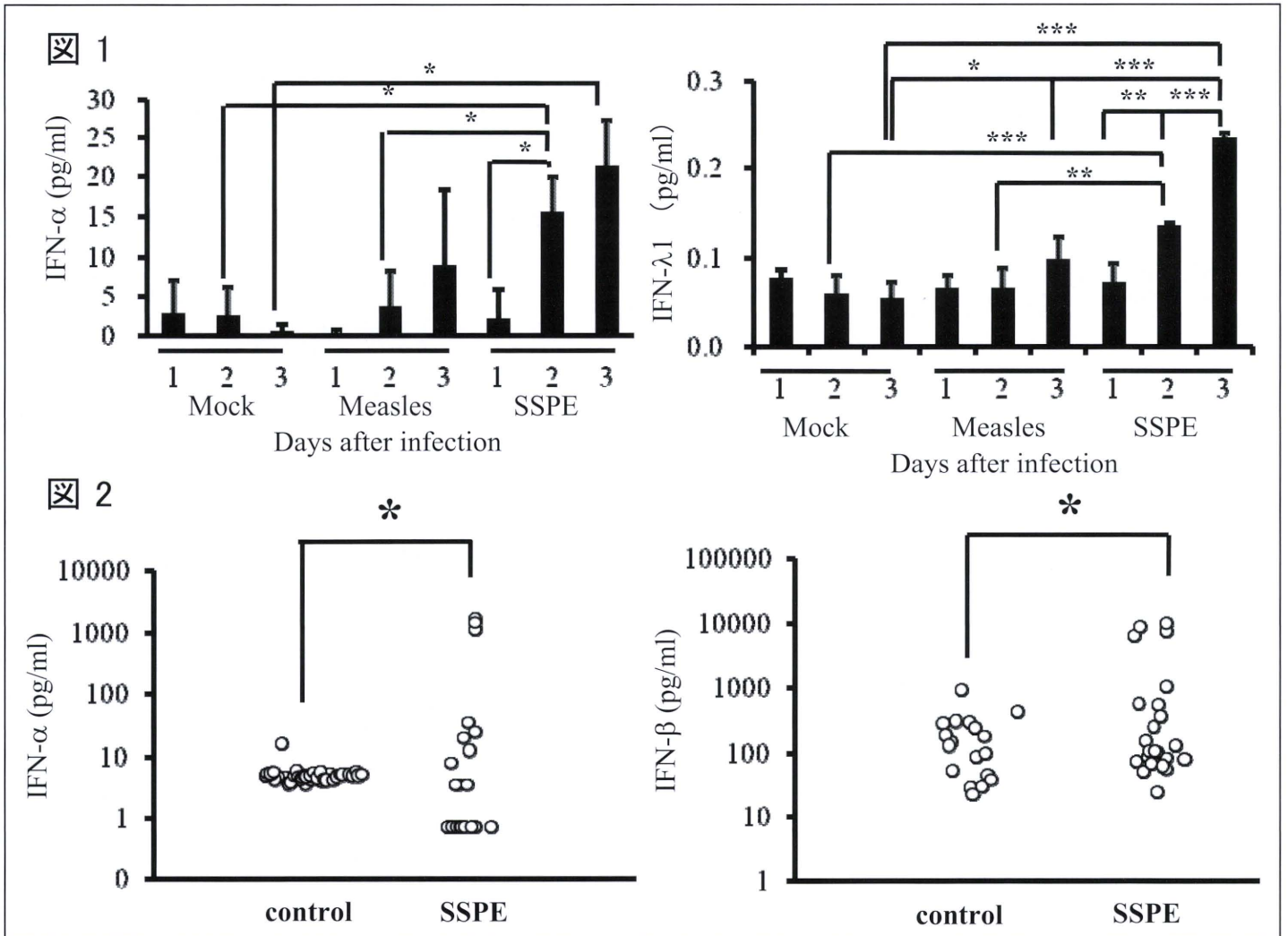


解説

体重減少(発症)の見られた脳のホモジナイズ液中のウイルス量をプラークアッセイにて測定した。接種量の0.4~400倍のウイルスが検出され、接種してから時間の経過している個体からのウイルス量が多かった。

亜急性硬化性全脳炎におけるインターフェロン濃度

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



解 説

1. SSPE ウィルスは B95a 細胞から有意に多量の IFN-α および IFN-λ1 を産生した. (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$) (図1)
2. SSPE 患者において血中の IFN-α および IFN-β 濃度は健常群に比し、有意に高値であった. (* $p < 0.05$) (図2)
3. SSPEの免疫病態にIFNの関与が示唆された

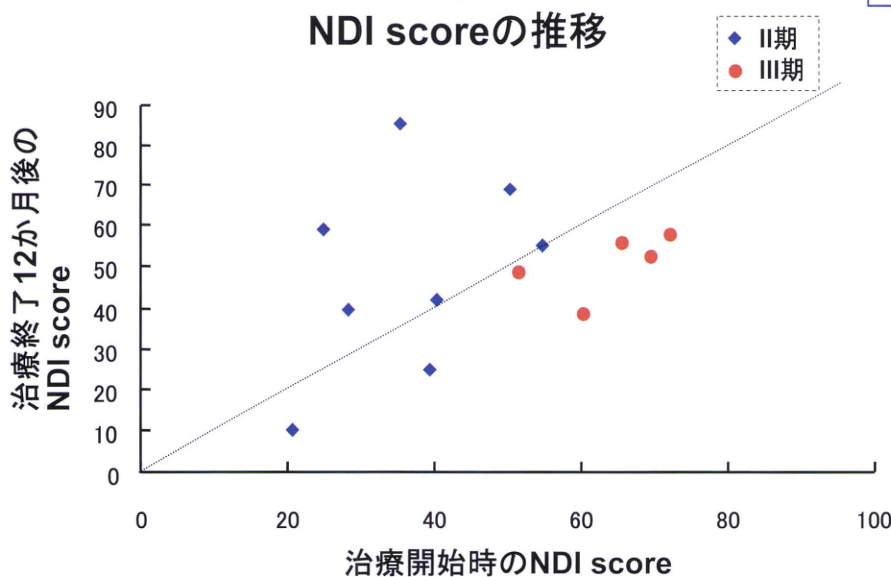
フィリピンの単一施設における SSPE に対する リバビリン脳室内注入療法の治療成績

研究分担者：産業医科大学小児科 楠原浩一

2000～2007年にフィリピン大学小児科で診断されたSSPE患者16名。
(3歳～26歳、男女比：7:9、Jabbour分類：I期1名、II期8名、III期7名)

3～6か月の治療を完了：13名

治療中断：3名
リザーバー再留置拒否
肝機能障害
非再診



改善：6例 (46%)
不変：3例 (23%)
悪化：4例 (30%)

