

イトメトリーにより解析を行った。

### 3. 分化能の解析

細胞の培養液を分化誘導培地に交換し、4日ごとに新しい分化誘導培地に交換した。分化誘導は5%酸素条件下で行った。アリザリンレッド染色、オイルレッド染色により骨組織、脂肪組織への分化を解析した。

### 4. MSCs 移植による治療効果の検討

mMSCs を Chandler 株感染マウスの臨床期初期(感染 120 日後) に脳内移植し、生存期間を非移植群と比較した。

#### (倫理面への配慮)

マウスを用いた実験は、北海道大学動物実験委員会で承認された実験計画書に基づいて実施した(承認番号 09-104, 09-105)。

## C. 研究結果

### 1. mMSCsの表面抗原の解析 (図1)

Sca1、CD73、CD105、CD90.2、CD29、CD44、CD106について、BM-mMSCsではCD29以外のすべてのマーカーの発現が確認されたが、CD73、CD105、CD90.2 については、陽性を示した細胞はごく少数であった。CD44、CD106は二峰性を示した。CB-MSCsではすべてのマーカーの発現が確認されたが、CD29の発現は弱く、CD73、CD105、90.2、CD106は二峰性を示した。AT-mMSCsでも同様にすべてのマーカーの発現が確認されたが、CD29とCD73の発現は弱く、CD105は二峰性を示した。mMSCsで陰性であることが報告されているCD11b、CD34、CD45、CD117、CD86は、BM-、CB-およびAT-mMSCsすべてで陰性であるか、わずかに陽性を示す細胞が存在する程度であった。

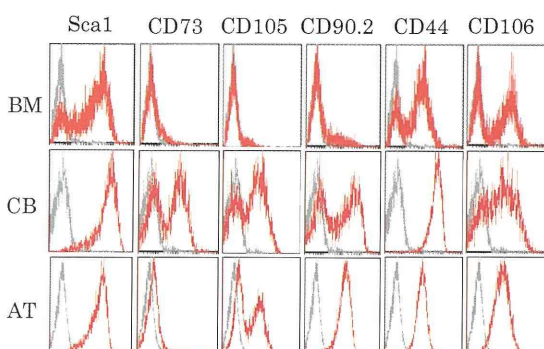


図 1. MSCs の表面抗原の解析

### 2. mMSCs の分化能の解析 (図 2)

BM-mMSCs では、脂肪細胞への分化誘導 10 日以内に脂肪滴を含む脂肪細胞が確認され、14 日目には大部分の細胞で脂肪細胞への分化が認められた。骨芽細胞への分化誘導 7 日目から細胞周囲へのカルシウム沈着が始まり、14 日目、28 日目にカルシウム沈着が顕著になった。

CB-MSCs では、脂肪細胞への分化誘導 14 日目に脂肪細胞への分化が認められた。骨芽細胞への分化は、分化誘導 14 日目では認められず、28 日目に確認できた。

AT-MSCs では、10 日目に細胞内に脂肪滴が認められ、14 日目に顕著となった。骨芽細胞への分化は、分化誘導 14 日目、28 日目では認められなかった。

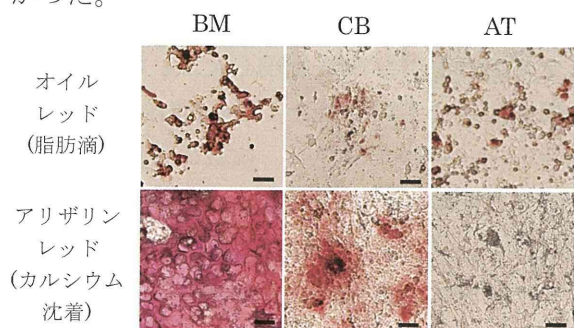


図 2. MSCs の分化能の解析

### 3. mMSCs 移植によるプリオン感染マウスの延命効果の検討

非移植群 (n=8) の生存期間は 152.3±6.2 (平均±標準偏差)日、BM-mMSCs 移植群 (n=9) では 161.8±9.9 日であり、生存期間が有意に延長した (p<0.05, Logrank 検定)。AT-mMSCs 移植群 (n=4) の生存期間は 154.3±6.4 日であり、非移植群と比較して有意な差は認められなかった。

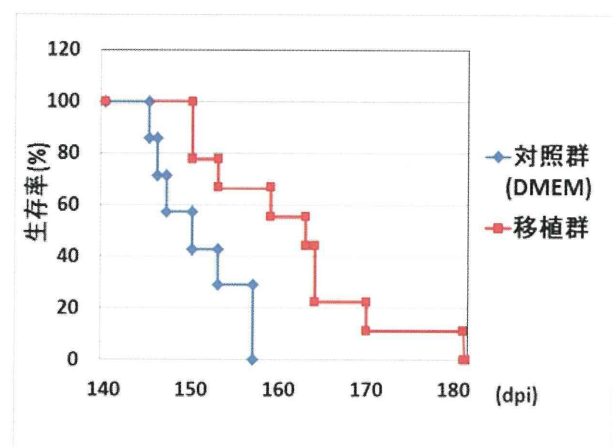


図 3. BM-MSCs 移植群の生存曲線

#### D. 考察

BM-MSCs の表面抗原解析の結果を見ると、mMSCs で陽性であることが報告されているマーカーのうち、CD73、CD105、CD90.2 は大部分の細胞が陰性を示した。AT-mMSCs は CD73 の発現が弱く、CD105 は半数以上の細胞が陰性を示すが、CB-mMSCs は約半数の細胞がこれらの抗原に陽性であり、表面抗原の特徴は CB 由来細胞が最も MSCs に近いといえる。しかし表面抗原は動物種や由来組織により発現が異なることが報告されていることから (Kern et al., 2006; Martinez-Lorenzo et al., 2009)、表面抗原のプロファイルだけで MSCs の機能を評価することはできない。また、BM-mMSCs に関しては、BM に含まれる MSCs が少ないことから、実験に用いる細胞数を得るために、一ヶ月以上の培養期間を必要とした。継代数が MSCs の分化能やサイトカイン産生に影響を与えることが報告されていることから (Vacanti et al., 2005)、BM-mMSCs で培養期間が表面抗原の発現に影響している可能性もある。分化誘導実験の結果をみると、骨芽細胞および脂肪細胞への分化能は BM-MSCs が最も優れているものと考えられる。

BM-mMSCs の脳内移植により、プリオン感染マウスの生存期間は有意に延長したが、その効果は顕著ではなかった。また、AT-mMSCs の移植では効果は認められなかった。hMSCs では CD73 と CD105 の発現が必要条件の一つとされているが、今回分離した mMSCs におけるこれらの抗原の発現は二峰性であるか、ごく少数の細胞が陽性を示した。このことから今回の mMSCs には複数の細胞集団が存在し、治療効果が希釈されている可能性も考えられた。今後は CD73 や CD105 によるポジティブセレクションを行い、均一な細胞集団を得ることで治療効果が上がるかを検討していく。

BM-mMSCs の脳内移植により生存期間が延長したメカニズムは今後の検討課題である。hMSCs をプリオン感染マウスの脳内に、または末梢から移植すると hMSCs は病変部に走化し、Brain derived neurotrophic factor (BDNF)、Nerve Growth Factor (NGF)、Neurotrophin-3 (NT3) などの神経栄養因子を産生した (Song et al., 2009)。また、ごく

一部の hMSCs は神経細胞、アストロサイト、オリゴデンドロサイトに分化した。これらの現象が延命効果にどの程度影響を与えているかは不明であるが、Neuronal stem cell の移植によるアルツハイマー病モデルマウスの認知障害の緩和には BDNF が関与することが報告されている (Blurton-Jones et al., 2009)。今後は移植した mMSC での神経栄養因子の発現、mMSCs の神経細胞やグリア細胞への分化を解析し、MSCs 移植による治療効果のメカニズムを明らかにしていく。

#### E. 結論

マウスの骨髄、緻密骨、脂肪組織より分離した MSCs は、表面抗原の発現や多分化能に多様性が認められた。骨髄より分離した MSCs をプリオン感染マウスの脳内に移植することにより、わずかであるが、有意に生存期間が延長した。今回分離した MSCs には複数の細胞集団が含まれており、このことが治療効果に影響を与えている可能性が考えられたため、今後は表面抗原により均一な細胞集団を選別し、最も治療効果の高い細胞集団を選定していく。

#### [参考文献]

- 1) Blurton-Jones M, Kitazawa M, Martinez-Coria H, Castello NA, Muller FJ, Loring JF, Yamasaki TR, Poon WW, Green KN, LaFerla FM. Neural stem cells improve cognition via BDNF in a transgenic model of Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 106:13594-13599, 2009.
- 2) Kern S, Eichler H, Stoeve J, Kluter H, Bieback K. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. *Stem Cells* 24:1294-1301, 2006.
- 3) Martinez-Lorenzo MJ, Royo-Canas M, Alegre-Aguaron E, Desportes P, Castiella T, Garcia-Alvarez F, Larrad L. Phenotype and Chondrogenic differentiation of mesenchymal cells from adipose tissue of different species. *J Orthop Res* 27:1499-1507, 2009.
- 4) Song CH, Honmou O, Ohsawa N, Nakamura K, Hamada H, Furuoka H, Hasebe R, Horiuchi M. Effect

of transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on mice infected with prions. *J Virol* 83:5918-5927, 2009.

