

201024275A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

プリオン病のサーベイランスと感染予防
に関する調査研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

平成23(2011)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

プリオン病のサーベイランスと感染予防
に関する調査研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

**2010 Annual Report of the Research Committee on
Surveillance and Infection Control of Prion Disease,
Researchs on Measures for Intractable Diseases
Health and Labour Sciences Research Grants,
The Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan**

2011年3月

March, 2011

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 22 年度プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班名簿

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
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)	教授
研究分担者	山田 正仁	金沢大学医薬保健研究域医学系 脳老化・神経病態学神経内科学	教授
	黒岩 義之	横浜市立大学医学部神経内科	教授
	北本 哲之	東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野	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
	金谷 泰宏	国立保健医療科学院政策科学部	部長
	村山 繁雄	東京都健康長寿医療センター研究所神経病理学・臨床神経学	研究部長
	調 漸	長崎大学保健・医療推進センター	センター長・教授
	原田 雅史	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	教授
	齋藤 延人	東京大学大学院脳神経外科学	教授
	太組 一朗	日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科	病院講師
	森若 文雄	北海道医療大学心理科学部言語聴覚療法学科	教授
	志賀 裕正	あおば脳神経外科神経内科	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	教授
	犬塚 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
	阿部 康二	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学	教授
	村井 弘之	飯塚病院神経内科	部長
田村智英子	木場公園クリニック	遺伝カウンセラー	
	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)	助教
顧問	立石 潤	老人保健施設春風	医師
事務局	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) 〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45 TEL 03-5803-5234 FAX 03-5803-0169 e-mail n-sanjo.nuro@tmd.ac.jp	助教
経理事務 担当者	増田 晴彦	東京医科歯科大学学術国際部研究推進課 TEL 03-5803-5872 FAX 03-5803-0179 e-mail haruhiko.adm@cmn.tmd.ac.jp	

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. 分担研究報告	
1. わが国のプリオン病のサーベイランス結果(1999~2010年)	11
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))	
2. 神奈川・静岡・山梨県地域におけるプリオン病の疫学的な実態	15
黒岩 義之 (横浜市立大学大学院医学研究科神経内科)	
3. ヒト型プリオン蛋白ノックインマウスを用いた vCJD プリオンの 感染実験	17
北本 哲之 (東北大学大学院医学系研究科)	
4. 1999-2010年のクロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランスの結果	19
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)	
5. プリオン病サーベイランスデータの管理・運用の研究	22
金谷 泰宏 (国立保健医療科学院 政策科学部)	
6. クロイツフェルトヤコブ病サーベイランス病理ルートの提言	25
村山 繁雄 (東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク)	
7. ヒトプリオン病における髄液中のバイオマーカーの検討 (既存のマーカーと Real-time QUIC 法を利用した)	29
調 漸 (長崎大学・保健・医療推進センター・ へき地病院再生支援・教育機構)	
8. Creutzfeldt-Jakob 病の病変判定における標準化拡散強調画像の 有用性に関する読影研究	34
原田 雅史 (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)	
9. プリオン病の二次感染リスク者のフォローアップに関する研究	38
齊藤 延人 (東京大学大学院 脳神経外科学)	
10. CJD サーベイランスにおける脳神経外科領域の動向	40
太組 一朗 (日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科)	
11. 北海道地区における CJD サーベイランスの動向について	42
森若 文雄 (北海道医療大学心理科学部)	

12. これまでのサーベイランス調査で経験した問題事案	46
志賀 裕正 (あおば脳神経外科)	
13. 群馬、長野、新潟 3 県におけるプリオン病サーベイランスの現状	49
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)	
14. 岐阜県におけるプリオン病の実態	51
犬塚 貴 (岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野)	
15. 近畿ブロックのプリオン病疑い患者の疫学的実態	53
武田 雅俊 (大阪大学大学院医学系研究科 内科系臨床医学専攻情報統合医学精神医学)	
16. 中国四国地区におけるプリオン病サーベイランス	55
阿部 康二 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学)	
17. 九州・山口・沖縄地区におけるプリオン病の特徴	57
村井 弘之 (飯塚病院神経内科)	
18. プリオン病カウンセリング困難事例の検討	60
田村智英子 (木場公園クリニック)	
19. 緩徐進行性の四肢感覚障害を呈し、MRI 画像にて両側視床病変を 認めた 57 歳女性例	63
三條 伸夫 (東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科))	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	67
IV. 2010 年度活動状況	73
V. プリオン病分科会	75
VI. 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および プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班 合同班会議	79

VII. 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 …	83
1. プログラム	84
2. プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する新しい仕組み	85
水澤 英洋 (東京医科歯科大学大学院脳神経病態学)	
3. わが国のプリオン病の現状：サーベイランスの結果	86
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)	
4. プリオン病の疫学：世界の動向	87
坂井 健二 (金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学))	
山田 正仁 (金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学))	
5. プリオン病の感染予防とインシデント委員会	88
斉藤 延人 (東京大学大学院医学系研究科脳神経外科学)	
6. 手術に際してのプリオン病対策	89
大久保 憲 (日本手術医学会)	
7. 東北地区のサーベイランスとその課題	90
志賀 裕正 (あおば脳神経外科神経内科)	
8. 九州・山口・沖縄地区のサーベイランスとその課題	91
村井 弘之 (飯塚病院神経内科)	
VIII. サーベイランス資料	93

