

Hamaguchi T, Nakamura Y, Kobayashi A, Kitamoto T, Murayama S, Murai H, Yamada M, Mizusawa H. Clinical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation in the prion protein gene. *BMJ Open* 4:e004968, 2014.

17) Akasaka K, Maeno A, Murayama T, Tachibana H, Fujita Y, Yamanaka H, Nishida N, Atarashi R. Pressure-assisted dissociation and degradation of "proteinase K-resistant" fibrils prepared by seeding with scrapie-infected hamster prion protein. *Prion* 8:314-318, 2014.

18) Komatsu J, Sakai K, Hamaguchi T, Sugiyama Y, Iwasa K, Yamada M. Creutzfeldt-Jakob disease associated with a V203I homozygous mutation in the prion protein gene. *Prion* 8:336-338, 2014.

19) Araki K, Nakano Y, Kobayashi A, Matsudaira T, Sugiura A, Takao M, Kitamoto T, Murayama S, Obi T. Extensive cortical spongiform changes with cerebellar small amyloid plaques: the clinicopathological case of MV2K+C subtype in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology* 34:541-546, 2014.

20) 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* 33:160-164, 2014.

21) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Nokura K, Tatsumi S, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with P102L prion protein gene mutation presenting with rapidly progressive clinical course. *Clin Neuropathol* 33:344-353, 2014.

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

[Ⅱ] 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

わが国のプリオン病サーベイランスの状況と治験に向けた プリオン病コンソーシアム(JACOP)との協力体制

研究分担者：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター病院
研究協力者：塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター病院神経内科
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：森若文雄	北祐会神経内科病院神経内科学
研究協力者：青木正志	東北大学大学院医学系研究科神経内科学
研究協力者：西澤正豊	新潟大学脳研究所神経内科学分野
研究協力者：田中章景	横浜市立大学大学院医学研究科神経内科
研究協力者：犬塚 貴	岐阜大学大学院医学研究科神経内科・老年学分野
研究協力者：武田雅俊	大阪大学大学院医学研究科精神医学教室
研究協力者：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：村井弘之	九州大学大学院医学系研究科神経内科
研究協力者：佐藤克也	長崎大学医歯薬学総合研究科感染分子
研究協力者：北本哲之	東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野
研究協力者：中村好一	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
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老年病理学研究チーム
研究協力者：黒岩義之	帝京大学溝口病院神経内科・脳卒中センター
研究協力者：原田雅史	徳島大学ヘルスパイオサイエンス研究部放射線科学分野
研究協力者：齊藤延人	東京大学大学院医学系研究科脳神経外科学
研究協力者：太組一朗	日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科
研究協力者：金谷泰宏	国立保健医療科学院健康危機管理部
研究協力者：田村智英子	木場公園クリニック
研究代表者：山田正仁	金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学)

研究要旨 サーベイランス委員会では、対象事例が発生したときはサーベイランスの依頼を全国 10 地区の担当サーベイランス委員にしている。地区担当サーベイランス委員は、地区内の都道府県のプリオン病担当専門医を通じて、あるいは直接に対象事例の主治医に連絡を取ってサーベイランスを実施している。すなわち、事務局・地区担当サーベイランス委員・都道府県プリオン病担当専門医・主治医、という流れとなっている。このシステムの状況を見るために、サーベイランス調査票の回収率を検討し、回収率の低い地域が存在することを確認した。剖検率も様々な努力にも拘わらず相変わらず低い状態が続いている。また、プリオン病に対してオールジャパンでの臨床研究のために作られた JACOP (Japanese Consortium of Prion Disease) への参加施設数、参加研究者数は増加しているが、症例登録の増加に結びついていないとは必ずしも言えず、登録へのスピードアップと登録数の増加が必須である。

A. 研究目的

サーベイランス調査票の回収率を調査する事で、全国の都道府県別、地区ブロック別に、調査票の回収率に差があるかを検証する。また、

JACOP の症例登録数・登録医療機関数・登録医師数を研究会議で報告する事で一層の参加登録の促進を依頼する。事務局の電話調査と医師の所見との差違を調べて電話調査の仕方を

検討する。

B. 研究方法

①サーベイランスのシステムの状況を確認するためにサーベイランス調査票の回収率を調べる。サーベイランス事務局に登録された症例に対して調査票の依頼をした数に対して、返却されてきた数を調べて、回収率を計算した。

②JACOPによる自然歴調査の進捗をまとめ報告した。

(倫理面への配慮)

プリオン病サーベイランス調査に関しては、患者もしくは患者家族の同意・主治医の同意を得ており、事務局での調査票の記録に際してはイニシャル・生年月日、性別のみであり、個人の同定が出来ないようにしてある。

JACOPに関しても東京医科歯科大学で倫理審査委員会の承認を受けており、国立精神・神経医療研究センターの倫理審査委員会にも提出済みで承認待ちの状態である。

C. 研究結果

①プリオン病サーベイランスの2013年10月から2014年9月の県別調査票回収率の結果は、調査票集計総数427件、回収総数200件で46.8%であった。集計数の多い都道府県は東京都47件、福岡県29件、千葉県26件、兵庫県25件、大阪府24件、神奈川県22件、埼玉県20件が20件以上の都道府県であった。調査票を送付した数が0の都道府県はなく、1件の都道府県が4都道府県あったが、どれも回収率は0%であった。送付数が20件以上の7都道府県の回収率は12.0%から90.0%と幅があり、送付数が多いところで回収率が悪いとも良いとも言えなかった。全国を10ヶに分割したブロック別では、78.9%, 22.2%, 63.7%, 61.0%, 45.8%, 72.7%, 11.7%, 65.4%, 43.8%, 37.9%と高いところと低いところに大きな差があった。

②JACOPへの参加施設は2014年12月現在58施設、そのうち倫理申請終了施設は44施設、参加研究者133名である。登録者数は8名であるが、このうち2例が死亡し、1例は家族の意向で研究未参加の施設に移動した。残りの5症例中、4症例はすでに無言・無動状態である。

D. 考察

①プリオン病サーベイランスの回収率を上げるためには、地域別に対策を練る必要がある。必ずしも人口数が多い地域で回収率が少ない訳ではない。サーベイランス委員会、全国担当者会議などにて周知して、例えば回収率の低い地区毎に担当者会議を行って、地区ごとに課題と対策を話し合ってもらい、回収率の高い地区の委員にそのやり方を解説してもらいなどの、取り組みを進める。

②JACOPの参加施設数と参加研究者数は増加しつつあるが、まだまだ登録症例数が少ない。サーベイランス委員会の診断を経てからの登録では、すでに無言無動状態になってしまう可能性もあり、基本的には患者発生時点での全例登録をめざして登録のスピードアップにつながる方策をたてる必要がある。

E. 結論

プリオン病サーベイランスの調査票の回収率には地域別に差異が見られた。

JACOPの登録数を増加させるためには専門医に対する周知と主治医レベルでの診断に基づき登録できるように研究方法を変更する必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakamura Y, Ae R, Takumi I, Sanjo N, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Descriptive epidemiology of prion disease in Japan: 1999-2012. *J Epidemiol* 25:8-14, 2015.
- 2) 能勢裕里江, 水澤英洋. プリオン病. *日本医師会雑誌* 143 特別号(2):415-417, 2014.
- 3) 三條伸夫, 水澤英洋. VII. プリオン病 プリオン病. 辻 省次, 水澤英洋・編 *アクチュアル脳・神経疾患の臨床 神経感染症を極める*, 中山書店, 東京, pp278-285, 2014.
- 4) 三條伸夫, 水澤英洋. 付録 2 感染症関連ガイドラインと使用法の注意 プリオン病, 辻 省次, 水澤英洋・編 *アクチュアル脳・神経疾患の臨床 神経感染症を極める*, 中山書店,

東京, pp325-334, 2014.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

プリオン病の二次感染予防に関する研究

研究分担者：齊藤延人 東京大学医学部附属病院

研究要旨 脳神経外科手術機器を介したプリオン病の発症に関して調査を行う。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や課題を検討する。また、リスク保有者の経過観察の支援を行い、発症のリスクを検討する。

A. 研究目的

脳神経外科手術機器を介したプリオン病の発症に関して、リスク保有者のフォローアップデータを用いて調査を行う。該当する分野の日本国内における唯一の研究である。脳神経外科手術機器を介したプリオン病の二次感染に関して、その実態が明らかとなり、脳神経外科医の間での啓蒙がなされ、感染拡大の予防効果が期待される。

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

平成26年は新規インシデント可能性事案が4件あった。この内1件はMM2C型疑いのpossible CJDの症例で、現地調査を行い12例がフォローアップ対象のリスク保有可能性者と判断された。その他、インシデント事例とならなかった案件が3件あった。いずれもハイリスク手技ではないと判断された。この内1例は歯科の口腔ケアを受けた患者さんがCJDである事が判明した例で、基本的にはCJDインシデントの事例で

はないが、念のため、vCJDの除外診断を待つこととなった。

これまでに14事例がフォローアップの対象となっている。このうち昨年度までに2事例の10年間のフォローアップ期間が終了している。今年度でさらに2事例のフォローが終了する見こみ。

D. 考察

患者の手術や病理検索時における医療従事者側のインシデント対応について、ペントサン・ポリサルフェートの静注の是非、および、次亜塩素酸による消毒の効果について、検討課題となっている。引き続き、プリオン病の二次感染予防リスクのある事例について、現地調査を含めてフォローを行い、日本脳神経外科学会などで啓発活動を行う必要がある。

E. 結論

これまでのところ、プリオン病の二次感染事例はない。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の生存期間に影響する因子の検討

研究分担者：岩崎 靖 愛知医科大学 加齢医科学研究所
 研究協力者：赤木明生 愛知医科大学 加齢医科学研究所
 研究協力者：三室マヤ 愛知医科大学 加齢医科学研究所
 研究協力者：吉田真理 愛知医科大学 加齢医科学研究所

研究要旨 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob disease: CJD) の生存期間に影響する可能性のある因子について、自験 MM1 型孤発性 CJD 51 例のデータを用いて検討した。性別による全経過の差はなく、発症年齢および発症西暦年と全経過にも相関を認めなかった。ミオクローヌスおよび周期性同期性放電の出現時期、無動性無言状態に至った時期が遅いほど、全経過が長い傾向があった。経管栄養施行率は 68.6% で、経管栄養を施行した群の方が、未施行群より長期生存していたが、経鼻経管栄養群と胃瘻造設群では全経過に差がなかった。人工呼吸器を使用した症例はなく、気管切開施行群と未施行群では全経過に差がなかった。公的病院での治療群と、それ以外の病院で治療していた群では全経過に差がなかった。本邦の孤発性 CJD 例の全経過が長い最も重要な因子は経管栄養の施行であると考えられた。

A. 研究目的

本邦の孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob disease: CJD) の全経過は欧米例に比して約 3 倍長いことを我々は以前に指摘したが¹²⁾、生存期間に影響する背景因子の詳細は明らかになっていない。そこで、診療ガイドラインの策定・改訂のために、自験剖検例のデータを用いて孤発性 CJD の生存期間に影響する可能性のある因子について、検討を試みた。

B. 研究方法

愛知医科大学加齢医科学研究所において病理学的検索が施行された CJD 剖検例の中で、プリオン蛋白遺伝子解析およびプロテアーゼ抵抗性プリオン蛋白のウエスタンブロット解析がともに施行され、最も典型的な臨床所見を呈する MM1 型孤発性 CJD と確定診断された 51 例を対象とした。

臨床記録、剖検記録を参照し、(1) 性別、(2) 発症年齢、(3) 発症西暦年、(4-1) ミオクローヌスの出現時期、(4-2) 周期性同期性放電 (PSD) の出現時期、(4-3) 無動性無言状態に至った時期、(5-1) 経管栄養施行の有無、(5-2) 胃瘻造設の有無、(6) 気管切開の有無と人工呼吸器使

用の有無、(7) 死亡時の治療病院について、全経過との関連を統計学的手法により検討した。

(倫理面への配慮)