5) Vacanti V, Kong E, Suzuki G, Sato K, Canty JM, Lee T. Phenotypic changes of adult porcine mesenchymal stem cells induced by prolonged passing in culture. *J Cell Physiol* 205:194-201, 2005.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Hasebe R, Raymond GJ, Horiuchi M, Caughey B. Reaction of complement factors varies with prion strains in vitro and in vivo. *Virology* 423:205-213, 2012.

2) Yamasaki T, Suzuki A, Shimizu T, Watarai M, Hasebe R, Horiuchi M. Characterization of intracellular localization of PrP<sup>Sc</sup> in prion-infected cells using monoclonal antibody that recognizes the region consisting of amino acids 119-127 of mouse PrP. *J Gen Virol*, in press.

### 2. 学会発表

1) Hasebe R, Sakai K, Song CH, Horiuchi M. Involvement of CD14 in the early neuropathogenesis of prion disease. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress, Sapporo, September 15, 2011.

2) Sassa Y, Yamasaki T, Hasebe R, Horiuchi M. Characterization of prion infection in differentiated mouse neurospheres. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress, Sapporo, September 15, 2011.

3) Sassa Y, Yamasaki T, Hasebe R, Horiuchi M. Differentiated mouse neurospheres for analysis of neurodegeneration caused by prion infection. Asian Pacific Prion Symposium 2011, Karuizawa, July 10-11, 2011.

4) Nakamitsu S, Sassa Y, Yamasaki T, Hasebe R, Horiuchi M. Involvement of the endosomal Cl-/H+ antiporter Clc-5 in the formation of PrP-res in prion-infected Neuro2a mouse neuroblastoma cells. Asian Pacific Prion Symposium 2011, Karuizawa, July 10-11, 2011.

5) Takahashi Y, Song CH, Yamasaki T, Hasebe R, Horiuchi M. Immunohistochemical analysis of PrP<sup>Sc</sup> accumulation and activation of astrocytes and microglia in early stage of prion-infection. Asian Pacific Prion Symposium 2011, Karuizawa, July 10-11, 2011.

6) Hasebe R, Sakai K, Song CH, Horiuchi M. Involvement of CD14 in the early neuropathogenesis of prion disease. PRION 2011, Montreal, May 17-19, 2011.

7) Sassa Y, Yamasaki T, Hasebe R, Horiuchi M. Characterization of prion infection in differentiated mouse neurospheres. PRION 2011, Montreal, May 17-19, 2011.

## 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

なし

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 分担研究報告書

## プリオン病発症およびプリオン蛋白質機能発現メカニズムの解析

研究分担者：作道章一 琉球大学医学部保健学科生体代謝学

研究協力者：小野寺節 東京大学大学院農学生命科学研究科食の安全センター

**研究要旨** 本研究では、(I)マウスへのプリオン感染時の酸化ストレスマーカー変化と(II)NADPH oxidase (NOX)や Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS)の発現変化について解析を行った。最近の研究報告では、プリオン感染時の脳内では異常型 PrP(PrP<sup>Sc</sup>)の増加と正常型 PrP(PrP<sup>C</sup>)の減少が生じていることが示されつつあり、これにより脳内の酸化ストレス動態が変化することが考えられることから、マウスへのプリオン感染時の脳内酸化ストレス動態の解析を行った。その結果、8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)などの DNA 酸化損傷マーカー、尿中イソプラタンなどの脂質酸化損傷マーカーがプリオン感染により増加していることが明らかとなった。さらに、superoxide anion (O<sub>2</sub><sup>·-</sup>)を産生する NOX-2 や NO を産生する iNOS の発現がプリオン感染マウス脳において上昇していることが分かった。以上の結果から、プリオン感染時には脳内で DNA や脂質の酸化ストレス損傷と NOX-2 や iNOS の発現誘導が起っていることが示唆された。

### A. 研究目的

これまでに我々は PrP 遺伝子欠損マウス由来不死化神経細胞株(HpL)を樹立し、PrP 遺伝子発現と抗酸化ストレス活性が相関することを示してきた<sup>1</sup>。さらに、プリオン感染時の脳内では PrP<sup>Sc</sup>の増加と PrP<sup>C</sup>の減少が生じていることが示されつつあり、PrP<sup>C</sup>欠乏による抗酸化能低下と PrP<sup>Sc</sup>蓄積による酸化ストレス増大が起きている可能性が考えられた。そこで、本研究では、プリオン感染マウス脳内の酸化ストレス動態および酸化ストレス発生因子の解析から、プリオン病発症メカニズムにおける酸化ストレス代謝の関与について検討を行った。

### B. 研究方法

Chandler および Obihiro プリオン脳内接種マウス脳について、Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)による 8-OHdG の解析と、ウエスタンブロッティングによる iNOS とニトロチロシンの解析、および reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR)による NOX の発現解析を行っ

た。また、継時的に採取した尿について尿中イソプラタン量の測定を ELISA により行った。

### (倫理面への配慮)

琉球大学医学部病原体等安全管理委員会、動物実験委員会の規定に従い行った。

### C. 研究結果

プリオン接種後初期の 40 日頃から、脳内の 8-OHdG 量が増加していることが分かった(図 1)。また、尿中イソプラタン量も接種後 20 日から徐々に増加していた(図 2)。NOX 関連遺伝子群の中では、NOX-2 発現がプリオン感染により誘導され、非感染マウスに比べて発症マウスにおいて高い発現が見られた(図 3)。また、接種後 40 日より、ニトロチロシンの増加が観察された(図 4)。iNOS の発現誘導は発症したマウス(図 4, 図中 term)に観察された。

### D. 考察

プリオン感染脳において DNA 損傷マーカーの

8-OHdG と尿中において脂質過酸化のマーカーである尿中インプラタンの増加が早期に観察されたことから、酸化ストレス損傷がプリオン病の発症に役割を果たしていることが考えられた。また、プリオン感染マウス脳において、NOX-2 や iNOS の発現が増加していたが、発症時期において強く見られたため、プリオン病発症の原因であるか、それとも発症の結果としてこのような発現誘導が起きたのかについて、今後の検討が必要である。

## E. 結論

プリオン感染時には酸化ストレス動態に変化がおこり、発症時には脳内において酸化的損傷が生じていることが示唆された。

## [参考文献]

1) Kuwahara C, Takeuchi AM, Nishimura T, Haraguchi K, Kubosaki A, Matsumoto Y, Saeki K, Matsumoto Y, Yokoyama T, Itohara S, Onodera T. Prions prevent neuronal cell-line death. *Nature* 400:225-226, 1999.

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Uraki R, Sakudo A, Ano Y, Kono J, Yukawa M, Zanusso G, Toniolo A, Onodera T. Penetration of infectious prion protein in the intestine during the lactation period. *Mini-Rev Org Chem* 9:27-30, 2012.  
 2) Uraki R, Sakudo A, Michibata K, Ano Y, Kono J, Yukawa M, Onodera T. Blocking of FcR suppresses the intestinal invasion of scrapie agents. *PLoS One* 6:e17928, 2011.

3) Sakudo A, Ano Y, Onodera T, Nitta K, Shintani H, Ikuta K, Tanaka Y. Fundamentals of prions and their inactivation. *Int J Mol Med* 27:483-489, 2011.

4) Sakudo A, Onodera T. Tissue- and cell type-specific modification of prion protein (PrP)-like protein Doppel, which affects PrP endoproteolysis. *Biochem Biophys Res Commun* 404:523-527, 2011.

5) 作道章一, 田中康春. プリオン蛋白質 (PrP) と PrP ファミリー蛋白質. *防菌防黴* 39:77-81, 2011.

## 2. 学会発表

1) Sakudo A, Uraki R, Onodera T. Establishment of prion protein gene-deficient macrophage-like cell lines. Asian Pacific Prion Symposium 2011, Karuizawa, July 10-11, 2011.

2) 作道章一, 浦木隆太, 田中康春, 小野寺節. プリオン蛋白質遺伝子欠損細胞株を用いた正常型プリオン蛋白質の機能解析: マクロファージ様細胞の作製と性状解析. 第 95 回琉球大学保健科学研究会, 沖縄, 4.8, 2011.

## 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

なし

図 1

プリオン感染マウス脳のDNA損傷(8-OHdG)

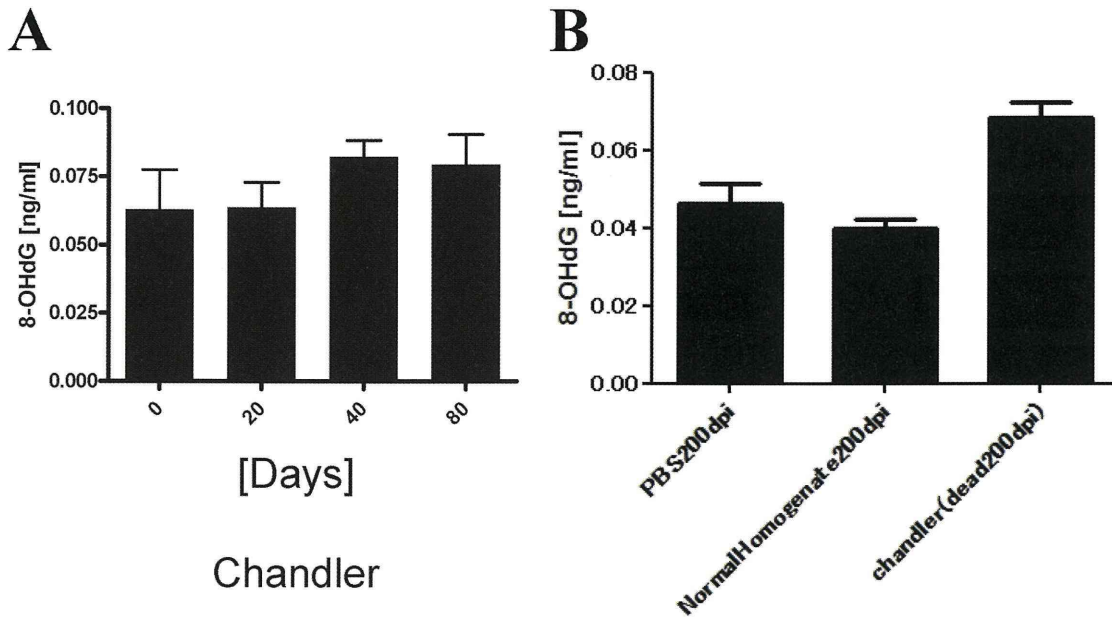


図 2

プリオン感染による尿中イソプラタンの増加

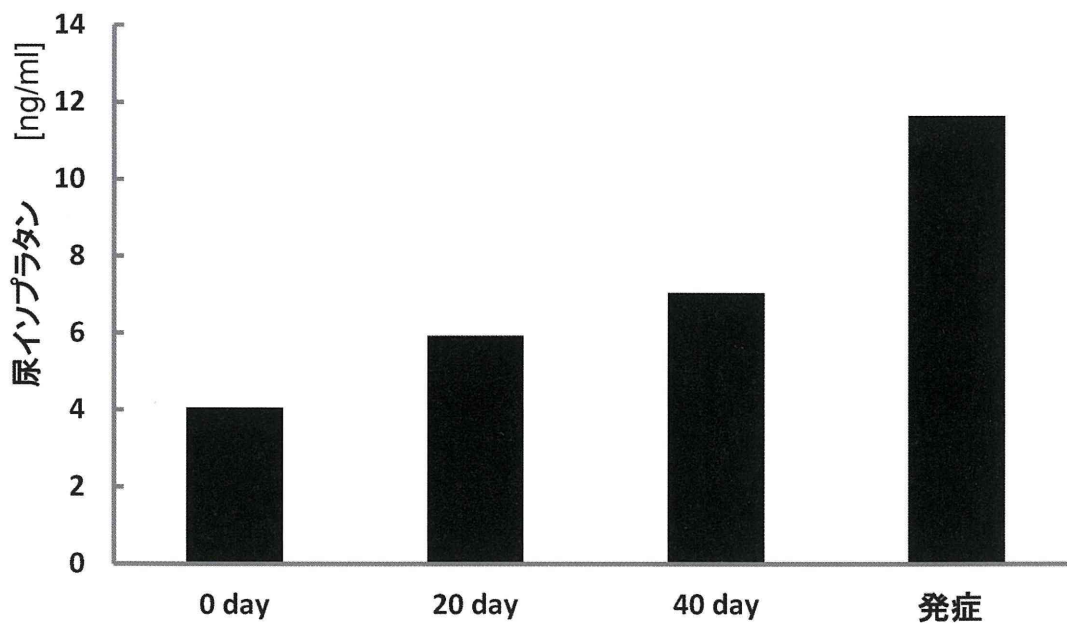


図 3

プリオン感染によるNOX2の発現上昇

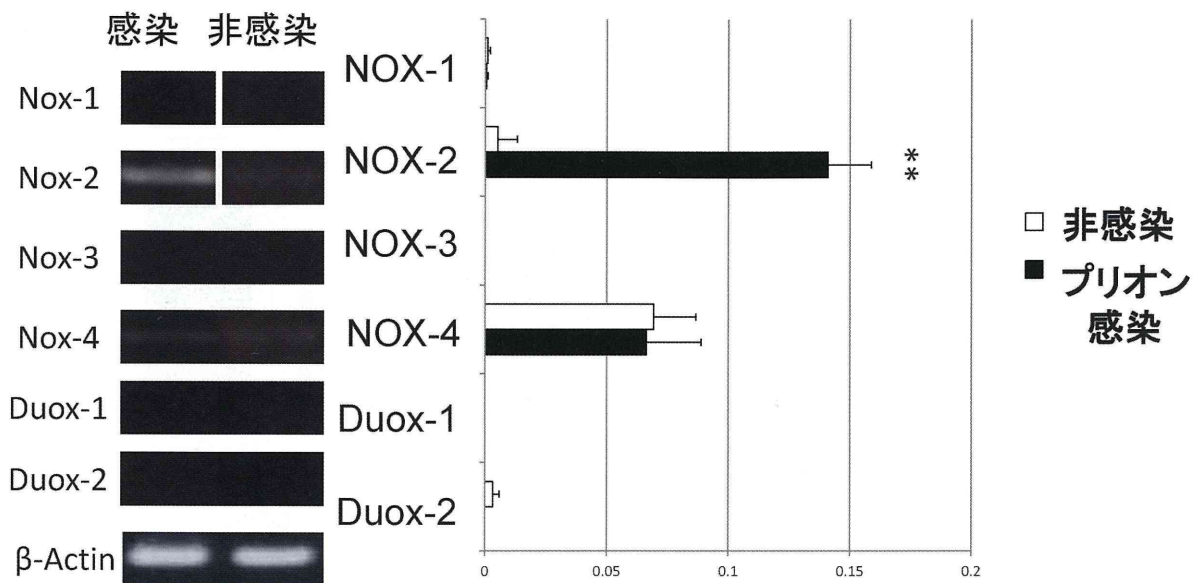
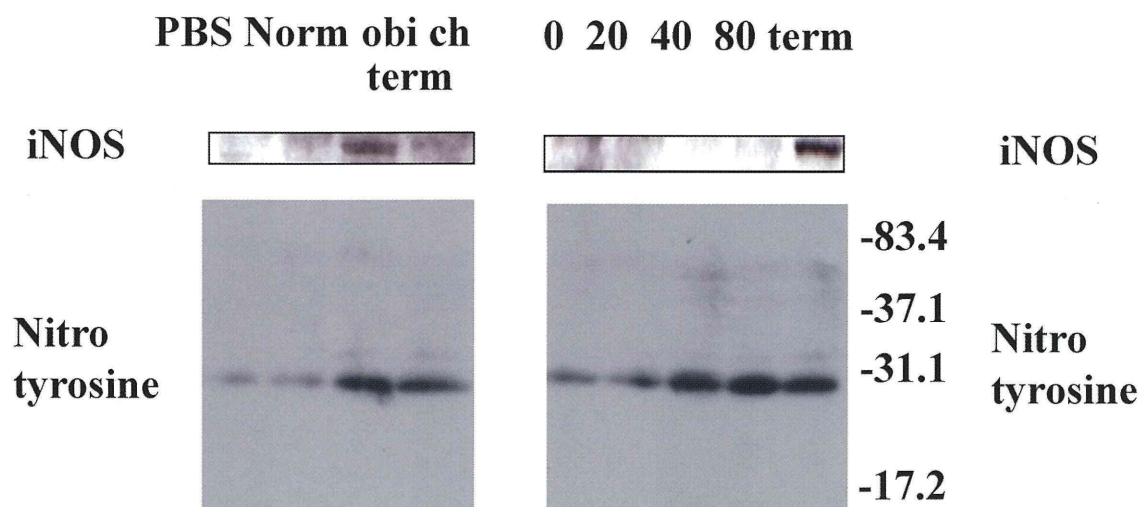


図 4

プリオン感染マウス脳におけるiNOS発現上昇



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 分担研究報告書

## 亜急性硬化性全脳炎サーベイランスの実施計画

研究分担者：岡 明 杏林大学医学部小児科  
 研究分担者：大塚頌子 岡山大学大学院発達神経病態学  
 研究分担者：鈴木保宏 大阪府立母子保健総合医療センター

**研究要旨** 我が国の亜急性硬化性全脳炎（SSPE）の実態については、2007 年に行われたサーベイランス 2007 以降の状況が不明である。2012 年に SSPE 患者の実態についてのサーベイランス調査を行う予定であり、一時調査および二次調査の方法と内容について検討を行った。また、協力医療機関の負担を減らすために調査票を特定疾患の調査票を採用するとともに、患者さんの会に依頼して協力を呼びかけるなどの方法で、回答率を上げることとした。

### A. 研究目的

我が国は先進国の中で唯一の麻疹流行国であり、その神経後遺症である SSPE も依然として発症が認められている。SSPE の実態については、1990 年から 2007 年までこれまで 3 回の全国調査が行われ、我が国では 100～200 名程度の患者がいると推定されている。

SSPE の実態調査としては、1990 年に二瓶健次等はイノシプレックス-SSPE 研究会の症例データをもとに、151 名（男 66 名、女 59 名）について報告している。内容としては、麻疹罹患歴、発症年齢、病期、麻疹抗体価等が調査されている。

その後の SSPE の実態調査としては、中村好一、飯沼一宇等（脳と発達 35:316,2003）による報告があり、特定疾患治療研究事業の臨床個人調査票を用いて調査されている。患者数は 125 名（男 66 名、女 59 名）であり、麻疹罹患歴、発症年齢、症状、麻疹抗体価、治療等が報告されている。

本研究班では、2007 年にサーベイランス 2007 を行っている（飯沼一宇・細矢光亮等、平成 21 年度プリオン病および遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班報告書）。方法としては、イノシプラノベクス処方医療機関に研究班調査票を送付を行い、協力許諾が得られた 118 名（男 65 名、女 53 名）について、麻疹罹患年齢、発症までの期間、病期および臨床経過、抗体価変動、治