総括研究報告

プリオン病のサーベイランス及び感染予防に関する調査研究

- 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：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：金谷 泰宏 国立保健医療科学院政策科学部
- 研究分担者：黒岩 義之 横浜市立大学大学院医学研究科神経内科
- 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：北本 哲之 東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野
- 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：原田 雅史 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
- 研究分担者：斉藤 延人 東京大学大学院脳神経外科学
- 研究分担者：太組 一朗 日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科
- 研究分担者：森若 文雄 北海道医療大学心理科学部言語聴覚療法学科
- 研究分担者：志賀 裕正 あおば脳神経外科神経内科
- 研究分担者：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
- 研究分担者：犬塚 貴 岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野
- 研究分担者：武田 雅俊 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室
- 研究分担者：阿部 康二 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学
- 研究分担者：村井 弘之 飯塚病院神経内科
- 研究分担者：田村智英子 木場公園クリニック
- 研究分担者：古賀 雄一 大阪大学大学院工学科研究科生命先端工学専攻
- 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

研究要旨

本研究は、昨年度まで「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」として行われていたプリオン病のサーベイランスと感染予防に関わる研究について、それらを分離し専任とすることにより効率よくかつ安定して遂行するために本(2010)年度にから開始された。プリオン病のサーベイランスによる疫学調査は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ており、日本全国を10ブロックに分け、各ブロックに地区サーベイランス委員を配置し迅速な調査を行うと共に、それぞれ遺伝子検査、髄液検査、画像検査、病理検査、脳外科を担当する専門委員を加えて年2回委員会を開催し、2010年8月の時点で75例の硬膜移植後クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)を含む1552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。わが国で開発された髄液中の異常プリオン蛋白を検出する **QUIC** 法が、様々なヒトプリオン病で有効であることを世界で初めて実証した (**Nat Med 2011;17:175-8**)。サーベイランス開始以来 10 年間のわが国のデータを分析し国際誌 **Brain** を通じて世界へ発信し高い評価を受けた (**2010;133:3043-57**)。医療を介する感染の予防については昨年度末に新設されたインシデント委員会を引き継ぎ、対応必要事例は 10 件目となり、90 名を越える対象者に告知を進めた。また、日本医学会、日本病理学会、日本神経病理学会、日本神経学会、日本脳神経外科学会などを介した周知の他、一昨年改訂した感染予防ガイドラインの周知に努めた。これらの成果等は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との合同班会議終了後速やかに開催されたプリオン病のサーベイランスと対策に関する全国担当者会議にて報告されその周知徹底を計った。臨床的研究では、プリオン病の髄液 14-3-3 の標準化が完成し診断基準として WHO と同じ基準を採用することとした。基礎研究では、超高熱でも作用する好熱プロテアーゼ **TK** サチライシンが発見され、**SDS** と共に用いることでスクレーピー・プリオンを完全に分解することが発見された。

A. 研究目的

本研究の目的は、我が国のプリオン病の発生状況や感染性プリオン病の発生状況を調査し、我が国のプリオン病の実態を明らかにし、疫学的側面から発症の危険因子を解明、さらにはプリオン病の二次感染や三次感染による発症を予防することである。そのために、全例のサーベイランスという疫学的研究を通じて疾患の実態と現状の把握に努め、早期診断手法の開発、消毒・滅菌法を含む感染予防策の開発などに努める。とくに牛海綿状脳症からの感染である変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)、わが国で多発した医原性である硬膜移植後 CJD を念頭に、研究班内にサーベイランス委員会を組織し全国都道府県のプリオン病担当専門医と協力してサーベイランスを遂行する。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・介護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。また、脳外科手術を介した二次感染予防対策として、イ

ンシデント委員会を組織し、手術後にプリオン病であることが判明した事例に対して、サーベイランス委員会と協力して迅速に調査を行い、早期に感染拡大予防対策を講じる。

B. 研究方法

全国を 10 のブロックに分けて各々地区サーベイランス委員を配置し、脳外科、遺伝子検査、髄液検査、画像検査、病理検査の担当者からなる専門委員を加えてサーベイランス委員会を組織して、各都道府県のプリオン病担当専門医と協力して全例調査を行った。髄液中 14-3-3 蛋白・タウ蛋白の測定による診断支援事業を充実させ、**Quaking-Induced Conversion (QUIC)** 法による髄液中の異常プリオン蛋白の検出法の有用性を実証して、診断困難例への活用を可能とする。感染予防に関しては、インシデント委員会を組織して、各インシデントの評価を行い、対策を立て実行した。関連学会に働きかけプリオン病の理解と感染予防を諮ると共に、プリオン病感染予防ガイドライン 2008 年度版のホームページ等を利用した一層の普及に努めた。

