

## 異常型プリオンタンパク試験管内増幅法（RT-QUIC 法）とバイオマーカーを用いた ヒトプリオン病の髄液診断法の確立（前向き研究に向けて）

研究分担者：佐藤 克也 長崎大学・医歯薬学総合研究科・感染分子解析学

研究協力者：西田 教行 長崎大学・医歯薬学総合研究科・感染分子解析学

研究協力者：新 竜一郎 長崎大学・医歯薬学総合研究科・感染分子解析学

### 研究要旨

我々はプリオン病サーベイランスにおけるヒト孤発性プリオン病患者の確実例について、髄液中のバイオマーカー(14-3-3 蛋白と総タウ蛋白)の検討と異常プリオン蛋白試験管内増幅法 (RT-QUIC 法) の解析を行った。14-3-3 蛋白、総タウ蛋白、RT-QUIC 法の感度はそれぞれ 88.9%、85.3%、78.9%であった。1年後に前向き研究を開始するための予備実験として、平成 23 年 10 月から平成 24 年 9 月までに髄液検査の申し込みは 412 症例であったが、実際に測定した 368 症例について検討を行った。368 症例中 123 症例がプリオン病であった。123 症例における 14-3-3 蛋白、総タウ蛋白、RT-QUIC 法の感度は、それぞれ 82.2%、86.8%、72.5%であった。

### A. 研究目的

平成 23 年我々は、ヒト孤発性プリオン病における、髄液中の異常プリオン蛋白試験管内増幅法 (RT-QUIC 法) の解析結果を報告した。今回我々はさらに、プリオン病サーベイランスにおけるヒト孤発性プリオン病患者の確実例を 109 症例までふやし、髄液中のバイオマーカーの検討と異常プリオン蛋白試験管内増幅法 (RT-QUIC 法) の解析を本研究の目的とした。さらに 1 年後に前向き研究を開始するための予備実験として、髄液検査に対する 368 症例について解析を行ったので、ここに報告する。

### B. 研究方法

平成 23 年 10 月から平成 24 年 9 月までに髄液検査の申し込みは 412 症例であったが、実際に測定した 368 症例について検討を行っ

た。368 症例中 123 症例が、プリオン病であった。髄液中のバイオマーカー(14-3-3 蛋白と総タウ蛋白)の検討と異常プリオン蛋白試験管内増幅法 (RT-QUIC 法) の解析を行った。

### (倫理面への配慮)

研究環境・生命倫理・安全対策に関わる全般を所掌する部門があり、人に関わる研究・動物実験を伴う研究・遺伝子組換え実験を伴う研究のすべてが、機関長への申請の手続きを必要とする。機関長から付託された全学的メンバーで構成される各種実験審査委員会(倫理審査委員会、動物実験委員会、組換え DNA 実験委員会)において研究内容が審査され、研究環境・生命倫理・安全対策に問題がなく法律規則を順守していることが確認されたのちに、機関長から許可される体制が取られている。研究開始後は、人に関わる研究で

は毎年、動物実験を伴う研究及び遺伝子組換え実験を伴う研究では各機関が定める時期毎に、研究状況を機関長に報告することになっている。検査および実験については、医学部共同生物災害防止実験施設内の BSL2, BSL3 実験室を利用し、病原体の拡散防止には万全を期している。

### C. 研究結果

- 1) 368 症例中 123 症例がヒトプリオン病であり、孤発性プリオン病は 104 症例、遺伝性が 18 症例、獲得性が 1 例であった。
- 2) 14-3-3 蛋白、総タウ蛋白、RT-QUIC 法の感度はそれぞれ 76.4%、79.6%、72.3%であった (表 1)。
- 3) バイオマーカー・RT-QUIC 法のともに陽性であったのは 58.5%、一方いずれも陰性だったのは 9.8%であった (表 2)。
- 4) バイオマーカー・RT-QUIC 法陰性だった症例で、プリオン病が疑われ再検査を依頼された 8 症例患者の中で、5 症例が陽性になった。一方バイオマーカー陽性・RT-QUIC 法陰性だった症例で、非プリオン病が疑われ再検査を依頼された非プリオン病 4 症例患者は、その後も陰性となった (表 3)。

### D. 考察

ヒトプリオン病の患者における髄液中のバイオマーカーと異常プリオン蛋白試験管内増幅法 (RT-QUIC 法) は、発症早期でバイオマーカーと異常プリオン蛋白試験管内増幅法 (RT-QUIC 法) で陰性だった症例で、再検査の必要性がある。

### E. 結論

1998 年以来約 15 年間で約 3600 症例の髄液中のバイオマーカーと異常プリオン蛋白試験管内増幅法 (RT-QUIC 法) の検査を、無料にて行ってきた。診断における支援体制と

して極めて有効に機能してきたと考えられた。今後多数例における前向き検査として、髄液中のバイオマーカーと異常プリオン蛋白試験管内増幅法 (RT-QUIC 法) の検査を行っていくことは極めて重要であると考えられた。

### [参考文献]

なし

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表 (2013/4/1~2014/3/31 発表)

#### 1. 論文発表

- 1) Nakamura T, Satoh K, Nakamura H, Yamasaki H. Intracellular cAMP Regulates the Efficiency of Intercellular Transmission of Human T-Lymphotropic Virus Type I. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. In Press.
- 2) Nakagaki T, Satoh K, Ishibashi D, Fuse T, Sano K, Kamatari YO, Kuwata K, Shigematsu K, Iwamaru Y, Takenouchi T, Kitani H, Nishida N, Atarashi R. FK506 reduces abnormal prion protein through the activation of autolysosomal degradation and prolongs survival in prion-infected mice. *Autophagy* 2013;9(9):1386-1394.
- 3) Higuma M, Sanjo N, Satoh K, Shiga Y, Sakai K, Nozaki I, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Shirabe S, Murayama S, Yamada M, Tateishi J, Mizusawa H. Relationships between clinicopathological features and cerebrospinal fluid biomarkers in Japanese patients with genetic prion diseases. *PLoS One*. 2013;8(3):e60003.
- 4) 佐藤 克也、西田 教行、ゲルストマン・

ストロイスラー・シャインカー病、感染  
病症候群（第2版）—症候群から感染性単  
一疾患までを含めて— 上 病原体別感染  
症編、株式会社日本臨牀社、大阪府、2013  
年；24:pp792-797

