

- serum biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 ; 50(5) : 962-965.
- 101) Atarashi R, Sano K, Satoh K, Nishida N. Real-time quaking-induced conversion : a highly sensitive assay for prion detection. *Prion*. 2011 ; 5(3) : 150-153.
- 102) Satoh K, Tobiume M, Matsui Y, Mutsukura K, Nishida N, Shiga Y, Eguchi K, Shirabe S, Sata T. Establishment of a standard 14-3-3 protein assay of cerebrospinal fluid as a diagnostic tool for Creutzfeldt-Jakob disease. *Lab Invest*. 2010 ; 90(11) : 1637-1644.
- 103) Satoh K, Kawakami A, Shirabe S, Tamai M, Sato A, Tsujihata M, Nagasato K, Eguchi K. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody (anti-CCP antibody) is present in the sera of patients with dementia of Alzheimer's type in Asian. *Acta Neurol Scand*. May 2010 ; 121(5) : 338-341.
- 104) Nakamura H, Okada A, Kawakami A, Yamasaki S, Ida H, Masuda T, Fukuda T, Satoh K, Yoshimura T, Nakashima M, Hayashi T, Eguchi K. Rheumatoid vasculitis of crural muscles confirmed by muscle biopsy in the absence of inflammatory myopathy : histologic and MRI study. *Rheumatol Int*. 2010 ; 30(10) : 1381-1383.
- 105) Matsui Y, Satoh K, Mutsukura K, Watanabe T, Nishida N, Matsuda H, Sugino M, Shirabe S, Eguchi K, Kataoka Y. Development of an ultra-rapid diagnostic method based on heart-type fatty acid binding protein levels in the CSF of CJD patients. *Cell Mol Neurobiol*. 2010 ; 30(7) : 991-999.
- 106) Hara S, Henmi T, Kawakami A, Fujikawa K, Mukae H, Ishimatsu Y, Sakamoto N, Kakugawa T, Kaji K, Fujimoto M, Kuwana M, Tsukada T, Satoh K, Motomura M, Tamai M, Nakamura H, Ida H, Hayashi T, Origuchi T, Eguchi K, Kohno S. Clinical, serologic and magnetic resonance imaging of 3 cases of inflammatory myopathy with abundant macrophages in the Japanese population. *Rheumatol Int*. 2010, epub ahead of print.
- 107) 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 Neurol*. 12 : 144, 2012.
- 108) Matsuzono K, Abe K et al. A novel familial prion disease causing panautonomic-sensory neuropathy and cognitive impairment. *Eur J Neurol*. In press, 2012
- 109) Uehara R, Tanaka S, Takano K, Koga Y, Kanaya S. Requirement of insertion sequence IS1 for thermal adaptation of Pro-Tk-subtilisin from hyperthermophilic archaeon., *Extremophiles*. : 16, 841-51, 2012
- 110) 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, 5369-78, 2012
- 111) Tanaka S, Koga Y, Takano K, Kanaya S., Inhibition of chymotrypsin- and

- subtilisin-like serine proteases with Tk-serpin from hyperthermophilic archaeon *Thermococcus kodakaraensis*. *Biochim Biophys Acta.* : 814, 299-307, 2011
- 112) Foophow T, Tanaka S, Koga Y, Takano K, Kanaya S., Subtilisin-like serine protease from hyperthermophilic archaeon *Thermococcus kodakaraensis* with N- and C-terminal propeptides., *Protein Eng Des Sel.* : 23, 347-55, 2010
- 113) Takao M, Takada M, Ogata K, Suzuki M, Yoshida Y, Mihara B, Ito S, Nogami A, Funabe S, Hatsuta H, Kawai M, Murayama S, Haga T, Kitamoto T. Abundant Tau Accumulation in Gerstmann-Sträussler-Scheinker Disease Associated with the PRNP P102L-129M Mutation. The 88th Annual Meeting of the American Association of Neuropathologists, Inc., 6/21-24, 2012 Chicago, IL. *J Neuropathol Exp Neurol* 2012 ; 71, 589
- 114) 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*, in press, 2012
- Yamada M. Human prion diseases in Japan : a prospective surveillance from 1999. *Asia-Oceania Symposium on Prion Disease*, Sapporo, Jul 24-25, 2010.
- 2) Sakai K, Nozaki I, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nakamura Y, Kitamoto T, Mizusawa H, Sanjo N, Moriwaka F, Shiga Y, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Inuzuka T, Takeda M, Abe K, Murai H, Murayama S, Tateishi J, Shirabe S, Takumi I, Harada M, Yamada M. Human prion diseases in Japan : a prospective surveillance from 1999. *Asian Pacific prion Symposium 2011*, Karuizawa, July 10-11, 2011.
- 3) Yamada M, Sakai K, Nozaki I, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nakamura Y, Kitamoto T, Sanjo N, Moriwaka F, Shiga Y, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Inuzuka T, Takeda M, Abe K, Murai H, Murayama S, Tateishi J, Shirabe S, Takumi I, Harada M, Mizusawa H. Prion disease in Japan. *Asian Pacific Prion Symposium 2011*, Karuizawa, July 10-11, 2011.
- 4) Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Hamaguchi T, Moriwaka F, Aoki M, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Takeda M, Inuzuka T, Abe K, Mrai H, Murayama S, Satoh K, Harada M, Saito N, Takumi I, Mizusawa H. Human prion diseases in Japan : a prospective surveillance from 1999. *Asian Pacific Prion Symposium 2012*, Yokohama, July 29-30, 2012.
- 5) Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Sato T, Takumi I, Sannjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H,

