

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

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, Sirabe 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) 坂井健二, 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

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

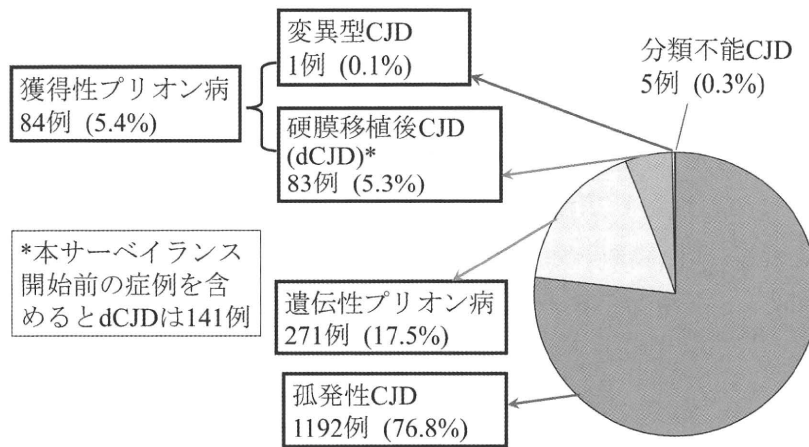


図1 現行のサーベイランスシステムによって同定されたプリオン病 1552 例の診断分類 (1999年4月から2010年8月)

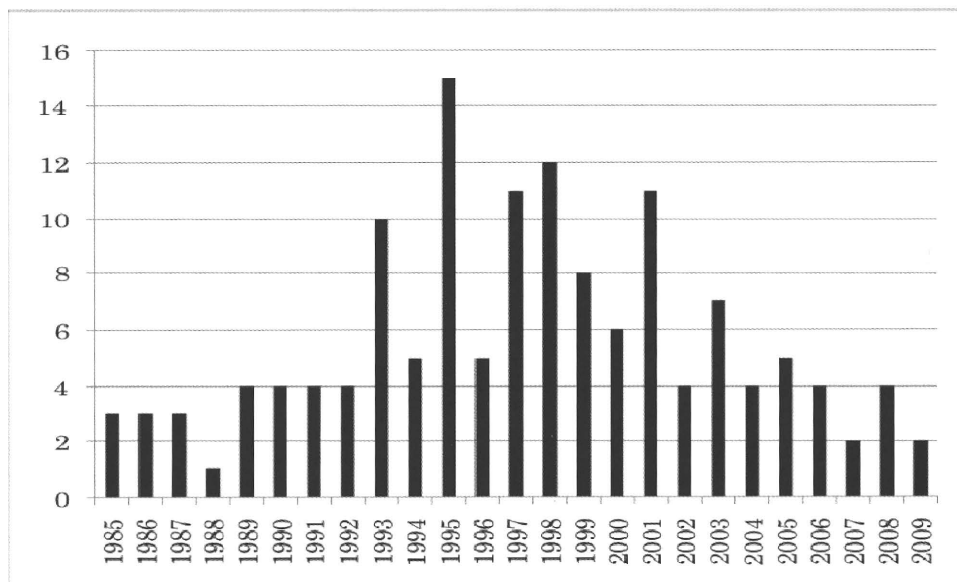


図2 硬膜移植後 CJD の年ごとの発症数 (縦軸 発症数、横軸 発症年)

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

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

研究協力者：児矢野 繁 横浜市立大学大学院医学研究科神経内科

研究協力者：岸田 日帯 横浜市立大学大学院医学研究科神経内科

研究要旨

CJD サーベイランス会議で報告された神奈川・静岡・山梨県地域における 1999 年から 2009 年までの 10 年間ににおけるプリオン病 198 人の患者の臨床像を報告した。このうちプリオン病と診断された患者は 147 人で弧発性が 69 例、家族性が 39 例、硬膜移植が 2 例、分類不明が 37 例であった。神奈川・静岡・山梨県地域では家族性例が全体の 26.5% と多く、その 56.4% (22 例) がコドン 200 の遺伝子異常でありこの地域の特異性と考えられた。

A. 研究目的

クロイツフェルトヤコブ病(以下 CJD)のサーベイランスは1999年より開始されたが、本研究では神奈川県・山梨県・静岡県にわたる地域で臨床調査個人票をもとに毎年2回開催されている CJD サーベイランス会議で報告された 1999 年から 2009 年までの 10 年間ににおける 198 人の患者の臨床像を報告する。

B. 研究方法

サーベイランス委員会で配置された専門医が神奈川県・山梨県・静岡県のブロックにおいて臨床調査個人票で情報の得られた患者についてさらに詳しい情報を得るため、訪問調査を行い、定期的に年に2回開催される委員会で発表している。これまでに報告された個々の患者についての病型、診断、原因などについて評価を行い、解析した。