本検討は介入研究、前方視的検討ではなく、剖検例の臨床データを用いた後方視的検討である。遺伝子解析、病理解剖の施行にあたっては、家族より文書同意を得てある。各症例の臨床データは症例番号で管理し、患者の特定はできないよう配慮した。

C. 研究結果

51 例の MM1 型孤発性 CJD の全経過は 1~32 ヶ月 (平均 12.3 ± 9.6 ヶ月) であった。各臨床データのまとめと統計学的解析結果の詳細は表に示した。

(1) 性別と全経過の検討

男性 26 例、女性 25 例の全経過はそれぞれ 1~32 ヶ月、2~30 ヶ月、平均はそれぞれ 12.8 ± 11.1 ヶ月、 11.9 ± 8.0 ヶ月であった。男性群と女性群で全経過に有意差はなかった* ($p = 0.62$)。

(2) 発症年齢と全経過の検討

発症年齢は 57~89 歳、平均 69.5 ± 7.6 歳であった。発症年齢と全経過に有意な相関関係はなか

った** ($p = 0.86$, $rs = -0.02$)。

(3) 発症西暦年と全経過の検討

発症西暦年は1996年から2013年であった。発症西暦年と全経過に有意な相関関係はなかった** ($p = 0.60$, $rs = -0.07$)。

(4-1) ミオクロームスの出現時期と全経過の検討

ミオクロームスを認めなかった症例は1例あった。ミオクロームスの出現時期は発症後0.5～6ヶ月、平均 2.0 ± 1.0 ヶ月であった。ミオクロームスの出現時期と全経過には有意な正の相関を認め、ミオクロームスの出現時期が遅い症例ほど全経過が長い傾向があった** ($p = 0.04$, $rs = 0.30$)。

(4-2) 周期性同期性放電の出現時期と全経過の検討

周期性同期性放電を認めなかった症例は3例あった。周期性同期性放電の出現時期は発症後0.75～7ヶ月、平均 2.0 ± 1.3 ヶ月であった。周期性同期性放電の出現時期と全経過には有意な正の相関を認め、周期性同期性放電の出現時期が遅い症例ほど全経過が長い傾向があった** ($p = 0.01$, $rs = 0.36$)。

(4-3) 無動性無言状態に至った時期と全経過の検討

無動性無言状態に至らなかった症例は1例あった。無動性無言状態に至った時期は発症後1～8ヶ月、平均 3.0 ± 1.4 ヶ月であった。無動性無言状態に至った時期と全経過には有意な正の相関を認め、無動性無言状態に至った時期が遅い症例ほど全経過が長い傾向があった** ($p < 0.001$, $rs = 0.55$)。

(5-1) 経管栄養施行の有無と全経過の検討

経管栄養を施行しなかった群は16例で、全経過は1～6ヶ月、平均 4.0 ± 1.6 ヶ月だった。経管栄養を施行した群は35例で、全経過は2～32ヶ月、平均 16.1 ± 9.4 ヶ月だった。両群間で全経過に有意差を認め、経管栄養を施行した群の方が長期生存していた* ($p < 0.0001$)。

(5-2) 胃瘻造設の有無と全経過の検討

経管栄養施行群35例の中に胃瘻造設された症例は3例あり、他の32例は経鼻経管栄養が施行されていた。経鼻経管栄養群の全経過は2～31ヶ月、平均 15.1 ± 9.2 ヶ月であった。胃瘻造設群の全経過は13～32ヶ月、平均 23.0 ± 9.5 ヶ月で

あった。経鼻経管栄養群と胃瘻造設群で全経過に有意差はなかった* ($p = 0.18$)。

(6-1) 気管切開の有無と全経過の検討

気管切開を施行しなかった群は48例で、全経過は1～32ヶ月、平均 11.9 ± 9.4 ヶ月だった。気管切開を施行した群は3例で、全経過は6～30ヶ月、平均 20.0 ± 12.5 ヶ月だった。両群間で全経過に有意差はなかった* ($p = 0.13$)。

(6-2) 人工呼吸器使用の有無と全経過

人工呼吸器を使用した症例は1例もなかった。

(7) 死亡時の治療病院と全経過の検討

公的病院(大学病院、国立・県立・市立病院)で死亡した症例は21例で、全経過は2～30ヶ月、平均 10.0 ± 8.8 ヶ月だった。それ以外の病院(一般総合病院、個人病院など)で死亡した症例は30例で、全経過は1～32ヶ月、平均 14.0 ± 10.0 ヶ月だった。両群間で全経過に有意差はなかった* ($p = 0.16$)。

*マン・ホイットニ検定 (Mann-Whitney's U test)
** スピアマンの相関係数 (Spearman rank correlation coefficient)

D. 考察

統計学的検討から、性別による全経過の有意差はなく、死亡時に公的病院で治療していた群と、それ以外の病院で治療していた群でも全経過に有意差を認めなかった。また、発症年齢および発症西暦年と全経過には有意な相関を認めなかった。

本邦 CJD 症例におけるミオクロームスの出現時期、周期性同期性放電の出現時期は欧米例のそれと比べて差がないことを我々は以前に指摘した²⁾。今回の検討では、ミオクロームスの出現時期、周期性同期性放電の出現時期、無動性無言状態に至った時期が遅い症例ほど、全経過が長い傾向があることが統計学的に示された。

経管栄養を施行した群の方が、施行しなかった群よりも有意に長期生存していた。経管栄養施行群の中で、経鼻経管栄養群と胃瘻造設群では全経過に有意差はなかった。本邦におけるCJD患者に対する経管栄養施行率に関する疫学データは過去にないが、本検討では68.6%(51例中の35例)であった。欧米におけるCJD患者に対する経管栄養施行率に関する疫学データ

もないが、おそらくほとんどないと推定される。

気管切開を施行した群と施行しなかった群では、全経過に有意差はなかった。本邦 CJD 症例の多くが人工呼吸器管理されているという欧米での指摘があるが³⁾、今回の検討例中には人工呼吸器を使用した症例はなかった。

E. 結論

進行の遅い症例(ミオクローヌスの出現時期、周期性同期性放電の出現時期、無動性無言状態に至った時期が遅い症例)ほど全経過が長くなる傾向があることが示されたが、同じ MM1 型孤発性 CJD の中でどのような症例の進行が遅いかは、本検討では明らかでなかった。

