

201231016B

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22～24年度 総合研究報告書

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22～24年度 総合研究報告書

**The Summary Report of the Research Committee on
Surveillance and Infection Control of Prion Disease in
2010, 2011 and 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 22 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	役職名
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
	黒岩 義之	横浜市立大学医学部神経内科	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政策科学部	部長
	村山 繁雄	東京都健康長寿医療センター研究所神経病理学・臨床神経学	研究部長
	調 漸	長崎大学保健・医療推進センター	センター長・教授
	原田 雅史	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部画像情報医学分野	教授
	齋藤 延人	東京大学大学院脳神経外科学	教授
	太組 一朗	日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科	病院講師
	森若 文雄	北海道医療大学心理科学部言語聴覚療法学科	教授
	志賀 裕正	あおば脳神経外科神経内科	副院長
	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	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	遺伝カウンセラー	
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)	助教	
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	助教
経理事務 担当者	増田 晴彦	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 haruhiko.adm@cmn.tmd.ac.jp	

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	若山 友啓	東京医科歯科大学研究・産学連携推進機構事務局研究推進掛 TEL 03-5803-5872 FAX 03-5803-0179 e-mail t.wakayama.adm@cmn.tmd.ac.jp	

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. 総合研究報告

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	1
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)	

II. 資 料

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) …	21
齊藤 延人	東京大学大学院医学系研究科脳神経外科学 …	26
北本 哲之	東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野 …	28
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 …	32
金谷 泰宏	国立保健医療科学院健康危機管理部 …	34
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 …	36
佐藤 克也	長崎大学医歯薬学総合研究科感染分子 …	38
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 …	41
太組 一朗	日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科 …	43
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 …	46
青木 正志	東北大学大学院医学系研究科神経内科学 …	47
西澤 正豊	新潟大学脳研究所神経内科学分野 …	48
黒岩 義之	帝京大学医学部附属溝口病院脳卒中センター …	50
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 …	52
武田 雅俊	大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 …	54
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 …	55
村井 弘之	九州大学大学院 医学系研究科 神経内科学 …	57
田村智英子	木場公園クリニック …	59
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 …	61
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 …	64

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	69
---------------------	----

I . 総合研究報告

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

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有効な滅菌方法の研究を効率よくかつ安定して遂行するために 2010 年度から開始された。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、1999 年 4 月 1 日から 2012 年 9 月までに 3664 件を調査し、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。遺伝子解析の継続に加え、髄液中の異常プリオン蛋白を検出する QUIC 法は、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 14-3-3 蛋白等とならび信頼性のある検査法であることが明らかとなった。国内における 3 テスラ MRI の普及に伴い、プリオン病患者における感度、特異度の解析を継続している。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 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全 13 件のインシデント事例を調査し、リスク保有可能性者 286 名のフォローを継続している。また、関連のある各学会、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、VV2 型を含めた全ての異常プリオン蛋白に対する効果的な滅菌法の研究を進め、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滅菌法の実用化へ向けて研究を進めている。プリオン病治療薬開発に向けて、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な貢献を行った。

研究分担者

所属機関：金沢大学医薬保健研究域医学系脳
老化・神経病態学

氏名：山田正仁

所属機関：東京大学大学院医学系研究科脳神
経外科学

氏名：齊藤延人

所属機関：東北大学大学院医学系研究科病態
神経学分野

氏名：北本哲之

所属機関：自治医科大学地域医療センター公
衆衛生学部門

氏名：中村好一

所属機関：国立保健医療科学院健康危機管理部

氏名：金谷泰宏

所属機関：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

氏名：村山繁雄

所属機関：長崎大学医歯薬学総合研究科感染
分子

氏名：佐藤克也

所属機関：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

氏名：原田雅史

所属機関：日本医科大学武蔵小杉病院脳神経
外科

氏名：太組一朗

所属機関：医療法人北祐会北祐会神経内科病
院神経内科学

氏名：森若文雄

所属機関：東北大学大学院医学系研究科神経
内科学

氏名：青木正志

所属機関：新潟大学脳研究所神経内科学分野

氏名：西澤正豊

所属機関：帝京大学医学部附属溝口病院脳卒
中センター

氏名：黒岩義之

所属機関：岐阜大学大学院医学系研究科神経
内科・老年学分野

氏名：犬塚 貴

所属機関：大阪大学大学院医学系研究科神経
医学教室

氏名：武田雅俊

所属機関：岡山大学大学院医歯薬学総合研究
科脳神経内科学

氏名：阿部康二

所属機関：九州大学大学院医学研究院神経内科

氏名：村井弘之

所属機関：木場公園クリニック

氏名：田村智英子

所属機関：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

氏名：古賀雄一

所属機関：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

氏名：三條伸夫

A. 研究目的

プリオン病の感染や発症のメカニズムにつ
いて本質的なことはほとんどわかっていない。
本研究の目的は、①我が国におけるプリオン
病発生状況や、新たな医原性プリオン病の出
現を監視し、②早期診断に必要な診断方法の
開発や患者等に対する心理カウンセリング等
の支援を提供することにより、この超難病に
対し診断のみならず、社会的側面もサポート
し、③プリオン蛋白対応の滅菌法を含め、感
染予防対策を研究し周知することで、プリオ
ン病患者の外科手術を安全に施行できるよう
な指針を提示し、④手術後にプリオン病であ
ることが判明した事例を調査して、器具等を
介したプリオン病の二次感染策を講じるとと
もにリスク保有可能性者のフォローアップを
行い、⑤将来的に治療薬・予防薬が開発され
た際の全国規模の治験体制を開始する準備を
整えることである。サーベイランス調査等の
疫学的研究を通じて疾患の実態と現状の把握
に努め、疫学的側面から発症の危険因子を検