療内容、療養状況について調査結果が得られている。

調査時点での患者さんの年齢は 4～39 歳（平均 21 歳 8 か月）で成人が多かった。

発症年齢については、1 歳 6 か月～22 歳 11 か月（平均 10 歳 0 か月）であり、その後の経過は進行性 52 例、悪化後停止 47 例、改善 1 例、改善後悪化 7 例・悪化後改善 10 例であった。診断時および調査時の病期診断（Jabbour 分類）は下記の通りであった。

Jabbour 分類	診断時	調査時
I	39	6
II	56	13
III	10	20
IV	4	62

15 名の患者さんの死亡が把握され、死亡年齢は 12 歳～35 歳（平均 19 歳）で罹病期間 2 年～21 年（平均 9 年間）であった。

こうした結果は、2007 年の時点でも本疾患の経過予後が厳しい実態であることを示しており、現在進められているリハビリ治療など、より有効な治療法の必要性を示すものであった。

現在、我が国では SSPE については届け出制などのサーベイランス体制が存在しない。また、小



児慢性特定疾患事業や特定疾患治療事業などの制度についても、カバーされている年齢によって制度の利用率が異なり、しかもその割合がどの程度であるかも不明である。さらに、その調査票の記載内容などは、実施主体である地方公共団体のレベルにとどまっている場合も多く、全国的なデータを得られる環境にない。

このため、2007年以降の本症の実態は不明であり、厚生労働行政などに役立つ基礎資料もなく、またリハビリ治療の対象となる患者がどの程度発生しているのかについても不明である。

医学的および医療政策の基礎となる資料を得ることを目的に、本研究班では現在のSSPEの実態調査を2012年に計画しており、本年度はその準備を行った。

**B. 研究方法**

過去の調査内容を含め検討し、回答率を得るためにも調査内容の整理を行い、調査票を作成した。前回のサーベイランス時にある程度詳細な情報を報告していただいたケースについては、簡便なその後の変化についての記載のみを求めるとし、また、各サーベイランス委員を介して直接医療機関に二次調査への協力を依頼するなどして協力数を確保する。

**(倫理面への配慮)**

本調査については杏林大学倫理委員会に申請し平成23年11月28日承認済み。

**C. 研究結果**

今回のサーベイランス調査の対象、方法を確定した。

【調査対象】全国の主要な小児科・小児神経科(約500施設)および神経内科の医療機関(約700施設)および前回患者が診療を受けていた医療機関

【一次調査】現在受診しているSSPE患者数、新規発症SSPE患者数、二次調査への協力が可能な人数などをハガキにて調査する。これについては、特に新規発症例数の把握を確実にを行うこととして、患者の総数を把握することを目標にする。(平成24年1月から6月)

図1 一次調査票

【二次調査】一次調査結果に基づいて協力が得られる医療機関には説明文、同意書とともに下記の内容の調査票を送付して調査を行う。(平成24年7月から平成26年3月)

図2 二次調査票

ク	(1) 鼻腔閉塞 1. あり (昭和・平成 年 月 から) 2. なし (2) 気管支炎 1. あり (昭和・平成 年 月 から) 2. なし (3) 気管支腫瘍 1. あり (昭和・平成 年 月 から) 2. なし (4) 人工呼吸器 1. あり (昭和・平成 年 月 から) 2. なし
現在の療養場所	1. 在宅 2. 病院 3. 養護施設 4. その他 ( )
病期分類 (標準)	1. I 期 2. II 期 3. III 期 4. IV 期 5. V 期
合併疾患	発病時の合併疾患の有無 1. あり ( ) 2. なし 3. 不明
鑑別診断	以下の病態が鑑別できること ① てんかん 1. 鑑別できる 2. 鑑別できない ② 心臓疾患 1. 鑑別できる 2. 鑑別できない ③ 精神病 1. 鑑別できる 2. 鑑別できない ④ 大脳白質変性症 (特に広範の進行性ミオクローヌスてんかん) 1. 鑑別できる 2. 鑑別できない ⑤ 大脳白質変性症 (特に広範の進行性ミオクローヌスてんかん) 1. 鑑別できる 2. 鑑別できない ⑥ 病に起因する進行性ミオクローヌスてんかん 1. 鑑別できる 2. 鑑別できない ⑦ その他(器質性及び慢性脳炎) 1. 鑑別できる 2. 鑑別できない
医療上の問題点	
医療機関名	
医療機関所在地	電話番号 ( )
医師の氏名	氏名 記年月日: 平成 年 月 日

病期分類	神経病理	CT/MRI 所見	日常生活状態
I 期	精神状態の良化 (注意力の集中力の低下、無言、自閉、拒絶症、感情鈍麻、社会性、行動異常、学習成績低下、記憶力低下、言語低下、言語理解、聴覚) があらわれる。	異常なし	自立
II 期	運動調節障害 (視覚動作、大動作、転倒動作、先立動作、ミオクローヌス、言語障害、運動調節障害 (多動症、自注、衝動性、衝動性)、排泄機能障害) が少しづつ現れる。尿失禁が現れてくる。	異常なし、又はあっても軽微	ほぼ自立
III 期	精神状態が更に低下し、ミオクローヌスが増加となり、不随意運動が増える。言語障害、運動調節障害が目立つようになる。皮膚異常が現れる。聴覚が低下してくる。	CT で前頭収縮部で T2 強調で高信号域	介助が必要
IV 期	強い前頭収縮部による脱抑制の運動性障害となる。ミオクローヌスは強く、不随意運動が現れる。社会性、行動異常、学習成績低下、記憶力低下、言語低下、言語理解、聴覚が低下し、進行すると排泄機能障害となる。尿失禁、高熱がみられる。	脳萎縮、側頭部拡大が現れる。	ほぼ全介助が必要、施設入居を要する。
V 期	昏睡、ミオクローヌスは消失し、痙攣は増強に達し、完全な痙攣状態、聴覚も低下してくる。	脳萎縮が顕著、脳幹・小脳も萎縮	介助が必要

主な調査内容：性別、生年月日、発病年月、生活状況、発症、過、麻疹罹患などの既往歴、診断根拠、臨床症状、検査所見 (画像検査を含む)、治療、医療上の問題点 (特定疾患の調査票を使用)

**D. 考察**

2012 年 2 月より調査を開始することとしている。こうした調査では、医療機関の協力を得ることが難しい現状があり、今後、患者さんの家族会を通じての協力の呼びかけを行うなどの方法で、実態が正確に把握できるように努める必要がある。

今後特に治療方法の評価につながる調査が必要となっている。特に現在の医療水準でのリハビリ治療群と非治療群での比較は重要であり、今後前方視的に経過を調査する新規発症例を中心とした群の把握が必要となるものと考えられる。

**E. 結論**

サーベイランス 2012 の準備を行い、本年度内に開始する状況となっている。今後、家族の協力

などを含め、より正確な実態調査となるべく周知するなどの努力が必要と考えられる。

**[参考文献]**

1) 中村好一, 飯沼一字, 岡えい次, 二瓶健次. 臨床個人調査票からみた亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) の疫学像. *脳と発達* 35:316-320, 2003.

**F. 健康危険情報**

なし

**G. 研究発表**

**1. 論文発表**

1) Takahashi K, Oka A, Mizuguchi M, Saitoh M, Takita J, Sato A, Mimaki M, Kato M, Ogawa S, Igarashi T. Interstitial deletion of 13q14.13-q32.3 presenting with Arima syndrome and bilateral retinoblastoma. *Brain Dev* 33:353-356, 2011.  
 2) Koyano S, Inoue N, Oka A, Moriuchi H, Asano K, Ito Y, Yamada H, Yoshikawa T, Suzutani T, the Japanese Congenital Cytomegalovirus Study Group. Screening for congenital cytomegalovirus infection using newborn urine samples collected on filter paper: feasibility and outcomes from a multicentre study. *BMJ Open* 1:e00011, 2011.

**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**

なし

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 分担研究報告書

## 亜急性硬化性全脳炎（SSPE）の発生状況 —特定疾患治療研究事業データの解析—

研究分担者：多田有希 国立感染症研究所感染症情報センター

**研究要旨** 特定疾患治療研究事業のもとで入力されている臨床調査個人票データから、亜急性硬化性全脳炎（SSPE）の疫学、臨床情報、療養状況等の把握を試みた。特定疾患事業対象 SSPE 患者年齢の中央値は 23 歳、SSPE 発病年齢の中央値は 11 歳、麻疹罹患年齢は 6 歳以下であった。65%以上が在宅療養で、また 80%以上が全面介助の必要な状態であった。言語障害、四肢運動障害、歩行障害、知的退行、摂食又は嚥下障害、尿又は便失禁、筋緊張亢進などは 85%以上と高率に認められる症状であった。鼻腔栄養あるいは胃瘻ありの者は 70%で、人工呼吸器を用いている者は 20%であった。これらの情報は本疾患の実態の把握に有用な情報と考えられるが、本事業対象者、さらにそのうちデータ入力された者に限られたデータに基づくものであり、その実態を正確に把握できてはいない。本疾患の発症から経過を長期的に把握する一貫したシステムを構築するなど、SSPE の診療や療養支援、麻疹対策の推進に役立てられる情報収集の充実が必要である。

