

201128156A

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23年度 総括・分担研究報告書

平成24(2012)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23年度 総括・分担研究報告書

**2011 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**

2012年3月

March, 2012

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 23 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
	齊藤 延人	東京大学大学院医学系研究科脳神経外科学	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健康危機管理部	部 長
	村山 繁雄	東京都健康長寿医療センター研究所老年病理学研究チーム・ 神経病理学	研究部長
	佐藤 克也	長崎大学医歯薬学総合研究科感染分子	講 師
	原田 雅史	徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部放射線科学分野	教 授
	太組 一朗	日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科	講 師
	森若 文雄	医療法人北祐会北祐会神経内科病院神経内科学	病 院 長
	青木 正志	東北大学大学院医学系研究科神経内科学	教 授
	西澤 正豊	新潟大学脳研究所神経内科学分野	教 授
	黒岩 義之	横浜市立大学大学院医学研究科神経内科	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	遺産カウンセラー	
古賀 雄一	大阪大学大学院工学研究科生命先端工学専攻物質生命工学講座 極限生命工学領域	准 教 授	
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	講 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	講 師
経 理 事 務 担 当 者	若山 友啓	東京医科歯科大学研究・産学連携推進機構事務部研究推進掛 TEL 03-5803-5872 FAX 03-5803-0179 e-mail t.wakayama.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. 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	11
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)	
2. 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	20
斎藤 延人 (東京大学大学院脳神経外科学)	
3. 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健康危機管理研究部)	
4. 異常型プリオンタンパク試験管内増幅法(RT-QUIC法)と バイオマーカーを用いたヒトプリオン病の髄液診断法の確立	25
佐藤 克也 (長崎大学医歯薬学総合研究科感染分子解析学分野)	
5. 我が国の遺伝性プリオン病における髄液中バイオマーカー所見と 発症年齢・予後・進行速度の関連性について	28
三條 伸夫 (東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科学))	
6. ヒトプリオン病の遺伝子解析	31
北本 哲之 (東北大学大学院医学系研究科)	
7. プリオン蛋白遺伝子V203Iホモ変異を認めたCJDの1例	34
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(神経内科学))	
8. V180IとM232R変異を併せ持つ遺伝性CJDの1例	38
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)	
9. CJDサーベイランスにおけるcodon200点変異を認めた Creutzfeldt-Jakob病の特徴	41
黒岩 義之 (横浜市立大学大学院医学研究科神経内科)	
10. CJDにおける画像診断基準の検討と評価	43
原田 雅史 (徳島大学大学院HBS研究部画像情報医学)	
11. プリオン病病理コア構築の試み 2011年次報告	46
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)	
12. 平成23年度北海道地区のCJDサーベイランス状況について	51
森若 文雄 (北祐会神経内科病院)	

13. 東北地方におけるプリオン病のサーベイランス状況について	54
青木 正志 (東北大学大学院医学系研究科神経・ 感覚器病態学講座神経内科学分野)	
14. 近畿ブロックのプリオン病疑い患者の疫学的実態	56
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)	
15. 中国四国地区におけるプリオン病サーベイランス	59
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)	
16. 平成 23 年 九州・山口・沖縄地区のプリオン病サーベイランス解析結果	63
村井 弘之 (飯塚病院神経内科)	
17. 画像所見、髄液所見から臨床的に CJD が疑われた一剖検例	66
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)	
18. CJD サーベイランスにおける脳神経外科領域の動向	68
太組 一朗 (日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科)	
19. プリオン病患者・家族の心理教育用資材作成の試み	70
田村智英子 (木場公園クリニック)	
20. 耐熱性プロテアーゼによるプリオン分解	73
古賀 雄一 (大阪大学大学院工学研究科)	
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	77
Ⅳ. 2011 年度活動状況	81
Ⅴ. プリオン病関係厚生労働省調査研究班 合同連絡会議	83
Ⅵ. 食と医療の安全に関わる市民講座	85
Ⅶ. 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 合同研究報告会プログラム	87

