

第二期において確認された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ており、臓器別の移植件数と関連があることが示唆された。加えて、これらの症例における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。また、2009年における臓器移植法の改正後の移植件数を考慮した場合、PML患者の増加は、移植患者数の増大によるものではないことが考えられた。むしろ、近年において移植患者に対する免疫抑制療法(薬剤の種類や投与量等)に変化があるか否かを検討する必要があると思われる。

E. 結論

CSFのJCV-PCR検査によって国内のPML診療を支援し、PMLの実験室サーベイランスを遂行した。7年にわたる国内のPMLの動向およびその背景を解析し、本研究期間において女性患者、もしくは自己免疫疾患や臓器移植歴を有する患者での発生が増加傾向にあることを示した。これらの変化が単発的な事象なのか否かを今後も注視する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakamichi K, Kurane I, Saijo M. Evaluation of a quantitative real-time PCR assay for the detection of JC polyomavirus DNA in cerebrospinal fluid without nucleic acid extraction. *Jpn J Infect Dis* 64:211-216, 2011.
- 2) Nakamichi K, Mizusawa H, Yamada M, Kishida S, Miura Y, Shimokawa T, Takasaki T, Lim CK, Kurane I, Saijo M. Characteristics of progressive multifocal leukoencephalopathy clarified through internet-assisted laboratory surveillance in Japan. *BMC Neurol* 12:121, 2012.
- 3) Kobayashi Z, Akaza M, Numasawa Y, Ishihara S, Tomimitsu H, Nakamichi K, Saijo M, Morio T, Sanjo N, Shintani S, Mizusawa H. Failure of mefloquine therapy in progressive multifocal leukoencephalopathy: report of two Japanese patients without human immunodeficiency virus infection. *J Neurol Sci* 24:190-194, 2013.
- 4) Nakamichi K, Kishida S, Tanaka K,

Suganuma A, Sano Y, Sano H, Kanda T, Maeda N, Kira JI, Itoh A, Kato N, Tomimoto H, Kurane I, Lim CK, Mizusawa H, Saijo M. Sequential changes in the non-coding control region sequences of JC polyomaviruses from the cerebrospinal fluid of patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Arch Virol* 158:639-650, 2013.

5) Nagayama S, Gondo Y, Araya SI, Minato N, Fujita-Nakata M, Kaito M, Nakanishi M, Tanaka K, Yamaya H, Yokoyama H, Nakamichi K, Saijo M, Okamoto K, Toyoshima Y, Kakita A, Matsui M. Progressive multifocal leukoencephalopathy developed 26 years after renal transplantation. *Clin Neurol Neurosurg* 115:1482-1484, 2013.

6) Nakamichi K, Inoue N, Shimokawa T, Kurane I, Lim CK, Saijo M. Detection of human herpesviruses in the cerebrospinal fluid from patients diagnosed with or suspected of having progressive multifocal leukoencephalopathy. *BMC Neurol* 13:200, 2013.

7) Nakamichi K, Inoue N, Shimokawa T, Kurane I, Lim CK, Saijo M. High-resolution melting analysis for mutation scanning in the non-coding control region of JC polyomavirus from patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Arch Virol*, in press.

8) Nakamichi K, Lim CK, Saijo M. Stability of JC virus DNA in cerebrospinal fluid specimens preserved with guanidine lysis buffer for quantitative PCR testing. *Jpn J Infect Dis*, in press.

9) 水澤英洋, 岸田修二, 西條政幸, 雪竹基弘, 宍戸-原由紀子, 澤 洋文, 長嶋和郎, 奴久妻聡一, 山田正仁. 進行性多巣性白質脳症. *臨床神経* 51:1051-1057, 2011.

10) 三木田馨, 藤倉雄二, 前田卓哉, 三沢和央, 原 伸子, 原 悠, 叶宗一郎, 曾根原亘, 岸田修二, 西條政幸, 中道一生, 川名明彦. JCウイルスに対するメフロキン塩酸塩の臨床効果を示唆する1例. *HIV感染症とAIDSの治療* 3:38-41, 2012.

11) 森本 彩, 上野弘貴, 藤井裕樹, 松元朋子, 中村毅, 中道一生, 西條政幸, 雪竹基弘, 山脇健盛, 松本昌泰. メフロキン投与後も改善をみとめなかった悪性リンパ腫関連進行性多巣性

白質脳症の1例. *臨床神経学* 53:843-847, 2013.

2. 学会発表

1) Nakamichi K, Kurane I, Saijo M. Detection of JC polyomavirus DNA in cerebrospinal fluids collected from patients suspected as having progressive multifocal leukoencephalopathy in Japan. International Union of Microbiological Societies (IUMS) 2011 Congress, Sapporo, September 15, 2011.

2) 中道一生, 林 昌宏, 倉根一郎, 西條政幸. 進行性多巣性白質脳症患者の脳脊髄液中に出現するJCポリオーマウイルスゲノムの転写調節領域における変異パターンの解析. 第16回日本神経感染症学会学術集会, 東京, 11.4-5, 2011.

3) 中道一生, 井上直樹, 倉根一郎, 林 昌宏, 西條政幸. 進行性多巣性白質脳症が疑われた患者の脳脊髄液におけるヘルペスウイルスの出現プロファイルの解析. 第17回日本神経感染症学会学術集会, 京都, 10.19-20, 2012.

4) 田中 淳, 小杉雅史, 薬師寺祐介, 雪竹基弘, 中道一生, 西條政幸, 原 英夫. HAART療法及びmefloquine投与が有効であった後天性免疫不全症候群(AIDS)患者における進行性多巣性白質脳症(HIV-PML)の一例. 第17回日本神経感染症学会学術集会, 京都, 10.19-20, 2012.

5) 田中こずえ, 中道一生, 大橋一輝, 津田浩昌, 西條政幸, 岸田修二. 造血幹細胞移植後に発症した進行性多巣性白質脳症2症例に対するメフロキンの使用経験. 第17回日本神経感染症学会学術集会, 京都, 10.19-20, 2012.

6) 中道一生, 林 昌宏, 西條政幸. 進行性多巣性質脳症患者の脳脊髄液中に検出されたJCポリオーマウイルスの経時的なゲノム変異パターンの解析. 第60回日本ウイルス学会学術集会, 大阪, 11.13-15, 2012.

7) 山口(木下)一美, 中道一生, 伊藤(高山)睦代, 垣内五月, 林 昌宏, 倉根一郎, 西條政幸. LAMP法を用いたPML患者の脳脊髄液中のJCウイルスの検出および定量試験. 第60回日本ウイルス学会学術集会, 大阪, 11.13-15, 2012.

8) 中道一生, 田島 茂, 林 昌宏, 西條政幸. 高解像度融解曲線分析による変異型JCウイルスゲノムのスキニング技術の確立および進行性多巣性白質脳症の検査への応用. 第18回日

本神経感染症学会学術集会, 宮崎, 10.11-12, 2013.

9) 小原啓弥, 形岡博史, 中道一生, 西條政幸, 上野聡. 免疫抑制剤の中止により良好な転帰をたどったHIV陰性腎移植後PMLの臨床学的検討. 第18回日本神経感染症学会学術集会, 宮崎, 10.11-12, 2013.

10) 白井慎一, 廣谷 真, 加納崇裕, 南 尚哉, 中道一生, 西條政幸, 畑中佳奈子, 志賀 哲, 矢部一郎, 佐々木秀直. 非HIV-PML2症例における18F-FDG-PETおよび11C-MET-PET所見. 第18回日本神経感染症学会学術集会, 宮崎, 10.11-12, 2013.

11) 古川迪子, 三條伸夫, 工藤俊介, 中道一生, 鈴木忠樹, 吉岡光太郎, 斉藤和幸, 石橋賢士, 石原正一郎, 石橋 哲, 大久保卓哉, 森尾友宏, 江石義信, 西條政幸, 横田隆徳, 水澤英洋. BKウイルス感染による後根神経節炎が疑われた原発性無ガンマグロブリン血症の30歳男性. 第18回日本神経感染症学会学術集会, 宮崎, 10.11-12, 2013.

12) 中道一生, 田島 茂, 林 昌宏, 西條政幸. JCウイルスゲノムの転写調節領域に生じるランダムな変異をスキャンするための高解像度融解曲線分析法の確立. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 11.10-12, 2013.

