

201231016A

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24年度 総括・分担研究報告書

平成25(2013)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24年度 総括・分担研究報告書

**The Annual Report of the Research Committee on  
Surveillance and Infection Control of Prion Disease in 2012,  
Researchs on Measures for Intractable Diseases  
Health and Labour Sciences Research Grants,  
The Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan**

2013年3月

March, 2013

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 24 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	帝京大学医学部附属溝口病院脳卒中センター	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	九州大学大学院 医学系研究科 神経内科学	准 教 授
田村智英子	木場公園クリニック	遺伝カウンセラー	
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	鈴木 亜耶	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 ayasuzuki.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. 1999-2012年のクロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランスの結果	13
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. プリオン病サーベイランスデータの管理・運用の研究	23
金谷 泰宏 (国立保健医療科学院 健康危機管理研究部)	
3. プリオン病患者の受け入れ先について	26
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)	
4. 進行性認知症患者における 3 Tesla 及び薄切スライス MRI の意義に 関する前向き研究	29
原田 雅史 (徳島大学大学院 HBS 研究部放射線科学分野)	
5. プリオン病サーベイランスにおけるヒトプリオン病の患者の髄液中の バイオマーカーと異常プリオン蛋白試験管内増幅法 (RT-QUIC 法) の解析	31
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)	
6. 他施設剖検例の神経病理学的診断の委託	35
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. ヒトプリオン病の遺伝子解析と VV2 プリオンの滅菌法開発	39
北本 哲之 (東北大学大学院医学系研究科)	
8. 我が国の遺伝性 CJD (V180I) における髄液中バイオマーカー所見と 発症年齢と罹病期間の関連性について	41
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))	
9. V180I と M232R 変異を併せ持つ遺伝性 CJD の 2 症例の検討	45
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)	
10. V180I 変異を認めたクロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) の 1 剖検例/ Val210Ile 変異を有する CJD の 1 剖検例	49
森若 文雄 (北祐会神経内科病院)	
11. 神奈川・山梨・静岡 3 県におけるプリオン病のサーベイランス状況	55
黒岩 義之 (帝京大学附属溝口病院神経内科)	

12. 北陸地方の CJD サーベイランスの現状	58
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))	
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	61
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. 中国四国地区におけるプリオン病サーベイランス	63
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)	
15. 平成 24 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	66
村井 弘之 (九州大学大学院医学研究院神経内科学)	
16. MM2-視床型クロイツフェルト・ヤコブ病の 1 剖検例	69
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)	
17. 神奈川県内脳神経外科手術施設におけるプリオン病感染予防ガイドライン 2008 年度版の浸透について	71
太組 一朗 (日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科)	
18. プリオン病の二次感染予防に関する研究	73
齊藤 延人 (東京大学医学部附属病院)	
19. プリオン病の遺伝子検査・遺伝に関する当事者向け資料冊子作成の試み	75
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	78
古賀 雄一 (大阪大学大学院工学研究科)	
<b>Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表</b>	81
<b>Ⅳ. 2012 年度活動状況</b>	87
CJD インシデント委員会	88
プリオン病合同画像委員会	96
プリオン病診療ガイドライン 2013 編集会議	101
食と医療の安全に関わるプリオン病の市民講座	107
プリオン病関係厚生労働省調査研究班 合同連絡会議	109
<b>Ⅴ. 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</b>	111

<b>VI. 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</b> .....	115
1. プログラム .....	117
2. プリオン病の疫学：本邦のサーベイランスを中心に .....	118
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. プリオン病のインシデントと感染予防対策 斉藤 延人（東京大学大学院脳神経外科学） .....	119
4. わが国のサーベイランスの問題点とその対策 .....	120
三條 伸夫（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 .....	121
金光 一瑛（厚生労働省健康局疾病対策課）	
6. 北海道のサーベイランスとその課題 .....	123
森若 文雄（北祐会神経内科病院）	
7. 新潟・長野・群馬のサーベイランスとその課題 .....	124
西澤 正豊（新潟大学脳研究所神経内科）	
8. 石川・富山・福井のサーベイランスとその課題 .....	125
山田 正仁（金沢大学大学院脳老化・神経病態学）	
9. プリオン病臨床研究のためのコンソーシアム .....	126
水澤 英洋（東京医科歯科大学大学院脳神経病態学）	
<b>VII. CJD サーベイランス調査資料</b> .....	127
<b>VIII. CJD インシデント調査資料</b> .....	141

