

の SSPE 血清および CSF 中濃度の解析では、SSPE 患者の血清および CSF 中の VILIP-1 濃度において対照群との間に有意差を認めなかった。VILIP-1 は主に中枢神経に存在し、神経細胞の破壊後に CSF 中に遊離される。本研究の結果から SSPE 患者における神経細胞傷害による病像や病期進行について VILIP-1 では把握できないことが示唆された。今後他のバイオマーカーについても検討していく必要がある。

Apo E の遺伝子型の検討では、ApoE の各 allele および genotype 頻度に日本人 SSPE 患者および対照群間で違いを認めなかった。一方、市山らは、トルコ人の SSPE 患者 CSF 中の Apo E4 の低下および Apo E3 の上昇を見出し、タウ蛋白の異常リン酸化および神経原線維濃縮体の形成阻害を介して SSPE の病態に関連する可能性があるとしている。今後、民族差の問題も含め、さらに詳細な検討を要する。

SSPE に対するリバビリン治療のアンケート調査の検討結果から、治療効果を上げるためには、早期発見、早期治療が重要であることが明らかになった。そのためには、臨床医が初発症状を見落とさないよう、SSPE について啓発することが必要と考えられる。さらに、リバビリンの有効濃度を安全域でなるべく長時間維持させるという目標を達成すること、感染の危険を伴う頻回の穿刺を避けることが重要と考えられ、本研究班が実施中の皮下埋め込み型持続輸注ポンプを用いたリバビリン脳室内持続投与療法の臨床試験の成果、及びそれに基づく治療法の普及が待たれる。

② SSPE の分子病態解明と治療法開発：SSPE 患者由来の MV 株にしばしば認められる F 蛋白質の変異はヒト神経細胞株を含む受容体陰性細胞に感染して細胞融合を起こすとともに、哺乳ハムスターに神経病原性を示したことから、中枢神経系での MV の広がりには、M 蛋白質の欠失よりも、F 蛋白質の変異による膜融合能の促進が重要であると考えられた。SSPE 株の F 蛋白質に様々な変異が認められることは、SSPE の発症にウイルスの膜融合能の亢進が関わっていることを強く示唆する。F 蛋白質による融合を標的にした抗ウイルス薬の有用性が示唆される。

SSPE ウイルス Kobe-1 株由来の変異ウイルス株

の細胞融合活性、さらに、変異 F タンパク質と H タンパク質との相互作用について検討した結果から、SSPE ウイルス F タンパク質の細胞融合活性には G401E+G301W+Y398H トリプル変異と H タンパク質との相互作用が重要であると考えられた。今後、この作用機序を解明することは新たな薬剤の開発の寄与するものと考えられる。

麻疹ウイルス F 蛋白をモチーフとした新規ペプチドの麻疹ウイルス及び SSPE ウイルスに対する増殖抑制効果を検討したところ、F 蛋白の HR2 領域由来のペプチド M2EK が SSPE ウイルスに対して *in vitro* および *in vivo* にて抗ウイルス効果を示した。この結果から EK 配列を導入することで薬物代謝に影響を及ぼし *in vitro* でほぼ同等の効果のあった M1 と比較し、より高いウイルス増殖抑制効果が得られた可能性が示唆された。この結果から EK 配列を導入することで薬物代謝に影響を及ぼし、*in vitro* でほぼ同等の効果のあった M1 と比較し、より高いウイルス増殖抑制効果が得られた可能性が示唆される。新規ペプチドである M2EK は SSPE の新たな治療薬となりうる。

3) PML

① PMLのサーベイランスと臨床病態・治療：JCV の PCR 検査を介したサーベイランスでは、6年にわたる国内の PML の発症や背景疾患の変化を解析したところ、直近では自己免疫疾患や臓器移植歴を有する患者の発症が増加傾向にあることが明らかになった。これらの動向について今後も注視していく必要がある。自己免疫疾患を有する PML 患者の多くは SLE に罹患していたが、他の稀少疾患においても発症例が認められた。国内では 2010 年より多発性硬化症患者に対する natalizumab の治験が始まっているが、現時点では本サーベイランスにおいて PML 発生は確認されていない。臓器移植歴を有する PML 患者に関しては、その多くが腎移植を受け、PML の発症は移植から 3 年から 8 年が経過しており、長期間の免疫抑制によって JCV の増殖が活性化した可能性が推察された。移植件数の推移を考慮した場合、PML 患者の増加は移植患者数の増大によるものではなく、近年において移植患者に対する免疫抑制療法に変化があるか否かを検討する必要がある。

最近発症しているPMLの臨床的特徴を解析した。症状では従来の報告同様に片麻痺、認知機能障害が多かった。また、画像も従来の報告同様に大脳白質両側性病変で左右非対称性を示す症例が多く、また大脳萎縮を示す症例があった。CSF異常を示した症例が多かった。基礎疾患としてはHIV感染症3例、膠原病・結合織病3例と非HIV-PMLがやや増加傾向にあった。また誘発薬剤では昨年同様にステロイド使用症例とエンドキサン使用症例が重要であった。また日和見感染ではサイトメガロウイルス感染合併が目立った。今後、モノクローナル抗体関連PMLの出現を含め、本邦のPMLの臨床的特徴の変化を注視していく必要がある。

最近1年間のPMLに関する文献レビューでは、多発性硬化症患者にみられるnatalizumab関連PMLは発症のリスクファクターの解析が進んでおり、日本への導入の際には留意すべきである。抗JCウイルス抗体は本邦においてはコマーシャルベースでの測定はされておらず、natalizumab導入の際には整備されることが必要である。メフロキンの治療効果については、海外でのHIV-PML患者では有意な治療効果は報告されていないが、非HIV-PMLや薬物動態の人種差の問題などもあり、まだ一定の見解は出ていない。本研究班においても、今後も治療研究を継続する。新たにbrentuximabによるモノクローナル抗体関連PMLの報告があり、今後も生物学的製剤の副作用としてPMLに注目していく必要がある。PMLの基礎疾患は多様化してきており、神経疾患、感染症、自己免疫疾患、腫瘍、膠原病、移植等に関わる広範囲の領域の医師が留意すべき疾患となっている。

② PMLの分子病態解明と治療法開発：ウイルス封入体形成過程の検討結果から、JCVに感染した乏突起膠細胞は、DNAウイルス複製に有利なS期類似の核内環境を提供し、その後G2類似の状態では活発にウイルス増殖を支持すると考えられた。PML-NBsも、細胞核内環境の変化に応じて腫大化し、ウイルス増殖の足場を提供後、崩壊・消失すると考えられる。

JCVのTA_gの機能をC末端領域の変異体を作成し解析したところ、JCV TA_gではp53のタンパ

ク質修飾が上流酵素に非依存的に阻害されていたことから、立体構造上C末端領域がp53の修飾に影響している可能性が示唆された。p53のリン酸化およびアセチル化状態と、ゲノム複製量に逆相関が見られたことから、JCV TA_g C末端領域は、p53の過剰な修飾を抑制し、ゲノム複製効率を上げている可能性が示唆された。今後、p53が関連する宿主細胞内機構への影響について検討する。今後、得られた知見を基にして、PMLに対する新規抗ウイルス薬開発への応用を行う。

JCV TagがMeCP2のプロモーター活性およびMeCP2発現に及ぼす影響を検討したところ、MeCP2プロモーター活性は上昇するにも関わらず、mRNAおよびタンパク質発現の亢進は認めなかった。この乖離の原因として、マイクロRNAによる転写後修飾や、エピジェネティックな制御機構が関与する可能性が考えられた。

PARP-1阻害剤である3-ABのJCV増殖抑制効果の検討では、3-ABの添加によりIMR-32細胞内のPARP-1活性が低下し、二次的にJCVの複製が抑制された可能性が示唆された。3-ABの細胞毒性は極めて少ないことを考えれば、PARP-1をターゲットにした抗JCV薬の開発の新しいアプローチが考えられる。

4) 診療ガイドラインの整備等

『PML診療ガイドライン2013』を平成25年1月に刊行した。『プリオン病診療ガイドライン2013』の編集作業が進行し、『SSPE診療ガイドライン』の改訂作業が進行した。

PMLは稀少疾患であるためエビデンスレベルの高い治療研究に乏しいという問題があるが、新しいガイドラインでは治療の推奨グレードを根拠となる研究のエビデンスと共に示し、さらに研究班による新しいPML診断基準(2013)、研究班が推進しているメフロキンの臨床試験などの研究班による診療支援情報を掲載した。生物学的製剤の使用増加等に伴いPMLは増加しており、本ガイドラインにより、わが国における本症の診療水準の向上が期待される。

E. 結論

1) プリオン病：サーベイランス1894例のデータ

解析結果、硬膜移植例の発生の持続、硬膜例におけるプリオンの脳内進展過程、硬膜移植後 CJD 若年例における Aβ 沈着、CJD 大脳皮質病変のステージングの標準化、プリオン病の MRI DWI の経時変化解析用の自動検出プログラム作成、CSF 中の PrP^{Sc}を検出する RT-QuIC 法ほかの CSF マーカーの診断的意義の検証、PMCA 法によるヒト MV2、VV2 プリオン検出成功等を報告した。PrP^Cによるミトコンドリア凝集機構、酵母プリオン Sup35-NM をモデル蛋白質とした凝集機序、各種蛋白分解酵素による PrP^{Sc} タイピング法、プリオン病脳におけるインスリンシグナル抑制および酸化ストレス増大の機序、KiBV マウスによる孤発性 CJD-MM2 皮質型の伝達の成立、ヒト神経細胞株における非定型 BSE 由来プリオンの感染成立等を報告した。プリオン病患者に対する PPS 脳室内投与による臨床試験を継続評価し、新たな臨床試験準備のための臨床研究コンソーシアム (JACOP) 設立に貢献し、PrP^C構造を選択的に安定化するメディカルシャペロン (GN8 類縁体)、メラニンの抗プリオン活性、PrP 抗体を産生する MSCs を用いた治療法開発等を報告した。

2) **SSPE** : 2012 年全国調査による 88 名の患者同定と臨床的特徴の解析、特定疾患治療研究事業データを用いた発生状況の解析、トルコ共和国との国際共同研究を含む臨床病態および治療実態の解析を行い、皮下埋め込み型持続輸注ポンプによるリバビリン脳室内持続投与療法の臨床試験を継続した。SSPE ウイルスに認められる膜融合を促進させる F 蛋白質変異の意義を解析し、F 蛋白をモチーフとする新規ペプチドの SSPE 治療効果を明らかにした。

3) **PML** : JCV の PCR 検査を介したサーベイランスで 6 年間に 76 名の患者を確認し、最近の PML 発症の背景や臨床的特徴を明らかにした。PML 脳の乏突起膠細胞における JCV の増殖・封入体形成機構を解明し、JCV の TA_g の機能、PARP-1 阻害剤の JCV 増殖抑制効果を解析し、これらの治療薬開発上の有用性を示した。

4) **診療ガイドラインの整備等** : 3 対象疾患それぞれ

の分科会において診療ガイドライン整備等を推進した。『PML 診療ガイドライン 2013』を平成 25 年 1 月に発刊した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(主要原著論文のみを下に示す。発表の詳細は分担研究報告を参照のこと)

1) Hamaguchi T, Eisele YS, Varvel NH, Lamb BT, Walker LC, Jucker M. The presence of Aβ seeds, and not age per se, is critical to the initiation of Aβ deposition in the brain. *Acta Neuropathol* 123:31-37, 2012.

2) Mashima T, Nishikawa F, Kamatari Y, Fujiwara H, Saimura M, Nagata T, Kodaki T, Nishiwaka S, Kuwata K, Katahira M. Anti-prion activity of an RNA aptamer and its structural basis. *Nucleic Acids Res*, in press.

3) Shirogane Y, Watanabe S, Yanagi Y. Cooperation between different RNA virus genomes produces a new phenotype. *Nat Commun* 3:1235, 2012.

4) Ishikawa T, Kuwata K. RI-MP2 gradient calculation of large molecules using the fragment molecular orbital method. *J Phys Chem Lett* 3:375-379, 2012.

5) Okada H, Murayama Y, Shimozaki N, Yoshioka M, Masujin K, Imamura M, Iwamaru Y, Matsuura Y, Miyazawa K, Fukuda S, Yokoyama T, Mohri S. Prion in saliva of bovine spongiform encephalopathy-infected cattle. *Emerg Infect Dis* 18:2091-2092, 2012.

6) 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.

7) Nakato G, Hase K, Suzuki M, Kimura M, Ato M,

- Hanazato M, Tobiume M, Horiuchi M, Atarashi R, Nishida N, Watarai M, Imaoka K, Ohno H. Cutting Edge: Brucella abortus exploits a cellular prion protein on intestinal M cells as an invasive receptor. *J Immunol* 189:1540-1544, 2012.
- 8) 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* 86:4947-4955, 2012.
- 9) Hara H, Okemoto-Nakamura Y, Shinkai-Ouchi F, Hanada K, Yamakawa Y, Hagiwara K. Mouse prion protein (PrP) segment 100 to 104 regulates conversion of PrP^C to PrP^{Sc} in prion-infected neuroblastoma cells. *J Virol* 86:5626-5636, 2012.
- 10) Abe Y, Hashimoto K, Watanabe M, Ohara S, Sato M, Kawasaki Y, Hashimoto Y, Hosoya M. Characteristics of viruses derived from nude mice with persistent measles infection. *J Virol*, in press.
- 11) Watanabe S, Shirogane Y, Suzuki SO, Ikegame S, Koga R, Yanagi Y. Mutant fusion proteins with enhanced fusion activity promote measles virus spread in human neuronal cells and brains of suckling hamsters. *J Virol*, in press.
- 12) Kubota T, Hamazoe Y, Hashiguchi S, Ishibashi D, Akasaka K, Nishida N, Katamine S, Sakaguchi S, Kuroki R, Nakashima T, Sugimura K. Direct evidence of generation and accumulation of β -sheet-rich prion protein in scrapie-infected neuroblastoma cells with human IgG1 antibody specific for β -form prion protein. *J Biol Chem* 287:14023-14039, 2012.
- 13) 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.
- 14) Xue G, Aida Y, Onodera T, Sakudo A. The 5' flanking region and intron1 of the bovine prion protein gene (PRNP) are responsible for negative feedback regulation of the prion protein. *PLoS One* 7:e32870, 2012.
- 15) Yamaguchi Y, Miyata H, Uchiyama K, Ootsuyama A, Inubushi S, Mori T, Muramatsu N, Katamine S, Sakaguchi S. Biological and biochemical characterization of mice expressing prion protein devoid of the octapeptide repeat region after infection with prions. *PLoS One* 7:e43540, 2012.
- 16) Dang X, Wüthrich C, Gordon J, Sawa H, Koranik IJ. JC virus encephalopathy is associated with a novel agnoprotein-deletion JCV variant. *PLoS One* 7:e35793, 2012.
- 17) Kasai K, Hirata A, Ohyama T, Nokihara K, Yokoyama T, Mohri S. Novel assay with fluorescence-labelled PrP peptides for differentiating L-type atypical and classical BSEs, and scrapie. *FEBS Lett* 586:325-329, 2012.
- 18) Hasegawa K, Mohri S, Yokoyama T. Comparison of the local structural stabilities of mammalian prion protein (PrP) by fragment molecular orbital calculations. *Prion* 7:1-7, 2013.
- 19) Masujin K, Miwa R, Okada H, Mohri S, Yokoyama T. Comparative analysis of Japanese and foreign L-type BSE prions. *Prion* 6:89-93, 2012.
- 20) Ishibashi D, Atarashi R, Nishida N. Protective role of MyD88-independent innate immune responses against prion infection. *Prion* 6:443-446, 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

1) 発明の名称：タンパク質の可溶化活性を有する多量体タンパク質およびその用途

出願人：東京医科大学

発明者：八谷如美, 西島佳奈

出願番号(出願日)：特願2012-270532(2012/12/11)

2) 発明の名称：Treatment of PML targeting JC virus agno (JC ウイルス agno を対象とした PML の治療)

出願国：カナダ

出願人：Japan Science and Technology Agency (独立行政法人科学技術振興機構)

発明者：Kazuo Nagashima(長嶋和郎), Hirofumi Sawa(澤 洋文), Yuki Okada(岡田由紀)

出願番号(出願日)：2467930(2002/6/5)

公報番号(公報日)：2467930(2003/5/30)

特許許可通知発行日：2012/10/5

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

[Ⅱ] 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

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

研究分担者：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)
研究代表者：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
研究協力者：北本哲之	東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野
研究協力者：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
研究協力者：金谷泰宏	国立保健医療科学院健康危機管理部
研究協力者：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
研究協力者：佐藤克也	長崎大学医歯薬学総合研究科感染分子
研究協力者：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
研究協力者：太組一朗	日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科
研究協力者：森若文雄	北祐会神経内科病院神経内科学
研究協力者：青木正志	東北大学大学院医学系研究科神経内科学
研究協力者：西澤正豊	新潟大学脳研究所神経内科学分野
研究協力者：黒岩義之	横浜市立大学大学院医学研究科神経内科
研究協力者：犬塚 貴	岐阜大学大学院医学研究科神経内科・老年学分野
研究協力者：武田雅俊	大阪大学大学院医学研究科精神医学教室
研究協力者：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
研究協力者：村井弘之	九州大学大学院医学系研究科神経内科
研究協力者：田村智英子	木場公園クリニック
研究協力者：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
研究協力者：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1日から実施されている全国プリオン病サーベイランスの結果を用いて、各地域のサーベイランス委員による調査結果を基に、2012年2月と9月にサーベイランス委員会を開催した。その結果、2012年9月までに全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：1084人)をプリオン病と認定し詳細な検討を行った。近年は年間150-160例の患者が報告されている。登録患者の内訳は孤発性CJD：1452人、遺伝性CJD(genetic CJD)：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。硬膜移植歴を有するCJD患者に関しては、平成24年度に新たに2例の発症があり、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。インシデント事例に関しては、平成24年度に3件の新規事例があり、各施設の調査とフォローアップの依頼を行った。プリオン病の治療・予防薬の開発状況に合わせて、ファースト・イン・ヒューマンの治験等のためのコンソーシアム(JACOP)の設立に大きく貢献した。プリオン病の理解と剖検促進のため、パンフレット作成、学会でのシンポジウム、広報活動などを行うとともに、超高熱菌由来のセリンプロテアーゼを利用するなど新たな滅菌法の開発研究を行った。

A. 研究目的

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。

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。

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のコンソーシアムの設立に貢献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。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。

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、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の協力の下、コンソーシアム(Japanese Consortium of Prion Disease: JACOP)の設立に中心的貢献をした。

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。

E. 結論

サーベイランスのデータを元に、わが国におけるプリオン病の疫学像の一端を明らかにし、早期診断に必要な診断方法の提供や心理カウンセリング等の支援を提供した。プリオン蛋白対応の滅菌法を含め、感染予防対策を研究・開発を続けた。インシデント事例の調査、施設への指導と保因可能性者をフォローした。治療薬・予防薬の開発への準備を開始した。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 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.

2) 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 for beef and beef offal imported into Japan. *J Vet Med Sci* 74:959-968, 2012.

3) Hori T, Sanjo N, Tomita M, Mizusawa H. Visual reproduction on the wechsler memory scale-revised as a predictor of Alzheimer's disease in Japanese patients with mild cognitive impairments. *Dement Geriatr Cogn Disord*, in press.

2. 学会発表

1) Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Hamaguchi T, Moriwaka F, Aoki M, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Takeda M, Inuzuka T, Abe K, Murai 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.

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. Asian Pacific Prion Symposium 2012, Yokohama, July 29-30, 2012.

3) 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 10-12, 2012.

4) 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.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

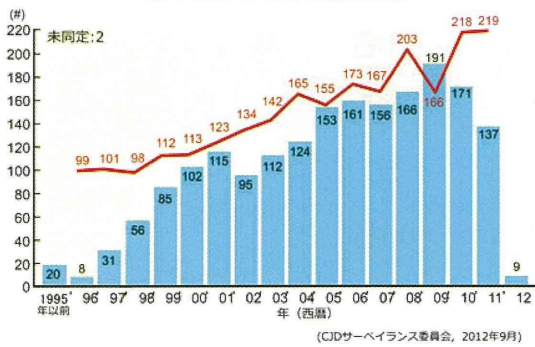
2. 実用新案登録

なし

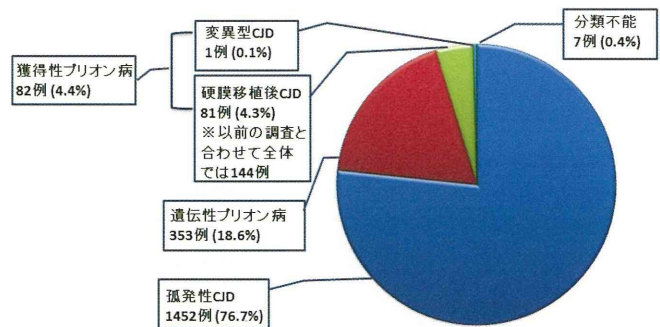
3. その他

なし

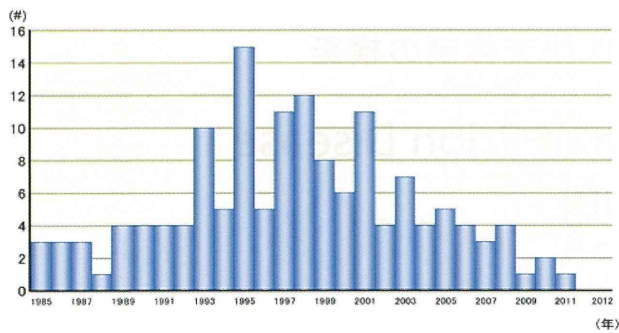
死因統計とサーベイランスによる
日本のプリオン病患者数



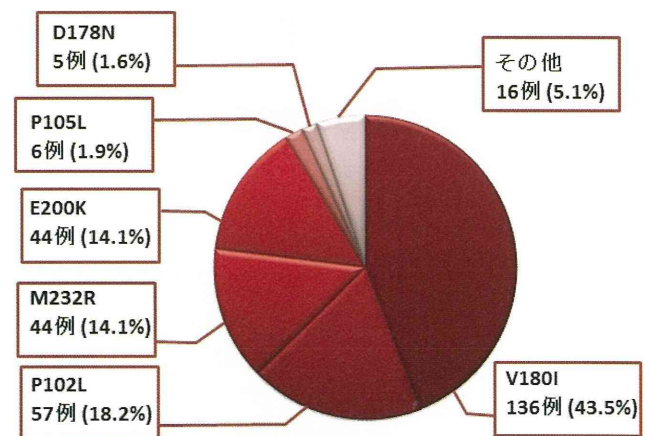
プリオン病患者 1894 例の内訳



硬膜移植後CJDの患者数



遺伝性プリオン病の遺伝子変異の種類と頻度

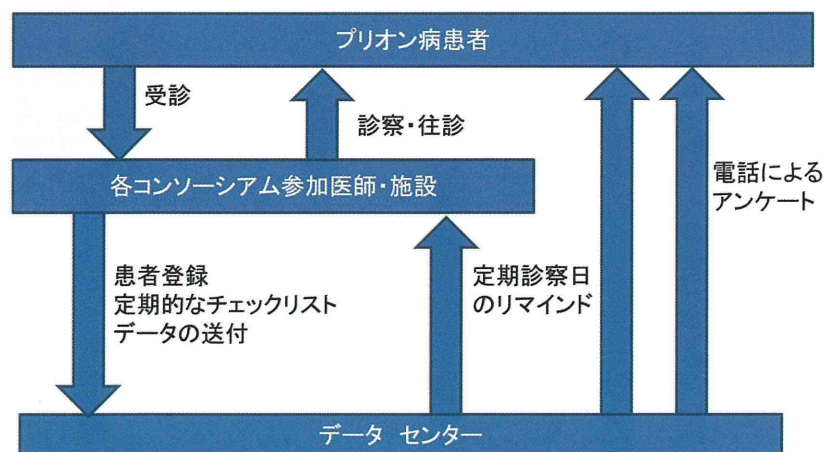


インシデント事例フォロー状況

事例	CID診断時期	告知対象者
1	平成16年6月	11名
2	平成16年8月	10名
3	平成17年10月	12名
4	平成18年10月	7名
5	平成18年9月	0名
6	平成13年6月	2名
7	平成15年3月	22名
8	平成18年3月	21名
9	平成20年1月	5名
10	平成21年7月 (H23新規)	50
11	平成23年9月 (H24新規)	60名
12	平成24年2月 (H24新規)	58名
13	平成24年5月 (H24新規)	5名

オールジャパンの臨床研究体制の構築

Japanese Consortium of Prion Disease (JACOP)



厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

プリオン病の二次感染予防に関する研究

研究分担者：齊藤 延人 東京大学医学部附属病院

研究要旨 脳神経外科手術機器を介したプリオン病の発症に関して調査を行う。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や課題を検討する。また、リスク保有者の経過観察の支援を行い、発症のリスクを検討する。

A. 研究目的

脳神経外科手術機器を介したプリオン病の発症に関して、リスク保有者のフォローアップデータを用いて調査を行う。該当する分野の日本国内における唯一の研究である。脳神経外科手術機器を介したプリオン病の二次感染に関して、その実態が明らかとなり、脳神経外科医の間での啓蒙がなされ、感染拡大の予防効果が期待される。

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承認を得ている。

C. 研究結果

平成24年度は、インシデント発生時の説明書類、フォローアップのための書類を整備した。また、過去の事案のうち、フォローアップ終期に近づいている4機関の現地調査を行いその結果を集計した。新規インシデント可能性事案のうち4件を現地調査の対象とし、この内3件はインシデント事例となり、フォローアップの依頼を行った。

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。

E. 結論

これまでのところ、プリオン病の二次感染事例はない。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

プリオン病の新規治療薬に関する臨床研究

研究分担者：坪井義夫 福岡大学医学部神経内科学

研究要旨 継続課題である「プリオン病に対するペントサンポリサルフェート(PPS)の脳室内持続投与法の評価」の継続を行った。プリオン病と診断された 11 例(孤発性 CJD 6 例、硬膜移植後 CJD 2 例、家族性 CJD(GSS 1 例含む)3 例)で、昨年剖検の PPS 治療例の V180I 家族性 CJD は発症 69 ヶ月時での剖検で、病理学的報告を行った。本症例を含め 9 例が死亡、2 例が治療継続中で、11 例の治療開始からの経過は平均 34 か月(4~77 ヶ月)で、治療前の modified Rankin Scale(mRS)は 2-5 で、現在は全例 5-6 である。副作用は硬膜下水腫が全例に認められ、薬剤に関連する血液検査値の異常はみられず、埋め込みポンプ機能も正常であった。PPS 脳室内持続投与は、安全で長期治療にも耐えうる治療法であると考えられる。次世代プリオン病治療に向けて、福岡・佐賀地区に集積する GSS 家系の調査を行い、その発症リスクを有する家族調査を施行した。これまでに 20 家系の GSS 家系の存在を確認した。

A. 研究目的

プリオン病は、脳内に異常プリオン蛋白の凝集がみられ、臨床的にはいったん発症すると進行性、致死性の経過をたどる難病である。これまでプリオン病に対する有効な治療薬は見出されておらず、その開発が期待される。マウスを用いたプリオン蛋白感染実験において、ペントサンポリサルフェート(PPS)の脳室内持続投与を行うと、著明に発症遅延効果が示された。PPS は安全性の高い薬物であるが血液脳関門を通過せず、脳室内に直接投与する必要がある。本研究では、体内埋め込み型微量注入器具を用いた PPS 脳室内投与療法の効果、副作用に関する検討を行った。また福岡-佐賀地区に集積する Gerstmann-Sträussler-Scheinker(GSS)病は少なくとも 20 家系が存在し、発症者は 31 例が確認され、今後臨床症候と発症素因(at risk)家族の検討を行う。

B. 研究方法

PPS 脳室内持続投与法は、体内埋め込み型微量注入器具(Archimedes®20 ml reservoir, Flow rate 0.5 ml/24h, Codman Inc., Germany)および脳室内カテーテルの留置手術を行った。薬剤効果の評価は神経学的所見、日常生活動作、画像所見および脳波所見のフォローを行った。PPS 投

与は低濃度で開始。その後、漸増し維持量に到達させる。最終維持濃度は 120 μ g/kg/day として、4 週間毎に腹部皮下の微量注入器具中に、経皮的に薬液を交換充填した。副作用は血算、生化学、凝固能を定期的に検討した。GSS は福岡、佐賀地区のサーベイランスより個々の家系を匿名で調査した。

(倫理面への配慮)

本研究の対象患者および患者家族に対して十分に説明を行い、理解を得た上で文書による同意が得られた患者にのみ本治療研究は実施された。本治療研究に対して同意を得る場合は人権保護の立場から慎重に検討し、安全の確保に充分配慮し、対象患者のプライバシー保護には十全の配慮が行われた。同意が得られない場合でも何ら差別なく疾患に対して必要な治療を行うことを原則とし、患者の個人情報については慎重に対応した。

C. 研究結果

PPS 治療は 11 例のプリオン病患者に行われ、昨年までに生存患者 2 例に関しては臨床的に変化がなく継続中。患者の経過は表に示す。病型別では、孤発性 CJD が 6 例、硬膜移植後医原性 CJD が 2 例、家族性 CJD(GSS 1 例を含む)が 3

例であった。11 例の治療開始からの経過は平均 34 ヶ月 (4～77 ヶ月) で、治療前の modified Rankin Scale (mRS) は 2-5 で、現在は全例 5-6 となり症状は進行した。治療継続の 2 症例を含め 4 例は治療開始から 3 年以上の生存期間を示し、緩徐進行型孤発性 CJD2 例と家族性で V180I 遺伝子変異の 2 例であった。副作用は周術期において問題はみられなかったが、手術後 3 ヶ月以降、硬膜下水腫が全例に認められた。血液データ上、治療に関連する異常は見られなかった。6 例で剖検が得られ、1 例の詳細な解析において不溶性プリオンタンパク量がコントロールの脳に比べ少ないことが示され、4 例の剖検報告では不溶性プリオン蛋白/全プリオン蛋白比の低い症例があり、異常プリオン蛋白の定量を含め治療による影響の可能性が示唆される。PPS 脳室内持続投与は、安全で長期治療にも耐えうる治療法であると考えられる。福岡・佐賀地区の GSS 家系と発症リスク家族は図に示す。現在確認されている中で発症リスク家族が 34 名となる。

D. 考察

本研究の結果から、プリオン病に対する PPS 脳室内持続投与療法は、機能的な改善は示さないものの、生命予後の改善および病的に修飾する可能性を示唆した。英国で同治療を受けた変異型 CJD の生存期間は、その平均をはるかに上回っているという報告もある。

今後は新たな治療法の確立を模索する上で、基礎と臨床の統合研究で候補薬の新たな割り出しと治療対象の検討を進める必要がある。

E. 結論

プリオン病に対する PPS 脳室内持続投与療法は、生命予後の改善、脳内異常プリオン蛋白の蓄積を抑制する可能性が示唆されたが、治療効果としての機能的改善は示されなかった。今後の治療戦略を再度確立する方向で検討を進めるべきである。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 坪井義夫, 堂浦克美. プリオン病に対する治療法の開発. *臨床神経学* 52:1375, 2012.
- 2) Honda H, Sasaki K, Minaki H, Masui K, Suzuki SO, Doh-Ura K, Iwaki T. Protease-resistant PrP and PrP oligomers in the brain in human prion diseases after intraventricular pentosan polysulfate infusion. *Neropathology* 32:124-132, 2012.

2. 学会発表

- 1) 坪井義夫. プリオン病に対する治療法の開発. 第 53 回日本神経学会学術大会, 東京, 5.23-25, 2012.
- 2) 坪井義夫. プリオン病の治療法. 第 17 回日本神経感染症学会総会学術集会, 京都. 10.19-20, 2012.
- 3) 濱野 愛, 中川正法, 坪井義夫, 伊東恭子, 伏木信次, 岩城 徹, 本田裕之, 北本哲之, 佐藤克也. ペントサン硫酸髄注療法を施行した V180I Creutzfeldt-Jakob 病の 5 年 9 ヶ月の全経過および剖検報告. 第 17 回日本神経感染症学会総会学術集会, 京都, 10.19-20, 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

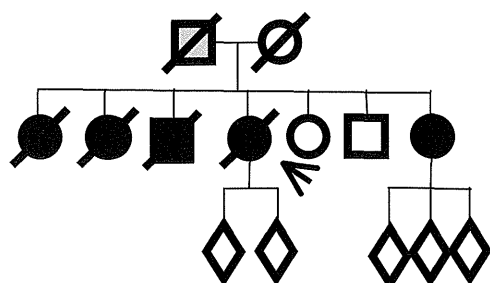
表. PPS 脳室内持続投与法を施行した 11 例

No	Age at surgery	Sex	Diagnosis	Date of Surgery	PPS dose (μ g/kg/day)	Survival from the surgery (M)	mRS at Surgery	mRS at Present
1	67	F	sCJD	2004/11/16	120	17*	5	6
2	73	F	sCJD	2005/3/1	120	20*	4	6
3	68	F	sCJD (MM2)	2005/6/2	120	50*	3	6
4	64	F	fCJD (V180I)	2005/6/21	120	65*	3	6
5	64	F	sCJD	2005/11/14	120	26*	5	6
6	55	M	iCJD	2006/3/13	120	4*	4	6
7	66	M	iCJD	2006/6/12	120	9*	4	6
8	69	F	GSS (P102L)	2006/8/2	120	14*	2	6
9	73	F	fCJD (V180I)	2006/10/15	120	77	2	5
10	68	M	sCJD	2007/3/7	120	18*	2	6
11	39	F	sCJD	2007/4/3	120	70	4	5

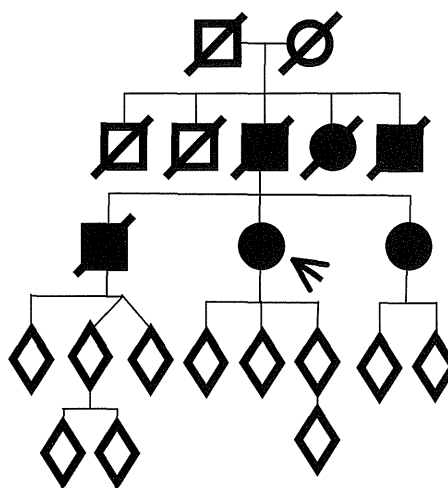
*: dead

図. 福岡・佐賀地区の GSS 家系と発症リスク家族

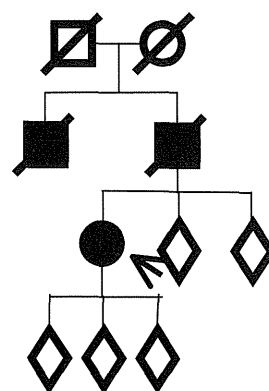
GSS-SF 1



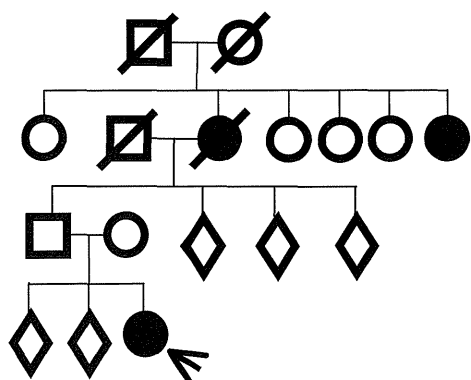
GSS-SF 8



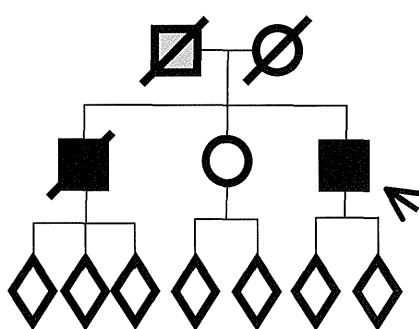
GSS-SF 9



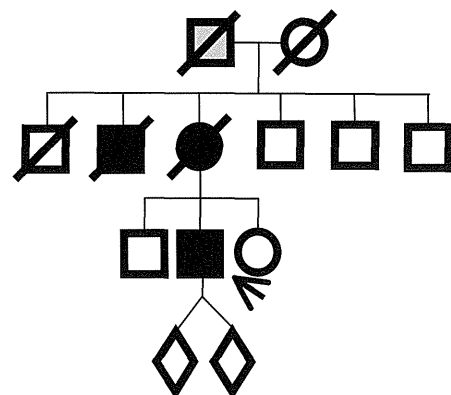
GSS-SF 12



GSS-SF 13



GSS-SF 15



厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

硬膜移植後 CJD における臨床症状の進行と移植部位、病理学的サブタイプとの関連についての検討

研究代表者：山田正仁	金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学)
研究協力者：坂井健二	金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学)
研究分担者：浜口 毅	金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学)
研究協力者：篠原もえ子	金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学)
研究協力者：野崎一朗	金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学)
研究協力者：太組一朗	日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科
研究協力者：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)
研究協力者：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
研究協力者：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：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：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)

研究要旨 硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病 (dCJD) において、移植部位と臨床症状との関連について、病理学的サブタイプを加味して検討した。1999 年 4 月から 2012 年 2 月までに「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」・CJD サーベイランス委員会において dCJD と判定された症例を対象とし、移植部位が判明した症例について、テント上(テント上群)とテント下(テント下群)に分類した。病理学的サブタイプについては、典型例と非典型例に分類し、初発症状、経過中に認められた臨床症状を比較、検討した。84 例の dCJD が確認され、36 例 (43%) はテント上群、39 例 (46%) がテント下群であった。全体での検討では、初発症状としての vertigo ($p < 0.01$)、diplopia ($p < 0.05$) がテント下群で有意に多く認められた。経過中に認められた症状では、小脳症状がテント下群で有意に多く認められた ($p < 0.05$)。典型例 (53 例) のみでの検討では、vertigo が初発症状としてテント下群で有意に多く認められ ($p < 0.05$)、経過中に小脳症状が認められた割合が有意に多かった ($p < 0.05$)。18 例の非典型例の検討では、移植部位間による有意な差は認められなかった。典型例において、テント下群で脳幹や小脳障害を示唆する症状が多く認められたことは、異常プリオン蛋白が移植片より中枢神経系に直接的に進展し、dCJD を発症する機序の説明として矛盾しない。一方、このような直接的な進展の形式に合致しない症状を示す症例も認められており、間接的に中枢神経系へ伝播する経路が存在する可能性が考えられた。

A. 研究目的

硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病 (dCJD) において、異常プリオン蛋白 (PrP^{Sc}) に汚染された硬膜の移植部位と臨床的な初発症状の関連を指摘する報告がある¹⁾。PrP^{Sc} の伝播モデルおよびこれらの結果から、移植硬膜の PrP^{Sc} が移植片と接する中枢神経系に直接的に進展し、他の領域へと拡大することで dCJD を発症すると推定される。しかしながら、先行研究では dCJD の病理学的なサブタイプ (典型例および非典型例)

を考慮した検討が行われていない。病理学的サブタイプは PrP^{Sc} の性質 (プリオン株) の相違によると考えられており、異なったプリオン株はヒトの中枢神経系内で全く異なった伝播形式を示すことが予想される。dCJD において移植部位と臨床症状の進行の関連について、病理学的サブタイプも加味して検討した。

B. 研究方法

1999 年 4 月から 2012 年 2 月までに「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」・CJD サーベイランス委員会による検討の結果、硬膜移植後 CJD と判定された症例を対象とした。移植部位が判明した症例について、テント上(テント上群)とテント下(テント下群)、脊髄に分類した。病理学的サブタイプについては、典型例(神経病理学的に非プラーク型の症例、および病理所見の詳細が不明または病理学的評価がなく、かつ発症 12 ヶ月以内に脳波で周期性同期性放電(PSD)が認められた症例)と非典型例(神経病理学的にプラーク型の症例、および病理所見の詳細が不明または病理学的評価がなく、かつ発症から 12 ヶ月以上生存して 12 ヶ月以内の脳波で PSD が認められなかった症例)に分類²⁾し、初発症状、経過中に認められた臨床症状を比較、検討した。

(倫理面への配慮)

本研究では、「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」・CJD サーベイランス委員会において登録された情報を使用した。同委員会において収集された診療情報については、生年月日、イニシャル、性別を残して匿名化されている。診療情報の研究利用については、研究対象者またはその家族より文書による同意を取得済みである。また、CJDサーベイランスについては金沢大学および東京医科歯科大学の倫理委員会にて承認済みである。

C. 研究結果

84例のdCJDが確認され、36例(43%)はテント上群、39例(46%)がテント下群であった。2例(2%)は脊髄への移植が行われていた。全体での検討では、初発症状としてのvertigo($p<0.01$)、diplopia($p<0.05$)がテント下群で有意に多く認められた。経過中に認められた症状では、小脳症状がテント下群で有意に多く認められた。典型例(53例)のみでの検討では(表1)、vertigoが初発症状としてテント下群で有意に多く認められ($p<0.05$)、経過中に小脳症状が認められた割合が有意に多かった($p<0.05$)。また、初発症状としてのdiplopiaはテント下群で多い傾向が認められた($p=0.07$)。18例の非典型例の検討では、症状について移植部位間による有意な差は認

められなかった。初発症状において、大脳の障害によると考えられる認知機能障害や異常行動については、全体例、典型例、非典型例での検討において、両群間に有意差は認めなかった。また、脊髄への移植例では認知機能障害、複視、歩行障害にて発症していた。

D. 考察

典型例において、テント下群で脳幹や小脳障害を示唆する症状が多く認められたことは、PrP^{Sc}が移植片より中枢神経系に直接的に進展し、dCJDを発症する機序の説明として矛盾しない。一方、非典型例では移植部位と初発症状や経過中の症状との有意な関連は認められなかった。少数例による検討のため有意差が得られなかった可能性は否定できないが、典型例のプリオン株とは異なった進展様式を示す可能性も考えられた。しかしながら、典型例においても、このような直接的な進展の形式に合致しない症状を示す症例も認められており、シナプスを介して(transsynaptic)あるいは、脳脊髄液、血流、リンパ系といった経路を介して伝播する可能性の存在が考えられた。既報告では、末梢神経系にPrP^{Sc}の蓄積が認められたdCJDの報告があるが³⁾、中枢神経系以外におけるPrP^{Sc}の蓄積を詳細に検討する必要がある。

E. 結論

典型例のプリオン株では、移植硬膜からの直接的な進展による中枢神経系へのPrP^{Sc}の伝播による症状として矛盾しない臨床症状の進行が認められる。直接的な進展のみでは説明不能な症状を認める症例も認められており、他の進展経路に関する検討が必要である。

[参考文献]

- 1) Sato T, Masuda M, Utsumi Y, et al. Dura mater related Creutzfeldt-Jakob disease in Japan: relationship between sites of grafts and clinical features. In: Kitamoto T ed, Prions, Food and drug safety, Springer-Verlag, Tokyo, pp31-40, 2005.
- 2) Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Kitamoto T, et al. Clinical features and diagnosis of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 69:360-367, 2007.

3) Ishida C, Okino S, Kitamoto T, et al. Involvement of the peripheral nervous system in human prion disease including dural graft associated Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:325-329, 2005.

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 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.

2) 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.

3) 浜口 毅, 山田正仁. β アミロイドの propagation による進展. *Current Therapy* 30:336-340, 2012.

4) 浜口 毅, 山田正仁. 周期性ミオクロームス: Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) 概論. *Clin Neurosci* 30:760-763, 2012.

5) 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.

2. 学会発表

1) 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.

2) 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.

3) Sanjo N, Maya Ohara M, Katsuya Satoh K, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Cerebrospinal fluid findings in genetic prion disease in Japan and their association with clinical features. Prion 2012, Amsterdam, May 9-12, 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) 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. Asian Pacific Prion Symposium 2012, Yokohama, July 29-30, 2012

6) 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.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし