

近畿ブロックのプリオン病疑い患者の疫学的実態

研究分担者：武田 雅俊 大阪大学大学院医学系研究科内科系臨床医学専攻情報統合
医学精神医学

研究協力者：吉山 顕次 大阪大学大学院医学系研究科内科系臨床医学専攻情報統合
医学精神医学

研究協力者：数井 裕光 大阪大学大学院医学系研究科内科系臨床医学専攻情報統合
医学精神医学

研究要旨

近畿ブロックにおけるプリオン病関連疾患の報告について、各都道府県からの報告数は差が見られるが、人口と報告数は相関していた。一方で、大阪府より報告のあった遺伝性 CJD については、P102L 変異が半数を占め、偏りが見られた。

A. 研究目的

近畿ブロック（大阪府、兵庫県、京都府、奈良県、滋賀県、和歌山県）におけるプリオン病関連疾患患者の報告数は、都道府県別で差がみられる。以前の報告にて、大阪府からの報告が多かったが、調査期間が短い点から正確に評価できていない可能性が考えられた。今回、より長期的に、各都道府県より報告されたプリオン病関連疾患患者の傾向を検討した。

B. 研究方法

近畿ブロックの各都道府県からのプリオン病関連疾患患者の報告数とその診断について調べた。

（倫理面への配慮）

プリオン病のサーベイランスに準ずる。

C. 研究結果

平成 11 年 4 月から平成 25 年 9 月までのプリオン病関連疾患疑い患者の報告数は 563 例

で、その内訳は図 1 の通りであり、大阪府からの報告が半数を占める。

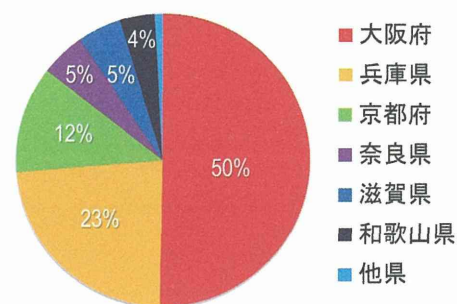


図 1 近畿ブロックでのプリオン病関連疾患疑い患者の内訳、合計 563 例

平成 22 年度から平成 25 年 9 月までの近畿ブロックでのプリオン病関連疾患疑い患者の報告数は 149 例で、その内訳は図 2 の通りであり、同様に大阪府からの報告が多いが、半数を下回っている。

次に、平成 22 年度から平成 25 年 9 月までの、各都道府県におけるプリオン病関連疾患を否定されない患者について検討した。合計 95 例の報告があり、内訳を検討した。近畿ブロックにおいて、大阪府からの報告数が多い

が、ここでも半数を下回っている（図3）。

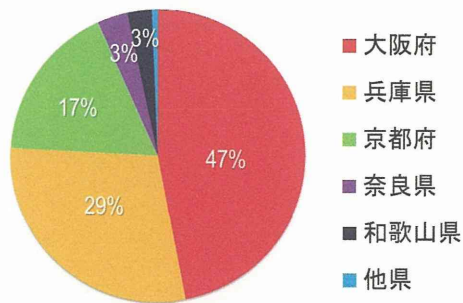


図2 平成22年度～25年9月のプリオン病関連疾患疑い患者の内訳 合計149例

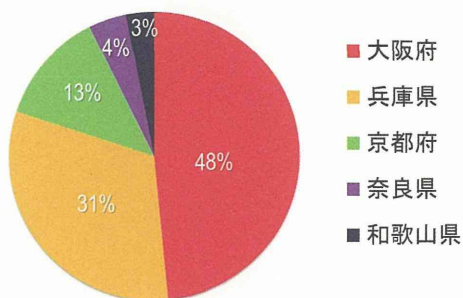


図3 平成22年度～25年9月のプリオン病関連疾患を否定されない患者の内訳 合計95例

平成22年度から平成25年9月までのプリオン病関連疾患を否定されない患者の報告のうち、大阪府よりの遺伝性CJDは10例、兵庫県よりの遺伝性CJDは9例であった。

大阪府より報告のあった遺伝性CJDの内訳は、P102L変異が5例、V180I変異が3例、M232R変異が2例であった。兵庫県より報告のあった遺伝性CJDの内訳は、V180I変異が5例、P102L変異が2例、M232R変異が1例、E200K変異が1例であった。

D. 考察

大阪府からの報告数については、ある程度長期的に見ることで、大阪府の人口の近畿ブロックの中で占める割合は42%であり、人口の比率に近づきつつあるといえる。ほかの都道府県についても、近畿ブロックにおける人口の比率は、兵庫県27%、京都府13%、奈

良県7%、滋賀県7%、和歌山県5%であり、平成11年度から平成25年9月までの近畿ブロックの各都道府県のプリオン病関連疾患疑い患者報告数の比率、平成22年度から平成25年9月までのプリオン病関連疾患疑い患者報告数の比率、および平成22年度から平成25年9月までのプリオン病関連疾患を否定されない患者報告数の比率のいずれも有意な相関が見られた（各相関係数は0.98以上、 $p < 0.001$ ）。また、大阪府から報告のあった遺伝性CJDについて、P102L変異が半数を占めたが、これは、P102L変異が遺伝性CJDの19%を占めるという報告¹⁾と矛盾をしており、何らかの地域性がある可能性が示唆された。

E. 結論

長期的に調査することで、近畿ブロックにおけるプリオン病関連疾患の報告数は人口の比率と矛盾しないが、遺伝性CJDにおいては、大阪府にてその内訳に偏りが見られた。

[参考文献]