C. 研究結果および D. 考察

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2005件を疫学的に検討し、2010年8月までに1552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、遺伝性プリオン病ではV180I変異が最多で、dCJD患者は総数が141例になったことを報告した。これらのサーベイランス発足以来10年間のデータを分析し全世界に向けて発信し高い評価を受けた(*Brain* 2010;133:3043-57)。北本研究分担者は本邦で初めてV210I変異を確認した。金谷研究分担者は医療機関と行政機関とを結ぶ新たなシステムの構築を進めた。村山分担研究者は剖検率の向上に向けて、サーベイランスの病理ルートを提案した。調分担研究者は全国から広く髄液検査の依頼を受け、診断率の向上に寄与するとともに様々な病型でQUIC法の実証を行った(*Nat Med* 2011;17:175-8)。原田分担研究者はCJD患者の画像に関する拡散強調画像の標準化に向けた読影研究と診断支援を進めた。太組研究分担者は脳外科手術に関するプリオン病感染予防対策を調査し、十分なCJD対策の必要性を強調した。森若分担研究者は北海道のサーベイランス調査状況を分析し、10年間で総計145例であったことを報告した。志賀研究分担者は東北地方のサーベイランス調査状況を解析し、その問題点として、プリオン病に関する偏見や非協力的な病院との交渉の困難さを報告した。西澤研究分担者は群馬・長野・新潟県のサーベイランス調査状況を解析し、剖検数が少ないことが問題であることを報告した。三條研究分担者はこれまでに報告のない視床病変を有する症例の調査結果を報告した。黒岩研究分担者は神奈川・静岡・山梨県における10年間のプリオン病患者198例の臨床像を明らかに

し、家族性プリオン病E200Kの頻度が全国平均と比較して高いことを明らかにした。犬塚研究分担者は、岐阜県において原因不明であるが2009年からのプリオン病患者が増加していることを明らかにした。武田研究分担者は近畿ブロックでは大阪府での患者が半数以上を占めることを報告した。阿部研究分担者は中国四国地方のサーベイランス調査状況を解析し、全国平均に比較して、V180Iが高頻度であることを明らかにした。村井研究分担者は九州・山口・沖縄地区のサーベイランス調査結果を解析し、238例のプリオン病について各県により患者数に偏りがあること、遺伝性プリオン病としてGSS(P102L)が半数以上を占めていることを報告した。斉藤研究分担者は、インシデント委員会委員長代理として術後にプリオン病であることが判明した第10事例の現地調査がなされ、リスク保有可能性者が新たに50名認定されフォローされることとなった。古賀研究協力者は好熱性プロテアーゼTKサチライシンにより異常プリオン蛋白が効率よく分解されることを発見し、プリオン病の消毒・滅菌法に応用可能であることを示した。

E. 結論

本研究班はプリオン病のサーベイランスとインシデント対策を主目的としており、初年度である2010年度はこれまでの実績に加えて大きな成果が得られたものと思われる。特にサーベイランス体制は世界に類をみない程に強化され、迅速性、精度、悉皆性はさらに向上した。国際誌*Brain*へのサーベイランスデータの掲載はその証と言える。また、昨年度発足したインシデント委員会が漸く活動を開始し事例調査も速やかに行われた。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はインシデント委員長を兼ねる班長、サーベイランス委員長が研究分担者として参加すると共に、合同班会議を開催し、協力し

てわが国で唯一の教科書ともいふべき「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症」を出版した(金原出版、2010年)。

研究班の得た最新情報は、すぐさまプリオン病のサーベイランスと対策に関する全国担当者会議、市民公開講座、あるいはホームページなどを通じて周知され、適切な診断法、治療・介護法、感染予防対策の普及に大きく貢献している。

国際的にも、学術情報の発信のみならず、6月の欧州サーベイランス会議(ロッテルダム)・日米医学協力計画第46回日米合同委員会(ハミルトン)への参加、8月のアジアオセアニア国際プリオン病シンポジウム(札幌)の後援、9月のPrion2010への参加、11月のカナダのPrionetとの共同会議(東京)への参加など広く情報発信と研究協力を推進した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, Noguchi-Shinohara M, Sakai K, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Moriwaka F, Shiga Y, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Kuzuhara S, Inuzuka T, Takeda M, Kuroda S, Abe K, Murai H, Murayama S, Tateishi J, Takumi I, Shirabe S, Harada M, Sadakane A, Yamada M. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. *Brain* 133 : 3043-3057, 2010
- 2) 坂井健二, 山田正仁. 目で見る症例 : Creutzfeldt-Jakob. *内科* 105 : 691-695, 2010
- 3) 篠原もえ子, 坂井健二, 山田正仁. プリオン病. *JOHNS* 26 : 1813-1817, 2010
- 4) 山田正仁. Creutzfeldt-Jakob 病. In : 金澤一郎, 永井良三 編. 今日の実験指針 第6版, 東京, 医学書院 662-664, 2010
- 5) 山田正仁. 遅発性ウイルス感染症とプリオン病. In : 田村 晃, 松谷雅生, 清水輝夫 編. EBM に基づく脳神経疾患の基本治療指針 第3版, 東京, メジカルビュー 388-389, 2010
- 6) 山田正仁, 篠原もえ子, 浜口 毅, 野崎一朗, 坂井健二. 日本におけるヒト・プリオン病のサーベイランスと疫学的実態. In : 厚生労働省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班」編. プリオン病と遅発性ウイルス感染症, 東京, 金原出版 16-21, 2010
- 7) 浜口 毅, 野崎一朗, 篠原もえ子, 山田正仁. 特発性プリオン病(孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病)—臨床病型の特徴と診断のポイント—: MM2 視床型と皮質型. In : 厚生労働省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班」編. プリオン病と遅発性ウイルス感染症, 東京, 金原出版 112-118, 2010
- 8) 山田正仁. プリオン病. In : 松田博史・朝田 隆 編. 認知症の画像診断 改訂第2版, 大阪, 永井書店 294-307, 2010
- 9) Kobayashi A, Sakuma N, Matsuura Y, Mohri S, Aguzzi A, Kitamoto T. Experimental verification of a traceback phenomenon in prion infection. *J. Virol* 84(7) : 3230-3238, 2010.4
- 10) Iwasaki Y, Mimuro M, Yoshida M, Kitamoto T, Hashizume Y. Survival to akinetic mutism state in Japanese cases of MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease is similar to Caucasians. *Eur J Neurol* 2010 (in press)
- 11) Kono S, Manabe Y, Fujii D, Sakai Y,