治療開始時の病期と改善率

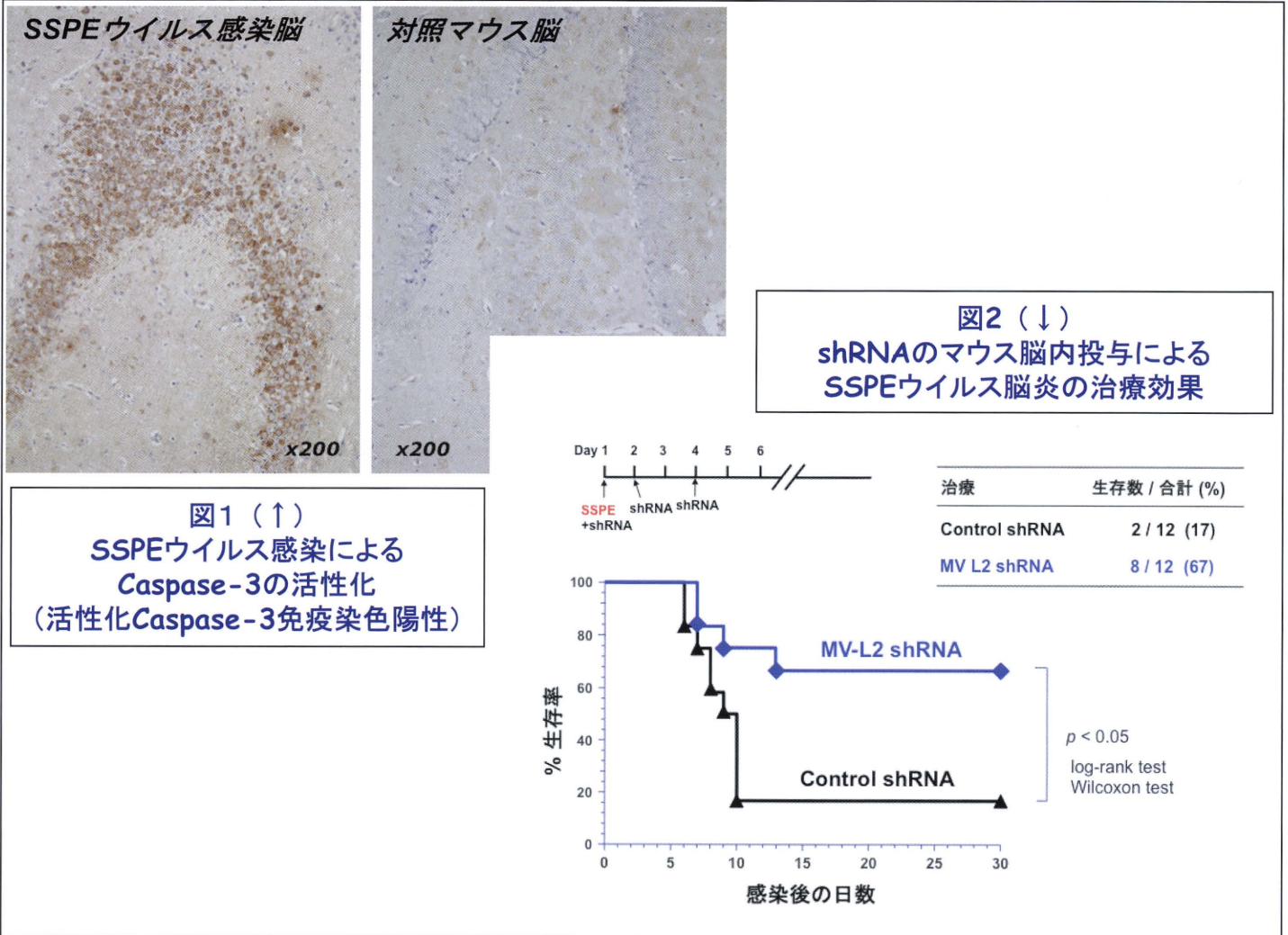
II期	25% (2/8)
III期	80% (4/5)

解説

1. フィリピンの単一施設においてSSPEに対するリバビリン脳室内注入療法の治療成績を検討した。
2. 治療を完了できた13名のうち、NDI scoreの改善、不変はそれぞれ6名(46%)と3名(23%)であった。これは国内での実施症例の集計と比較して良好な成績であった。
3. 病期別ではII期よりもIII期のほうが改善率が高い傾向がみられた。