(倫理面への配慮)

この研究における症例の情報は年齢、性別、症状、画像だけなので決して本人と照合できるものではなく、プライバシーの保護、不利益

についても問題はない。

C. 研究結果

1999 年から 2009 年にかけての新規登録罹患患者数は年間 80~100 人前後で、全国では 1200 人以上に上る。このうち神奈川県・山梨県・静岡県のブロックにおいてはプリオン病と診断された患者が 147 人でこのうち、弧発性が 69 人(46.9%)、家族性が 39 人(26.5%)、硬膜移植歴が 2 人(1.3%)、分類不明が 37 人(25.2%)であった。性別は男女(男 72 人, 女 75 人)に差はなく、発症年齢は平均 68.6 歳(39~86 歳)。危険と思われる発症後の脳神経外科手術既往歴が 2 例認められた。家族性 CJD39 例のうち E200K が 22 例(56.4%)、V180I が 11 例(28.2%)、M232R が 5 例(12.8%)、GSS (P102L) が 1 例(2.6%)認められた。

D. 考察

神奈川県・山梨県・静岡県のブロックにおけるプリオン病の特徴は年齢、性別、発症頻度は全国のデータと変わらないが、家族性の頻度が高く、その中でもコドン 200 遺伝子異

常が多い結果となり、この地域の特異性と考えられた。

E. 結 論

1. 神奈川県・山梨県・静岡県にわたる地域での 1999 年から 2009 年までの 10 年間に おける 147 人のプリオン病患者の臨床像を報告した。
2. 家族性プリオン病患者のうちコドン 200 遺伝子異常が 22 例(56%)と多く認められ、この地域の特性と考えられた。

[参考文献]

- 1) Nozaki I, et al. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. Brain 133 : 3043-3057, 2010

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

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

研究分担者：北本 哲之 東北大学大学院医学系研究科

研究要旨

平成 22 年 4 月 1 日から 11 月 5 日までの遺伝子検査の結果を報告する。遺伝子検査の症例数は、141 例であった。

変異なしの症例の内訳	129M/M 219E/E	98 例
	129M/V 219E/E	6 例
	129M/M 219E/K	6 例
変異症例の内訳	P102L	5 例(うち 1 例は 129M/V)
	V180I	19 例(うち 2 例は 129M/V)
	E200K	3 例(うち 1 例は 219E/K)
	M232R	2 例(うち 1 例は V180I 別のアレル)
	V210I	1 例(本邦初)
	P105L	1 例(変異は 129V のアレルに存在)

A. 研究目的

我が国のヒトのプリオン蛋白多型性には、以下のような遺伝子型が存在する。コドン 129 に関しては、129M/M, 129M/V, 129V/V という遺伝子型があり、コドン 219 に関しては、219E/E, 219E/K, 219K/K がある。これらの多型性に加えて、プリオン蛋白変異も存在しそれらをサーベイランスに上がってくる症例で検討するのが本研究の主な目的である。

B. 研究方法

【材料】平成 22 年 4 月 1 日から 11 月 5 日までの遺伝子検査の結果を報告する。

【方法】同意書のある遺伝子検査希望例を調査した。遺伝子変異は、すべて PCR で増幅後ダイレクトシーケンスを行い確認した。変異のあった症例は、その確認のため全て制限酵素で切断し、その変異を確認した。変異や多型性が 2 つ以上ある症例では、PCR 産物をプラスミドに入れてクローニングし、それぞ

れのアレルを確認した。

C. 研究結果

遺伝子検査の症例数は、141 例であった。

変異なしの症例の内訳

129M/M 219E/E	98 例
129M/V 219E/E	6 例
129M/M 219E/K	6 例

変異症例の内訳

P102L	5 例(うち 1 例は 129M/V)
V180I	19 例(うち 2 例は 129M/V)
E200K	3 例(うち 1 例は 219E/K)
M232R	2 例(うち 1 例は V180I 別のアレル)
V210I	1 例(本邦初)
P105L	1 例(変異は 129V のアレルに存在)

D. 考察

従来からの変異に加えて新たに 210 変異の存在を認めた。

E. 結 論

141 例の遺伝子解析を行った。注目すべきは、210 変異が存在することである。この変異用に新たに制限酵素サイトを導入したプライマーの設計を行った。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表(2010/4/1~2011/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) 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
- 2) 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)
- 3) 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(10) : 3043-3057, 2010.10
- 4) 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)

- 5) 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 HI. *Transplant Proc* 2010 (in press)
- 6) 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)
- 7) 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)