- 5) 六倉 和生、佐藤 克也、西田 教行、致死  
性家族性不眠症、感染病症候群（第2版）  
—症候群から感染性単一疾患までを含め  
て— 上 病原体別感染症編、株式会社日  
本臨牀社、大阪府、2013年；24:pp798-801
- 6) 佐藤 克也、新 竜一郎、西田 教行、髄液  
14-3-3蛋白とタウ蛋白増加の鑑別診断、  
Clinical Neuroscience 別冊、株式会社  
中外医学社、東京都、2013年；31(7):  
pp850-851
- 7) 佐藤 克也、新 竜一郎、西田 教行、プリ  
オン病の髄液診断の可能性、最新医学、  
株式会社最新医学社、大阪府、2013年：  
68(9):pp126(1950)-133(1957)
- 8) 佐藤 克也、新 竜一郎、西田 教行、髄液  
検査のポイントと鑑別診断、Clinical  
Neuroscience 別冊、株式会社 中外医学  
社、東京都、2013年；31(9):pp1080-1082
- 9) 西田 教行、佐藤 克也、急速進行性認知  
症の鑑別診断、長崎市医師会報、長崎市  
医師会、長崎県、2013年；47(11):pp17-20
- 10) 髄液によるプリオン病の診断と鑑別診断  
佐藤 克也 臨床神経, 53: 1252-1254,  
2013
- 11) ブリオン病の最近の進歩 ヒトプリオン  
病患者における髄液中の生化学的バイオ  
マーカーと異常プリオン蛋白の検出につ  
いて(解説) Author : 佐藤 克也(長崎大学  
医歯薬学総合研究科感染分子解析学分  
野) Source : NEUROINFECTION  
(1348-2718)18 卷 1 号 Page41-43  
(2013.08)
- 12) ブリオン病の最近の進歩 遺伝性プリオ  
ン病における病型と髄液所見(解説)

Author: 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)), 日熊 麻  
耶, 北本 哲之, 佐藤 克也, 新 竜一郎,  
西田 教行, 山田 正仁, 水澤 英洋  
Source : NEUROINFECTION(1348-  
2718)18卷1号 Page35-40(2013.08)

## 2. 学会発表

- 1) 佐藤 克也. 髄液によるプリオン病の診断  
と鑑別診断. 第 54 回 日本神経学会学  
術大会, 東京, 5/29-6/1.
- 2) Satoh K, Sensitivity and specificity of  
RT-QuIC and novel biomarkers (14-3-3  
protein and total tau protein) in CSF  
of patients with sporadic DJC. the  
second JPND meeting. バルセロナ.  
9/4-5.
- 3) Satoh K. EARLY DETECTION OF  
ABNORMAL PRION PROTEIN IN  
GENETIC HUMAN PRION  
DISEASES NOW POSSIBLE USING  
REAL-TIME QUIC(RT-QUIC) ASSAY.  
X X I WORLD CONGRESS OF  
NEUROLOGY. ウィーン. 9/21-26.
- 4) 佐藤 克也. プリオン病の新しい診断法.  
第 32 回日本認知症学会. 松本. 11/8-10.

## 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. 総タウ蛋白、14-3-3 蛋白、QUIC 法の陽性率

	14-3-3 蛋白	総タウ 蛋白	RT-QUIC assay
感 度	76.4%	79.6%	72.3%

表 2. 総タウ蛋白、14-3-3 蛋白、QUIC 法の組み合わせによる陽性

14-3-3 蛋白	総タウ 蛋白	QUIC 法	
+	+	+	72 例
-	+	+	9 例
+	-	+	3 例
-	-	+	5 例
+	+	-	14 例
-	+	-	3 例
+	-	-	5 例
-	-	-	12 例

表 3. バイオマーカー・RT-QUIC 法陰性だった症例で、プリオン病が疑われ再検査を依頼された 8 症例患者

14-3-3 蛋白	総タウ蛋白	RT-QUIC
- → +	562 → 1369	- → +
- → +	874 → 3238	- → +
- → +	1021 → 8812	- → +
- → +	123 → 1329	- → +
- → +	673 → 1432	- → +
- → -	129 → 284	- → -
- → -	474 → 437	- → -
- → -	629 → 522	- → -

## MRI における CJD 診断能の磁場強度による違いについて

研究分担者：原田 雅史 徳島大学放射線科  
研究協力者：藤田 浩司 徳島大学神経内科  
研究協力者：梶 隆兒 徳島大学神経内科  
研究協力者：宇山 直人 徳島大学放射線科  
研究協力者：阿部 考志 徳島大学放射線科  
研究協力者：浜口 毅 金沢大学神経内科  
研究協力者：山田 正仁 金沢大学神経内科  
研究協力者：佐々木真理 岩手医大医歯薬総合研究所  
研究協力者：三條 伸夫 東京医科歯科大神経内科  
研究協力者：水澤 英洋 東京医科歯科大神経内科  
研究協力者：高尾 昌樹 東京都健康長寿医療センター研究所神経病理学  
研究協力者：岩崎 靖 愛知医大加齢医科学研究所  
研究協力者：佐藤 克也 長崎大学感染分子解析学  
研究協力者：岸田 日帯 横浜市立大神経内科  
研究協力者：坪井 義夫 福岡大学神経内科  
研究協力者：雪竹 基弘 佐賀大学神経内科  
研究協力者：村井 弘之 九州大学神経内科  
研究協力者：阿部 康二 岡山大学神経内科

### 研究要旨

サーベイランス症例で同一対象者に 3Tesla と 1.5Tesla の MRI を撮像できた症例において、拡散強調像の厚さの異なる画像と FLAIR 像について CJD の診断能を比較検討した。3Tesla では、1.5Tesla にくらべて大脳皮質の検出能が低い、総合診断能には有意差は認めなかった。

### A. 研究目的

拡散強調像と FLAIR 像における CJD の診断能について、3Tesla と 1.5Tesla で差があるか検討することが目的である。

### B. 研究方法

サーベイランスに登録された症例のうち、ほぼ同時期に 3Tesla と 1.5Tesla で同様のシーケンスで撮像できた対象について、厚さの異なる拡散強調像及び FLAIR 像の CJD 検出能の読影実験を行った。対象症例は 14 症例で、CJD 症

例が 11 症例、非 CJD 症例が 3 例である。読影は、大脳皮質、線条体、視床についてそれぞれの異常の検出能を検討し、すべてを総合した CJD らしさの診断能について連続確信度法で評価した。一貫性について級内相関係数を、診断能について ROC 解析を行って検討した。