- Narai H, Omori N, Kitamoto T, Abe K. Serial diffusion-weighted MRI and SPECT findings in a Creutzfeldt-Jakob disease patient with V180I mutation. *J Neurol Sci* 2010 (in press)
- 12) Saito T, Anazawa T, Gotoh M, Uemoto S, Kenmochi T, Kuroda Y, Satomi S, Itoh T, Yasunami Y, Kitamoto T, Mohri S, Teraoka S. Actions of the Japanese Pancreas and Islet Transplantation Association regarding transplanted human islets isolated using Liberase HL. *Transplant Proc* 2010 (in press)
- 13) Saito Y, Iwasaki Y, Aiba I, Kitamoto T, Yoshida M, Hashizume Y. An autopsy case of MM2-cortical+thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology* 2010 (in press)
- 14) Kobayashi A, Mizukoshi K, Iwasaki Y, Miyata H, Yoshida Y, Kitamoto T. Co-occurrence of types 1 and 2 PrPres in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease MM1. *Am J Pathol* 2011 (in press)
- 15) Akasaka-Manyu K, Manyu H, Sakurai Y, Wojczyk B, Kozutsumi Y, Saito Y, Taniguchi N, Murayama S, Spitalnik S, Endo T. Protective effect of *N*-glycan bisecting GlcNAc residues on β -amyloid production in Alzheimer's disease. *Glycosilation* 20 : 99-106, 2010
- 16) Ishibashi K, Saito Y, Murayama S, Kanemaru K, Oda M, Ishiwata K, Mizusawa H, Ishii K. Validation of cardiac ¹²³I-MIBG scintigraphy in patients with Parkinson's disease who were diagnosed with dopamine PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37 : 3-11, 2010
- 17) Ishibashi K, Kanemaru K, Saito Y, Murayama S, Oda K, Ishiwata K, Mizusawa H, Ishii K. Cerebrospinal fluid metabolite and nigrostriatal dopaminergic function in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 122 : 46-51, 2010
- 18) Shishido T, Ikemura M, Obi T, Yamazaki K, Terada T, Sugiura A, Saito Y, Murayama S, Mizoguchi K. α -Synuclein accumulation in skin nerve fibers revealed by skin biopsy in pure autonomic failure. *Neurology* 74 : 608-610, 2010
- 19) Kobayashi S, Saito Y, Maki T, Murayama S. Cortical propagation of creutzfeldt-Jakob disease with codon 180 mutation. *Clin Neurol Neurosurg* 112 : 520-523, 2010
- 20) Adachi T, Saito Y, Hatsuta H, Funabe S, Tokumaru AM, Ishii K, Arai T, Sawabe M, Kanemaru K, Miyashita A, Kusano R, Nakashima K, Murayama S. Neuropathological asymmetry in argyrophilic grain disease. *J Neuropath Exp Neurol* 69 : 737-744, 2010
- 21) Terada T, Tsuboi Y, Obi T, Doh-ura K, Murayama S, Kitamoto T, Yamada T, Mizoguchi K. Less protease-resistant PrP in a patient with sporadic CJD treated with intraventricular pentosan polysulphate. *Acta Neurol Scand* 121 : 127-130, 2010
- 22) 佐藤克也, 調 漸, 江口勝美. 検査所見—脳脊髄液—. *プリオン病と遅発性ウイルス感染症* 88-95, 2010
- 23) Atarashi R, Satoh K, Sano K, Fuse T, Yamaguchi N, Ishibashi D, Matsubara T, Nakagaki T, Yamanaka H, Shirabe S, Yamada M, Mizusawa H, Kitamoto T, Klug G, McGlade A, Collins SJ, Nishida N. Ultrasensitive human prion detection in cerebrospinal fluid by real-time

- quaking-induced conversion. *Nat Med* 2011 [Epub ahead of print]
- 24) Kawashiri SY, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Satoh K, Tamai M, Nakamura H, Okada A, Koga T, Yamasaki S, Ida H, Origuchi T, Eguchi K. The power Doppler ultrasonography score from 24 synovial sites or 6 simplified synovial sites, including the metacarpophalangeal joints, reflects the clinical disease activity and level of serum biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2010 [Epub ahead of print]
- 25) Hara S, Henmi T, Kawakami A, Fujikawa K, Mukae H, Ishimatsu Y, Sakamoto N, Kakugawa T, Kaji K, Fujimoto M, Kuwana M, Tsukada T, Satoh K, Motomura M, Tamai M, Nakamura H, Ida H, Hayashi T, Origuchi T, Eguchi K, Kohno S. Clinical, serologic and magnetic resonance imaging of 3 cases of inflammatory myopathy with abundant macrophages in the Japanese population. *Rheumatol Int* 2010 [Epub ahead of print]
- 26) Nakamura H, Okada A, Kawakami A, Yamasaki S, Ida H, Masuda T, Fukuda T, Satoh K, Yoshimura T, Nakashima M, Hayashi T, Eguchi K. Rheumatoid vasculitis of crural muscles confirmed by muscle biopsy in the absence of inflammatory myopathy : histologic and MRI study. *Rheumatol Int* 30(10) : 1381-1383, 2010
- 27) Satoh K, Tobiume M, Matsui Y, Mutsukura K, Nishida N, Shiga Y, Eguchi K, Shirabe S, Sata T. Establishment of a standard 14-3-3 protein assay of cerebrospinal fluid as a diagnostic tool for Creutzfeldt-Jakob disease. *Lab Invest* 90(11) : 1637-1644, 2010
- 28) Satoh K, Nakaoke R, Nishiura Y, Tsujino A, Motomura M, Yoshimura T, Sasaki K, Shigematsu K, Shirabe S, Eguchi K. Early detection of sporadic CJD by diffusion-weighted MRI before the onset of symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010 [Epub ahead of print]
- 29) Matsui Y, Satoh K, Mutsukura K, Watanabe T, Nishida N, Matsuda H, Sugino M, Shirabe S, Eguchi K, Kataoka Y. Development of an Ultra-Rapid Diagnostic Method Based on Heart-Type Fatty Acid Binding Protein Levels in the CSF of CJD Patients. *Cell Mol Neurobiol* 30(7) : 991-999, 2010
- 30) Satoh K, Kawakami A, Shirabe S, Tamai M, Sato A, Tsujihata M, Nagasato K, Eguchi K. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody (anti-CCP antibody) is present in the sera of patients with dementia of Alzheimer's type in Asian. *Acta Neurol Scand* 121(5) : 338-341, 2010
- 31) 藤田浩司, 志賀裕正, 佐々木真理, 町田明, 長田 乾, 原田雅史, 湯浅龍彦. 検査所見-画像: MRI, PET, SPECT と脳波-. In: 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班」・編. プリオン病と遅発性ウイルス感染症, 東京, 金原出版株式会社, 96-105, 2010
- 32) Fujita K, Harada M, Yuasa T, Sasaki M, Izumi Y, Kaji R. Temporal evolution of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease monitored by 3-Tesla MR spectroscopy. *J Neurol*, in press
- 33) 児玉南海雄, 斎藤延人, 秋野公造, 太組一

- 朗(分担). 16 感染性(獲得性)プリオン病－臨床病型の特徴と診断のポイント－(2)医原性クロイツフェルト・ヤコブ病. プリオン病と遅発性ウイルス感染症 20100728. 金原出版(東京) 160-169
- 34) Okamura N, Shiga Y, Furumoto S, Tashiro M, Tsuboi Y, Furukawa K, Yanai K, Iwata R, Arai H, Kudo Y, Doh-ura K. In vivo detection of prion amyloid plaques using [(11)C]BF-227 PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37 : 934-944, 2010
- 35) 村井弘之. 感染性(獲得性)プリオン病－臨床病型の特徴と診断のポイント－1)クーラー. In : 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・編. プリオン病と遅発性ウイルス感染症, 東京, 金原出版 146-149, 2010
- 36) 三條伸夫, 水澤英洋. プリオン病－本邦の特徴と診断のポイント－. *臨床神経学* 50(5) : 287-300, 2010
- 37) 三條伸夫, 水澤英洋. 神経診察法の基本とピットフォール 認知機能. *クリニカル・ニューロサイエンス* 28(10) : 1092-1093, 2010
- 38) 三條伸夫, 志賀裕正, 佐藤克也, 山田正仁, 水澤英洋. 知っておきたい認知症の臨床と画像 疾患各論 13)プリオン病. *臨床放射線* 55(臨増) : 1523(223)-1539(239)
- 39) 三條伸夫, 佐々木真理, 水澤英洋, プリオン病画像小委員会. 脳外科手術によるCJD リスク保因可能性者事例の経過と注意すべきプリオン病画像診断のポイント. *CI研究* 31(4) : 233-239, 2010
- 40) Foophow T, Tanaka S, Angkawidjaja C, Koga Y, Takano K, Kanaya S. Crystal structure of a subtilisin homologue, Tk-SP, from *Thermococcus kodakaraensis* : requirement of a C-terminal beta-jelly roll domain for hyperstability., *J Mol Biol* 400 : 865-877, 2010
- 41) Tanaka SI, Koga Y, Takano K, Kanaya S. Inhibition of chymotrypsin- and subtilisin-like serine proteases with Tk-serpin from hyperthermophilic archaeon *Thermococcus kodakaraensis*., *Biochim Biophys Acta* 1814 : 299-307, 2011
2. 学会発表
- 1) Yamada M, Nakamura Y, Takumi I. CJD Surveillance in Japan. *European CJD Surveillance Network, Rotterdam, 2010.6.17-18*
- 2) Sakai K, Nozaki I, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Sanjo N, Moriwaka F, Shiga Y, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Inuzuka T, Takeda M, Abe K, Murai H, Murayama S, Tateishi J, Shirabe S, Takumi I, Harada M, Yamada M. Human prion diseases in Japan : a prospective surveillance from 1999. *Asia-Oceania Symposium on Prion Disease Sapporo, 2010.7.24-25*
- 3) Sakai K, Nozaki I, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Sanjo N, Moriwaka F, Shiga Y, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Inuzuka T, Takeda M, Abe K, Murai H, Murayama S, Tateishi J, Shirabe S, Takumi I, Harada M, Yamada M. Human Prion Disease in Japan. *PRION2010, Salzburg, 2010.9.8-11*
- 4) Atarashi R, Satoh K, Sano K, Fuse T, Yamanaka H, Yamaguchi N, Ishibashi D, Matsubara T, Nakagaki T, Yamada M, Mizusawa H, Kitamoto T, McGlade A, Collins S, Shirabe S, Katamine S, Nishida N. Ultrasensitive Human Prion