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

分担研究者：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

研究協力者：定金 敦子 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門

研究要旨

1999年4月より実施されているクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)サーベイランスの結果を用いて、我が国のプリオン病の状況を調査した。2010年8月までにCJDサーベイランス委員会でプリオン病と認定された症例は1533例であった。近年は年間150-160例の患者が報告されている。全登録患者の内訳は、孤発性CJD1182例(77%)、変異性CJD1例、硬膜移植歴を有するCJD78例(5%)、家族性CJD208例(14%)、分類未決定のCJD5例、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病55例(4%)、致死性家族性不眠症4例であった。また、これまでに確認されている硬膜移植歴を有するCJD患者141例についても検討を行った。対象者の81%が1983-87年に硬膜移植を受け、移植から発病までの期間の平均は150月であった。近年の報告患者数は年間5例以下で推移しているものの、本研究結果からは今後もdCJDの患者が継続して発生することが予想された。

A. 研究目的

CJDサーベイランスのデータを用いて我が国のプリオン病の疫学像を明らかにする。

B. 研究方法

プリオン病及のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班が設置したCJDサーベイランス委員会によるプリオン病のサーベイランスが1999年4月から実施されている。サーベイランスの目的は、我が国で発生する全てのプリオン病を把握することにより、プリオン病の疫学像を明らかにすることと、変異性CJD(vCJD)発生の有無を監視することである。サーベイランスの情報源は1)特定疾患治療研究事業申請の際に提出される臨床調査個人票、2)感染症の予防及び感染症患者に対する医療に関する法律(感染症法)に基づく届け出、3)東北大学に寄せられるプリオン蛋白遺伝子検索および長崎大学に寄せられる

髄液検査の依頼の3経路である。この他にサーベイランス委員や神経難病専門医が察知した症例も調査対象としている。得られた情報について、全国の10ブロックに配置されているサーベイランス委員(神経内科や精神科の専門医)や各都道府県の神経難病専門医が訪問調査を行い、詳細な情報を得ている。なお、全ての調査は患者もしくは家族の同意が得られた場合にのみ実施している。これらの情報をもとにサーベイランス委員会にてプリオン病かどうかの認定、診断の確実度、原因などの評価を行う。また、プリオン病と認定された症例については、死亡例を除き定期的に医療機関に調査票を送付し、その後の状況を調査している。サーベイランスの結果は研究班により広く公表されている。以上の方法により2010年8月までに得られた情報2701件(プリオン病以外の神経疾患や重複して報告された例が含まれる)のうち、サーベイラン

ス委員会にてプリオン病と認定された 1533 例を対象として検討を行った。また、CJD サーベイランス開始以前に実施された 1996 年の全国調査、1997-99 年の類縁疾患調査により硬膜移植歴を有する CJD と認定された 63 症例を合わせた合計 141 例の dCJD 患者についても検討を行った。

C. 研究結果

これまでに認定されているプリオン病例のうち、1182 例(77%)は孤発性 CJD (sCJD)、208 例(14%)は家族性 CJD (fCJD)、78 例(5%)は硬膜移植歴を有する CJD (dCJD)、1 例は変異型 CJD (vCJD)、5 例が病態未決定の CJD、55 例(4%)がゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病 (GSS)、4 例が致死性家族性不眠症 (FFI) であった。図 1 に発病年ごとの報告患者数を示す。患者数は多少の変動はあるものの増加傾向であり、近年は年間 150-160 例程度で推移している。図 1 に示した人口動態統計による死亡数と比較すると、例年 10-50 例の乖離が見られている。発病時の平均年齢は対象者全体で 67.3 歳、病態毎では dCJD (57.5 歳) と GSS (53.0 歳) でより低い年齢で発病する傾向が見られた。全ての症例が臨床的には確実な CJD であるが、WHO の診断基準により「確実例」と診断された割合は sCJD の 10%、fCJD の 16%、dCJD の 44%であった。確実例と診断するには病理所見が必須となっており、全体の剖検率が 19%と低い現状を反映していた。病態毎の死亡者に占める剖検率は sCJD 15%、fCJD 28%、dCJD 44%と sCJD で低く dCJD で高い傾向であった。追跡調査の結果、2010 年 11 月現在には対象者の 77.4%が死亡しており、17.6%が入院中であった。通院や在宅で加療されている対象者はそれぞれ 2.2%、1.1%であった。死亡した対象者全体の発病から死亡までの期間は 17.8 月であり、経過は sCJD で 16.2 月と短く、GSS で 61.1 月と長