G. 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

髄液 JCV-PCR 検査依頼時の調査用紙に基づいた本邦発症進行性多巣性白質脳症患者のサーベイランス結果とその問題点

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

研究要旨 国立感染症研究所への髄液 JCV-PCR 検査依頼時に症例登録して臨床調査票を収集し、本邦発症の PML 患者サーベイランスを行った。この症例登録から 38 症例の患者情報が集まり、臨床症状では認知機能障害と構音障害の頻度が高くなってきていること、脳画像も大脳萎縮を示す症例が増えていること、髄液異常を示す症例が増えていること、基礎疾患では悪性腫瘍と自己免疫疾患が増えて、HIV 感染が減っていることが判明した。また、PML 情報センターへの患者情報を中心に、国内でのメフロキン使用症例を調査したところ、19 例の使用開始症例があり、うち 6 例では有効であった。また今後 10 例で使用を予定していた。また、他の検査施設を利用して PML を診断したために、症例登録されなかった症例が判明し、PML 情報センターからの症例登録依頼を従来のシステムに併用してゆくことが必要と考えられた。

A. 研究目的

本研究の目的は、本邦発症の PML 患者さんのサーベイランスを行い、最近の動向を調査してその特徴を検討すると同時にサーベイランスシステムを確立してゆくことである。

B. 研究方法

国立感染症研究所へ髄液 JCV-PCR 検査依頼時に診療担当医に症例登録してもらい、臨床調査用紙を診療担当医に記載してもらい回収した。また厚生労働省科研 PML 研究班 PML 情報センターに患者匿名で集まった PML 患者情報に関して、診療担当医に連絡して調査した。

（倫理面への配慮）

症例登録は同意承諾書を診療担当医へ送付し、患者様とそのご家族に説明頂いて同意を得たのち、診療担当医が同意書へ記入して提出いただいた。患者および家族の情報は性別と年齢を記載頂き、カルテ番号や生年月日などの情報は含まず、倫理面への配慮がなされている。また PML 情報センターに集まった患者匿名の患者情報は診療担当医に連絡をとり、患者情報を聴取した。患者年齢と性別以外のカルテ番号や生年月日は含まれず、倫理面への配慮がな

れている。

C. 研究結果

1. 症例登録した患者さんの臨床調査用紙を回収して、38 例の PML 症例情報が集まった。年齢、性別ともほぼ従来の報告と同様で、臨床症状では認知機能障害 (44.7%)、構音障害 (42.1%) の頻度が高かった (図1)。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かった (78.9%) が、大脳萎縮を示す症例 (31.6%) が目立った。また髄液蛋白増加 (47.4%、図2) や髄液細胞数増加 (34.2%) など髄液異常を示した症例が比較的多かった。基礎疾患としては悪性腫瘍 (42.1%) や膠原病・自己免疫疾患 (34.2%) が多く、HIV-PML は 26.3% と少なかった (図3)。また誘発薬剤ではプレドニゾン使用症例と抗腫瘍薬、シクロフォスファミドやリツキサン使用症例が目立った。

2. 症例登録および PML 情報センターに集まった症例情報のうち、PML の新規治療薬であるメフロキン治療は 19 症例で開始していることが確認され、そのうち 6 症例では投与により改善を示したことが確認された。また、今後メフロキン投与を予定している症例は 10 症例

であった(図4)。臨床調査登録されずに臨床調査用紙未記入の症例が4症例見られ、これは他検査施設を利用してPMLを診断したためであった。

D. 考察

本研究から最近の日本国内での PML 発症者の特徴は、基礎疾患の主体が HIV 感染から悪性腫瘍や自己免疫疾患へと変遷してきており、それに伴って臨床症状、脳画像、髄液所見も従来の報告とは変化してきていることが判明した。また、日本国内発症の PML 症例の一部ではメフロキン治療が有効であると考えられた。また、現行の症例登録システムでは登録されていない症例があった。今後は国立感染症研究所以外の研究施設で診断が可能であった症例に関しては PML 情報センターから直接臨床調査用紙の配布をするシステムを併用することが重要であると考えられた。

E. 結論

本研究から最近の国内発症 PML 患者の臨床的特徴が明らかになった。またメフロキン治療有効症例があった。また本サーベイランスシステムを基盤にさらに PML 情報センターを経由した情報登録システムの併用が必要であると考えられた。

[参考文献]

- 1) Tavazzi E, White MK, Khalili K. Progressivemultifocal leukoencephalopathy: clinical and molecular aspects. *Reviews in Medical Virology* 22: 18-32, 2012.
- 2) Berger JR. The clinical features of PML. *Cleve Clin J Med* 78 Suppl 2:S8-12, 2011,
- 3) Kishida S. Progressive multifocal leukoencephalopathy-epidemiology, clinical pictures, diagnosis and therapy. *Brain and Nerve* 59:125-137, 2007.

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 岸田修二. 進行性多巣性白質脳症. *最新医学* 66:1695-1703, 2011.

- 2) 三浦義治, 水澤英洋. 進行性多巣性白質脳症. *神経内科* 7:295-299, 2012.

- 3) 三浦義治, 岸田修二. 進行性多巣性白質脳症に伴う dementia. *神経内科* 80:73-76, 2014.

2. 学会発表

- 1) 岸田修二. PML の治療と臨床試験. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「プリオン病および遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」SSPE・PML ワークショップ 2011, 東京, 8.19, 2011.

- 2) 三木田馨, 前田卓哉, 藤倉雄二, 神崎裕二, 原 悠, 叶宗一郎, 岸田修二, 西条政幸, 中道一生, 川奈明彦. cART および塩酸メフロキンはどこまで PML の予後を改善できるのか? 第 25 回日本エイズ学会総会, 東京, 11.30-12.2, 2011.

- 3) 三浦義治, 岸田修二, 田中こずえ, 津田浩昌, 西条政幸, 山田正仁, 水澤英洋. 髄液 JC ポリオーマウイルス(JCV)-PCR 検査依頼時調査票に基づく進行性多巣性白質脳症(PML)の症状、画像、検査、基礎疾患、薬剤誘発因子の検討. 第 53 回日本神経学会学術大会, 東京, 5.23-25, 2012.

- 4) 三浦義治, 岸田修二, 西条政幸, 山田正仁, 水澤英洋. 本邦における進行性多巣性白質脳症発症者の近年の傾向について. 第 54 回日本神経学会学術大会, 東京, 5.29-6.1, 2013.

G. 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

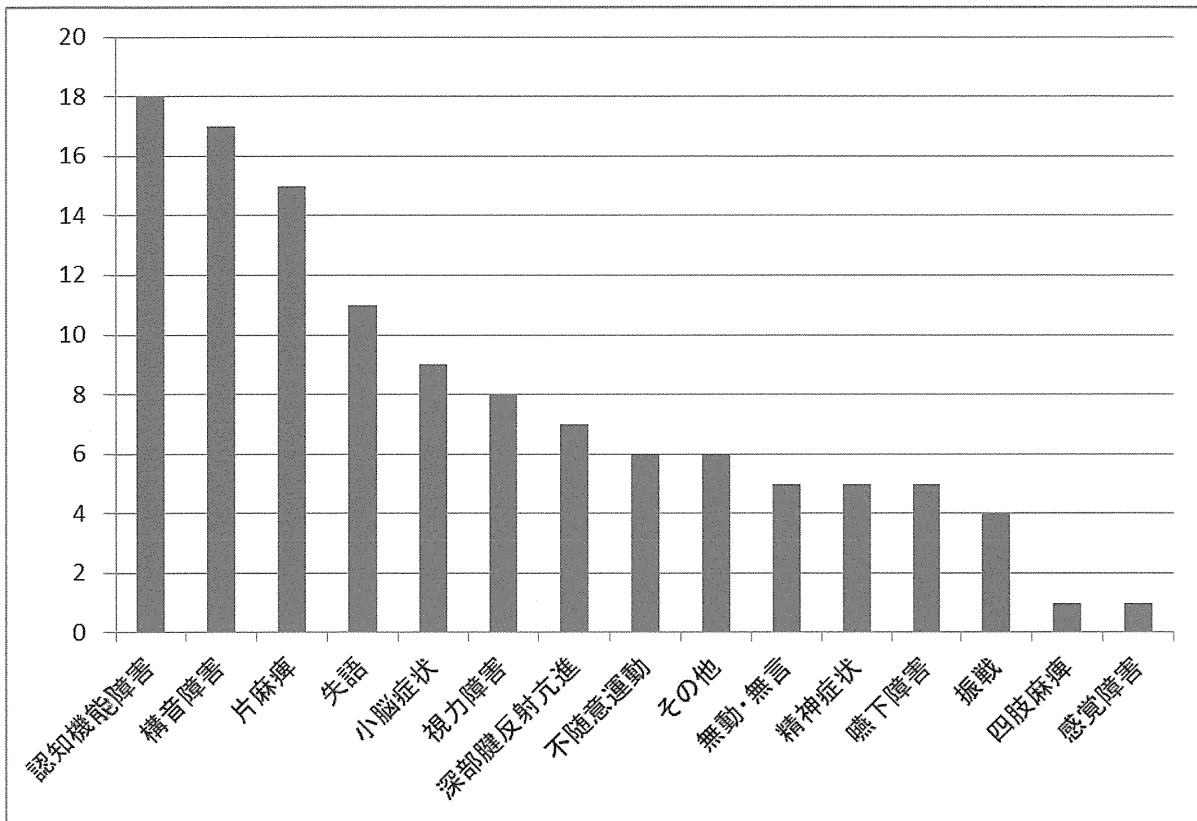


図 1. 臨床症状

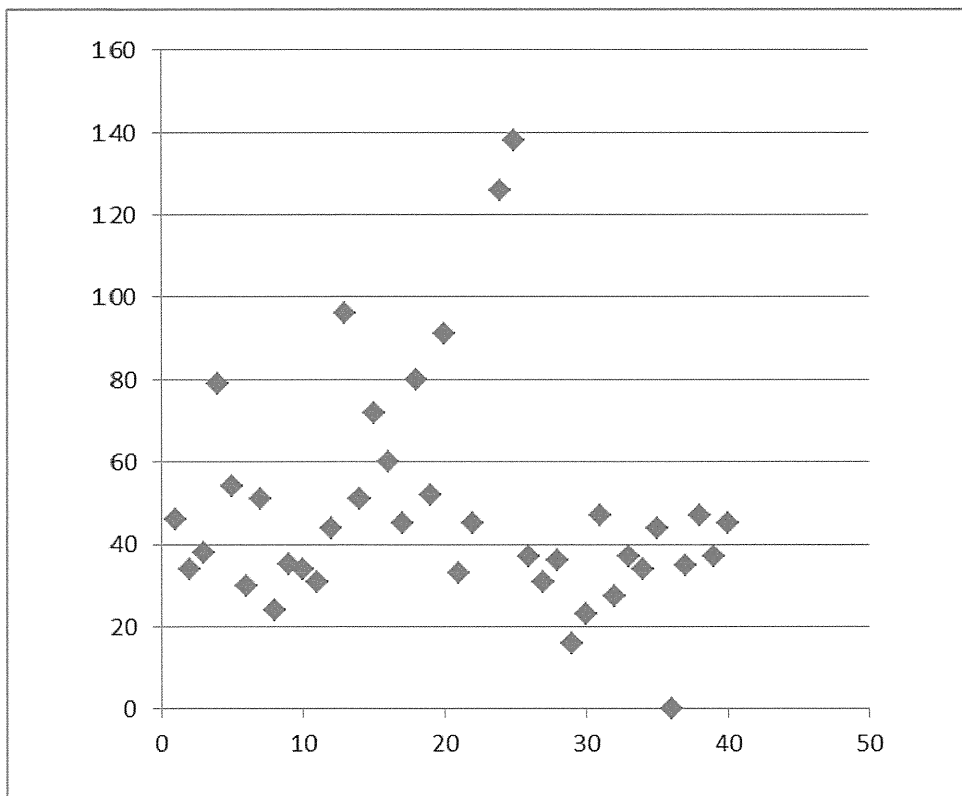


図 2. 髄液蛋白

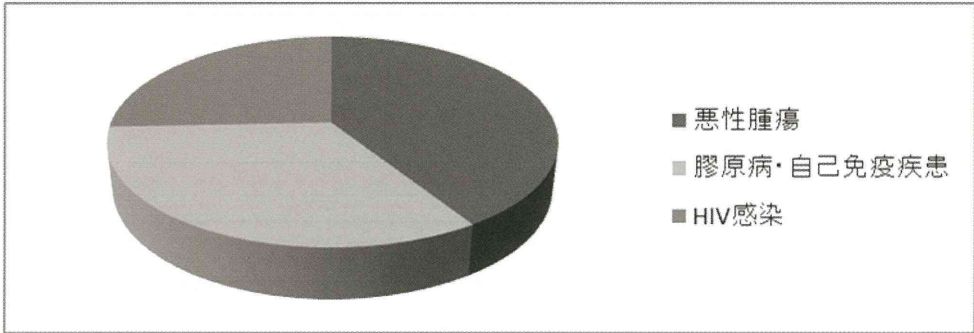


図3. 基礎疾患

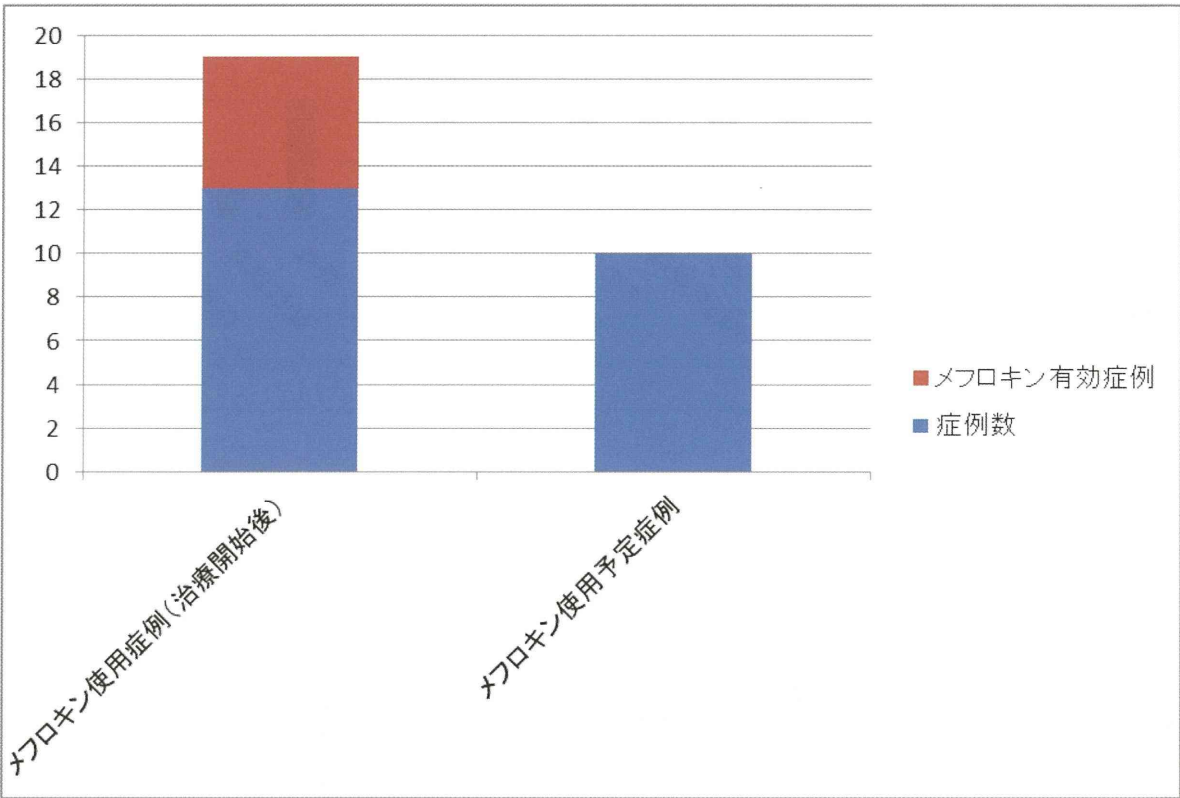


図4. メフロキン治療PML症例

進行性多巣性白質脳症：脳生検における正確な病理診断を目指して

研究分担者：宍戸-原 由紀子 杏林大学医学部病理学教室

研究要旨 進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) は、免疫能が低下した宿主において、潜伏・持続感染していたJCウイルスが再活性化することにより起きる脱髄脳症である。近年、脱髄脳症発症の背景にある免疫不全の原因は多様で、臨床経過の長期化も伴い、病理組織学的所見にも多様性が見られるようになった。病理組織学的に、腫大した乏突起膠細胞の核内でJCウイルスの溶解感染が証明されれば、診断は確定する。しかし、ウイルス増殖が低下またはウイルスが排除 (clearance) されて典型的な見られない場合や、少数例だが炎症細胞浸潤を伴う場合などがある。JCウイルス感染細胞の特徴や、随伴する炎症所見などの特徴を明らかにして、正確な病理診断のための診断基準を樹立する必要性があると考えられた。