### (倫理面への配慮)

研究内容については、全施設での倫理承認を得ている。すべてサーベイランス症例を対象としており、研究への同意は文書で取得できている。

データはすべて匿名化を行い、読影者には一切の臨床情報を与えずに読影実験を行い、データの外部への持ち出しは全く無い。

### C. 研究結果

診断の一致性は、視床で低く、3Tesla では線条体の一致性も低かった(図 1)。1.5Tesla の拡散強調像では、3mm 厚に比べて 5mm 厚の診断能がやや高かった(図 2)。3Tesla 拡散強調像は、1.5Tesla のそれに比べて大脳皮質における高信号の検出能が低かったが、総合診断能は 1.5Tesla と差異がない。3Tesla の FLAIR は、1.5Tesla に比べて高信号の検出能、総合診断能ともに低く、拡散強調像による磁場強度の差よりも相違が大きい。また、3Tesla では、3mm 厚と 5mm 厚との診断能の差は少なく、ほぼ同等であった。

図 1：診断結果の一致性について

### 信頼性(一致性)の検討

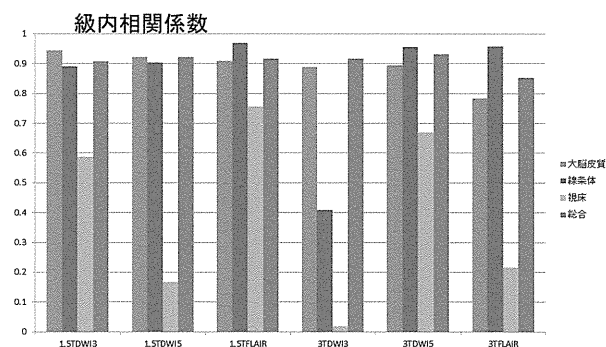
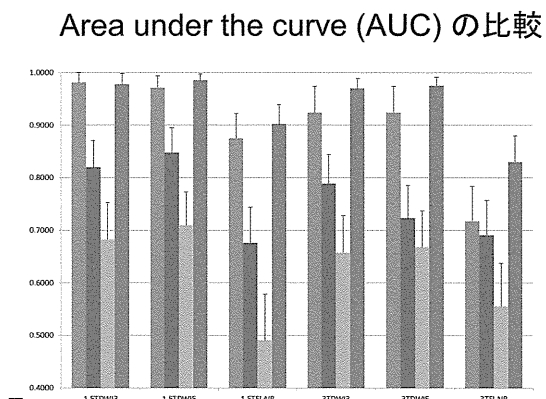


図 2：診断精度の検討 (ROC 解析)



### D. 考察

CJD における拡散強調像の総合診断能自身は、1.5Tesla と 3Tesla とで差は認めなかったが、大脳皮質及び線条体のみをみると 3Tesla の検出能が低い傾向が強く認められた。また、3Tesla での FLAIR の診断能は他の手法にくらべて有意に低いことが示された。以上から 3Tesla における CJD の診断能は 1.5Tesla とくらべて有意に劣るとはいえないが、特に拡散強調像で皮質タイプの高信号を呈する CJD 症例については、3Tesla での診断能が低下することに留意すべきである。

### E. 結論

CJD の総合診断能として 3Tesla の 1.5Tesla に対する非劣性は認められるが、1.5Tesla を上回るものではない。むしろ大脳皮質優位に異常が認められるタイプでは、3Tesla の診断能が 1.5Tesla より低いことに注意する必要がある。

### [参考文献]

[雑誌] 著者名. 題名. 誌名. 発行年: 巻数; 頁-頁.  
 [書籍] 著者名. 題名. In: 編集者名・編. 書籍名, 発行地, 発行所名, 発行年; 頁-頁.

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表 (2013/4/1~2014/3/31 発表)

#### 1. 論文発表

著者名. 題名. 誌名. 発行年: 巻数; 頁-頁.  
 なし

#### 2. 学会発表

Fujita K, Harada M, et al. Thin-slice diffusion-weighted imaging and arterial spin labeling for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Asian Pacific

Prion Symposium 2013, Nagasaki, July  
21-22, 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

## MM2 型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床診断基準案の作成

研究分担者：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：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：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：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：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 自治医科大学公衆衛生  
研究協力者：北本 哲之 東北大学大学院プリオン蛋白研究部門  
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神経病理学  
研究協力者：佐藤 克也 長崎大学医歯薬学総合研究感染分子  
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：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

[目的]臨床診断が困難な MM2 型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (sCJD) の臨床診断基準案を作成する。

[方法]これまでに CJD サーベイランス委員会に登録された MM2 型 sCJD 確実例および英文論文として MM2 型 sCJD 確実例と報告された症例の臨床的特徴を検討する。

[結果]7 例の皮質型、20 例の視床型の MM2 型 sCJD を検討した。皮質型の発症年齢は  $67.6 \pm 6.3$  歳 (57-75 歳) で、多くは発症時より認知機能障害を認め、認知機能障害以外の神経症候に乏しいが、検査された全例で頭部 MRI 拡散強調画像の皮質高信号病変を認めた。視床型の発症年齢は  $47.7 \pm 14.9$  歳 (24-72 歳) で、初発症状は、不眠 7 例、小脳症状 7 例が最も多く、全例で経過中に認知機能障害を認めた。頭部 MRI 拡散強調画像では異常を認めないが、脳の血流または糖代謝が調べられている 8 例中 7 例で視床の血流または糖代謝低下を認めた。

[結論] 診断基準案を表に示す。今後、他の病型のプリオン病やプリオン病否定例を含めた検討が必要である。

### A. 研究目的

孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (sCJD) は、プリオン蛋白 (PrP) 遺伝子コドン 129 の多型[メチオニン(M)とバリン(V)]と脳のプロテアーゼ抵抗性 PrP のウエスタンブロットのパターン (1 型、2 型) によって 6 型に分類されている。sCJD の約 70%は典型的な sCJD 病像を呈し、

その多くは MM1 型、MV1 型に含まれる。その他は非典型的な病像を呈し、わが国で最も多い非典型例である MM2 型 sCJD は、皮質型と視床型の 2 型に分類され、いずれも臨床診断法が確立していない<sup>1)</sup>。本研究では、臨床診断が困難な MM2 型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (sCJD) の臨床診断基準案を作成する。



## B. 研究方法

1999年から始まったCJDサーベイランス委員会に登録されたMM2型sCJD確実例および英文論文としてMM2型sCJD確実例と報告された症例の臨床的特徴を検討する。

### (倫理面への配慮)

CJDサーベイランスと匿名化した収集データの研究利用については金沢大学および東京医科歯科大学の医学倫理委員会の承認を得ている。

## C. 研究結果

7例の皮質型、20例の視床型のMM2型sCJDを検討した。

皮質型の発症年齢は $67.6\pm 6.3$ 歳(57-75歳)で、7例中6例は発症時より認知機能障害を認めた。残る1例は視覚異常で発症し、発症15ヶ月後に認知機能障害が出現した。全経過は $20.9\pm 14.4$ ヶ月(5-50ヶ月)と典型的なCJD患者と比べて長く、経過中の認知機能障害以外の神経症候に乏しく、7例中4例は全経過中にWHOのsCJD診断基準(WHO1998)上の神経症候(①ミオクローヌス、②錐体路/錐体外路障害、③小脳症状/視覚異常、④無言・無動状態、の4項目中2項目以上を認める)を認めず、経過中には診断基準上はsCJDと臨床診断出来なかった。臨床診断が可能であった3症例中2症例でも発症後1年以上経過してから、臨床症候がsCJDの診断基準(WHO 1998)を満たした。頭部MRI 拡散強調画像では、検査された6例全例で皮質高信号病変を認めた。脳波上の周期性同期性放電(PSD)を発症後1年以内に認めた症例は6例中2例であった。脳脊髄液14-3-3蛋白は4例中2例で陽性、脳脊髄液総タウは測定された3例で全例1200pg/mlを超えていた。

視床型の発症年齢は $47.7\pm 14.9$ 歳(24-72歳)で、初発症状は、不眠(7例)、小脳症候(7例)が最も多く、認知機能障害(6例)、視覚異常(5例)、精神症状(5例)で、全例経過中に認知機

能障害を認めた。全経過は $29.7\pm 17.9$ ヶ月(5-50ヶ月)と典型的なCJD患者と比べて長く、発症6ヶ月以内にWHOのsCJD診断基準(WHO1998)上の神経症候を認めた症例は20例中2例のみであった。頭部MRIでは拡散強調画像を検討された5例全例で異常信号を認めなかった。脳波が検討された16例中2例で、発症12ヶ月以降にPSDを認めた。脳の血流または糖代謝が調べられている8例中7例で視床の血流または糖代謝低下を認めた。脳脊髄液14-3-3蛋白は検討された10例中2例で陽性で、総タウ蛋白は検討した3例全例で200pg/ml未満であった。

## D. 考察

以上の結果より、MM2皮質型および視床型の孤発性CJDの診断基準案を表に示す。本診断基準案を使用した場合、今回検討したMM2皮質型7例中4例で全ての検査が行われており、そのうち3例で臨床的にMM2皮質型と生前に診断できた。また、MM2視床型20例中全ての検査が行われていた3例中2例で臨床的にMM2視床型と生前に診断できていた。今後もMM2型孤発性CJD確実例での検討を積み重ねていくとともに、他の病型のプリオン病やプリオン病否定例を含めた検討が必要である。

また、本診断基準案を臨床的に使用していく上での大きな問題点としては、皮質型、視床型ともに発症1年が経過しないと診断が出来ない点がある。プリオン病はヒトからヒトへの感染の可能性があり、特に医原性プリオン病は社会問題となっているが、その観点からも早期診断が望まれる。その点からは、今後発症時期にしばられない診断基準作りを目指してさらに検討を行う必要がある。

## E. 結論

MM2型小発性CJDの診断基準案を提案した。今後、他の病型のプリオン病やプリオン病否定例を含めた検討が必要である。

## [参考文献]

- 1) Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, et al. Clinical diagnosis of MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 64: 643-648, 2005.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kobayashi A, Iwasaki Y, Otsuka H, Yamada M, Yoshida M, Matsuura Y, Mohri S, Kitamoto T. Deciphering the pathogenesis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with codon 129 M/V and type 2 abnormal prion protein. *Acta Neuropathol Commun* 2013; 1: 74.
- 2) Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. Graft-related disease progression in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2013; 3:e003400.
- 3) Hamaguchi T, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Sadakane A, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. Insight into the frequent occurrence of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84:1171-1175.
- 4) Higuma M, Sanjo N, Satoh K, Shiga Y, Sakai K, Nozaki I, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Shirabe S, Murayama S, Yamada M, Tateishi J, Mizusawa H. Relationships between clinicopathological features and cerebrospinal fluid biomarkers in

Japanese patients with genetic prion diseases. *PLoS One* 2013; 8:e60003.

- 5) 浜口 毅, 山田正仁. 感染性(獲得性)プリオン病. 硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病. *日本臨床 (別冊) [神経症候群 (第2版) I]* 26:703-706, 2013.
- 6) 浜口 毅, 山田正仁. 特発性プリオン病(孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病). MM2 視床型と皮質型. *日本臨床 (別冊) [神経症候群 (第2版) I]* 26:671-676, 2013.
- 7) 山田正仁. プリオン病. *日本医師会雑誌 (特別号(2):神経・精神疾患診療マニュアル)* 142:S173-S174, 2013.
- 8) 野崎一朗, 浜口 毅, 山田正仁. 古典型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病. *Clin Neurosci* 31:1048-1051, 2013.
- 9) 浜口 毅, 山田正仁. 硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病. *Clin Neurosci* 31:1071-1073, 2013.
- 10) 野崎一朗, 浜口 毅, 山田正仁. プリオン病: 概論. *日本臨床 (別冊) (新領域別症候群シリーズ)* 24:777-782, 2013.
- 11) 浜口 毅, 山田正仁. 医原性 Creutzfeldt-Jakob 病. *日本臨床 (別冊) (新領域別症候群シリーズ)* 24:807-811, 2013.

### 2. 学会発表

- 1) Mizusawa H, Nakamura Y, Takumi I, Yamada M. CJD Surveillance in Japan. European CJD Surveillance Network, Oslo, June 6-7, 2013.
- 2) Fujita K, Harada M, Uyama N, Sasaki M, Iwasaki Y, Satoh K, Sanjo N, Takao M, Hamaguchi T, Mizusawa H, Yamada M. Thin-slice diffusion-weighted imaging and arterial spin labeling for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Asian Pacific Prion Symposium 2013, Sasebo, July 21-22, 2013.
- 3) Hamaguchi T, Sakai K, Noguchi-

Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. Comparison of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease between Japan and Other countries. Asian Pacific Prion Symposium 2013, Sasebo, July 21-22, 2013.

- 4) 山田正仁. ヒト・プリオン病 UP DATE. 第 24 回信州脳神経シンポジウム, 松本, 2013.1.12.
- 5) 山田正仁. プリオン病の臨床と病理. 第 54 回日本神経病理学会総会学術研究会 第 9 回神経病理コアカリキュラム教育セミナー, 東京, 2013.4.24.
- 6) 浜口 毅, 山田正仁. プリオン病の臨床像と疫学, 特に硬膜移植後 CJD. 第 54 回日本神経学会学術大会 シンポジウム. プリオン病の最新情報, 東京, 2013.5.29-6.1.
- 7) 浜口 毅, 坂井健二, 篠原もえ子, 野崎一郎, 太組一郎, 三條伸夫, 中村好一, 北本哲之, 齊藤延人, 水澤英洋, 山田正仁. わが国

の硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の特徴. 海外例との比較. 第 54 回日本神経学会学術大会, 東京, 2013.5.29-6.1.