# 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

研究課題：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

課題番号：H22-難治-指定-002

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  
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  
研究分担者：齊藤 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：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：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  
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：村山 繁雄 東京都健康長寿医療センター老年病理学研究チーム・神経病理学  
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：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 医療法人北祐会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：黒岩 義之 帝京大学医学部附属溝口病院脳卒中センター  
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神経医学教室  
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 九州大学大学院医学研究院神経内科  
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生命先端工学専攻物質生命工学講座  
極限生命工学領域  
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

### 研究要旨

本研究は、プリオン病のサーベイランス、プリオン蛋白遺伝子解析・髄液検査・画像診断の提供、感染予防に関す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、2013年2月の時点で81例の硬膜移植後クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)を含む1894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。



髄液中の異常プリオン蛋白を検出する QUIC 法は、これまでの解析により、感度は孤発性プリオン病で 80%、遺伝性プリオン病で 69.1%、獲得性プリオン病では 66.7%、特異度は 97.1%であり信頼性のある検査法であることが明らかとなった。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 2010 年に国際誌 **Brain** を通じて世界へ発信され高い評価を受けた。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 3 件の新規インシデント事例を調査し、リスク保因可能性者 286 名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、厚生労働省などの協力による啓発活動の他、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動物実験において実証され、V2 プリオンの消毒・滅菌法の研究が開始された。プリオン病治療薬開発に向けて治験を行うために、全国規模での自然歴調査などの臨床研究体制を確立すべく、コンソーシアム(JACOP)の設立に中心的な貢献をした。

#### A. 研究目的

本研究の主な目的は、我が国のプリオン病特に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、またプリオン病の二次感染や三次感染による発症を予防し、更には新規に開発されつつあるプリオン病治療薬を早期に臨床応用するための体制を整えることである。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し、各プリオン病の病型における自然歴を解明する。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。また、さらに効果的な、あるいは V2 プリオンにも対応可能な消毒滅菌法開発の基礎的研究も進める。

#### 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。プリオン蛋白遺伝子検索、MRI 画像解析、髄液中 14-3-3 蛋白・タウ蛋白の測定、Quaking-

Induced Conversion (QUIC) 法による髄液中の異常プリオン蛋白の検出法などの診断支援を積極的に提供し、感度・特異度の解析も行った。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とリスク保有可能性者のフォローを行った。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 3664 件を検討し、1894 人(男: 810 人、女: 1,084 人)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、これまでに確認されている硬膜移植歴を有する CJD 患者 144 例について検討し、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 152 月であり、今後も継続して発生することが予想されることを明らかにした。(Emergency Infectious Diseases 2012; 18(6): 901-907)。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と臨床病型の解析を行い、発症年齢が若いほど進行が遅い傾向にあることなどを報告した(PLoS One. in press 他)。佐藤分担研究者は全国から広く、2 年間に 646 例の髄液検査の依頼を受け、解析の結果、孤発性プリオン病の感度は 76.2%、特異度は 74.2%で、遺伝性プリオンでは 65.9%、獲得性プリオン病では 66.7%でとした(PLoS One. 2013; 8(1); e54915 ほか)。原田分担研究者は、近年普及しつつある 3 Tesla 装置の DWI では大脳皮質の高信号が広範囲・高度で、線条体の高信号が目立たない傾向があるため、1.5 Tesla および 3 Tesla MRI の診断能の比較研究を開始した。北本研究分担者は 272 例の遺

伝子検索を全国から依頼され、62 例で既知の変異を確認し、129Val のアレルに乗っている 180 変異を初めて見出した。さらに、VV2 型プリオンに対して感受性のあるモデル動物を作製し、滅菌法の開発を進めている。金谷研究分担者は臨床調査個人票のデータを効率よく、早期に調査解析システムに組み込むためのデータベースの構築をおこなった(Stud Health Technol Inform. 2011;169:255-9 ほか)。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、日本大学医学部より既往剖検 3 例の神経病理診断の委託を受け、報告した(Am J Hum Genet. 2012; 91(2): 320-9 ほか)。山田研究分担者は北陸地方の遺伝性プリオン病を調査し、Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病(GSS)の症例が存在せず、V203I、R208H といった全国的には頻度の少ない遺伝性 CJD が存在することを明らかにした。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、本邦ではきわめて稀な変異である V210I 変異症例の剖検所見として、プラーク型の PrP 沈着が後頭葉、尾状核に優位に認められた点を指摘した。青木分担研究者は東北地方のサーベイランス調査状況を解析し、12 例をプリオン病と診断した。東北地区での発病率としてはおよそ 1/100 万人程度であった。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。黒岩研究分担者は神奈川・山梨・静岡の 3 県で 72 例の調査を行い 41 例をプリオン病と診断し、緩徐進行例が 32%と増加傾向にあることを報告した。犬塚研究分担者は、MM2-視床型クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)の 1 剖検例において、明らかな大脳皮質病変を認めない純粋型として報告した。武田研究分担者は近畿ブロックにおいて、プリオン病患者の転院先を検討する上で、種々の理由で断られる