- Detection in Cerebrospinal Fluids by Real-time Quaking-Induced Conversion. PRION2010, Salzburg, 2010.9.8-11
- 5) Ohara M, Sanjo N, Hizume M, Sakai K, Nozaki I, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Shiga Y, Satoh K, Satoh T, Shirabe S, Yamada M, Tateishi J, Mizusawa H. Genetic Prion Disease in Japan, An Analysis Based on the Japanese CJD Surveillance, 1999-2009. PRION2010, Salzburg, 2010.9.8-11
- 6) 定金敦子, 阿江竜介, 中村好一. プリオン病サーベイランスでの登録患者数の増加に関連する要因. 第 69 回日本公衆衛生学会総会, 東京, 2010.10.27
- 7) Funabe S, Saito Y, Hatsuta H, Sugiyama M, Murayama S. Olfactory epithelium in Lewy body disease. 86th Annual Meeting of American Association of Neuropathologists, Philadelphia, PA, 2010.6.10-13
- 8) Murayama S, Saito Y, Hatsuta H, Funabe S, Sugiyama M. Brain Bank for Aging Research Project, Tokyo, Japan. 2010 International Conference of Alzheimer disease, Waikiki, 2010.6.7-13
- 9) Murayama S, Takao M, Akatsu H, Saito Y. Japanese Brain Bank Network for Neuroscience Research. 2010 International Congress of Neuropathology, Salzburg, 2010.9.11-15
- 10) Murayama S, Saito Y, Shimizu J, Akiyama H, Hasegawa M. Consortium for motor neuron disease and frontotemporal dementia, Japan. FTD2010, Indiana, U.S.A, 2010.10.13-15
- 11) Matsui Y, Satoh K, Miyazaki T, Shirabe S, Atarashi R, Kataoka Y, Nishida N. Evaluation of a sandwich ELISA for the gamma-isoform of 14-3-3 proteins for laboratory diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. PRION 2010, Salzburg, Austria, 2010.9.8-11
- 12) Satoh K, Mutsukura K, Atarashi R, Shirabe S, Matsui Y, Kishida H, Kuroiwa Y, Sanjo N, Mizusawa H, Nishida N. Brain MRI activity and serum biochemical markers for evaluating blood-brain barrier function in Creutzfeldt-Jakob disease. PRION 2010, Salzburg, Austria, 2010.9.8-11
- 13) Atarashi R, Satoh K, Sano K, Fuse T, Yamanaka H, Yamaguchi N, Ishibashi D, Matsubara T, Nakagaki T, Yamada M, Mizusawa H, Kitamoto T, Amelia McGlade, Steven John Collins, Shirabe S, Katamine S, Nishida N. Ultrasensitive human prion detection in cerebrospinal fluids using real-time quaking-induced conversion. Asia-Oceania Symposium on Prion Diseases, 札幌, 2010.7.24-25
- 14) Satoh K, Atarashi R, Sano K, Fuse T, Yamaguchi N, Ishibashi D, Matsubara T, Nakagaki T, Amelia McGlade, Steven John Collins, Shirabe S, Nishida N. Analysis of Biochemical markers and the method of abnormal prion protein in CSF in Human Prion Diseases as Diagnostic markers. Asia-Oceania Symposium on Prion Diseases, 札幌, 2010.7.24-25
- 15) 六倉和生, 佐藤克也, 調 漸, 岸田日帯, 黒岩義之, 三條伸夫, 水澤英洋. CJD における血清バイオマーカーに用いた血液脳関門 (BBB) についての検討. 第 51 回神経学会総会, 東京, 2010.5.20-22
- 16) 藤田浩司, 原田雅史, 島谷佳光, 佐々木真理, 湯浅龍彦, 梶 龍兒. Creutzfeldt-Jakob 病における新規 MRI の役割. 第 51

- 回日本神経学会総会, 東京, 2010.5. 20-22
- 17) 藤田浩司, 原田雅史. シンポジウム 1 プリオン病の疫学から治療まで. プリオン病の画像診断. 第 15 回日本神経感染症学会総会, 福島, 2010.10.8-9
- 18) Fujita K, Harada M, Yuasa T, Sasaki M, Izumi Y, Kaji R. Glia and neuron monitored *in vivo* by high-field MR spectroscopy in CJD. Asia-Oceania Symposium on Prion Diseases (AOSPD 2010), Sapporo, 2010.7.24-25
- 19) Fujita K, Harada M, Yuasa T, Sasaki M, Izumi Y, Kaji R. Temporal evolution of Creutzfeldt-Jakob disease monitored by 3-Tesla proton magnetic resonance spectroscopy. PRION 2010, Salzburg, 2010.9.8-11
- 20) 金藤秀治, 岩島とも, 渡邊 充, 長柄祐子, 高嶋伸幹, 高瀬敬一郎, 村井弘之, 柴田美恵子. 物忘れ検査入院の現状と問題点. 第 51 回日本神経学会総会, 東京, 2010.5
- 21) 三條伸夫, 久保寺隆行, 渡邊睦房, 石橋哲, 横田隆徳, 水澤英洋. 遺伝性プリオン病(GSS P105L)類似の臨床症状を呈した家族性アルツハイマー病(PSEN : I143T)の臨床像. 第 29 回日本認知症学会総会, 名古屋, 2010.11.5-7
- 22) 沼沢祥行, 新谷周三, 三木一徳, 石原正一郎, 堀 匠, 三條伸夫, 水澤英洋. 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 7 例における臨床診断の検討. 第 51 回日本神経学会総会, 東京, 2010.5.20-22
- 23) 坂井健二, 野崎一朗, 中村好一, 北本哲之, 佐藤 猛, 水澤英洋, 森若文雄, 志賀裕正, 三條伸夫, 黒岩義之, 西澤正豊, 武田雅俊, 犬塚 貴, 阿部康二, 村井弘之, 村山繁雄, 立石 潤, 調 漸, 太組一朗, 原田雅史, 山田正仁. CJD サーベイランスにおける高齢発症プリオン病の検討. 第 51 回日本神経学会総会, 東京, 2010.5.20-22
- 24) Koga Y¹, Tanaka S², Sakudo A³, Ikuta K¹, Takano K^{1,4}, Kanaya S¹. (¹Osaka University, ²Amano Enzyme Inc. ³University of the Ryukyus, ⁴JST). Degradation of abnormal prion protein by a new protease from a hyperthermophile. Prion 2010, Salzburg, Austria, 2010.9.8-11
- 25) 古賀雄一¹, 田中俊一², 作道章一³, 高野和文^{1,4}, 金谷茂則¹(¹阪大院・工・生命先端, ²天野エンザイム, ³琉大・医, ⁴JST). 超好熱菌由来プロテアーゼによる異常プリオン蛋白質分解. 第 62 回日本生物工学会大会, 宮崎, 2010.10.28

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

- 1) PCT 出願 PCT/JP2009/064629
(各国移行段階)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

J.2010 年度プリオン病及び遅発性ウイルス感染に関する調査研究班会議等一覧

2010 年 6 月 17, 18 日(木-土) :

EuroCJD サーベイランス会議(ロッテルダム)【参加、発表】

2010 年 6 月 21-23 日(月-水) :

日米医学協力計画第 46 回日米合同委員会(ハミルトン)【参加、発表】

2010 年 7 月 24 日(土)、25 日(日) :

アジア大洋州プリオン病シンポジウム AOSPD2010(札幌)【後援】

2010年7月25日(日) :
プリオン病分科会(札幌)

2010年8月26日(木) :
サーベイランス委員会、インシデント委員会
(東京)

2010年9月8-11日(水-土) :
Prion2010(ザルツブルグ)【参加、発表】

2010年11月12日(金) :
CJD インシデント委員会(東京)

2010年11月23日(火) :
プリオン病の市民講座:食と医療の安全(東京)
【共催】

2011年1月17日(月)、18日(火) :
プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査

研究班およびプリオン病のサーベイランスと
感染予防に関する調査研究班、合同班会議(アルカディア市ヶ谷、東京)

2011年1月18日(火) :
SSPE・PML分科会(東京)

2011年2月9,10日(水,木) :
CJD サーベイランス委員会(東京)

2011年2月10日(金) :
プリオン病のサーベイランスと対策に関する
全国担当者会議(東京)

分 担 研 究 報 告

わが国のプリオン病のサーベイランス結果(1999～2010年)

研究分担者：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)

研究分担者：坂井 健二 金沢大学附属病院神経内科

研究要旨

わが国における現行の CJD サーベイランスは 1999 年 4 月より開始された。2010 年 8 月までに 2005 例の情報が収集され 1552 例がプリオン病と判定された。孤発性 CJD 1192 例(76.8%)、遺伝性プリオン病 271 例(17.5%)、硬膜移植後 CJD(dCJD)83 例(5.3%)、変異型 CJD(vCJD)1 例(0.1%)、分類不能 CJD 5 例(0.3%)で、人口 100 万人対の罹患率は 1.01 人/年だった。遺伝性プリオン病では V180I 変異が最も多く、dCJD は過去の調査で確認された症例を加えると 141 例となった。dCJD の発生は減少傾向にあるが持続している。vCJD は英国への滞在歴がある 1 例が 2005 年に確認されたのみであった。

A. 研究目的

わが国のプリオン病では、硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)が多発し、ウシ海綿状脳症(BSE)関連の変異型 CJD も確認されている。サーベイランスデータに基づき、わが国におけるヒトプリオン病の発症動向を把握することを目的とする。

B. 研究方法

1999 年 4 月から 2010 年 8 月までに「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」・CJD サーベイランス委員会では 2005 例の情報が収集され検討が行われた。検討の結果、プリオン病と判定された症例を対象とし、その内訳や発症状況を検討した。

(倫理面への配慮)

CJD サーベイランスと匿名化した収集データの研究利用については金沢大学医学倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

1552 例がプリオン病と判定された。その内

訳は、孤発性 CJD(sCJD)1192 例(76.8%)、遺伝性プリオン病 271 例(17.5%)、硬膜移植後 CJD(dCJD)83 例(5.3%)、変異型 CJD(vCJD)1 例(0.1%)、分類不能 CJD 5 例(0.3%)だった(図 1)。

人口 100 万人対の罹患率は 1.01 人/年、プリオン病全体の剖検率は 19.2%であった。sCJD におけるコドン 129 多型の分布は Met/Met 94.5%、Met/Val 4.9%、Val/Val 0.7%で、Parchi 分類では 49 例が検討されており、MM1 31 例、MM2 7 例、MM1+2 5 例、MM2+1 1 例、MV2 3 例、VV2 2 例で、MV1 と VV1 はなかった。遺伝性プリオン病では V180I が 43.5%と最も多く、P102L 18.8%、E200K 14.8%、M232R 14.8%の順であった。dCJD は 83 例が確認されたが、過去の調査で確認された症例を加えると 141 例となった(図 2)。vCJD は英国に滞在歴がある 1 例が 2005 年に確認されたが、その後は確認されていない。

D. 考察

わが国におけるプリオン病の特徴として、

sCJD での非典型例は MM2 が多くを占めていること、dCJD の症例が多いこと、遺伝性プリオン病の変異の分布がヨーロッパと比較して著しく異なっていることがあげられる¹⁾。dCJD については、発生は減少傾向にあるが発生が持続している(図 2)。プリオン病の剖検率は低く、その向上が必要である。

E. 結 論

1999 年 4 月からの CJD サーベイランスで 1552 例がプリオン病と判定された。dCJD の発生は減少傾向にあるが持続している。vCJD は英国滞在歴のある 1 例目以外に新規に確認された症例はない。

[参考文献]

- 1) Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, Noguchi-Shinohara M, Sakai K, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Moriwaka F, Shiga Y, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Kuzuhara S, Inuzuka T, Takeda M, Kuroda S, Abe K, Murai H, Murayama S, Tateishi J, Takumi I, Shirabe S, Harada M, Sadakane A, Yamada M. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. *Brain* 133 : 3043-3057, 2010
- 2) Knight R. Creutzfeldt-Jakob disease : a rare cause of dementia in elderly persons. *Clin Infect Dis* 43 : 340-346, 2006
- 3) Avrahami D, Gabizon R. Age-related alterations affect the susceptibility of mice to prion infection. *Neurobiol Aging* (in press)

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表(2010/4/1~2011/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, Noguchi-Shinohara M, Sakai K, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Moriwaka F, Shiga Y, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Kuzuhara S, Inuzuka T, Takeda M, Kuroda S, Abe K, Murai H, Murayama S, Tateishi J, Takumi I, Shirabe S, Harada M, Sadakane A, Yamada M. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. *Brain* 133 : 3043-3057, 2010
- 2) 坂井健二, 山田正仁. 目で見る症例 : Cretuzfeldt-Jakob. *内科* 105 : 691-695, 2010
- 3) 篠原もえ子, 坂井健二, 山田正仁. プリオン病. *JOHNS* 26 : 1813-1817, 2010
- 4) 山田正仁. Creutzfeldt-Jakob 病. In : 金澤一郎, 永井良三 編. 今日の新診断指針 第 6 版, 東京, 医学書院 662-664, 2010
- 5) 山田正仁. 遅発性ウイルス感染症とプリオン病. In : 田村 晃, 松谷雅生, 清水輝夫 編. EBM に基づく脳神経疾患の基本治療指針 第 3 版, 東京, メジカルビュー 388-389, 2010
- 6) 山田正仁, 篠原もえ子, 浜口 毅, 野崎一郎, 坂井健二. 日本におけるヒト・プリオン病のサーベイランスと疫学的実態. In : 厚生労働省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班」編. プリオン病と遅発性ウイルス感染症, 東京, 金原出版 16-21, 2010
- 7) 浜口 毅, 野崎一郎, 篠原もえ子, 山田正仁. 特発性プリオン病(孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病)—臨床病型の特徴と診断のポイント— : MM2 視床型と皮質型. In : 厚生労働省科学研究費補助金難治