討し、検査法や治療法の有用性の評価や改善に努め、さらには外科手術を介した2次感染予防対策とリスク保有可能性者の追跡調査、心理サポートを行う。人獣共通感染症であるプリオン病では牛海綿状脳症(Bovine Subacute Encephalopathy: BSE)からの感染である変異型クロイツフェルトヤコブ病(variant CJD)の監視、医原性である硬膜移植後クロイツフェルトヤコブ病の存在などから、研究班内にサーベイランス委員会を組織し全国の難病担当専門医と協力したサーベイランス調査の充実を図る。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に関する情報をさらに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、平成24年度より新規プリオン病治療薬の開発に向け、全国規模での自然歴調査、治験体制を構築するため設立された、国内の複数の施設が参加するプリオン病コンソーシアムに全面的に協力する。研究の進展、診断方法、知慮方法などに関して、広く国民に情報が伝わるように難病情報センターや研究班ウェブサイトなどを利用して随時情報を発信する。

B. 研究方法

1) 全国サーベイランスの推進と疫学的・臨床的研究ならびに診断・ケア体制の充実

(1) 患者(家族)からの都道府県に対する特定疾患治療研究事業(難病医療費の公費負担制度)への申請、(2) 主治医からのプリオンタンパク遺伝子検索(東北大学)や髄液マーカー検査(長崎大学)依頼、(3) 感染症法に基づく5類感染症としての主治医からの届け出、などからプリオン病患者の存在を把握し、サーベイランス委員や都道府県担当専門医による情報収集を行い、全国を10ブロックに分けそ

れぞれに地区サーベイランス委員を置き、各都道府県のCJD担当専門医と協力して全国レベルのサーベイランスを行い、年2回のサーベイランス委員会で検討し、本邦の疫学的・臨床的特徴を明らかにする。MRI画像の標準化と読影実験を行うことで診断率を向上させ、髄液中の14-3-3蛋白と異常プリオン蛋白(real-time QUIC法)、遺伝子、病理解剖脳の解析などの各検査の診断支援を行うと共に新しい検査法の開発も進める。必要に応じて患者、および家族に対してカウンセリングを行う。

2) 医療行為を介した二次感染予防対策

プリオン病インシデント委員会として、主に脳神経外科領域の手術後にプリオン病と判明した患者に使用した器具を用いて手術を受けたリスク保有可能性者発生の実態状況の把握と、定期的な神経学的異常の確認、心理的苦痛のフォローアップをおこなうことである。各事例の調査を行い、リスク保因可能性者の登録と各施設の調査、および指導を行う。必要に応じてカウンセリングを行う。

3) 安全で効果的なプリオン蛋白滅菌法の開発

プリオン病の感染因子と言われる異常プリオン蛋白質は、洗浄や滅菌に対して抵抗性があることから、超好熱菌由来の酵素TKサチライシンによるプリオン蛋白分解法を、プリオン蛋白を用いたin vitro系とモデルマウスを用いたin vivoの系を用いて研究・開発する。また、VV2プリオンの滅菌・消毒法の研究を開始する。

4) プリオン病治療法の開発

既存薬物による臨床試験とともに新規治療薬候補の開発を進める。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に、国内の複数の施設が参加する形で新たに設立されたコンソーシアムには中心的貢献をするとともに協力を進める。

(倫理面への配慮)

疫学的・臨床研究に際しては、それぞれの疾患の患者や家族からインフォームドコンセントを得て個人情報の守秘を計るとともに、実験動物を使用する研究においてもそれぞれの施設の定める手続きに従って動物愛護に十分留意して実施する。サーベイランスについては委員長の所属施設にて倫理審査を受け承認されている。

C. 研究結果

1) 全国サーベイランスの推進と疫学的・臨床的研究ならびに診断・ケア体制の充実

全国サーベイランスにて 1999 年 4 月 1 日から 2012 年 9 月までに 3664 件を調査し、本邦患者の約 90%に達すると思われる 1894 人(男：810 人、女：1,084 人)をプリオン病と認定し詳細な検討を行った。調査の迅速性と悉皆性は感染症届け出情報や遺伝子・髄液検査依頼の情報を組み入れることで飛躍的に向上している。人口 100 万人対の罹患率は 1.01 人で欧米の罹患率と同等で、発病時の平均年齢は 67.8 歳である。孤発性 CJD：1,452 人、家族性 CJD (fCJD)：270 人、硬膜移植歴を有する CJD：81 人、変異型 CJD (vCJD)：1 人、GSS：79 人、FFI：4 人であった。追跡の結果、患者の 44%が発病後 1 年以内に死亡していた。本邦では硬膜移植歴を有する CJD 患者が多発しており、今日まで世界各国から報告されている 217 例の約 3 分の 2 を占める 144 例がわが国の症例である。

診断については、MRI 画像読影実験の結果、標準化した DWI では、ROC の AUC 値は 0.84 と高く、FLAIR での AUC 値は 0.68 と低値であった。平成 22 年度から 24 年度 10 月の時点で、614 例のプリオン蛋白遺伝子解析を行い、そのうち 136 例の患者でプリオン蛋白遺伝子の変異を同定した。内訳はコドン 180 が 55.1%と最も多く、102 が 14.7%、232 が 13.3%、200 が 11.8%であった。平成 23 年

4 月 1 日から平成 24 年 10 月 6 日まで 646 症の髄液を解析し、孤発性 CJD において 14-3-3 蛋白の感度は 76.2%、遺伝性プリオンでは 65.9%、獲得性プリオン病では 66.7%であった。髄液中異常プリオン蛋白試験管内増幅法 (RT-QUIC 法) の感度は孤発性プリオン病では 80%、遺伝性プリオン病では 69.1%、獲得性プリオン病では 66.7%、特異度は 97.1%であった。

プリオン病剖検促進のため、パンフレット作成、病理学会・神経病理学会でのシンポジウム、情報宣伝活動などを行った。多施設での死亡例の受入体制も整備している。剖検実施率は sCJD が 14% (166/1157)、vCJD が 100% (1/1)、dCJD が 43% (32/74)、fCJD が 23% (42/182)、GSS が 17% (6/36)、FFI が 100% (3/3) と高くはない。今後の改善が必要である。

国の疾病登録データベースを基本に、研究班としてのプリオン病データベースの構築に際し、新たなアルゴリズムの開発を行った。本研究班を中心に 2011 年に設立されたアジア大洋州プリオン病研究学会 (APSPR) とその学術集会であるアジア大洋州プリオンシンポジウム (APPS2012) を後援し、国際学会である PRION2012 への参加にも協力して、国際化を進めた。

2) 医療行為を介した二次感染予防対策

医療行為を介した二次感染の可能性のある事例に対して、個々の事例への対応を行った。平成 24 年末までに、13 件のインシデント事案があり、これまでのところ、二次感染発症者はいない。平成 23 年度に 1 件、平成 24 年度に 3 件の新規インシデント事例があり、フォローアップの依頼を行った。リスク保因可能性者 286 名のフォローを継続している。日本脳神経外科学等に対し「改訂版プリオン病感染予防ガイドライン (2008 年版)」の啓発を行ったが、少人数の脳神経外科医を対象とした調査では、ガイドラインは浸透している

ものの実行に改善の余地がみられた。

3) 安全で効果的なプリオン蛋白滅菌法の開発

超高熱菌由来のセリンプロテアーゼ、Tk-サチライシンをプリオン病モデルモデルマウスの脳のホモジュネートに添加・インキュベートしたところ、酵素によりプリオン蛋白は分解され、同ホモジュネートの接種実験において感染性が消失していることが確認された。また、VV2 プリオンの滅菌・消毒法の研究が開始された。

4) プリオン病治療法の開発

構造解析から開発された化合物 GN8 を修飾した P092 がプリオン蛋白へ結合し、その構造変換を抑制することより、プリオン病の治療・予防薬としての臨床応用への期待が高まっており、ファースト・イン・ヒューマンの治験を行うために、全国規模での自然歴調査体制を確立すべく、コンソーシアムの設立に全面的に協力をしている。

D. 考察

海外のデータではプリオン病の罹患率は人口 100 万人あたり年間約 1 人で、わが国における罹患率もこれと同様であることが明らかになった。わが国における問題点として硬膜移植歴を有する CJD 患者が多発しており、今日まで世界各国から報告されている例の約 3 分の 2 がわが国の症例であり、今後も注意深く監視する必要がある。我が国では発病から死亡までの期間が諸外国の例と比較して長い傾向があり、皆保険制度や難病医療費公費負担制度による患者の医療へのアクセシビリティが良いこと、経管栄養などによる延命治療に対する国民性などが背景にあることが推察され、発生数同様観察してゆく必要がある。

サーベイランス調査票の回収率は 56.9% (297/522) であり、必ずしも高いとは言えないことより、都市部でのサーベイランス委員

の増員や、ブロックの細分化、またはより効率的なシステムへ改善する必要がある。

検査体制に関しては、我が国のプリオン病の数から考えると遺伝子解析の症例数をさらに増やす工夫が必要であり、MRI 画像では診断向上には FLAIR よりも DWI による評価が必要で、基底核や皮質の高信号が指標となると考えられた。髄液検査では国際共同研究を更に推進し、より精度を上げる必要があり、特に少数例でみられた QUIC 偽陽性のメカニズムの解明が必要である。