本邦の孤発性 CJD の全経過が長い最も重要な因子は経管栄養の施行であると考えられた。

[参考文献]

- 1) Iwasaki Y, Yoshida M, Hashizume Y, Kitamoto T, Sobue G. Clinicopathologic characteristics of sporadic Japanese Creutzfeldt-Jakob disease classified according to prion protein gene polymorphism and prion protein type. *Acta Neuropathol* 112:561-571, 2006.
- 2) Iwasaki Y, Mimuro M, Yoshida M, Kitamoto T, Hashizume Y. Survival to akinetic mutism state in Japanese cases of MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease is similar to Caucasians. *Eur J Neurol* 18:999-1002, 2011.
- 3) Jansen C, Head MW, Rozemuller AJM, Ironside JW. Panencephalopathic Creutzfeldt-Jakob disease in the Netherlands and the UK: clinical and pathological characteristics of nine patients. *Neuropathol Appl Neurobiol* 35:272-282, 2009.

F. 健康危険情報

本研究は CJD 剖検症例の臨床データを用いた後方視的検討であり、健康危険に関する情報はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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* 33:160-164, 2014.

- 2) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Nokura K, Tatsumi S, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with P102L prion protein gene mutation presenting with rapidly progressive clinical course. *Clin Neuropathol* 33:344-353, 2014.

- 3) Iwasaki Y, Tatsumi S, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. Comparison of the clinical course of Japanese MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease between subacute spongiform encephalopathy and panencephalopathic-type. *Clin Neurol Neurosurg* 121:59-63, 2014.

- 4) Iwasaki Y, Tatsumi S, Mimuro M, Kitamoto T, Hashizume Y, Yoshida M. Relation between clinical findings and progression of cerebral cortical pathology in MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: Proposed staging of cerebral cortical pathology. *J Neurol Sci* 341:97-104, 2014.

2. 学会発表

- 1) 岩崎 靖, 赤木明生, 辰己新水, 吉田眞理. 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の生存期間に影響する因子の検討. 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡, 5.21-24, 2014.
- 2) 岩崎 靖, 赤木明生, 辰己新水, 三室マヤ, 吉田眞理. クロイツフェルト・ヤコブ病における嗅球病変についての神経病理学的検討. 第 55 回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京, 6.5-7, 2014.
- 3) 岩崎 靖, 赤木明生, 辰己新水, 三室マヤ, 吉田眞理. 発症 8 ヶ月前の MRI 拡散強調像で高信号域を認めた、MM1+2 型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の 1 剖検例. 第 55 回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京, 6.5-7, 2014.
- 4) 岩崎 靖, 赤木明生, 三室マヤ, 森 恵子, 伊藤益美, 吉田眞理. 発症前の MRI 拡散強調像で高信号域を認めた、MM1+2 型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の 1 剖検例. 第 139 回日本神経学会東海北陸地方会, 名古屋, 7.5, 2014.
- 5) 岩崎 靖, 森 恵子, 伊藤益美, 吉田眞理. プリオン病患者に対する胃瘻造設. 第 19 回日本神経感染症学会総会学術大会, 金沢, 9.4-6,

2014.

6) Iwasaki Y, Akagi A, Mimuro M, Yoshida M. Neuropathological investigation of the olfactory bulb and olfactory tract in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. XVIIIth International Congress of Neuropathology, Rio de Janeiro, September 14-18, 2014.

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 各臨床データのまとめと統計学的解析結果

	範囲	平均 ± 標準偏差 (中央値)
全経過 (月, n = 51)	1 - 32	12.3 ± 9.6 (9)
(1) 性別と全経過の検討		
男性の全経過 (月, n = 26)	1 - 32	12.8 ± 11.1 (5.5)
女性の全経過 (月, n = 25)	2 - 30	11.9 ± 8.0 (11)
両群間の統計学的解析		有意差なし* (p = 0.62)
(2) 発症年齢と全経過の検討		
発症年齢 (n = 51)	57 - 89	69.5 ± 7.6 (69)
相関関係の統計学的解析		有意な相関なし** (p = 0.86, rs = -0.02)
(3) 発症西暦年と全経過の検討		
発症西暦年 (n = 51)	1996 - 2013	
相関関係の統計学的解析		有意な相関なし** (p = 0.60, rs = -0.07)
(4-1) ミオクローヌスの出現時期と全経過の検討		
ミオクローヌスの出現時期 (月, n = 50)	0.5 - 6	2.0 ± 1.0 (2)
相関関係の統計学的解析		有意な正の相関あり** (p = 0.04, rs = 0.30)
(4-2) 周期性同期性放電の出現時期と全経過の検討		
周期性同期性放電の出現時期 (月, n = 48)	0.75 - 7	2.0 ± 1.3 (2)
相関関係の統計学的解析		有意な正の相関あり** (p = 0.01, rs = 0.36)
(4-3) 無動性無言状態に至った時期と全経過の検討		
無動性無言状態に至った時期 (月, n = 50)	1 - 8	3.0 ± 1.4 (2.75)
相関関係の統計学的解析		有意な正の相関あり** (p < 0.001, rs = 0.55)
(5-1) 経管栄養施行の有無と全経過の検討		
経管栄養未施行群の全経過 (月, n = 16)	1 - 6	4.0 ± 1.6 (4)
経管栄養施行群の全経過 (月, n = 35)	2 - 32	16.1 ± 9.4 (16)
両群間の統計学的解析		有意差あり* (p < 0.0001)
(5-2) 経鼻経管栄養, 胃瘻造設と全経過の検討		
経鼻経管栄養群の全経過 (月, n = 32)	2 - 31	15.5 ± 9.2 (15.5)
胃瘻造設群の全経過 (月, n = 3)	13 - 32	23.0 ± 9.5 (24)
両群間の統計学的解析		有意差なし* (p = 0.18)
(6) 気管切開の有無と全経過の検討		
気管切開未施行群の全経過 (月, n = 48)	1 - 32	11.9 ± 9.4 (7.5)
気管切開施行群の全経過 (月, n = 3)	6 - 30	20.0 ± 12.5 (24)
両群間の統計学的解析		有意差なし* (p = 0.13)
(7) 死亡時の治療病院と全経過の検討		
公的病院 (大学病院, 国立・県立・市立病院) で 死亡した群の全経過 (月, n = 21)	2 - 30	10.0 ± 8.8 (6)
それ以外の病院 (一般総合病院, 個人病院など) で 死亡した群の全経過 (月, n = 30)	1 - 32	14.0 ± 10.0 (13.5)
両群間の統計学的解析		有意差なし* (p = 0.16)

