

G. 研究発表(2012/4/1～2013/3/31 発表)

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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

## 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

研究分担者：田村智英子 木場公園クリニック

### 研究要旨

プリオン病の診断、サーベイランスの過程における遺伝子解析は、患者の診断や病態の理解のために有用であり、プリオン蛋白遺伝子の多型による病型分類や遺伝性プリオン病の診断あるいは除外診断に役立つのみならず、遺伝子解析データの集積は、疾患発症機序の解明や治療法の開発にも欠かせない。しかし、現状では、遺伝子解析実施率は約70%程度であり、様々な要因から患者の家族から検査の同意が得られない場合もある。また、プリオン病の15~20%は遺伝性プリオン病であることが知られているが、遺伝子解析の結果から遺伝性プリオン病と判明した場合に医療者が遺伝子検査結果の告知や説明の仕方に苦慮することも多い。一方で、プリオン病患者の家族が、自身や患者の他の血縁者への遺伝の可能性について情報を求めていることもある。

こうした背景から、人々に遺伝子検査の意義について理解してもらうための充実した説明、情報提供の機会があると有用と考え、プリオン病の患者の家族に向けた遺伝子検査や遺伝に関する資料の作成を試みた。遺伝子検査や遺伝性に関する情報を患者・家族に伝え話し合うことには様々な難しさがともなうことがあるが、本冊子を情報提供の一助として活用していただくことを目指したい。

### A. 研究目的

現在、プリオン病の診断、サーベイランスの過程において、患者もしくは家族の代諾を得たケースにおいて、患者のプリオン蛋白遺伝子の解析が実施されている。遺伝子解析は、当該患者の診断や病態の理解のために有用であり、プリオン蛋白遺伝子の多型による病型分類や遺伝性プリオン病の診断あるいは除外診断に役立つのみならず、遺伝子解析データの集積は、疾患発症機序の解明や治療法の開発にも欠かせない。

しかし、現状では、遺伝子解析実施率は約70%程度である。その背景には、医療者が検査を提示することそのものを躊躇、遠慮してしまう場合、検査の説明の際に医療者の遠慮がちなトーンが伝わって同意取得状況に影響することが場合、あるいは、患者の家族が遺

伝子の検査を提案されることやその結果を得ることの心理的負担から検査しないことを希望される場合などがある。

別の問題として、プリオン病の15~20%は遺伝性プリオン病であることが知られているが、遺伝子解析の結果から遺伝性プリオン病と判明した場合には、患者の家族が精神的ショックを受ける可能性などを予想して、医療者が遺伝子検査結果の告知や説明の仕方に苦慮することも多く、筆者のところに主治医から、「遺伝子検査をしたら変異が見つかってしまったが、家族に伝えていない、伝えるべきか?」「家族にどう伝えればよいか?」といった相談が寄せられる場合もある。患者・家族・医療者が、地域社会や親族の間で遺伝の話が伝わらないかと心配している場合もある。遺伝性症例の40%は不完全浸透、なかで

も codon180 など浸透率が非常に低く孤発例にみえる症例も少なくないことも状況を複雑にしている。一方、プリオン病患者の家族においては、自身や患者の他の血縁者への遺伝の可能性について詳しく知りたい、遺伝の話を親族にどう伝えたらよいか相談にのってほしい、発症前遺伝子検査を受けるべきか相談したいといった要望もある。未発症の患者家族における発症前遺伝子検査についても、現状ではほとんど実施されていないが、今後実施予定の施設も出て来ている。

日本神経学会の「神経疾患の遺伝子診断ガイドライン 2009」では、遺伝性プリオン病の遺伝子診断に際しては、(1)①遺伝性プリオン病の診断確定目的、②プリオン病の臨床病型の修飾因子や獲得性プリオン病における感受性要因としての遺伝子多型の解析目的、の2つの異なる位置づけを明確にすべき、(2)家族歴がない患者において②の目的で検査を行った結果、遺伝性であると判明する可能性があることを、事前に患者ないし代諾者・家族に説明すべき、(3)遺伝性プリオン病家系の人々に対して、血縁者のフォローアップや心理支援を含め、十分なサポートを提供することが望ましいとの記述がある。

遺伝子検査は強制はできないが、遺伝子検査実施率の向上は、患者の適切な診断のためにも、プリオン病研究上においても、重要な課題である。そのためには人々に遺伝子検査の意義について理解してもらうための充実した説明、情報提供の機会があると有用と考えられる。

そこで本年は、プリオン病患者の家族に向けた遺伝子検査や遺伝に関する資料の作成を試みた。

## B. 研究方法

試みとして作成した冊子の主な内容を以下に示す。

表 1 冊子に掲載した項目

Q1	プリオン病の遺伝子解析は、受けなければいけない検査ですか？
Q2	プリオン病は遺伝するのですか？
Q3	プリオン病の遺伝子解析(遺伝子検査)によって、何がわかるのですか？ 病気の遺伝が疑われるから検査をするのですか？
Q4	プリオン病の遺伝的要因が遺伝したら、必ず発症するのですか？ 何歳頃に発症するのですか？
Q5	プリオン病の遺伝子解析のリスクはありますか？
Q6	プリオン病の遺伝子解析では、何を調べているのですか？
Q7	遺伝性のプリオン病とわかった場合、未発症の家族も遺伝子解析を受けることができますか？
Q8	プリオン病やその遺伝子解析に関連した心配や不安があるときは？
Q9	プリオン病についてさらに詳しい情報がほしいときは？
Q10	このパンフレットについての問い合わせ先は？

表 2 冊子に入れることを検討中の事項

- codon 219 の多型の説明
- 変異箇所の遺伝子変異とアミノ酸変異の略式コード表示(c.538G>A, V180I, Val180Ile など)
- 患者の遺伝子解析結果を記録しておくことのできるメモ欄
- 遺伝性とわかった場合に家系内で誰がアットリスク者となるかの説明(親から子へ 1/2 の確率で遺伝することだけでなく、兄弟姉妹、患者の親、その他の血縁者に関する考え方)
- 遺伝性プリオン病家系のアットリスク者においては、遺伝性プリオン病未発症遺伝子変異保持者からの感染事例の報告があるわけではないが、念のため、献血や骨髄・臓器移植のドナーとなることを控えていただくこと
- 脳・脊髄・網膜などに関わる手術を受ける際には遺伝性プリオン病アットリスク者であることを申し出ていただくことが望ましく、出血を伴う外傷や観血的な手術にも気をつけていただきたいこと

本冊子は、プリオン病の遺伝子解析のインフォームド・コンセント説明資料の存在を踏まえ、それを補いながら医療者が情報提供する際の一助として利用できるように、また検査の前後で当事者がゆっくり読み返して情報を得ることができるように、内容をとりまとめた。その上で、複数のプリオン病患者の家族に見てもらい、わかりにくい表現を修正したり、要望のある項目を付け足したりした。

現在は、研究班員に回覧して意見をもらっている状況で、加筆、修正後、最終的にまとめたものを印刷、配布するとともに、研究班のホームページからダウンロードできる形にすることも予定している。また、以下の事項について、今後、冊子に入れる内容として検討中である。

#### D. 考察／E. 結論

プリオン病に限らず、遺伝子検査や遺伝性に関する情報を患者・家族に伝え話し合うことは、これまでの日本の医療においては十分な経験が蓄積されていないことも手伝って、なかなか難しいと評されることが多い。そうした中、この冊子ですべてが解決するわけではないとしても、情報提供の一助として活用していただくことを目指したい。

また、将来の課題として、最近の遺伝子解析技術の進歩により、各種疾患患者や健康人において、全ゲノム、全エクソン領域のDNA配列解析が高速、安価で実施できる時代になり、一般集団や他疾患の患者さんでプリオン蛋白遺伝子の変異が偶発的に見つかるケースも出てくることを考慮して、プリオン病の専門家から発信される情報の充実も求められる。全ゲノム、全エクソン解析が進む中、各種遺伝子異常の解釈、浸透率などの見直しが必要であることもわかってきており、プリオン蛋白遺伝子の変異や多型の解釈に関して、常に新しい情報をまとめて、患者・家族に最新、正確、十分な情報提供ができるように心がけたい。

#### [参考文献]

- 1) 日本神経学会(監修)、「神経疾患の遺伝子診断ガイドライン」作成委員会(編). 神経疾患の遺伝子診断ガイドライン 2009. 東京, 医学書院, 2009.