### A. 研究目的

麻疹は WHO がポリオに次ぐ根絶 (eradication) / 排除 (elimination) の目標に掲げている疾患であり、日本が所属する西太平洋地域では 2012 年を麻疹排除の目標年に定め、各国が目標達成に取り組んでいる。麻疹の発生状況については、感染症法のもとで定点把握されていたが、排除の確認を可能とするため、2008 年から全数把握されることとなった。SSPE は麻疹が根絶されれば発生しなくなる疾患であり、その発生のないことを確認することこそが、麻疹ウイルス感染による患者発生がなくなったことの確認とも言えるが、SSPE は感染症法の対象疾患にはなっていない。そこで、昨年度と同研究班（研究代表者：水澤英洋）の研究として、特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票の情報から SSPE の発生数の把握を試みた。しかし、症例のすべてが当該事業の対象者ではなく、発生数の把握ができないことが分かった。発生数の把握については、他の分担研究（研究分担者：岡 明）として、サーベイランス調査を 2012 年に実施する計画である。

発生数の把握はできないものの、臨床調査個人

票に記載される療養状況や臨床情報等のデータは、本疾患の実態を把握できる有用な情報と考えられる。本研究は、これらのデータを集計・解析し、SSPE の現状を評価し、臨床現場や家族支援等にとって役立つ情報とすることを目的とする。

### B. 研究方法

SSPE は 1998 年度から特定疾患治療研究事業による医療費受給の対象となった。また、2001 年度から当該事業において臨床調査個人票（以下、個人票）の内容を都道府県が入力し、このデータが厚生労働省に送られるシステムが開始され、2003 年度から本格的に実施されている。

本研究では、この個人票データにより、SSPE の疫学および療養状況、臨床情報等を把握・検討する。データは、厚生労働省（健康局疾病対策課）に使用申請し、2011 年 12 月 1 日作成データとして受理した。2001～2010 年度のデータ入力者数（1 度でも入力のあった症例数）は 129 で、データ数（個人票数）は 457（新規 18、更新 439）であった。

(倫理面への配慮)

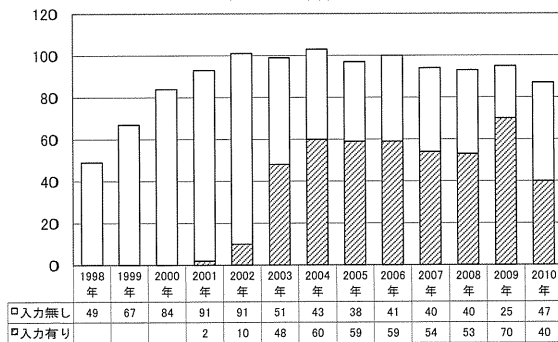
本研究では、SSPE 患者に関するデータを取り扱うが、個人を特定できるデータの取り扱いはない。万一個人的データが本研究の中に含まれる場合があっても、それに関する機密保護に万全を期するものである。

C. 研究結果

1. データ入力数・入力率

医療費受給者数（医療受給証交付件数）は年当たり 100 例程度（2001～2010 年度 平均値 96.4、中央値 96、範囲 87～104）<sup>1)</sup>であるのに対し、個人票データ入力数は 55 例程度（2003～2010 年度の平均値 55.4、中央値 56.5、40～70）で、入力率は約 58%（2003～2010 年度の平均値 57.5、中央値 57.6、範囲 46～70）であった（図1）。昨年度と比較し、2007 年度 6 例、2008 年度 1 例、2009 年度 25 例のデータ入力の増加が認められた。

図1. SSPEの年度別・個人票データ入力の有無別医療受給証交付件数 (1998-2010年度) n=1164



全データ入力者 129 例の 1 例当たりデータ入力数は 1 回のみが 29 例、2 回 20 例、3 回 20 例、4 回 16 例、5 回 18 例、6 回 13 例、7 回 8 例、8 回 5 例（総データ数 457）であった。

なお、申請書に記載される全ての項目とその内容が入力されているとは限らない。またすべてが必須入力ともなっていない。

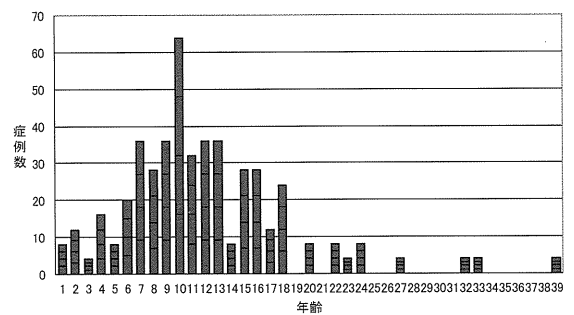
また、小児慢性特定疾患治療研究事業、生活保護、小児医療費等の他の補助を受けている場合には、特定疾患治療研究事業の対象外とされている。

2. 2001～2010 年度に 1 回でもデータ入力のあった 129 症例について

129 例の性別は、男性 69、女性 60(男女比:1.15/1)であった。

発病年齢は、平均値 11.9 歳、中央値 11 歳、範囲 1～39 歳で、10 歳をピークに 6～18 歳が多く 75%を占めた(図2)。なお、異なる複数の発病年齢の入力のあったもの（9 例）は、多い年齢、同数の場合は生年（生年月日は年のみの入力）と発病年〔発病は年月と年齢（歳）の入力〕の差として算出したものとした。また、発病年齢の記載のない場合（27 例）は、生年と発病年の得られたものはその差として算出した。算出不可能なものが 9 例あった。

図2. SSPEの発病年齢(2001～2010年度にデータ入力のあった者) n=120\*



\*発病年齢が異なる複数の場合は多い方、同数の場合は発病年-生年。発病年齢の入力がない場合は発病年-生年。全て入力なく不明9例。

3. 2001～2010 年度に麻疹発病年齢/予防接種歴の入力のあった 28 症例について

麻疹罹患年齢と予防接種歴は、旧及び現行の新規個人票及び旧の更新個人票にその項目がある。データのある症例は 28 例であった〔旧及び現行新規個人票 18、旧更新個人票 10〕。

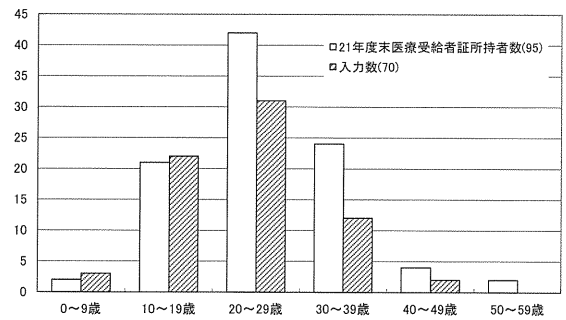
麻疹罹患年齢は、0 歳 8 例、1 歳 7 例、2 歳 3 例、3 歳 1 例、4 歳 5 例、5 歳 2 例、6 歳 2 例、記載なし 1 例で、記載なしを 1 例除きすべて 6 歳以下であり、特に 1 歳以下の罹患患者が多かった(表 1)。麻疹罹患から SSPE 発病までの期間を、各々の年齢の差により検討した。28 例のうち両方の年齢が得られた 25 例では、平均値 10.3 年、中央値 10 年、範囲 2～26 年であった。

予防接種歴は、なし 18 例、あり 2 例（1 例は接種、麻疹罹患共に 11 か月齢、もう 1 例は接種年齢の記載なし）、記載なし 8 例であった。

表1. 麻疹罹患年齢とSSPE発病年齢  
(両データのあった者 n=28)

麻疹罹患年齢	症例数	SSPE発病年齢
1ヵ月	1	3歳、
3ヵ月	2	9歳、11歳
5ヵ月	1	2歳
8ヵ月	2	13歳(2)
11ヵ月	2	5歳、10歳
1歳	7	9歳、13歳(2)、15歳、16歳、18歳、27歳
2歳	3	8歳、14歳、16歳
3歳	1	15歳
4歳	4	10歳、12歳、14歳、不明
5歳	2	10歳、不明
6歳	2	11歳、15歳
記載なし	1	16歳

図4. SSPEの年齢群別・交付件数と個人票データ入力数(2009年度)

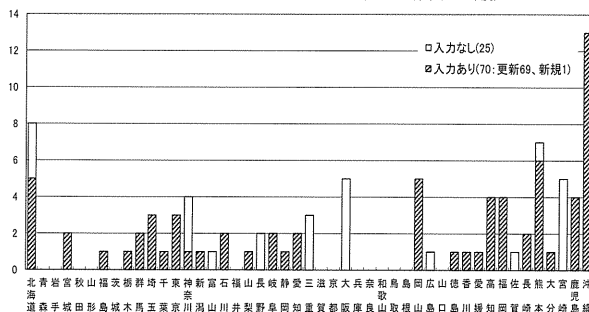


4. 2009年度個人票データ入力があった70例について

対象疾患全体の個人票データ入力率は、当該年度内に約30%、翌年度内には40~50%となるが、翌々年度内にはごく一部の都道府県が入力するのみで、それ以後はあまり増加しないことが報告されている<sup>2)</sup>。そこで今回は、2009年度の入力データについて集計した。2009年度は新規個人票データが1例、更新個人票データが69例(入力率73.7%)であった。

データ入力があった都道府県別は26都道府県で、沖縄県13例(受給証13件)、熊本県6例(7件)、北海道5例(8件)、岡山県5例(5件)、高知県4例(4件)、福岡県4例(4件)、鹿児島県4例(4件)が多かった。一方、実際の受給証交付があったのは33都道府県であった(図3)。

図3. SSPEの都道府県別・データ入力の有無別受給証交付件数(2009年度) n=95



70例の性別は男性40例、女性30例(男女比:1.33/1)であった。年齢は平均値23.2歳、中央値23.0歳、範囲5~47歳で、年齢群では20代をピークに10~30代で92.9%を占めた(交付件数では96.6%)(図4)。SSPE発病後年数を、発病年と2009年の差として検討すると、平均値13.3年、中央値12年、範囲1~37年であった(発病年不明の9例を除く)。