くなっていた。dCJD 患者 141 例についての検討結果を以下に述べる。硬膜移植を受ける原因となった病態は、脳腫瘍が 44%と最も多く、次いで脳出血の 16%であった。1985 年以降の発病年ごとの患者数は 1995 年の 15 名をピークとし、近年は 5 例以下と減少傾向である。患者が硬膜移植を受けた時期は、83-87 年が 81%を占めていた。88 年以降に硬膜移植を受けていた対象者は年間 0-3 名に減少し、93 年の 2 名が最後となっている。硬膜移植から発病までの期間は平均 150 月、最短 14 月、最長 371 月(30 年 11 月)であった。

D. 考 察

サーベイランスへの報告患者数や人口動態統計による死亡数の増加については、高齢で発病する患者の増加が関与していると報告されている。真に高齢患者が増加したのか、もしくは高齢者におけるプリオン病の診断の質が向上したことによる見かけ上の増加なのかを今後のサーベイランスの結果から見極める必要がある。また、剖検の実施状況は依然として低迷しており、剖検への援助策のさらなる普及が望まれる。1987 年以降、ヒト乾燥硬膜に水酸化ナトリウムの処理が行われるようになり、1997 年にヒト乾燥硬膜の使用が禁止された。このような我が国での状況と、これまでの調査から得られた潜伏期間を合わせて考えると、今後も dCJD の患者が発生することが予測される。

E. 結 論

1999 年 4 月から 2010 年 8 月までの CJD サーベイランスにより 1533 例のプリオン病が報告された。このうち vCJD は 1 例であった。dCJD はサーベイランス以前の調査を含めて 141 例が確認された。1997 年にヒト乾燥硬膜の使用が禁止されて 10 年以上が経過しているが、今後も dCJD の患者が出現することが本研究からうかがわれた。

[参考文献]

1) Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, Noguchi-Shinohara M, Sakai K, Nakamura Y, et al. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. Brain 133 : 3043-3057, 2010

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

なし

2. 学会発表

1) 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

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

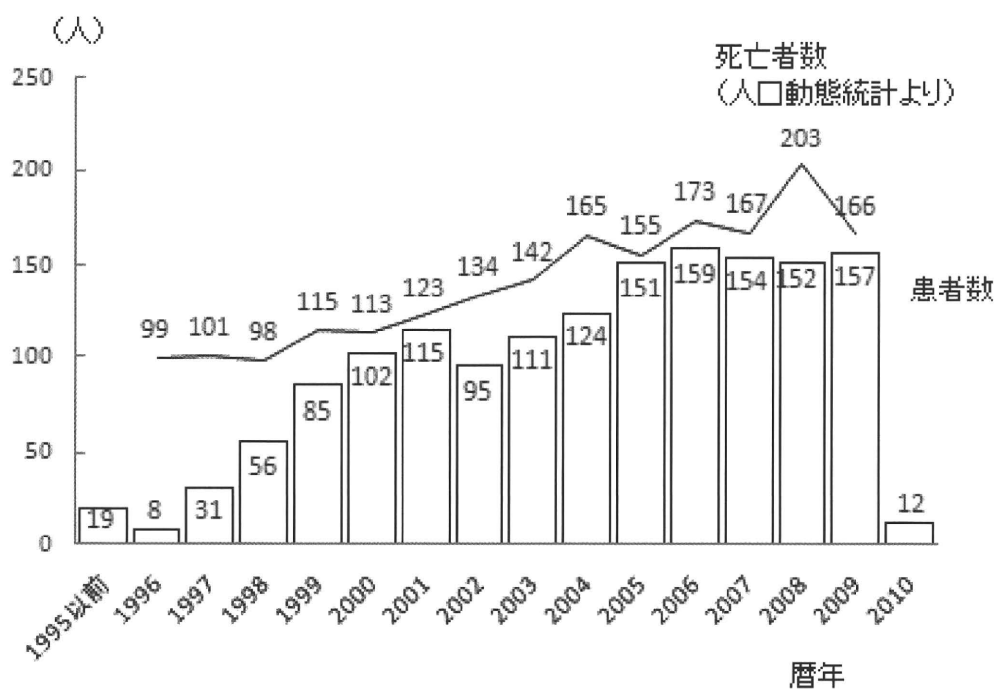


図1 発病年別報告患者数および人口動態統計による死亡数

プリオン病サーベイランスデータの管理・運用の研究

研究分担者：金谷 泰宏 国立保健医療科学院 政策科学部

研究要旨

クロイツフェルト・ヤコブ病の全国規模での把握については、特定疾患治療研究事業に基づく臨床調査個人票による情報と、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律に基づく感染症動向調査による情報によりその実態把握が進められている。しかしながら、迅速かつ正確な情報を把握し、研究班での解析を進めるためには、医療機関と行政とを結ぶ情報基盤の構築が必要となる。本研究は、これらの問題を解決するため、電子カルテ等から情報を抽出して疾病登録を行うシステムと、保健所等において、QRコードを用いた情報のWISHへの取り込みに関するシステムの構築に向けた予備的検討を行った。