- Yamada M. Prion protein propagation in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. Asian Pacific Prion Symposium 2012, Yokohama, July 29-30, 2012.
- 6) 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.
- 7) 坂井健二, 中村好一, 北本哲之, 佐藤 猛, 水澤英洋, 森若文雄, 志賀裕正, 三條伸夫, 黒岩義之, 西澤正豊, 武田雅俊, 犬塚 貴, 阿部康二, 村井弘之, 村山繁雄, 立石 潤, 調 漸, 太組一朗, 原田雅史, 山田正仁. CJDサーベイランスにおける高齢発症プリオン病の検討. 第51回日本神経学会総会, 東京, 5.20-22, 2010.
- 8) 山田正仁, 中村好一, 北本哲之, 水澤英洋: プリオン病の最近の発症動向. 第28回日本医学会総会, 東京, 4.8-10, 2011.
- 9) 山田正仁. 日本のブレインバンクへの提言. 文部科学省科学研究戦略推進プログラム(脳基盤FS)ブレインバンクワークショップ 日本のブレインバンクはどうあるべきか: 精神・神経疾患の病因解明のために, 東京, 6.16, 2012.
- 10) 篠原もえ子, 浜口 毅, 野崎一朗, 坂井健二, 山田正仁. Creutzfeldt-jakob 病(CJD)の非侵襲的マーカーとしての血清総タウ蛋白. 第53回日本神経学会学術大会, 東京, 5.22-25, 2012.
- 11) 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侵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.
- 12) 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). 日本公衆衛生雑誌 2012; 59(10, 特別付録): 155.
- 13) 高田真利子, 高尾昌樹, 尾方克久, 鈴木幹也, 吉田洋二, 美原 盤, 伊藤慎治, 野上茜, 舟辺さやか, 初田裕幸, 川井 充, 村山繁雄, 芳賀孝之, 北本哲之. Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病(P102L, 129M)ープラーク周囲に多数のタウ病変を認めた1剖検例ー第53回日本神経病理学期総会学術研究会, 新潟, 2012.06.28-30 数のタウ病変を認めた1剖検例ー第53回日本神経病理学期総会学術研究会, 新潟, 2012.06.28-30
- 14) 佐藤克也, プリオン病患者の髄液中の14-3-3蛋白の検討と異常プリオン蛋白の検出, 第51回日本神経学会総会, 東京, 5/20-22, 2010
- 15) 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
- 16) 坂井健二, 中村好一, 北本哲之, 水澤英洋, 森若文雄, 志賀裕正, 三條伸夫, 黒岩義之, 西澤正豊, 武田雅俊, 犬塚 貴, 阿部康二, 村井 弘, 村山繁雄, 立石 潤, 調 漸, 太組一朗, 原田雅史, 山田正仁. CJDサーベイランスにおけるプリオン病発症と加齢の関連についての検討 第52回日本神経学会 2011, 0518-0520 愛知県名古屋市
- 17) 佐藤恒太, 阿部康二, 他. Prospective surveillance data of human prion disease in Chugoku and Shikoku region in Japan. APPS2011, 軽井沢, July 10-11, 2011.
- 18) 佐藤恒太, 阿部康二, 他. 中国四国地区におけるプリオン病サーベイランス. 第16回日本神経感染症学会総会, 東京, Nov 4-5. 2011.