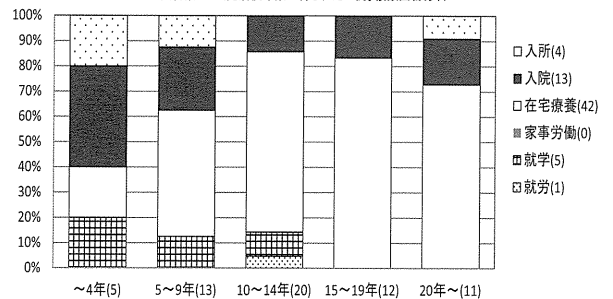
身体障害者手帳は、あり65例(等級:1級63、2級1、記載なし1)、なし2例、記載なし3例であった。

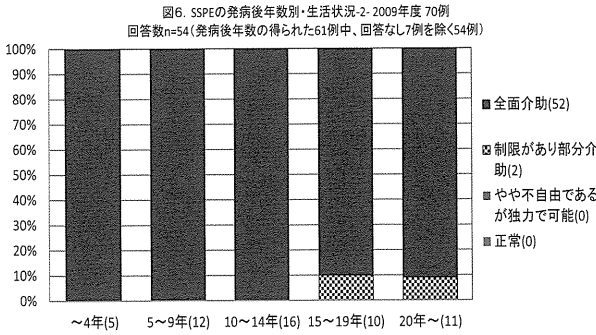
介護認定は、要介護15例、要支援1例、なし38例であった。

生活状況のうち社会活動についてみると、就労1例、就学5例(うち在宅療養2例、入所1例)、家事労働0例、在宅療養45例[うち就学2例、入院1例、その他(通所)1例]、(64.3%。記載なしを除く68.2%)、入院14例(うち在宅療養1例)、入所4例(うち就学1例)、その他2例[通所1例(=在宅)、内容記載なし1例]記載なし4例であった。発病後年数との関係を見ると、発病年数が10年未満では入院の占める割合が比較的大きく、10年以上になると在宅療養が70%以上となっていた(図5)。

生活状況のうち日常生活についてみると、正常0例、やや不十分であるが独力で可能0例、制限があり部分介助3例、全面介助56例(80.0%、記載なしを除く94.9%)、記載なし11例であった(図6)。

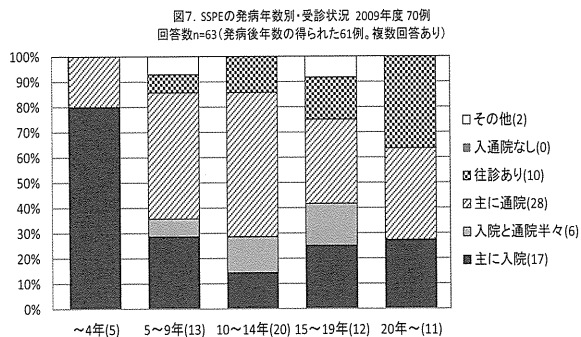
図5. SSPEの発病後年数別・生活状況-1-2009年度70例  
回答数n=65(発病後年数の得られた61例。複数回答あり)





受診状況は、主に入院 18 例、入院と通院半々 6 例、主に通院 32 例、往診あり 10 例、入通院なし 0 例、その他 3 例、記載なし 4 例であった(図7)。発病後年数との関係でみると、5~9 年(9 年)以上で往診を受ける症例が認められ、15~20 年及び 20 年以上では主に通院の割合が小さくなる(図7)。

最近の経過は、軽快が 0 例、不変 34 例、徐々に悪化 25 例、急速に悪化 1 例、改善悪化を繰り返す 0 例、不明 0 例、記載なし 10 例であった。



臨床症状は、注意力,集中力の低下 52 例、性格変化,行動異常 41 例、知的退行 60 例、ミオクロヌス 39 例、痙攣発作 37 例、失立又は転倒発作 17 例、不随意運動 40 例、言語障害(退行・不明瞭) 64 例、摂食又は嚥下障害 61 例、四肢運動障害 64 例、歩行障害 63 例、尿又は便失禁 62 例、筋緊張亢進(硬直) 60 例、昏睡または半昏睡 30 例であった。言語障害、四肢運動障害、歩行障害が 90% 以上に、知的退行、摂食又は嚥下障害、尿又は便失禁、筋緊張亢進が 85% 以上に認められた(図8)。発病後年数別(4 年以下、5~9 年、10~14 年、15~19 年、20 年以上)に分けてみてもほぼ同様の傾向であった(図9-1~5)。昏睡または半昏睡状態

の 30 例における発病からの年数は、1~37 年(4 年以下 3 例、5~9 年 5 例、10~14 年 8 例、15~19 年 5 例、20 年以上 6 例、算出不可 3 例)であった。

図8. SSPEの臨床症状 2009年度 n=70

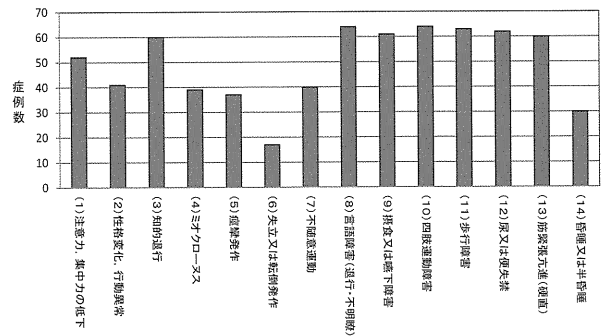


図9-1 SSPE(2009年度にデータ入力があった者)の臨床症状 発病後4年以下 n=4

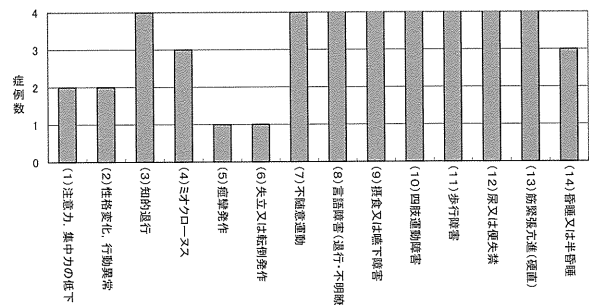


図9-2 SSPE(2009年度にデータ入力があった者)の臨床症状 発病後5~9年 n=12

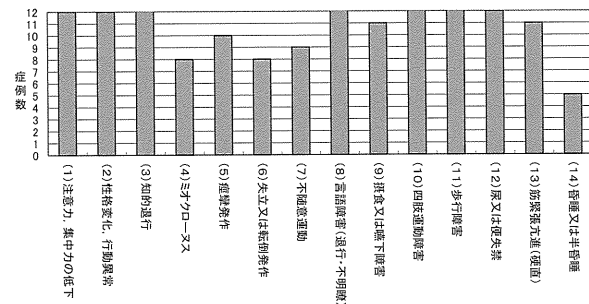


図9-3 SSPE(2009年度にデータ入力があった者)の臨床症状 発病後10~14年 n=20

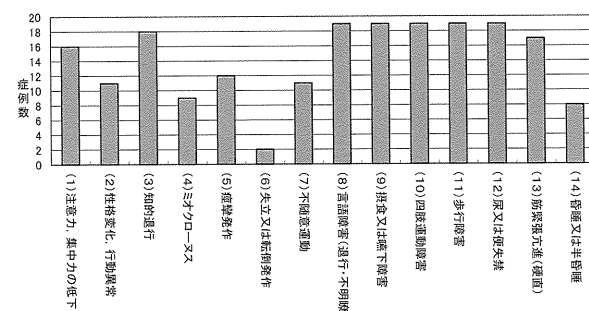


図9-4 SSPE(2009年度にデータ入力のある者)の臨床症状  
発病後15~19年 n=12

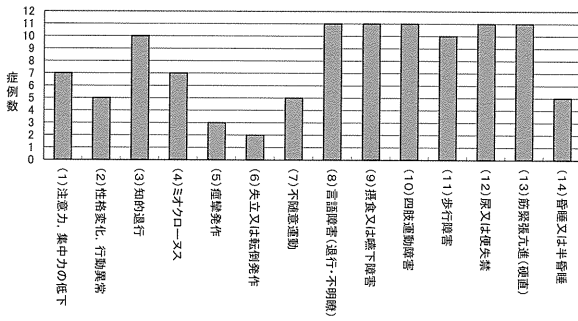
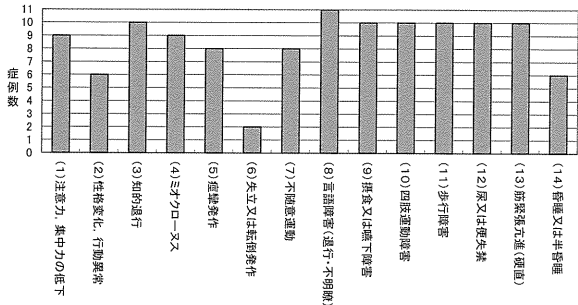
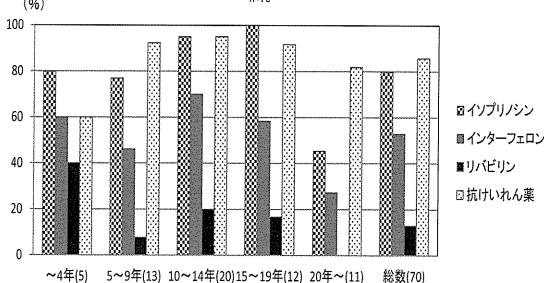