- 1) 志賀裕正. プリオン病の臨床と遺伝子異常. 臨床神経学.2009;49(11);943 - 945

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

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録

なし
3. その他
なし

中国四国地区におけるプリオン病サーベイランス

研究分担者：阿部康二 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学

研究協力者：佐藤恒太 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学

研究要旨

本邦でクロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）サーベイランス委員会が設置されてからの 10 年あまりの調査にて我が国のプリオン病の実態が明らかにされてきている。特に遺伝性プリオン病の病型分布においては V180I および M232R の変異の頻度が高く、欧米とは異なった傾向を示している。我々はプリオン病サーベイランスの結果に基づき中国四国地区におけるプリオン病の実態について検討を行った。

中国四国地区において当委員会に報告された全 285 例（1999 年 4 月から 2013 年 9 月）のうち、214 例がプリオン病（確実、ほぼ確実、疑い）と判定された。その内訳は、弧発性 CJD 173 例（80.8%）、遺伝性 CJD 36 例（16.8%）、獲得性 CJD（硬膜移植後）5 例（2.3%）で全国平均とほぼ同様であった。変異型 CJD は同定されなかった。遺伝性 CJD の PRNP 蛋白遺伝子の変異別頻度は、V180I 28 例（77.8%）、M232R 5 例（13.9%）、E200K 1 例（2.8%）、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（P102L）1 例（2.8%）、家族性致死性不眠症 1 例（2.8%）、D178N 1 例（2.8%）の順であった。

中四国地域は遺伝性プリオン病のうち、V180I の頻度が全国統計（約 40%）に比べて、明らかに高く、E200K・P102L の頻度が小さいという特徴が見られた。以上より本邦の遺伝性プリオン病の分布には地域差があると考えられた。また、2012 年 9 月から 2013 年 9 月に限ると V180I 変異症例が 6 例増えており、全国統計に比べて、V180I の頻度が高いばかりでなく、近年報告数が益々増加していることが示唆された。

A. 研究目的

プリオン病サーベイランスの結果に基づき、中国四国地区におけるプリオン病の実態を明らかにする。

B. 研究方法

中国四国地区においてプリオン病サーベイランス委員会に報告された全 285 例（1999 年 4 月から 2013 年 9 月）について、中国四

国各県の CJD 担当専門医の協力のもとに電話・訪問調査を行い、定期的にかかれるサーベイランス委員会にて個々の患者のプリオン病の診断（病型、診断の確実性、他）についての評価を行った。そして、これらの症例について発生地域、発病年齢、病型（孤発性、遺伝性、獲得性）、臨床症状などの項目について統計解析を行った。

(倫理面への配慮)

当研究における匿名化された個人情報を含む研究結果の発表に関しては、サーベイランス事務局のある東京医科歯科大学医学部倫理委員会の審査承認を受け、すべての患者の同意を得ている。

C.研究結果

中国四国地区において当委員会に報告された全 285 例 (1999 年 4 月から 2013 年 9 月)のうち、214 例がプリオン病 (確実、ほぼ確実、疑い) と判定された。その内訳は、弧発性 CJD 173 例 (80.8%)、遺伝性 CJD 36 例 (16.8%)、獲得性 CJD(硬膜移植後) 5 例 (2.3%) で全国平均とほぼ同様であった (図 1)。変異型 CJD は同定されなかった。

遺伝性 CJD の PRNP 蛋白遺伝子の変異別頻度は、V180I 28 例 (77.8%)、M232R 5 例 (13.9%)、E200K 1 例 (2.8%)、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病 (P102L) 1 例 (2.8%)、家族性致死性不眠症 1 例 (2.8%)、D178N 1 例(2.8%)の順であり、全国調査との乖離が見られた (図 2)。

D.考察

中四国地域は遺伝性プリオン病のうち、V180I の頻度が全国統計 (約 40%) に比べて、明らかに高く、E200K・P102L の頻度が小さいという特徴が見られた。以上より本邦の遺伝性プリオン病の分布には地域差があると考えられた。また、2012 年 9 月から 2013 年 9 月に限ると V180I 変異症例が 6 例増えており、全国統計に比べて、V180I の頻度が高いばかりでなく、近年報告数が益々増加していることが示唆された。

[参考文献]

1) Nozaki I, Hamaguchi T, Yamada M et al. Prospective 10-year surveillance of

human prion diseases in Japan. *Brain*. 2010; 133; 3043-57.

2) 山田正仁, 篠原もえ子, 浜口 毅, 野崎一朗, 坂井健二. 日本におけるヒト・プリオン病のサーベイランスと疫学的実態. In: 厚生労働省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」編. プリオン病と遅発性ウイルス感染症. 東京, 金原出版, 2010; 16-21.

F.健康危険情報

G.研究発表 (2011/4/1~2012/3/31 発表)

1.論文発表

1) Matsuzono, K.; Ikeda, Y.; Liu, W.; Kurata, T.; Deguchi, S.; Deguchi, K.; Abe, K. A novel familial prion disease causing pan-autonomic-sensory neuropathy and cognitive impairment. *Eur J Neurol*. 2013 May;20(5):e67-9.