SSPEウイルスの神経病原性とRNAiによるウイルス増殖抑制

研究分担者：神戸大学大学院医学研究科微生物学分野 堀田博

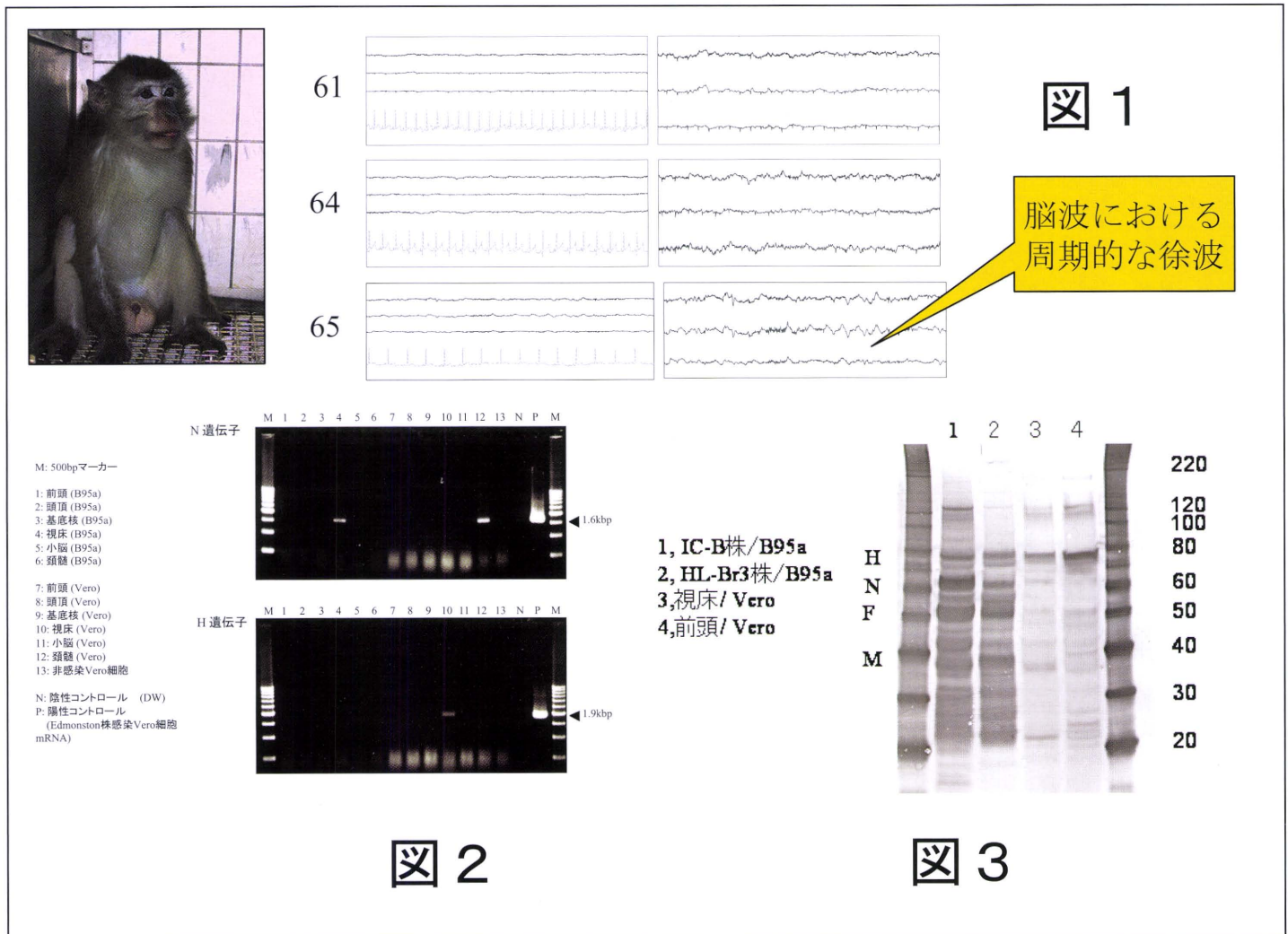


解説

- 図1. SSPEウイルス感染マウス脳組織では、感染細胞のみならず非感染神経細胞で、Caspase-3が活性化され、アポトーシスが亢進する。
- 図2. SSPEウイルス感染マウスにウイルス特異的shRNAを投与すると、ウイルス脳炎による死亡率が低下(改善)する。

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



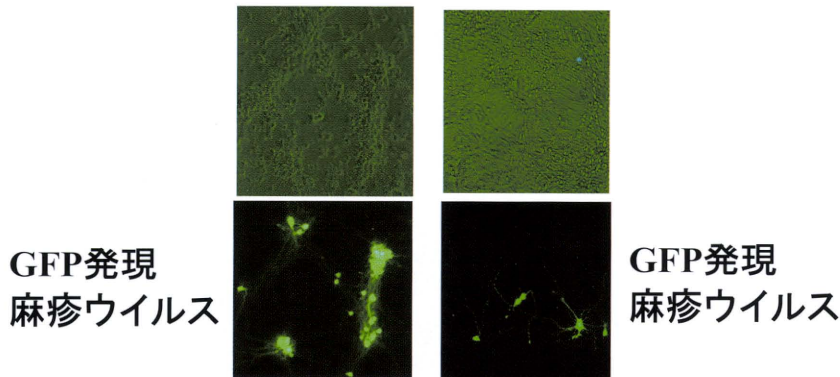
解説

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、脳波において周期的な徐波が検出され、SSPE臨床例と相似する。(図1)
3. 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を試みた結果、CPEを示さない麻疹ウイルスが分離された。(図2)
4. 野外株麻疹ウイルスとは感染細胞内でのウイルス蛋白産生が異なる(図3)
5. この結果は、カニクイザルを用いてSSPE動物モデルが作出可能であることを意味する。

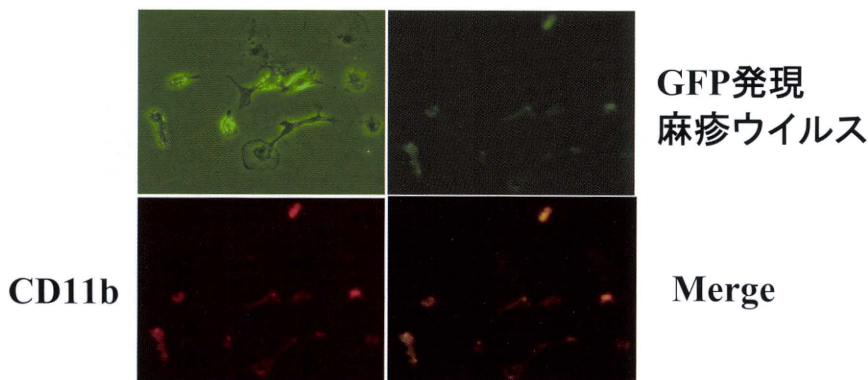
麻疹ウイルスの神経系細胞への感染のメカニズム

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

ニューロン初代培養へのGFP発現組換え麻疹ウイルス野生株の感染



ヒト型SLAM発現遺伝子改変マウス由来のミクログリア初代培養へのGFP発現組換え麻疹ウイルス野生株の感染

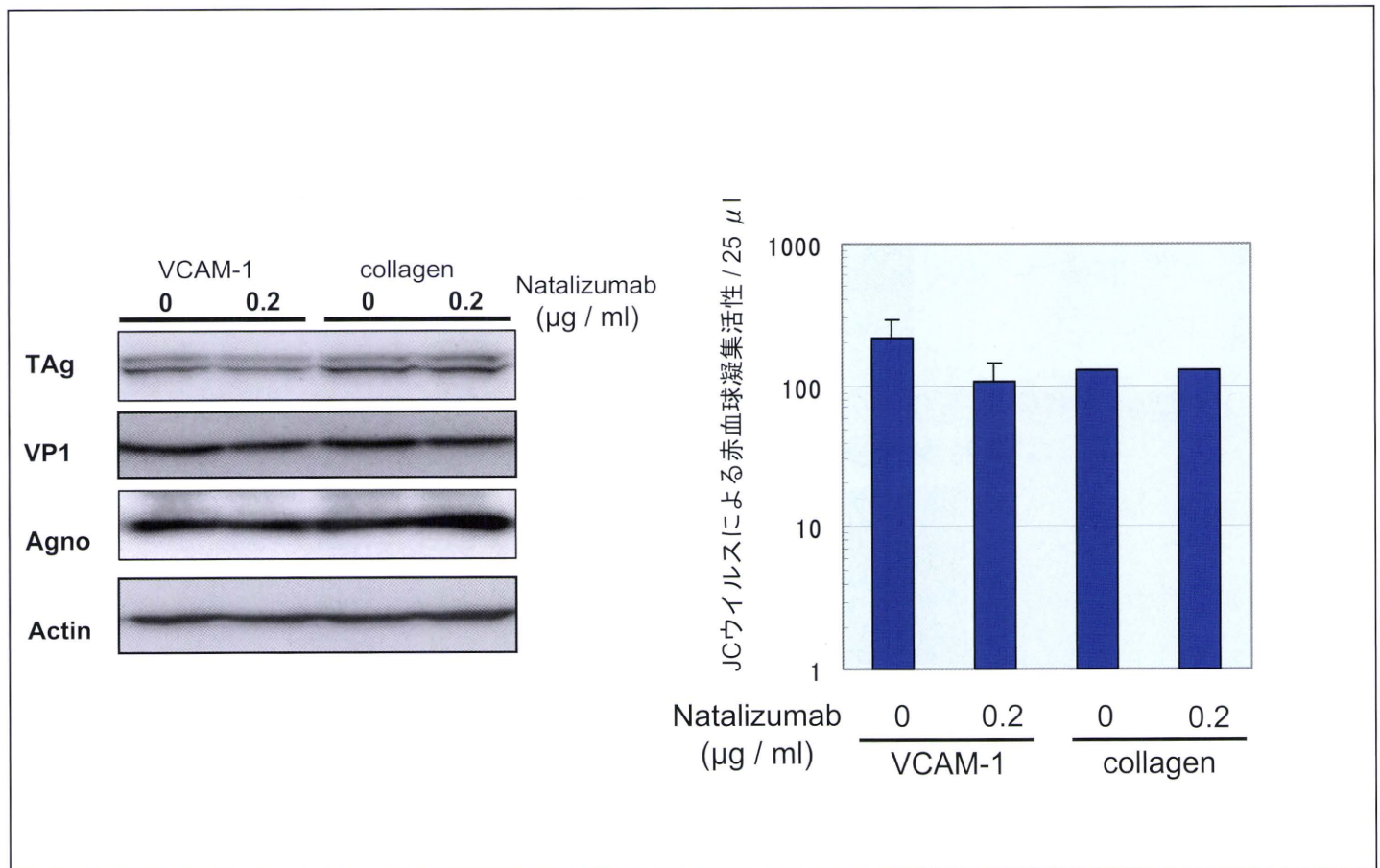


解 説

1. T細胞が欠損しているヌードマウスに、GFP発現組換え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発現を認めた。組織病理学的解析から、麻疹ウイルスが感染している細胞は主にニューロンであった。
2. 麻疹ウイルス野生株は、マウスおよびヒトのニューロン初代培養に感染した。
3. 野生型マウス由来のミクログリア初代培養には麻疹ウイルス野生株は感染しなかったが、ヒト型SLAM発現遺伝子改変マウス由来の初代培養には感染した。
4. 麻疹ウイルス野生株は、特別な変異の存在なしに、ニューロン(SLAM非依存性)とミクログリア(SLAM依存性)に感染できると考えられる。

ナタリズマブはJCウイルス感染細胞に対して直接的な生物学的効果を示さなかった

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. 右図：ナタリズマブは生理学的活性を有する濃度で、JCウイルス感染後7日目の細胞でのウイルスタンパク質の発現に影響を及ぼさなかった。
2. 左図：ナタリズマブは同様の条件で、JCウイルス感染細胞でのJCウイルスによる赤血球凝集能活性に影響を及ぼさなかった。

PMLの診断のための脳脊髄液のJCウイルス検査の実施と国内におけるPMLの臨床的・疫学的解析

研究分担者：（国立感染症研究所ウイルス第一部）（西條政幸）

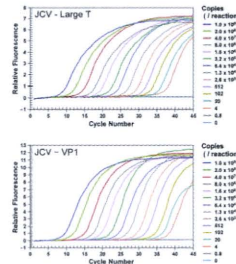
研究の目的

医療機関におけるJCV検査の支援を介して収集した患者情報



様々な基礎疾患（とりわけ血液疾患）を有する患者におけるPMLの頻度や背景

CSFを用いたJCV-DNAのリアルタイムPCR検査系の確立と応用



医療機関からのJCV検査の受付

JCVウイルス検査 検索



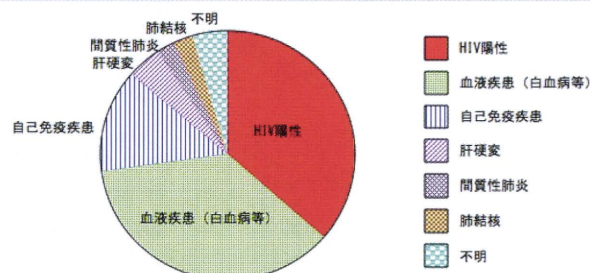
診断・治療の支援
患者情報の収集
サーベイランス

検査実績と解析

2007年4月 ~ 2010年7月

計 400件 → 56検体(44名の患者) JCV-DNA陽性

検査対象者の情報をデータベース化



解説

1. H19年4月から本研究事業の助成を得て、全国の医療機関からPML診断のための脳脊髄液中JCウイルス遺伝子検査を引き受けた。
2. JCウイルス遺伝子検出用高感度リアルタイムPCR法を開発した。
3. 2010年7月の時点で、のべ400検体の検査を引き受け、そのうち56検体（44名）が陽性を呈した。多くは、HIV陽性患者や血液疾患患者であった。血液疾患の多くは、造血幹細胞移植を受けている患者であった。

予後調査からみた我が国のPMLの実態と 治療薬メフロキンの投与法

研究分担者： 都立駒込病院脳神経内科 岸田修二

1. PMLの疫学 (2007. 4～2010. 10)

基礎疾患	死亡率	発症～診断期間 月(中央値)	診断時 Karnofsky performance score(中央値)	診断～死亡期間 月(中央値)	生存/停止 例の Karnofsky performance score(中央値)
AIDS 7例	43%	3	40	3	40
非AIDS 13例	92%	3	40	2	40

