

図4 罹病期間と年齢

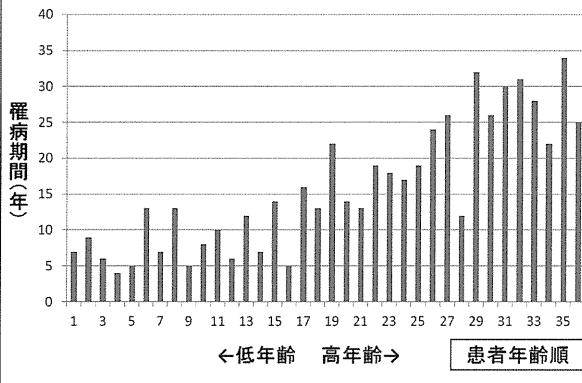


図8 発病年毎患者数

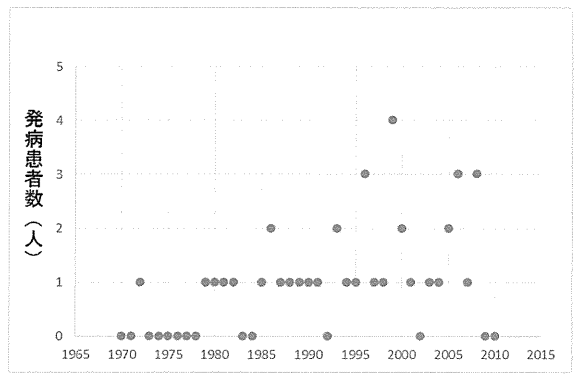


図5 麻疹罹患年齢と潜伏期間

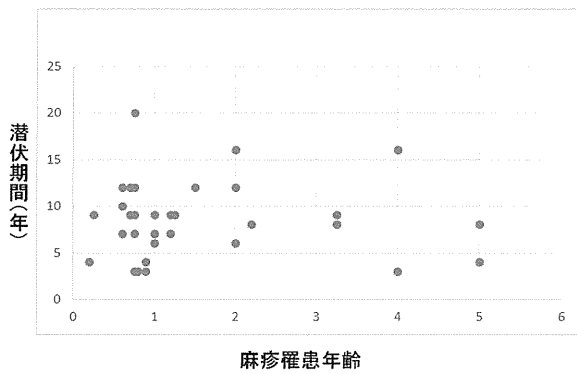


図9 初発症状

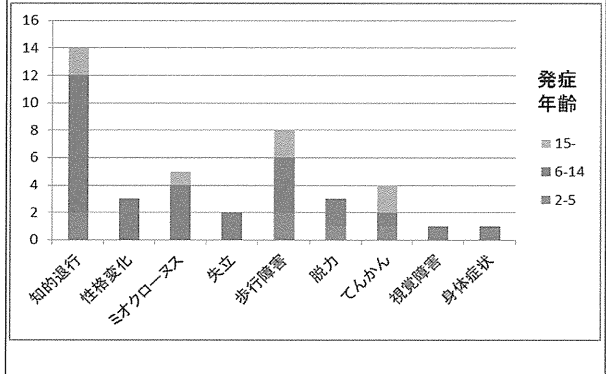


図6 麻疹罹患と発病年齢

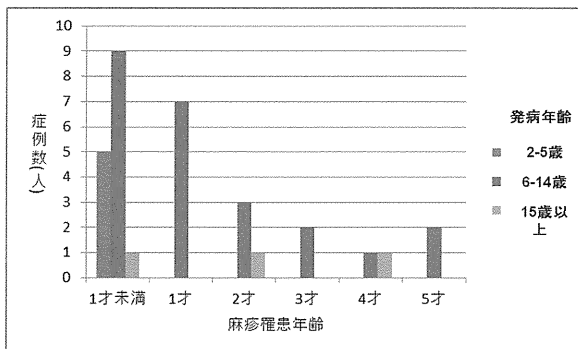


図10 SSPEの重症度(Jabbour分類による病期)

病期分類	神経変性	CT-MRI 所見	日常生活自立度
I期	精神状態の変化(注意力の集中力の低下、無口、自閉、遅延性、感情過多、性格変化、行動異常、学業成績低下、脱力低下、知能低下、言語遅延、健忘)があらわれる。	異常なし	自立
II期	運動刺激過敏(痙攣発作、尖立、起立発作、尖立発作、ミオクローヌス)、言語遅延、運動性麻痺(歩行障害、四肢運動障害、摂食嚥下障害)があらわれ始める。意思喪失が現れてくる。	異常なし又は軽度	ほぼ自立
III期	精神活動が更に低下し、ミオクローヌスは強くなり、不随意運動が現れる。言語遅延、運動性麻痺が自立してくる。皮膚病が現れる。痙攣が定着してくる。	CTで低密度域(白)で12 領域で常態帯	介助が必要
IV期	強い痙攣に反応する種々の痙攣発作となる。ミオクローヌスは強く、不随意運動がみられる。無音無動に近く、歩行不能で立位をとり、発声は不可能。筋緊張は亢進し(硬直)、発声不能を伴い、進行すると呼吸麻痺となる。痙攣、硬直、高熱があらわれる。	脳萎縮、側脳室拡大が現れる。	ほぼ全介助が必要 鼻経栄養を要する。
V期	昏睡、ミオクローヌスは消失、痙攣は頻発に達し、完全な弛緩状態、筋緊張は低下してくる。	脳萎縮高度、脳小・小脳も萎縮	介助が必要

図7 麻疹を罹患した年

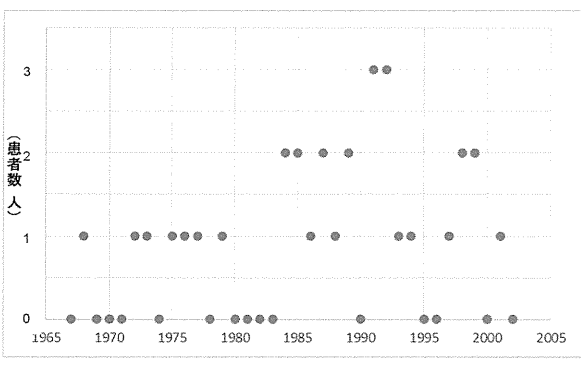


図11 発病後の経過(麻疹罹患年齢別)

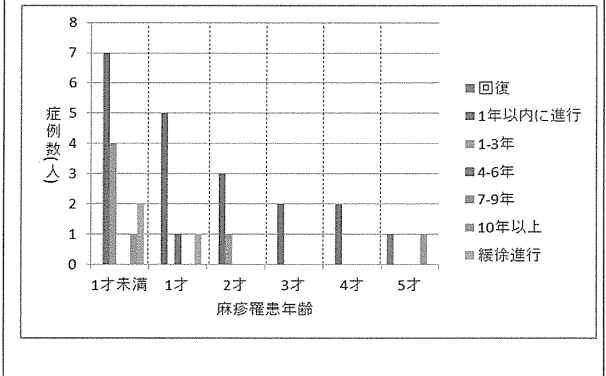


図12 現在の重症度 (Jabbour分類)

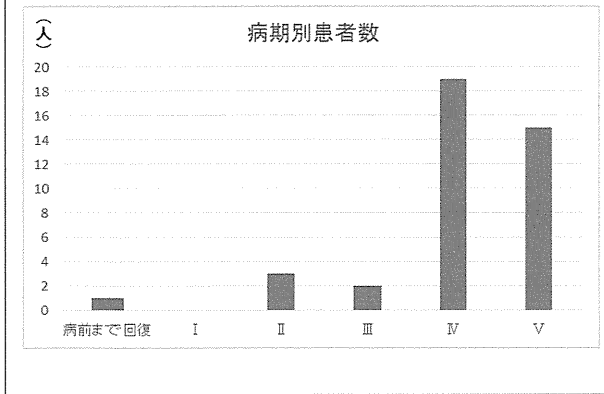


図16 医療的ケアの現状

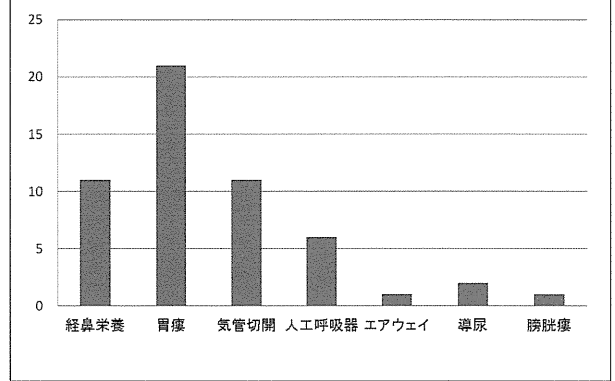


図13 重症度 (2007年調査との比較)

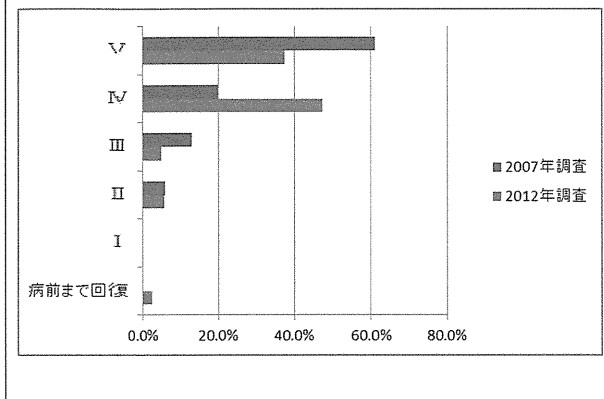


図17 最近の臨床経過

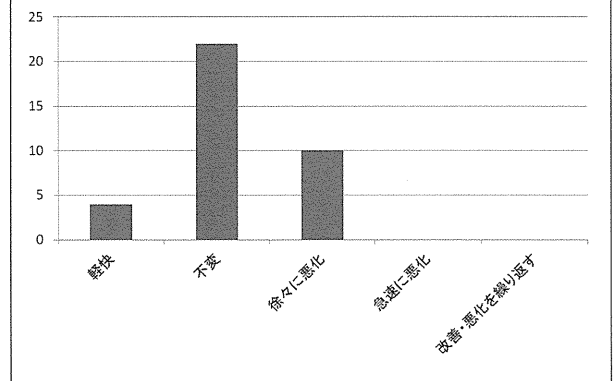


図14 罹病期間と重症度

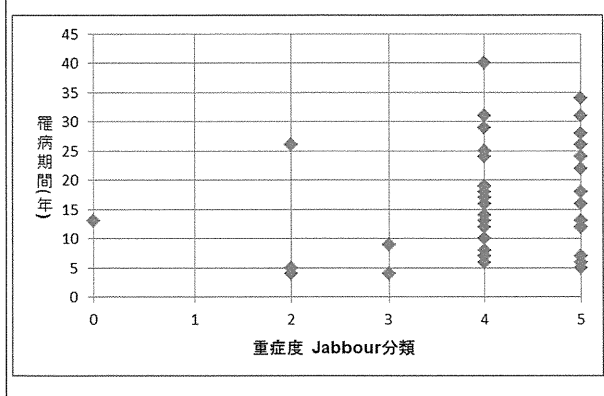


図18 現在の療養状況

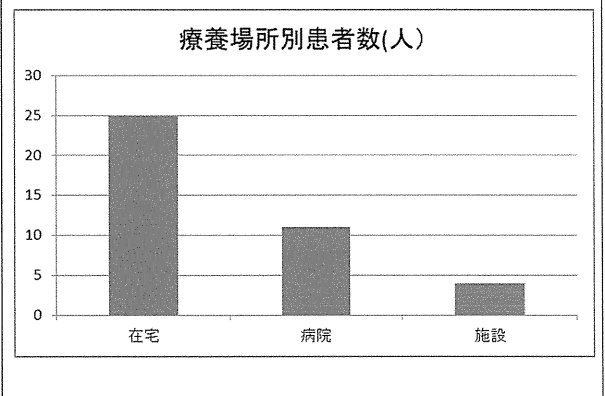


図15 重症度 身体障害者等級

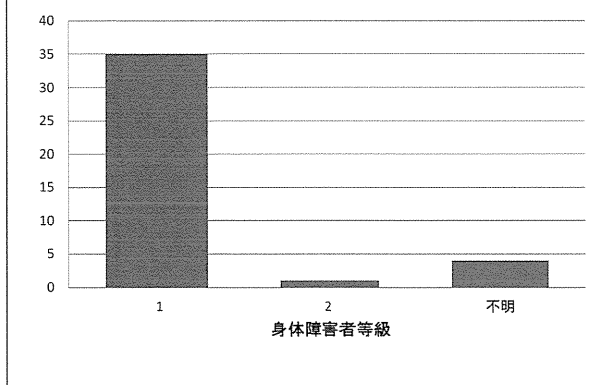
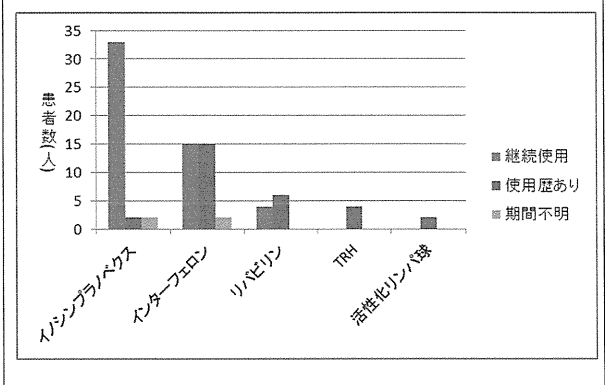


図19 特異的治療法



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

亜急性硬化性全脳炎に対するリバビリン治療に関する全国調査

研究分担者：野村恵子 熊本大学医学部附属病院発達小児科

研究要旨 亜急性硬化性全脳炎は、麻疹ウイルスの変異ウイルスを原因とする遅発性ウイルス感染症で、非常に予後不良な疾患であるが、未だ効果的な治療法は確立されていない。1999年以降日本を中心に、抗ウイルス薬であるリバビリンの脳室内投与による治療が試験的に行われ、一部で効果が認められている。そこで、より安全で効果的な治療法を確立させるために、これまでにリバビリン治療を実施した施設に対しアンケート調査を行い、その安全性、効果、有害事象、治療に伴う問題点等について検討した。結果として 10 例において何らかの効果が認められた。罹病期間によらず、スコアが低い内にリバビリン治療を開始できると、比較的予後が良い傾向にあった。1 歳未満で麻疹に罹患している症例では、治療開始までの罹病期間によらず、特に予後不良となっていた。この治療に伴う有害事象として、細菌性髄膜炎と血圧低下に注意する必要があると考えられた。

A. 研究目的

亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis 以下 SSPE) は、麻疹ウイルスの変異ウイルスを原因とする遅発性ウイルス感染症で、非常に予後不良な疾患であるが、インターフェロンとイノシプレックスの併用が保険適用になっている以外、未だ効果的な治療法は確立されていない。1999年以降日本を中心に、核酸誘導体で抗ウイルス作用を持つリバビリンの脳室内投与による治療が試験的に行われ、一部で効果が認められている。そこで、より安全で効果的な治療法を確立させるために、これまでにリバビリン治療を実施した施設に対しアンケート調査を行い、その安全性、効果、有害事象、治療に伴う問題点等について検討した。

B. 研究方法

亜急性硬化性全脳炎患者に対しリバビリン治療を実施した施設の主治医宛てに調査票を送付し、患者家族から同意の得られた症例について回答を寄せて頂いた。

調査項目は、転帰、現在の治療状況、麻疹予防接種歴、麻疹罹患歴、SSPE 発症時期と初発症状、診断時期と症状・病期・検査結果、治療開始時期と病期、リバビリン治療を開始した経緯、倫理委員会承認の経緯、リバビリン投与方法、髄液中リバビリン濃度、症状・病期の経

過と検査結果の推移、治療効果、治療経過中に見られた有害事象とその経過、有害事象に影響を及ぼした他の要因、併用薬、その他とした。

(倫理面への配慮)

本調査に関する説明書・同意書を作成し、患者家族に対し主治医から十分な説明をして頂いた上で、同意が得られた場合に同意書を作成の上、主治医に調査票へ記入して頂いた。尚、同意書に関しては、主治医により当該施設のカルテに保管して頂き、研究者には患者個人が特定できない様配慮した。

C. 研究結果

21 施設の患者 25 名について検討した。男性 12 名、女性 13 名、平均発症年齢は 8.5 歳、平均潜伏期間は 6.9 年。リバビリンによる平均治療期間は 3.5 年。転帰は、死亡が 4 例、中止・終了が 14 例で、治療を続行しているものは 7 例であった。中には著明な改善がないために一旦中止して、症状が増悪したために治療を再開した例もあった。また寧ろ症状が安定して、治療による有害事象としての傾眠傾向が強いために、家族との話し合いの上、治療を中止した例もあった。死亡例の死因は、化膿性髄膜炎による敗血症ショックと、リバビリン中止後全身状態の悪化に加え肺炎併発、外来フォロー中の

突然の心肺停止、リバビリン中止後の呼吸状態悪化であった。麻疹の予防接種を受けていたものは2例(但し、内1例は麻疹患者との接触後の接種)、麻疹自体の症状が重篤であったものは2例であった。治療導入の経緯は、医療側の勧めが15例、患者家族が情報を得て希望された例が5例、両者からが5例であった。倫理委員会の承認については、臨時に開催され1日で承認された所もあれば、承認に1カ月かかり、やむなく決定前に治療を開始した施設もあった。また、倫理委員会で承認されずに、治療開始できなかった例が1例あった。

麻疹罹患年齢と調査時のNDI臨床症状スコア(以下スコアとする)をプロットしたものを図1に示す。スコアは88点満点で、点数が低い程軽症で、逆に高い程重症であることを意味する。特に麻疹罹患年齢が1歳未満の症例では、調査時スコアが高値になっている傾向があった。発症年齢と調査時スコアをプロットすると2群に分かれ、スコアが低い群の平均は10.7歳、スコアが高い群の平均は6.3歳であった。診断時の罹病期間と調査時のスコアをプロットすると、2カ月以内に診断された群と5カ月以上かかって診断された群に分かれるが、2つの群の分布には差がなく、診断が早かったからと言ってスコアが低い訳ではないことが分かった。このことは、発症後急激に進行し、治療に抵抗を示す例があることを示唆している。リバビリン治療を開始した時点と調査時のスコアをプロットしたものを図2に示す。既に臨床症状がかなり進行してしまったスコア60以上の例では、リバビリン治療による著明な改善は得られていないが、スコアが低い状態で治療開始できた例では、比較的良い状態を保っている。

治療効果の判定については、スコアが2点以上減少したものを改善、逆に2点以上増加したものを増悪、それ以外を不変とすると、改善は5例、増悪は12例であった(表1)。但しスコアの変化とは別に、調査時スコアが44以下であったのは8例であった。SSPEの常に進行して行く病態を考えると、改善例にこの8例を加え重複例を除いた10例に、何らかの効果があったと考えられる。進行した例でも、リバビリン投与により緊張の軽減が認められた。

治療経過中に認められた有害事象としては、

傾眠傾向15例、発熱12例、口唇腫脹7例、全身倦怠感6例、肝機能障害5例、嘔気・嘔吐5例、細菌性髄膜炎5例、皮膚症状4例、眼球結膜充血4例、頭痛3例、尿路感染3例、白血球減少2例、貧血2例、血圧低下2例、末梢神経障害1例、神経因性膀胱1例、歯肉出血1例、眼痛1例であった。傾眠傾向や発熱、口唇腫脹は高い頻度で認められたが、発熱の原因としては併用するインターフェロンの影響が考えられた。全身倦怠感も比較的高頻度に認められ、意識レベルによっては有害事象と判定されていない例もある可能性がある。細菌性髄膜炎は、リバビリンの直接的な影響とは考えられないとのことであったが、頻回の穿刺が誘因となっている可能性がある。また血圧低下が2例あり、ショックへの配慮も必要と考えられた。それ以外はいずれも重篤なものではなく、休薬と関連して改善している。

初発症状としては、友人とのトラブル、性格変化、活気低下、全身倦怠感、意識レベル低下、動作の鈍化、書字の乱れ、集中力低下、計算間違いの増加、学力低下、退行、脱力発作、転びやすい、歩行困難、流涎、構音障害、発語減少、尿失禁、錐体外路徴候、ミオクローヌスがあった。

診断時の症状としては、脱力発作、座位不安定、転倒、動揺性歩行、歩行困難、起立不能、不随意運動、ミオクローヌス、構音障害、発語減少・消失、食欲低下、嚥下不良、流涎、尿失禁、不全麻痺、理解・記憶力低下、退行、意識混濁、傾眠傾向、痙攣発作があり、これらの内いくつかは認められた時点でSSPEと診断されている。それまで多くはてんかんとして治療されている。

D. 考察

SSPEの予防は麻疹の予防にかかっているが、予防接種の実施されていない1歳未満で麻疹に罹患した際に、SSPEを発症した場合、リバビリン治療を行っても特に予後不良となっていることは問題であると考えられる。

より治療効果を上げるためには、早期発見、早期治療が望まれる。そのためには、初発症状を見落とさない様、SSPEについて啓発して行くことが必要と考えられる。今後は、リバビリン

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治療的意義と、感染の危険を伴う頻回の穿刺を避ける意味から、リバビリンの持続注入による治療法の普及が待たれる。

E. 結論

SSPE に対するリバビリン治療を実施した 25 症例について、アンケート調査の結果をまとめた。8 例で何らかの効果を認めた。罹病期間によらず、スコアが低い内にリバビリン治療を開始できると、比較的予後が良い傾向にあった。一方で、スコアが 60 以上の例では、著明な改善は認めなかった。1 歳未満で麻疹に罹患している症例では、特に予後不良となっており、予防の取り組みが重要と考えられた。リバビリン治療に伴う有害事象として、細菌性髄膜炎と血圧低下に注意する必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

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

図 1. 麻疹罹患年齢と調査時臨床症状スコア

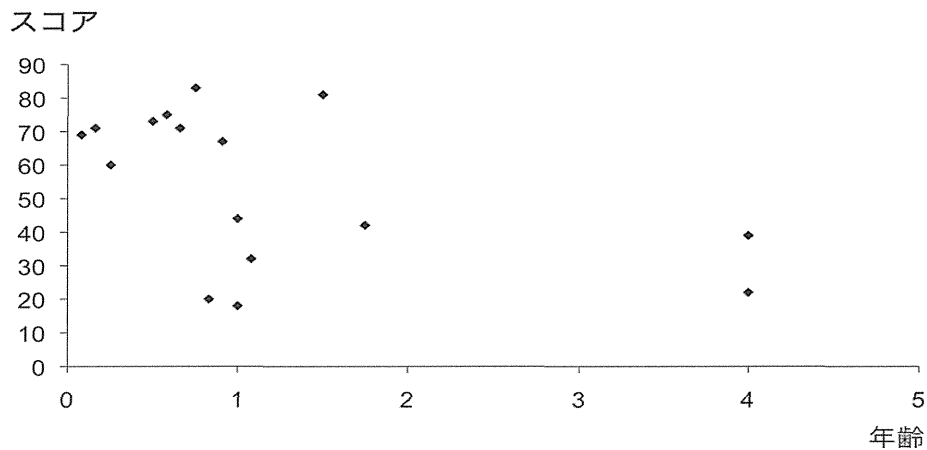


図 2. リバビリン開始時と調査時のスコア

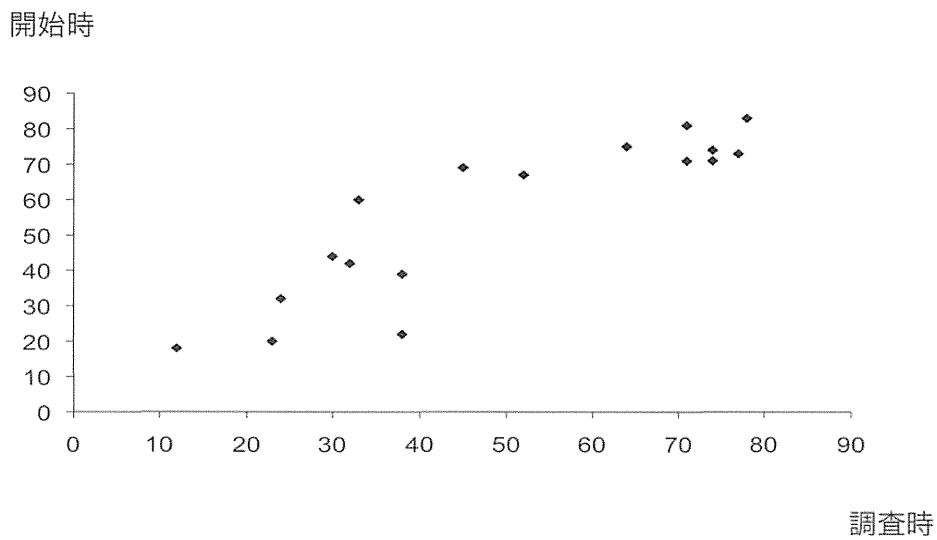


表 1. NDI 臨床症状スコアで見る治療効果

治療効果	改善	不変	増悪
スコアの変化	-2 未満	-2 ~ +2	+2 より大
症例数	5 例	3 例	12 例

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

亜急性硬化性全脳炎（SSPE）の発生状況 — 特定疾患治療研究事業データの解析（更新情報） —

研究分担者：砂川富正 国立感染症研究所感染症疫学センター
研究協力者：多田有希 国立感染症研究所感染症疫学センター
研究協力者：高橋琢理 国立感染症研究所感染症疫学センター

研究要旨 特定疾患治療研究事業のもとで医療受給者証を所持している亜急性硬化性全脳炎（SSPE）症例を対象に、SSPE の発生状況を検討した。医療受給者証所持者数は 2000～2012 年度において 84～104 例の範囲であった。所持者のうち、特に 2003～2012 年度に各自治体で入力された症例の臨床調査個人票データにより、SSPE の疫学、臨床情報、療養状況等の把握を試みた。発病年をみると、1980 年以降は毎年発病者が認められている。1990 年代後半をピークに新規発症者は減少しているが 2012 年にも 1 人の登録が見られた。発病年齢の中央値は 11 歳、麻疹罹患年齢は全例が 6 歳以下で、1 歳以下が多数を占めた。言語障害、知的退行、四肢運動障害、筋緊張亢進、尿又は便失禁を有する状態であり、また摂食又は嚥下障害に対して鼻腔栄養や胃瘻を用いている者も少なくなかった。人工呼吸器使用者も 30%弱認められた。SSPE 症例の多くは要全面介助の在宅療養の状況であった。これらの情報は本疾患の実態の把握に有用な情報と考えられるが、本事業対象者、さらにそのうちデータ入力された者に限られたデータに基づくものであり、実態を正確に把握できてはいない。診療や家族支援等の基礎データとして、個人票のデータは有用であり、入力率の更なる向上が望まれる。現在わが国が目指している麻疹排除が達成されれば SSPE の発生はなくなる。その発生数の正確な把握が必要である。本疾患の発症から経過を長期的に把握する一貫したシステムを構築するなど、SSPE の診療や療養支援、麻疹対策の推進に役立てられる情報収集の充実が必要である。

A. 研究目的

麻疹は世界保健機関（WHO）がポリオに次いで根絶（eradication）/排除（elimination）の目標に掲げている疾患であり、日本が所属する西太平洋地域でも各国が排除達成に取り組んでいる。現在わが国では、2015 年度までに、麻疹排除を達成し、WHO による麻疹排除達成の認定を受け、かつ、その後も排除状態を維持することを目指し、さまざまな施策に取り組んでいる。麻疹の発生状況については、感染症法のもとで定点把握されていたが、排除の確認を可能とするため、2008 年から全数把握されることとなった。SSPE は麻疹が根絶されれば発生しなくなる疾患であり、その発生のないことを確認することこそが、麻疹ウイルス感染による患者発生がなくなったことの確認とも言えるが、SSPE は感染症法の対象疾患にはなっていない。

そこで、前任の分担研究者であった多田有希を中心として、平成 23 年度の同研究班（研究代表者：山田正仁）の研究として、特定疾患治療研究事業における医療受給者証所持者数、および臨床調査個人票の情報から、SSPE の発生数、発生状況の把握を試みた。しかし、症例のすべてが当該事業の対象者ではなく、発生数の把握はできないことが分かった。本研究班（研究代表者：山田正仁）においては、発生数の把握を他の分担研究（研究分担者：岡 明）として実施することとなり、平成 24 年度、全国調査を実施した。この際、発生数は把握できないものの、臨床調査個人票に記載される療養状況や臨床情報等のデータは、本疾患の実態を把握できる有用な情報と考え、これらのデータを集計・解析し、SSPE の現状を評価し、臨床現場や家族支援等にとって役立つ情報とすることを目的

として研究が行われた。本年(平成 25 年)度は、研究を引き継ぎ、情報を更新していくことを目標とした。

B. 研究方法

SSPE は 1998 年度から特定疾患治療研究事業による医療費受給の対象となった。また、2001 年度から当該事業において臨床調査個人票(以下、個人票)の内容を自治体が入力し、このデータが厚生労働省に送られるシステムが開始され、2003 年度から本格的に実施されている。

本研究では、この個人票データにより、SSPE の疫学および療養状況、臨床情報等を把握・検討する。データは、厚生労働省(健康局疾病対策課)に使用申請し、2014 年 1 月 15 日付けデータとして受理した。このうち、1991~2002 年までと、それ以降のデータの様式が異なることから、本年度の研究としては、2003~2012 年度分のデータに絞って解析を行った。データ入力者数(1 度でも入力のあった症例数)は 137 で、データ数(個人票数)は 569(新規 23、更新 546)であった。1 例当たりデータ入力数は 1~10 回(平均 4.2 回)であった。

(倫理面への配慮)

本研究では、SSPE 症例に関するデータを取り扱うが、個人を特定できるデータの取り扱いはしない。万一個人的データが本研究の中に含まれる場合があっても、それに関する機密保護に万全を期するものである。

C. 研究結果

1. データ入力数・入力率

厚生労働省ホームページから入手可能な医療費受給者数(医療受給証所持者数)¹⁾に対する、SSPE に関する個人票データ入力数は 2003~2012 年度の平均値 56.4(範囲: 46~70)で、2003~2012 年度の入力率は約 59%と 60%に満たなかった(図 1)。暫定的な情報であるが、昨年度と比較して、2012 年度は 45 例のデータ入力があった。

2. 2003~2012 年度に 1 回でもデータ入力があった 132 症例について

132 例の発病年をみると、1980~2010 年に毎

年発病者が認められた。1990 年代~2000 年代初頭に発病者は比較的多く、1991~2001 年には 8~9 例が複数年あった(図 2)。2004 年以降は、2006 年の 4 例を除き 1~2 例であった。1 例の 2012 年度発症者に関する登録があった。この症例は 14 歳男性(1988 年生)で、神奈川県にて 2012 年 9 月の発病とされた。日常生活に制限があり、部分介助となっている。麻疹罹患歴に関する記入は無かったが、罹患場所に関する情報があったことから、罹患はあったと考えられた。麻疹含有ワクチン歴は一度あった(1 歳 8 か月時)。検査としては、髄液麻疹抗体の検出(2012 年 11 月)、髄液 IgG-index (2.68%)、脳波の周期性同期性放電があり、CT/MRI での脳萎縮は無く、MRI-T2 高信号域は認められなかった。治療としてはリハビリンの投与が行われており、病気分類はⅡ期とされた。

SSPE の発病年齢は、全体では年齢中央値 11.5 歳、範囲 1~39 歳で、10 歳をピークに 6~18 歳に最も多く認められた(図 3)。30 歳以上での発病者も 3 名みられた。算出不可能なものが 15 例あった。

3. 2003~2012 年度に麻疹罹患年齢の入力があった症例について

麻疹罹患年齢に関するデータのある症例は 137 例であった(図 4)。麻疹罹患年齢は、0 歳 124 例と圧倒的に多かった。麻疹罹患から SSPE 発病までの期間、および予防接種歴との関係は、本年度の研究については分析を行っていない。

4. データ入力があった 137 例について

データ入力があった都道府県は 32 都道府県で、沖縄県 15 例、北海道 12 例、神奈川県 9 例、大阪府 7 例、埼玉県 6 例、熊本県 6 例、が多かった(図 5)。

5. 生活状況・受診状況について

ここでは 2012 年度更新情報のみについて分析する。生活状況のうち日常生活についてみると、正常 1 例、やや不十分であるが独力で可能 0 例、制限があり部分介助 3 例、全面介助 36 例(84%)、不明 1 例であった(図 6 左)。

最近 1 年の受診状況は、主に入院 13 例、入院と通院半々 3 例、主に通院 20 例、往診あり 6 例、入通院なし 0 例、その他 3 例、であった。発病後年数との関係を見ると、10 年以上になると主に入院が減って主に通院となった。また、12 年以上で往診を受ける症例が認められた(図 6 右)。

最近の経過は、軽快が 1 例、不変 24 例、徐々に悪化 13 例、急速に悪化 1 例、不明 4 例、であった(図 6)。

臨床症状については、注意力、集中力の低下あり 69%、性格変化・行動異常あり 59%、知的退行あり 89%、ミオクローヌスあり 65%、痙攣発作あり 59%、失立又は転倒発作あり 30%、不随意運動あり 65%、言語障害(退行・不明瞭)あり 96%、摂食又は嚥下障害あり 93%、四肢運動障害あり 93%、歩行障害あり 93%、尿又は便失禁あり 91%、筋緊張亢進(硬直)あり 86%、昏睡または半昏睡あり 49%であった。(図 7)。

2012 年度更新情報の中で治療に関するものとしては、イソプリノシンが 41 例(あり 33、なし 8)、インターフェロンが 41 例(あり 22、なし 19)、リバビリンが 40 例(あり 6、なし 34)、抗けいれん薬が 42 例(あり 37、なし 5)に投与されていた(図 7)。ケアの状況としては、鼻腔栄養が 36 例(あり 17、なし 19)で、胃瘻は 42 例(あり 22、なし 20)であり、気管切開は 40 例(あり 15、なし 20)、人工呼吸器は 39 例(あり 11、なし 28)で使用されていた(図 8)。病期は、Ⅰ期 1 例、Ⅱ期 1 例、Ⅲ期 6 例、Ⅳ期 22 例、Ⅴ期 12 例、不明 1 例であった(図 9)。病期分類は以下のようになっている。

Ⅰ期：精神状態の変化等

Ⅱ期：痙攣発作、ミオクローヌス、言語障害等が少しずつ加わる。

Ⅲ期：精神活動がさらに低下。言語障害、運動麻痺が目立ってくる。筋緊張亢進。

Ⅳ期：強い刺激に反応する程度の意識状態。

ミオクローヌスが強く、無動無言に近い状態

Ⅴ期：昏睡。ミオクローヌスは消失。筋緊張は低下。麻痺が極度に達する。

D. 考察

2012 年度の医療受給者証所持者は 83 例であった。これとは重複しないとされている小児慢

性特定疾患治療研究事業の対象者(対象者のうち、自治体が登録した者のみが数として把握可能である)は 2010 年度に 23 例となっており³⁾、現在のわが国の SSPE 症例数は少なくとも 100 例前後ではないかと考えられる。

データ入力率は、2009 年に 73.7%とやや高かったものの、2012 年度は 55.0%であり、昨年同様に 6 割に満たない状況が続いた。入力の徹底が必要である。

発病年のデータから、1980 以降 2010 年に毎年必ず SSPE 発病者が存在していること、1990 年代～2000 年代初頭には年間に少なくとも 8～9 例以上の発病者がみられた年もあったことがわかる。2004 年以降の発病者は 2006 年の 4 例を除き 1～2 例と少ないが、小児慢性特定疾患治療研究事業や小児医療費等の受給を受けているために本事業の対象者として把握できていない可能性がある。また、2012 年には 1 例の発症例の報告があった。この症例は 1 歳台にワクチン接種歴があるが、罹患歴もあると考えられた。

発病年齢は、中央値 11.5 歳であった。より若年での発病者が小児慢性特定疾患治療研究事業の対象となっていることから、両者の年齢に若干の差があると考えられるが、本年度の検討は行っていない。

麻疹罹患年齢は 6 歳以下であり、特に 1 歳以下が多く、これは従来から若年での麻疹罹患後の発症が多いとされることと一致している⁴⁾。1 歳未満で麻疹に罹患した者では SSPE の予後不良であることも報告されている⁵⁾が、麻疹ワクチン定期接種対象者は 1 歳からである。1 歳になったらすぐの接種、定期予防接種率の一層の向上、麻疹患者発生時の適切な対応等により、そして麻疹排除達成によって、定期接種対象前の 0 歳児を含む特に 6 歳以下の年齢層の麻疹罹患(麻疹ウイルス感染)を防ぐことが、SSPE の発生をなくすことに繋がるはずである。また、2008 年に認められた 14～17 歳の麻疹患者の集積などが今後の SSPE 発病(発病年齢や病状等)に及ぼす影響についても、注視していかなければならない。

SSPE 症例の多くは、全面介助の必要な状態であり、かつ在宅療養である者も少なくない。言語障害、知的退行、四肢運動障害、筋緊張亢

進、尿又は便失禁を有する状態で、摂食又は嚥下障害があり鼻腔栄養や胃瘻を用いる状況にある。人工呼吸器使用者も 28%という状況であった。最近の経過について、徐々に悪化および急速に悪化の症例が 32%を占めた。この点の評価については、各症例の治療内容や経過などの状況をさらに詳しく把握する必要がある。

個人票データには、SSPE の状況を把握するための詳細な内容が含まれおり、これを経時的に解析していくことは、診療や家族支援のために非常に有用な情報となるだろう。現在、個人票の入力率は都道府県により、また、年度によりばらつきが認められており、把握は不十分なので、より適切な情報とするためには、入力率の向上が必須である。さらに、医師の記載漏れや、自治体での入力ミス・入力漏れをなくすこと、また受給中止の理由を把握することなども必要と考える。

個人票から得られる情報は本疾患の実態把握に有用な情報であると考えますが、本事業対象者、さらにそのうちデータ入力された者に限られたデータに基づくものであり、その実態を正確には把握できない。本疾患の発症から経過を長期的に把握する一貫したシステムを構築するなどして、SSPE の診療や療養支援、麻疹対策の推進に役立てられる情報収集の充実が必要と考える。SSPE の新規発症を無くすためにも麻疹排除が必要である。

E. 結論

難病の一つに数えられる予後不良で重篤な SSPE は、麻疹罹患(麻疹ウイルス感染)を防ぐことでその発生をなくすことができる疾患である。SSPE の診療や療養支援、麻疹排除を目指す対策推進に役立てられるよう、SSPE の実態把握のため、正確な発生数を含めた一貫した情報収集を行い、またそれを継続することが必要である。

[参考文献]

- 1) 特定疾患(難病)医療受給者証所持者数(平成 24 年度衛生行政報告例)
<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL02020101.do?method=extendTclass&refTarget=toukeihyo&listFormat=hierarchy&statCode=00450027&tstatCode=>

[000001031469&tclass1=000001046501&tclass2=&tclass3=&tclass4=&tclass5=](http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL02020101.do?method=extendTclass&refTarget=toukeihyo&listFormat=hierarchy&statCode=000001031469&tclass1=000001046501&tclass2=&tclass3=&tclass4=&tclass5=)

- [政府統計総合の窓口 (e-Stat) ホームページ]
- 2) 太田晶子, 仁科基子, 永井正規. 臨床調査個人票の入力状況 (2009 年 5 月現在). 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「特定疾患の疫学に関する研究」(研究代表者: 永井正規) 平成 21 年度総括・分担研究報告書, p21-25, 2010 年
 - 3) 小児慢性特定疾患治療研究事業の登録者数
<http://www.nch.go.jp/policy/shoumann.htm>
 - 4) (独立行政法人 国立成育医療研究センター 研究所ホームページ)
病気の説明: 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE)
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/204> (難病センターホームページ)
 - 5) 野村恵子. 亜急性硬化性全脳炎に対するリバビリン治療に関する全国調査. 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」(研究代表者: 山田正仁) 平成 23 年度総括・分担研究報告書, pp124-126, 2012.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

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

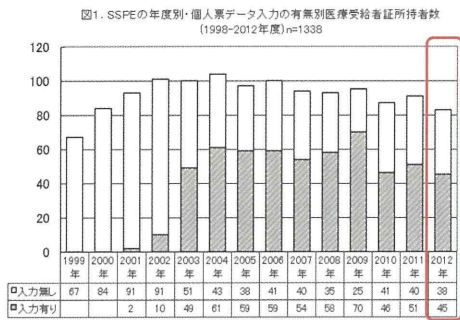
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図 1. 医療受給者証所持者数とデータ入力数 (暫定)



SSPEは1998年度より対象となった。また、データ電子入力は2001年度から開始され、本格実施は2003年度から。注: 他の補助を受けている者(小児慢性特定疾患治療研究事業、生活保護、小児医療費等)は、特定疾患治療事業による医療受給の対象外となる

図 4. SSPE 及び麻疹の発症年齢 (不明を除く)

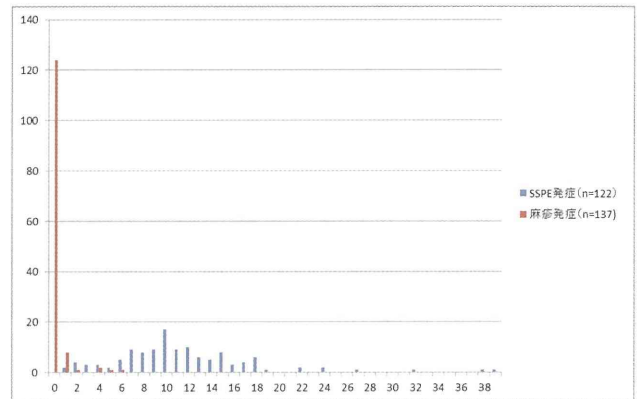


図 2. SSPE の発病年

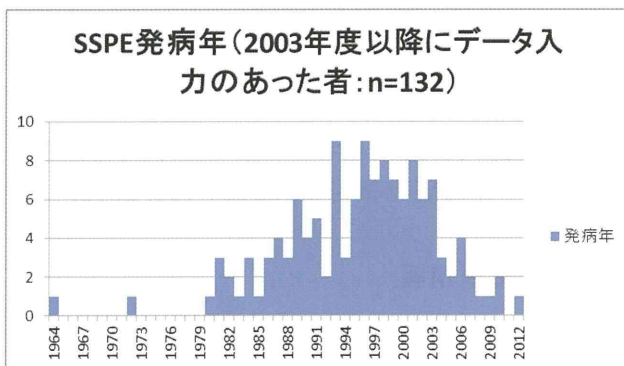


図 5. 都道府県別データ入力数 (n=137)

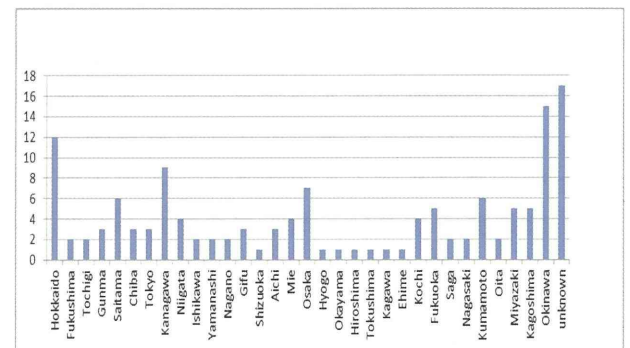
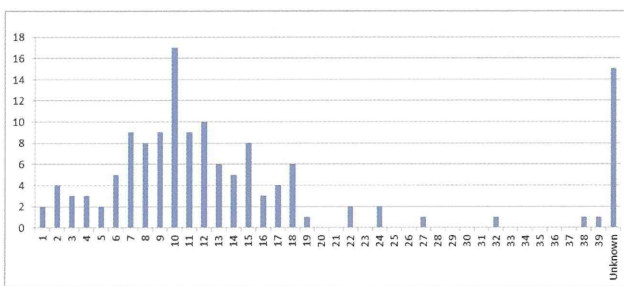


図 3. SSPE の発病年齢 (n=137)



SSPE 発病年齢中央値 11.5 歳、範囲 1-39 歳

図 6. SSPE の生活状況・受診状況 (2012 年度更新情報)

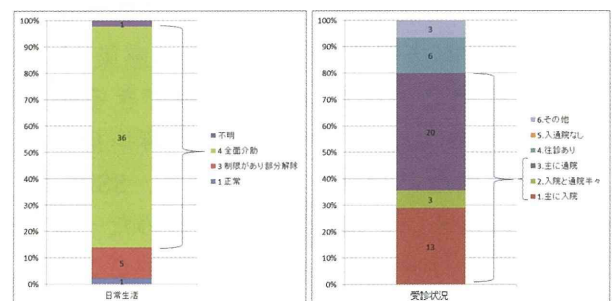


図 7. SSPE の症状および最近の経過 (2012 年度更新情報)

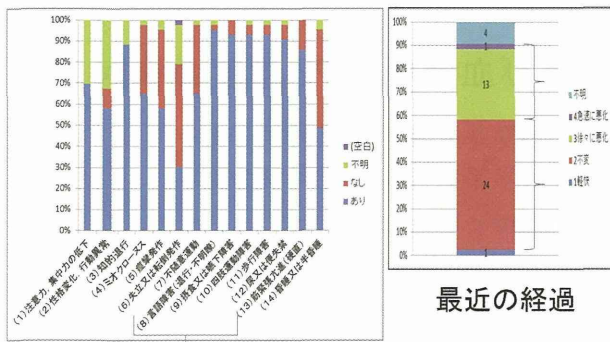


図 8. SSPE の治療・主なケア (2012 年度更新情報) (不明・空欄は除く : n=43)

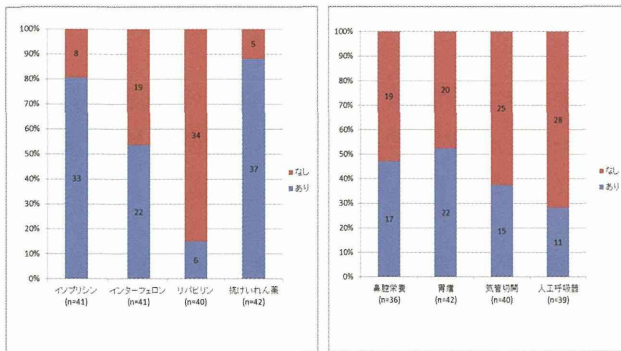
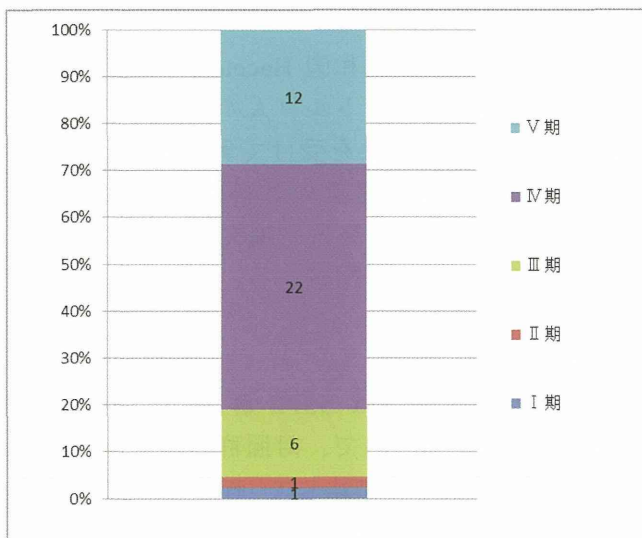


図 9. SSPE の病気分類 (n=42*) 不明 1 名を除く (2012 年度更新情報)



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

亜急性硬化性全脳炎における髄液および血清中 MAP2 濃度の検討

研究分担者：長谷川俊史 山口大学大学院医学系研究科小児科学分野
研究協力者：松重武志 山口大学大学院医学系研究科小児科学分野
研究協力者：Banu Anlar Department of Pediatric Neurology,
Hacettepe University Faculty of Medicine

研究要旨 Microtubule-associated protein 2 (MAP2) は細胞体や樹状突起に多く発現しており、ニューロンの分化、成長、可塑性、変性との関わりが指摘されている。亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) 症例における髄液および血清中 MAP2 濃度を検討した。

【方法】トルコ Hacettepe 大学の協力で、SSPE 診断時の患者の凍結保存検体を用いた。血清は SSPE 群 14 例、対照群 13 例、髄液は SSPE 群 15 例、対照群 13 例を ELISA 法で解析した。

【結果】髄液 MAP2 濃度は SSPE 群で、対照群に比して、有意な上昇を認めた ($p < 0.01$)。一方、血清 MAP2 濃度は両群間に有意差は認めなかった。

【考察】本研究では SSPE 患者髄液中 MAP2 濃度の有意な上昇を認め、ニューロンの細胞体および樹状突起の変性・脱落を間接的に示唆するものと推測した。SSPE の病勢把握、治療効果判定の指標としての有用性については今後検討が必要である。

A. 研究目的

これまでに研究者らは亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) の病期進行に伴って、髄液中リン酸化 neurofilament 重鎖 (pNF-H) 濃度の上昇が認められることを報告した¹⁾。Neurofilament はニューロンを構成する細胞骨格蛋白で、pNF-H は特に軸索に多く発現しており、髄液や血清中 pNF-H 濃度上昇が検出されることはニューロンの破壊性変化を示唆する。このたび、同様に細胞骨格蛋白として知られる Microtubule-associated protein 2 (MAP2) に関して、髄液および血清中濃度を検討した。MAP2 は細胞体や樹状突起に多く発現しており、ニューロンの分化、成長、可塑性、変性との関わりが指摘されている。虚血動物モデルを用いた免疫組織化学的研究では、病変部位での MAP2 の減少が報告されている²⁾。また、虚血後数時間以内に血清 MAP2 濃度上昇が認められ、神経傷害の早期バイオマーカーとなる可能性が指摘されている³⁾。

B. 研究方法

トルコ Hacettepe 大学の協力で、SSPE 診断時の患者血清および髄液を -80°C で凍結保存した。

血清は SSPE 群 14 例、対照群 13 例、髄液は SSPE 群 15 例、対照群 13 例を用いた。MAP2 濃度を ELISA 法 (Uscn Human Microtubule Associated Protein 2 ELISA Kit) で測定した。統計学的解析は Mann-Whitney U 検定を用い、 p 値 < 0.05 を有意とした。

(倫理面への配慮)

本研究はトルコ共和国 Hacettepe 大学アンラ教授の同意を得てトルコ人の SSPE 患者の血清・髄液試料の提供を受けて実施する。これら試料および本邦患者の試料については個人情報情報を保護し、学会発表や論文報告時にも個人が特定されないよう配慮する。

C. 研究結果

髄液 MAP2 濃度は SSPE 群 84.0 - 1, 434.4 pg/ml (中央値 307.8) で、対照群 9.4 - 1, 046.4 pg/ml (中央値 69.0) に比して、有意な上昇を認めた ($p < 0.01$)。一方、血清 MAP2 濃度は SSPE 群 7, 403.2 - 1, 164, 011.7 pg/ml (中央値 11, 577.6) で、対照群 2, 061.1 - 20, 004.8 pg/ml (中央値 9, 654.7) に比して有意差を認めなかった。

D. 考察

本研究では SSPE 患者髄液で MAP2 濃度の有意な上昇を認め、ニューロンの細胞体および樹状突起の変性・脱落を間接的に示唆するものと推測した。虚血動物モデルでは血清 MAP2 濃度は虚血後 0.5-2 時間で上昇を開始し、4 日後にピークに達し、7 日後に半減している。血清および髄液 MAP2 濃度の上昇は最近の神経損傷に由来すると考えられる。SSPE の病勢把握、治療効果判定の指標としての有用性については今後検討が必要である。また、MAP2 は Ca 依存性プロテアーゼである calpain の基質であり、細胞死を引き起こす calpain cascade の神経変性の機序への関与については今後の検討課題である。

E. 結論

本研究では SSPE 患者髄液で MAP2 濃度の有意な上昇を認め、ニューロンの細胞体および樹状突起の変性・脱落を間接的に示唆するものと推測した。

[参考文献]

1) Matsushige T, Ichiyama T, Anlar B, Tohyama J, Nomura K, Yamashita Y, Furukawa S. CSF neurofilament and soluble TNF receptor 1 levels in subacute sclerosing panencephalitis. *J Neuroimmunol* 205:155-159, 2008.
 2) Ballough GP, Martin LJ, Cann FJ, Graham JS, Smith CD, Kling CE, Forster JS, Phann S,

Filbert MG. Microtubule-associated protein 2 (MAP-2): a sensitive marker of seizure-related brain damage. *J Neurosci Methods* 61:23-32, 1995.
 3) Park D, Joo SS, Lee HJ, Choi KC, Kim SU, Kim YB. Microtubule-associated protein 2, an early blood marker of ischemic brain injury. *J Neurosci Res* 90:461-467, 2012.

F. 健康危険情報

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

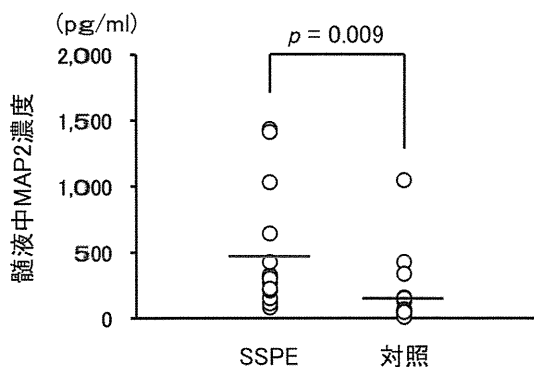


図 1. SSPE 症例における髄液中 MAP2 濃度

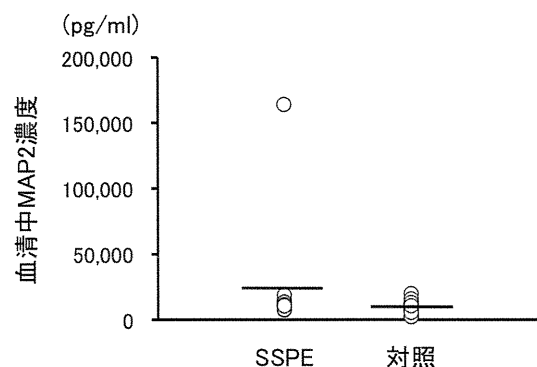


図 2. SSPE 症例における血清中 MAP2 濃度

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

SSPE における Nectin-4/PVRL4 遺伝子の検討

研究分担者：楠原浩一 産業医科大学小児科
研究協力者：石崎義人 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野
研究協力者：原 寿郎 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野

研究要旨 麻疹ウイルスの上皮レセプターであることが最近明らかになった Nectin-4/PVRL4 は、マウスの脳にも発現しており中枢神経系において麻疹ウイルスのレセプターとして機能している可能性がある。本遺伝子の 2 つの tag SNP を用いて、SSPE 患者と健常対照を対象とした関連解析を行った。SSPE 群と健常対照群との間に allele および genotype 頻度の差をみとめず、また haplotype 解析でも両群に差をみとめなかったことから、Nectin-4/PVRL4 のバリエーションと SSPE に対する疾患感受性との関連は否定的であった。

A. 研究目的

SSPE の発症機序は正確には解明されていない。私たちは、これまで、遺伝子多型を用いた関連解析により、自然免疫に関わる遺伝子の中で *MxA* と *TLR3*、獲得免疫に関わる遺伝子の中で *IL4* と *PD1* のバリエーションが SSPE の発症に関与していることを報告してきた。今回、SSPE の発症に関わる宿主側遺伝要因をさらに解明するために、最近、麻疹ウイルスの上皮レセプターであることが明らかになった nectin-4/PVRL4 をコードする遺伝子を SSPE における疾患感受性の候補遺伝子として解析を行った。

B. 研究方法

SSPE 患者 40 名と健常対照 50 名を対象とした。nectin-4/PVRL4 遺伝子は、全体が 2 つの LD block を形成しており、それぞれのブロックを代表する tag SNP として、rs12401309 と rs12410477 を選択した。これらの tag SNP について、TaqMan SNP Genotyping Assay を用いて遺伝子型を決定し、関連解析を行った。

（倫理面への配慮）

本研究における遺伝子解析は所属施設の遺伝子解析倫理委員会の承認を受けており、被検者あるいは保護者の文書による同意を得て行った。

C. 研究結果

表 1 に SSPE 群と健常対照群における rs12401309 多型の genotype および allele 頻度の比較を示した。頻度は両群の間で近似しており、差は認められなかった。

表 2 は rs12401309 多型の genotype 頻度と allele 頻度を SSPE 群と健常対照群で比較したものである。genotype 頻度は両群間で有意差がなく、allele 頻度はほぼ同じであった。

表 3 は haplotype 解析の結果を示したものである。各ハプロタイプの頻度に SSPE 群と対照群で、差はみられなかった。

D. 考察

Nectin-4/PVRL4 はマウスの脳にも発現しており、中枢神経系においても麻疹ウイルスのレセプターとして機能している可能性がある。そこで、本遺伝子の 2 つの tag SNP を用いて関連解析を行ったが、SSPE 群と健常対照群との間に allele および genotype 頻度、ハプロタイプ頻度の差をみとめず、この遺伝子のバリエーションと SSPE に対する疾患感受性との関連は否定的であった。

E. 結論

nectin-4/PVRL4 遺伝子の遺伝子多型は SSPE に対する疾患感受性に関与していないと考えられる。

[参考文献]

- 1) Noyce RS, Bondre DG, Ha MN et al. Tumor cell marker PVRL4 (nectin 4) is an epithelial cell receptor for measles virus. *PLoS Pathog* 7:e1002240, 2011.
- 2) Mühlbach MD, Mateo M, Sinn PL, et al. Adherens junction protein nectin-4 is the epithelial receptor for measles virus. *Nature* 480:530-533, 2011.
- 3) Noyce RS, Richardson CD. Nectin 4 is the epithelial cell receptor for measles virus. *Trends Microbiol* 20:429-439, 2012.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 石崎義人, 鳥巢浩幸, 酒井康成ほか. 亜急性硬化性全脳炎と麻疹ワクチン応答の個人差に関連する遺伝子多型についての検討. 第 55 回日本小児神経学会, 大分, 5.29-6.1, 2013.

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1 Nectin-4/PVRL4遺伝子のtag SNP rs12401309のGenotypeおよびAllele頻度

	SSPE群	Control群	P値
Genotype頻度			
TT	10 (25%)	23 (46%)	0.12
CT	26 (65%)	23 (46%)	
CC	4 (10%)	4 (8%)	
Total	40	50	
Allele頻度			
T	46 (63%)	69 (69%)	0.11
C	34 (37%)	31 (31%)	

表3 Nectin-4/PVRL4遺伝子のhaplotype解析

	SSPE群	Control群	P値
haplotype頻度			
CG	34 (43%)	29 (29%)	0.073
TC	24 (30%)	31 (31%)	0.817
TG	22 (28%)	38 (38%)	0.112

表2 Nectin-4/PVRL4遺伝子のtag SNP rs12410477のGenotypeおよびAllele頻度

	SSPE群	Control群	P値
Genotype頻度			
GG	17 (43%)	20 (40%)	0.72
CG	22 (55%)	27 (54%)	
CC	1 (3%)	3 (6%)	
Total	40	50	
Allele頻度			
G	56 (70%)	67 (67%)	0.67
C	24 (30%)	33 (33%)	

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

SSPE ウイルスの神経病原性は F、H 及び M 遺伝子の変異によって規定される

研究分担者：堀田 博 神戸大学大学院医学研究科微生物学分野
研究協力者：姜 大鵬 神戸大学大学院医学研究科微生物学分野
研究協力者：伊藤正恵 長浜バイオ大学バイオサイエンス学部

研究要旨 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) は、麻疹ウイルス (MV) 変異株の持続感染によって引き起こされる予後不良の疾患である。MV が神経病原性を獲得する機序として、細胞融合能を担う F タンパク質の変異が重要性であると報告されているが、他の MV タンパク質の関与については未だ不明な点も多い。本研究では、SSPE ウイルス (SSPE-Kobe-1 株) の神経細胞への感染に関わると考えられる遺伝子 (とくに M、F 及び H 遺伝子) を MV 野生株の遺伝子と置換し、培養神経細胞に対する感染性及び細胞融合能、並びにマウス神経病原性に及ぼす影響について解析した。その結果、SSPE-Kobe-1 株と MV 野生株の組換えウイルスを用いた本実験系においては、変異 F タンパク質のみでは神経細胞感染性/細胞融合能及びマウス神経病原性の発現には不十分であることがわかった。また、変異 F タンパク質及び変異 H タンパク質の共存により、神経細胞への感染性はわずかに見られたが、細胞融合能及びマウス神経病原性の発現にはまだ不十分であった。一方、変異 F タンパク質、変異 H タンパク質及び変異 M タンパク質の共存により、神経細胞感染性/細胞融合能及びマウス神経病原性は著しく増強され、とくにマウス神経病原性に関しては臨床分離 SSPE ウイルス株 (SSPE-Kobe-1) より有意に強いことが明らかになった。本研究により、SSPE-Kobe-1 株の神経病原性は変異 M タンパク質、変異 F タンパク質及び変異 H タンパク質が担う強い細胞融合能と相関することが明らかになった。また、SSPE-Kobe-1 株の変異 RNA 依存性 RNA ポリメラーゼの活性は MV 野生株のそれに比べて減弱している可能性が示唆された。

A. 研究目的

亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) は、麻疹罹患後平均 10 年を経て数万人に 1 人の割合で発症する致死的疾患である。長期間にわたる持続感染により、麻疹ウイルス (MV) は患者体内で変異を蓄積し、SSPE ウイルスへと変貌する^{1,2)}。MV が神経病原性を獲得する機序として、細胞融合能を担う F タンパク質の変異が重要であると報告されているが^{3,4)}、他の MV タンパク質の関与については未だ明らかにされていない。MV の H タンパク質は宿主細胞のウイルス受容体への結合を担うこと及び M タンパク質は感染性遊離ウイルス粒子の産生に関与していることが知られており^{1,2)}、また、我々は、SSPE ウイルスに特有の M タンパク質の単一アミノ酸点変異により感染性遊離ウイルス粒子の形成が著しく阻害されることを報告した^{5,6)}。一方、M タンパク質を欠失した変異 MV は著しく強い

細胞融合能を示すことも報告されている⁷⁾。本研究では、SSPE 発症 6 週間後の 5 歳患児から分離した SSPE ウイルス (SSPE-Kobe-1 株) の神経細胞への感染に関わると考えられる遺伝子、とくに M、F 及び H 遺伝子を、MV 野生株の遺伝子と置換し、培養神経細胞に対する感染性及び細胞融合能並びにマウスに対する神経病原性に及ぼす影響について解析した。

B. 研究方法

1) 遺伝子組換え MV の作製

MV 野生株 (Ichinose-B 株) の全長ゲノムの cDNA と EGFP cDNA をコードするプラスミド (p(+))MV323 及び p(+))MV323-EGFP; 九州大学・柳雄介教授より分与)^{8,9)} の F 遺伝子領域に、SSPE ウイルス Kobe-1 株^{5,6)} の特有の変異を導入した変異株を作製した。この変異プラスミドを用いて、既報の方法の変法により、遺伝子組換

え MV を作製した。作製した変異 MV は Vero/SLAM 細胞により継代した。

2) 遺伝子組換え MV の神経細胞への感染性及び細胞融合活性の解析

作製した変異 MV を Vero/SLAM 細胞において増殖させ、ヒト神経芽細胞腫由来培養細胞 (SH-SY5Y 細胞) に感染させた。感染 2 日後に細胞を固定し、蛍光抗体法により感染の成立 (単一細胞レベル) 及び細胞融合能 (多核巨細胞形成) を調べた。

3) 遺伝子組換え MV のマウス神経病原性の解析

作製した組換え変異 MV を既報の方法により乳呑みマウスに脳内接種し、発病または死亡した個体数を指標にして神経病原性の強さを調べた⁶⁾。

(倫理面への配慮)

遺伝子組換え MV の作製及び使用は、神戸大学及び長浜バイオ大学の遺伝子組換え実験安全委員会の承認及び文部科学大臣の確認を得て、神戸大学大学院医学研究科微生物学研究室あるいは長浜バイオ大学バイオサイエンス学部遺伝子生命科学研究室において、遺伝子組換え実験に関する法令に準拠して行った。

感染動物実験は、神戸大学動物実験委員会及び感染動物実験小委員会の承認を得て、大学院医学研究科附属動物実験施設感染動物実験室において、遺伝子組換え実験及びバイオセーフティーに関する法令及び指針等に準拠して行った。

C. 研究結果

1) 感染性ウイルス粒子形成能を規定する MV 遺伝子の同定

SSPE-Kobe-1 株の H 遺伝子を持つ組換え MV の感染性ウイルス粒子形成能は野生株 (Ichinose-B 株) と同じであった。一方、SSPE-Kobe-1 株の F 遺伝子を持つ組換え MV の感染性ウイルス粒子形成能は、野生株の 50% 程度に減弱した。ところが、SSPE-Kobe-1 株の H 遺伝子と F 遺伝子を併せ持つ組換え MV の感染性ウイルス粒子形成能は、SSPE-Kobe-1 株と同様にほぼ完全に消失した。これらの結果より、H 遺伝子と F 遺伝子が共同して感染性ウイルス粒子

形成能を規定していると考えられた。

2) 細胞融合能を規定する MV 遺伝子の同定
SSPE-Kobe-1 株の H 遺伝子を持つ組換え MV の細胞融合能は野生株とほぼ同じか若干減弱した。一方、SSPE-Kobe-1 株の F 遺伝子を持つ組換え MV の細胞融合能は著しく増強し、ここに SSPE-Kobe-1 株の H 遺伝子が加わると細胞融合能はさらに増強した。

3) 培養ヒト神経細胞への感染・伝播能を規定する MV 遺伝子の同定

MV 野生株はヒト神経芽細胞腫由来培養細胞 (SH-SY5Y 細胞) に全く感染しないが、SSPE-Kobe-1 株の H 遺伝子あるいは F 遺伝子のみを持つ組換え MV は SH-SY5Y 細胞にわずかではあるが感染・増殖することがわかった。しかしながら、感染後 10 日間にわたり経過観察しても、それらの組換え MV の細胞融合・多核巨細胞形成を介した周囲の細胞への感染の拡大はほとんど認められなかった。一方、SSPE-Kobe-1 株の H 遺伝子と F 遺伝子を併せ持つ組換え MV は周囲の細胞に感染伝播し、明瞭な多核巨細胞を形成した。しかし SSPE-Kobe-1 株に比べると、細胞融合による多核巨細胞の形成は限定的なものであった。興味深いことに、SSPE-Kobe-1 株の M 遺伝子を併せ持つ組換え MV (rMV-sspeMFH) は、SSPE-Kobe-1 株と同様に、効率良く周囲の細胞に感染伝播し、大きな多核巨細胞を形成した。

4) マウス神経病原性を規定する MV 遺伝子の同定

乳呑みマウスへの脳内感染実験により神経病原性の強さを検討したところ、MV 野生株はマウス神経病原性を示さず、また、SSPE-Kobe-1 株の M 遺伝子、F 遺伝子、あるいは H 遺伝子のみを持つ組換え MV もマウス神経病原性を示さなかった。さらに、今回の実験条件下では SSPE-Kobe-1 株の F 及び H 遺伝子を併せ持つ組換え MV も明らかなマウス神経病原性を示さなかった。しかしながら、SSPE-Kobe-1 株の M、F 及び H 遺伝子の 3 遺伝子を併せ持つ組換え MV は、SSPE-Kobe-1 株よりさらに強いマウス神経病原性を有することが明らかになった。

D. 考察

本研究により、SSPE ウイルスの F タンパク

質は細胞融合能を担い、SSPE ウイルスの H タンパク質と共同で、標的細胞への感染成立に重要な役割を果たしていることが確認された。これまで、細胞融合能のみならずマウス神経病原性に関与する変異 F タンパク質の重要性が報告^{3,4)}されており、我々も変異 F タンパク質の重要性を確認したといえる。しかしながら、本研究においては、F タンパク質の変異あるいはそれに加えて H タンパク質の変異だけでは SSPE ウイルスと同等の細胞融合能及びマウス神経病原性は観察されず、そこに M タンパク質の変異が加わることによって、その変異 MV (rMV-sspeMFH) は、SSPE ウイルスと同等あるいはそれ以上の強い細胞融合能及びマウス神経病原性を発現することが明らかになった。今後はそれぞれの変異タンパク質 (F、H、M) の中で、どのアミノ酸変異が神経細胞感染/融合能及びマウス神経病原性に関与しているかが重要な検討課題である。

一方、上記のように、rMV-sspeMFH は SSPE-Kobe-1 株より強いマウス神経病原性を示したが、この実験結果から、SSPE-Kobe-1 株の変異 RNA 依存性 RNA ポリメラーゼの活性は MV 野生株のそれに比べて減弱している可能性が示唆された。この現象を規定している L タンパク質 (及び N タンパク質、P タンパク質) のアミノ酸変異を明らかにする必要がある。

E. 結論

SSPE-Kobe-1 株のマウス神経病原性は、変異 M タンパク質、変異 F タンパク質及び変異 H タンパク質が担う強い細胞融合能と相関することが明らかになった。また、SSPE-Kobe-1 株の変異 RNA 依存性 RNA ポリメラーゼの活性は MV 野生株のそれに比べて減弱している可能性が示唆された。

[参考文献]

- 1) 堀田 博, 姜 大鵬, 長野基子. プリオン病と遅発性ウイルス感染症: 原因ウイルスと発症機構. *日本臨床* 65:1475-1480, 2007.
- 2) Yanagi Y, Takeda M, Ohno S. Measles virus: cellular receptors, tropism and pathogenesis. *J Gen Virol* 87:2767-2779, 2006.
- 3) Ayata M, Takeuchi K, Takeda M, Ohgimoto S,

Kato S, Sharma LB, Tanaka M, Kuwamura M, Ishida H, Ogura H. The F gene of the Osaka-2 strain of measles virus derived from a case of subacute sclerosing panencephalitis is a major determinant of neurovirulence. *J Virol* 84:11189-11199, 2010.

4) 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* 87:2648-2659, 2013.

5) Hotta H, Nihei K, Abe Y, Kato S, Jiang D-P, Nagano-Fujii M, Sada K. Full-length sequence analysis of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) virus, a mutant of measles virus, isolated from brain tissues of a patient shortly after onset of SSPE. *Microbiol Immunol* 50:525-534, 2006.

6) Jiang D-P, Ide Y-H, Nagano-Fujii M, Shoji I, Hotta H. Single-point mutations of the M protein of a measles virus variant obtained from a patient with subacute sclerosing panencephalitis critically affect solubility and subcellular localization of the M protein and cell-free virus production. *Microbes Infect* 11:467-475, 2009.

7) Cathomen T, Mrkic B, Spehner D, Drillien R, Naef R, Pavlovic J, Aguzzi A, Billeter MA, Cattaneo R. A matrix-less measles virus is infectious and elicits extensive cell fusion: consequences for propagation in the brain, *EMBO J* 17:899-3908, 1998.

8) Hashimoto K, Ono N, Tatsuo H, Minagawa H, Takeda M, Takeuchi K, Yanagi Y. SLAM (CD150)-independent measles virus entry as revealed by recombinant virus expressing green fluorescent protein. *J Virol* 76:6743-6749, 2002.

9) Takeda M, Ohno S, Seki F, Hashimoto K, Miyajima N, Takeuchi K, Yanagi Y. Efficient rescue of measles virus from cloned cDNA using SLAM-expressing Chinese hamster ovary cells. *Virus Res* 108:161-165, 2005.

F. 健康危険情報

なし