図9-5 SSPE(2008年度にデータ入力のある者)の臨床症状  
発病後20年以上 n=11



治療ではイソプリノシンが 56 例 (あり 56、なし 8、不明 2、記載なし 4)、インターフェロンが 37 例 (あり 37、なし 26、不明 1、記載なし 6)、リバビリンが 9 例 (あり 9、なし 51、不明 4、記載なし 6)、抗けいれん薬が 60 例 (あり 60、なし 6、不明 0、記載なし 4) に投与されていた(図10)。またイソプリノシン・インターフェロン・リバビリンの併用が 7 例、イソプリノシン・インターフェロン併用 30 例、イソプリノシン・リバビリン併用は 2 例であった。インターフェロン (37 例) の投与方法は、髄注・脳室内・静注が 1 例、髄注・脳室内 3 例、髄注 14 例、脳室内 13 例、静注のみ 0 例、筋注 1 例、記載なし 5 例であった。

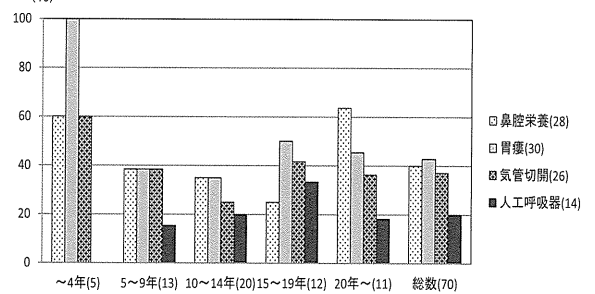
図10. SSPEの発病後年齢別・治療 2009年度  
n=70



ケアの状況としては、鼻腔栄養が 28 例 (あり 28、なし 32、記載なし 10) (うち 9 例は胃瘻もあ

り) で、胃瘻は 30 例 (あり 30、なし 35、記載なし 5) で、気管切開は 26 例 (あり 26、なし 37、記載なし 7) (26 例中 13 例は人工呼吸器使用)、人工呼吸器は 14 例 (あり 14、なし 46、記載なし 10) で使用されていた(図11)。

図11. SSPEの発病後年齢別・ケア状況 2009年度  
n=70



現在の療養場所は、在宅が 48 例、病院 14 例、養護施設 4 例、記載なし 4 例であった。

病期は、I 期 1 例、II 期 2 例、III 期 11 例、IV 期 33 例、V 期 18 例、記載なし 5 例であった。

#### D. 考察

データ入力率は、2003~2010 年度の平均では約 58%にとどまったが、2009 年のみでは 73.7%となっており、今後のさらなる入力率上昇に期待したい。

患者の男女比は、2001~2010 年度に 1 回でも入力のある者 129 例全体で 1.15/1、2009 年度に入力のある者 70 例で 1.33/1 であり、やや男性に多く、発症時のデータではないものの、1.6/1<sup>3)</sup>とされているのとはほぼ一致する結果であった。

SSPE 発病年齢の平均値 11.9 歳、中央値 11 歳、範囲 1~39 歳を、小児慢性特定疾患治療研究事業の登録者 (対象となっている者のうち、自治体が登録した者) と比較すると、2008 年度の小児慢性特定疾患治療研究事業登録者 19 例では平均値 7.4 歳、中央値 8 歳、範囲 0~14 歳であった (不明の 1 例を除く)<sup>4)</sup>。この差は、より若い発病者が小児慢性特定疾患治療研究事業の対象となっているためと考えられる。さらに、各自治体毎に異なる対象者となっている小児医療費の補助を受けている者もいると考えられ、男女比や発症年齢をはじめとする SSPE の疫学データは、各事業毎の集計で差が生じると考えられる。

SSPE 患者の麻疹罹患年齢は 6 歳以下であり、特に 1 歳以下が多く、これは従来言われていることと一致している<sup>3)</sup>。麻疹ワクチン定期接種対象者は 1 歳からであり、定期予防接種率の一層の向上、麻疹患者発生時の適切な対応等により、そして麻疹排除達成によって、特にこれらの年齢層の麻疹罹患（麻疹ウイルス感染）を防がなければならない。また、2008 年に認められた 14～17 歳の患者の集積などが今後の SSPE 発症（発症年齢や病状等）に及ぼす影響についても、注視する必要があるだろう。

SSPE 患者の多くは、全面介助の必要な状態で在宅療養の状況にあった。言語障害、知的退行、四肢運動障害、筋緊張亢進、尿又は便失禁を有する状態で、摂食又は嚥下障害があり鼻腔栄養や胃瘻を用いる状況にある。人工呼吸器使用者も 20% という状況であった。このように重篤な難病の中で、防ぐ方法のある疾患の対策としても、麻疹排除に向けた対策の推進が重要である。

個人票データには、SSPE の状況を把握するための詳細な内容が含まれおり、これを経時的に解析していくことは、診療や家族支援のために非常に有用な情報となるだろう。現在、個人票の入力率は都道府県により、また、年度によりばらつきが認められており、把握は不十分であるので、より適切な情報とするためには、入力率の向上が必須である。さらに、医師の記載漏れや、自治体での入力ミス・入力漏れをなくすこと、また受給中止の理由を把握することなども必要と考える。

個人票から得られる情報は本疾患の実態把握に有用な情報であると考えますが、本事業対象者、さらにそのうちデータ入力された者に限られたデータに基づくものであり、その実態を正確には把握できない。本疾患の発症から経過を長期的に把握する一貫したシステムを構築するなどして、SSPE の診療や療養支援、麻疹対策の推進に役立てられる情報収集の充実が必要と考える。

## E. 結論

SSPE は難病の一つに数えられる予後不良な重篤な疾患である。麻疹罹患（麻疹ウイルス感染）を防ぐことでその発生を防ぐことができること

からも、麻疹対策の推進による麻疹排除達成が必要である。診療や療養支援、麻疹対策推進に役立てられるよう、SSPE の実態把握のため、正確な発生数を含めた一貫した情報収集が必要である。

## [参考文献]

- 1) 特定疾患医療受給者証交付件数  
[http://www.nanbyou.or.jp/what/nan\\_kouhu1.htm](http://www.nanbyou.or.jp/what/nan_kouhu1.htm)  
 (難病情報センターホームページ)
- 2) 太田晶子, 仁科基子, 永井正規. 臨床調査個人票の入力状況 (2009 年 5 月現在). 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「特定疾患の疫学に関する研究」(研究代表者: 永井正規) 平成 21 年度総括・分担研究報告書, pp21-25, 2010.
- 3) 病気の説明: 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE)  
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/204>  
 (難病センターホームページ)
- 4) 小児慢性特定疾患治療研究事業の登録者数  
<http://www.nch.go.jp/policy/shoumann.htm>  
 (独立行政法人 国立成育医療研究センター研究所ホームページ)

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 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

なし



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 分担研究報告書

## 亜急性硬化性全脳炎患者における髄液中 apolipoprotein E (ApoE) 濃度の検討

研究分担者：市山高志 山口大学大学院医学系研究科小児科学分野  
 研究協力者：長谷川俊史 山口大学大学院医学系研究科小児科学分野

**研究要旨** 【背景】亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) 患者の約 20%に神経原線維濃縮体 (Neurofibrillary tangles: NFTs) が認められる。神経原線維濃縮体は過剰にリン酸化された Tau タンパク質から構成される一対の螺旋状フィラメントである。Tau タンパク質の代謝や神経原線維濃縮体の形成は Tau タンパク質と apolipoprotein E (Apo E) の相互作用によって決定される。Apo E は主に肝臓で産生され、脂質代謝に関与するが、脳内特にアストロサイトやミクログリアでも多量に産生されるが、SSPE 患者における Apo E の機能や髄液中濃度についてはまだ明らかでない。

【目的】本研究では SSPE 患者における髄液中 Apo E 濃度について検討し、臨床的パラメーターとの相関について検討する。

【方法】抗体価検査で確定診断されたトルコの SSPE 患者 37 例（男:女=14:23, 平均 9.54 歳）と対照群 38 例（男:女=17:21, 平均 8.97 歳）の保存髄液中の Apo E, Apo E4 および Apo E3 濃度について ELISA 法を用いて測定し、比較検討した。

【結果】SSPE 患者の髄液中 Apo E および Apo E4 濃度は対照群に比して有意に低値で、Apo E3 濃度は有意に高値であった。SSPE 患者において髄液中 Apo E, Apo E4 および Apo E3 濃度と年齢、罹病期間、病期との間に有意な相関は認めなかった。

【考察】Apo E は神経変性疾患の進展に関与すると報告されている。SSPE 患者髄液中の Apo E4 の低下および Apo E3 の上昇は Tau タンパク質の異常リン酸化および神経原線維濃縮体の形成阻害に相補的に作用し、SSPE の病態に関与することが示唆された。

### A. 研究目的

本研究では SSPE 患者における髄液中 Apo E, Apo E4 および Apo E3 濃度について検討し、年齢、罹病期間および病期の臨床的パラメーターとの相関について検討する。

### (倫理面への配慮)

本研究は凍結保存髄液を用いた研究であり、個人名等の個人情報は保護され、公表はされないことより倫理面への影響はない。

### B. 研究方法

抗体価検査で確定診断されたトルコの SSPE 患者 37 例（男:女=14:23, 平均 9.54 歳）と対照群 38 例（男:女=17:21, 平均 8.97 歳）の保存髄液中の Apo E, Apo E4 および Apo E3 濃度について ELISA 法を用いて測定し、比較検討した。

### C. 研究結果

SSPE 患者の髄液中 Apo E および Apo E4 濃度は対照群に比して有意に低値で（図 1, 2）, Apo E3 濃度は有意に高値であった（図 3）。SSPE 患者において髄液中 Apo E, Apo E4 および Apo E3 濃度と年齢、罹病期間、病期との間に有意な相関は認めなかった。

