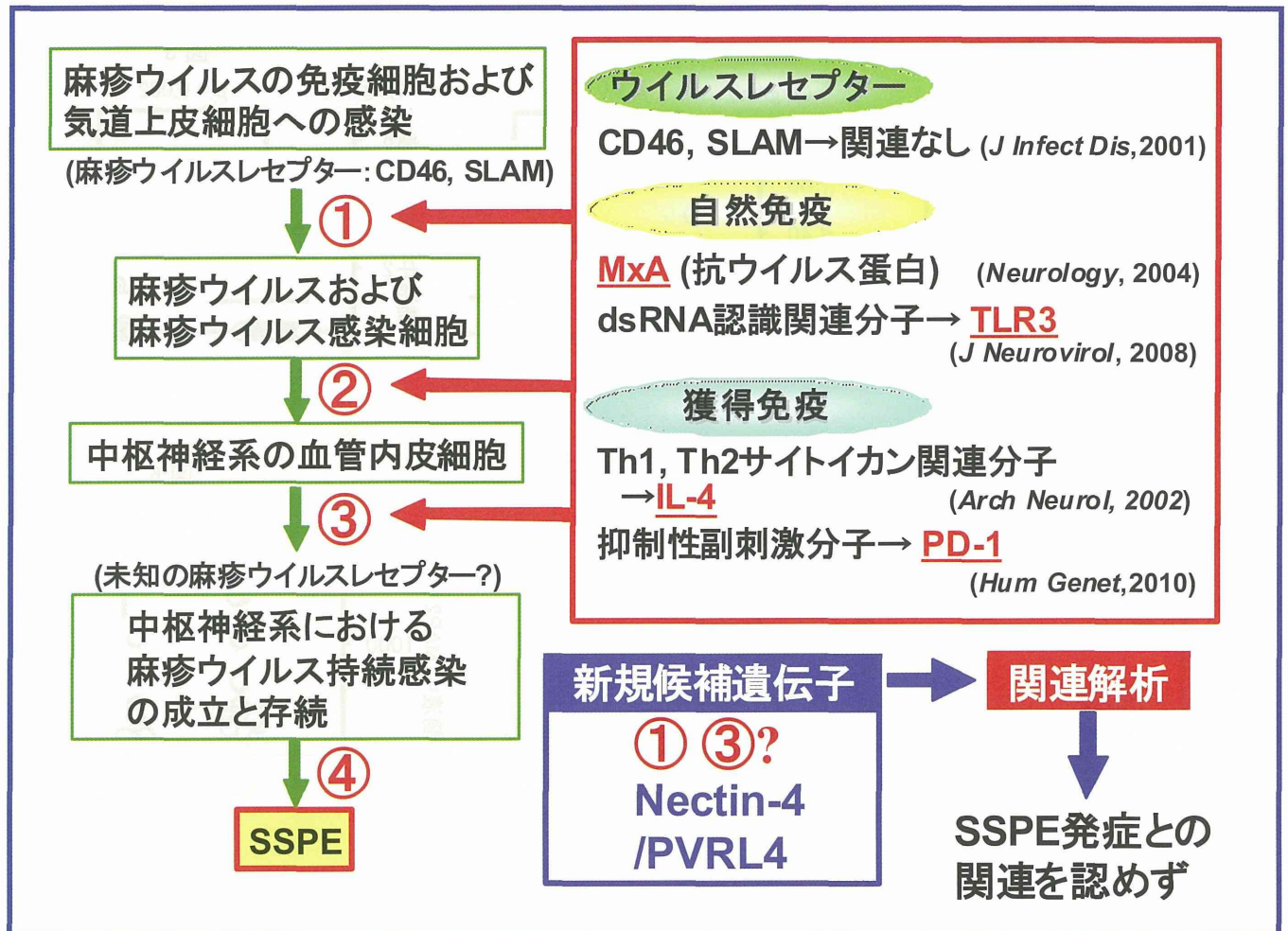


SSPEにおけるNectin-4/PVRL4遺伝子の検討

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



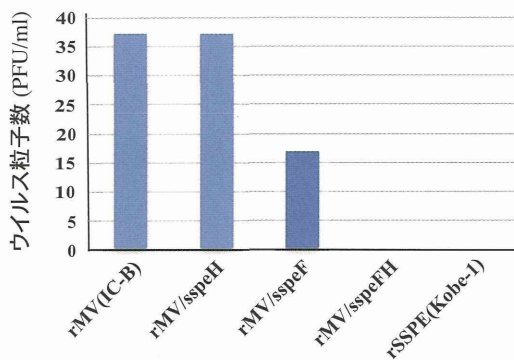
解説

1. これまで私たちは、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IL-4、IRF-1とPD-1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。
2. 今回、上皮細胞において麻疹ウイルス(MeV)のレセプターとして働いているNectin4/PVRL4を新規候補遺伝子として関連解析を行ったが、SSPEとの関連を認めなかった。