VIII. 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	91
1. プログラム	92
2. プリオン病の疫学：本邦のサーベイランスを中心に	94
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）	
3. プリオン病の感染予防とインシデント委員会	95
斉藤 延人（東京大学大学院医学系研究科脳神経外科学）	
4. プリオン病の剖検と病理検査に関わる問題点と対策	96
水澤 英洋（東京医科歯科大学大学院脳神経病態学）	
5. 国の CJD 対策について	97
中川 義章（厚生労働省健康局疾病対策課）	
6. プリオン病の診断における髄液検査の問題点	98
佐藤 克也（長崎大学大学院感染分子解析学）	
7. プリオン病の診断における画像検査の問題点	99
原田 雅史（徳島大学大学院放射線科学）	
8. 神奈川・山梨・静岡地区のサーベイランスとその課題	100
黒岩 義之（横浜市立大学大学院神経内科学）	
9. 中国・四国地区のサーベイランスとその課題	101
阿部 康二（岡山大学大学院神経内科学）	
IX. CJD サーベイランス調査資料	103
X. CJD インシデント調査資料	107

總括研究報告

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：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：斎藤 延人 東京大学大学院医学系研究科脳神経外科学
- 研究分担者：佐藤 克也 長崎大学医歯薬学総合研究科感染分子
- 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：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：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：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：金谷 泰宏 国立保健医療科学院健康危機管理部
- 研究分担者：原田 雅史 徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部放射線科学分野
- 研究分担者：太組 一郎 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 北祐会神経内科病院神経内科学
- 研究分担者：青木 正志 東北大学大学院医学系研究科神経内科学
- 研究分担者：西澤 正豊 新潟大学脳研究所神経内科学分野
- 研究分担者：犬塚 貴 岐阜大学大学院医学研究科神経内科・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研究科
- 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、プリオン病のサーベイランスと感染予防に関わる調査と研究をより効率よくかつ安定して遂行するために 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、2012 年 2 月の時点で 79 例の硬膜移植後クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)を含む 1691 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 法に関して、海外研究施設との共同研究で、その感度、特異度がプリオン病の各病型で明らかにされつつある。サーベイランス開始以来 10 年間のわが国のデータとその分析は一昨年国際誌 **Brain** を通じて世界へ発信され高い評価を受けたが、引き続き精度の高い調査と研究を進めている。医療を介する感染の予防についてはインシデント委員会が引き続きリスク保有可能性者のフォローを継続している。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啓発活動の他、2009 年に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。基礎研究では、超高熱でも作用する好熱プロテアーゼ TK サチライシンによるプリオン蛋白感染性の減弱が実証された。

A. 研究目的

本研究の主な目的は、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、遺伝子検査・髄液検査・画像検査の改良、新規診断法・期診断法の開発を推進する。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。消毒・滅菌法の改良や新規開発を含む感染予防策の発展に努める。このために、医療関係者と一般国民の双方への啓発も積極的に進める。

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した。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、新たな事例に対する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

1999 年 4 月より 2010 年 8 月までにサーベ

イランス委員会では 3141 件を検討し、1691 名をプリオン病と判定、本邦におけるプリオン病の実態を明らかにした。中村研究分担者は、このサーベイランスデータにもとづき、本邦のプリオン病患者の生存期間が海外例よりも長期間であることを報告した (**J Epidemiol** 2011 ; 21 : 255-262)。山田研究分担者は V203I ホモ変異による遺伝性プリオン病の臨床病型を詳細に調査し、本邦の CJD 患者における髄液中タウ蛋白のバイオマーカーとしての有用性を報告した (**J Neurol**. 2011 ; 258 : 1464-1468)。北本研究分担者は昨年 3 月 11 日の東日本大震災により研究施設が被災し、不十分な研究体制のもと、202 例の遺伝子検索依頼を受け、検索を行い、新規遺伝子変異を発見すると共に、プリオン蛋白に関する基礎的な研究を行った (**Am J Pathol** 2011, 178 : 1309-1315 他)。金谷研究分担者は臨床調査個人票のデータを効率よく国の調査解析システムに組み込むための手法の構築を進めた (**Stud Health Technol Inform.** 2011 ; 169 : 255-9)。村山分担研究者はプリオン病患者に対し、医療従事者側が忌避する傾向にあることに対し、積極的に剖検を自施設で引き受けることと、学会へのアピールや医療経済的援助の必要性を訴えた。佐藤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 RT-QUIC 法の実証を行い、プリオン病確定症例での RT-QUIC の陽性率は 84.5%、また非プリオン病患者 2 例で擬陽性となったことを明らかにした。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読影実験を行い、条件や読影者により感度に差があることを報告した (**BMJ Open**, in press)。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、平成 23 年度は 28 名の調査を行った。青