2. メフロキン投与と 観察項目

初回メフロキン275mg/日
3日間連続内服
その後、275mg/週1回 内服
6ヶ月間

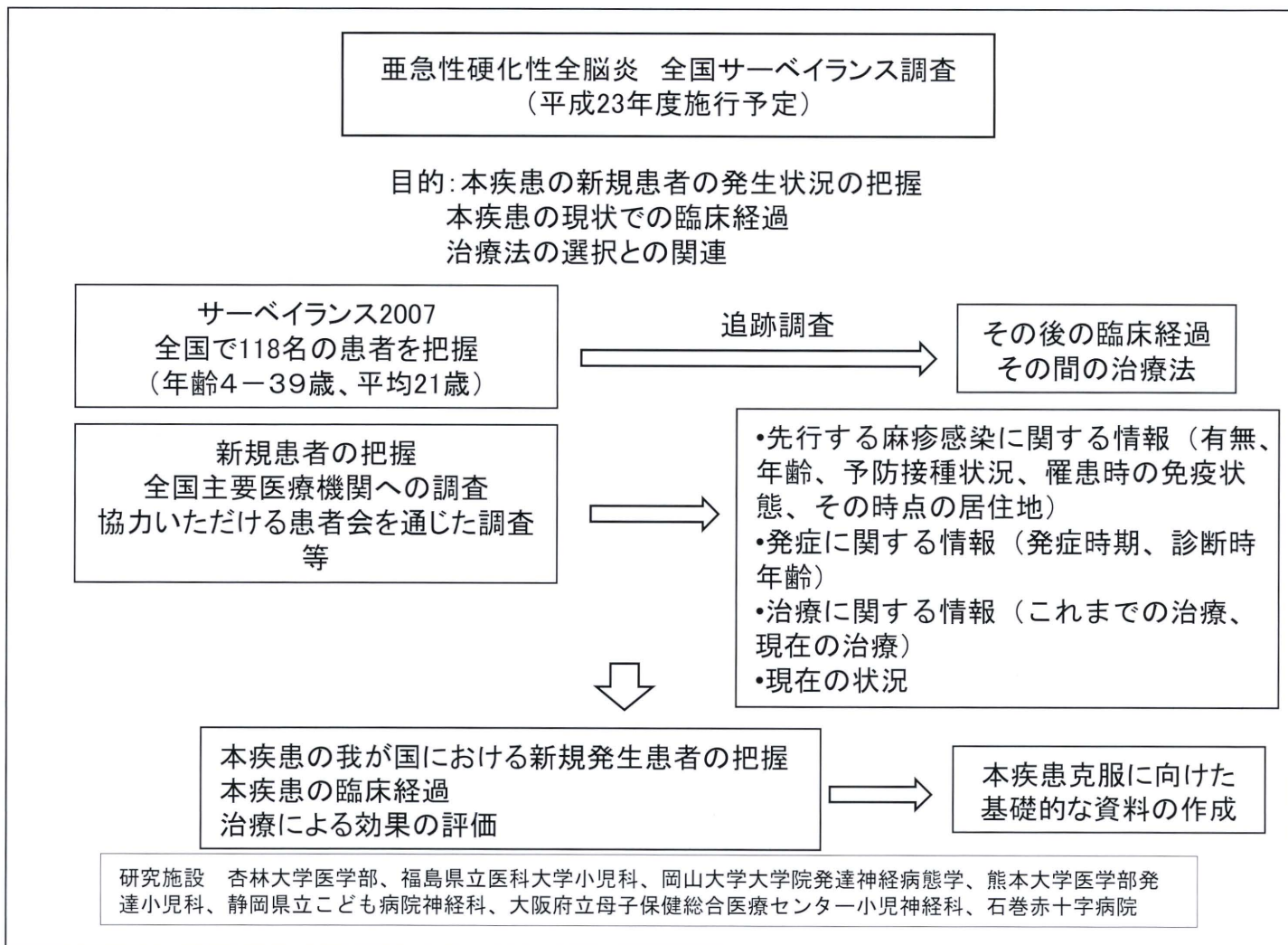
観察項目	開始	8週	16週	24週
神経評価	○	○	○	○
Karnofsky performance score	○	○	○	○
MRI評価	○	○	○	○
JCV負荷量	○	○	○	○
CD4(+) リンパ球数	○	○	○	○
HIV負荷量	○	○	○	○

解 説

1. ラボラトリー確実なPMLの予後調査では、HIV-PMLの死亡率が43%に比べ非HIV-PMLの死亡率は92%である。診断後生存期間も短い。長期生存例も高度な機能障害を残しており、生命・機能予後は現在も極めて不良のままである。診断に至る期間が長く、その間に高度に進行していること、特異な治療法が無いことに起因していると思われる。
2. メフロキン投与プロトコルはBiogen Idec社のプロトコルの投与量を参考にし作成。適応外使用なので倫理委員会などの承認必要。詳細に関しては研究班に連絡してほしい。

亜急性硬化性全脳炎サーベイランスの方法に関する検討

研究分担者：岡 明(杏林大学医学部小児科)

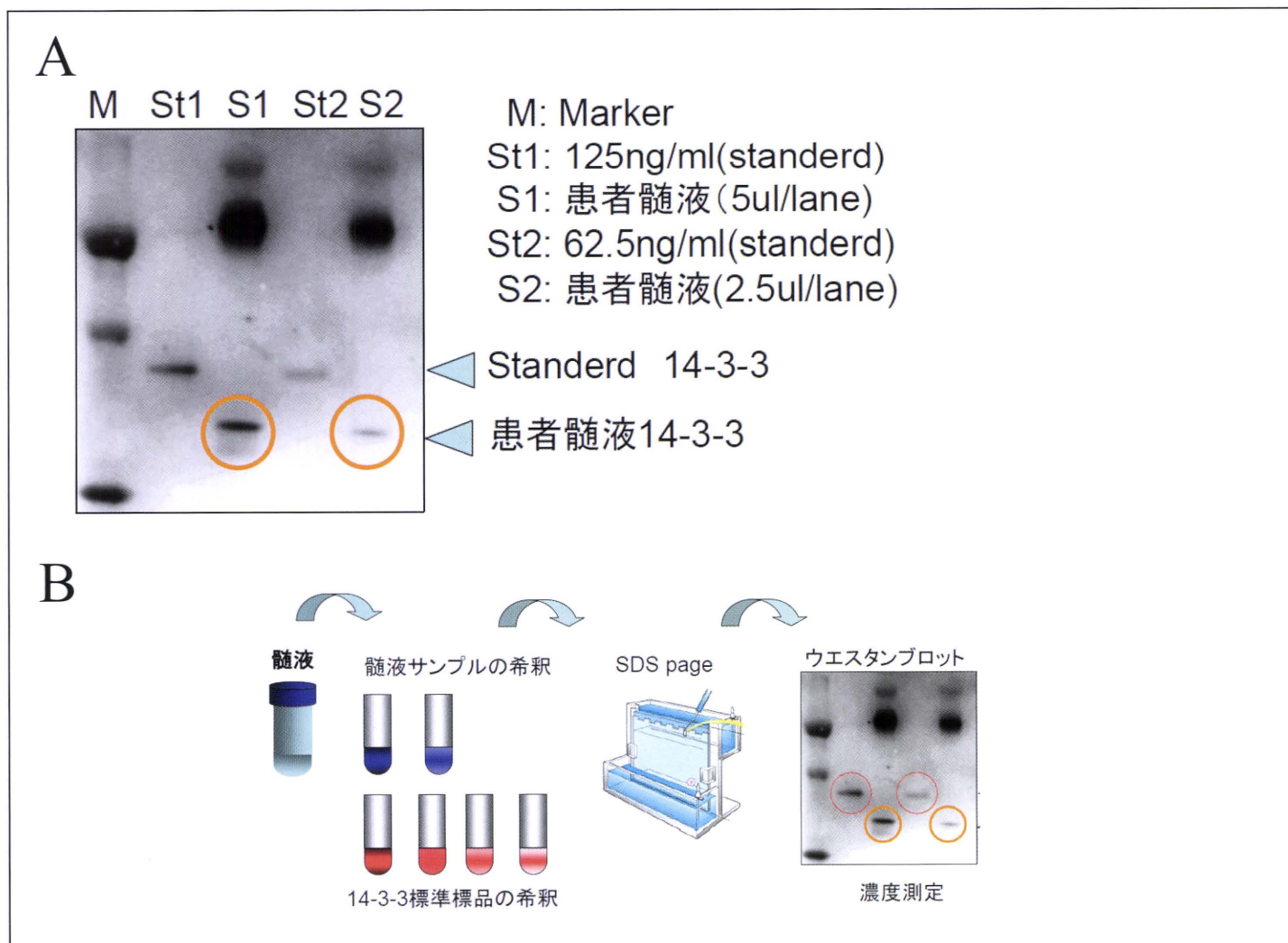


解説

1. 我が国は依然として先進国で唯一の麻疹流行国であり、亜急性硬化性全脳炎の発生のリスクを抱えている。
2. 来年度、麻疹の後遺症の一つである本疾患のサーベイランス調査のための方法の検討を行った。
3. この調査により新規発生患者数の把握、現在の患者の臨床経過(自然史)、選択された治療による効果の評価を行う。