- 19) 出口健太郎, 阿部康二, 他. V180I の遺伝性 CJD3 例の検討. 第 16 回日本神経感染症学会総会, 東京, Nov 4-5. 2011.
- 20) 松菌構佑, 阿部康二, 他. 家系内に他の発症者を認めない M232R 変異陽性家族性プリオン病の 1 例. 第 16 回日本神経感染症学会総会, 東京, Nov 4-5. 2011.
- 21) 佐藤恒太, 阿部康二, 他. Prospective surveillance data of human prion disease in Chugoku and Shikoku region in Japan. APPS2012, 東京, July 29-30, 2012.
- 22) 松菌構佑, 阿部康二, 他. 世界初のプリオン蛋白遺伝子変異より発症した感覚自律神経性ニューロパチーの症例. 第 93 回日本神経学会中国・四国地方会, 山口, Dec 1, 2012.
- 23) Chieko Tamura. Psychological counseling and genetic counseling for families and patients with prion disease. Asian Pacific Prion Symposium 2011, 軽井沢, July 10-11, 2011
- 24) Yuichi Koga, Shunichi Tanaka, Akikazu Sakudo, Azumi Hirata, Kazufumi Takano, Kazuyoshi Ikuta, Shigenori Kanaya. Proteolysis of PrPSc with a thermostable protease and the analysis of its infectivity APPS 2012, 横浜 2012.7.29-30.
- 25) Yuichi Koga, Haruki Otaguro, Mutsuo Aranishi, Kouta Yuzaki, Shun-ichi Tanaka, Akikazu Sakudo, Kazufumi Takano, Shigenori Kanaya. Enzymatic degradation of PrPSc by a hyperthermostable protease., APPS2011, 軽井沢, 2011.7.11.
- 26) 古賀雄一, 田中俊一, 作道章一, 高野和文, 金谷茂則. 異常プリオン蛋白質 (PrPSc) の超好熱菌由来プロテアーゼによる分解. 第 38 回日本防菌防黴学会, 大阪, 2011.8.30
- 27) 古賀雄一, 田中俊一, 作道章一, 高野和文, 金谷茂則. 超好熱菌由来プロテアーゼによる異常プリオン蛋白質分解. 第 62 回日本生物工学会大会, 2010.10.28, 宮崎
- 28) Kobayashi S, Kimura E, Yoshikawa T, Kanatani Y, Ishihara K, Yasukawa M, Kuroda T, Yoshihara H. Clinical data modeling for national surveillance of rare diseases in Japan. In : International conference on rare diseases & orphan drugs ; 4 - 6 Feb. 2012 ; Tokyo, Japan.
- 29) 佐藤克也. 日本におけるヒトプリオン病の髄液中のバイオマーカーの検討, 第 52 回日本神経学会学術大会, 名古屋, 5-18-20, 2011
- 30) 佐藤克也. 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, 2012
- 31) 佐藤克也. 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, 日本神経感染症学会総会学術集会, 京都, 10-19-20, 2012
- 32) Katsuya Satoh. Analysis of Biochemical markers and the method of abnormal prion protein in CSF in Human Prion Diseases as Diagnostic markers, Asia-Oceania Symposium on Prion Diseases 2010, 北海道, 7/24-25, 2010
- 33) 沼沢祥行, 新谷周三, 三木一徳, 石原正一郎, 堀匠, 三條伸夫, 水澤英洋. 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 7 例における臨床診断の検討. 第 51 回日本神経学会総会, 東京, 2010 年 5 月 20-22 日
- 34) 三條伸夫, 久保寺隆行, 渡邊睦房, 石橋哲, 横田隆徳, 水澤英洋. 遺伝性プリオン

- 病 (GSS P105L) 類似の臨床症状を呈した家族性アルツハイマー病 (PSEN : I143T) の臨床像. 第 29 回日本認知症学会総会, 名古屋, 2010 年 11 月 5-7 日
- 35) 日詰正樹, 関口輝彦, 三條伸夫, 水澤英洋. 長期間にわたって緩徐進行性の認知機能障害のみを呈する孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) の 1 例. 第 16 回日本感染症学会学術集会, 東京, 2011 年 11 月 5 日
- 36) 遺伝性プリオン病における病型と髄液所見. プリオン病最近の進歩. 第 17 回日本神経感染症学会総会学術集会. 2012 年 10 月 19 日. 京都
- 37) Katsuya Satoh. Analysis of Biochemical Markers and the Method of abnormal Prion Protein in CSF in Prion Diseases as Diagnostic Markers, Neuro Talk 2010, シンガポール, 6/25-28, 2010
- 38) Katsuya Satoh. Brain MRI activity and serum biochemical markers for evaluating blood-brain barrier function in Creutzfeldt-Jakob disease, PRION 2010-Salzburg, オーストリア (ザルツブルグ), 9/8-11, 2010
- 39) Katsuya Satoh, Analysis of biochemical markers and the method of the detection of abnormal prion protein (RT-QuIC method) in cerebrospinal fluid in human prion diseases, EFNS BUDAPEST 2011, ハンガリー (ブダペスト), 9/10-13, 2011
- 40) Katsuya Satoh, Sensitivity and specificity of RT-QuIC, JPND research, ドイツ (ハノーバー), 8-23-25, 2012
- 41) Yamada M, Nakamura Y, Takumi I. CJD Surveillance in Japan. European CJD Surveillance Network, Rotterdam, Jun 17-18, 2010.
- 42) Sakai K, Nozaki I, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Sanjo N, Moriwaka F, Shiga Y, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Inuzuka T, Takeda M, Abe K, Murai H, Murayama S, Tateishi J, Shirabe S, Takumi I, Harada M, Yamada M. Human Prion Disease in Japan, PRION2010, Salzburg, Sep 8-11, 2010.
- 43) 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 S, Shirabe S, Katamine S, Nishida N. Ultrasensitive Human Prion Detection in Cerebrospinal Fluids by Real-time Quaking-Induced Conversion. PRION2010, Salzburg, Sep 8-11, 2010.
- 44) Ohara M, Sanjo N, Hizume M, Sakai K, Nozaki I, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Shiga Y, Satoh K, Satoh T, Shirabe S, Yamada M, Tateishi J, Mizusawa H. Genetic Prion Disease in Japan, An Analysis Based on the Japanese CJD Surveillance, 1999-2009. PRION2010, Salzburg, Sep 8-11, 2010.
- 45) Yamada M, Sanjo N, Murayama S, Takeda M, Kuzuhara S, Abe K, Noguchi-Shinohara M, Sakai K, Nozaki I, Mizusawa H, Hamaguchi T, Sadakane A, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Moriwaka F, Shiga Y, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Inuzuka T, Kuroda S, Murai H, Tateishi J, Takumi I, Shirabe S, Harada M. Human prion disease in Japan: Analysis of 1552 patients in a prospective 11-year surveillance. Alzheimer's Association International Conference 2011, Paris, July 16-21, 2011.

- 46) 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. Prion2012, Amsterdam, May 10-12, 2012.
- 47) 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. Prion2012, Amsterdam, May 10-12, 2012.
- 48) Chieko Tamura. A self-care booklet to improve psychological wellness for families and patients with prion disease. Prion 2012, アムステルダム(オランダ), May9-12, 2012
- 49) Yuichi Koga, Shun-ichi Tanaka, Akikazu Sakudo, Kazuyoshi Ikuta, Kazufumi Takano, Shigenori Kanaya. Degradation of abnormal prion protein by a new protease from a hyperthermophile. Prion 2010, 2010.9.8-11. Salzburg, Austria
- 50) Mizusawa H. Prion Diseases in Japan. The 13<sup>th</sup> IISong International Symposium CJD Surveillance in Asia., IISong, Feb.13, 2012
- 51) Mizusawa H. Prion Diseases in Japan. National for Viral Disease Control and Prevention. Beijing. Nov.5. 2011
- G. 知的所有権の取得状況
1. 特許取得
    - 1) 14-3-3 蛋白  $\gamma$  アイソフォーム特異的 ELISA (特願 2011-244809 2011.11.8 出願)
  2. 実用新案登録
 

なし
  3. その他
 

なし

## II. 資 料

## 北陸地方の CJD サーベイランスの現状

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)

### 研究要旨

CJD サーベイランスに基づき、わが国及び北陸地域のプリオン病の疫学を明らかにした。プリオン蛋白(PrP)遺伝子 V203I ホモ変異を有する稀な CJD 例を報告した。

### A. 研究目的

CJD サーベイランスに従事し、サーベイランス委員長としてわが国全体の(H22年度)、及び北陸地域の(H23, 24年度)プリオン病の実態を調査・解明すること、稀なプリオン病の病型の特徴を明らかにすること目的とした。

### B. 研究方法

H22年度は CJD サーベイランス委員長として、サーベイランス委員会で調査した 1552 例のプリオン病症例の解析を行った。H23 及び H24 年度は北陸地域におけるプリオン病の疫学、PrP 遺伝子 V203I ホモ変異を有する稀な CJD 例の特徴を検討した。

### (倫理面への配慮)

CJD サーベイランスと匿名化した収集データの研究利用については金沢大学医学倫理委員会の承認を得て研究を実施した。

### C. 研究結果

1. わが国のプリオン病のサーベイランス結果(H22年度)：プリオン病と判定された 1552 例(～2010年8月)の内訳は孤発性 CJD 76.8%、遺伝性プリオン病 17.5%、硬膜移植後 CJD 5.3%、変異型 CJD 0.1% 他で、罹患率 1.01 人/年・人口 100 万であった。

2. PrP 遺伝子 V203I ホモ変異を伴う CJD(H23年度)：世界初の V203I ホモ変異例を報告した。
3. 北陸地方のプリオン病のサーベイランス結果(H24年度)：有病率は全国と同様だが、孤発性 CJD が 88.5%、遺伝性プリオン病が 9.1%を占め、病型分布や PrP 変異部位が全国とは異なっていた。

### D. 考察

わが国における CJD サーベイランスの結果を報告し、欧米諸国と比較して硬膜移植による医原性 CJD が多いこと、PrP 遺伝子変異や多型の分布が欧米とは著しく異なっていることを明らかにした(Nozaki et al. Brain 2010)。北陸地方では遺伝性プリオン病の割合が低かったが、PrP 遺伝子検査率は全国平均より高率であり、GSS の症例が存在しないなどの遺伝的な背景の違いによるものと考えられた。V203I ホモ変異を伴う CJD は典型的な CJD の経過を示し、家族内発症を認めなかった。

### E. 結論

CJD サーベイランスに基づき、わが国及び北陸地域のプリオン病の疫学を明らかにした。プリオン蛋白(PrP)遺伝子 V203I ホモ変異を有する稀な CJD 例を報告した。



G. 研究発表(2010/4/1~2013/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Nagoshi K, Sadakane Y, Nakamura Y, Yamada M, Mizusawa H. Illness duration of prion diseases in Japan is longer than that in other countries. *J Epidemiol* 2011 ; 21 : 255-262.
- 4) Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Nozaki I, Sakai K, Yamada M. Serum tau protein as a marker for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol* 2011 ; 258 : 1464-1468.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Yoshikawa Y, Horiuchi M, Ishiguro N, Kadohira M, Kai S, Mizusawa H, Nagata C, Onodera T, Sata T, Tsutsui T, Yamada M, Yamamoto S. Alternative BSE risk assessment methodology of imported beef and beef offal to Japan. *J Vet Med Sci* 2012 ; 74 : 959-968.
- 8) 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 Duyn 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.
- 9) 坂井健二, 山田正仁. 目で見る症例 : Creutzfeldt-Jakob 病. *内科* 2010 ; 105 : 691-695.
- 10) 篠原もえ子, 坂井健二, 山田正仁. プリオン病. *JOHNS* 2010 ; 26 : 1813-1817.
- 11) 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.
- 12) 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.
  - 13) 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.
  - 14) 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)ー臨床病型の特徴と診断のポイントー: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.
  - 15) 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.
  - 16) 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.
  - 17) 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.
  - 18) 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.
  - 19) 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.
  - 20) 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)アミロイドーシスー診療のすべて: ガイドライン完全解説. 医歯薬出版, 東京, 2011 ; pp205-211.
  - 21) 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.
  - 22) 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.
  - 23) 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.
  - 24) 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.
  - 25) 浜口 毅, 山田正仁: 周期性ミオクローヌス: Creutzfeldt-Jakob disease 概論. *Clin Neurosci* 2012, 30 : 760-763.

## 2. 学会発表

- 1) Yamada M, Nakamura Y, Takumi I. CJD Surveillance in Japan. European CJD Surveillance Network, Rotterdam, Jun 17-18, 2010.
- 2) Sakai K, Nozaki I, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Sanjo N, Moriwaka F, Shiga Y, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Inuzuka T, Takeda M, Abe K, Murai H, Murayama S, Tateishi J, Shirabe S, Takumi I, Harada M, Yamada M. Human prion diseases in Japan : a prospective surveillance from 1999. Asia-Oceania Symposium on Prion Disease, Sapporo, Jul 24-25, 2010.

- 3) Sakai K, Nozaki I, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Sanjo N, Moriwaka F, Shiga Y, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Inuzuka T, Takeda M, Abe K, Murai H, Murayama S, Tateishi J, Shirabe S, Takumi I, Harada M, Yamada M. Human Prion Disease in Japan, PRION2010, Salzburg, Sep 8-11, 2010.
- 4) 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 S, Shirabe S, Katamine S, Nishida N. Ultrasensitive Human Prion Detection in Cerebrospinal Fluids by Real-time Quaking-Induced Conversion. PRION2010, Salzburg, Sep 8-11, 2010.
- 5) Ohara M, Sanjo N, Hizume M, Sakai K, Nozaki I, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Shiga Y, Satoh K, Satoh T, Shirabe S, Yamada M, Tateishi J, Mizusawa H. Genetic Prion Disease in Japan, An Analysis Based on the Japanese CJD Surveillance, 1999-2009. PRION2010, Salzburg, Sep 8-11, 2010.
- 6) Sakai K, Nozaki I, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nakamura Y, Kitamoto T, Mizusawa H, Sanjo N, Moriwaka F, Shiga Y, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Inuzuka T, Takeda M, Abe K, Murai H, Murayama S, Tateishi J, Shirabe S, Takumi I, Harada M, Yamada M. Human prion diseases in Japan : a prospective surveillance from 1999. Asian Pacific prion Symposium 2011, Karuizawa, July 10-11, 2011.
- 7) Yamada M, Sakai K, Nozaki I, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nakamura Y, Kitamoto T, Sanjo N, Moriwaka F, Shiga Y, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Inuzuka T, Takeda M, Abe K, Murai H, Murayama S, Tateishi J, Shirabe S, Takumi I, Harada M, Mizusawa H. Prion disease in Japan. Asian Pacific Prion Symposium 2011, Karuizawa, July 10-11, 2011.
- 8) Yamada M, Sanjo N, Murayama S, Takeda M, Kuzuhara S, Abe K, Noguchi-Shinohara M, Sakai K, Nozaki I, Mizusawa H, Hamaguchi T, Sadakane A, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Moriwaka F, Shiga Y, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Inuzuka T, Kuroda S, Murai H, Tateishi J, Takumi I, Shirabe S, Harada M. Human prion disease in Japan : Analysis of 1552 patients in a prospective 11-year surveillance. Alzheimer's Association International Conference 2011, Paris, July 16-21, 2011.
- 9) 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. Prion2012, Amsterdam, May 10-12, 2012.
- 10) 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. Prion2012, Amsterdam, May 10-12, 2012.
- 11) Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Hamaguchi T, Moriwaka F, Aoki M, Kuroiwa Y, Nishizawa M,

- Takeda M, Inuzuka T, Abe K, Mrai H, Murayama S, Satoh K, Harada M, Saito N, Takumi I, Mizusawa H. Human prion diseases in Japan : a prospective surveillance from 1999. Asian Pacific Prion Symposium 2012, Yokohama, July 29-30, 2012.
- 12) Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Sato T, Takumi I, Sannjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. Prion protein propagation in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. Asian Pacific Prion Symposium 2012, Yokohama, July 29-30, 2012.
- 13) 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.
- 14) 坂井健二, 中村好一, 北本哲之, 佐藤 猛, 水澤英洋, 森若文雄, 志賀裕正, 三條伸夫, 黒岩義之, 西澤正豊, 武田雅俊, 犬塚 貴, 阿部康二, 村井弘之, 村山繁雄, 立石 潤, 調 漸, 太組一朗, 原田雅史, 山田正仁. CJD サーベイランスにおける高齢発症プリオン病の検討. 第 51 回日本神経学会総会, 東京, 5.20-22, 2010.
- 15) 山田正仁, 中村好一, 北本哲之, 水澤英洋 : プリオン病の最近の発症動向. 第 28 回日本医学会総会, 東京, 4.8-10, 2011.
- 16) 小松潤史, 坂井健二, 岩佐和夫, 杉山 有, 山田正仁. プリオン蛋白遺伝子 V203I ホモ変異を認めた家族性 CJD の 1 例. 第 16 回日本神経感染症学会学術集会, 東京, 11.4-5, 2011.
- 17) 坂井健二, 野崎一朗, 濱口 毅, 篠原もえ子, 中村好一, 北本哲之, 水澤英洋, 森若文雄, 志賀裕正, 三條伸夫, 黒岩義之, 西澤正豊, 武田雅俊, 犬塚 貴, 阿部康二, 村井弘之, 村山繁雄, 太組一朗, 調 漸, 立石 潤, 原田雅史, 山田正仁. CJD サーベイランスにおけるプリオン病発症と加齢の関連についての検討. 第 52 回日本神経学会学術大会, 名古屋, 5.18-20, 2011.
- 18) 佐村木美晴, 坂井健二, 篠原もえ子, 森永章義, 山田正仁. パーキンソニズムで発症した CJD 疑いの 1 例. 第 13 回北陸神経疾患研究会, 金沢, 3.19, 2011.
- 19) 山田正仁. 日本のブレインバンクへの提言. 文部科学省科学研究戦略推進プログラム(脳基盤 FS)ブレインバンクワークショップ 日本のブレインバンクはどうあるべきか: 精神・神経疾患の病因解明のために, 東京, 6.16, 2012.
- 20) 篠原もえ子, 浜口 毅, 野崎一朗, 坂井健二, 山田正仁. Creutzfeldt-jakob 病(CJD)の非侵襲的マーカーとしての血清総タウ蛋白. 第 53 回日本神経学会学術大会, 東京, 5.22-25, 2012.
- 21) 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侵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.

## 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

## プリオン病の二次感染リスク者のフォローアップに関する研究

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

### 研究要旨

手術器具等を介したプリオン病の二次感染リスク保有可能性者のフォローアップを行っている。事案発生時には該当施設の現地調査を行い、リスク保有可能性者の経過観察の支援を行い、発症のリスクを検討している。これまでのところ、プリオン病の二次感染事例はない。

### A. 研究目的

本研究の目的は、手術後にプリオン病(クロイツフェルト・ヤコブ病)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。クロイツフェルト・ヤコブ病インシデント委員会として、調査研究を行っている。

### B. 研究方法

プリオン病のサーベイランス調査研究に参加し、その内容を分析・検討することにより、プリオン病の二次感染予防リスクのある事例を抽出・検討する。該当する施設の現地調査を行い、リスクに関連する手術機器を検討する。また、リスク保有可能性者の経過観察の支援を行い、発症のリスクを検討する。

### (倫理面への配慮)

金沢大学および東京医科歯科大学の倫理委員会で承認を得ている。

### C. 研究結果

1) 調査・説明のための資料の整備：インシデント発生時に医療機関に依頼・説明するための書類、リスク保有可能性者に説明する

ための書類、フォローアップのための書類を整備した。

- 2) 新規インシデント事例：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。
- 3) フォローアップ集計：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、クロイツフェルト・ヤコブ病の二次感染発症者はいない。
- 4) 日本脳神経外科学会における啓発活動：日本脳神経外科学会医療機器委員会、総会における会員報告会、ホームページにおいて、手術器具のプリオン対応の洗浄・滅菌方法の啓発を行った。

### D. 考 察

インシデント対応やフォローアップの対目の書類や体制の整備がなされ、順調に対応が始まっている。インシデント事例の調査で判明してきたことは、手術器具の洗浄・滅菌方法について、概ねプリオン対応が計られているが、バイポーラーピンセットなど、一部の器具がプリオン対応となっていない事が問題となった。この事実を受けて、日本脳神経外科学会における啓発活動を行った。

## E. 結 論

これまでのフォローアップでは、プリオン病の二次感染事例はない。プリオン病の二次感染予防リスクのある事例について、引き続き現地調査を含めてフォローをしていく必要がある。

## G. 研究発表(2010/4/1～2013/3/31 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

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## サーベイランスの遺伝子解析に関する研究

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

### 研究要旨

臨床的にプリオン病を疑われた患者の遺伝子解析を行っている。H22 年度から H24 年度 10 月の時点で、614 例の遺伝子解析を行い、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。

### A. 研究目的

プリオン病患者において、プリオン蛋白の遺伝子型を知ることは診断にとって不可欠な項目である。このプリオン蛋白遺伝子解析を主に行っている。さらに、確定診断として、剖検脳を用いたウエスタンブロット解析、組織学的検査も行っている。

### B. 研究方法

プリオン蛋白の遺伝子解析は、基本的には PCR ダイレクトシーケンス法によって解析しているが、変異と正常多型性が組み合わさっている症例などでは、PCR 産物をクローニングしてどのアレルに変異が存在するのかを同定している。

ウエスタンブロット解析では、3F4 抗体以外にタイプ 1 特異的抗体、タイプ 2 特異的抗体、フラグメント解析用抗体など複数の抗体を用いて、どのプリオン病に相当するのかを診断している。

### (倫理面への配慮)

すべての検査は、すべてインフォームドコンセントのもと、患者家族からの承諾書を確認した後行っている。

### C. 研究結果

プリオン蛋白遺伝子に変異なしの症例が、

478 例存在し、そのうち 129Met/Met, 219Glu/Glu 症例が 441 例(92.2%)で、129Met/Val, 219Glu/Glu 症例が 20 例(4.2%)であった。Genetic form に相当するプリオン蛋白遺伝子になんらかの変異を有する症例は、136 例存在した。これは、遺伝子解析を行った症例の約 22%になんらかの変異が存在することとなった。変異の内、コドン 180 が 55.1%と最も多く、コドン 102 が 14.7%、コドン 232 が 13.3%、コドン 200 が 11.8%と、この 4 種類の変異だけで genetic form の 94.9%を占めていた。

### D. 考察

3 年間で、614 例の遺伝子解析をおこなったが、我が国の CJD の数から考えると遺伝子解析の症例数をさらに挙げる工夫が必要であることが明らかとなった。

### E. 結論

Genetic form の中で、コドン 180 変異の占める比率はこの 3 年間だけでも 55%と非常に高いもので、我が国に特異的な高さである。

### G. 研究発表(2010/4/1~2013/3/31 発表)

#### 1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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)
  - 3) 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
  - 4) 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.
  - 5) 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.
  - 6) 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.
  - 7) 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)
  - 8) 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 (in press)
  - 9) 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 Oct ; 133(10) : 3043-57
  - 10) 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
  - 11) 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
- 12) 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 Dec 22
- 13) 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
- 14) 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
- 15) Atarashi R, Satoh K, Sano K, Fuse T, Yamaguchi N, Ishibashi D, Matsubara T, Nakagaki T, Yamanaka H, Shirabe S, Yamada M, Mizusawa H, Kitamoto T, Klug G, McGlade A, Collins SJ, Nishida N. Ultrasensitive human prion detection in cerebrospinal fluid by real-time quaking-induced conversion. *Nat Med.* 2011 Feb ; 17(2) : 175-8
- 16) 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 (in press)
- 17) 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
- 18) 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.
- 19) 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.* 2011 Feb 15 ; 301(1-2) : 100-3.
- 20) 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.
- 21) 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

2. 学会発表

なし

2. 実用新案登録

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

3. その他

なし

## わが国におけるプリオン病の疫学像

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

### 研究要旨

わが国におけるプリオン病の疫学像を明らかにする目的で、プリオン病サーベイランスを継続して実施してきた。収集されたデータを解析することにより、わが国におけるプリオン病の疫学像を明らかにした。

### A. 研究目的

わが国におけるプリオン病の疫学像(頻度、病型、性・年齢分布、予後など)を明らかにする。

### B. 研究方法

(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、などと端緒として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、これを年2回のサーベイランス委員会で検討する。また、登録された患者については年2回、主治医に調査票で状況調査を実施する。

### (倫理面への配慮)

患者(家族)の同意を得た上で調査を実施した。患者の個人情報(性、生年月日、住所(都道府県名のみ)、氏名(イニシアルのみ)しか収集しておらず、匿名化されたものである(生年月日や氏名〔イニシアル〕は複数の患者について同一人かどうかの確認を行うために必要である)。倫理審査委員会の承認のもとに実施している。

### C. 研究結果

1999年にサーベイランスを開始して以来、3,664人の患者情報を探知し、このうち詳細な情報収集ができて、これに基づきサーベイランス委員会でプリオン病と認定した患者は現在までに1,894人(男：810人、女：1,084人)にのぼる。人口動態統計によるプリオン病の死亡数との比較から、患者の9割は補足できているものと推察される。発病時の平均年齢は67.8歳である。孤発性CJD：1,452人、家族制CJD：270人、硬膜移植歴を有するCJD：81人、変異型CJD：1人、病態未決定のCJD：7人、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病：79人、致死性家族制不眠症：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。

### D. 考察

一般にプリオン病の罹患率は人口100万人あたり年間1と言われており、わが国における罹患率もこれと同様のものではあった。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217例の約3分の2を占める144例がわが国の症例である。発病から死亡までの期間が諸外国の例と比較して長いのは、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ものと推察される。

## E. 結 論

わが国のプリオン病の疫学像を明らかにした。諸外国の症例と比較して発病から死亡までの期間が長い傾向にあった。

## G. 研究発表(2010/4/1～2013/3/31 発表)

### 1. 論文発表

- 1) Nagoshi K, Sadakane A, Nakamura Y, Yamada M, Mizusawa H. Duration of prion disease is longer in Japan than in other countries. *J Epidemiol* 2011 ; 21(4) : 255-262.
- 2) 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. 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). *日本公衆衛生雑誌* 2012 ; 59(10, 特別附録) : 155.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

該当なし