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表(2012/4/1～2013/3/31 発表)

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

- 1) 田村智英子. A Self-care Booklet to Improve Psychological Wellness for Families and Patients with Prion Disease. Prion 2012 国際カンファレンス. アムステルダム(オランダ), 2012年5月9～12日(ポスター発表).

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

特になし

##### 2. 実用新案登録

特になし

##### 3. その他

特になし

## 耐熱性プロテアーゼによるプリオン分解

研究分担者：古賀 雄一 大阪大学大学院工学研究科

研究協力者：作道 章一 琉球大学医学部保健学科

研究協力者：高野 和文 京都府立大学大学院生命環境科学研究科

研究協力者：平田あずみ 京都府立大学大学院生命環境科学研究科

### 研究要旨

超好熱菌より単離した極めて安定性の高いプロテアーゼを用いた、プリオン蛋白質の分解技術の開発を目的とし、*in vitro* での異常プリオン蛋白質の分解条件の検討と動物実験によるプリオン蛋白質の感染価の低減効果の確認を行った。

### A. 研究目的

異常プリオン蛋白質を分解することができ、その有効性が *in vitro* で実証されている。本酵素は、他のプリオン蛋白質不活化酵素剤に比べても、酵素学的に優位な特性を持つため、既存の医療器具洗浄プロセスに直接適用することが可能であり、医療機関に普及しやすい新たな不活性化法を提供することが可能となる。そこで、本研究では、本酵素を用いてプリオン蛋白質不活化を行うための方法の開発を目的とした。

### B. 研究方法

昨年度に引き続き酵素分解の有効性を実証する目的で、PrP<sup>Sc</sup> 分解物の感染性のバイオアッセイを行った。本酵素のみ、SDS のみ、本酵素+SDS 共存下、Buffer のみの各条件下で 1%MBH を 100℃、1 時間処理した後、それぞれをマウスに接種し飼育を行い、プリオンの蓄積状況(脳、脾臓)、発症までの期間等の比較を行った。感染脳ホモジネートをマウスの脳に接種したのち、450 日以上飼育し体重変化、感染の有無を観察した。また、死亡したマウスについてはプリオン病の有無を確認するため脳と脾臓の組織標本を作製した。

Tk-サチライシンを有効成分とする洗浄剤組成を検討するため、低発泡性界面活性剤存在下での Tk-サチライシン活性を比較し、さらに各界面活性剤存在下での異常プリオン蛋白質の分解効果を検証した。

### (倫理面への配慮)

実験動物に必要以上の苦痛を与えないことを旨とし、発症後の速やかな安楽死を行った。研究計画および倫理面での配慮については研究実施機関の承認を得、また、当機関の規則にのっとり実施した。

### C. 研究結果

感染マウス脳ホモジネートからはウエスタンブロット法により PK 耐性の異常プリオン蛋白質の蓄積が確認されたが、Tk-サチライシン処理した脳ホモジネートでは、バンドは検出できず、酵素により分解していることが確認された。感染性試験の結果、未処理のホモジネートを接種されたマウスは 150 日前後で全頭発症し、熱処理を施したホモジネートを接種したマウスは 260 日で一部発症した。Tk-サチライシンのみを添加した場合は全頭発症したものの、Tk-サチライシンと SDS を

添加して不活化処理した脳ホモジネートでは453日までに感染の兆候は見られず、また、組織標本にも感染の痕跡は認められなかった。

Tk-サチライシンの活性を阻害しない低発泡性界面活性剤を選択し、感染脳ホモジネートの分解試験を行いウエスタンブロットによる検出を行ったところ比較的高濃度条件下で効果的な分解が見られた。

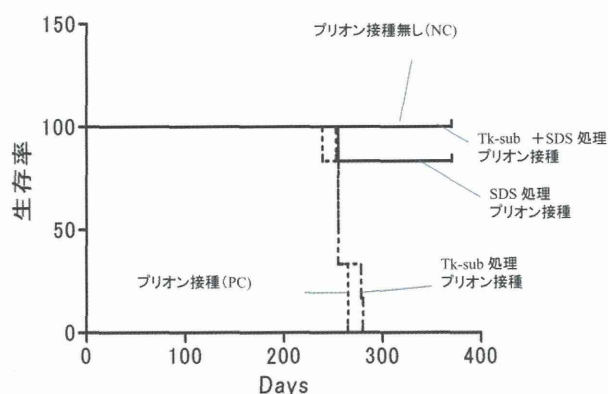
#### D. 考察

感染脳ホモジネートを熱処理することなくマウスに接種するとおよそ155日程度で発症するが、今回のように熱処理を施した感染脳ホモジネートの場合、発症までのインキュベーションタイムが100日程度伸びる結果となっている。熱処理による不活性化効果が一定の割合で出ているためと考えられる。Tk-サチライシンで処理した場合も全頭発症していることから、今回の実験系においては感染価を評価しきれないと言える。

異常型プリオン蛋白質は熱や変性作用のある界面活性剤(SDS)存在下で、プロテアーゼ感受性が増すと考えられる。Tk-サチライシンは、高温、変性条件下でも酵素活性を失わないことから構造が不安定化した異常プリオン蛋白質を分解できたと考えられる。感染性試験の結果、飼育終了まで全頭発症しなかった SDS と Tk-サチライシンの併用処理条件は、不活化効果が高いと考えられる。脳ホモジネートを熱処理すると凝集物が発生し、その内部に含まれる異常プリオン蛋白質には酵素が作用することができない。このことから、凝集を分散させるために界面活性剤が必要であると考えられる。SDS は起泡性がある洗浄機に使用できないなどの問題があるが、低起泡性の界面活性剤であっても凝集物の分散効果と本酵素の相乗効果で不活性化ができる可能性が考えられる。

450日までのバイオアッセイ結果

接種サンプル	発症数/ 飼育数	備考
感染 MBH(PC)	2 / 2	182日までに発症
蒸留水(NC)	0 / 6	未発症
MBH(熱処理)	6 / 6	238日～260日に発症
MBH(1%SDS)	1 / 6	253日に1匹発症
MBH(Tk-サチライシン)	6 / 6	246日～274日に発症
MBH(1%SDS+Tk-サチライシン)	0 / 6	未発症



生存曲線



- 1: 0.2% エマルゲンpp290
- 2: 0.2% エマルゲンpp290 + 0.002mg/ml Tk-sub
- 3: 2% エマルゲンpp290 + 0.002mg/ml Tk-sub
- 4: 0.2% エマルゲン147
- 5: 0.2% エマルゲン147 + 0.002mg/ml Tk-sub
- 6: 2% エマルゲン147 + 0.002mg/ml Tk-sub

界面活性剤存在下の分解試験

## E. 結 論

Tk-サチライシンと界面活性剤を共存させることによって、効果的にプリオン不活化を効果が上がることが確認された。

### [参考文献]

#### [書籍]

- 1) 食と健康の高安全化 ―殺菌、滅菌、消毒、不活化、有害物除去技術― 作道章一 編著 S&T出版, p177-185, 第10節 バイオ消毒剤、洗浄剤(酵素洗浄剤の応用) 荒西睦雄、古賀雄一

## F. 健康危険情報

## G. 研究発表(2012/4/1~2013/3/31 発表)

### 1. 論文発表

- 1) 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
- 2) 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) 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>(<sup>1</sup>Osaka University, <sup>2</sup>University of the Ryukyus, <sup>3</sup>Kyoto Prefectural University, <sup>4</sup>JST) Proteolysis of PrP<sup>Sc</sup> with a thermostable protease and the analysis of its infectivity APPS2012, 横浜 2012.7.29-30.