A. 研究目的

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。脳脊髄液 PCR による JC ウイルス DNA ゲノムの検出は診断的価値が高いが、ウイルスの増殖低下や排除 (clearance) が起きた場合、しばしば陰転化する。そこで診断確定の為に脳生検が行われる。近年、臨床経過の長期化に伴い、進行性多巣性白質脳症の病理像には多様性が見られるようになった。病理組織学的な診断においては、典型的な核内ウイルス封入体を有するグリア細胞の検出に加え、その初期像や終末像などを把握しておくことが必要である。本研究は、脳生検の病理診断に有用な病理組織学的な所見を検討することを目的に行った。

B. 研究方法

平成 23 年度：JC ウイルス感染細胞の特徴を電子顕微鏡と超解像顕微鏡で解析した。

平成 24 年度：JC ウイルス感染細胞の特徴を細胞周期関連蛋白の発現と PML-NBs の形態変化から解析した。

平成 25 年度：炎症を伴った進行性多巣性白質脳症について、病理組織学的な特徴を解析した。

（倫理面への配慮）

個人情報や遺伝子情報は使用しない。ヒト組織は敬意をもって扱う。

C. 研究結果

進行性多巣性白質脳症の病理組織学的な診断の手引きとして、本研究で得られた成果は、主に次の2点にまとめられる。

① **JCウイルス感染細胞の特徴**：JCウイルス感染細胞には、従来から知られている核全体を占める封入体 (full inclusion) と、JCウイルス複製の足場を提供するPML-NBsに子ウイルスが集積したドット状の封入体 (dot-shaped inclusion) が認められる。ドット状の封入体は、近年我々が発見した新しい病理所見で、本研究班の重要な研究成果の一つである。ドット状の封入体は、JCウイルス感染初期の細胞に認められ、やがて full inclusion へと移行する。Dot から full inclusion への移行は、S から G2 への細胞周期への変化とも関係していることが明らかになった。

脳生検検体の病理診断では、グリア細胞の腫大核がJCウイルスカプシド蛋白陽性の他、MIB-1、PCNA、cyclin A、p53が陽性となる。Olig2は陰転化することが明らかになった

② **炎症所見の評価**：進行性多巣性白質脳症の約10%に炎症反応を伴うことが知られている。随伴する炎症所見が(1)JCウイルスに対する制御された免疫応答 (PML with controlled anti-viral inflammation) であるのか、或いは近年話題になっている(2)免疫再構築症候群 (IRIS) などの制御を逸脱した過剰な免疫反応であるのか、病理

組織学的な診断基準は確立されていない。しかし、東京医科歯科大学で経験された炎症を伴った進行性多巣性白質脳症の1例と、文献的に検索された報告例の病理組織像と臨床像から、①JCウイルス陽性細胞の数、②JCウイルス陽性細胞とCD8陽性Tリンパ球の分布、③CD4/CD8陽性Tリンパ球のバランスが、両者の鑑別に重要であると考えられた(詳細は平成25年度の研究報告書を参考)。今後、臨床像と病理像を照会して、脳生検の病理組織学的な診断基準を作成していく必要があると考えられた。

D. E. 考察と結論

進行性多巣性白質脳症では、しばしば脳生検が施行される。正確な病理診断には、典型的なウイルス封入体を有するグリア細胞の細胞像に加え、その初期像や終末像を理解する必要がある。また、約10%程度の症例に炎症所見を伴うことがあり、臨床の治療指針を大きく左右することからも炎症の評価は極めて重要である。今後、臨床像と病理像を照らし合わせて、正確な病理診断指針を樹立していく必要性がある。

[参考文献]

- 1) 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・編 進行性多巣性白質脳症(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: PML) 診療ガイドライン2013.
- 2) 水澤英洋, 岸田修二, 西條政幸, 雪竹基弘, 宍戸-原由紀子, 澤洋文, 長嶋和郎, 奴久妻聡一, 山田正仁. 進行性多巣性白質脳症. *臨床神経* 51:1051-1057, 2011.

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shishido-Hara Y, Ichinose Y, Uchihara T. JC virus intranuclear inclusions associated with PML nuclear bodies: analysis by electron microscopy and structured illumination microscopy. *Am J Pathol* 180:1095-1106, 2012.
- 2) Shishido-Hara Y. Progressive multifocal leukoencephalopathy. In: Aminoff MJ, Daroff RB Eds. *Encyclopedia of Neurological Sciences*, 2nd

Edition, ELSEVIER, Oxford, in press.

3) 宍戸-原 由紀子.

New York Academy of Science; Progressive multifocal leukoencephalopathy に参加して. *病理と臨床* 32:209, 2014.

2. 学会発表

- 1) Hineno A, Tabata K, Miki J, Shiozawa S, Shishido-Hara Y, Ikeda S, Oyanagi K. An autopsy case report of smoldering progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in the arteriopathic leukoencephalopathy. The Second Congress of Asian Society of Neuropathology, Beijing, November 5-6, 2011.
- 2) Shishido-Hara Y, Uchihara T, Yazawa T, Kamma H. JC virus intranuclear inclusions associated with promyelocytic leukemia nuclear bodies. The New York Academy of Science, New York, June 19-20, 2013.
- 3) 宍戸-原由紀子, 内原俊記. 進行性多巣性白質脳症(PML)のドット状核. ウイルス封入体; JC ウイルスは PML ボディを標的に感染する. 第52回日本神経病理学会, 京都, 6.2-4, 2011.
- 4) 木下通亨, 永松清志郎, 宍戸-原由紀子, 池田修一, 小柳清光. 白質に強い組織崩壊を呈し、皮質にも病変が及んだ進行性多巣性白質脳症の1例. 第37回上信越神経病理談話会, 松本, 10.8, 2011.
- 5) Shishido-Hara Y. JC polyomavirus capsid assembly at the promyelocytic leukemia nuclear body. International union of microbiological societies (IUMS) 2011 congress 第59回日本ウイルス学会学術集会, 札幌, 9.15, 2011.
- 6) 宍戸-原由紀子, 市野瀬志津子, 矢澤卓也, 菅間 博, 内原俊記. 進行性多巣性白質脳症のJC ウイルス封入体: 免疫電子顕微鏡法と超解像顕微鏡法による解析. 第101回日本病理学会総会 東京, 4.26-28, 2012.
- 7) 宍戸-原由紀子, 市野瀬志津子, 矢澤卓也, 菅間 博, 内原俊記. 進行性多巣性白質脳症の核内ウイルス封入体: PML-NBsでのウイルス複製と agnogene の機能. 第53回日本神経病理学会総会学術研究会, 新潟, 6.28-30, 2012.
- 8) 宍戸-原由紀子. 進行性多巣性白質脳症の核内ウイルス封入体 -JC ウイルス感染の標的

PML-NBs の病理学的な意義-. 第 58 回日本病理学会秋期特別総会, 名古屋, 11.23, 2012.

9) 山岸夢希, 山口夏希, 藤田雄吾, 藤井 肇, 宍戸-原由紀子, 井野辺恵, 小林啓一, 土屋一洋, 永根基雄, 塩川芳昭, 藤岡保範, 菅間 博. 大脳膠腫症を伴う悪性神経膠腫から発生した多発性膠肉腫の一剖検例. 第 101 回日本病理学会総会, 東京, 4.26-28, 2012.

10) 宍戸-原由紀子, 内原俊記. 進行性多巣性白質脳症: グリア細胞の腫大核における細胞周期関連蛋白の発現と PML-NBs の形態変化. 第 54 回日本神経病理学会, 東京, 4.24-26, 2013.