- 8) 浜口 毅, 坂井健二, 篠原もえ子, 野崎一郎, 太組一郎, 三條伸夫, 中村好一, 北本哲之, 齊藤延人, 水澤英洋, 山田正仁. わが国と海外の硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の比較. 第 18 回日本神経感染症学会総会学術集会, 宮崎, 2013.10.11-12.

#### 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. MM2 皮質型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病診断基準 (案)

### 1. 皮質型

A. 確実例：プリオン蛋白遺伝子検査、異常プリオン蛋白の型、脳病理所見で MM2 皮質型孤発性 CJD と診断された症例

B. ほぼ確実例：

(1) 進行性の認知症

(2) 発症 1 年以内に、①ミオクローヌス、②錐体路/錐体外路障害、③小脳症状/視覚異常、④無言・無動状態、の 4 項目中 2 項目以上を認めない

(3) 頭部 MRI 拡散強調画像で皮質にのみ高信号を認める

(4) プリオン蛋白遺伝子コドン 129 多型が Met/Met で変異無し

(5) 以下の a,b の 1 つを認める

a. 脳脊髄液 14-3-3 蛋白陽性

b. 脳脊髄液総タウ蛋白陽性 [cut off=1200pg/ml]

(6) ルーチン検査で他の疾患を除外出来る

### 2. 視床型

A. 確実例：プリオン蛋白遺伝子検査、異常プリオン蛋白の型、脳病理所見で MM2 視床型孤発性 CJD と診断された症例

B. ほぼ確実例：

(1) 進行性の認知症

(2) 発症 6 ヶ月以内に、①ミオクローヌス、②錐体路/錐体外路障害、③小脳症状/視覚異常、④無言・無動状態、の 4 項目中 2 項目以上を認めない

(3) 発症 1 年以内に頭部 MRI 拡散強調画像で異常信号を認めない

(4) プリオン蛋白遺伝子コドン 129 多型が Met/Met で変異無し

(5) 発症 1 年以内では脳波上 PSD 陰性

(6) ルーチン検査で他の疾患を除外出来る

## V180I 変異遺伝性 CJD 患者脳免疫化学的・神経病理学的検討

研究分担者：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)  
研究協力者：日詰 正樹 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科)，埼玉県総合リハビリテーションセンター神経内科  
研究協力者：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)  
研究協力者：佐藤 克也 長崎大学大学院感染分子解析学  
研究協力者：浜口 毅 金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科)  
研究協力者：山田 正仁 金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科)  
研究協力者：岩崎 靖 愛知医科大学加齢医科学研究所  
研究協力者：小林 篤史 東北大学大学院病態神経学  
研究協力者：北本 哲之 東北大学大学院病態神経学

### 研究要旨

わが国の遺伝性プリオン病のなかで症例数が最も多い変異である V180I 変異遺伝性 Creutzfeldt-Jakob 病は、抗プリオン蛋白抗体での免疫脳組織染色で染色性や髄液中の異常プリオン蛋白 (PrP<sup>Sc</sup>) の検出感度が低いことが知られている。PrP<sup>Sc</sup> の量的、あるいは質的な問題により感度が変化しているのかを検証する目的で、V180I 症例脳とその他のプリオン病症例脳におけるウエスタン・ブロッティング法や免疫組織染色を用いて比較検討した。ウエスタン・ブロッティングでは、MM1 や MM2C 型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病と比べて免疫反応性が弱く、diglycosylated PrP<sup>Sc</sup> が認められず、主にタイプ 2 PrP<sup>Sc</sup> よりわずかに泳動距離が短い PrP<sup>Sc</sup> が確認された。更に、他のプリオン病に比べ、カルボキシル側(215-219)を認識する抗体で検出される断端片(fPrP11-12)の全長型に対する割合が非常に多かった。V180I 症例の病理組織では、海馬でシナプス型の PrP 沈着の検出率が最も高く (75%)、一部の症例では、MM2C 型に類似した PrP<sup>Sc</sup> の混在の可能性が示唆された。

### A. 研究目的

プリオン蛋白遺伝子(*PRNP*)コドン 180 の valine(V)から isoleucine(I)への変異(V180I)による Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)は、2013 年 9 月までのサーベイランス結果によると、わが国の遺伝性プリオン病の 46.5%を占めており、わが国の遺伝性プリオン病中最も症例数が多い。その臨床的特徴は、高齢発症であ

り、臨床経過が長く<sup>1)</sup>、認知症で発症する症例が多く、脳高次機能障害を伴いやすい等が指摘されており、脳組織の病理検索では、抗プリオン蛋白抗体での免疫染色で染色性が低いことが報告されている<sup>2)</sup>。さらに、V180I 変異遺伝性 CJD では QUIC 法による、髄液中の異常プリオン蛋白の検出感度が約 40%と低いことが報告されている。

そこで、染色性の低下や QUIC の陽性率低下が PrP<sup>Sc</sup> の量的な問題によるものか、あるいは質的な問題によるものであるのかを検証し、臨床的特徴との関連性を明らかにする目的で、V180I 変異遺伝性 CJD 患者の剖検脳とその他のプリオン病患者の剖検脳を、ウエスタン・ブロッティング、および病理組織学的に比較検討した。

## B. 研究方法

サーベイランス同意後に、複数の施設で死亡後に剖検され、東北大学大学院病態神経学にて摘出脳を病理検索された症例のうち、V180I 変異遺伝性 CJD 患者脳 8 例 (男 2、女 6、死亡時平均年齢 83.1 歳、平均罹病期間 27.8 ヶ月) を対象とした。そのうち、V180I 変異遺伝性 CJD 患者脳 7 例、および MM1 孤発性 CJD 患者脳 1 例、MM2C 孤発性 CJD 患者脳 1 例、P102L 変異 GSS 患者脳 2 例、D178N 変異 FFI 患者脳 1 例、E200K 変異遺伝性 CJD 患者脳 3 例、M232R 変異遺伝性 CJD 患者脳 5 例の脳ホモジュネートを proteinase K(PK)処理後 SDS-PAGE にて電気泳動し、PVDF 膜へ転写後に、プリオン蛋白の N 末側 (コドン 106-110) にエпитープをもつ 3F4 抗体、および C 末側 (コドン 215-219) にエпитープのある #71 抗体を用いて PrP<sup>Sc</sup> を検出し<sup>3)</sup>、それらのバンドパターンを比較した。