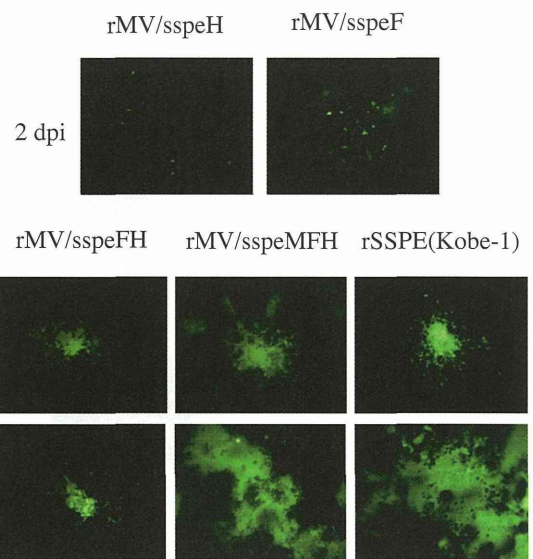
SSPEウイルスKobe-1株HおよびFタンパク質の機能解析

研究分担者：神戸大学大学院医学研究科微生物学分野 堀田 博

Kobe-1株FHタンパク質によるウイルス粒子形成抑制



Kobe-1株のMFHタンパク質を持つ組換え麻疹ウイルスの神経細胞(SH-SY5Y細胞)への感染



Kobe-1株のMFHタンパク質を持つ組換え麻疹ウイルスの神経病原性

Strain	致死率	2 dpi
MV(IC-B株)	0% (0/6)	
SSPE(Kobe-1株)	100% (6/6)	
rMV/sspeMFH	100% (6/6)	

Strain	致死率	10 dpi
SSPE(Kobe-1株)	100% (6/6)	
rMV/sspeFH	100% (6/6)	
rMV/sspeMFH	100% (6/6)	

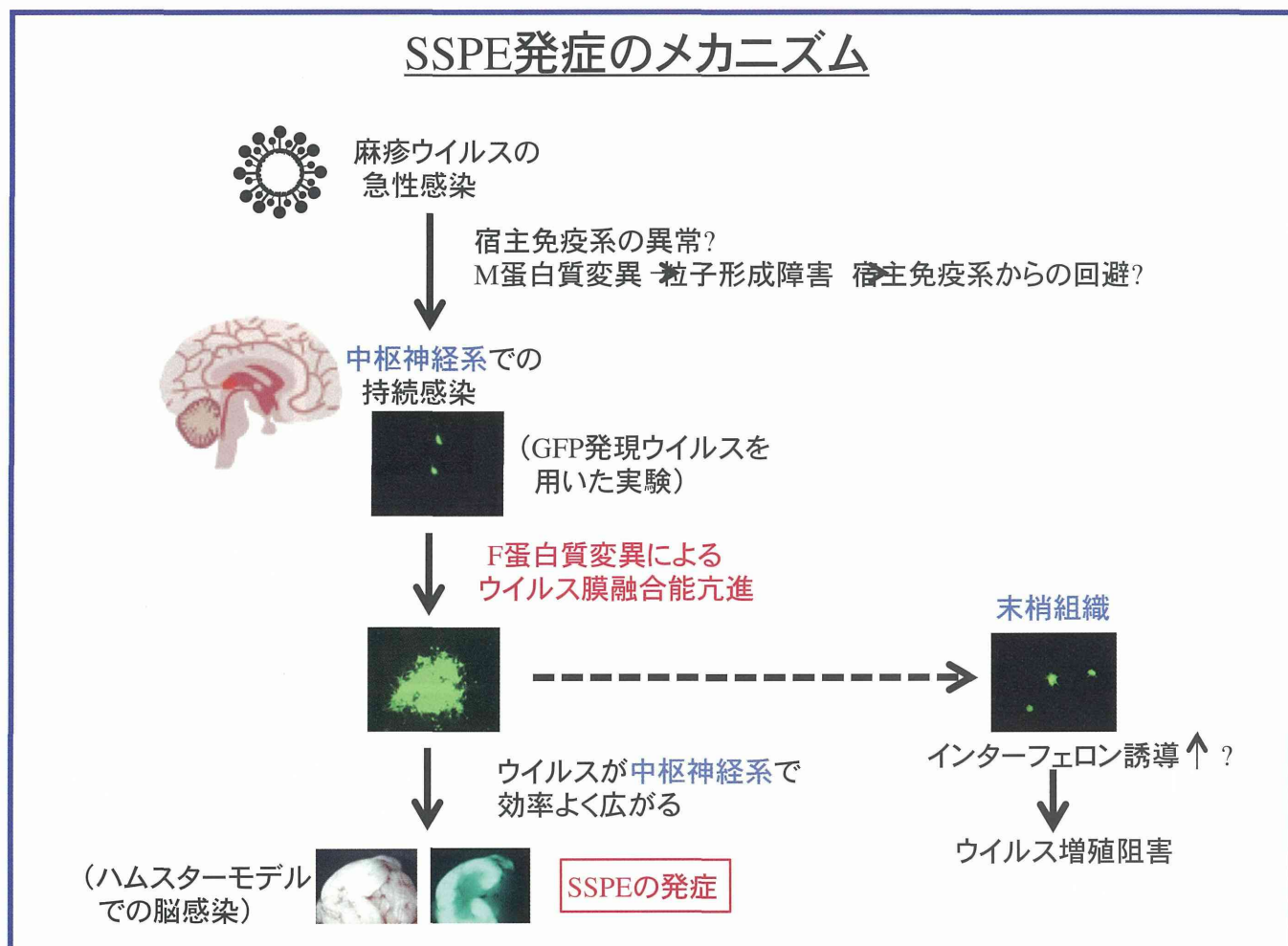
解説

1. Kobe-1株のH及びFタンパク質を持つ組換え麻疹ウイルスは、ウイルス粒子形成能が著しく低下した。持続感染の成立に与与する可能性が考えられる。
2. Kobe-1株のH及びFタンパク質を持つ組換え麻疹ウイルスは、培養神経細胞への感染性を獲得した。さらにKobe-1株のMタンパク質が共存する組換え麻疹ウイルスは、多核融合巨細胞の形成を介して、周辺の細胞に効率良く感染が拡大した。
3. Kobe-1株のH、F及びMタンパク質を持つ組換え麻疹ウイルスは、H及びFタンパク質のみ変異の組換え麻疹ウイルスに比べて、著しく強いマウス神経病原性を示した。

麻疹ウイルスの膜融合能亢進による中枢神経系感染

研究分担者:九州大学大学院医学研究院ウイルス学 柳 雄介

SSPE発症のメカニズム



解説

1. SSPE患者において麻疹ウイルスが持続感染している神経細胞にはSLAMやnectin 4のような麻疹ウイルス受容体は発現していない。
2. 普通の臨床分離株と異なり、SSPE患者から分離された麻疹ウイルスにはF蛋白質の細胞外領域に多数の変異が認められる。
3. これらの変異F蛋白質を持つウイルスは膜融合能亢進を示し、受容体を発現していない神経細胞にも感染して効率よく伝播する。
4. 膜融合能の亢進は末梢組織ではウイルス増殖にとって不利に働く。

亜急性硬化性全脳炎に対するリバビリン療法

研究分担者：熊本大学医学部附属病院 発達小児科 野村恵子

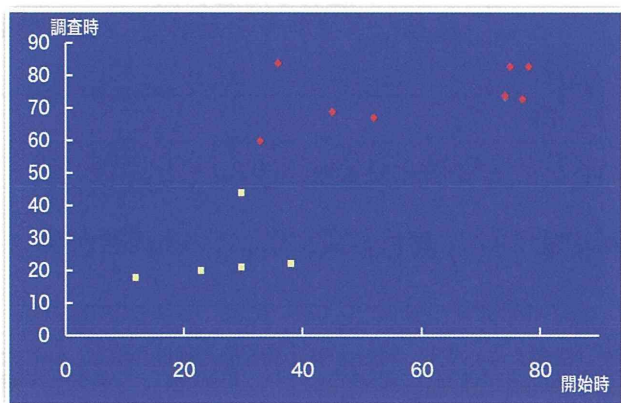
NDI臨床症状スコアで見える治療効果

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

治療中に見られた有害事象

- 傾眠傾向(14例)
- 発熱(9例)
- 口唇腫脹(8例)
- 全身倦怠感(6例)
- 肝機能障害(5例)
- 細菌性髄膜炎(5例)
- 嘔気・嘔吐(4例)
- 眼球結膜充血(3例)
- 皮膚症状(3例)
- 尿路感染(3例)
- 頭痛(2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)
- 口唇歯肉発赤(1例)

治療開始時と調査時のNDI臨床症状スコア



解説

1. リバビリン療法を実施した20例の内、改善・不変の8例で効果があったと考えられる。(NDI臨床症状スコアが低い程、病状が良いことを表す。)
2. 治療中に見られた有害事象の内、細菌性髄膜炎には注意を要する。それ以外の有害事象は治療終了とともに回復した。

亜急性硬化性全脳炎の疫学調査

研究分担者：東京大学医学部小児科 岡 明

亜急性硬化性全脳炎 全国サーベイランス調査

目的：本疾患の新規患者の発生状況の把握
本疾患の現状での臨床経過
治療法の選択との関連

サーベイランス2012

一次調査

小児神経医療機関709施設
神経内科医療機関761施設
891回答 回収率 60.6%

把握された患者数 88名
2007年の全国サーベイランス調査以降の発症者 15名

二次調査

•二次調査協力 33/64施設(回収率51.5%)
•40症例について詳細な情報を記載

•発症年齢 2歳6か月～22歳4か月
•調査時年齢 13歳～49歳(平均26.9歳)
•病気分類 JabbourⅣ期19例, Ⅴ期15例
85%が進行した症状例
•多様な医療的ケアが必要 31例(78%)

我が国では麻疹対策は効果を挙げているが亜急性硬化性全脳炎は依然として新規患者が発生している。
今回の調査では患者は長期の罹患期間を経ており、病状も重症化している実態が明らかになった。

研究施設 東京大学医学部、杏林大学医学部、福島県立医科大学小児科、岡山大学大学院発達神経病態学、熊本大学医学部発達小児科、静岡県立こども病院神経科、大阪府立母子保健総合医療センター小児神経科、石巻赤十字病院

解 説

1. 我が国は厚生行政として麻疹の撲滅に取り組んでいるが、今後も麻疹感染後に発症する亜急性硬化性全脳炎の発生のリスクは持続している。
2. 平成24年に本疾患のサーベイランス調査全国の小児科小児神経科医療機関ならびに神経内科医療機関を対象にサーベイランス調査を行い、亜急性硬化性全脳炎は依然として新規発症例があり、また患者は長期の罹病期間で重症化している実態が秋からとなった。

特定疾患治療研究事業から見た亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) の発生状況 (更新情報)

研究分担者: 国立感染症研究所 (感染症疫学センター) 砂川富正

図1: 医療受給者証所持者数とデータ入力数 (暫定)

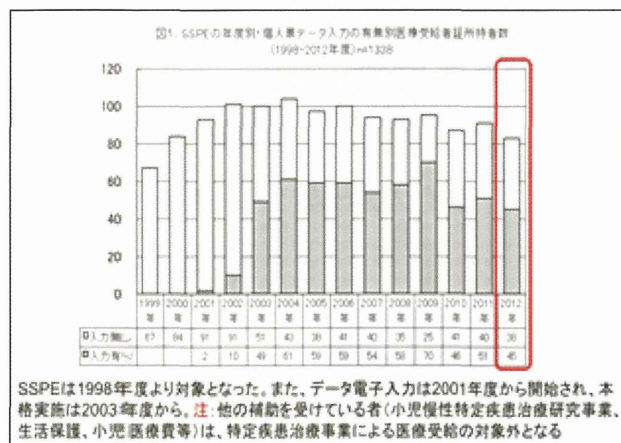


図2 SSPE発病年 (2003年度以降にデータ入力のあった者: n=132)

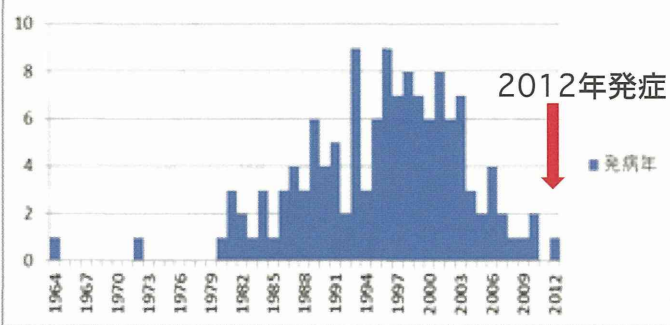


図3: SSPE及び麻疹の発症年齢

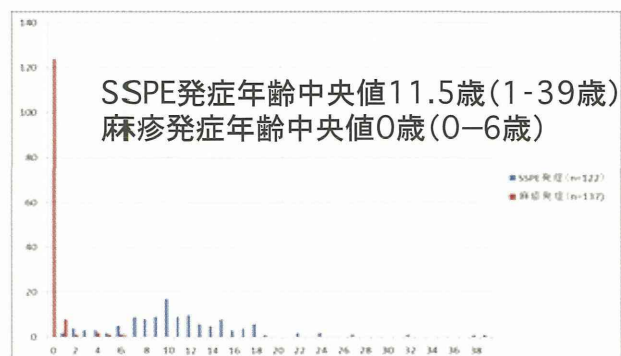
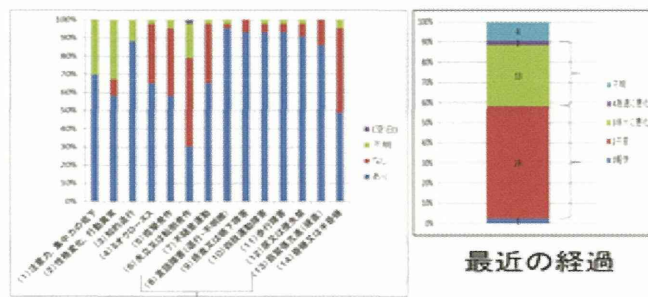


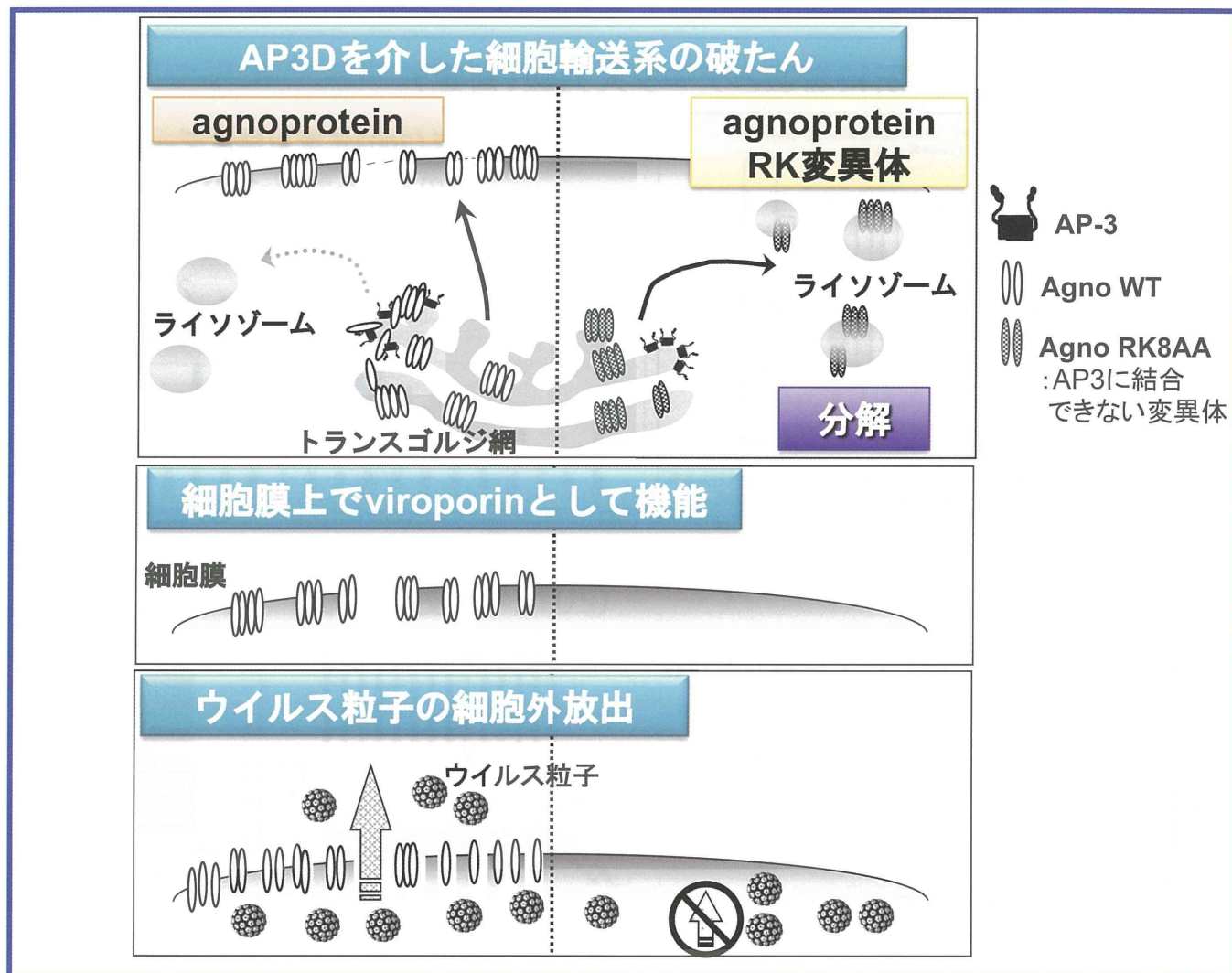
図4: SSPEの症状及び最近の経過 (2012年度更新情報)



1. SSPEは1998年から特定疾患治療研究事業による医療費受給の対象疾患となった。2003～2012年度の入力率は約59%に留まった
2. 2012年9月発症者の登録があった(神奈川県1988年生の14歳男性)
3. 症例の多くは要全面介助の状態であり、かつ在宅療養者も少なくない
4. 麻疹罹患で発生する疾患であり麻疹排除により新規SSPEも排除出来る
5. 難治性疾患であり、疫学状況、臨床情報などの把握が診療上も重要
6. 国レベルでのサーベイランス制度の確立が必要

JCウイルスのagnoproteinは粒子放出を促進

研究分担者: 北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター 分子病態・診断部門 澤 洋文



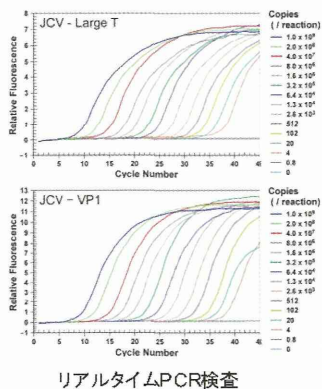
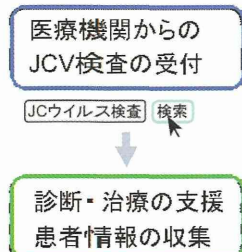
解説

1. JCウイルスagnoproteinは宿主因子 (AP3D)と結合してライソゾームへの輸送を阻害し自らの分解を防ぐ。
2. ライソゾームに輸送されないagnoproteinは細胞膜に局在し、重合体を形成し viroporinとして機能。
3. Viroporin機能によりJCウイルス粒子は細胞外へと輸送される。

脳脊髄液中のJCウイルス(JCV)の検査支援による 進行性多巣性白質脳症(PML)のサーベイランス

研究分担者: 国立感染症研究所ウイルス第一部 西條政幸
研究協力者: 同 中道一生

① 脳脊髄液のJCウイルスPCR検査によるPMLの実験室サーベイランス



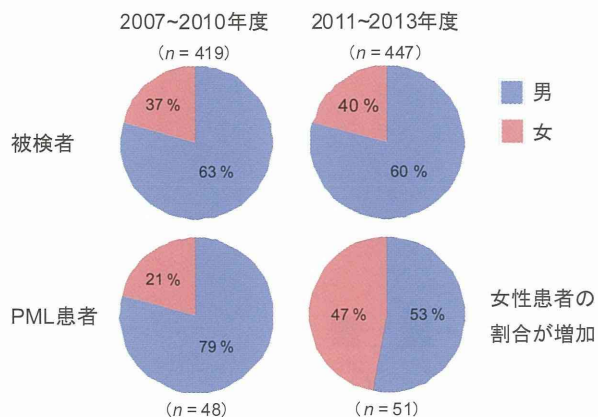
サーベイランスデータの公開
Nakanishi et al.,
BMC Neurology (2012) 12:121

② 各年度の検査およびサーベイランスの実績

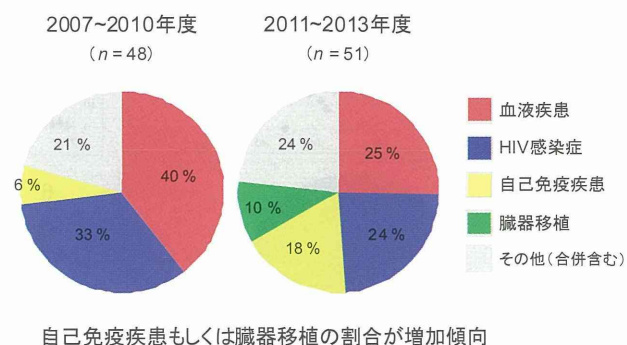
年度	検体数	陽性検体	被験者数	陽性者数	陽性率(%)
2007	85	13	72	11	15.3
2008	95	10	83	7	8.4
2009	144	24	125	18	14.4
2010	180	22	139	12	8.6
2011	177	37	141	19	13.5
2012	214	22	187	17	9.1
2013※	145	27	119	15	12.6
合計	1,040	155	866	99	11.4

※4月1日～12月31日現在 (9ヶ月間)

③ 被験者とPML患者の男女比



④ PML患者の基礎疾患の種類と割合

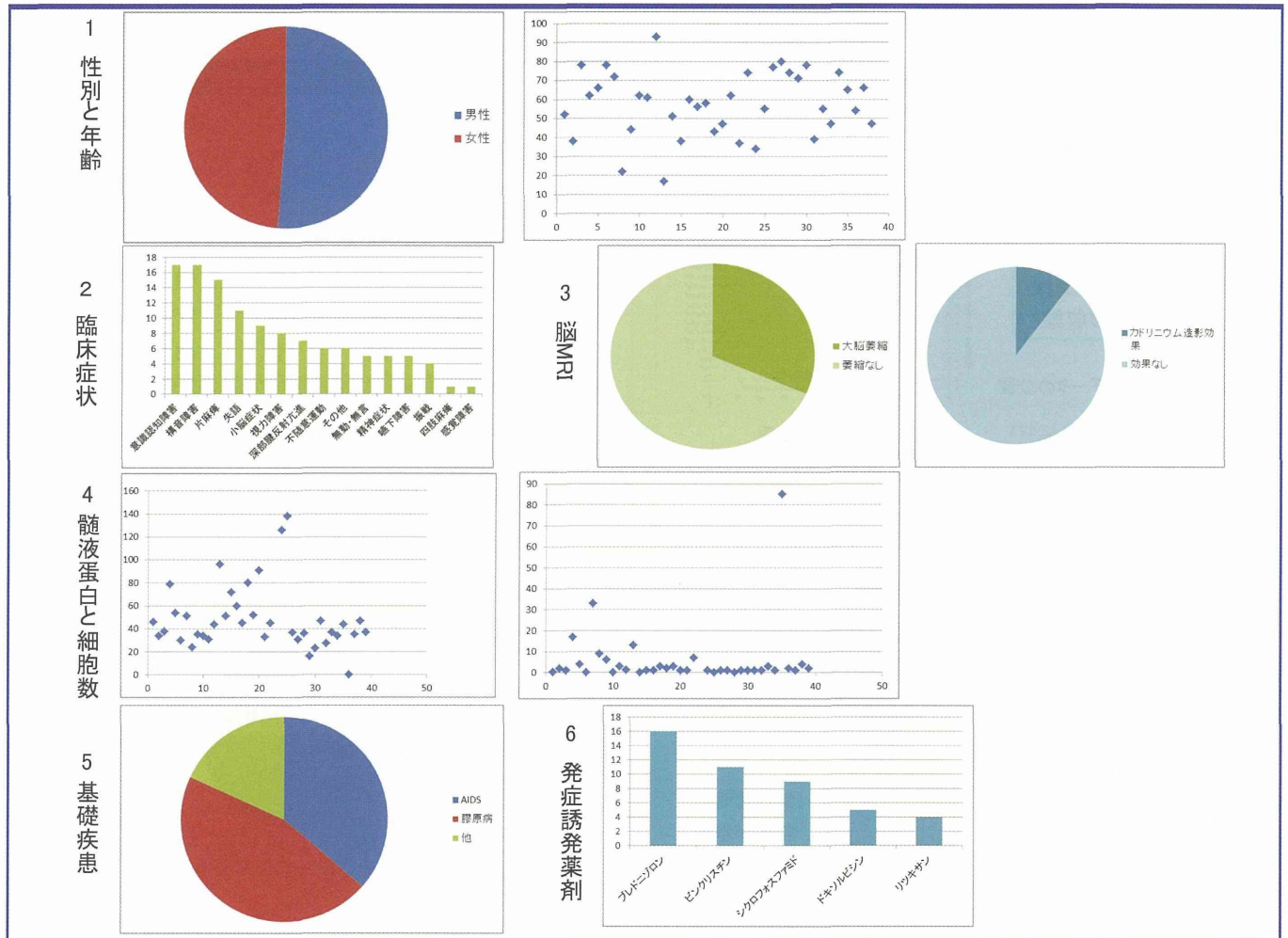


解 説

1. 全国の医療機関から進行性多巣性白質脳症(PML)の診断のための脳脊髄液中のJCウイルス遺伝子の検査を受け付けた。2007年4月1日から2013年12月31日現在までに1,040件の検査を実施し、99名が陽性を呈した。
2. 2007年からの4年間では血液疾患やHIV感染症を有する男性患者を中心として陽性者が見られたが、近年(2011年度以降)では女性患者の割合が増えており、また自己免疫疾患もしくは臓器移植歴を有する患者でのPMLが増加傾向にあることが明らかにされた。

本邦発症PMLの疫学調査

研究分担者：がん・感染症センター都立駒込病院 脳神経内科 三浦義治
研究協力者： 同 岸田修二

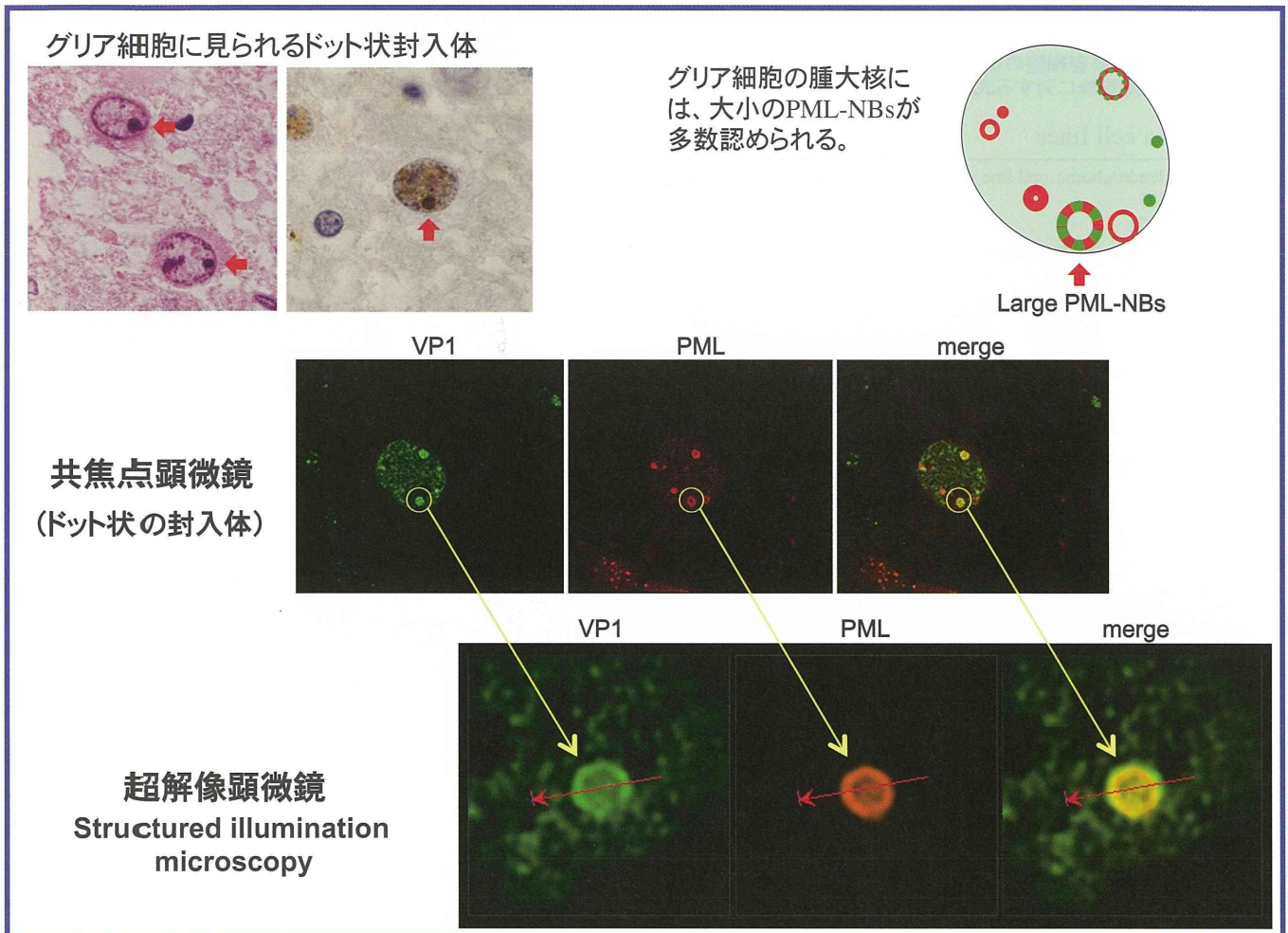


解 説

- 2010年6月より2013年6月まで国立感染症研究所へ髄液JCV-PCR検査依頼のあった38症例(髄液中JCV-PCR陽性例)に関して症状、画像、検査、基礎疾患、薬剤誘発因子を中心に検討した。男性20例、女性18例(合計38例)、平均57.6歳で、症状と脳画像検査、基礎疾患や日和見感染と髄液中JCV-PCR陽性からPMLと診断した。
- 臨床症状は38例中17例(44.7%)で意識認知障害、16例(42.1%)で構音障害、15例(39.5%)で片麻痺、11例(28.9%)で失語、視力障害(8例、21.1%)、小脳症状(8例)、深部腱反射亢進(7例、18.4%)、不随意運動(6例、15.8%)、無言無動(5例、13.2%)、嚥下障害(5例)、精神症状(5例)、振戦(4例、10.5%)を認めた。
- また、脳MRI病変は大脳白質が33例(86.8%)、小脳白質が11例(28.9%)、脳幹部が9例(23.7%)であり、またその分布は両側左右非対称性が30例(78.9%)であった。さらに大脳萎縮は12例(31.6%)、ガドリニウム造影効果を示したのが4例(10.5%)であった。
- 髄液検査では、髄液蛋白増加が18例(47.4%)、細胞増加が13例(34.2%)であった。
- 基礎疾患としては悪性腫瘍が16例、膠原病・自己免疫疾患が13例、HIV感染10例(26.3%)であった。
- 誘発薬剤では、プレドニゾロン使用16例、ピンクリスチン11例、シクロフォスファミド9例、ドキシソルピシン5例、リツキサン4例であった。

進行性多巣性白質脳症のドット状封入体

研究分担者: 杏林大学医学部病理学教室 宍戸-原 由紀子



解説

1. 進行性多巣性白質脳症はJCウイルス感染による脱髄疾患である。近年、感染したoligodendrogliaの腫大核には、核全体を占める封入体(full inclusion)に加えて、ドット状の封入体(dot-shaped inclusion)を有する細胞が多数あることが明らかになった。
2. JCウイルスは、PML-NBsと呼ばれる核内構造で子ウイルスを産生し、ドット状の封入体を形成する。
3. 超解像顕微鏡による解析により、ドット状封入体は球状殻の形態をしていることが明らかになった。