11) 宍戸-原由紀子. 基礎と臨床の架け橋の病理学を目指して. 第 102 回日本病理学会総会, 札幌, 6.26-28, 2013.

12) 頼元雅慧, 此田奈央, 宍戸-原由紀子, 永根基雄, 矢澤卓也, 菅間 博. JC ウイルスはヒト脳腫瘍を発生させるのか? 脳腫瘍組織におけるウイルス再活性化の可能性. 第 102 回日本病理学会総会, 札幌, 6.26-28, 2013.

G. 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

JC ウイルスタンパク質とメチル化 CpG 結合タンパク質 MeCP2 の相関 および乏突起膠腫細胞株における JC ウイルス感染許容細胞の検索

研究分担者：長嶋和郎	北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学分野 札幌東徳州会病院・病理部
研究協力者：加藤容崇	北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学分野
研究協力者：高橋健太	北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学分野 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
研究協力者：大場靖子	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
研究協力者：王 磊	北海道大学大学院医学研究科探索病理学分野
研究協力者：木村太一	北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学分野
研究分担者：澤 洋文	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
研究協力者：田中伸哉	北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学分野 北海道大学大学院医学研究科探索病理学分野

研究要旨 進行性多巣性白質脳症(PML)は、JC ウイルス(JCV)により惹起される致死的疾患であるが、効果的な治療法は未だ確立されていない。Methyl CpG binding protein 2 (MeCP2)は DNA プロモーター領域の転写を制御する分子である。PML 脳では、JCV T 抗原(T antigen, TAg)が発現している乏突起膠細胞において、MeCP2 発現細胞が多数認められることが免疫染色にて判明し、MeCP2 の発現が JCV の感染に関与する可能性が考えられた。本研究では *in vitro* の系で JCV TAg による MeCP2 のプロモーター活性を詳細に検討すると共に、JCV TAg による MeCP2 発現の影響を検討した。JCV TAg により 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ず、プロモーター活性と mRNA およびタンパク質発現に乖離が認められた。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。

また、JCV 感染許容細胞は human fetal glial cell や IMR32 細胞株(neuroblastoma)にて報告されているが、oligodendroglia 系細胞において JCV 増幅を伴う維持型持続感染は未だ報告されていない。本研究では oligodendroglioma の細胞株および astrocytoma 系の細胞株を用いて JCV 感染実験を行った。Oligodendroglioma の細胞株である U87 細胞株にのみ持続感染が認められたが、陽性細胞数が少数であり感染を維持することは出来なかった。感染細胞数を増加させるため感染条件を検討中である。

A. 研究目的

JCV は PML の原因ウイルスであるが、ヒト脳への親和性や脳での増殖機構に未だ不明な点が多い。我々は、JCV 感染細胞では DNA の CpG 結合タンパク質である MeCP2 が発現していることを明らかにした¹⁾。今回、この発現機序を解明するため JCV TAg と MeCP2 の発現の相関について、分子生物学的手法を用いて検討した。

B. 研究方法

- (1) JCV TAg による MeCP2 プロモーター活性への影響について検討した。まずヒト胎児腎細胞株(293T 細胞)より、MeCP2 プロモーター領域を PCR 法にてクローニングし、luciferase をマーカーとして転写活性を測定することを目的に、pGL3-basic プラスミドにサブクローニングした(pGL3-MeCP2-promoter)²⁾。続いてプロモーター領域を 5'末端側より段階的に切断した

ベクターおよび 3'末端側より切断したベクターも作製した。JCV 感受性のあるヒト神経芽細胞腫細胞株 (IMR-32) に JCV TAg 発現ベクター³⁾と作製した pGL3-MeCP2-promoter ベクターをトランスフェクションし、luciferase 活性を測定した。

- (2) JCV TAg が MeCP2 の mRNA 発現に与える影響について、7 種のヒト神経系および 6 種のヒト非神経系細胞株を使用し、JCV TAg 発現ベクターをトランスフェクションし、リアルタイム RT-PCR 法にて MeCP2 mRNA の発現を検討した。
- (3) JCV TAg が MeCP2 タンパク質の発現に与える影響について、9 種のヒト神経系および 6 種のヒト非神経系細胞株を使用し、JCV TAg 発現ベクターをトランスフェクションし、免疫ブロット法にて MeCP2 タンパク質の発現を検討した。
- (4) MeCP2 タンパク質の過剰発現が、JCV 早期および後期遺伝子転写調節領域の活性に与える影響について検討した。IMR-32 細胞に、JCV 早期あるいは後期遺伝子転写調節領域を組み込んだ pGL3-basic ベクターである pGL3-Mad1-Early/Late⁴⁾、および MeCP2⁵⁾、JCV TAg それぞれの発現ベクターをトランスフェクションし、luciferase 活性を測定した。MeCP2 の対照として、DNA 結合能を欠く変異型 MeCP2 である MeCP2-R111G を発現するベクターを使用した⁶⁾。
- (5) MeCP2 タンパク質の過剰発現が、JCV タンパク質の発現に与える影響について、IMR-32 細胞に JCV ゲノムと MeCP2 野生型および R111G 変異型発現ベクターをトランスフェクションし、免疫ブロット法にて JCV タンパク質の発現を検討した。
- (6) U87 と A172 は 1p19q の deletion が報告されており oligodendroglioma の細胞株と考えられる。一方、KMG4、U251 は astrocytoma の細胞株と考えられ、これら 4 種類の細胞株を用いて JC virus 感染実験を行った 400 HAU/ml にて JCI 由来の JC virus を inoculate し、4 日、7 日、14 日、21 日、28 日後に抗 VP1 抗体を用いた細胞免疫染色を行い感染を評価した。

(倫理面への配慮)

本実験で使用している JCV は P2 対応のウイルスであり、本研究は北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学分野および北海道大学人獣共通感染症リサーチセンターの P2 指定実験室にて安全性に留意して行われた。また本研究では臨床検体を使用しておらず、動物実験も実施していない。

C. 研究結果

本研究において以下の新知見が得られた。

- (1) IMR-32 細胞において、MeCP2 プロモーター活性は、JCV TAg 発現により著明に亢進する。JCV TAg による MeCP2 プロモーター活性の亢進には、MeCP2 exon 1 開始塩基より 307-257 塩基上流と、178 塩基上流から exon1 開始 9 塩基までの配列が重要である(図 1)。
- (2) ヒト神経系 7 種および非神経系 6 種の細胞株において、JCV TAg は MeCP2 mRNA の発現に影響を与えない(図 2A、2B)。
- (3) ヒト神経系 9 種および非神経系 6 種の細胞株において、JCV TAg は MeCP2 タンパク質の発現に影響を与えない(図 3)。
- (4) JCV TAg 共発現下において、MeCP2 タンパク質の過剰発現により、JCV 早期および後期遺伝子転写調節領域の活性は亢進しない(図 4)。
- (5) MeCP2 タンパク質の過剰発現は、JCV タンパク質 (TAg、Vp1、agnoprotein) の発現に影響を与えない(図 5)。
- (6) U87 細胞株に維持型持続感染が認められた。A172、KMG4、U251 細胞株には感染が認められなかった(図 6、7)。

D. 考察

PML 脳では JCV TAg 発現細胞で MeCP2 陽性細胞を多数認めるが、*in vitro* の系においては JCV TAg により 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ず、プロモーター活性と mRNA およびタンパク質発現に乖離が認められた。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。また今回の

実験系でクローニングした MeCP2 のプロモーター領域外の塩基配列が JCV TAg によるプロモーター活性に影響する可能性や、マイクロ RNA が mRNA の分解に関与する可能性も否定できない。

また、U87 細胞株に維持型持続感染が成立したことは、新たな JC virus 感染における許容細胞の可能性があり、oligodendroglia の JV virus 感染における特異的因子を検索する上で重要な知見である。Oligodendroglioma 細胞株でも A172 細胞株で感染が認められなかったことから、同じ Oligodendroglia であっても JCV 増殖における特異的核内因子の存在が異なる可能性があり、特異的因子同定につながる重要な所見である。

E. 結論

PML 脳では JCV TAg 発現細胞で MeCP2 陽性細胞を多数認めるが、*in vitro* の系においては JCV TAg による、MeCP2 プロモーター活性と mRNA およびタンパク質発現への影響に乖離が認められた。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。また、JCV 新規感染許容細胞の検索では U87 細胞株にて維持型持続感染が認められた。