A. 研究目的

1996年3月の英国での狂牛病と変異型Creutzfeldt-Jakob病の発表に続き、我が国においても平成9年度にクロイツフェルト・ヤコブ病に関する緊急全国調査班(班長:国立精神神経センター国府台病院 佐藤 猛院長)が組織され、我が国におけるクロイツフェルト・ヤコブ病の実態を把握するとともに狂牛病との関連が指摘されている変異型クロイツフェルト・ヤコブ病についてもその実態の把握が行われた。本調査の結果については、公衆衛生審議会疾病対策部会において報告され、最終的に1985年1月から1996年5月までに829例の症例が報告されたが、このうち変異型の存在は認められなかった。一方、本調査を契機に、ヒト乾燥硬膜を用いた脳外科手術を既往に持つ症例が43例報告された¹⁾。

当該調査結果を受けて、公衆衛生審議会疾病対策部会にクロイツフェルト・ヤコブ病等専門委員会が1996年に設置され、当該疾患を把握する為、クロイツフェルト・ヤコブ病及びその類縁疾患調査が開始された。しかしながら、当該疾患は、平成9年度より特定疾

患治療研究事業の対象疾患に位置づけられ、その申請において、主治医より臨床調査個人票に、その診断に必要な事項が提出されてきたところである²⁾。そこで、平成11年度よりこれら臨床調査個人票が各特定疾患調査研究事業で解析できるようになったことから、クロイツフェルト・ヤコブ病及びその類縁疾患調査は終了することとなった。また、合わせてクロイツフェルト・ヤコブ病は、感染症の観点から、「感染症の予防及び感染症の患者に対する法律(以下、「感染症法」という。)の第4類疾患として位置づけられ、同疾患を診断した医師は、7日以内にその患者の年齢、性別その他、厚生労働省省令で定める事項を最寄りの保健所長を経由して都道府県知事に届け出を行うこととされた。しかしながら、感染症法による情報量は限られており、個人情報保護の観点から個人への遡及は困難である。このため、臨床調査個人票から得られる情報は感染症法から得られる情報を補完するものであり、病態を把握するために必要な情報を得る重要な手段となっている。一方で、これら臨床調査個人票については、研究への

応用が可能となるよう、平成 12 年度から電子化に向けた試みが進められ、これに伴い臨床調査個人票の書式を診断基準に沿った様式に改めるとともに、疾患の病態、治療の現状を明確に把握できることを目指して難病患者認定適正化事業が創設された³⁾。患者情報の電子化は、症例の把握に大きく貢献することとなったが、入力に伴う負担が大きく、現行の事業要綱においては、登録は四半期毎実施することから、申請受理から電子化登録まで数ヶ月の遅れが発生する。また、電子化に伴う作業負担も発生することから、速やかな電子登録に至っていない。そこで、本研究においては、電子カルテより特定疾患の申請に必要な情報を自動的に抽出して疾病登録を行い、さらに、個人情報保護しつつ、これら疾病登録センターから行政側に情報を送信できるシステムの構築を行う。

B. 研究方法

【臨床個人調査票の XML スキーマ作成】

2009 年より進めてきた臨床個人調査票の標準医療情報モデル技術を用いたモデリング作業の成果を元に、疾患特有の概念を記述する archetype を開発し、これらと CKM の archetype を組み合わせて臨床個人調査票を記述する template の開発を行った。

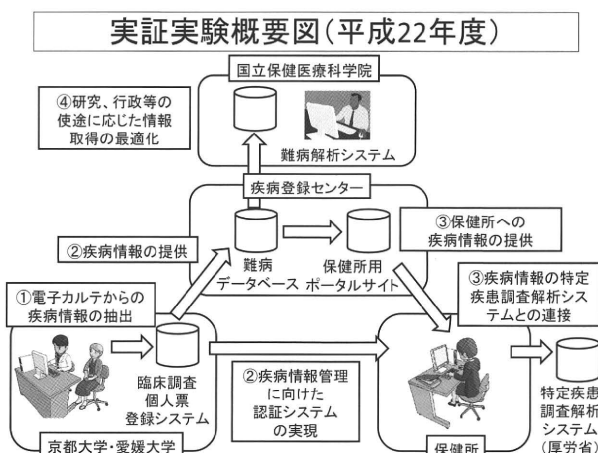
【臨床個人調査票システム】

HTML5 対応 Web ブラウザ上で臨床個人調査票を入力するフォームを作成した。フォームに入力されたデータは、先述の XML Schema に従って生成された XML ファイルを雛形として、テンプレートエンジンによってはめ込まれ、最終的な XML データとなる。同時に生成される QR コードには患者の氏名・住所や調査票の識別子等、個人情報が含まれる。すなわち、臨床個人調査票をあらわしている XML データの中には個人情報は含まれず、臨床個人調査票に付帯して印刷される QR コードにのみ個人情報が含まれてい