木分担研究者は平成 22 年、23 年の東北地方のサーベイランス調査状況を解析し、剖検施設が不足している点を指摘した。西澤研究分担者は遺伝性プリオン病の V180I と M232R 変異を併せもつ症例は、V180I 変異の臨床型に類似することを報告した。三條研究分担者は、本邦の家族性プリオン病における髄液バイオマーカーの特徴を明らかにした。黒岩研究分担者は E200K 変異の家族性 CJD の臨床像は孤発性に類似しており、好発地域があることを報告した。犬塚研究分担者は、非典型的な経過をたどったプリオン病疑い患者の剖検で、プリオン病が否定された症例の報告と剖検の重要性を指摘した。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 (**老年精神医学雑誌**. 2011 ; 22 : 1447-1453)。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にて平成 23 年度は 26 人のプリオン病患者を調査しデータの分析を行った。斉藤研究分担者は、インシデント委員会委員長としてこれまでの事例におけるリスク保有可能性者のフォローを行った。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の感染性が低下することを実証した (**FEBS J.** 2011 ; 278 : 1901-11)。

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、初年度に続き、診断能力の向上、バイオマーカー検査の精度の向上、画像読影技術や滅菌消毒技術の改善などの面で更なる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。また、一昨年度発足したインシデント委員会によりリスク

保有可能性者のフォローが定期的に行われる体制がほぼ整い、事例調査も速やかに行われている。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サーベイランス委員長とインシデント委員長が研究分担者として参加すると共に、合同班会議やプリオン病関連班連絡会議を共同で開催し、新たなプリオン病診療ガイドラインの作成に着手した(2013年発刊予定)。

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、5月のPrion2011への参加推進、7月のアジア・大洋州・プリオン・シンポジウム APPS2011(軽井沢)の後援、アジア大洋州プリオン研究会(APSPR)設立の後援、中国CDCにおける講演と協議、韓国CJD診断・剖検センターシンポジウムでの講演など広く情報発信と研究協力を行った(2011年度活動状況参照)。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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, McGlade A, Collins SJ, Shirabe S, Katamine S, Nishida N. Ultrasensitive human prion detection in cerebrospinal fluids using real-time quaking-induced conversion. *Nat Med* 17 : 175-178, 2011
- 2) Fujita K, Harada M, Sasaki M, Yuasa T, Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Shiga Y, Satoh K, Atarashi R, Shirabe S, Nagata K, Maeda T, Murayama S, Izumi Y, Kaji R, Yamada M, Mizusawa H. Multicentre, multiobserver study of diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery MRI for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease : a reliability and agreement study. *BMJ Open* (In Press).
- 3) Nagoshi K, Sadakane Y, Nakamura Y, Yamada M, Mizusawa H. Illness duration of prion diseases in Japan is longer than that in other countries. *J Epidemiol* 21 : 255-262, 2011
- 4) Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Nozaki I, Sakai K, Yamada M. Serum tau protein as a marker for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol* 258 : 1464-1468, 2011
- 5) Nozaki I, Sakai K, Kitamoto T, Yamada M. Prion protein gene M232R mutation as a cause of genetic prion disease (Reply to the Letter to the Editor : Beck et al. Prion protein gene M232R variation is probably uncommon polymorphism rather than a cause of inherited prion disease.) *Brain* (In Press).
- 6) Yoshikawa Y, Horiuchi M, Ishiguro N, Kadohira M, Kai S, Mizusawa H, Nagata C, Onodera T, Sata T, Tsutsui T, Yamada M, Yamamoto S. Alternative BSE risk assessment methodology of imported beef and beef offal to Japan. *J Vet Med Sci* (In Press).
- 7) 坂井健二, 山田正仁. プリオン病のサーベイランス. *最新医学* 66 : 1032-1038, 2011
- 8) 坂井健二, 山田正仁. プリオン病のサーベイランスと疫学. *Neuroinfection*. 16 : 50-56, 2011