脳組織染色は、V180I 変異遺伝性 CJD 患者脳全 8 例、MM1 孤発性 CJD 患者脳 6 例 (男 2、女 4、死亡時平均年齢 70.5 歳)、MM2 孤発性 CJD 患者脳 3 例 (皮質型 1、視床型 1、混合型 1) (男 1、女 2、死亡時平均年齢 52.3 歳) を用い、HE 染色、3F4 抗体および #71 抗体を用いた免疫組織染色を行い<sup>3)</sup>、染色性や病理変化を比較した。

(倫理面への配慮)

本研究に関しては、所属施設にて倫理審査を受け承認され、それぞれの疾患の患者や家族から患者の生前にインフォームドコンセントを得て個人情報の守秘を厳重にしている。

## C. 研究結果

ウエスタン・ブロッティング：V180I 症例脳では MM1 や MM2C 症例脳と比較して、3F4 抗体や #71 抗体で検出される全長型プリオン蛋白のバンドは薄く、#71 抗体でのみ検出可能なカルボキシル基断端片 (fPrP11-12) は孤発性 CJD と比較して強く認められた (図 1)。V180I 変異遺伝性 CJD では diglycosylated PrP<sup>Sc</sup> のバンドは検出されなかった。Unglycosylated、および monoglycosylated PrP<sup>Sc</sup> の泳動距離はタイプ 2 PrP<sup>Sc</sup> よりごくわずかに短いものが多数で、7 例中 1 例では、MM2C とほぼ同じ泳動距離であった。これらのバンドはタイプ 2 PrP<sup>Sc</sup> を特異的に認識する抗体を用いて検出すると陽性であった。#71 抗体では、fPrP11-12 の monoglycosylated form が検出された (図 2)。病型毎に全長型 PrP<sup>Sc</sup> に対する fPrP 11-12 の割合を比較すると、V180I 症例では 84% と、MM1 (7%) や MM2C (0%)、あるいは他の遺伝性プリオン病 (P102L (9%)、D178N (4%)、E200K (11%)、M232R (9%)) と比べても非常に多かった。

病理組織：V180I の HE 染色では、海綿状変化の部位差が脳回ごとに大きく、軽度なことから高度なものまでみられた (図 3)。免疫染色では抗 3F4 抗体の方が、#71 抗体よりも染色性が良好で、PrP 沈着は概してわずかだった。8 例中 6 例では海馬にのみシナプス型の PrP 沈着を認め<sup>4)</sup>、他の部位では PrP を検出できなかった。V180I 症例の中で、脳ホモジュネートがタイプ 2 PrP<sup>Sc</sup> と同程度の泳動距離であった症例では、MM2C 型孤発例の特

徴と言われている融合傾向のある大きな空胞形成や perivacuolar 型の PrP 沈着を認めた (図 4)。今回検索した症例では、部位差のある海綿状変化が、大脳皮質で高度に認められたが、むしろ PrP 沈着が認められやすい海馬では乏しかった。

#### D. 考察

今回の解析では、全 8 例の V180I 症例において、PrP<sup>Sc</sup> の検出率は、ウエスタン・ブロッキングで 100%であるのに対し、免疫組織染色では、反応性が弱い上に、部位差が大きく、感度の高い 3F4 抗体を用いても、陽性率の高い海馬において、感度は 75%であった。

#71 抗体を用いたウエスタン・ブロッキングでは、エピトープの差による特異なカルボキシル基断端片を検出した<sup>5)</sup>。この断端片は V180I 症例脳のコモジュネートで、全長型に対して相対的に多量に認められたが、免疫組織染色では認めにくかったことより、PrP<sup>Sc</sup> は生化学的に特異な性質を有している可能性が示唆された。#71 抗体を用いた免疫組織染色では、3F4 陽性かつ#71 陽性が 2 例、3F4 陽性かつ#71 陰性が 4 例、3F4 陰性かつ#71 陽性は 0 例、3F4 陰性かつ#71 陰性が 1 例であり、#71 抗体に対する免疫反応性は組織において著しく低下していると考えられた。

V180I 症例 8 例のうち、生化学的にも病理組織学的にも MM2C と類似した PrP<sup>Sc</sup> がみられた 2 例では、他の V180I 症例に比べて発症年齢が高い傾向にあり (85.0 歳 vs 78.6 歳)、PrP 沈着が大脳皮質にまで及んでいる傾向があること、perivacuolar 型の沈着を認めることなどより、MM2C の要素も含んでいる可能性が示唆された。

海馬のシナプス型 PrP 沈着については、MM1 型症例では海馬、皮質、基底核など広範囲に高度のシナプス型の PrP 沈着が認められた上に海綿状変化も高度に見られること

から、V180I 症例で海馬への PrP 沈着は神経変性の有無や海綿状変性の有無とは無関係であると推測された。

#### E. 結論

V180I 症例においては、ウエスタン・ブロッキングでは、diglycosylated PrP<sup>Sc</sup> を欠いており、多数の症例でタイプ 2 PrP<sup>Sc</sup> よりわずかに分子量の大きいと思われる特徴的なバンドパターンが得られた。#71 抗体で検出されるカルボキシル断端片 (fPrP11-12) と全長型の検出率が、ウエスタン・ブロッキングと免疫組織染色では異なっており、量的、あるいは質的な変化が示唆された。免疫組織染色では、海馬のシナプス型 PrP 沈着の検出率が高い傾向があった。一部の症例では、MM2C に類似した PrP<sup>Sc</sup> の混在が示唆された。

#### [参考文献]

- 1) Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, Noguchi-Shinohara M, Sakai K, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Moriwaka F, Shiga Y, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Kuzuhara S, Inuzuka T, Takeda M, Kuroda S, Abe K, Murai H, Murayama S, Tateishi J, Takumi I, Shirabe S, Harada M, Sadakane A, Yamada M. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. *Brain*. 2010; 133; 3043-57.
- 2) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Nagaoka M, Ieda T, Kitamoto T, Yoshida M, Hashizume Y. An autopsied case of V180I Creutzfeldt-Jakob disease presenting with panencephalopathic-type pathology and a characteristic prion protein type. *Neuropathology*. 2011; 31; 540-548.
- 3) Kobayashi A, Iwasaki Y, Otsuka H, Yamada M, Yoshida M, Matsuura Y, Mohri S, Kitamoto T. Deciphering the pathogenesis of

sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with codon 129 M/V and type 2 abnormal prion protein. *Acta Neuropathol Commun.* 2013; 1; 74.