ケースが多く、転院先のリストを活用するなど対策が必要であることを報告した。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 (**BMC Neurology 12, 144, 2012 他**)。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 24 年度は 48 人のプリオン病患者を調査しデータの分析を行い、遺伝子検索率が 58.7% と低く、統計データ上の精度に影響がある可能性を指摘した (ハリソン内科学 (日本語版第 4 版) 第 2 巻他)。齊藤研究分担者は、今年度新たに 3 件のインシデント事例があり、総数は 13 事例となり、リスク保因可能性者の総数は 286 名で、発症例はいないことを報告した。太組研究分担者はプリオン病感染予防ガイドライン 2008 年版の浸透を考える目的でパイロット調査を行い、施設単位での GL2008 の実施率は必ずしも高くないという実態を明らかにした。古賀研究分担者は好熱性プロテアーゼ TK サチライシンにより、動物実験によるプリオン蛋白質の感染価の低減効果を実証した (**Extremophiles. 2012 16(6), 841-851 他**)。田村研究分担者はプリオン病の遺伝子検査・遺伝に関する当事者向け資料冊子を作成した。水澤研究代表者は、本研究全体を統括するとともに、プリオン病治療薬開発に向けて、治験を行うために、全国規模での自然歴調査等の臨床研究体制を確立すべく、コンソーシアムの設立に中心的貢献を行った。

## 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、昨年度に続き、診断能力の向上、遺伝子検索、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、感染予防対策などの面で更なる成果が得られた。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、昨年度は新たに 3 件のインシデント事例が報告され、リスク保有可能性者の総数は 286 名となったが、幸いなことに発症者は出現していない。今後フォローアップ期間である 10 年が経過する事例が順次出現するが、引き続き注意が必要である。これらの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 Prion2012 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 APPS2012 (横浜) の共催、アジア大洋州プリオン研究会 (APSPR) 設立の後援、韓国神経学会 (ソウル、11 月) にて開催された東アジア神経学フォーラムにてわが国のサーベイランスとプリオン病の現状について講演し、韓国のサーベイランス体制確立に協力するなど広く情報発信と研究協力を行った (2012 年度活動状況参照)。