- 9) 野崎一郎, 山田正仁. 認知症学(下): 致死性家族性不眠症. 日本臨牀 69: 438-441, 2011
- 10) 山田正仁. ヒトのプリオン病の実態: 獲得性プリオン病を中心に. 医学のあゆみ 236: 868-876, 2011
- 11) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病以外のアミロイドーシスは伝播するか?(2)脳アミロイドーシス. 山田正仁(編). アミロイドーシス—診療のすべて: ガイドライン完全解説. 医歯薬出版 205-211, 東京, 2011
- 12) 野崎一郎, 山田正仁. CASE 21. 書字障害を初発として,のちに記憶障害などが出現した症例. 小阪憲司(編)プライマリケア医の認知症診療入門セミナー, 新興医学出版社 196-206, 東京, 2011
- 13) 山田正仁. プリオン病. 日本感染症学会(編)感染症専門医テキスト. 第 I 部解説編. 南江堂 1146-1154, 東京, 2011
- 14) 山田正仁. ヒトのプリオン病の実態. 佐藤真澄, 堤 寛(編)知っておきたい動物の感染症(別冊: 医学のあゆみ). 医歯薬出版 147-155, 東京, 2011
- 15) 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* 178:1309-1315, 2011
- 16) Takeuchi A, Komiya M, Kitamoto T, Morita M. Deduction of the evaluation limit and termination timing of multi-round protein misfolding cyclic amplification from a titration curve. *Microbiol Immunol* 55(7): 502-9, 2011
- 17) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Nagaoka M, Ieda T, Kitamoto T, Yoshida M, Hashizume Y. An autopsied case of V180I Creutzfeldt-Jakob disease presenting with panencephalopathic-type pathology and a characteristic prion protein type. *Neuropathology* 31(5): 540-8, 2011.10
- 18) Yokoyama T, Takeuchi A, Yamamoto M, Kitamoto T, Ironside JW, Morita M. Heparin enhances the cell-protein misfolding cyclic amplification efficiency of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurosci Lett* 8: 498(2): 119-23, 2011.7
- 19) Nishimoto Y, Ito D, Suzuki S, Shimizu T, Kitamoto T, Suzuki N. Slow-progressive ataxia with a methionine-to-arginine point mutation in codon 232 in the prion protein gene (PRNP). *Clin Neurol Neurosurg* 113(8): 696-8, 2011.10
- 20) 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* 15: 301(1-2): 100-3, 2011.2
- 21) Takeda N, Yokota O, Terada S, Haraguchi T, Nobukuni K, Mizuki R, Honda H, Yoshida H, Kishimoto Y, Oshima E, Ishizu H, Satoh K, Kitamoto T, Ihara Y, Uchitomi Y. Creutzfeldt-Jakob disease with the M232R mutation in the prion protein gene in two cases showing different disease courses: A clinicopathological study. *J Neurol Sci* 312:108-116, 2012
- 22) Kimura E, Kobayashi S, Kanatani Y, Ishihara K, Mimori T, Takahashi R, Chiba T, Yoshihara H. Developing an Electronic Health Record for Intractable Diseases in Japan. *Stud Health Technol Inform* 169: 255-9, 2011
- 23) Kokubo Y, Morimoto S, Shindo A, Hirokawa Y, Shiraishi T, Saito Y, Murayama S, Kuzuhara S. Cardiac