[参考文献]

- 1) Shirai S, Takahashi K, Kohsaka S, Tsukamoto T, Isogai H, Kudo S, Sawa H, Nagashima K, Tanaka S. High expression of MeCP2 in JC virus-infected cells of progressive multifocal leukoencephalopathy brains. *Neuropathology* 31:38-41, 2011.
- 2) Liu J, Francke U. Identification of cis-regulatory elements for MeCP2 expression. *Hum Mol Genet* 15:1769-1782, 2006.
- 3) Sunden Y, Suzuki T, Orba Y, Umemura T, Asamoto M, Nagashima K, Tanaka S, Sawa H. Characterization and application of polyclonal antibodies that specifically recognize JC virus large T antigen. *Acta Neuropathol* 111:379-387, 2006.
- 4) Orba Y, Sunden Y, Suzuki T, Nagashima K, Kimura T, Tanaka S, Sawa H. Pharmacological cdk inhibitor R-Roscovitine suppresses JC virus proliferation. *Virology* 370:173-183, 2008.
- 5) Kudo S, Nomura Y, Segawa M, Fujita N, Nakao M, Dragich J, Schanen C, Tamura M. Functional analyses of MeCP2 mutations associated with Rett syndrome using transient expression systems. *Brain Dev Suppl* 1:S165-173, 2001.
- 6) Kudo S, Nomura Y, Segawa M, Fujita N, Nakao M, Schanen C, Tamura M. Heterogeneity in residual function of MeCP2 carrying missense mutations in the methyl CpG binding domain. *J Med Genet* 40:487-493, 2003.
- 7) Law ME, Templeton KL, Kitange G, Smith J, Misra A, Feuerstein BG, Jenkins RB. Molecular cytogenetic analysis of chromosomes 1 and 19 in glioma cell lines. *Cancer genet cytogenet* 160:1-14, 2005.
- 8) Sunden Y, Semba S, Suzuki T, Okada Y, Orba Y, Nagashima K, Umemura T, Sawa H. DDX1 promotes proliferation of the JC virus through transactivation of its promoter. *Microbiol immunol* 51:339-347, 2007.

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takahashi K, Orba Y, Kimura T, Wang L, Kohsaka S, Tsuda M, Tanino M, Nishihara H, Nagashima K, Sawa H, Tanaka S. Relationship between methyl CpG binding protein 2 and JC viral proteins. *Jpn J Infect Dis* 66:126-32, 2013.

2. 学会発表

- 1) 高橋健太, 王 磊, 高阪真路, 木村太一, 白井紗矢, 工藤伸一, 奴久妻聡一, 谷野美智枝, 西原広史, 澤 洋文, 長嶋和朗, 田中伸哉. JC ウイルスとメチル化遺伝子結合蛋白 MeCP2 との相関に関する検討. 第 52 回日本神経病理学会, 京都, 6.2-4, 2011.
- 2) 高橋健太, 木村太一, 王 磊, 高阪真路, 工藤伸一, 奴久妻聡一, 谷野美智枝, 西原広史, 澤 洋文, 長嶋和朗, 田中伸哉. メチル化遺伝子結合蛋白 MeCP2 の JC ウイルス関連蛋白による転写制御の解析. 第 53 回日本神経病理学会, 新潟, 6.28-30, 2012.
- 3) 高橋健太, 大場靖子, 木村太一, 王 磊,

高阪真路, 津田真寿美, 谷野美智枝, 西原広史, 長嶋和朗, 澤 洋文, 田中伸哉. メチル化 CpG 結合タンパク質 MeCP2 と JC ウイルスタンパク質の相関についての検討. 第 54 回日本神経病理学会, 東京, 4.24-26, 2013.

G. 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 : JC ウイルス agno を対象とした PML の治療

出願人 : 独立行政法人科学技術振興機構

発明者 : 長嶋和郎, 澤 洋文, 岡田由紀

出願番号(出願日) : 特願 2001-356836 (2001/11/22)

公開番号(公開日) : 特開 2003-160510 (2003/6/3)

特許番号(登録日) : 特許 4840792 号 (2011/10/14)