更に、研究代表者が中心となりプリオン病治療薬開発に向けて、治験を行うために、全国規模での自然歴調査体制の確立を進めている。希少疾患であるため、複数の施設からなるコンソーシアムの形式を整備しつつある。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Brown P, Brandel JP, Sato T, Nakamura Y, MacKenzie J, Will RG, Ladogana A, Pocchiari M, Lesachek EW, Schonberger LB. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease, final assessment. *Emergency Infectious Diseases* 2012 ; 18(6) : 901-907.
- 2) Alcalde-Cabero E, Almazán-Isla J, Brandel JP, Breithaupt M, Catarino J, Collins S, Haybäck J, Höftberger R, Kahana E, Kovacs GG, Ladogana A, Mitrova E, Molesworth A, Nakamura Y, Pocchiari M, Popovic M, Ruiz-Tovar M, Taratuto AL, van Duijn C, Yamada M, Will RG, Zerr I, de Pedro Cuesta J. Health professions and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, 1965 to 2010. *Eurosurveillance* 2012 ; volume 17, issue 15.
- 3) 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* 2 : e000649, 2012.
- 4) 浜口 毅, 山田正仁.  $\beta$ アミロイドのprogratationによる進展. *Current Therapy* 30 : 336-340, 2012.
- 5) 浜口 毅, 山田正仁. 周期性ミオクロヌス : Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) 概論. *Clin Neurosci* 30 : 760-763, 2012.
- 6) 浜口 毅, 山田正仁. 臨床化学的側面からみたプリオン病の診断と病態解析. *臨床化学* 41 : 35-40, 2012.
- 7) Kai H, Shin RW, Ogino K, Hatsuta H, Murayama S, Kitamoto T. Enhanced antigen retrieval of amyloid  $\beta$  immunohistochemistry : re-evaluation of amyloid  $\beta$  pathology in Alzheimer disease and its mouse model. *J Histochem Cytochem.* 2012, 60:761-769.
- 8) 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.* 2012, 312 : 108-116
- 9) Iwasaki Y, Yokoi F, Tatsumi S, Mimuro M, Iwai K, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsied case of Creutzfeldt-Jakob disease with mutation in the prion protein gene codon 232 and type 1+2 prion protein. *Neuropathology.* 2013 (in press)
- 10) Saito Y, Inoue T, Zhu G, Kimura N, Okada M, Nishimura M, Kimura N, Murayama S, Kaneko S, Shigemoto R, Imoto K, Suzuki T. Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide gated channels : a potential molecular link between epileptic seizures and Abeta generation in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* 2012 ; 7 : 50
- 11) Naruse H, Takahashi Y, Kihira T, Yoshida S, Kokubo Y, Kuzuhara S, Ishiura H, Amagasa M, Murayama S, Tsuji S, Goto J : Mutational analysis of familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis with OPTN mutations

- in Japanese population. *Amyotroph Laterl Scler* 2012 ; 13 (6) 562-6
- 12) Kokubo Y, Taniguchi A, Hasegawa M, Hayakawa Y, Morimoto S, Yoneda M, Hirokawa Y, Shiraishi T, Saito Y, Murayama S, Kuzuhara S : alpha-synuclein pathology in the amyotrophic lateral sclerosis/ Parkinsonism demntia complex in the Kii Peninsula, Japan. *J Neuropath Exp Neurol* 2012 ; 71 (7) : 625-30
  - 13) Ishiura H, Sako W, Yoshida M, Kawarai T, Tanabe O, Goto J, Takahashi Y, Date H, Mitsui J, Ahsan B, Ichikawa Y, Iwata A, Yoshino H, Izumi Y, Fujita K, Maeda K, Goto S, Koizumi H, Morigaki R, Ikemura M, Yamauchi N, Murayama S, Nicholson GA, Ito H, Sobue G, Nakagawa M, Kaji R, Tsuji S. The TRK-fused gene is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement. *Am J Hum Genet.* 2012 ; 91(2) : 320-9
  - 14) 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  $\gamma$ -secretase activity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *EMBO Molecular Medicine* 2012 ; 4 (4) : 344-352
  - 15) Tsuji H, Arai T, Kametani F, Nonaka T, Yamashita M, Suzukake M, Hosokawa M, Yoshida M, Hatsuta H, Takao M, Saito Y, Murayama S, Akiyama H, Hasegawa M, David M. A. Mann, Tamaoka A : Molecular analysis and biochemical classification of TDP-43 proteinopathy *Brain* 2012 ; 135 (11) : 3380- 91
  - 16) 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* 2012 ; 32 (6) : 593- 603
  - 17) Funabe S, Takao M, Saito Y, Hatsuta H, Sugiyama M, Ito S, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Mochizuki H, Hattori N, Murayama S : Neuropathologic analysis of Lewy-related alpha-synucleinopathy in olfactory mucosa. *Neuropathology* 2013 ; 33 : 47-58
  - 18) Ishizaka S, Satoh K, Nishida N, et al. Intra-Arterial Cell Transplantation Provides Timing-Dependent Cell Distribution and Functional Recovery After Stroke. *Stroke.* 2013 inpress.
  - 19) Sano K, Satoh K, Atarashi R, et al. Early Detection of Abnormal Prion Protein in Genetic Human Prion Diseases Now Possible Using Real-Time QUIC Assay. *PLoS One.* 2013 : 8(1) ; e54915.
  - 20) Schmidt C, Haik S, Satoh K, et al. Rapidly progressive Alzheimer's disease : a multicenter update. *J Alzheimers Dis.* 2012 : 30(4) ; 751-756.
  - 21) Ishibashi D, Atarashi R, Fuse T, Satoh K, et al. Protective role of interferon regulatory factor 3-mediated signaling