髄液中14-3-3タンパク質濃度

研究協力者： 国立感染症研究所 佐多 徹太郎



解説

A: 依頼検体の測定。標準標品との比較から、患者髄液中には120ng/ml以上の14-3-3タンパク質が含まれることが分かった。これまでの検討から正常人の上限は25ng/mlであることが分かっている。

B: 診療機関からの髄液の送付から解析までのシエーマ。送付された髄液および標準標品を希釈しSDS-Page、ウエスタンブロット解析を行い、得られたバンドの濃度を測定することで、髄液中の14-3-3タンパク質濃度を測定する。

パプアニューギニア国 (PNG) 東部高地州におけるSSPE 発症リスク要因； パキスタン国カラチ、日本全国との比較

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) 水澤英洋， 研究協力者：長岡西病院神経内科、日本大学 高須俊明

(単変量解析での粗オッズ比による比較)

説明変数	PNG国東部高地州、 1997-1998	パキスタン国カラチ、 1980-1988	日本全国、 1982-1988
1歳未満麻疹	21.480 (p=0.004)	2.783	11.037 (p<0.001)
1歳麻疹	8.354	3.225 (p<0.01)	2.435 (p<0.05)
2-4歳麻疹	1.489	0.763	1.782 (p<0.001)
5歳以上麻疹	0.000	1.428	0.437
2歳未満麻疹	35.974 (p=0.001)	3.733 (p<0.001)	8.966 (p<0.001)
5歳未満麻疹	11.277 (p=0.000)	2.115 (p<0.050)	0.437

(多変量ロジスティック回帰解析での調整オッズ比による比較)

説明変数	PNG国東部高地州のモデル	パキスタン国カラチのモデル	日本全国のモデルの
1歳未満で麻疹に罹患			7.31 (p<0.01)
2歳未満で麻疹に罹患	21.086 (p<0.013)	2.451 (p<0.018)	
初回ワクチン受種後8週間以上経て麻疹に罹患	0.041 (p<0.017)		
ワクチン受種、麻疹未罹患	0.141 (p<0.000)		
重症または反復感染歴		6.261 (p<0.012)	4.00 (p<0.02)
頭部外傷歴			2.70 (p<0.05)
てんかんまたは痙攣歴有		34.308 (p<0.012)	2.90 (p<0.02)
Nagelkerke決定係数	0.411	0.229	不明
Hosmer-Lemeshow検定	p=0.639	p=0.991	不明

解 説

- 1歳未満麻疹、2歳未満麻疹のリスクが、PNG東部高地州では著しく高く、カラチではそれほどでなく、日本では2地域の間にあった。
- PNG東部高地州で、麻疹予防に有効であったワクチン受種がSSPE発生を軽減させたことを証明した。
- カラチや日本で重症または反復感染歴、頭部外傷歴、てんかん・痙攣歴がリスクであったように、何らかの副次的因子がリスクとなっていた可能性が、PNGでもあり得た。