インシデント事例の調査で判明してきたことは、バイポーラー摂子など、一部の器具の滅菌・消毒がプリオン対応となっていない事が問題となるので、日本脳神経外科学会など関連学会に周知してゆく必要がある。

剖検率の向上のため続き関連学会への働きかけや移送手段の整備を進める必要がある。

引き続き、有効な滅菌法の開発を進め、新たなプリオン病の治療・予防薬の臨床応用へ向けて着実に準備を進めている。

1) 達成度について

全ての分野で高い達成度となっている。疫学的・臨床的研究では、新たに画像読影や髄液検査の感度と特異度が明確になり、検査体制を整備したことでサーベイランスの精度、迅速性、悉皆性が着実に向上し、二次感染予防についてもインシデント委員会によるリスク保有可能性者の登録と追跡体制により発症の有無が確実に把握できる体制が整った。現在までに二次感染発症者は発生していない。遺伝子検査の件数も増加しており、我が国にほぼ特異的な V180I 変異が孤発例として発症することを考えると、今後も迅速な検査体制を維持する必要がある。滅菌方法の開発でも、超高熱菌由来酵素の有効性、伝播性の消失が動物実験で確認することができ、VV2 プリオンの滅菌・消毒法の研究が開始されるなど確実に研究が進んでいる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

画像解析、遺伝子解析、バイオマーカー解析、新規プリオン蛋白分解酵素の解明など基礎研究から疫学・臨床研究において、さらには遺伝性プリオン病の臨床的・病理学的特徴の解明、硬膜移植後 CJD の病像、CJD と医療行為などほとんどの研究は国際一流誌に掲載され国際的にも高く評価されている。新たなガイドラインの作成とその周知、ホームページを活用した啓発、事務局への個人的な問い合わせに対する対応など実際の感染予防活動により国民の健康と安全に大きく貢献し、国際的にもとくに変異型 CJD の診断については極めて大きく寄与することができた。また、髄液解析に関しては、英国、ドイツ、韓国、オーストラリアなどと国際協力を推進している。

データ管理では、診断アルゴリズムの変更をおこない、国の調査システムの精度向上、正確な疾病把握が可能となりつつある。

インシデントに関しては、対応やフォローアップの書式や体制の整備がなされ、順調に対応が進んでいる。

3) 今後の展望

プリオン病にはまだ不明な点が多くその克服には研究の更なる発展が必須である。サーベイランスにおけるプリオン病患者の登録数が年々増加しつつあることは、サーベイランス体制の改善による調査率の向上によるものか、プリオン病患者の増加を意味することなのかは現時点では明確ではない。今後も正確なサーベイランス体制を維持しながら、診断率の向上につながる診断方法の開発と改良、病理解剖を含む迅速な診断体制の整備、リスク保因可能性者の登録と追跡調査、患者と家族の心理サポート体制を継続することが重要であると考え。更には、根本的治療法・予防法の開発のために、可能性のある治療薬の臨床応用が短期間に可能となるように治験

体制を構築する協力体制が必要である。また、これらの疾患はきわめてまれであり世界的感染症でもあることから、国際的協調が極めて重要であり、今後とも APSPR (APPS) や PRION 学会と協力して各国との共同調査・研究を発展させる。

4) 研究内容の効率性について

本研究は極めて効率的に実施された。本研究は希少疾患であり、難病であるプリオン病に特化した研究である。国民に対して、サーベイランス調査、有効な診断法、滅菌法、感染予防、リスク保因者の追跡、心理サポートなどプリオン病の診療・ケアに必要な幅広い範囲を提供しながら、厳格な倫理体制の基に疫学調査、診断法の開発などを関連研究班である「プリオン病と遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」と協力体制をとり、協議を通じて個々の研究についての理解を深め共同研究を進めるとともに、グループ全体で行うべき研究課題を策定し推進している。これらは、本研究班が中心となって設立したアジア大洋州プリオン研究会 (APSPR) とその学術集会であるアジア大洋州プリオンシンポジウム (APPS)、その折りに開催されるプリオン病関連研究班連絡会議などを通じて効率よく実施されている。

E. 結論

サーベイランス委員会を拡充し、発症率の変化の有無といった世界的な課題から地域差、診断法の開発・提供といった国内問題まで、またインシデント事例に対する適切な対策など、国民の福祉・医療に大きく寄与したと考えている。診断については、プリオン病及び遅発性ウイルス研究班と共に新たなガイドラインの作成を進めており、またプリオン蛋白遺伝子検査、髄液 14-3-3 蛋白や異常プリオン蛋白検出検 (QUIC 法) などの全国的診断支援体制の維持・改善、検査所見の信頼性向上とその意義の解明が進むなどその効果は非常