- against prion infection. *J Virol.* 2012 ; 86(9) ; 4947-4955.
- 22) 佐藤克也, 新 竜一郎, 西田教行, プリオン病における脳脊髄液の QUIC 診断, 青木 滋, *Clinical Neuroscience*, 株式会社中外医学社, 東京, 2012 年, pp1202-1204
- 23) Takumi Hori, Nobuo Sanjo, Makoto Tomita, Hidehiro Mizusawa. Visual Reproduction on the Wechsler Memory Scale-Revised as a predictor of Alzheimer's disease in Japanese patients with mild cognitive impairments. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 35. 165-176, 2013
- 24) Maya Higuma, Nobuo Sanjo, Katsuya Satoh, Yusei Shiga, Kenji Sakai, Ichiro Nozaki, Tsuyoshi Hamaguchi, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Susumu Shirabe, Shigeo Murayama, Masahito Yamada, Jun Tateishi, Hidehiro Mizusawa. Relationships between Clinicopathological Features and Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Japanese Patients with Genetic Prion Diseases. *PLoS One*. in press
- 25) 村井弘之, 吉良潤一 : 383 章 プリオン病. 福井次矢, 黒川清監修. *ハリソン内科学 (日本語版第 4 版) 第 2 巻. メディカル・サイエンス・インターナショナル*, (東京) pp2978-2985, 2013
- 26) Uehara R, Tanaka SI, Takano K, Koga Y, Kanaya S., Requirement of insertion sequence IS1 for thermal adaptation of Pro-Tk-subtilisin from hyperthermophilic archaeon. *Extremophiles*. 2012 16(6), 841-851
- 27) Uehara R, Takeuchi Y, Tanaka S, Takano K, Koga Y, Kanaya S., Requirement of Ca(2+) Ions for the Hyperthermostability of Tk-Subtilisin from *Thermococcus kodakarensis*. *Biochemistry*. 2012 ,51(26) : 5369-78.
2. 学会発表
- 1) 中村好一, 定金敦子. 我が国のプリオン病の現状 : サーベイランス結果より. 第 71 回日本公衆衛生学会総会 (山口, 2012.10.26).
- 2) Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Sato T, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. Prion protein propagation in dura mater graft-associated Creutzfeldt-jakob disease. *Prion* 2012, Amsterdam, May 9-12, 2012.
- 3) Sanjo N, Ohara M, Satoh K, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Clinical features of genetic prion disease and cerebrospinal fluid findings in Japanese patients. *Prion*2012, Amsterdam, May 10-12, 2012.
- 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. *Asian Pacific Prion Symposium 2012*, Yokohama, July 29-30, 2012.
- 5) 篠原もえ子, 浜口 毅, 野崎一朗, 坂井健二, 山田正仁. 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病における非浸襲的診断マーカーとしての血清総タウ蛋白. 第 17 回日本神経感染症学会総会学術総会, 京都, 10.19-20, 2012.
- 6) 金谷泰宏, 武村真治, 富田奈穂子. わが国におけるオーファンドラッグ開発の促進に向けて. *レギュラトリーサイエンス* 2013 ; 44(2) : 123-126
- 7) Sabbagh M, Seibyl J, Akatsu H, Ouchi Y,