特定疾患治療研究事業データによる 亜急性硬化性全脳炎(SSPE)発生状況の把握

研究協力者： 国立感染症研究所/東京医科歯科大学大学院脳神経病態学 多田有希

2012年までに麻疹排除
することが国家目標とし
て設定されている。



SSPEは麻疹の罹患により発
生する疾患であり、麻疹患
者数に終わらず、その後
SSPE発生なくなることの
確認が重要

難治性疾患である。



診療・療養に役立つ疫学状
況、臨床情報などを把握が
重要

現状は・・・、

小児慢性特定疾患治療研究事業及び特定疾患治療研究事業
の対象として、ある程度の状況/情報把握は可能。

しかし、情報の欠落や、折角の情報の分散により、必要な情報
の把握が不十分な状況であった。



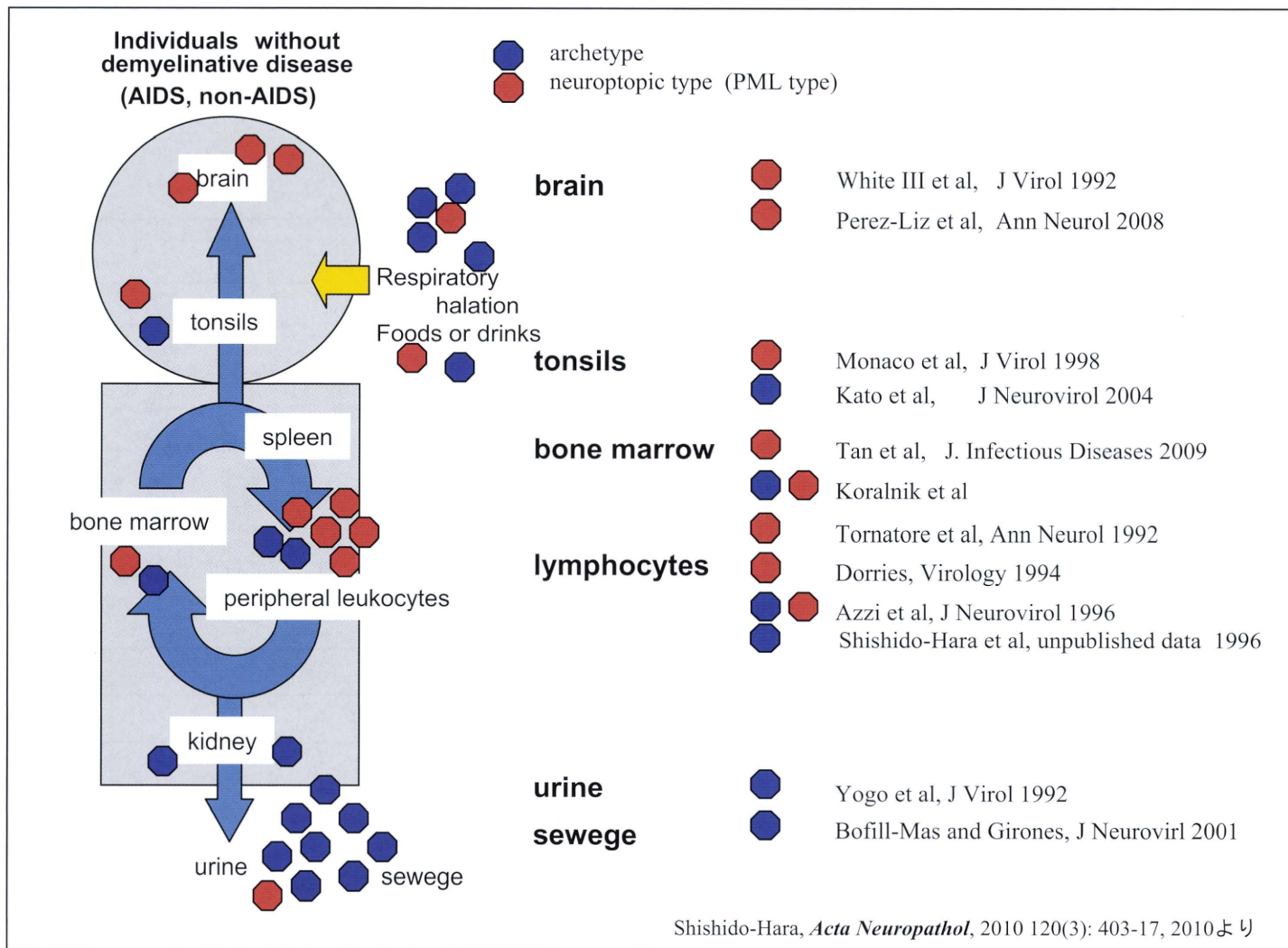
一貫したサーベイランスの実施が必要

解 説

1. 上の図や表を説明する、簡潔な説明をここに記載して下さい。
2. できればこのように箇条書きでお願いします。

JCウイルスの潜伏・持続感染のメカニズムは？

研究分担者：杏林大学医学部病理学教室 宍戸-原 由紀子



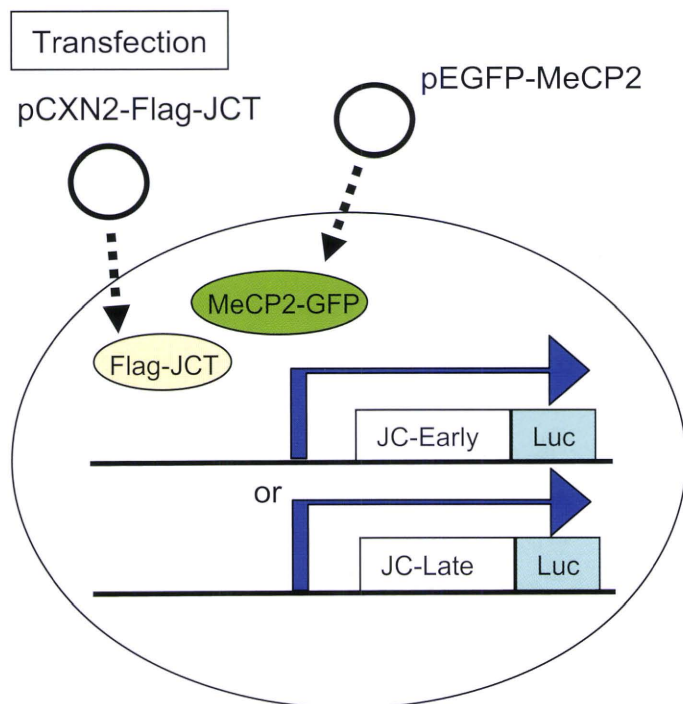
解説

1. JCウイルスには、archetype ●とneurotropic type (PML type) ●が存在し、両者はプロモータ・エンハンサをコードする調節領域の遺伝子配列が相違している。
2. 人口に蔓延しているarchetype ●は、骨髄や末梢リンパ球などでプロモータ・エンハンサ活性の高いneurotropic type ●に変異し、免疫不全の宿主の脳に移行して脱髄脳症をきたすと考えられている。
3. しかしながら、正常脳組織からもしばしばJCウイルスが検出され、脳でも潜伏・持続感染しているのでは？との議論もある。
4. この為、脳腫瘍組織からもしばしばJCウイルスが検出されているが、JCウイルスが脳腫瘍発生を誘導するか否かには結論がでていない。

JCウイルス関連蛋白のメチル化遺伝子結合蛋白MeCP2による転写制御の解析

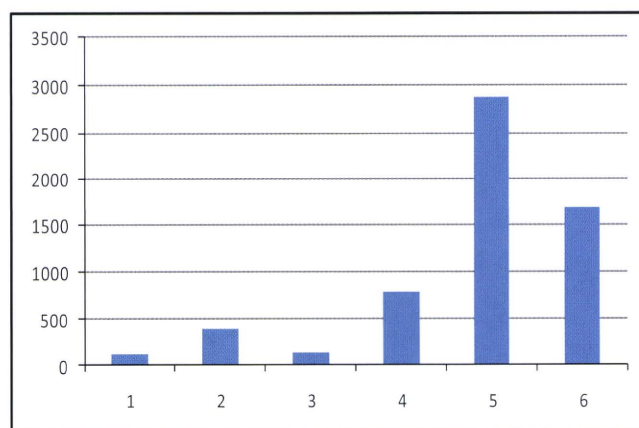
研究分担者：札幌東徳州会病院病理部 長嶋和郎

MeCP2によるJCV関連蛋白の転写活性制御



Human neuroblastoma cell: IMR-32

Luciferase activity



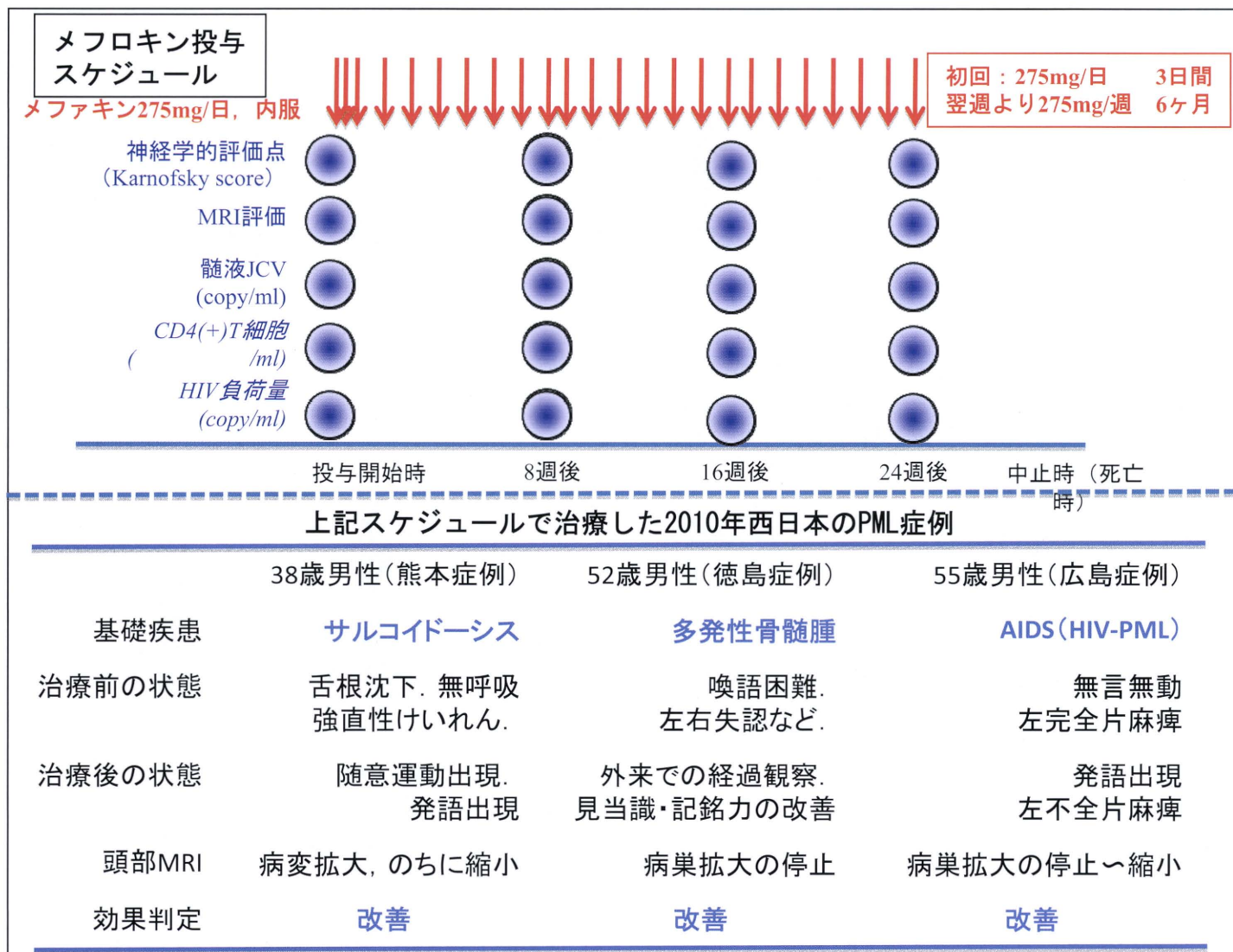
Vectors	1	2	3	4	5	6
MeCP2	-	+	Mut	-	+	Mut
JCT	+	+	+	+	+	+
Luc Early	+	+	+	-	-	-
Luc Late	-	-	-	+	+	+