- (1) (2) (3) I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy and lewy body pathology in a patient with amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of Kii. *Japan. Mov Disord* 26(12) : 2300-2301, 2011
- 24) Seki N, Takahashi Y, Tomiyama H, Rogaeva E, Murayama S, Mizuno Y, Hattori N, Marras C, Lang AE, George-Hyslop PS, Goto J, Tsuji S. Comprehensive mutational analysis of LRRK2 reveals variants supporting association with autosomal dominant Parkinson's disease. *J Hum Genet* 56(9) : 671-675, 2011
- 25) Takamura A, Kawarabayashi T, Yokoseki T, Shibata M, Morishima-Kawashima M, Saito Y, Murayama S, Ihara Y, Abe K, Shoji M, Michikawa M, Matsubara E. 2011. Dissociation of beta-amyloid from lipoprotein in cerebrospinal fluid from Alzheimer's disease accelerates beta-amyloid-42 assembly. *J Neurosci Res* 89(6) : 815-821, 2011
- 26) Murakami K, Murata N, Noda Y, Tahara S, Kaneko T, Kinoshita N, Hatsuta H, Murayama S, Barnham KJ, Irie K, Shirasawa T, Shimizu T. 2011. SOD1 deficiency drives amyloid beta oligomerization and memory loss in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Biol Chem* (in press)
- 27) Kakuda N, Shoji M, Arai H, Furukawa K, Ikeuchi T, Akazawa K, Takami M, Hatsuta H, Murayama S, Hashimoto Y, Miyajima M, Arai H, Nagashima Y, Yamaguchi H, Kuwano R, Nagaike K, Ihara Y and the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative : Altered γ -secretase activity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med* (in press)
- 28) Takahashi M, Ishikawa K, Sato N, Obayashi M, Niimi Y, Ishiguro T, Yamada M, Toyoshima M, Takahashi H, Kato T, Takao M, Murayama S, Mori O, Eishi Y, Mizusawa H : Reduced brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA expression and presence of BDNF-immunoreactive granules in the spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) cerebellum. *Neuropathology* (in press)
- 29) Takao M, Aoyama M, Ishikawa K, Sakiyama Y, Yomono H, Saito Y, Kurisaki H, Mihara B, Murayama S. Spinocerebellar ataxia type 2 is associated with Parkinsonism and Lewy body pathology. *BMJ Case Reports* 10 : 1136, 2011/ cr.01. 3685, 2011
- 30) Takao M, Murayama S, Yoshida Y, Mihara B. Superficial siderosis associated with abundant tau and α -synuclein accumulation. *BMJ Case Reports* 10 : 1136, 2011/ bcr.10. 4925, 2011
- 31) Atarashi R, Sano K, Satoh K, Nishida N. Real-time quaking-induced conversion : A highly sensitive assay for prion detection. *Prion* 5, 2011
- 32) Matsui Y, Satoh K, Miyazaki T, et al. High sensitivity of an ELISA kit for detection of the gamma-isoform of 14-3-3 proteins : usefulness in laboratory diagnosis of human prion disease. *BMC Neurol* 11 : 120, 2011
- 33) Satoh K, Nakaoke R, Nishiura Y, et al. Early detection of sporadic CJD by diffusion-weighted MRI before the

- onset of symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 82 : 942-943, 2011
- 34) Tsujino A, Kaibara M, Hayashi H, et al. A CLCN1 mutation in dominant myotonia congenita impairs the increment of chloride conductance during repetitive depolarization. *Neurosci Lett* 494 : 155-160, 2011
- 35) Koga T, Okada A, Kawashiri S, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor as a useful biomarker to predict the response to adalimumab in patients with rheumatoid arthritis in a Japanese population. *Clin Exp Rheumatol* 29 : 811-815, 2011
- 36) 森若文雄. プリオン病. 北海道における発症の状況について. 老年期認知症研究会誌 2012 (印刷中)
- 37) 吉山顕次, 武田雅俊. クロイツフェルト・ヤコブ病の分類・病期と診断. 老年精神医学雑誌 22 : 1447-1453, 2011
- 38) Sinsereekul N, Foophow T, Yamanouchi M, Koga Y, Takano K, Kanaya S. An alternative mature form of subtilisin homologue, Tk-SP, from *Thermococcus kodakaraensis* identified in the presence of Ca²⁺. *FEBS J.* 278(11) : 1901-11, 2011
- 39) 三條伸夫, 水澤英洋. J. プリオン病. シリーズ アクチュアル脳・神経疾患の臨床. 認知症. 神経心理学的アプローチ, 中山書店 2011 (印刷中)
- 40) 三條伸夫, 水澤英洋. 中年期の厳格なコントロールが高齢期での発症予防に. 特集 認知症診療新時代. 朝日 Medical 8 : 23-4, 2011
- 41) 三條伸夫, 水澤英洋. IV. 治療の実際 認知症 Q&A, 2011 中外医学社 2011 (印刷中)
- 42) 三條伸夫, 水澤英洋. その他の疾患 I. 診断・症候・鑑別診断 6) その他の疾患 プリオン病 認知症 Q&A, 2011 中外医学社 2011 (印刷中)
2. 学会発表
- 1) Sakai K, Nozaki I, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nakamura Y, 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. Asian Pacific prion Symposium 2011, Karuizawa, 2011.7.10-11
- 2) Yamada M, Sakai K, Nozaki I, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nakamura Y, Kitamoto T, 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, Mizusawa H. Prion disease in Japan. Asian Pacific Prion Symposium 2011, Karuizawa, 2011.7.10-11
- 3) Yamada M, Sanjo N, Murayama S, Takeda M, Kuzuhara S, Abe K, Noguchi-Shinohara M, Sakai K, Nozaki I, Mizusawa H, Hamaguchi T, Sadakane A, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Moriwaka F, Shiga Y, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Inuzuka T, Kuroda S, Murai H, Tateishi J, Takumi I, Shirabe S, Harada M. Human prion disease in Japan : Analysis of 1552 patients in a prospective 11-year surveillance. Alzheimer's Association International Conference 2011, Paris, 2011.7.16-21

- 4) 山田正仁, 中村好一, 北本哲之, 水澤英洋. プリオン病の最近の発症動向. 第 28 回日本医学会総会, 東京, 2011.4.8-10, (DVD 発表)
- 5) 小松潤史, 坂井健二, 岩佐和夫, 杉山 有, 山田正仁. プリオン蛋白遺伝子 V203I ホモ変異を認めた家族性 CJD の 1 例. 第 16 回日本神経感染症学会学術集会, 東京, 2011.11.4-5
- 6) 坂井健二, 野崎一朗, 濱口 毅, 篠原もえ子, 中村好一, 北本哲之, 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, 太組一朗, 調 漸, 立石 潤, 原田雅史, 山田正仁. CJD サーベイランスにおけるプリオン病発症と加齢の関連についての検討. 第 52 回日本神経学会学術大会, 名古屋, 2011.5.18-20
- 7) 佐村木美晴, 坂井健二, 篠原もえ子, 森永章義, 山田正仁. パーキンソニズムで発症した CJD 疑いの 1 例. 第 13 回北陸神経疾患研究会, 金沢, 2011.3.19
- 8) Murayama S, Saito Y, Takao M, Hatsuta H, Shimizu J, Kihira T, Kokubo Y, Akiyama H, Suzuki, Hasegawa M. Japanese Consortium for Research in motor Neuron Disease and Frontotemporal Dementia. 87th Annual Meeting of the American Association of Neuropathologists. Seattle, Washington, 2011.6.23-26 (J Neuropathol Exp Neurol 70 Suppl 6 : 518, 2011.6)
- 9) Morimoto S, Hatsuta H, Kanemaru K, Murayama S, Saito Y, Takao M, Funabe S. CSF biomarker is useful for differential diagnosis of Alzheimer disease (AD) and dementia with Lewy bodies (DLB) – autopsy- confirmed study. Alzheimer's Association Internatinal Confernce 11th, Paris, 2011.7.16-21
- 10) Murayama S, Hatsuta H, Saito Y, Takao M, Funabe S, Sugiyama M, Ito S, Nogami A. Brain Bank for Aging Research (BBAR) – the core of Japanese Brain Bank Network for Neuroscience Research (JBBNNR). Alzheimer's Association Internatinal Confernce 11th, Paris, 2011.7.16-21
- 11) 佐藤克也, 新 竜一郎, 西田教行, 日本におけるプリオン病の髄液中のバイオマーカーの検討. 第 52 回日本神経学会総会, 名古屋, 2011.5.18-20
- 12) Satoh K, Atarashi R, Nishida N. Analysis of biochemical markers and the method of the detection of abnormal prion protein (RT-QUIC method) in cerebrospinal fluid in human prion disease. 15th EFNS Congress, ブタペスト, 2011.9.10-13
- 13) 原田雅史, 森田奈緒美, 音見暢一, 大塚秀樹, 久保 均. 藤田浩司, 梶 龍兒, 山田正仁, 三條伸夫, 水澤英洋. CJD サーベイランス症例における DWI 及び FLAIR 画像の診断有用性の多施設読影実験による検討. 日本磁気共鳴医学会, 北九州, 2011.9
- 14) 坂井健二, 中村好一, 北本哲之, 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プリオン病発症と加齢の関連についての検討. 第 52 回日本神経学会, 愛知県名古屋市, 2011.5.18-20
- 15) Kishida H, Koyano S, Uematsu E, Kugimoto C, Nakano T, Ko S, Suzuki Y, Shizukuishi K, Kuroiwa Y. FDG-PET study before the onset of dementia in the case of sporadic Creutzfeldt-Jakob