- Beach T, Charny A, Barthel H, Senda K, Murayama S, Ishii K, Leverenz J, Ghetti B, Ironside J, Roth K, Hoffmann A, Schulz-Schaeffer W, Reininger C, Sabri O : Results of a multicentre phase 3 trial on florbetaben for  $\beta$ -amyloid brain PET in Alzheimer disease. 2012 AAN, Florida, April, 2012.
- 8) Morimoto S, Kokubo Y, Kihira T, Saito Y, Takahashi H, Kuzuhara S, Murayama S : Immunochemical and immunocytochemical studies of tauopathy in amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/ Parkinson dementia complex (PDC)- Kii. 2012 AANP Meeting, Chicago, June, 2012.
- 9) Schulz-Schaeffer W, Hoffmann A, Sabri O, Seibyl J, Akatsu H, Takao M, Beach TG, Murayama S, Ghetti B, Ironside J, Leverenz J, Roth K, Reininger C, Sabbagh M : Detection of  $\beta$ -amyloid by florbetaben PET : histopathological verification in a global phase 3 clinical trial.
- 10) Morimoto S, Kokubo Y, Saito Y, Hasegawa M, Kihira T, Yoshida S, Takahashi H, Yoshida M, Kuzuhara S, Murayama S : Establishment of pathology center for ALS/ PDC- Kii, Japan. 2012 AAIC, Vancouver, July 2012
- 11) Nakamoto FK, Takao M, Maeda D, Ikemura K, Hayashi T, Ito S, Takahashi Y, Fukayama M, Tsuji S, Murayama S : FUS-immunopositive inclusions and compound Pick bodies in frontotemporal lobar degeneration with motor neuron disease (FTLD- MND- FUS). FTD 2012, Manchester, September 2012.
- 12) Takatsuki H, Atarashi R, Sano K, Satoh K, Nishida N. Quantitation of seeding activity of human prion using real-time quaking induced conversion assay. Prion 2012-Amsterdam, Amsterdam, 5/9-12.
- 13) 佐藤克也, 新 竜一郎, 調 漸, 佐野和憲, 高月英恵, 岩崎 靖, 北本哲之, 辻畑光宏, 六倉和男, 西田教行. 遺伝性プリオン病患者における髄液中のバイオマーカーの検討. 第 53 回日本神経学会学術大会, 東京, 5/22-25.
- 14) 貴田秀樹, 佐藤克也 ら. 長期経過する進行性核上麻痺疑い例の臨床的検討. 第 53 回日本神経学会学術大会, 東京, 5/22-25.
- 15) 中村龍文, 佐藤克也 ら. HTLV-I 関連脊髄症(HAM)に対するポリ硫酸ペントサンによる治療成績. 第 53 回日本神経学会学術大会, 東京, 5/22-25.
- 16) Nishida N, Satoh K. Sensitivity and specificity of RT-QuIC. JPND research. Hanover, 8/23-25.
- 17) 三條伸夫, 日熊麻耶, 北本哲之, 佐藤克也, 新 竜一郎, 西田教行, 水澤英洋. 遺伝性プリオン病における病型と髄液所見. 第 17 回日本神経感染症学会総会学術集会, 京都, 10/19-20.
- 18) 佐藤克也, 新 竜一郎, 西田教行. ヒトプリオン病患者における髄液中の生化学的バイオマーカーと異常プリオン蛋白の検出について. 第 17 回日本神経感染症学会総会学術集会, 京都, 10/19-20.
- 19) 佐藤克也, 難波裕幸, 永田 剛. 当院におけるアルツハイマー型認知症患者に対するドネペジルとメマンチンの併用効果. 第 31 回日本認知症学会学術集会, つくば, 10/26-28.
- 20) 高月英恵, 新 竜一郎, 佐野和憲, 佐藤克也, 西田教行. RT-QUIC 法を用いたヒトプリオンサンプル中の Seeding Activity の測定. 第 60 回日本ウイルス学会学術集

- 会, 大阪, 11/13-15.
- 21) 原田雅史, プリオン病・その他の認知症の画像診断, 第 48 回日本医学放射線学会秋期臨床大会, 長崎, 9月 28 日~30 日, 2012
- 22) 太組一朗, 山田 明, 展広 智, 足立好司, 森田明夫, 寺本 明. 神奈川県脳神経外科施設におけるプリオン病対策—アンケート調査の結果から—. 第 18 回神奈川脳神経外科手術手技研究会 20130112 神奈川県横浜市
- 23) Nobuo Sanjo, Yoshikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Masahito Yamada, Tsuyoshi Hamaguchi, Fumio Moriwaki, Masashi Aoki, Yoshiyuki Kuroiwa, Masatoyo Nishizawa, Masatoshi Takeda, Takeshi Inuzuka, Kouji Abe, Hiroyuki Murai, Shigeo Murayama, Katsuya Satoh, Masafumi Harada, Nobuhito Saito, Ichiro Takumi, Hidehiro Mizusawa. Human prion diseases in Japan : a prospective surveillance from 1999. Asian Pacific Prion Symposium 2012 (APPS2012). Yokohama. July29, 2012.
- 24) Kota Sato, Koji Abe. Prospective surveillance data of human prion disease in Chugoku and Shikoku region in Japan. Asian Pacific Prion Symposium 2012. Yokohama, Kanagawa. 2012.7.29-30
- 25) Yuichi Koga<sup>1</sup>, Shunichi Tanaka<sup>1</sup>, Akikazu Sakudo<sup>2</sup>, Azumi Hirata<sup>3</sup>, Kazufumi Takano<sup>3</sup>, Kazuyoshi Ikuta<sup>1</sup>, Shigenori Kanaya<sup>1</sup> (1)Osaka University, 2)University of the Ryukyus, 3)Kyoto Prefectural University, 4)JST) Proteolysis of PrPSc with a thermostable protease and the analysis of its infectivity APPS2012, 横浜 2012.7.29-30.
- 26) Kishida H, Shimamura M, Momoo T, Sugiyama M, Ikeda S, Watanabe O, Koyano S, Suzuki Y. A case of anti-VGKC antibody-positive M232R familial Creutzfeldt-Jakob disease. Asian Pacific Prion Symposium 2012 Yokohama, Japan, 2012/7/29-30
- 27) Kishida H, Shizukuishi K, Koyano S, Shimamura M, Kuroiwa Y. FDG-PET study before the onset of dementia in the case of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. 16th Congress of the European Federation of Neurological Societies. Stockholm, Sweden, 2012/9/8-11
- 28) 岸田日帯, 黒岩義之. プリオン病最近の進歩 プリオン病の感染予防. 第 17 回日本神経感染症学会学術集会(京都), 2012/10/19
- 29) 岸田日帯, 島村めぐみ, 杉山美紀子, 池田真悟, 桃尾隆之, 鈴木ゆめ, 児矢野繁, 渡邊 修. 抗 VGKC 抗体陽性になった家族性クロイツフェルト・ヤコブ病の 72 歳男性例. 第 24 回日本神経免疫学会(軽井沢), 2012/9/20-21
- 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
- J. 2012 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
- 2012 年 4 月 6 日(金) : 第 1 回 CJD インシデント委員会(東京医科歯科大学)
- 2012 年 5 月 9 日(木)-12 日(土) : Prion2011



- (アムステルダム)【発表】
- 2012年7月29日(日), 30日(月): アジアパシフィック・プリオン・シンポジウム(APPS) 2012(パシフィコ横浜) 【共催】
- 2012年7月29日(日): プリオン病関係厚生労働省調査研究班合同連絡会議(パシフィコ横浜)
- 2012年7月29日(日): 第2回 CJD インシデント委員会(パシフィコ横浜)
- 2012年7月30日(月): 第1回プリオン病合同画像委員会(パシフィコ横浜)
- 2012年9月6日(木): 第1回 CJD サーベイランス委員会(都市センターホテル, 東京)
- 2012年9月6日(木): 第3回 CJD インシデント委員会(都市センターホテル, 東京)
- 2012年10月6日(土): プリオン病診療ガイドライン2013編集会議(東京医科歯科大学)
- 2012年12月2日(日): プリオン病の市民講座: 食と医療の安全(東京)【共催】
- 2013年1月21日(月): 第2回プリオン病合同画像委員会(アルカディア市ヶ谷, 東京)
- 2013年1月21日(月), 22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 合同研究報告会(アルカディア市ヶ谷, 東京)
- 2013年2月7日(木): 第3回プリオン病合同画像委員会(東京ガーデンパレス, 東京)
- 2013年2月7日(木): 第2回 CJD サーベイランス委員会(東京ガーデンパレス, 東京)
- 2013年2月7日(木): 第3回 CJD インシデント委員会(東京ガーデンパレス, 東京)
- 2013年2月8日(金): 第2回 CJD サーベイランス委員会(東京ガーデンパレス, 東京)
- 2013年2月8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(東京ガーデンパレス, 東京)

# 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)

剖検・病理検査の普及

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、  
臨床研究の推進それらによるプリオン病の克服

# 分担研究報告

## 1999-2012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：	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)
研究分担者：	齊藤 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：	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：	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
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：	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	医療法人北祐会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：	黒岩 義之	帝京大学医学部附属溝口病院脳卒中センター
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	九州大学大学院医学系研究科神経内科学
研究分担者：	田村智恵子	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生命先端工学専攻物質生命工学講座
研究分担者：	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)

### 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。2012年9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1894例であった。近年は年間150-190例の患者が報告されている。全登録患者の内訳は、孤発性CJD1452例(77%)、変異型CJD1例、硬膜移植歴を有するCJD81例(4%)、家族性CJD270例(14%)、分類未決定のCJD7例、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病79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144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152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。