解説

1. ヒト神経芽細胞腫細胞株IMR-32において、JCT抗原存在下では、MeCP2の発現により、JCV関連earlyおよびlate蛋白のプロモーター活性が亢進した。
2. MeCP2変異株(R111G)の発現では、JCT抗原によるJCV関連earlyおよびlate蛋白のプロモーター活性の上昇は抑制された。

進行性多巣性白質脳症（PML）診療 同一のメフロキン投与スケジュールで治療したPMLの検討 （2010年における西日本症例を中心に）

研究分担者：佐賀大学医学部内科（神経内科） 雪竹基弘

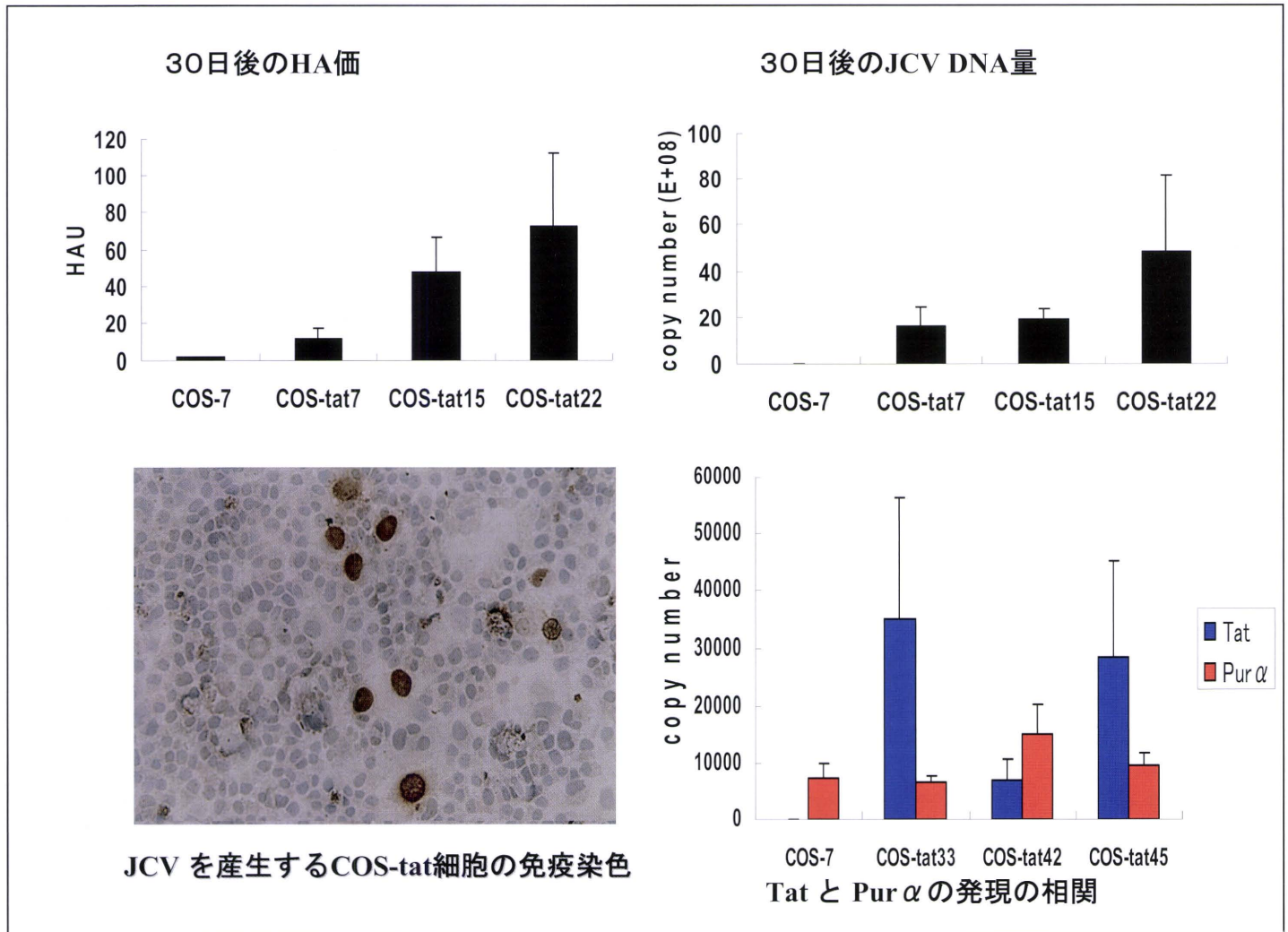


解 説

1. 同一の治療スケジュールでの治療のため比較検討に有用. 髄内JCVは複数回検査するので, その動態による病態の検討にも有用.
2. 保険適応外治療であり, 倫理委員会申請などが早期投与に影響する.

HIV-1 Tat のPML型JCV増殖促進と宿主細胞に及ぼす影響

研究分担者：神戸市環境保健研究所微生物部 奴久妻 聡一



解 説

- 1.恒常的にTatを発現するCOS-tat細胞を用いて、TatがPML型JCウイルスの増殖を促進することをHA価、DNA量および免疫染色で明らかにした。
- 2.至適濃度のTatにより宿主細胞遺伝子であるPur α の発現を促進することが示唆された。