- disease. Asian Pacific Prion Symposium 2011, Karuizawa, 2011.7.10-11
- 16) 岸田日帯, 児矢野繁, 黒岩義之. V180I 変異遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病患者での FDG-PET の検討. 52 回日本神経学会学術集会, 名古屋, 2011.5.18-20
- 17) 岸田日帯, 雫石一也, 児矢野繁, 鈴木ゆめ, 島村めぐみ, 黒岩義之. 発症前の脳 FDG-PET 検査を施行しえた孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病. 第 16 回日本神経感染症学会学術集会, 東京, 2011.11.4-5
- 18) 岸田日帯, 黒岩義之: プリオン病の感染性と滅菌・消毒法. 第 100 回日本病理学会シンポジウム, 横浜, 2011.4.29
- 19) 村井弘之. クロイツフェルト・ヤコブ病の臨床研究. 食と医療の安全に関わる市民講座, 福岡, 2011.10.23
- 20) Koga Y, Otaguro H, Aranishi M, Yuzaki K, Tanaka S, Sakudo A, Takano K, Kanaya S. Enzymatic degradation of

PrP^{Sc} by a hyperthermostable protease. APPS2011, Karuizawa, 2011.7.11

- 21) 古賀雄一, 田中俊一, 作道章一, 高野和文, 金谷茂則. 異常プリオン蛋白質 (PrP^{Sc}) の超好熱菌由来プロテアーゼによる分解. 第 38 回日本防菌防黴学会. 大阪, 2011.8.30
- 22) 日詰正樹, 関口輝彦, 三條伸夫, 水澤英洋. 長期間にわたって緩徐進行性の認知機能障害のみを呈する孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) の 1 例. 第 16 回日本感染症学会学術集会. 東京, 2011.11.5

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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の概要

サーベイランス委員会

サーベイランスの充実・発展
 データ管理
 疫学研究、臨床研究の推進
 臨床調査個人票の活用
 感染症ルートの充実
 診断法の改善
 遺伝子検査の向上
 髄液検査の向上・開発 (バイオマーカー開発, QUIC法など異常プリオン蛋白の検出)
 画像検査の向上・開発 (MRI, SPECT, PET, EEG, MRS, アミロイド画像)
 新しい診断法の開発
 ガイドライン作成・更新・普及

インシデント委員会

二次感染の防止
 危険事例の調査、評価
 リスク保有可能性者のフォロー
 データの管理
 対策の立案、提言

 感染予防法、消毒・滅菌法の開発

 ガイドライン作成・更新・普及

 患者、家族、国民への支援、啓発
 カウンセリング
 相談、啓発
 他省庁、患者会との協力

プリオン病の実態の解明と感染による発症の
 予防、それらによるプリオン病の克服

分担研究報告

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

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
研究分担者：山田 正仁 金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学)
研究代表者：水澤 英洋 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科学)

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。2011 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 1691 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 CJD1297 例(77%)、変異性 CJD1 例、硬膜移植歴を有する CJD79 例(5%)、家族性 CJD239 例(14%)、分類未決定の CJD6 例、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病 65 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 142 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 151 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、変異型 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 2011 年 8 月までに得られた情報 3141 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 1691 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 142 例の dCJD 患者についても検討を行った。

(倫理面への配慮)

対象者の個人情報(生年月日、性別、氏名(イニシアルのみ)、住所(都道府県のみ)のみ)を収集しており、個人を特定できる情報の収集は行っていない。

C. 研究結果

表 1 に登録患者の性・発病年の分布を示す。発病年は、登録例全員では 2009 年が 182 例で最も多く、次いで 2008 年(162 例)、2006 年(159 例)となっている。2000 年以降はいまだに人口動態統計によるクロイツフェルト・ヤコブ病の死亡数(2000 年:113 人、2001 年:123 人、2002 年:134 人、2003 年:142 人、2004 年 165 人、2005 年:155 人、2006 年:173 人、2007 年:167 人、2008 年:203 人、2009 年 166 人)との乖離があるため、今後登録患者数が増える可能性はある。表 2 に人口あたりの患者数を性・年齢別に示す。男女とも 70 歳代で人口あたりの患者数が最も多かった。40-70 歳代で女の人口あたりの患者数が男に比べて多い傾向が観察された。なおこの数値は報告患者数を人口で除したものであり、年間の罹患率とは異なる。

表 3 に発病時の年齢分布を病態別に示す。登録症例 1691 例のうち孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病(以下、「sCJD」という。)が 1297 例(77%)、感染性クロイツフェルト・