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

図1: JCV TAGによりMeCP2のプロモーター活性は亢進する

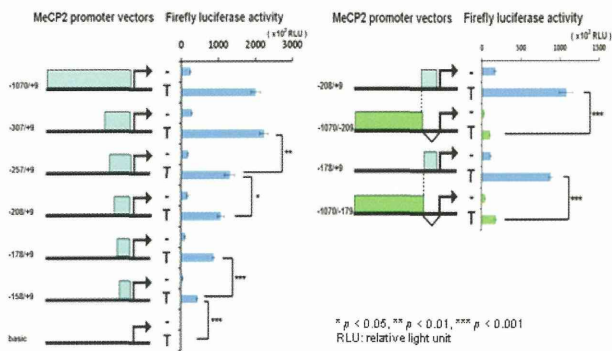


図3: JCV TAGはMeCP2タンパク質の発現に影響を与えない

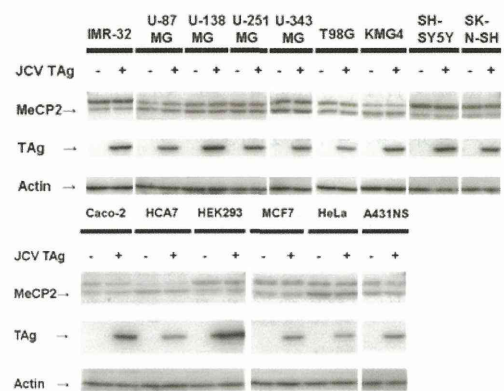


図2A: 各種ヒト細胞株においてJCV TAGはMeCP2AmRNAの発現に影響を与えない

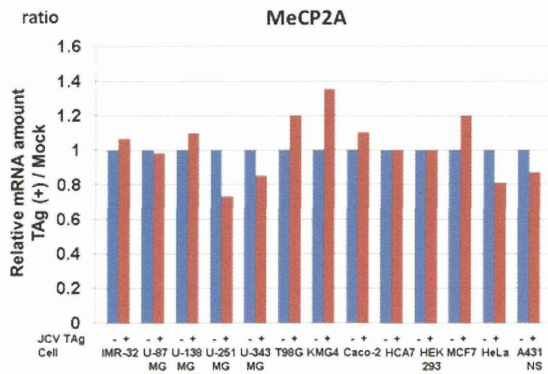


図4: JCV TAG共発現下において, MeCP2過剰発現によりJCV遺伝子転写調節領域の活性は亢進しない

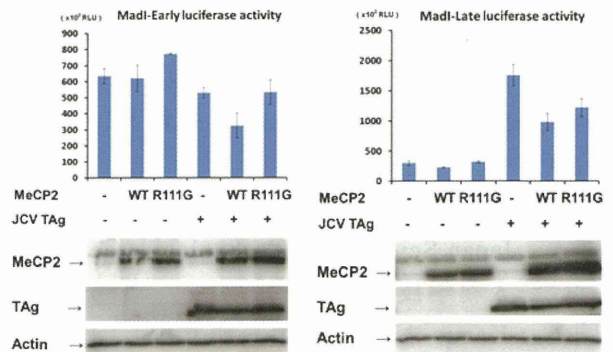


図2B: 各種ヒト細胞株においてJCV TAGはMeCP2B mRNAの発現に影響を与えない

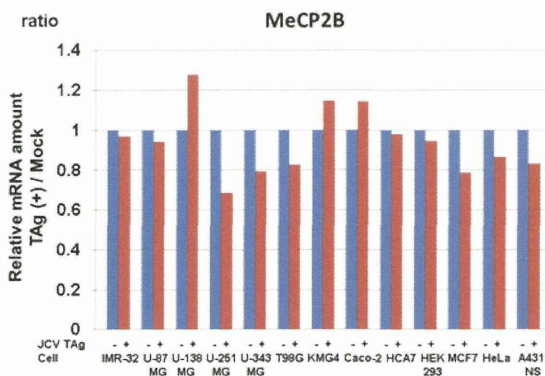


図5: MeCP2タンパク質の過剰発現はJCVタンパク質の発現に影響を与えない

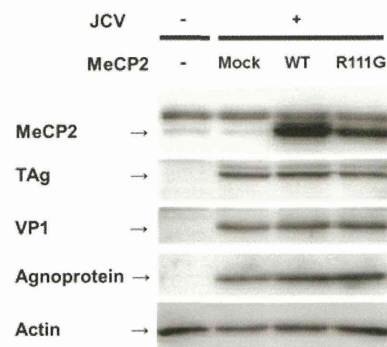


図6: 抗VP1抗体における蛍光免疫染色

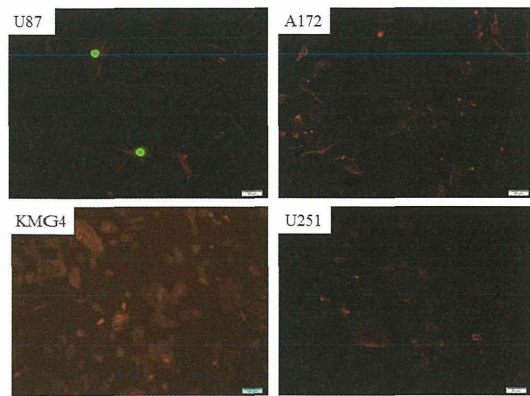
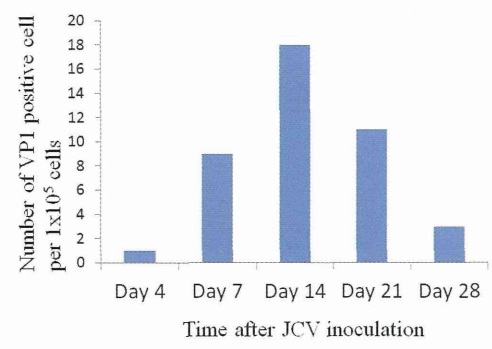


図7: U87細胞株における感染細胞数



進行性多巣性白質脳症（PML）診療、1年間の進歩 （平成 23-25 年度総合報告）

研究分担者：雪竹基弘 佐賀大学医学部附属病院神経内科

研究要旨 平成 23-25 年度の PML の診断・治療に関する論文を中心に検索を行い PML 診療に関する最新の知見を収集した。多発性硬化症患者における Natalizumab による PML はその特徴・治療指針、発症予見のデータなど対応が進んできている。

メフロキンに関して、HIV-PML に対する海外データは有効性を示さなかったが、本邦に多い非 HIV-PML に対する効果に関してはいまだ定まっていない。

「進行性多巣性白質脳症 (Progressive multifocal leukoencephalopathy :PML) 診療ガイドライン 2013」を作成に関して、作成代表者として参加した。

A. 研究目的

進行性多巣性白質脳症：Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) は稀な疾患だが、HIV 感染者の増加や免疫抑制剤などの汎用など日常診療においても留意すべき疾患となってきた。特に生物学的製剤との関連は多発性硬化症 (MS) 治療における副作用として関心が急速に高まっている。治療においてはマラリアの予防および治療に用いられるメフロキン (Mefloquine) に抗 JC ウイルス作用があることが In vitro の JC ウイルス感染の実験系において 2009 年に発表され、メフロキン使用例の報告が近年増加しているが、画期的な治療法は確立していない。

本研究では、PML の現在の診断・治療を把握し、より効率の良い治療法の検討/新規治療法への可能性を模索するため、毎年度 PML の診療に関する論文をレビューしている。平成 23-25 年度においては、これらの知見を参考に「進行性多巣性白質脳症 (Progressive multifocal leukoencephalopathy :PML) 診療ガイドライン 2013」を発行した。

B. 研究方法

主に PubMed を利用して、各年度に報告された PML の診断および治療に関する論文等を検索した。

（倫理面への配慮）

文献検索とそのレビューが主体であり、引用論文はすべて執筆者、雑誌名などを提示しており倫理面の問題はないと考える。

C. 研究結果

平成 23 年度

1. 生物学的製剤に関連した PML

MS における 2011 年段階での Natalizumab 使用の指針では Natalizumab による PML の特徴、患者選択、治療中のモニタリングおよび発症時の治療などが示された¹⁾。2011 年 3 月末までに約 83,300 人の MS 患者に Natalizumab は投与。このうち 2011 年 6 月 1 日までに 133 名の PML が確認されておりそのリスクは 1.51/1000Pt. (95% CI: 1.27-1.79)。そのうち 24 名が死亡しており、死亡率は 18%。PML 発症リスクとしては Natalizumab の投与前に免疫抑制剤投与があるもの、血清抗 JCV 抗体陽性のものなどが示された (図 1)。

2. 治療関連

MS 患者における Natalizumab 関連 PML とメフロキンに関しては PML 28 例の検討があり、血漿交換に加え、メフロキンを併用したものが 14 例、そのうち 4 例が死亡であった²⁾。新規治療として、CMX001 の報告では通常の cidofovir と比し、in vitro での有効性・安

全性がより増していることが示された³⁾。JCV 特異的細胞障害性 T 細胞による治療の報告(非 HIV-PML、生物学的製剤使用あり)ではその効果が示された⁴⁾(図 2)。

3. 症例提示

平成 23 年度の班会議では「PML 診療、1 年間の進歩」の報告とは別に、「肝移植後に発症した進行性多巣性白質脳症の 1 例」の症例報告を行った(発表者: 本田省二先生、熊本大学神経内科)を報告した。

平成 24 年度

1. 生物学的製剤に関連した PML

MS における Natalizumab 使用に関しては Clinical study (AFFIRM、SENTINEL および GLANCE 等)と市販後のデータなどから Natalizumab 投与の MS 患者における PML の特徴が 2011 年発表よりさらに多数例での検討がなされた⁵⁾。2012 年 2 月末までの Natalizumab 投与を投与された MS 患者 99、571 症例のうち、PML は 212 名発症しており、その頻度は 2.1/1000 人とされている。そのうち 46 名が死亡しており、死亡率は 22%であった。PML 発症のリスクは 2 年以上の Natalizumab 投与のほか、Natalizumab 投与前の免疫抑制剤投与と抗 JC ウイルス 抗体陽性が PML 発症リスクを増す要素と 考えられた(図 3)。新規の monoclonal antibody-associated PML として、Brentuximab による PML の症例報告が 2 例あった^{6, 7)}。これらを含め、現在 PML 発症の報告がある生物学的製剤は表に示す種類となっている。

2. これらの知見を参考に、「進行性多巣性白質脳症 (Progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) 診療ガイドライン 2013」を PML 分科会の先生方等と作成した(作成代表者)。また、診断基準も更新した(図 4)。

平成 25 年度

1. 生物学的製剤に関連した PML

MS における Natalizumab-Associated PML では前述のリスクファクターのほか、PML 発症時に抗 JCV 抗体価が Natalizumab 投与前

に比べ上昇していたり、PML 発症前から抗体上昇がみられることが報告された(図 5)⁸⁾。これらは、経過において抗体価の上昇が PML 発症を予見する因子である可能性を示唆する。

また、Natalizumab-Associated PML の頭部 MRI は通常の PML とは異なる所見を呈する場面があることが報告された。

画像特徴としては

- 3 cm 以上: 15/18 (83%)
- 皮質下病変: 18/18 (100%)
- T2/FLAIR 高信号: 18/18 (100%)
- T1 低信号: 17/18 (94%)
- DWI 高信号: 15/15 (100%)
- 病変の辺縁は灰白質方向に鋭く、白質方向では不鮮明: 18/18 (100%)
- Gd 増強効果: 7/17 (41%)

があげられているが、皮質下病変と Gd 増強効果(通常の PML では 10-15%程度)が強調されている⁹⁾。

2. 治療関連

海外の HIV-PML 29 例によるメフロキンの評価では、髄液 JCV DNA コピー数はメフロキン投与で変化がなく、臨床スコアも両群で差異を認めなかったため、有効ではないとの判断となっている。ただし、メフロキン非投与群は 16 週において経過観察可能な症例がなくなっている¹⁰⁾。その他、メフロキン投与の症例報告は今年も散見されており、本邦に多い非 HIV-PML に関する評価が待たれる。

3. 診断基準の比較

2013 年、American Academy of Neurology (AAN)においても診断基準が提唱された。AAN の PML 診断基準⁴⁾は本邦と異なり、「病理、免疫染色または電顕および髄液 JCV DNA での診断基準」と「臨床、画像および髄液 JCV DNA での診断基準」が提唱されている。病理所見では以下を trias としている。