2.学会発表

- 2) Kota Sato, Koji Abe. Prospective surveillance data of human prion disease in Chugoku and Shikoku region in Japan. Asian Pacific Prion Symposium 2013, Nagasaki, 21-22, July. 2013.
- 3) Kota Sato, Koji Abe. Prospective surveillance data of human prion disease in Chugoku and Shikoku region in Japan. International Association of Gerontology and Geriatrics 2013, Seoul, 23-27, June, 2013.
- 4) Yumiko Nakano, Yuko Kozai, Yoshio Omote, Motonori Takamiya, Yoshio Ikeda, Koji Abe. The youngest patient with a sporadic CJD in Japan. International Association of Gerontology

and Geriatrics 2013, Seoul, 23-27, June, 2013.

- 5) Kosuke Matsuzono, Yoshio Ikeda, Wentao Liu, Tomoko Kurata, Shoko Deguchi, Kentaro Deguchi, Koji Abe. A novel familial prion disease causing pan-autonomic-sensory neuropathy and cognitive impairment. International Association of Gerontology and Geriatrics 2013, Seoul, 23-27, June, 2013.

H.知的財産権の出願・登録状況

なし

図1. プリオン病患者の病型分類

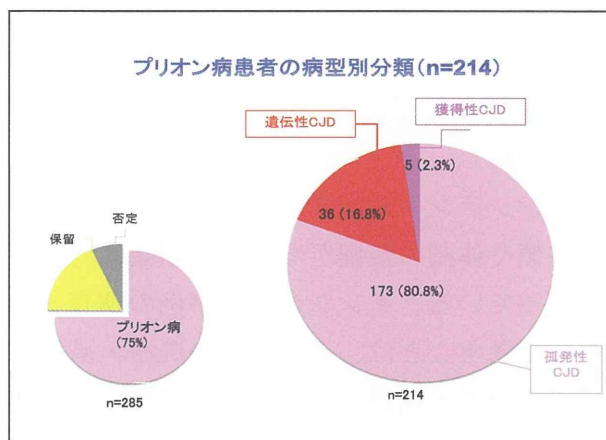
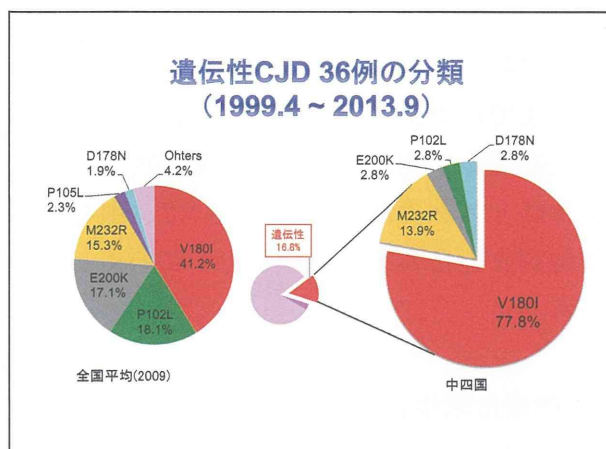


図2. 遺伝性プリオン病の全国調査との比較



プリオン病の二次感染リスク者のフォローアップに関する研究

研究分担者：齊藤 延人 東京大学医学部附属病院

研究要旨：手術器具等を介したプリオン病の二次感染リスク保有可能性者のフォローアップを行っている。事案発生時には該当施設の現地調査を行い、リスク保有可能性者の経過観察の支援を行い、発症のリスクを検討している。これまでのところ、プリオン病の二次感染事例はない。

A. 研究目的

本研究の目的は、手術後にプリオン病(クロイツフェルト・ヤコブ病)と判明した患者に使用した器具を用いて手術を受けたリスク保有可能性者発生の実態状況の把握と、定期的な神経学的異常の確認、心理的苦痛のフォローアップをおこなうことである。クロイツフェルト・ヤコブ病インシデント委員会として、調査研究を行っている。

B. 研究方法

プリオン病のサーベイランス調査研究に参加し、その内容を分析・検討することにより、プリオン病の二次感染予防リスクのある事例を抽出・検討する。該当する施設の現地調査を行い、リスクに関連する手術機器を検討する。また、リスク保有可能性者の経過観察の支援を行い、発症のリスクを検討する。

（倫理面への配慮）

金沢大学および東京医科歯科大学の倫理委員会で承認を得ている。

C. 研究結果

1) 新規インシデント事例：平成 25 年度は 1 件の現地調査を行ったが、インシデント事例の発生はなかった。

2) フォローアップ集計：平成 25 年末までに、13 件のインシデント事案がある。これまでのところ、クロイツフェルト・ヤコブ病の二次感染発症者はいない。

3) プリオン対応の消毒・滅菌が可能な脳刺激電極を開発した。

D. 考察

インシデント対応やフォローアップの対目の書類や体制の整備がなされ、順調に対応が始まっている。インシデント事例の調査で判明してきたことは、手術器具の洗浄・滅菌方法について、概ねプリオン対応が計られているが、バイポーラーピンセットなど、一部の器具がプリオン対応となっていない事が問題となった。

E. 結論

これまでのフォローアップでは、プリオン病の二次感染事例はない。プリオン病の二次感染予防リスクのある事例について、引き続き現地調査を含めてフォローをしていく必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表 (2013/4/1～2014/3/31 発表)

1. 論文発表

[雑誌]

- 1) Hamaguchi T, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Sadakane A, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, and Yamada M. Insight into the frequent occurrence of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84: 1171-1175, 2013.
- 2) Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, and Yamada M. Graft-related disease progression in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: a cross-sectional study. *BMJ Open* 3(8): e003400, 2013.

[書籍]

- 1) 齊藤延人、太組一朗. インシデント対策と2

次感染予防. プリオン病—up to date. *Clinical Neuroscience*. 31:1044-1047, 2013

- 2) 齊藤延人、太組一朗. 医原性クロイツフェルト・ヤコブ病. In: 別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ No.26 神経症候群(第2版) I. 大阪, 日本臨牀社, pp700-702, 2013

2. 学会発表

発表者名. 題名. 学会名. 発表地, 発表日.
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

脳神経外科手術器械の滅菌法—定位・機能神経外科領域における考察—

研究分担者：太組 一朗 日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科

研究要旨

プリオン病感染予防ガイドライン 2008 年版（以下 GL2008）が上梓されて既に 4 年が経過した。脳神経外科手術はハイリスク手技の中心を占めているが、多岐にわたるサブスペシャリティー領域のなかから、精密機械的な正確をもつ手術器械が多い、定位・機能神経外科領域に焦点を合わせて、その滅菌法を検討した。通常 CJD 対応滅菌にて対応可能な手術器械を過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌（ステラッド）することは望ましいとは言えないが、凝固用電極についてはステラッド滅菌による対応が妥当であると考えた。

A. 研究目的

プリオン病感染予防ガイドライン 2008 年版（以下 GL2008）が上梓されて既に 4 年が経過した。本年度においてはインシデント症例が殆どみられなかったが、GL2008 の実施が浸透すれば CJD インシデント認定されるケースは減少する。多岐にわたる脳神経外科サブスペシャリティー領域における GL2008 の浸透を考える目的で、定位・機能外科領域における脳神経外科手術器械の滅菌について実情を検討した。特に凝固用電極（後述）は高価な精密機械でもあることから、この滅菌法については必要十分な対応が検討される場所である。

B. 研究方法

自施設における同領域手術器械の滅菌法を検証し、必要事項に関しては文書調査を行った。

（倫理面への配慮）

文書・文献による調査を行っているので、倫理面での特段の配慮は不要である。

C. 研究結果

定位機能神経外科手術のうち、自施設で使用している定位用フレーム（レクセル式）・マイクロドライブなど、国内で手術件数の多い DBS（深部脳刺激）手術に関する手術器械は、GL2008 滅菌条件を満たしていた。一方、定位・機能神経外科手術のうち、thalamotomy や pallidotomy など凝固手術に用いる凝固用電極に関する添付文書等を調査したところ、製造販売業者の推奨するオートクレーブ滅菌に関しては GL2008 条件を充足していなかった。但し、当該製品は過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌（以下ステラッド滅菌）を推奨条件としていた。これはハイリスク手技における軟性内視鏡に即した条件であった。

D. 考察

ハイリスク手術に供される手術器械の滅菌法については、GL2008 に推奨方法が示されている。ここでステラッド滅菌について示されているが、『軟性内視鏡については』と但し書きがある。ステラッド滅菌は CJD に対するある程度の有効性は認められているものの、他の

方法（以下、通常 CJD 対応滅菌）に比べると証明されている抗 CJD 効果は弱い。従って、通常 CJD 対応滅菌にて対応可能な手術器械をステラッド滅菌することは望ましいとは言えない。

一方、凝固用電極などの精密機械等については、製造販売業者の推奨条件を超えた処理を行った場合、医療安全上の問題が生じると考えられる。このようにデリケートな手術器械における滅菌の問題については、個々の医療機関における対応を予め議論しておく必要があると考えた。

E. 結論

定位・機能外科手術に供する手術器械のうち、凝固用電極については、軟性内視鏡のみに認められている方法（過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌）により対応することが適切である。

[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. 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 Aug 23;3(8):e003400. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003400.
2. 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 Oct;84(10): 1171-5. doi: 10.1136/jnnp-2012-304850. Epub 2013 Apr 17.

3. 齊藤延人 太組一朗. 医原性クロイツフェルト・ヤコブ病 pp700-702 II. 感染性疾患 プリオン病 感染性（獲得型）プリオン病 神経症候群（第 2 版）－その他の神経疾患を含めて－ 別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ No 26（2013 年 12 月 20 日発行）
4. 齊藤延人 太組一朗. 【プリオン病-up to date】ヒトのプリオン病 インシデント対策と 2 次感染予防 *Clinical Neuroscience* 31 巻 9 号 Page1044-1047(2013.09)

2. 学会発表

1. Hidehiro Mizusawa, Masahito Yamada, Ichiro Takumi, Yoshikazu Nakamura. CJD surveillance in Japan, European CJD Surveillance Network, 7th June 2013, Holmenkollen, Norway
2. 太組一朗, 森田明夫. 脳神経外科手術器械の滅菌法 - 定位手術器械に関する考察 - 第 53 回日本定位・機能神経外科学会総会 20140208 大阪

H. 知的財産権の出願・登録状況 （予定を含む。）

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

遺伝性プリオン病家系の未発症者に対する支援に関する考察

研究分担者：田村智英子 胎児クリニック東京

研究要旨

遺伝性プリオン病家系の未発症 at risk 者支援のあり方を考察するため、これらの人々の心理社会的状況から見いだされる課題を抽出整理した。その結果、プリオン病の遺伝性の家族への告知のあり方、告知後の家族の支援、家系内での遺伝性情報の伝達、at risk 者の心理社会的状況の理解、未発症 at risk 者どうしの支え合い（ピア・サポート）の必要性、at risk 者における感染予防注意喚起のあり方、at risk 者が at risk 者として生きていくための支援、発症前・出生前・着床前遺伝子検査の問題、遺伝性プリオン病の浸透率などの疫学統計データ収集の必要性などが課題としてあげられた。これらを踏まえた支援のあり方を今後検討していきたい。