る状態である。XML データは科学院の難病データベースにアップロードされる。

【疾病登録システム用データ生成ツール】

現状は各都道府県で保健所より集められた臨床個人調査票を WISH ネットワーク上の疾病登録システムに手作業で入力している。この作業を自動化するために、本ツールを開発した。臨床個人調査票に印刷された QR コードを読み取り、調査票識別子をもとに科学院に設置された難病データベースから XML データをダウンロードする。QR コードにある患者の個人情報と結合し、疾病登録システム用のデータを生成する。



(倫理面への配慮)

今年度においては、情報基盤の構築のため倫理面については該当なし。

C. 研究結果

個人情報は紙面に印刷された QR コードに集約したため、科学院の難病データベースは個人情報を含まない臨床個人調査票を登録している。一方、保健所では QR コードからの情報と科学院から入手できるデータを結合することで従来の臨床個人調査票と同じ情報が入手できるので、現行の行政的な仕組みを変更することなくデータ入力の正確性向上と業務効率の改善を実現できる。医療に関わる行政的仕組みや諸制度の抜本的な変革が困難で

あっても、臨床研究に資する EHR を構築できる可能性を提示した。ADL を XML で表現したことにより、archetypeID と node ID を組み合わせることによって、複数疾患間を横断するセマンティックな検索を XQuery などの汎用的技術上で実現可能となった。またステークホルダー間でメッセージを直接交換するのではなく、EHR に細粒度の医療保健情報を蓄積し、必要に応じて自分でメッセージを構成する手法の有効性が確認された。

D. 考察

臨床調査個人票による情報は、疾病の病態を把握する上で重要であり、さらに、当該疾患の健康危機管理的な視点からも迅速かつ正確な情報収集は不可欠である。しかしながら、今日の個人票を用いた申請制度では、2重に申請が行われている可能性がある等、名寄せを行う必要がある。本システムでは Social Security Number (SSN) のように一意に個人を特定できる ID を採用していないため、県単位で患者が重複する可能性がある。臨床個人調査票にユニークな ID を割り振っているため、将来的に制度改定があつて名寄せが許された時には重複を解消できるように設計している。現状のデータ品質問題は、データの二重登録や項目の入力ミスといった、ヒューマン・エラーに大きく起因している。この問題を本システムで解決した上で、統一番号制度を採用しないことによる、疫学的研究への統計的影響があるか検証したい。

Archetype から実アプリケーションのデータへのマッピング作業が高コストである。本手法が普及するためには、マッピングツールの開発とターミノロジーの整備が必要である。既に欧州ではそれぞれ対応するツールが開発されているが、日本の事情に合致しないもの

があるため、そのまま適用することは困難である。課題を整理し、日本の事情にあわせた EHR 開発支援ツールの開発に着手したい。

[参考文献]

- 1) 金谷泰宏. 感染性 Creutzfeldt-Jakob 病の予防対策 行政の立場から. CLINICAL NEUROSCIENCE 別冊 19 : 938-941, 2001
- 2) 金谷泰宏. Modern Physician 22 : 539-545, 2002
- 3) 金谷泰宏. 本邦臨床統計集(3) 国の難病対策. 日本臨床 60(増 1) : 735-747, 2002

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

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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

研究分担者：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

研究分担者：高尾 昌樹 東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク

研究協力者：齊藤 祐子 国立精神神経医療研究センター臨床検査部

研究要旨

神経病理学会報告例で、サーベイランスにかかっている症例をしばしば経験する。今回プリオン病サーベイランス病理ルートを提唱し、神経病理学会との協力の下、悉皆サーベイランスに向けた体制構築を提言し、サーベイランス委員会承認を得た。

A. 研究目的

プリオン病剖検において、現状では他施設剖検例を引き受けることが多いが、該当症例がサーベイランスにかかっているか、不明である。また、神経病理学会でプリオン病剖検例の症例報告を比較的多く経験するが、サーベイランスの統計と乖離した症例が存在し、おそらくサーベイランスにかかっている可能性が高い。また、プリオン病剖検について、国立病院機構、国立大学機構以外においては、本研究班より剖検費援助を行っているが、プリオン病疑い例の場合で剖検結果がプリオン病でなかった時、サーベイランスに協力するかたちをとらないと、援助をする意味がなくなってしまう。さらに、剖検の結果プリオン病と診断された症例については、通常のサーベイランスでは対応が難しい。