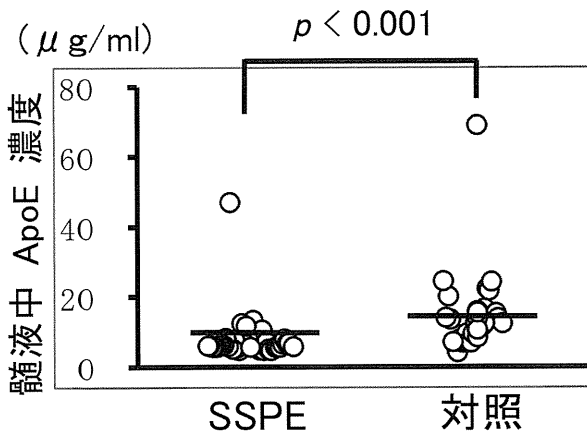


図 1 SSPE 患者における髄液中 Apo E 濃度

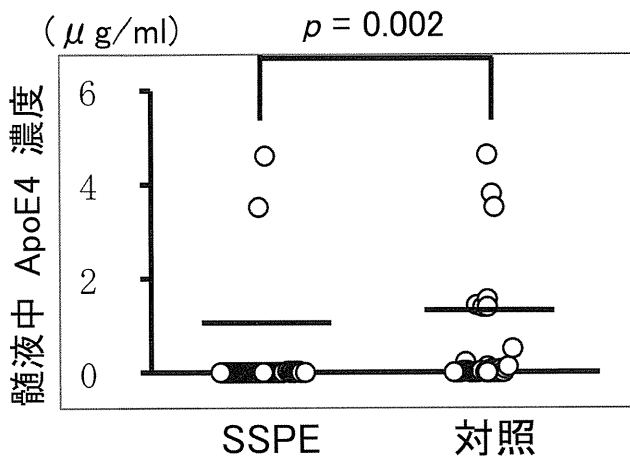


図 2 SSPE 患者における髄液中 Apo E4 濃度

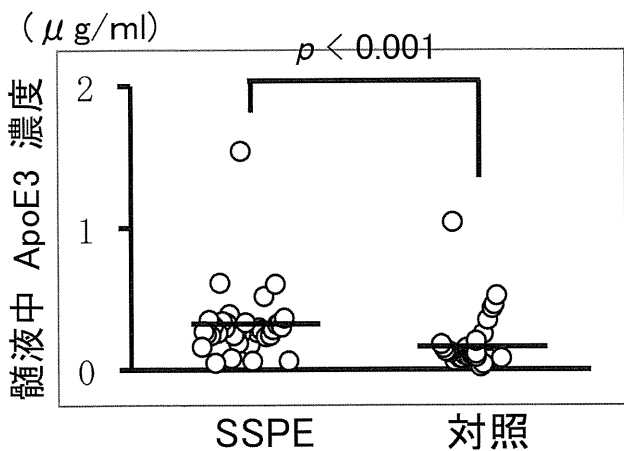


図 3 SSPE 患者における髄液中 Apo E3 濃度

D. 考察

Apo E とくに Apo E4 は Alzheimer's disease, 多発性硬化症などの神経変性疾患の進展に関与すると報告されている [1-4]. SSPE 患者髄液中の Apo E4 の低下および Apo E3 の上昇は Tau タンパク質の異常リン酸化および神経原線維濃縮体の

形成阻害に相補的に作用し, SSPE の病態に関与することが示唆された[5-8].

E. 結論

SSPE 患者において髄液中 Apo E4 の低下および Apo E3 の上昇を認め, Tau タンパク質の異常リン酸化および神経原線維濃縮体の形成阻害に相補的に作用し, SSPE の病態に関与することが示唆された.

[参考文献]

- 1) Mahley RW. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science* 240:622-630, 1988.
- 2) Nathan BP, Bellosta S, Sanan DA, Weisgraber KH, Mahley RW, Pitas RE. Differential effects of apolipoproteins E3 and E4 on neuronal growth in vitro. *Science* 264:850-852, 1994.
- 3) Blackman JA, Worley G, Strittmatter WJ. Apolipoprotein E and brain injury: implications for children. *Dev Med Child Neurol* 47:64-70, 2005.
- 4) Anoop S, Misra A, Meena K, Luthra K. Apolipoprotein E polymorphism in cerebrovascular & coronary heart diseases. *Indian J Med Res* 132:363-378, 2010.
- 5) Wisniewski HM, Dymcecki J, Wegiel J, Kulczycki J, Sidor B, Grundke-Iqbal I, et al. Neurofibrillary pathology in subacute sclerosing panencephalitis. *Dementia* 2:133-141, 1991.
- 6) Pitas RE, Boyles JK, Lee SH, Foss D, Mahley RW. Astrocytes synthesize apolipoprotein E and metabolize apolipoprotein E containing lipoproteins. *Biochim Biophys Acta* 917:148-161, 1987.
- 7) Dekroon RM, Armati PJ. Synthesis and processing of apolipoprotein E in human brain cultures. *Glia* 33:298-305, 2001.
- 8) Yüksel D, Ichiyama T, Yilmaz D, Anlar B. Cerebrospinal fluid apolipoprotein e levels in subacute sclerosing panencephalitis. *Brain Dev*, in press.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

## 1. 論文発表

- 1) Hirano R, Hasegawa S, Hashimoto K, Haneda Y, Ohsaki A, Ichiyama T. Human thymic stromal lymphopoietin enhances expression of CD80 in human CD14+ monocytes/macrophages. *Inflamm Res* 60:605-610, 2011.
- 2) Hasegawa S, Matsushige T, Inoue H, Shirabe K, Fukano R, Ichiyama T. Serum and cerebrospinal fluid cytokine profile of patients with 2009 pandemic H1N1 influenza virus-associated encephalopathy. *Cytokine* 54:167-172, 2011.
- 3) Haneda Y, Hasegawa S, Hirano R, Hashimoto K, Ohsaki A, Ichiyama T. Leukotriene D4 enhances tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced vascular endothelial growth factor production in human monocytes/macrophages. *Cytokine* 55:24-28, 2011.
- 4) Hasegawa S, Ichiyama T, Sonaka I, Ohsaki A, Hirano R, Haneda Y, Fukano R, Hara M, Furukawa S. Amino acids exhibit anti-inflammatory effects in human monocytic leukemia cell line, THP-1 cells. *Inflamm Res* 60:1013-1019, 2011.
- 5) Hasegawa S, Hirano R, Okamoto-Nakagawa R, Ichiyama T, Shirabe K. Enterovirus 68 infection in children with asthma attacks: virus-induced asthma in Japanese children. *Allergy* 66:1618-1620, 2011.
- 6) Hasegawa S, Mori N, Satomi M, Jiang DP, Hotta H, Matsushige T, Ichiyama T. Interferon production by cells infected with subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) virus or measles virus. *Cytokine* 56:676-679, 2011.
- 7) Hasegawa S, Ichiyama T, Sonaka I, Ohsaki A, Okada S, Wakiguchi H, Kudo K, Kittaka S, Hara M, Furukawa S. Cysteine, histidine and glycine exhibit anti-inflammatory effects in human coronary arterial endothelial cells. *Clin Exp Immunol* 167:269-274, 2012.
- 8) Tanaka N, Emoto T, Suda H, Kunihiro Y, Matsunaga N, Hasegawa S, Ichiyama T.

High-resolution computed tomography findings of influenza virus pneumonia: a comparative study between seasonal and novel (H1N1) influenza virus pneumonia. *Jpn J Radiol*, in press.

- 9) Arakawa M, Okamoto-Nakagawa R, Toda S, Tsukagoshi H, Kobayashi M, Ryo A, Mizuta K, Hasegawa S, Hirano R, Wakiguchi H, Kudo K, Tanaka R, Morita Y, Noda M, Kozawa K, Ichiyama T, Shirabe K, Kimura H. Molecular epidemiological study of human rhinovirus species ABCs from patients with acute respiratory illnesses in Japan. *J Med Microbiol*, in press.
- 10) Yüksel D, Ichiyama T, Yilmaz D, Anlar B. Cerebrospinal fluid apolipoprotein e levels in subacute sclerosing panencephalitis. *Brain Dev*, in press.
- 11) Inoue H, Orita T, Matsushige T, Hasegawa S, Ichiyama T. Klinefelter's syndrome complicated with West syndrome in a 4-month-old boy. *Brain Dev*, in press.
- 12) 市山高志. 免疫検査—サイトカイン・代理マーカー—. 五十嵐隆, 塩見正司 編 小児科臨床ピクシス 28 巻 急性脳炎・急性脳症, 中山書店, 東京, pp30-33, 2011.

## 2. 学会発表

- 1) 市山高志. シンポジウム. 自己免疫性小脳失調 (opsoclonus-myoclonus syndrome を含む). 第 53 回日本小児神経学会, 横浜, 5.26-28, 2011.
- 2) 市山高志. シンポジウム. 感染症. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 東京, 8.12-14, 2011.
- 3) 長谷川俊史, 平野玲史, 脇口宏之, 工藤敬子, 岡崎史子, 市山高志. 気管支喘息発作におけるエンテロウイルス 68 型の関与の検討. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 東京, 8.12-14, 2011.
- 4) 市山高志. シンポジウム. 病態を踏まえた脳炎・脳症治療. 第 43 回日本小児感染症学会, 岡山, 10.29-30, 2011.

## 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

なし