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他



# 研究成果の刊行に関する一覧表



## 研究成果の刊行に関する一覧表

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻	ページ	出版年
Kuwahara H, Yokota T, Mizusawa H	Delivery of siRNA into the blood-brain barrier: recent advances and future perspective.	Therapeutic Delivery		417-420	2012
Nishina K, Yokota T	siRNA and the CNS: Development of delivery systems.	Expert Opin Drug Deliv.			in press
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 for Beef and Beef Offal Imported into Japan.	J Vet Med Sci.	74(8)	959-968	2012
市ノ瀬慶子, 水澤英洋	中枢神経感染症に関連する認知症.	Modern Physician	33(1)	43-47	2013
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	18	901-907	2012
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	17	Issue 15	2012
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	44(2)	123-126	2013
Ishizaka S, Satoh K, Nishida N, et al.	Intra-Arterial Cell Transplantation Provides Timing-Dependent Cell Distribution and Functional Recovery After Stroke.	Stroke	in press		2013
Sano K, Satoh K, Atarashi R, Takashima H, Iwasaki Y, Yoshida M, Sanjo N, Murai H, Mizusawa H, Schmitz M, Zerr I, Kim Y, Nishida N	Early Detection of Abnormal Prion Protein in Genetic Human Prion Diseases Now Possible Using Real-Time QUIC Assay.	PLoS One.	8(1)	e54915	2013
Schmidt C, Haik S, Satoh K, Rábano A, Martínez-Martin P, Roeber S, Brandel JP, Calero-Lara M, de Pedro-Cuesta J, Laplanche JL, Hauw JJ, Kretzschmar H, Zerr I.	Rapidly progressive Alzheimer's disease: a multicenter update.	J Alzheimers Dis.	30(4)	751-756	2012
Ishibashi D, Atarashi R, Fuse T, Nakagaki T, Yamaguchi N, Satoh K, Honda K, Nishida N.	Protective role of interferon regulatory factor 3-mediated signaling against prion infection.	J Virol	86(9)	4947-55	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻	ページ	出版年
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	Clinical Neuroscience	30(10)	1202-1204	2012
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.	7	50	2012
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	13 (6)	562-6	2012
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	71 (7)	625-30	2012
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	60 (10)	761-9	2012
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.	91(2)	320-9	2012
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	4 (4)	344-352	2012
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	135 (11)	3380- 91	2012
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	32 (6)	593- 603	2012
Kakuda N, Akazawa K, Hatsuta H, Murayama S, Ihara Y	Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Suspected limited efficacy of $\gamma$ -secretase modulators.	Neurobiol Aging	34	1101-1104	2013
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	in press		2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻	ページ	出版年
Fujita K,1 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	BMJ Open Journal	in press		2013
村山繁雄, Seung-Jae Lee, 武田 篤, 鈴木則宏	パーキンソン病はプリオン病か？—シヌクレイノパチーの細胞間移行—(座談会)	Frontiers in Parkinson Disease.	5(1)	5-13	2012
村山繁雄, 齊藤祐子	【アルツハイマー病-先制医療に向けての展開】 アルツハイマー病と脳老化の病理学	カレントセラピー	30(4)	320-325	2012
村山繁雄, 齊藤祐子	アルツハイマー病と脳老化の病理学—特集 今, 認知症にどう向き合うか.	内科	109(5)	840-845	2012
村山繁雄, 高尾昌樹, 初田裕幸, 齋藤祐子	6.ブレインバンク 第1部 病理解剖の進め方, 切り出し方法など c.特殊な部位, 手技, 検体保存	病理と臨床【臨時増刊号】	30	103-109	2012
村山繁雄, 齊藤祐子	第1部: 基礎編 パーキンソン病の神経病理up to date	Progress in Medicine	32(6)	1161-1165	2012
村山繁雄, 齊藤祐子	タウ蛋白と免疫染色	検査と技術	40(8)	749-751	2012
村山繁雄, 齊藤祐子, 丹羽真一	第II部4章新しい臨床研究の技術とプロジェクト展開 2.精神・神経疾患研究のためのブレインバンク	実験医学	30(13)	146-155	2012
高尾昌樹, 村山繁雄, 美原 盤, 吉田洋二	バイオバンク構築における病理の役割【共同研究の機転として機能する我が国のバイオバンクの実例】ブレインバンクの現状, 高齢者ブレインバンク, 美原記念病院ブレインバンクの経験から	病理と臨床	30(6)	635-645	2012
高橋英気, 望月英明, 井藤英喜, 筑井恵美子, 加藤貴行, 鄭 仁熙, 徳丸阿耶, 山川通隆, 安藝良一, 沢辺元司, 高尾昌樹, 新井富生, 村山繁雄	膿瘍との鑑別が困難であった肺腫瘍・転移性脳腫瘍の1例	内科	110(3)	469-480	2012
沢辺元司, 新井富生, 村山繁雄, 清水孝彦, 戸田行絵, 古田 耕, 増井 徹	バイオバンク構築における病理の役割【共同研究の起点として機能する我が国のバイオバンク】東京都健康長寿医療センターの病理由来組織バンクおよび日本における組織バンクの課題	病理と臨床	30(6)	624-628	2012
砂川昌子, 増田義重, 沢辺元司, 足立 正, 徳丸阿耶, 井藤英喜, 川田真幹, 稲松孝思, 村山繁雄, 初田裕幸	—CPC—4年間, 経管栄養をした高度認知症の1例	Geriatric Medicine	50(5)	653-662	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻	ページ	出版年
神谷久雄, 村山繁雄, 舟邊さやか, 齊藤祐子, 福田隆浩	薬剤性パーキンソン症状との鑑別が問題となった軽度認知障害の87歳男性	BRAIN and NERVE	64 (12)	1435-1442	2012
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	60	761-769	2012
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
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			in press
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
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
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		2013
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.	Euro Surveill	17	Pii:20144	2012
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
浜口 毅, 山田正仁.	$\beta$ アミロイドのproagationによる進展.	Current Therapy	30	336-340	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻	ページ	出版年
浜口 毅, 山田正仁.	周期性ミオクロノス : Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) 概論.	Clin Neurosci	30	760-763	2012
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
Deguchi K, Takamiya M, Deguchi S, Morimoto N, Kurata T, Ikeda Y, Abe K.	Spreading brain lesions in a familial Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation over 4years.	BMC Neurology	12	144	2012
Ikeda Y, Ohta Y, Kobayashi H, Okamoto M, Takamatsu K, Ota T, Manabe Y, Okamoto K, Koizumi A, Abe K.	Clinical features of SCA36: a novel spinocerebellar ataxia with motor neuron involvement (Asidan).	Neurology	79(4)	333-41	2012
Kurata T, Kawai H, Miyazaki K, Kozuki M, Morimoto N, Ohta Y, Ikeda Y, Abe K.	Statins have therapeutic potential for the treatment of Alzheimer's disease, likely via protection of the neurovascular unit in the AD brain.	Journal of the Neurological Sciences	322	59-63	2012
Sato K, Morimoto N, Matsuura T, Ohta Y, Tsunoda M, Ikeda Y, Abe K	Impaired response of hypoxic sensor protein HIF-1 $\alpha$ and its downstream proteins in the spinal motor neurons of ALS model mice.	Brain Research	1473	55-62	2012
Sano K, Satoh K, Atarashi R, Takashima H, Iwasaki Y, Yoshida M, Sanjo N, Murai H, Mizusawa H, Schmitz M, Zerr I, Kim YS, Nishida N	Early detection of abnormal prion protein in genetic human prion diseases now possible using real-time QUIC assay	PLoS One	8	e54915	2013
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	16	841-851	H24年度
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.	51	5369 -5378	H24年度

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
三條伸夫, 水澤英洋	急速に進行する認知症として Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) がありますが、臨床症状や検 査所見を教えてください	中島健二, 和田健二	認知症診療Q&A92	中外医学社		2012	103-105
中村好一			基礎から学ぶ楽しい疫学 第3版	医学書院	東京	2013	124-125
佐藤克也	ウイルス性髄膜炎	平山謙二	感染症事典	株式会社オーム社	東京都	2012	321-323
佐藤克也	急性脳炎	平山謙二	感染症事典	株式会社オーム社	東京都	2012	338-339
佐藤克也	性器ヘルペス	平山謙二	感染症事典	株式会社オーム社	東京都	2012	384-386
佐藤克也	尖圭コンジローマ	平山謙二	感染症事典	株式会社オーム社	東京都	2012	387-389
佐藤克也	クーラー	平山謙二	感染症事典	株式会社オーム社	東京都	2012	573-576
佐藤克也	クロイツフェルト・ヤコブ病	平山謙二	感染症事典	株式会社オーム社	東京都	2012	577-592
村井弘之, 吉良潤一	383章 プリオン病	福井次矢, 黒川 清	ハリソン内科学(日本語版第 4版)	メディカル・サイエ ンス・インターナシ ョナル	東京	2013	2978-29 85
荒西睦雄, 古賀雄一	バイオ消毒剤、洗浄剤(酵素洗 浄剤の応用)	作道章一	食と健康の高安全化ー殺菌、 滅菌、消毒、不活化、有害物 除去技術ー	S&T出版	東京	H24年度版	177-185

# 2012 年度活動狀況



－2012 年度活動状況－

- 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 11 月 2 日(金) : “Prion disease in Japan” East Asia Neurology Forum / 30th  
Annual Meeting of the Korean Neurological Association.
- 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)

## 平成 24 年度第 1 回 CJD インシデント委員会議事録

日時：2012 年 4 月 6 日（金）16：00-17：00

場所：東京医科歯科大学 16 階 小会議室

出席者（敬称略）：

水澤英洋(東京医科歯科大学)、山田正仁(金沢大学)、斉藤延人(東京大学)、北本哲之(東北大学)、中村好一(自治医科大学)、太組一朗(日本医科大学武蔵小杉病院)、黒岩義之(横浜市立大学)、田村智英子(木場公園クリニック)、三條伸夫(東京医科歯科大学)

議題

### 1. 前会議事録の確認（資料 1）

特に修正等なく、資料 1 の通り議事録案が認められた。

### 2. CJD について（資料 2）

資料の修正案について、図中の PrPsc を PrP<sup>Sc</sup> とする微修正を加えることで、了承された。

### 3. 新規事例検討（資料 3、①～⑤）

A 事例 審議の結果、20 例をフォローする案で現地調査を行う事となった。

B 事例 審議の結果、17 例をフォローする案で現地調査を行う事となった。

C 事例 圧棒は髄液が排出される方向なので、従来より問題ないとの見解である。本例はインシデント事例ではないことが確認された。

D 事例 インシデント事例ではないことが確認された。

現地調査の日程調整については、厚労省のご担当者を確認の上、脳神経外科の斉藤、太組で候補日を上げ、その他の委員の方々のご都合を伺うこととなった。

以上

## 平成 24 年度第 2 回 CJD インシデント委員会議事録（案）

日時：2012 年 7 月 29 日（土）10:00-11:30

場所：パシフィコ横浜 会議センター5F 514

出席者（敬称略）：

北本哲之(東北大学)、黒岩義之(帝京大学医学部附属溝口病院)、斉藤延人(東京大学)、三條伸夫(東京医科歯科大学)、太組一朗(日本医科大学武蔵小杉病院)、田村智英子(木場公園クリニック)、中村好一(自治医科大学)、水澤英洋(東京医科歯科大学)、山田正仁(金沢大学)、金光一瑛（厚労省）

議題

### 1. 前会議事録の確認（資料 1）

資料 1 の議事録を確認した。

### 2. フォローアップ状況（資料 2）

資料 2 でフォローアップ状況が説明された。

### 3. 事例検討

#### E（資料 3）

- 1) 当該病院から 37 名のリスク保有可能性者のリストが提出された事が説明された。13 名が除外されているが、このうち重複の 4 例を除く 9 名の除外理由について、適切であるかどうか検討された。
- 2) このうち 8 例は「硬膜を開けない手術」であることが除外の理由であった。硬膜を開けなかった手術例をリスク保有可能性者とするべきかどうか検討された。硬膜を開けなかった手術は、iv と同程度のリスクと考えられ、約 1/10 程度に感染リスクは低下するものの、過去の静岡の例でも告知対象者としていることから、今回も告知対象とすることとなった。
- 3) No1 については、当該セットではない鑷子を使用していた場合、別途 1 例追加の必要があるのかが問題となった。（→後日確認したところ、手術器具のローテーションで No1 は該当しないことが判明。最後に 1 例を追加して頂くよう依頼した。）
- 4) 「リスク保有可能性者が手術を受ける場合の対応について、以下のことが確認さ

れた。

(ア) 予定手術を受けられる場合には、手術器具の洗浄や滅菌など、プリオン対応をしていただくよう通知する。

(イ) 救急手術で事前通知が難しい場合でも、その事実が判明した時点で当該医療機関にリスク保有可能性者であることを伝え、プリオン対応をしていただくよう依頼する。三次感染のリスク保有可能性者がいる場合には、二次感染者と同様に扱うものとする。

- 5) リスク保有可能性者へ渡す「CJD リスク保有可能性者の日常生活と医療機関受診時の留意事項」の文章中で「臓器・骨髄、角膜」→「臓器・骨髄・角膜」と修正する。
- 6) No.8 については、告知対象者として登録しておく。この件がどのように対応されているか確認をする。(→後日事務局で、告知対象者として初回登録がなされているがフォローアップデータはないことを確認した。)

#### F (資料 4)

- 1) 資料に基づいて現地調査の結果が報告され、バイポーラーのコードの感染リスクの有無によって、1例または5例が告知対象者となりうることが説明された。
- 2) 資料 11 ページの⑤の本人手術で使われた「バイポーラ (硬膜外で使用)」が正しい記述か確認が必要。
- 3) バイポーラーのコードについては過去に対象としない例があったことが確認された。今回は特にバイポーラー鑷子の使用についても疑問があるので、感染のリスクがあるとして対応する案が有力となった。5名が告知対象者となる。
- 4) 病理検査会社へは当該病院を通じて、インシデント事例であることが伝えられた。
- 5) 以上の点を再確認するため、再度現地調査と指導を行うこととなった。

#### A (資料 5)

- 1) 資料に基づいて現地調査の結果が報告され、バイポーラーが6セットあり、区別不能なことから、60例が告知対象者となった。初回登録者リストと当該病院版のリスク保有可能性者への説明書を作成するよう依頼がなされた。
- 2) 初回登録票は未提出、説明書は提出された事が報告された。
- 3) リスク保有可能性者へ渡す「脳外科手術後の追跡調査に関する説明書」の文章中で「臓器・骨髄、角膜」→「臓器・骨髄・角膜」と修正する。

#### B (資料 6)

- 1) 資料に基づいて現地調査の結果が報告され、各セット (開頭セット、シャントセ

ット、パッサー、手回し穿頭器、バイポーラー)の使用対象者を確認の上、58例が告知対象者となった。初回登録者リストと当該病院版のリスク保有可能性者への説明書を作成するよう依頼がなされた。

- 2) 初回登録票(回収資料)と説明書は提出された事が報告された。
- 3) リスク保有可能性者へ渡す「脳外科手術後の追跡調査に関する説明書」の文章中で、フォローアップの年数を正確に記入する。同意書と説明書が一体となった書類となるようにする。説明書類を和暦ではなく、西暦表記とする。

## その他

島根の事例について発生の確認の必要あり。

バイポーラー鑷子の区別がつくようにするなど啓発活動の必要性。