以上の点より、神経病理学会の社会貢献の観点より、神経病理学会プリオン病剖検推進委員会を窓口とし、プリオン病剖検ルートを構築し、悉皆サーベイランスに貢献する体制作りを試みた。

B. 研究方法

高齢者ブレインバンクネットワーク内亀田総合病院において、現サーベイランス期間内

での状況を確認した。また、サーベイランスを剖検後、ご遺族同意を再度得て、登録することを試みた。

(倫理面への配慮)

死体解剖保存法に基づく病理解剖承諾書の範囲内で、プリオン病サーベイランスご遺族登録同意を前提に病理解剖を行うので、倫理的問題はない。

C. 研究結果

亀田総合病院での登録例は 7 例であった。うち剖検に付されたのが 5 例だが、神経病理並びに WB の所見はいずれもサーベイランスに提供されていなかった。また、剖検例中 2 例はサーベイランスに登録されていなかった。これは、亀田総合病院の考えとして、治療病院として患者・家族のサポートを第一にすることで、サーベイランスが本人の臨床に貢献することがないと、積極的ではなかったことが要因である。

現在遺伝子ルート、髄液ルートで、本人の診断・診療に貢献することで、サーベイランスにかかるようになったが、それ以前の症例の登録同意をとることは、既に主治医が退職後であり、実質的には不可能であった。未登

録例の1例はM232R変異を有していた。

これらをふまえ、以下のかたちで剖検ルートを提唱し、承認を得た。

1. CJD(疑い)剖検例については、一般の剖検承諾以外に、剖検結果をCJDサーベイランスに報告する承諾書を別個とる。
2. 剖検があった時点で凍結材料を遺伝子サイトに送る(この時点で、CJDかそう思わないかを明記する)。
3. 剖検はCJD対応で行う。
4. 神経病理学会プリオン病剖検推進委員会とサーベイランス委員会を兼務している医師が、以後の仲立ちを行う。
5. 患者イニシアルと生年月日、主治医説明書をサーベイランス事務局に送り、サーベイランス番号の確認あるいは新規発行を行う。
6. 剖検結果を直近のサーベイランス委員会で報告する。
7. 剖検結果がCJDの有無に関わらず、剖検費用をCJD剖検として援助するため、サーベイランス番号を付けた、剖検費援助申請が、剖検施設より行われるよう援助する。

この方法について、2011.2.サーベイランス委員会で承認を得ることが出来た。

D. 考察

プリオン病サーベイランスにおいて、特定疾患ルートは自治体対応の差、及び時間的遅延が問題となる。第五種感染症ルートも同様である。サーベイランスの改善に著しく貢献したのは、髄液ルートと、遺伝子ルートであり、特に前者はサーベイランスを前提としている。

剖検の場合、現在プリオン病剖検施設を確保するため、社会的貢献、安全な剖検方法について、病理医師・技師への教育で、剖検施設を確保しており、横浜労災病院、亀田総合病院、美原記念病院は、それぞれの自治体で

ほぼ唯一の剖検可能施設となっている。また、東京都健康長寿医療センターにおいても、外部プリオン病の剖検を引き受ける院内コンセンサスをつくりにあたり、剖検援助費が下りることは重要なファクターであった。

このためには、ここで提言した方法が速やかに実現されると、協力が得られやすい。また、サーベイランスの精度上昇に寄与することが予想される。

最近プリオン病ではないが、臨床主治医がプリオン病を主張するため、プリオン病対応施設で、プリオン病として剖検せざるを得ない、非プリオン病が増えている。これらの症例は、費用として同額の負担がかかるにもかかわらず、これまで援助費が支給されず、協力施設を増やす制約となっていた。この点が剖検ルート構築により解消される。

また、認知症剖検後、プリオン病と診断された症例について、現在までの方法ではうまくサーベイランスに載せることが困難であったが、今回病理ルート構築により、次回サーベイランスに登録可能な形作りを現在進めている。

E. 結論

プリオン病サーベイランス剖検ルートを構築するコンセンサスを得、サーベイランス精度上昇に貢献ができた。

[参考文献]

- 1) プリオン病と遅発性ウイルス感染症. 金原出版株式会社, 東京, 2010

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) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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. 学会発表

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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

2. 実用新案登録

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

3. その他

1. 特許取得

なし

なし

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)

研究分担者：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
研究協力者：佐藤 克也 長崎大学・院・医歯薬学総合研究科・感染分子解析学
研究協力者：新 竜一郎 長崎大学・院・医歯薬学総合研究科・感染分子解析学
研究協力者：西田 教行 長崎大学・院・医歯薬学総合研究科・感染分子解析学