1. demyelination
2. bizarre astrocytes
3. enlarged oligodendroglial nuclei

どちらの診断基準も髄液 JCV DNA を重視した形になっている。なお後者は病理所見がなくても definite と診断できる(図 6)。

その他の活動（平成 23-25 年度）

1. プリオン病サーベイランス（佐賀県担当）。
2. 佐賀県に多いプリオン病
（Gerstmann-Sträussler-Scheinker 症候群：
GSS）の医療従事者への難病講演会など
を利用した情報発信。
3. 難病情報センターのホームページにて
PML の情報発信と適宜内容更新。

D. 考察

Natalizumab による PML はその特徴・治療指針、発症予見のデータなど対応が進んできている。2014 年に本邦にも導入予定の薬剤であり、PML 対策の観点からこれらの知見が生かされることを望む。

新規治療薬に関して、メフロキンの評価は海外の HIV-PML を中心とした治験ではウイルス量の低下は認められなかったが、非 HIV-PML への効果など検討課題がある。非 HIV-PML は本邦に多く、また、原疾患次第では予後不良のことも多く、非 HIV-PML に関するメフロキンの効果に関するデータの集積が望まれる。

AAN の PML 診断基準と本邦の「進行性多巣性白質脳症 (PML) の診断基準 2013」を比較すると、AAN のものは病理所見がなくても definite と診断できる点が特徴であるが基本的には本邦のものと同様である

平成 23-25 年度は、PML 分科会の先生方を中心にして「進行性多巣性白質脳症 (Progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) 診療ガイドライン 2013」を作成したことは研究班の活動として意義深いことと考える。雪竹自身も作成代表者として作業に参加できた。また、ガイドライン改正に合わせ、診断基準も更新し、内容の刷新ができたと考える。

E. 結論

- 1) 「進行性多巣性白質脳症 (Progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) 診療ガイドライン 2013」を作成に関して、作成代表者として参加した。
- 2) MS 患者における Natalizumab による PML はその特徴・治療指針、発症予見のデータなど対応が進んできている。
- 3) メフロキンに関して、HIV-PML に対する

海外データは有効性を示さなかったが、本邦に多い非 HIV-PML に対する効果に関してははまだ定まっていないと考える。

[参考文献]

- 1) Kappos L, Bates D, Edan G, Eraksoy M, et al. Natalizumab treatment for multiplesclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol* 10:745-758, 2011.
- 2) Clifford DB, De Luca A, Simpson DM, et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol* 9:438-446, 2010.
- 3) Gosert R, Rinaldo CH, Wernli M, et al. CMX001 (1-O-hexadecyloxypropyl-cidofovir) inhibits polyomavirus JC replication in human brain progenitor-derived astrocytes. *Antimicrob Agents Chemother* 55:2129-2136, 2011.
- 4) Balduzzi A, Lucchini G, Hirsch HH, et al. Polyomavirus JC-targeted T-cell therapy for progressive multiple leukoencephalopathy in a hematopoietic cell transplantation recipient. *Bone Marrow Transplant* 46:987-992, 2011.
- 5) Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 366:1870-1880, 2012.
- 6) Wagner-Johnston ND, Bartlett NL, Cashen A, Berger JR. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with Hodgkin lymphoma treated with brentuximab vedotin. *Leuk Lymphoma* 53:2283-2286, 2012.
- 7) Jalan P, Mahajan A, Pandav V, Bekker S, Koirala J. Brentuximab associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clini neurol neurosurg* 114:1335-1337, 2012.
- 8) Warnke C, Ramanujam R, Plavina T, et al. Changes to anti-JCV antibody levels in a Swedish national MS cohort. *J neurol neurosurg psychiatry* 84:1199-1205, 2013.
- 9) Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, et al. Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann neurol* 72:779-787, 2012.

10) Clifford DB, Nath A, Cinque P, et al. A study of mefloquine treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy: results and exploration of predictors of PML outcomes. *J neurovirol* 9:351-358, 2013.

11) Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN neuroinfectious disease section. *Neurology* 80:1430-1438, 2013.

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 森本 彩, 上野弘貴, 藤井裕樹, 中村 毅, 中道一生, 西條政幸, 雪竹基弘, 松本昌泰. 診断に磁化率強調画像が有用で、メフロキン投与にて改善をみとめなかった悪性リンパ腫合併進行性多巣性白質脳症の 1 例. *臨床神経* 53:843-847, 2013.

2) 田口 明, 雪竹基弘. プリオン病(クロイツフェルト・ヤコブ病)の 2 例. *Neuro Imaging Conference* 17:72-74, 2013.

3) 雪竹基弘. 抗ウイルス薬. 水澤英洋, 鈴木則宏, 梶 龍兒, 吉良潤一, 神田 隆, 斎藤延人・編 今日の神経疾患治療指針 第 2 版, 医学書院, 東京, pp174-177, 2013.

2. 学会発表

1) 水澤英洋, 岸田修二, 西條政幸, 雪竹基弘, 宍戸-原由紀子, 澤 洋文, 長嶋和郎, 奴久妻聡一, 山田正仁. 進行性多巣性白質脳症 (Progressive multifocal leukoencephalopathy: PML). 第 52 回日本神経学会学術大会, 名古屋, 5.18-20, 2011.

2) 田中 淳, 小杉雅史, 薬師寺祐介, 雪竹基弘, 原 英夫, 中道一生, 西條政幸. HAART 療法及び mefloquine 投与が有効であった後天性免疫不全症候群 (AIDS) 患者における進行性多巣性白質脳症 (HIV-PML) の一例. 第 17 回日本神経感染症学会総会, 京都, 10.19-20, 2012.

3) 小川始至夏, 江里口誠, 岡 孝之ら (7 名中 6 番目). 非瘰癧性てんかん重積で発症し QUIC 法が陽性であり孤発性 Creutzfeldt-Jakob disease(sCJD)が疑われた一例. 第 18 回日本神経感染症学会総会学術集会, 宮崎, 10.11-12, 2013.

G. 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

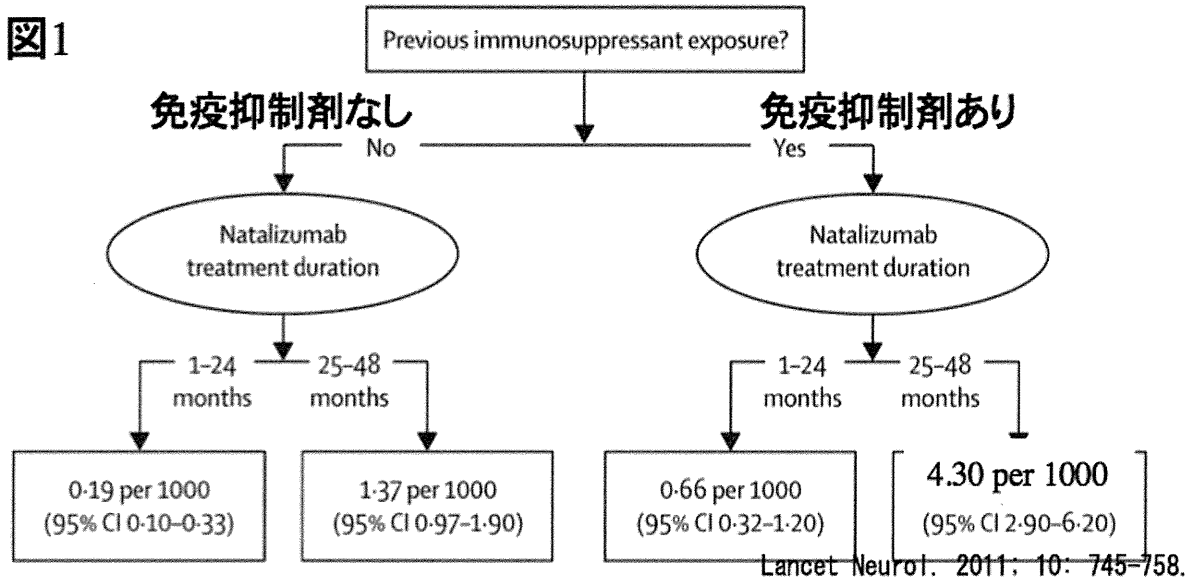


図2
臨床経過