ヤコブ病は 1 例の変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)を除いてすべて硬膜移植歴を有し(以下、「dCJD」という。)79 例(5%)である。遺伝性プリオン病のうち家族性クロイツフェルト・ヤコブ病(以下、「fCJD」という。)が 239 例(14%、このうち 233 例はプリオン蛋白遺伝子の変異が確認されている。6 例はプリオン蛋白遺伝子は未検索であるがクロイツフェルト・ヤコブ病の家族歴を有する症例である)、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病(以下、「GSS」という。)が 65 例(4%)、致死性家族性不眠症(以下、「FFI」という。)が 4 例であった。また CJD は確定しているもののプリオン蛋白遺伝子検索中や硬膜移植歴の確認中の者が合計 6 例存在する。全患者で見ると 70 歳代の患者が最も多く、発病時の平均年齢は 67.5 歳であった。dCJD 及び GSS は発病時年齢の平均が 50 歳代で、低い傾向が見られた。

プリオン病の病態別に主要症状・所見の出現頻度を表 4 に、発病から症状出現までの期間を表 5 に示す。

プリオン蛋白遺伝子検索は 1227 例で実施されており、このうち 18 例を除く 1209 例で結果が判明していた。1209 例のうちプリオン蛋白遺伝子の変異を認めたのは 303 例で、主な変異はコドン 102 が 57 例、同 105 が 5 例、同 178 が 5 例(fCJD が 1 例、FFI が 4 例)、同 180 が 136 例、同 200 が 44 例、同 203 が 2 例、同 208 が 1 例、同 232 が 45 例、180+232 が 2 例、insertion が 3 例であった。なお、既に死亡した本人のプリオン蛋白遺伝子の検索は行われていないが、家族で異常が認められているために診断がついた症例などもあり、ここの結果と表 3 は必ずしも一致していない。また、sCJD とされている症例の中にはプリオン蛋白遺伝子検索が行われていない者もいる。

追跡調査を含めて既に 1287 人の死亡が確認されている。プリオン病の病態別に発病から死亡までの期間の分布を表 6 に示す。sCJD

は全期間の平均が 1 年強(16.1 か月)だが dCJD と fCJD ではやや長い傾向が観察された。GSS は長期にわたる経過を示す者の割合が高かった。

診断は表 7 に示すとおりである。また病態別剖検率は表 8 に示すとおりである。剖検率は全体では 18%であるが、dCJD や fCJD では剖検率がやや高い傾向が観察された。なお、剖検されているが、まだその結果が判明していない者に対しては情報収集を続けており、今後診断の確実度が上がることが期待される。

これまでに本サーベイランスで登録された硬膜移植歴を有する CJD 症例(dCJD)は表 3 に示すように合計 79 名である。この他に既にサーベイランスで登録されていてその後の調査により硬膜移植歴が判明した者、過去に全国調査や類縁疾患調査で報告され、その後硬膜移植歴が判明した者を含め、合計 142 例が登録されている。今回新たに 1 例確認された。1984 年にくも膜下出血が原因で硬膜移植を受け、2010 年に発病した症例である(潜伏期間=25 年)。硬膜移植を受ける原因となった病態の分布は表 9 に示す通りで、脳腫瘍が半分近くを占めていた。表 10 に示すように多くの患者が硬膜処理方法変更以前に移植を受けた者なので、移植から CJD 発病までの期間は長期化する傾向にあり、現在の平均は 151 か月(標準偏差: 70 か月)である。患者の発病年の分布を図 1 に、移植から発病までの期間の分布を図 2 に示す。なお、硬膜の処理方法変更後に移植を受けた患者については、旧処理法の硬膜が使用されたことが判明している 1993 年の移植例(1 例)を除き、処理方法変更以前の硬膜使用なのか変更後の硬膜使用なのかは判明していない。この他に硬膜移植の可能性のある症例が 11 例あり、現在情報収集中である。

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 1 規定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推察される。

E. 結 論

サーベイランスのデータを元に、わが国におけるプリオン病の疫学像の一端を明らかにした。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表(2011/4/1~2012/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) Nagoshi K, Sadakane A, Nakamura Y, Yamada M, Mizusawa H. Duration of prion disease is longer in Japan than in other countries. *J Epidemiol* 21(4) : 255-262, 2011

2. 学会発表

なし