研究要旨

CJD 患者における脳脊髄液を用いた生化学的補助診断法として 14-3-3 蛋白などの幾つかのマーカーの意義が報告されている。我々は 14-3-3 蛋白陰性例での総 tau 蛋白の定量的診断的意義、CJD 患者での特異性・感度を報告してきた。今回我々は確実例の孤発例ヒトプリオン病の髄液を利用し、髄液中のバイオマーカー(既存のマーカーと Real-time QUIC 法)において検討した。さらに確実例の孤発例ヒトプリオン病の髄液、現在までに既存のバイオマーカー(14-3-3 蛋白(WB)、総タウ蛋白、S-100 蛋白、さらに昨年発表した 14-3-3 蛋白の ELISA)、また Real-time QUIC 法についても検討を行った。プリオン病患者での脳脊髄液の生化学マーカー中の検討では 14-3-3 蛋白の ELISA と Real-time QUIC 法の併用が診断において最適であると考えられた。

A. 研究目的

CJD 患者における脳脊髄液を用いた生化学的補助診断法として 14-3-3 蛋白などの幾つかのマーカーの意義が報告されている。我々は 14-3-3 蛋白陰性例での総 tau 蛋白の定量的診断的意義、CJD 患者での特異性・感度を報告してきた。今回我々は確実例の孤発例ヒトプリオン病の髄液を利用し、髄液中のバイオマーカー(既存のマーカーと Real-time QUIC 法)において検討した。

B. 研究方法

1) 現在までに 14-3-3 蛋白の γ アイソフォームに対するモノクローナル抗体とポリクローナル抗体を 6 種類作成した。6 種類の抗体の組み合わせにて特異性の高い 2 つの抗体をベースにし、サイドウィッチ ELISA に利用可能な組み合わせを見つけ

出した。それにより、高感度 14-3-3 蛋白 γ アイソフォームの ELISA を作成できた。

- 2) 現在まで長崎大学で依頼を受けた 112 症例について 14-3-3 蛋白 γ アイソフォームの ELISA を利用して 14-3-3 の半定量を行い、ROC 曲線を利用し、cut-off 値を決定した。
- 3) 同様に 14-3-3 蛋白 WB、総タウ蛋白、NSE、S-100 蛋白について感度・特異度について比較検討する。
- 4) Real-time QUIC 法の有効性の確認のためにオーストラリア及びドイツの共同研究者より得られた definite cases の症例に対し、検討を行った。
- 5) 2007 年に報告した早期症例における症例での検討を行い、14-3-3ELISA 法と RT-QUIC 法の組み合わせでの有効性を検討した。

(倫理面への配慮)

全症例においてサーベイランスの承諾及び検査を施行する症例に対し、患者本人及び患者家族に同意書を得ている。(同意書は厚生労働省の臨床研究の指標に基づき作成している。)この研究は倫理委員会の承認及びuminへの登録を行っている。

C. 研究結果

- 1) 現在までに長崎大学で依頼を受けた112症例について、γ-アイソフォームでは90.3%であったが、ELISA法は感度98.6%特異度84.4%であった。又総タウ蛋白は87.5%、NSEは72.3%、S-100b蛋白は34.7%であった。(図1)
- 2) オーストラリアからサンプルをblind testを行った結果を示す。(表1)
- 3) オーストラリアからサンプルをblind testでは14-3-3ELISA法陰性の症例でRT-QUIC法陽性の症例とRT-QUIC法陰性14-3-3ELISA法陽性の症例も存在していた。14-3-3ELISA法陰性・RT-QUIC法陰性の症例はみられなかった。従って14-3-3ELISA法とRT-QUIC法の組み合わせで100%検出することが可能であると思われた。
- 4) 早期診断における14-3-3ELISA法とRT-QUIC法の組み合わせで20/21(95.2%)にて診断しえた。(図2)

D. 考察

多数例におけるプリオン病患者での脳脊髄液の生化学マーカー中の検討では14-3-3蛋白のELISAとReal-time QUIC法の併用の検討を行う事が重要であると考えられた。

E. 結論

プリオン病患者での脳脊髄液の生化学マーカー中の検討では14-3-3蛋白のELISAとReal-time QUIC法の併用が診断においても

最適であると考えられた。

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) 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
- 2) 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]
- 3) 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]
- 4) 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]
- 5) 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(10) : 3043-3057, 2010
 - 6) 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
 - 7) 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
 - 8) Satoh K, Nakaoka 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]
 - 9) 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
 - 10) 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
- ## 2. 学会発表
- 1) 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 by real-time quaking-induced conversion. *PRION* 2010, Salzburg, Austria, 2010.9.8-11
 - 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. *PRION* 2010, Salzburg, Austria, 2010.9.8-11
 - 3) 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. PRION 2010, Salzburg, Austria, 2010.9.8-11
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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 Diseases, 札幌, 2010.7.24-25
- 9) 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