に大きい。治療については、プリオン病で新規化合物の臨床応用へ向けて治験体制を整えるため、今年度から自然歴調査のためのコンソーシアムが設立されたが、当班も中心的貢献をしている。医療行為を介する二次感染の予防対策は、滅菌法、リスク保有可能性者の登録と追跡など、厚生労働省と協力して各施設の指導を十分に行った。これらの情報は全てホームページや報告書により公開されると共に、とくに重要なものは毎年度末の全国担当者会議により迅速に周知される。

プリオン病は稀少疾患でありかつ世界的な感染症でもあることから、本研究班で示すような基礎・臨床研究者、社会学者などの協力と共に、国際的協力も必須である。実際、欧州 CJD 会議、PRION 学会、日米合同医学会議への参加、APSPR (APPS) への後援、他のプリオン病研究班との合同班会議開催など国内外への情報発信と研究協力が大きく進展した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 坂井健二, 山田正仁. 目で見る症例 : Creutzfeldt-Jakob病. 内科 2010 ; 105 : 691-695.
- 2) 篠原もえ子, 坂井健二, 山田正仁. プリオン病. JOHNS 2010 ; 26 : 1813-1817.
- 3) 山田正仁. Creutzfeldt-Jakob病. 金澤一郎・永井良三・編 今日の診断指針 第6版, 医学書院, 東京, 2010 ; pp662-664.
- 4) 山田正仁. 遅発性ウイルス感染症とプリオン病. 田村 晃・松谷雅生・清水輝夫・編 EBMに基づく脳神経疾患の基本治療指針 第3版, 東京, メジカルビュー, 2010 ; pp388-389.
- 5) 山田正仁, 篠原もえ子, 浜口 毅, 野崎一郎, 坂井健二. 日本におけるヒト・プリオン病のサーベイランスと疫学的実態. 厚生労働省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」編 プリオン病と遅発性ウイルス感染症, 金原出版, 東京, 2010 ; pp16-21.
- 6) 浜口 毅, 野崎一郎, 篠原もえ子, 山田正仁. 特発性プリオン病(孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病)—臨床病型の特徴と診断のポイント—: MM2視床型と皮質型. 厚生労働省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」編 プリオン病と遅発性ウイルス感染症, 金原出版, 東京, 2010 ; pp112-118.
- 7) 山田正仁. プリオン病. 松田博史・朝田隆・編. 認知症の画像診断 改訂第2版, 永井書店, 大阪, 2010 ; pp294-307.
- 8) 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 2011 ; 66 : 1032-1038.
- 9) 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 2011 ; 16 : 50-56.
- 10) 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 2011 ; 69 ; 438-441.
- 11) 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 2011 ; 236 : 868-876.
- 12) 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, 東京, 2011 ; pp205-211.
- 13) 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)プライマリーケア医の認知症診療入門セミナー. 新興医学出版社, 東京, 2011 ; pp196-206.
- 14) 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, 東京, 2011 ; pp1146-1154.
- 15) 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, 東京, 2011 ; pp147-155.
 - 16) 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 2012 ; 41 : 35-40.
 - 17) 浜口 毅, 山田正仁:周期性ミオクロームス: Creutzfeldt-Jakob disease 概論.26. Clin Neurosci 2012, 30 : 760-763.
 - 18) 金谷泰宏, 日本製薬医学会. 【稀少疾患】治療薬の開発について. Medicina 2011 ; 48(12) : 2032-3.
 - 19) 児玉知子, 富田奈穂子, 金谷泰宏. 難病研究の現状と将来 世界の状況からバイオインダストリー 2011 ; 28(4) : 6-13
 - 20) 金谷泰宏. 日本シミュレーション学会編. 感染症シミュレーション. シミュレーション辞典. 東京: コロナ社 ; 2012年. p283.
 - 21) 金谷泰宏, 木村映善, 小林慎治, 玉置 洋, 荻野大助, 吉原博幸, 千葉 勉. 臨床調査個人票の有効活用及び臨床データベースの構築. 保健医療科学 2011 ; 60(2) : p100-104
 - 22) 村山繁雄, 齊藤祐子. ブレインバンクの現状と展望. BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩 2010, 62(10) : 1013-1018
 - 23) 村山繁雄, 齊藤祐子. 高齢者ブレインバンクプロジェクト 精神・神経疾患への貢献. Medical Technology 2011 ; 39 : 1250-1251.
 - 24) 児玉南海雄, 齊藤延人, 秋野公造, 太組一朗 16 感染性(獲得性)プリオン病ー臨床病型の特徴と診断のポイントー (2) 病原性クロイツフェルト・ヤコブ病プリオン病と遅発性ウイルス感染症 pp160-169, 金原出版(東京)2010.0728
 - 25) 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 19 : 24-28, 2012