A. 研究目的

これまで、プリオン病患者およびその家族の心理社会的問題とそのサポートのあり方を検討してきたが、その中で、遺伝性プリオン病家系内の未発症 at risk 者（自身にプリオン病が遺伝している可能性があると考えられる人）に接する機会があり、複数の同様の事例の相談に対応する機会を得た。そこで、これらの相談対応を通じて、遺伝性プリオン病家系内の未発症者のおかれた状況を整理、課題を抽出し、今後の支援のあり方を考える材料とすることにした。

B. 研究方法

遺伝性プリオン病患者の家族、特に未発症 at risk 者とのメール、電話、面談対応の記録より特筆すべき発言や状況を、個人を特定できる情報ははずした形で抽出、整理した。

（倫理面への配慮）

個人を特定することができる氏名、住所地、詳細な年齢などの情報ははずした形でポイン

トを抽出、整理した。

C. 研究結果／D. 考察

遺伝性プリオン病家系における未発症 at risk 者との対話の中で、以下のような課題が抽出された。

（1）プリオン病の遺伝性情報の家族への告知のあり方

血縁ではない配偶者や患者の子ども世代、あるいは、患者の親や兄弟姉妹などへの遺伝性の告知は必ずしも容易でなく、いつ誰にどのような形で伝えるか患者の主治医も苦労している一方で、告知された側も多大な苦悩を抱えている状況が散見される。特に、人生経験が少なくこれから就労、結婚、育児などを考える世代の未成年者や若年者において、自身が at risk 者であることを受け止めていく過程に大きな困難が伴うことが少なからず見られた。また、医療者と家族の間では診療関係はないため、医療者が遺伝性の情報を伝えたいと思っても家族に会えずに情報伝達がで

きていないケースもある。一方で、血縁者を呼び出して告知すれば、そんなことは知りたくなかったという人も出てくることが予想され、家族が状況を知る権利をどこまで保証すべきか、知りたくないとしても知らせる必要があるのか、検討が必要かもしれない。

(2) 家族への遺伝性の告知後の支援

患者のプリオン病の遺伝性を知らされた家族や血縁者には、様々な心理が生じる。親の発症などにより自身が at risk 者と知ったときには既に子どもがいる場合、子どもへの遺伝を心配したり子どもに疾患を伝えてしまっているかもしれないことに対する罪責感を感じたりする人もいる。これから結婚、出産を考えようとしていた人が親の発症などで自身が at risk 者と知ったときには、その後の人生設計が大きく狂ったように感じたり、結婚や出産に大きな迷いが生じたりすることもある。自身に疾患発症リスクがあることを意識している人は、ちょっとした症状でも神経質に気にすることがあるし、at risk 者自身が初期症状に気づいたときに大きな動揺、絶望感に直面することがある。

家族は患者と異なり直接の医療を受ける対象者ではないため、プリオン病の遺伝について告知した後の家族に医療者がその後も何度も話をしたり心理的なケアを行ったりすることは通常あまりない。しかし、プリオン病のように重篤で予後不良な疾患の遺伝性を告知された家族が大きな心理的負担を感じていることが少なくない中、こうした人々が、必要に応じて遺伝性を告知された後にも支援サービスを利用できるような仕組みも必要かもしれない。

(2) 家系内での遺伝性情報の伝達

医療者がすべての at risk 者と接触することは現実的に不可能なので遺伝性を告知した人から別の血縁者に情報を伝えてもらうこととなるが、その際に様々な問題が生じること

も垣間見える。たとえば、患者の配偶者は血縁ではないので自分に遺伝するという心配はない状況で患者の子や兄弟姉妹への遺伝性について医療者から伝えられる場合があり、その知らせを患者の子や兄弟姉妹その他の血縁者に伝えるか伝えないか、どのように伝えるか、様々な思いを抱えていることがある。場合によっては、配偶者が伝えることを控えているために本来情報を得るべき子どもなどに遺伝性の情報が伝わらないこともある。もしも配偶者が患者のプリオン病が遺伝性であることを子どもに伝えないと言ったら、伝えないままにしておいてよいのか。自らが at risk 者であることを知らされずにいる子どもたちに、感染性の注意喚起などはしなくてよいのか。その配偶者が伝えないままに亡くなってしまったら、子ども世代には永遠に情報提供がなされないのか。あるいは、プリオン病患者の配偶者がプリオン病の遺伝性の情報を子どもには伝えずに内緒にしている状態で、子どもが医療機関を訪ねてきて遺伝性かどうか知りたいと言ったら、配偶者の意思に反して伝えてよいのか。その際に子どもが未成年であるか成人しているかといったことは関係するか。プリオン病を扱う医療者として、こうした議論を深めておく必要があるように思われる。また、配偶者が秘密にしている患者のプリオン病の遺伝性の情報を子どもが偶然知ってしまうと、家族間の軋轢が生じることもある。こうした、血縁関係にない配偶者が情報を得ることによる独特の問題があるため、遺伝性の情報を最初に伝える相手を配偶者ではなく at risk 者本人とするなどの工夫は必要かもしれない。

ただ、血縁者どうしであっても家系内情報伝達に伴う悩みや困難は散見される。家族の問題を医療者が簡単に解決することはできないかもしれないが、何らかの支援サービスが存在することが望まれると考えられた。

(4) at risk 者の心理社会的状況の理解

at risk 者は、自分自身の疾患発症リスクを心配しながら患者の介護者でもある状況に置かれており、ときに患者を恨む気持ちを抱いたり介護に身が入らなかつたりそうした自分を責めたりすることもある。at risk 者から見て、患者の受けているケアに問題があると感じられる状況があると、自分の発症時にも同様の状況が生じるのではと不安が増大することもあり、患者の入院や転院その他の選択を at risk 者が決める過程においても、患者のためにと考える気持ちと自分の将来を思う気持ちが複雑に絡み合っていて影響していることがある。遺伝性プリオン病家系の人々とやりとりする際には、このような介護者となっている at risk 者の心理的状況を理解しておくことが望ましいと思われる。

(5) 未発症 at risk 者どうしの支え合い(ピア・サポート)の必要性

様々な難病領域において当事者どうしの支え合いの意義が報告されており、遺伝性プリオン病の at risk 者どうしの支え合いも有用であると考えられる。特に、仲間の少ない若年 at risk 者の一部から、同様の立場の人と話したいといった声が複数聞かれた。しかし、プリオン病の遺伝性について血縁者が必ずしも知らされていない現状では、すぐに at risk 者どうしの集まりを企画するのは難しいかもしれない。今後の課題である。

(6) at risk 者における感染予防注意喚起のあり方

将来プリオン病を発症する可能性が否定できない at risk 者において、プリオン病の感染性に関する注意(献血や臓器提供を行わないように伝えるなど)をいつどこまで伝えるべきか。発症の何年前から感染性が生じているかわからないため、念のため at risk 者と

わかった段階で注意を喚起することもあるが、それが、その at risk 者のその後の就学・就労や生活上の過大な制限や抑圧感情につながる可能性もあり、伝え方には配慮も必要であろう。

(7) at risk 者が at risk 者として生きていく上での支援

プリオン病のような重篤で治療法のない疾患の発症リスクを抱えながら生きていくことになる at risk 者は、就学、就労、結婚、出産など、人生の様々な場面において、自身の発症リスクを考え様々な感情を感じていかねばならないだけでなく、社会的な偏見や差別に遭遇することもある。学校や職場、配偶者や配偶者の家族に、自身が at risk 者であることをどこまで伝えるかについても悩みながら生きている。仕事の種類によっては、感染リスクを考慮しなければならない場面もあるかもしれないが、考慮不要であるにも関わらず at risk 者の情報を知った雇用側が過剰に感染性や疾患発症リスクを心配することで就労上の差別的な扱いが生じる可能性もある。at risk 者の人生のすべての状況を支援していくことは不可能だが、ピアどうしのサポートなどを利用できる機会なども増やしつつ、要所要所で適切な情報提供などの支援を利用できる体制の工夫なども要検討である。

(8) 発症前・出生前・着床前遺伝子検査の問題

遺伝性プリオン病家系の未発症 at risk 者と話していると、発症前遺伝子検査、出生前遺伝子検査を受けたいという声がかときどき上がる。結婚や出産前に at risk 者が自分に遺伝しているかどうかをはっきりさせたいと発症前遺伝子検査を希望することは珍しくない。こうした人々の希望にどのように答えていくべきかについても検討が必要であろう。また、現在東京医科歯科大学などにて発症前遺伝子検査実施の体制が整備されつつあるが、発症

前遺伝子検査が受けられるようになってくると、検査を受けて自分の将来を知るという選択肢が現実的なものとなって、それを選ぶかどうか考えねばならない状況に直面することが新たな心理的負担になる可能性もあり、そうした人々の支援のあり方も考える必要があるであろう。さらには、現在日本では小児期発症の重篤な疾患に限るという指針が提示されている出生前診断（羊水穿刺、絨毛採取による胎児 DNA 診断）や着床前診断の要望も将来的には出てくると思われ、これらにどう対応するか考えておく必要がある。

（9）遺伝性プリオン病の浸透率などの疫学統計データ収集の必要性

現在のプリオン病サーベイランスの仕組みは、個別症例のデータ蓄積を基本としており、遺伝性プリオン病家系を家系として把握する仕組みとしては十分ではない。今後日本において、遺伝性プリオン病家系が何家系あるのか、それぞれの家系にて発症者、未発症者が何人いるのか、遺伝子変異ごとの浸透率（発症率）はどのくらいか、といったデータ蓄積が、遺伝性家系未発症者への情報提供の充実につながると考えられる。

E. 結論

遺伝性プリオン病家系の未発症 at risk 者には様々な心理社会的状況が見られる。こうした人々をめぐる課題を整理し、少しでも充実した支援体制が組めるように検討していくことが重要と考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表（2013/4/1～2014/3/31 発表）

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

耐熱性プロテアーゼによる異常プリオン蛋白質の分解

研究分担者：古賀 雄一 大阪大学大学院工学研究科

研究協力者：作道 章一 琉球大学医学部保健学科

研究協力者：平田あずみ 大阪医科大学生命科学研究科

研究要旨

プリオンの二次感染予防を目的として、熱安定性の高いプロテアーゼによる異常プリオンタンパク質の分解及び感染性の評価を行った。さらに医療用特殊洗浄剤としての開発目標に適した酵素の特性評価を行った。

A. 研究目的

熱安定なプロテアーゼで分解した異常プリオンタンパク質の感染性が残る問題の原因を明確にし、二次感染防止に向けた技術の改良要素とし、実用的なプリオン不活化技術の開発を目的とした。

B. 研究方法

異常プリオン蛋白質の酵素分解物の感染性を評価した所、感染性が残ることが動物実験で確認されたことから、酵素分解のメカニズムの基礎的解析を行うために部分分解産物を複数種類の抗体で検出し網羅的な解析を行った。また、不活性化技術として酵素入りの医療用洗浄剤を提案し、そのために必要なキレート剤耐性酵素の選定とプリオンタンパク質分解活性の検討を行った。

（倫理面への配慮）

実験動物に必要以上の苦痛を与えないことを旨とし、発症後の速やかな安楽死を行った。研究計画および倫理面での配慮については研究実施機関の承認を得、また、当機関の規則にのっとり実施した。

C. 研究結果

プリオンの酵素分解物をマウスに摂取し、感染性が残っていることを再確認にした。また、SDS の添加や熱処理に寄ってプリオンの感染性が著しく低下することも確認された。酵素分解物をウエスタンブロットにより確認した所、M20 抗体で検出できる断片が感染性の残る画分に見られることがわかった。

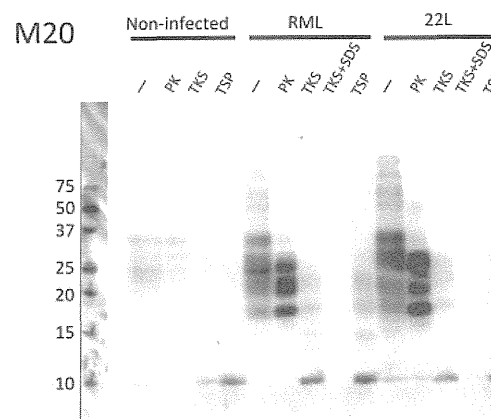
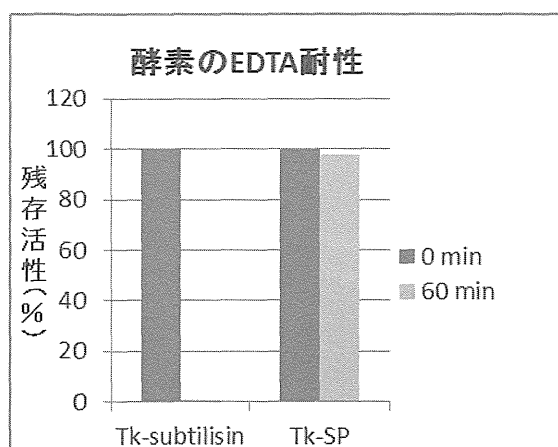


図 1 Tk-subtilisin(TKS)、Tk-SP(TSP)、Proteinase K (PK) によるマウス脳（非感染、RML, 22L）分解物の M20 抗体による検出

更に、医療用洗浄剤としての有効成分の一つである EDTA と金属イオンを要求する酵素との共存が難しいことを見出し、金属要求性の低い酵素に寄るプリオン分解性の確認を行った。



D. 考察

酵素分解物の感染性は、部分分解した時に見出された分解断片が感染性を持っている可能性の他、酵素反応過程で生じるタンパク質などの不溶性凝集体のなかにプリオンタンパク質が包埋されたために酵素が到達できなかった可能性が考えられる。当初枝葉を予定していた酵素はカルシウムイオンを6個配位することで強力な安定性を保持していた。しかし、洗浄剤成分であるEDTAとの共存が難しいことから金属要求性の低い新酵素を用いることとした。本酵素は当初の酵素と同様のプリオン分解パターンを示すことから有効な洗浄剤添加酵素であるといえる。

E. 結論

酵素分解産物の感染性の評価は、熱やSDSなどの影響の出にくい評価系で適正に行う必要がある。また、EDTA耐性酵素を用いることで効果的な洗浄剤の試作が可能になると考えられる。

[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

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.

Koga Y, Tanaka SI, Sakudo A, Tobiume M, Aranishi M, Hirata A, Takano K, Ikuta K, Kanaya S.

Proteolysis of abnormal prion protein with a thermostable protease from *Thermococcus kodakarensis* KOD1.

Appl Microbiol Biotechnol. 2013 in press.

2. 学会発表

発表者名. 題名. 学会名. 発表地, 発表日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Matsuzono, K.; Ikeda, Y.; Liu, W.; Kurata, T.; Deguchi, S.; Deguchi, K.; Abe, K.	A novel familial prion disease causing pan-autonomic-sensory neuropathy and cognitive impairment.	Eur J Neurol	20(5)	e67-9	2013
Kurata T, Miyazaki K, Morimoto N, Kawai H, Ohta Y, Ikeda Y, Abe K.	Atorvastatin and pitavastatin reduce oxidative stress and improve IR/LDL-R signals in Alzheimer's disease.	Neurol Res.	35(2)	193-205	2013
Miyazaki K, Yamashita T, Morimoto N, Sato K, Mimoto T, Kurata T, Ikeda Y, Abe K.	Early and selective reduction of NOP56 (Asidan) and RNA processing proteins in the motor neuron of ALS model mice.	Neurol Res.	35(7)	744-54	2013
Koga Y, Tanaka SI, Sakudo A, Tobiume M, Aranishi M, Hirata A, Takano K, Ikuta K, Kanaya S.	Proteolysis of abnormal prion protein with a thermostable protease from <i>Thermococcus kodakarensis</i> KOD1.	Appl Microbiol Biotechnol.	In press	In press	2013
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		
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	9(9)	1386-1394	2013
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	8(3)	e60003	2013
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	1	74	2013
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	3	e003400	2013
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	84:	1171-1175	2013
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	8	e60003	2013
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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
野崎一朗, 浜口 毅, 山田正仁	古典型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病.	<i>Clin Neurosci</i>	31	1048-1051	2013
浜口 毅, 山田正仁	硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病.	<i>Clin Neurosci</i>	31	1071-1073	2013
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
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
濱田晋輔, 森若文雄	WHO 診断基準と鑑別診断	<i>Clin. Neurosci.</i>	31	1090-1092	2013
岸田日帯, 田中章景, 黒岩義之	プリオン病の感染予防	<i>Neuroinfection</i>	18	48-53	2013
岸田日帯, 黒岩義之, 田中章景	ヒトのプリオン病 洗浄・滅菌法の現状と展望	<i>Clinical Neuroscience</i>	31	1041-1043	2013
児矢野繁	獲得性(感染性)プリオン病 Kuru	<i>Clinical Neuroscience</i>	31	1078-1079	2013
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	<i>PLoS One</i>	8	e54915	2013
村井弘之	遺伝性プリオン病 — オクタリピート挿入変異など	<i>Clinical Neuroscience</i>	31	1069-1070	2013
村井弘之	致死性家族性不眠症. 神経症候群 I (第2版) — その他の神経疾患を含めて—	別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ	26	692-695	2013
村井弘之	クールー. 神経症候群 I (第2版) — その他の神経疾患を含めて—	別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ	26	711-713	2013
金谷泰宏, 武村真治, 富田奈穂子	わが国におけるオーファンドラッグ開発の促進に向けて.	医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス	44(2)	123-126	2013
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.	<i>PLoS One.</i>	8(3)	e60003	2013
Xiao X, Yuan J, Haik S, Cali I, Zhan Y, Moudjou M, Li B, Laplanche JL, Laude H, Langeveld J, Gambetti P, Kitamoto T, Kong Q, Brandel JP, Cobb BA, Petersen RB, Zou WQ.	Glycoform-selective prion formation in sporadic and familial forms of prion disease.	<i>PLoS One.</i>	8(3)	e58786	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Matsuura Y, Ishikawa Y, Bo X, Murayama Y, Yokoyama T, Somerville RA, Kitamoto T, Mohri S.	Quantitative analysis of wet-heat inactivation in bovine spongiform encephalopathy.	Biochem Biophys Res Commun.	432(1)	86-91	2013
Iwasaki Y, Yokoi F, Tatsumi S, Mimuro M, Iwai K, Kitamoto T, Yoshida M.	An autopsied case of Creutzfeldt-Jakob disease with mutation in the prion protein gene codon 232 and type 1+2 prion protein.	Neuropathology.	33(5)	568-75	2013
Takeuchi A, Kobayashi A, Ironside JW, Mohri S, Kitamoto T.	Characterization of variant Creutzfeldt-Jakob disease prions in prion protein-humanized mice carrying distinct codon 129 genotypes.	J Biol Chem.	288(30)	21659-66	2013
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.	1(1)	74	2013
Shirai T, Saito M, Kobayashi A, Asano M, Hizume M, Ikeda S, Teruya K, Morita M, Kitamoto T.	Evaluating prion models on comprehensive mutation data of mouse PrP	Structure.			in press
Barria MA, Balachandran A, Morita M, Kitamoto T, Barron R, Manson J, Knight R, Ironside JW, Head MW.	Molecular barriers to zoonotic transmission of prions.	Emerg Infect Dis.	20(1)	88-97	2014
Iwasaki Y, Tatsumi S, Mimuro M, Mori K, Ito M, Kitamoto T, Yoshida M.	Panencephalopathic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with circumscribed spongy foci.	Clin Neuropathol.		Epub ahead of print.	2013
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.	3(8)	e003400.	2013
Taguchi Y, Mistica AM, Kitamoto T, Schätzl HM.	Critical significance of the region between Helix 1 and 2 for efficient dominant-negative inhibition by conversion-incompetent prion protein.	PLoS Pathog.	9(6)	e1003466.	2013
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.	84(10)	1171-5.	2013
Funabe S, Takao M, Saito Y, Hatsuta H, Sugiyama M, Ito S, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Mochizuki H, Hattori N, Murayama S.	Neuropathologic analysis of Lewy-related alpha-synucleinopathy in olfactory mucosa.	Neuropathology	33	47-58	2013
Nonaka T, Masuda-Suzukake M, Arai T, Hasegawa Y, Akatsu H, Obi T, Yoshida M, Murayama S, Mann D. M, Akiyama H and Hasegawa M.	Prion-like Properties of Pathological TDP-43 Aggregates from Diseased Brains.	Cell Rep	4	124-134	2013
Tsuiji H, Iguchi Y, Furuya A, Kataoka A, Hatsuta H, Atsuta, N, Tanaka F, Hashizume Y, Akatsu H, Murayama S, Sobue G and Yamanaka K.	Spliceosome integrity is defective in the motor neuron diseases ALS and SMA.	EMBO Mol Med	5	221-234	2013
Kakuda N, Akazawa K, Hatsuta H, Murayama S, Ihara Y. The Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.	Suspected limited efficacy of γ -secretase modulators.	Neurobiol Aging	34	1101-1104	2013