*マン・ホイットニ検定 (Mann-Whitney's U test), **スピアマンの相関係数 (Spearman rank correlation coefficient)

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

感覚障害で発症した孤発性および硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の検討

研究代表者：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：坂井健二	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）
研究分担者：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：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：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：太組一朗	日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科
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）
研究協力者：中村好一	自治医科大学地域医療センター公衆衛生学部門
研究協力者：北本哲之	東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野
研究分担者：斎藤延人	東京大学大学院医学系研究科脳神経外科学
研究分担者：水澤英洋	独立行政法人国立精神・神経医療研究センター病院神経内科

研究要旨 変異型 Creutzfeldt-Jakob 病 (vCJD) では約 60% で発症初期より上肢や下肢に疼痛性の異常感覚を訴える。硬膜移植後 CJD (dCJD) の検討でも 6% が感覚障害で初発する。本研究は感覚障害で発症した dCJD および孤発性 CJD (sCJD) の特徴を明らかにすることを目的とした。1999 年 4 月より 2014 年 9 月までに「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」・CJD サーベイランス委員会によって、ほぼ確実例以上の sCJD および dCJD と判定された症例を対象として解析を行った。dCJD についてはプラーク型と非プラーク型に分類した。2014 年 9 月までにほぼ確実例以上の sCJD と dCJD はそれぞれ 1602 例、76 例であった。感覚障害を初発症状としたのは sCJD 22 例 (1%) (sCJD 群)、dCJD 4 例 (4%) (プラーク型 2 例; 非プラーク型 2 例) (dCJD 群) であり dCJD 群で有意に多かった ($P < 0.05$)。発症年齢の平均は sCJD 群 66 ± 11 歳、dCJD 群 51 ± 15 歳であり、dCJD で有意に若年発症であった ($P = 0.038$)。ただし、ほぼ確実例以上の sCJD と dCJD 全体での検討でも dCJD の発症は有意に若年であった (69 ± 10 歳 vs 57 ± 16 歳; $P < 0.05$)。感覚障害は異常感覚/しびれ感や感覚性失調の記載があり、両群間で有意差はなかった。感覚障害の部位について、dCJD 群では頭部や上肢で出現することが多い傾向が見られた ($P = 0.053$)。なお、経過中に認められた臨床症候や PSD の出現率、頭部 MRI で高信号が認められた割合に両群間で有意差はなかった。dCJD では sCJD と比較して初発症状として感覚障害を認めることが有意に多く、dCJD の感覚障害は頭部や上肢に認められることが多い傾向がある。

A. 研究目的

Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) の典型例では急速進行性の認知機能障害で発症することが多く、そのような症例では CJD の診断は比較的容易である。しかし、非典型的な症候で発症した場合は早期診断が困難な場合がある。感染予防の観点より、孤発性 CJD (sCJD) とは異なる対応が求められる変異型 Creutzfeldt-Jakob 病 (vCJD) では、発症初期より上肢や下肢に疼痛性の異常感覚を訴えることが特徴の一つであり、約 60% の

症例で認めると報告されている¹⁾。また、わが国で多発している硬膜移植後 CJD (dCJD) 84 症例の検討では、4 例 (6%) が感覚障害で初発したことが報告されている²⁾。今回の研究では感覚障害で発症した dCJD および孤発性 CJD (sCJD) の特徴を明らかにする。CJD として非典型的な症候で発症した CJD 症例を解析することで、早期プリオン病の臨床診断精度の向上に寄与することが目的である。

B. 研究方法

1999年4月より2014年9月までに「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」・CJDサーベイランス委員会による検討の結果、ほぼ確実例以上のsCJDおよびdCJDと判定された症例を対象とし、感覚障害で発症した症例について解析を行った。

dCJDの病理学的サブタイプについては、非プラーク型(神経病理学的に非プラーク型の症例、および病理所見の詳細が不明または病理学的評価がなく、かつ発症12ヶ月以内に脳波で周期性同期性放電(PSD)が認められた症例)とプラーク型(神経病理学的にプラーク型の症例、および病理所見の詳細が不明または病理学的評価がなく、かつ発症から12ヶ月以上生存して12ヶ月以内の脳波でPSDが認められなかった症例)に分類した³⁾。

(倫理面への配慮)

本研究では、「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」・CJDサーベイランス委員会において登録された情報を使用した。同委員会において収集された診療情報については、生年月日、イニシャル、性別を残して匿名化されている。診療情報の研究利用については、研究対象者またはその代諾者より文書による同意を取得済みである。また、CJDサーベイランスについては金沢大学および東京医科歯科大学の倫理委員会にて承認済みである。

C. 研究結果

2014年9月までにプリオン病と診断された症例は2412例であり、ほぼ確実例以上のsCJDとdCJDはそれぞれ1602例(66%)、76例(3%)であった。

感覚障害を初発症状としたのはsCJD 22例(1%)(sCJD群)、dCJD 4例(5%)(プラーク型2例; 非プラーク型2例)(dCJD群)でありdCJD群で有意に多かった($P < 0.05$)。発症年齢の平均はsCJD群 66 ± 11 歳、dCJD群 51 ± 15 歳であり、dCJDで有意に若年発症であった($P = 0.038$)。ただし、ほぼ確実例以上のsCJDとdCJD全体での検討でもdCJDの発症は有意に若年で(69 ± 10 歳 vs 57 ± 16 歳; $P < 0.05$)、感覚障害以外で初