- 4) Kitamoto T, Shin RW, Doh-ura K, Tomokane N, Miyazono M, Tateishi J. Abnormal isoform of prion proteins accumulates in the synaptic structures of the central nervous system in patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Am J Pathol.* 1992; 140; 1285–1294.
- 5) Satoh K, Muramoto T, Tanaka T, Kitamoto N, Ironside JW, Nagashima K, Yamada M, Sato T, Mohri S, Kitamoto T. Association of an 11-12 kDa protease-resistant prion protein fragment with subtypes of dura graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease and other prion diseases. *J Gen Virol.* 2003; 84; 2885-93.

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表 (2013/4/1~2014/3/31 発表)

##### 1. 論文発表

- 1) 三條 伸夫, 日熊 麻耶, 北本 哲之, 佐藤 克也, 新 竜一郎, 西田 教行, 山田 正仁, 水澤 英洋: ブリオン病の最近の進歩 遺伝性プリオン病における病型と髄液所見. *NEUROINFECTION*(1348-2718)18 巻 1 号 Page35-40(2013.08)
- 2) Takumi Hori, Nobuo Sanjo, Makoto Tomita, Hidehiro Mizusawa. Visual Reproduction on the Wechsler Memory Scale-Revised as a predictor of Alzheimer's disease in Japanese patients with mild cognitive impairments. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 35. 165-176, 2013
- 3) Maya Higuma, Nobuo Sanjo, Katsuya Satoh, Yusei Shiga, Kenji Sakai, Ichiro Nozaki, Tsuyoshi Hamaguchi, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Susumu Shirabe, Shigeo Murayama, Masahito Yamada, Jun Tateishi, Hidehiro Mizusawa. Relationships between Clinicopathological Features and Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Japanese Patients with Genetic Prion Diseases. *PLoS One* 8(3): e60003, 2013.
- 4) 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(1). e54915, 2013
- 5) Tsuyoshi Hamaguchi, Kenji Sakai, Moeko Noguchi-Shinohara, Ichiro Nozaki, Ichiro Takumi, Nobuo Sanjo, Atsuko Sadakane, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Nobuhito Saito, Hidehiro Mizusawa, Masahito Yamada. Insight into the frequent occurrence of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, in press, 2013.
- 6) Kenji Sakai, Tsuyoshi Hamaguchi, Moeko Noguchi-Shinohara, Ichiro Nozaki, Ichiro Takumi, Nobuo Sanjo, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Nobuhito Saito, Hidehiro Mizusawa, Masahito Yamada. Graft-related disease progression in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2013; 3: e003400.
- 7) Zen Kobayashi, Miho Akaza, Yoshiyuki Numasawa, Shoichiro Ishihara, Hiroyuki Tomimitsu, Kazuo Nakamichi, Masayuki Saijo, Tomohiro Morio, Norio Shimizu, Nobuo Sanjo, Shuzo Shintani, Hidehiro Mizusawa. Failure of



mefloquine therapy in progressive multifocal leukoencephalopathy: report of two Japanese patients without human immunodeficiency virus infection. *Journal of the Neurological Sciences* 324, 190-194, 2013

- 8) Yohsuke Yagi, Nobuo Sanjo, Takanori Yokota, Hidehiro Mizusawa. Tacrolimus monotherapy: a promising option for ocular myasthenia gravis. *European Neurology* 69, 344-345, 2013

## 2. 学会発表

- 1) 浜口 毅、坂井健二、篠原もえ子、野崎一朗、太組一朗、三條伸夫、中村好一、北本哲之、齊藤延人、水澤英洋、山田正仁：わが国の硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の特徴：海外例との比較。第 54 回日本神経学会学術大会、東京、5.29-6.1、2013.
- 2) 三條伸夫、三苦博、日熊麻耶、伊藤陽子、堀匠、水澤英洋。歩行解析器を用いたアルツハイマー病における歩行障害の解析。第 54 回日本神経学会学術大会。東京、5 月 31 日、2013 年
- 3) 古川迪子、三條伸夫、石橋哲、大久保卓哉、石川欽也、水澤英洋。ハンチントン病患者における尾状核萎縮の画像的評価。第 54 回日本神経学会学術大会。東京、6 月 1 日、2013 年
- 4) 堀匠、三條伸夫、水澤英洋。日本人の軽度認知機能障害患者の転化予測における SPECT での楔前部血流低下の有用性。第 54 回日本神経学会学術大会。東京、5 月 30 日、2013 年
- 5) Maya Higuma, Nobuo Sanjo, Hiroshi Mitoma, Yoko Ito, Takumi Hori, Hidehiro Mizusawa. Quantitative analysis of gait disorders in patients with Alzheimer's disease by using a portable gait rhythmograph. *Alzheimer's Association International Conference 2013*, Boston, USA, Jul 13-18, 2013
- 6) Takumi Hori, Nobuo Sanjo, Hidehiro Mizusawa. Visual Reproduction on the Wechsler Memory Scale-Revised as a predictor of Alzheimer's disease in Japanese patients with mild cognitive impairments. *Alzheimer's Association International Conference 2013*, Boston, USA, Jul 13-18, 2013
- 7) 堀匠、三條伸夫、松本裕希子、深山説子、水澤英洋。日本人の軽度認知機能障害患者における視覚性再生検査の特徴。第 18 回認知神経科学会学術集会。2013 年 7 月 27・28 日。東京
- 8) Nobuo SANJO, Maya HIGUMA, Masaki HIZUME, Yosikazu NAKAMURA, Tetsuyuki KITAMOTO, Masahito YAMADA, Kenji SAKAI, Ichiro NOZAKI, Moeko NOGUCHI-SHINOHARA, Tsuyoshi HAMAGUCHI, Fumio MORIWAKA, Masashi AOKI, Yoshiyuki KUROIWA, Shigeru KOYANO, Masatoyo NISHIZAWA, Akio YOKOSEKI, Masatoshi TAKEDA, Kenji YOSHIYAMA, Takashi INUZUKA, Yuichi HAYASHI, Koji ABE, Hiroyuki MURAI, Shigeo MURAYAMA, Masaki TAKAO, Katsuya SATOH, Masafumi HARADA, Nobuhito SAITO, Ichirou TAKUMI, Hidehiro MIZUSAWA. Human prion diseases in Japan: a prospective surveillance from 1999. *XXI World Congress of Neurology*. Vienna, Austria, Sep 21-26, 2013
- 9) 古川迪子、三條伸夫、工藤俊介、中道一生、西條政幸、鈴木忠樹、吉岡光太郎、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、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総会学術集会。2013 年 10 月 11・12 日、宮崎
- 10) 浜口 毅、坂井健二、野崎一朗、篠原もえ

- 子, 太組一朗, 三條伸夫, 中村好一, 北本哲之, 齊藤延人, 水澤英洋, 山田正仁. わが国と海外の硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の比較. 第 18 回日本神経感染症学会総会学術集会. 2013 年 10 月 11・12 日, 宮崎
- 11) 三條伸夫, 三苫博, 日熊麻耶, 水澤英洋. アルツハイマー病における歩行機能と 1 日運動量の解析. 第 32 回日本認知症学会学術集会. 2013 年 11 月 8 日-10 日, 松本
- 12) 馬嶋貴正, 堀匠, 伊丹亮, 高橋真, 尾崎心, 大久保卓哉, 石橋哲, 宮坂尚幸, 三條伸夫, 横田隆徳, 水澤英洋. 発症 1 年 7 ヶ月後の卵巣嚢腫切除にて回復した抗 NMDA 受容体脳炎の 39 歳女性例. 第 31 回日本神経治療学会総会. 2013 年 11 月 21-23 日, 東京
- 13) 大津信一, 大久保卓哉, 石橋哲, 三條伸夫, 石川欽也, 横田隆徳, 水澤英洋. 小脳・脳幹萎縮を伴う慢性進行型神経ベーチェット病不全型と考えられる 1 例. 第 25 回日本神経免疫学会学術集会. 2013 年 11 月 27-29 日, 山口
- 14) 工藤俊介, 三條伸夫, 古川迪子, 吉岡耕太郎, 一條真彦, 石原正一郎, 石橋哲, 横田隆徳, 北川昌伸, 水澤英洋. 後根神経節に CD8 陽性 T リンパ球浸潤を伴った原発性無ガンマグロブリン血症の 30 歳男性. 第 25 回日本神経免疫学会学術集会. 2013 年 11 月 27-29 日, 山口
- 15) 西李依子, 石橋哲, 三條伸夫, 三苫博, 斎藤文仁, 李鍾昊, 笥慎治, 横田隆徳, 水澤英洋. 多系統萎縮症が疑われるも低力価抗 GAD 抗体が検出され, 免疫グロブリン大量静注療法が有効であった 51 歳女性例. 第 25 回日本神経免疫学会学術集会. 2013 年 11 月 27-29 日, 山口
- 16) Hamaguchi T, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. Comparison of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease between Japan and Other countries. Asian Pacific Prion Symposium 2013, Nagasaki, July 21-22, 2013.
- 17) Fumiko Furukawa, Satoru Ishibashi, Nobuo Sanjo, Takashi Kurashige, Masayasu Matsumoto), Hidehiro Mizusawa. Serial magnetic resonance imaging changes in a patient in the early stages of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with valine homozygosity at codon 129 of *PRNP*. APPS 2013, Nagasaki, July 21, 2013.
- 18) Hizume M, 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 disease in Japan a prospective surveillance from 1999. APPS 2013, Nagasaki, July 21, 2013.
- 19) Fujita K, Harada M, et al. Thin-slice diffusion-weighted imaging and arterial spin labeling for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Asian Pacific Prion Symposium 2013, Nagasaki, July 21-22, 2013
- 20) 浜口 毅, 坂井健二, 篠原もえ子, 野崎一朗, 太組一朗, 三條伸夫, 中村好一, 北本哲之, 齊藤延人, 水澤英洋, 山田正仁: わが国と海外の硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の比較. 第 18 回日本神経感染症学会総会学術集会, 宮崎, 10.11-12, 2013.
- 21) Sanjo N, Higuma M, Hizume M, 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, Sakai K, Nozaki I, Noguchi-Shinohara M, Koyano S, Yokoseki A, Yoshiyama K, Takao M, Hayashi Y, Mizusawa H, Prion disease Surveillance Committee,

Japan Human prion diseases in Japan: A  
prospective surveillance from 1999 21st  
World Congress of Neurology, 2013.9.21-16,  
Vienna

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.

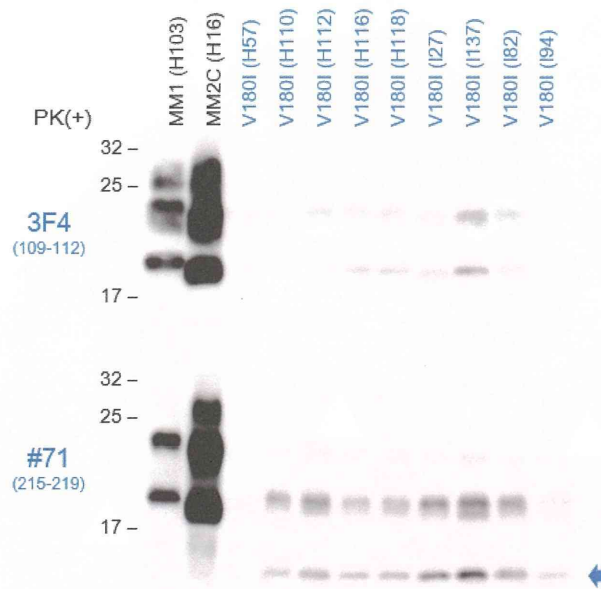


図 1: PK 処理した等量の同一サンプルを、3F4 抗体（上段）、および#71 抗体（下段）を用いて検出したところ、V180I 変異遺伝性 CJD 患者脳ホモジネートは MM1 や MM2C 孤発性 CJD 患者脳と比較して免疫反応性が低かった。孤発性 CJD では殆ど検出できないカルボキシル末端片(青矢印 ; fPrP11-12)が、V180I 変異遺伝性 CJD 患者脳では、#71 抗体にて検出された。

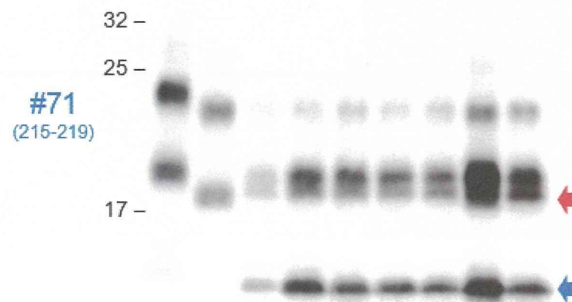


図 2: 泳動する蛋白を増やすと、unglycosylated PrP<sup>Sc</sup>(赤矢印)の上に、#71 抗体を用いて糖鎖修飾を受けた fPrP11-12 を検出できた。