 - 26) 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. 2011 : 第 22 巻 ; 1447-1453.
 - 27) 村井弘之: 感染症(獲得性)プリオン病ー臨床病型の特徴と診断のポイントー 1) クールー. プリオン病と遅発性ウイルス感染症. 「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」編, 金原出版株式会社 pp.146-149, 2010
 - 28) 村井弘之, 吉良潤一: 383 章 プリオン病. 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 (in press)
 - 29) 久手堅司, 齊藤充弘, 村松和浩, 角田幸雄, 村山繁雄. 幻視で発症し約 2 ヶ月で無動無言状態に至った髄膜脳炎の 44 歳男性例. 臨床神経学 2011, 51(8) : 632.
 - 30) 小松鉄平, 荒木邦彦, 佐藤 進, 柴山秀博, 福武敏夫, 村山繁雄. MRI 拡散強調画像(DWI)で皮質に散在性の高信号域が認められた Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)の 58 歳女性剖検例. 臨床神経学 2011, 51(8) : 624.
 - 31) 村山繁雄, 高尾昌樹, 齊藤祐子. プリオン病の安全な剖検・病理検査 プリオン病の安全な剖検. 日本病理学会会誌 2011, 100(1) : 205.
 - 32) 長谷川成人, 野中 隆, 辻 浩史, 増田雅美, 山下万貴子, 玉岡 晃, David, M. Mann, 村山繁雄, 新井哲明, 秋山治彦. 認知症病因タンパク質の propagation 細胞内異常蛋白質の伝播の可能性. Dementia Japan 2011, 25(3) : 270.
 - 33) 田村智英子. 遺伝性(家族性)プリオン病の遺伝子検査をめぐる諸問題. Annual Review 2010 神経: 77-84, 2010. 中外医学社.
 - 34) 田村智英子. 患者・家族に対する心理社会的支援. In 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編. プリオン病と遅発性ウイルス感染症. 213-219. 2010. 金原出版.
- 35) 三條伸夫, 水澤英洋. プリオン病 —本邦の特徴と診断のポイント—. 臨床神経学 2010 ; 50(5) ; 287-300
- 36) 三條伸夫. 特集:アルツハイマー病 社会資源とその活用. クリニカル・ニューロサイエンス 2010 ; 28(9) ; 1054-1056
- 37) 三條伸夫, 水澤英洋. 神経診察法の基本とピットフォール 認知機能. クリニカル・ニューロサイエンス 2010 ; 28(10) ; 1092-1093
- 38) 三條伸夫, 志賀裕正, 佐藤克也, 山田正仁, 水澤英洋. 知っておきたい認知症の臨床と画像 疾患各論 13) プリオン病. 臨床放射線 55 巻臨時増刊号, 2010, 1523(223)-1539(239)
- 39) 三條伸夫. γ セクレターゼ阻害薬. *Progress in Medicine* 2010 ; 30(8) ; 2137-2143
- 40) 堀 匠, 三條伸夫, 水澤英洋. 忘れてはならない治療可能な認知症の鑑別と対処方法. 診断と治療 2010 ; ? ; ?-?
- 41) 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 2011 ; 8 : 23-4
- 42) 三條伸夫, 大久保卓哉, 水澤英洋. 注意すべき認知症. 東京内科医会会誌 2011 ; 27 : 198-204
- 43) 三條伸夫, 水澤英洋. 臨床講座 アルツハイマー病. *Pharma Tribune* 2012 ; 4 : 19-29
- 44) 大久保卓哉, 高橋 真, 水谷真之, 三條伸夫, 水澤英洋. レム睡眠行動障害を呈するレヴィー小体型認知症の 4 例. 東京内科医会会誌 2011 ; 27 : 192-197
- 45) 三條伸夫, 佐々木真理, 水澤英洋, プリオン病画像小委員会. 脳外科手術による CJD リスク保因可能性者事例の経過と注意すべきプリオン病画像診断のポイント. *CI 研究* 2010 ; 31(4) : 233-239
- 46) 三條伸夫. 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD). プリオン病と遅発性ウイルス感染症. pp167-175, 水澤英洋編. 金原出版 2010
- 47) 三條伸夫, 水澤英洋. 消毒・滅菌法. プリオン病と遅発性ウイルス感染症. pp194-199, 水澤英洋編. 金原出版 2010
- 48) 渡辺睦房, 三條伸夫, 水澤英洋. CQ12-1 古典型孤発性クロイツフェルト-ヤコブ病(Creutzfeldt-Jakob disease : CJD)の臨床的特徴は? 認知症疾患治療ガイドライン 2010, 日本神経学会監修. 医学書院
- 49) 渡辺睦房, 三條伸夫, 水澤英洋. CQ12-2 古典型孤発性 CJD の脳波, 髄液, MRI 所見は? 認知症疾患治療ガイドライン 2010, 日本神経学会監修. 医学書院
- 50) 渡辺睦房, 三條伸夫, 水澤英洋. CQ12-3 古典型孤発性クロイツフェルト-ヤコブ病(Creutzfeldt-Jakob disease : CJD)の治療は? 認知症疾患治療ガイドライン 2010, 日本神経学会監修. 医学書院
- 51) 渡辺睦房, 三條伸夫, 水澤英洋. CQ12-4 MM2 視床型孤発性 CJD の診断に有用な検査は? 認知症疾患治療ガイドライン 2010, 日本神経学会監修. 医学書院
- 52) 三條伸夫, 渡辺睦房, 水澤英洋. CQ12-5 硬膜移植後にもクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)が生じますか? 認知症疾患治療ガイドライン 2010, 日本神経学会監修. 医学書院
- 53) 三條伸夫, 渡辺睦房, 水澤英洋. CQ12-6 変異型クロイツフェルト-ヤコブ家族性致死性不眠症(familial fatal insomnia : FFI)の臨床的特徴は? 認知症疾患治療ガイドライン 2010, 日本神経学会監修. 医

学書院

- 54) 三條伸夫, 渡辺睦房, 水澤英洋. CQ12-7 わが国の家族性クロイツフェルト・ヤコブ病にはどんな特徴がありますか? 認知症疾患治療ガイドライン 2010, 日本神経学会監修. 医学書院
- 55) 三條伸夫, 渡辺睦房, 水澤英洋. CQ12-8 Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病 (GSS) の臨床的特徴は? 認知症疾患治療ガイドライン 2010, 日本神経学会監修. 医学書院
- 56) 三條伸夫, 渡辺睦房, 水澤英洋. CQ12-9 家族性致死性不眠症 (familial fatal insomnia : FFI) の臨床的特徴は? 認知症疾患治療ガイドライン 2010, 日本神経学会監修. 医学書院
- 57) 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, 2011, 271-285 中山書店
- 58) 三條伸夫, 水澤英洋. IV. 治療の実際 認知症 Q&A, 2011, 185-186 中外医学社
- 59) 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, 103-105 中外医学社
- 60) 水澤英洋. プリオン病 臨床神経学 2011 ; 50 : 797-802
- 61) 富満弘之, 水澤英洋. プリオン病と治療各論 遺伝性プリオン病 Gerstmann-Streussler-Scheinker 病 (GSS). 日本臨床 増刊号 認知症学(下)2011:432-437
- 62) 日詰正樹, 水澤英洋, プリオン病. 認知症診療. Clinical Neuroscience. 2011 ; 29 : 349-351
- 63) Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, Noguchi-Shinohara M, Sakai K, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Moriwaka F, Shiga Y, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Kuzuhara S, Inuzuka T, Takeda M, Kuroda S, Abe K, Murai H, Murayama S, Tateishi J, Takumi I, Shirabe S, Harada M, Sadakane A, Yamada M. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. Brain 2010 ; 133 : 3043-3057.
- 64) 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 2011 ; 17 : 175-178.
- 65) 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 2011 ; 21 : 255-262.
- 66) 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 2011 ; 258 : 1464-1468.
- 67) 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 2012 ; 2 : e000649.
- 68) 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* 2012 ; 135 : e210.
- 69) Yoshikawa Y, Horiuchi M, Ishigura 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* 2012 ; 74 : 959-968.
- 70) Alcalde-Cabero E, Almazan-Isla J, Brandel JP, Breithaupt M, Catarino J, Collins S, Hayback J, Hoftberger R, Kahana E, Kovacs GG, Ladogana A, Mitrova E, Molesworth A, Nakamura Y, Pocchiari M, Popovic M, Ruiz-Tovar M, Taratuto A, 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* 2012 ; 17. doi : pii : 20144.
- 71) 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.* 2011 ; 169 : 255-9.
- 72) Ishihara M, Fijita M, Kishimoto S, Hattori H, Kanatani Y. Chapter 6 : Biological, chemical, and physical compatibility of chitosan and biopharmaceuticals. In : Bruno S, Jose N. editors. *Chitosan-based systems for biopharmaceuticals : delivery, targeting and polymer therapeutics.* Willey ; 2011.
- 73) Terada T, Tsuboi Y, Obi T, Doh-Ura K, Murayama S, Kitamoto T, Yamada T, Mizoguchi K. Less protease-resistant PrP in a patient with sporadic CJD treated with intraventricular pentosan polysulphate. *Acta Neurol Scand.* 2010 Feb ; 121(2) : 127-30.
- 74) Kobayashi A, Sakuma N, Matsuura Y, Mohri S, Aguzzi A, Kitamoto T. Experimental verification of a traceback phenomenon in prion infection. *J. Virol.* 2010 ; 84(7) : 3230-3238 (4)
- 75) Hizume M, Kobayashi A, Mizusawa H, Kitamoto T. Amino acid conditions near the GPI anchor attachment site of prion protein for the conversion and the GPI anchoring. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010 391(4) : 1681-1686
- 76) Saitoh Y, Ogawa M, Naito Y, Komatsuzaki Y, Tagaya H, Arima K, Tamaoka A, Kitamoto T, Murata M. Discordant clinicopathologic phenotypes in a Japanese kindred of fatal familial insomnia. *Neurology.* 2010 74(1) : 86-89.
- 77) Hashimoto T, Ogino K, Shin RW, Kitamoto T, Kikuchi T, Shimizu N. Age-dependent increase in lysosome-associated membrane protein 1 and early-onset behavioral deficits in APPSL transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* 2010 Jan 22 ; 469(2) : 273-7.
- 78) Mutsukura K, Satoh K, Shirabe S, Tomita I, Fukutome T, Morikawa M, Iseki M, Sasaki K, Shiaga Y, Kitamoto T, Eguchi K. Familial Creutzfeldt-Jakob disease with a V180I mutation : comparative analysis with pathological

- findings and diffusion-weighted images.. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009 ; 28(6) : 550-7.
- 79) Shimizu Y, Kaku-Ushiki Y, Iwamaru Y, Muramoto T, Kitamoto T, Yokoyama T, Mohri S, Tagawa Y. A novel anti-prion protein monoclonal antibody and its single-chain fragment variable derivative with ability to inhibit abnormal prion protein accumulation in cultured cells. *Microbiol Immunol.* 2010 Feb ; 54(2) : 112-21. (10)
- 80) Iwasaki Y, Mimuro M, Yoshida M, Kitamoto T, Hashizume Y. Survival to akinetic mutism state in Japanese cases of MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease is similar to Caucasians. *Eur J Neurol.* 2010, 18, 999-1002
- 81) Kono S, Manabe Y, Fujii D, Sakai Y, Narai H, Omori N, Kitamoto T, Abe K. Serial diffusion-weighted MRI and SPECT findings in a Creutzfeldt-Jakob disease patient with V180I mutation. *J Neurol Sci.* 2010 301(1-2) : 100-3
- 82) Saito T, Anazawa T, Gotoh M, Uemoto S, Kenmochi T, Kuroda Y, Satomi S, Itoh T, Yasunami Y, Kitamoto T, Mohri S, Teraoka S. Actions of the Japanese Pancreas and Islet Transplantation Association regarding transplanted human islets isolated using Liberase HI. *Transplant Proc.* 2010 42(10) : 4213-6
- 83) Saito Y, Iwasaki Y, Aiba I, Kitamoto T, Yoshida M, Hashizume Y. An autopsy case of MM2-cortical + thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology.* 2010, 31, 523-30
- 84) Kobayashi A, Mizukoshi K, Iwasaki Y, Miyata H, Yoshida Y, Kitamoto T. Co-occurrence of types 1 and 2 PrPres in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease MM1 *Am J Pathol* 2011, 178:1309-1315
- 85) 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.* 2011 55(7) : 502-9
- 86) 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.* 2011, 31, 540-8
- 87) 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.* 2011 Jul 8 ; 498(2) : 119-23
- 88) 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.* 2011 Oct ; 113(8) : 696-8.
- 89) 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 . 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.
- 90) Kai H, Shin RW, Ogino K, Hatsuta H,

- Murayama S, Kitamoto T. Enhanced Antigen Retrieval of AB Immunohistochemistry : Re-evaluation of AB Pathology in Alzheimer's Disease and Its Mouse Model. *J Histochem Cytochem.* 2012 60 : 761-769
- 91) 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.
- 92) Kobayashi S, Saito Y, Maki T, Murayama S. Cortical propagation of creutzfeldt-Jakob disease with codon 180 mutation. *Clin Neurol Neurosurg* 2010 ; 112 : 520- 523
- 93) Schmidt C, Haik S, Satoh K, Rábano A, Martinez-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.* 2012 ; 30(4) : 751-756.
- 94) Satoh K, Shirabe S. [Kuru]. *Nihon Rinsho* 2012 ; 69 Suppl 10(Pt 2) : 423-426.
- 95) Satoh K, Nakaoka R, Nishiura Y, Tsujino A, Motomura M, Yoshimura T, Sasaki K, Shigematsu K, Shirabe S, Eguchi K. Early detection of sporadic CJD by diffusion-weighted MRI before the onset of symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012 ; 82(8) : 942-943.
- 96) 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.* 2012 ; 86(9) : 4947-4955.
- 97) Tsujino A, Kaibara M, Hayashi H, Eguchi H, Nakayama S, Sato K, Fukuda T, Tateishi Y, Shirabe S, Taniyama K, Kawakami A. A CLCN1 mutation in dominant myotonia congenita impairs the increment of chloride conductance during repetitive depolarization. *Neurosci Lett.* 2011 ; 494(2) : 155-160.
- 98) Matsui Y, Satoh K, Miyazaki T, Shirabe S, Atarashi R, Mutsukura K, Satoh A, Kataoka Y, Nishida N. 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.* 2011 ; 11 : 120.
- 99) Koga T, Okada A, Kawashiri S, Kita J, Suzuki T, Nakashima Y, Tamai M, Satoh K, Origuchi T, Iwamoto N, Yamasaki S, Nakamura H, Migita K, Ida H, Ueki Y, Eguchi K, Kawakami A. 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.* 2011 ; 29(5) : 811-815.
- 100) Kawashiri SY, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Satoh K, Tamai M, Nakamura H, Okada A, Koga T, Yamasaki S, Ida H, Origuchi T, Eguchi K. The power Doppler ultrasonography score from 24 synovial sites or 6 simplified synovial sites, including the metacarpophalangeal joints, reflects the clinical disease activity and level of