発したsCJDとdCJDでも発症年齢はdCJDで有意に若年であった。また、感覚障害で発症したdCJDとそれ以外で発症したdCJDで発症年齢に有意な差はなかった(図1)。

感覚障害の内容としては、異常感覚/しびれ感や感覚性失調が認められた。感覚障害を認めた部位について、頭部、上肢、下肢および2領域以上で分類したところ、sCJD群では頭部0例、上肢10例、下肢5例、2領域以上が4例で、3例は不明であった。dCJD群では頭部2例、上肢2例であり、両群間で感覚障害の出現部位に差がある傾向が認められた($P = 0.053$)。なお、経過中に認められた臨床症候の解析では、両群間において、ミオクローヌス、認知機能障害、錐体路徴候、錐体外路徴候、小脳症状、視覚症状や精神症状に有意差はなく、PSDの出現率や頭部MRIで高信号が認められた割合も有意差はなかった。

D. 考察

感覚障害は末梢の感覚神経や後根神経節、中枢の脊髄視床路から視床及び大脳皮質までの感覚系の障害により生じる。sCJDでは大脳皮質、皮質下神経核、小脳分子層に海綿状変化を認めるが、初期に脳幹や脊髄には海綿状変化をみることは少ない⁶⁾。従って、視床や大脳皮質の病変による感覚障害の可能性が第一に考えられる。また、プリオン病における末梢神経組織の障害について、sCJDやdCJDで検討が行われている。sCJDでは後根神経節や末梢神経、三叉神経節や筋に異常プリオン蛋白の蓄積を認めたことが報告され⁴⁾、dCJDでも末梢神経に異常プリオン蛋白が証明されている⁵⁾。

今回の検討ではdCJDで顔面や上肢の感覚障害が多い傾向があったが、dCJDで三叉神経節の異常プリオン蛋白蓄積検討した報告はない。

dCJDでは硬膜移植部位と神経症状の出現に関連があることが報告され²⁾、移植硬膜より異常プリオン蛋白が直接中枢神経系に伝播してdCJDを発症すると推定されている。今後、頭部MRI画像などを用いて移植部位と異常プリオン蛋白の中枢神経系内での伝播過程の関連を検討する必要がある。

E. 結論

dCJD では sCJD と比較して初発症状として感覚障害を認めることが有意に多い。感覚障害で発症した症例について、dCJD では sCJD よりも有意に若年である。dCJD の感覚障害は頭部や上肢に認められることが多い傾向がある。

[参考文献]

- 1) Spencer MD, Knight RS, Will RG. First hundred cases of variant Creutzfeldt-Jakob disease: retrospective case note review of early psychiatric and neurological features. *BMJ* 324:1479-1482, 2002
 - 2) Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, et al. Graft-related disease progression in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: a cross-sectional study. *BMJ Open* 3:e003400, 2013.
 - 3) Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Kitamoto T, et al. Clinical features and diagnosis of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 69:360-367, 2007.
 - 4) Glatzel M, Abela E, Maissen M, et al. Extraneural pathologic prion protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 349:1812-1820, 2003.
 - 5) Ishida C, Okino S, Kitamoto T, Yamada M. Involvement of the peripheral nervous system in human prion diseases including dural graft associated Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:325-329, 2005.
 - 6) Budka H, Head MW, Ironside JW, James W. Ironside JW, Gambetti P, Parchi P, Tagliavini F. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. In: Dickson DW, Weller RO, eds., *Neurodegeneration: the molecular pathology of dementia and movement disorders*, Willey-Blackwell, Oxford, pp322-335, 2011.
- characters): an early symptom of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a Japanese patient: a case report. *J Med Case Rep* 8:269, 2014.
- 2) Komatsu J, Sakai K, Hamaguchi T, Sugiyama Y, Iwasa K, Yamada M. Creutzfeldt-Jakob disease associated with a V203I homozygous mutation in the prion protein gene. *Prion* 8:336-338, 2014.
 - 3) Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Brown P, Severioni D, Matsuura Y, Takeuchi A, Mohri S, Kitamoto T. Transmission properties of atypical Creutzfeldt-Jakob disease: a clue to disease etiology? *J Virol*, in press.
 - 4) Nakamura Y, Ae R, Takumi I, Sanjo N, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Descriptive epidemiology of prion disease in Japan:1999-2012. *J Epidemiol*, in press.

2. 学会発表

- 1) Sanjo N, Higuma M, Hizume M, Furukawa F, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Sakai K, Nozaki I, Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Moriwaka F, Aoki M, Tanaka F, Nishizawa M, Takeda M, Inuzuka T, Abe K, Murai H, Murayama S, Takao M, Satoh K, Harada M, Saito N, Takumi I, Mizusawa H. Human prion diseases in Japan: a prospective surveillance from 1999. *Prion* 2014, Trieste, May 27-30, 2014.
- 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. *Asian Pacific Prion Symposium 2014*, Jeju, July 6-7, 2014.
- 3) Hamaguchi T, Sakai K, Nozaki I, Noguchi-Shinohara M, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Murayama S, Satoh K, Harada M, Mizusawa H, Yamada M. Clinical features of MM2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Asian Pacific Prion Symposium 2014*, Jeju, July 6-7, 2014.

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakamura K, Sakai K, Samuraki M, Nozaki I, Notoya M, Yamada M. Agraphia of Kanji (Chinese

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

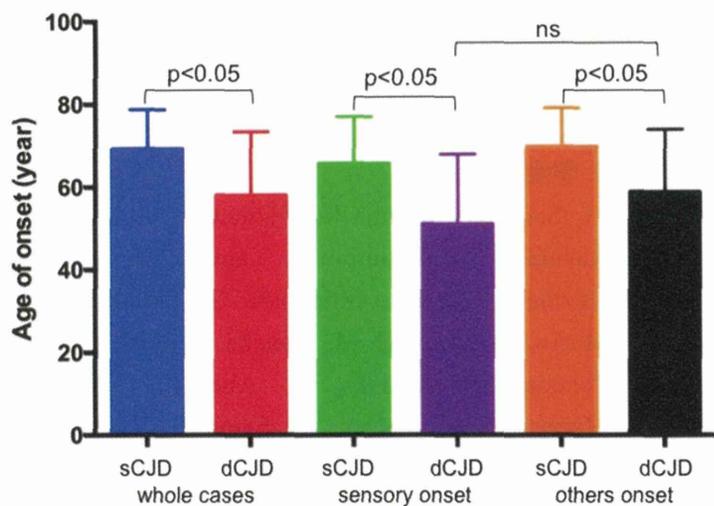
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図 1 sCJD と dCJD の発症年齢



厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

プリオン病の治療薬開発研究に向けた臨床疫学研究

研究分担者：坪井義夫 福岡大学医学部神経内科学

研究要旨 プリオン病の治療薬開発研究はこれまで数々の困難を経たが、そのほとんどは一旦発症すると急速に進行するために臨床評価が困難であったためである。この研究では比較的緩徐進行性プリオン病の Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) 病の集積地域である福岡-佐賀地区の臨床疫学調査を重点的に行うことにより、来るべき新しい臨床研究に向けた疫学的データを構築するとともに、本邦における GSS 病の「診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査」としての研究としても位置づけられる。少なくともこの地区の 20 家系の詳細は臨床症候と発症素因 (at risk) 家族の検討を行う。

A. 研究目的

プリオン病は、脳内に異常プリオン蛋白の凝集がみられ、臨床的にはいったん発症すると進行性、致死性の経過をたどる難病である。これまでプリオン病に対する有効な治療薬は見出されておらず、その開発が期待される。しかし、これまでプリオン病の新規治療薬探索研究でも、症状の進行が早く治療効果が正確に評価できないという問題がある。したがって今後の治療研究の候補として、比較的緩徐な進行を呈する GSS 病に注目した。これまでサーベイランスデータでは全国で発症した GSS のうち約半数が九州で生じており特に福岡-佐賀地区の発症が多い。したがってこの地区の新規発症者のモニター体制を確立することで将来の治療研究の基礎とすることが目的である。さらに GSS 病家系の中で発症素因 (at risk) 家族実態調査も近隣の医療機関と協力の下に行った。

B. 研究方法

福岡-佐賀地区に集積する GSS 病は少なくとも 20 家系が存在し、発症者は 31 例が確認されている。福岡、佐賀地区のサーベイランスデータおよび、医療機関からの情報から個々の家系を匿名で調査を行い、臨床症候とその自然歴、また発症素因 (at risk) 家族数の検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究の対象患者および患者家族に対して

十分に説明を行い、理解を得た上で文書による同意が得られた患者にのみ本治療研究は実施される。本治療研究に対して同意を得る場合は人権保護の立場から慎重に検討し、安全の確保に充分配慮し、対象患者のプライバシー保護には十全の配慮を行われた。同意が得られない場合でも何ら差別なく疾患に対して必要な治療を行うことを原則とし、患者の個人情報については慎重に対応した。

C. 研究結果

1995 年から 2011 年の間に 78 例の GSS 患者の発症が確認された。居住地別に見ると、九州在住が 40 例 (51%) であった。九州以外に居住の 38 例中、出生地が九州である者が 15 例あり、そのほとんどが佐賀県と鹿児島県であった。したがって 78 例中 55 例 (70.5%) が九州出身あるいは在住であった。

GSS 年間発症数は、全国で平均 4.6 人/年で、九州在住では 2.4 人/年であった。これを年次別にみると発症者は微増しており、1995～2002 年の 8 年間では全国で平均 3.1 人/年で、九州在住では 1.3 人/年であったのに対して、2003～2011 年の 9 年間では全国で平均 5.9 人/年で、九州在住では 3.3 人/年と増加していた。

個別の調査から集積した福岡・佐賀地区の GSS 家系と発症リスク家族は、現在確認されている中で発症リスク家族が 34 名であった。

D. 考察

本研究の結果から、我が国の CJD サーベイランスデータでは、GSS の発症者数は過去に比べて増加傾向が続いている。その原因は明らかではないが、プリオン病の啓蒙、診断率の向上が寄与している可能性が高い。また発症者の半数は九州地域であり、今後の GSS 診療連携により、効率の高い早期診断、疾患修飾治療の開発における基礎データの蓄積が可能になると考えられる。

E. 結論

本研究により九州地区の GSS 家系の概略が明らかになった。今後さらに新たな家系の調査及び自然歴の検討を行う必要がある。並行して新たな治療法の確立を模索する上で、基礎と臨床の統合研究で候補薬の新たな割り出しと治療対象の検討を進める必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 坪井義夫. プリオン病とアミロイド. *BRAIN and NERVE* 66:849-855, 2014.
- 2) 木村 聡, 坪井義夫. 遺伝性プリオン病: ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病. *日本臨床別冊新領域別症候群シリーズ* 27:456-460, 2014.
- 3) Araki E, Tsuboi Y, Daechsel J, Milnerwood A, Vilarino-Guell C, Fujii N, Mishima T, Oka T, Hara H, Fukae J, Farrer MJ. A Novel DCTN1 mutation with late-onset parkinsonism and frontotemporal atrophy. *Mov Disord* 29:1201-1204, 2014.

4) Kasai T, Tokuda T, Ishii R, Ishigami N, Tsuboi Y, Nakagawa M, Mizuno T, El-Agnaf OM. Increased α -synuclein levels in the cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol* 261:1203-1209, 2014.

5) Ishikawa K, Saiki S, Furuya N, Yamada D, Imamichi Y, Li Y, Kawajiri S, Sasaki H, Koike M, Tsuboi Y, Hattori N. P150glued-associated disorders are caused by activation of intrinsic apoptotic pathway. *PLoS One* 9:e94645, 2014.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

ヒトプリオン病における H-FABP 髄液検査の標準化と B-FABP の動態

研究分担者：堀内浩幸 広島大学大学院生物圏科学研究科免疫生物学
 研究協力者：佐藤克也 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科分子解析学
 研究分担者：西田教行 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科分子解析学

研究要旨 ヒトプリオン病における H-FABP 髄液検査における有用性はこれまでに明らかにされてきたが、その感度と特異度は確定されていない。そこで、H-FABP 髄液検査の感度・特異度を明確にし、H-FABP 髄液検査の標準化を目指すことを目的とした。また未だ神経性疾患における関与が不明な B-FABP 検出系の構築を行なうために、B-FABP に対するモノクローナル抗体の作出試験を行なった。H-FABP 髄液検査では、プリオン病 100 症例と非プリオン病 100 症例の髄液中の H-FABP の検査を行なった。その結果、プリオン病検査の感度は、94%であり特異度は 72%であった。感度に関しては、従来の t-tau タンパク質や 14-3-3 タンパク質の感度よりも高い結果となったが、特異度に関しては低いものであった。そのため、プリオン病診断における H-FABP 髄液検査の利用には、特異度の高い RT-QUIC との併用が有効であることが示唆された。次に B-FABP に対するモノクローナル抗体を作出するために、GST 融合 B-FABP を作製し、これを免疫原にマウスモノクローナル抗体の作出を試みた。その結果、H-FABP には反応せず B-FABP と反応性を示す 9 種のモノクローナル抗体産生ハイブリドーマを得た。なお、本研究は診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査に資するものである。

A. 研究目的

我国における CJD、なかでも医原性 CJD の発生頻度は世界で最も高く、その治療法の確立と CJD 診断法の充実が医療現場並びに医療行政から強く求められている。

CJD の髄液中のマーカーとして診断に利用されているものには、t-tau と 14-3-3 タンパク質があるが、CJD に経過に伴い t-tau は変動が大きいことや両タンパク質共に陰性である患者も存在する。

近年、CJD の髄液中の新たなマーカータンパク質として H-FABP(心臓型脂肪酸結合タンパク質)が注目されている。

本研究グループでは、これまでに H-FABP の高感度検出系を作出し、CJD の髄液中の H-FABP を測定することで、t-tau ネガティブ、14-3-3 ネガティブのプリオン病患者も CJD と診断できることを報告しており、H-FABP 髄液検査の標準化が求められていた。また脳に特異的に発現する B-FABP の神経疾患における動態は不明であり、CJD の新たなマーカーとしても

期待されている。

そこで本研究では、H-FABP 髄液検査の標準化を目指すことを目的に、髄液検査における H-FABP の感度・特異度を測定し、他の検出法との比較を行なった。また B-FABP の動態を検査することを目的に B-FABP に対するモノクローナル抗体の作出を試みた。

B. 研究方法

1. ヒトプリオン病における H-FABP 髄液検査
 プリオン病 100 症例と非プリオン病 100 症例(表 1)を対象に、髄液中の H-FABP、t-tau 及び 14-3-3 を ELISA 法により定量した。また同時に、RT-QUIC 法にも供試し、それぞれの検出結果をもとに髄液検査における感度と特異度を比較した。

2. B-FABP に対するモノクローナル抗体の作出試験

GST を融合させたリコンビナント B-FABP を作出し、これを免疫原にマウスモノクローナル抗体の作出を細胞融合法により行なった。出

現したハイブリドーマ上清は、GST、GST-B-FABP、H-FABP との反応性をもとにスクリーニングした。

(倫理面への配慮)

動物使用実験に関しては、広島大学動物実験実施規則に従い研究計画を提出し、広島大学長からの承認(承認番号：C09-1)を受け、この規則に従い研究を実施した。

ヒトプリオン病他の脳脊髄液を用いたバイオマーカー測定は、研究協力が所属する長崎大学で実施し、実験に当たっては、長崎大学倫理委員会の規定に従った。

C. 研究結果

1. ヒトプリオン病における H-FABP 髄液検査

H-FABP の髄液検査における感度は、孤発性プリオン病で 98.75%、遺伝性プリオン病(V180I)で 78.9%、獲得性プリオン病で 100%、計 94%となり、14-3-3、t-tau、RT-QUIC 法と比較して、いずれも最も高い感度を示した(表 2)。一方、特異度では、RT-QUIC 法が 100%と最も高く、H-FABP は 72%と最も低い結果となった(図 1)。H-FABP の特異度が低い理由は、症候性てんかんで擬陽性を多く検出したためであった(結果は示していない)。

2. B-FABP に対するモノクローナル抗体の作出試験

常法に従い、GST-B-FABP を高度に免疫したマウス脾臓細胞を用いて細胞融合を行い、複数種のハイブリドーマを作出した。ハイブリドーマ上清は、ELISA 法によりスクリーニングを行い、9 種の B-FABP 特異抗体産生ハイブリドーマを得た(図 2)。

D. 考察

ヒトプリオン病の髄液検査では、4 種の検査法のうち、H-FABP が最も高い感度を示したが、特異度では最も低い結果となった。H-FABP の感度が 100%であれば、特異度が 100%である RT-QUIC 法と組み合わせた検出系で完全なプリオン病髄液検査の実施が可能となるが、そこまでの感度は得られなかった。今後は H-FABP の検出系の標準化を目指し、病態との関連などさらなる調査が必要であると考えられる。

B-FABP に対するモノクローナル抗体の作出では、市販の抗体が H-FABP と交差反応性を示す結果(未発表)を得ており、本研究で作出したモノクローナル抗体は、B-FABP の動態を調査する上で有用なツールになることが期待される。

E. 結論

H-FABP のプリオン病における髄液検査の感度・特異度を調査し、感度は既存の検出系の中で最も高く(94%)、特異度は最も低い(72%)ものであった。H-FABP の髄液検査の標準化に向けて、更なる調査研究が必要である。また、B-FABP のプリオン病における動態調査に有効と思われるモノクローナル抗体の作出に成功した。

[参考文献]

- 1) Satoh K, Shirabe S, Eguchi H, Tsujino A, Motomura M, Satoh A, Tsujihata M, Eguchi K. Chronological changes in MRI and CSF biochemical markers in Creutzfeldt-Jakob disease patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 23:372-381, 2007.
- 2) Steinacker P, Mollenhauer B, Bibl M, Cepek L, Esselmann H, Brechlin P, Lewczuk P, Poser S, Kretschmar H a, Wiltfang J, Trenkwalder C, Otto M. Heart fatty acid binding protein as a potential diagnostic marker for neuro- degenerative diseases. *Neurosci Lett* 370:36-39, 2004.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし