

意差がなく、allele 頻度はほぼ同じであった。

D. 考察

TICAM1 (TIR domain-containing adapter molecule 1) は、別名 TRIF と呼ばれ、ウイルスゲノムを認識する TLR3 の下流に存在している。IFN- β 遺伝子のプロモーターを活性化する。単純ヘルペスウイルス脳炎の 4 番目の原因遺伝子としても報告されている⁵⁾。

ADAR1 (adenosine deaminase, RNA-specific 1) は、麻疹ウイルスの複製を促進し、感染細胞のアポトーシスを抑制することが報告されている。また、SSPE でみられる A-to-I hypermutation にも関与している。

CD209 は、ウイルス糖タンパクのマンノースを認識する機能がある。麻疹ウイルスの樹状細胞への感染に関与しているとされている。

今回および過去の我々の結果と麻疹ワクチン応答の個人差を報告した論文を比較検討した。麻疹ワクチン応答の個人差には関連していたが、SSPE 発症との関連が認められなかった遺伝子として、*CD46*、*IL12RB*、*IL10*、*RIGI*、*TICAM1*、*ADAR1*、*CD209* があつた。一方、麻疹ウイルス応答の個人差と SSPE 発症の両方に関連している遺伝子としては、*TLR3* が挙げられた²⁾⁶⁾。

麻疹ワクチン応答の個人差に関連していた遺伝子としては、*CD46*、*IL12RB*、*IL10*、*RIGI*、*TICAM1*、*ADAR1*、*CD209*、*TLR3* があるが、このうち *RIGI*、*TICAM1*、*ADAR1*、*CD209*、*TLR3* は、自然免疫に関与する遺伝子であり、ウイルスゲノムや糖タンパクを認識し、IFN 応答を誘導する機能がある。

麻疹ワクチン応答の個人差の検討は、末梢血単核球を用いた検討であり、中枢神経系での免疫応答とは違いがある可能性がある。TLR3 は中枢神経系でも発現しており TLR3 経路が重要な役割を果たしていることも考えられる。

HSV 脳炎の責任遺伝子として TLR3 などが、報告されているが、末梢血単核球を用いた検討では、変異の有無でウイルス増殖に差がなく、線維芽細胞を用いた検討では、ウイルス増殖に差があるとされている。したがって、中枢神経では、異なる intrinsic な自然免疫応答が起こっている可能性があり、今後、患者 iPS をニュー

ロンに分化させた検討が必要と思われる。

E. 結論

麻疹ワクチンに対する免疫応答に関与する *TICAM1*、*ADAR1*、*CD209* の遺伝子多型は、SSPE に対する疾患感受性に関与していないと考えられる。

[参考文献]

- 1) Hara T, Yamashita S, Aiba H et al. Measles virus-specific T helper 1/T helper 2-cytokine production in subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurovirol* 6:121-126, 2000.
- 2) Ovsyannikova IG, Haralambieva IH, Vierkant RA et al. The role of polymorphisms in Toll-like receptors and their associated intracellular signaling genes in measles vaccine immunity. *Hum Genet* 130:547-561, 2011.
- 3) Haralambieva IH, Ovsyannikova IG, Umlauf BJ et al. Genetic polymorphisms in host antiviral genes: associations with humoral and cellular immunity to measles vaccine. *Vaccine* 29:8988-8997, 2011.
- 4) Ovsyannikova IG, Haralambieva IH, Vierkant RA et al. The association of CD46, SLAM and CD209 cellular receptor gene SNPs with variations in measles vaccine-induced immune responses: a replication study and examination of novel polymorphisms. *Hum Hered* 72:206-223, 2011.
- 5) Sancho-Shimizu V, Pérez de Diego R, Lorenzo L et al. Herpes simplex encephalitis in children with autosomal recessive and dominant TRIF deficiency. *J Clin Invest* 121:4889-4902, 2011.
- 6) Ishizaki Y, Takemoto M, Kira R et al. Association of toll-like receptor 3 gene polymorphism with subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurovirol* 14:486-491, 2008.

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

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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

表1 *TICAM1* rs2292151のGenotypeおよびAllele頻度

	Control群	SSPE群	P値
Genotype頻度			
CC	19 (38%)	13 (33%)	0.79
CT	20 (40%)	16 (40%)	
TT	11 (22%)	11 (28%)	
Total	50	40	
Allele頻度			
C	58 (58%)	42 (53%)	0.46
T	42 (42%)	38 (48%)	

表2 *ADAR1* rs2229857のGenotypeおよびAllele頻度

	Control群	SSPE群	P値
Genotype頻度			
AA	26 (53%)	20 (50%)	0.73
AG	19 (39%)	20 (50%)	
GG	4 (8%)	0 (0%)	
Total	49	40	
Allele頻度			
A	71 (72%)	60 (75%)	0.70
G	27 (28%)	20 (25%)	

表3 *CD209* rs735239のGenotypeおよびAllele頻度

	Control群	SSPE群	P値
Genotype頻度			
AA	39 (78%)	29 (73%)	0.69
AG	9 (18%)	10 (25%)	
GG	2 (4%)	1 (3%)	
Total	50	40	
Allele頻度			
A	87 (87%)	68 (85%)	0.70
G	13 (13%)	12 (15%)	

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

亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) 診療ガイドライン改定のための 血清および髄液中麻疹特異抗体価の検討

研究分担者：細矢光亮	福島県立医科大学・医学部・小児科学講座
研究協力者：橋本浩一	福島県立医科大学・医学部・小児科学講座
研究協力者：阿部優作	福島県立医科大学・医学部・小児科学講座
研究協力者：宮崎恭平	福島県立医科大学・医学部・小児科学講座
研究協力者：菅野修人	福島県立医科大学・医学部・小児科学講座

研究要旨 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) の診断は一般的には「血清および髄液における麻疹抗体価の高値」によりなされてきた。しかし、高値の基準は設定されておらず、麻疹特異抗体の測定法においても統一されていなかった。そこで、SSPE 診療ガイドラインを改定するにあたり、以前本研究班で行った SSPE サーベイランスの調査個人票 96 例分において抗体価および測定法の再検討を行った。血清抗体価は、HI 法が 77 例 (80%)、CF 法が 70 例 (73%)、NT 法が 37 例 (39%)、EIA 法が 8 例 (8%) 測定されていた。髄液抗体価は HI 法が 75 例 (78%)、CF 法が 76 例 (79%)、NT 法が 41 例 (43%)、EIA 法が 8 例 (8%) であった。測定法は 78 例 (81%) が複数用いられていた。抗体価の範囲は、血清 HI 法・CF 法・NT 法では 4~4096 倍、血清 EIA 法は 15~128 以上、髄液 HI 法が 1~2048 倍、髄液 CF 法が 1~128 倍、髄液 NT 法が 2~256 倍、髄液 EIA 法が 12.8~128 以上であった。診断の根拠となった抗体価の髄液の最低値は HI 法が 64 倍、CF 法が 4 倍、NT 法が 16 倍、EIA 法が 128 以上であった。今回の結果から、麻疹抗体価は主に HI 法および CF 法で測定されていることが分かった。さらに、近年特異抗体価は EIA 法を用いて測定される傾向にあり、今後 EIA 法も含め各測定法の診断基準を作成する必要があると考えられた。

A. 研究目的

亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) の診断は一般的には「血清および髄液における麻疹抗体価の高値」によりなされてきた。しかし、高値の基準は設定されておらず、麻疹特異抗体の測定法においても赤血球凝集抑制反応法 (hemagglutination inhibition assay: HI 法)、補体結合反応法 (complement fixation test: CF 法)、中和反応法 (neutralizing antibody titer test: NT 法)、酵素免疫法 (enzyme immunoassay: EIA 法) などさまざまな方法があり統一されていなかった。そこで、SSPE 診療ガイドラインを改定するにあたり、これまでどのような測定法が用いられ、どの程度の抗体価で診断がなされていたかを検討した。

B. 研究方法

以前本研究班で行った SSPE サーベイランス

(サーベイランス 2007¹⁾) の調査個人票を再検討し、SSPE と診断された時点での患者の麻疹抗体価およびその測定法を調査した。

(倫理面への配慮)

本調査は協力医療機関の担当医が患者あるいは保護者へ本調査の概要を説明し、本研究への協力の承諾を確認した。また、個人を特定できるような解析結果は掲載していない。

C. 研究結果

118 例 (男 65、女 53) の個人調査票のうち、当該項目未記入などの理由で検討不可能な調査票を除いた 96 例分を検討した。

血清抗体価は、HI 法が 77 例 (80%)、CF 法が 70 例 (73%)、NT 法が 37 例 (39%)、EIA 法 (調査票には未記載) が 8 例 (8%) 測定されていた。髄液抗体価は HI 法が 75 例 (78%)、CF 法が 76 例

(79%)、NT法が41例(43%)、EIA法が8例(8%)であった(図1)。血清と髄液の両方が測定されていたのは87例であり、血清単独が2例、髄液単独が5例であった。測定法は78例(81%)が複数用いられていたが、HI法10例、CF法4例、EIA法4例は単独で測定され診断に用いられていた。

抗体価の範囲は、血清HI法が4~4096倍、血清CF法が4~4096倍、血清NT法が4~4096倍、血清EIA法が15~128以上、髄液HI法が4倍未満~2048倍、髄液CF法が4倍未満~128倍、髄液NT法が4倍未満~256倍、髄液EIA法が12.8~128以上であった。

診断の根拠となった抗体価の最低値は血清HI法が8倍、血清CF法が128倍、血清NT法が128倍、血清EIA法が128以上、髄液HI法が64倍、髄液CF法が4倍、髄液NT法が16倍、髄液EIA法が128以上であった(表1)。また、血清、髄液両方検査している例で、2例は血清抗体価の上昇で診断されていた。

D. 考察

今回の結果から、麻疹抗体価は主にHI法およびCF法で測定されていることが分かった。また、EIA法は今回の調査票に記載欄がなかったにも関わらず、8例の回答がみられた。そのため、EIA法を測定していた症例は他にも存在していたものと推測された。SSPE診療ガイドラインには診断として「血清および髄液中麻疹抗体価の上昇があれば確定診断できる」としているが、今回の結果では、血清または髄液抗体価単独で測定し診断している例が7例みられた。血清単独で診断されていた2例は、HI法で8倍と64倍であり、1例は髄液抗体価上昇はみられておらず、もう1例は未記入だった。脳波所見がみられていたことから、診断は臨床症状等を加味して総合的に判断されたと考えられるが正確なところは不明である。また、両方測定していても、髄液抗体価の上昇がみられず、血清抗体価上昇のみで診断されていた例が2例みられた。血清抗体価の高値は既感染を表していることもあり、今後は髄液抗体価に着目して基準値を設定していく必要がある。

78例(81%)では複数の測定法を用いて診断されていたが、これは1つの測定法では抗体価

が4~8倍程度の症例があることから、診断を確実にするために複数の測定法を用いているものと考えられた。EIA法はIgM、IgGが測定できるという特徴がある。そのため近年麻疹診断においては世界的にEIA法を用いて測定される傾向にある²⁾。SSPE診断における測定法は我が国および他国においても規定されていないが、今後麻疹診断の流れからEIA法が主流になると考えられるため、EIA法による診断基準を作成する必要があると考えられた。

E. 結論

1979年から2006年に発症したSSPEは、血清HIあるいはCF抗体価で8倍以上、髄液HIあるいはCF抗体価で4倍以上で診断されることが明らかになった。

今後、同一症例における各種測定法での測定値の比較を行い、EIA法も含め各測定法における基準値を設定する予定である。

[参考文献]

- 1) Abe Y, Hashimoto K, Iinuma K, Ohtsuka Y, Ichiyama T, Kusuhara K, Nomura K, Mizuguchi M, Aiba H, Suzuki Y, Mizusawa H, Hosoya M. Survey of subacute sclerosing panencephalitis in Japan. *Journal of Child Neurology* 27:1529-1533, 2012.
- 2) WHO/WPRO: Monitoring measles surveillance and progress towards measles elimination. *Measles Bulletin*, Issue 13, 2007.

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 宮崎 恭平. リバビリジン代謝物、1,2,4-triazole-3-carboxamide の麻疹ウイルスに対する抗ウイルス作用. 第55回臨床ウイルス学会, 札幌, 6.14-15, 2014.
- 2) 菅野 修人. 亜急性硬化性全脳炎患者に対するリバビリジン脳室内持続輸注療法時のリバビリジン投与量と髄液中リバビリジン濃度の検討. 第

19 回日本神経感染症学会総会学術集会, 金沢,
9.4-6, 2014.

3. その他
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

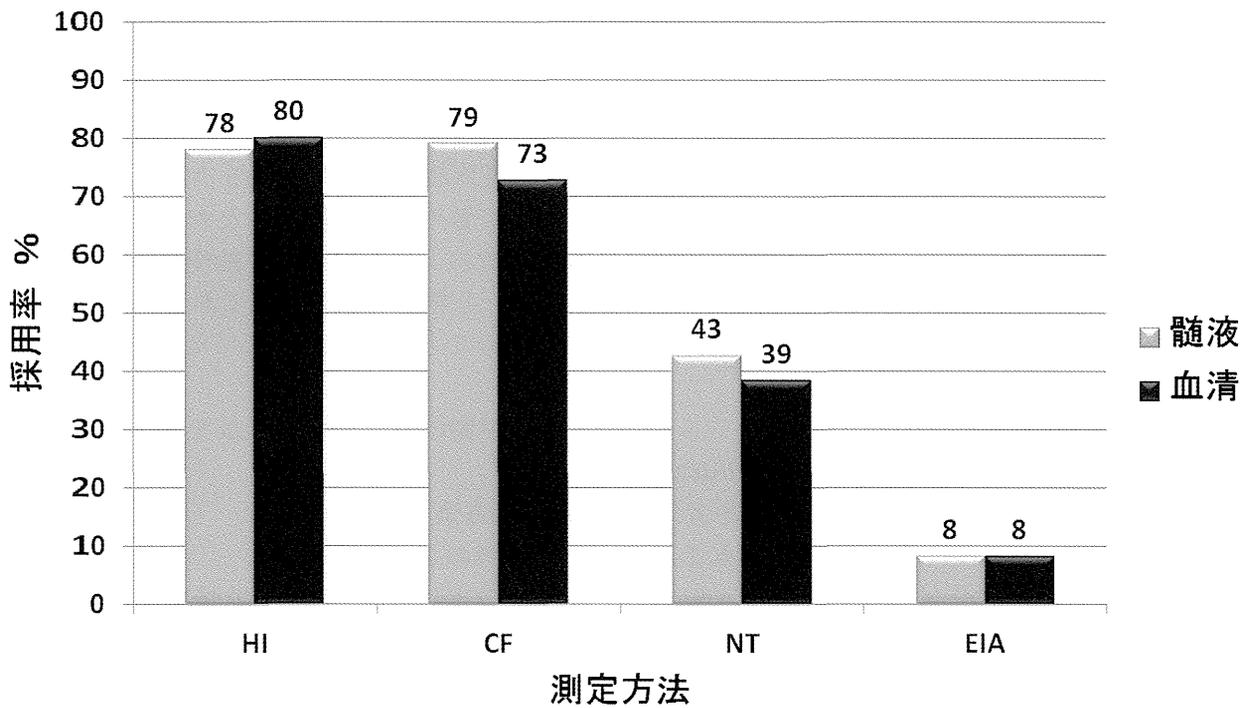


図 1. 麻疹抗体価測定法別採用率

	HI	CF	NT	EIA
髄液	64 倍	4 倍	16 倍	12.8 以上
血清	8 倍	128 倍	128 倍	128 以上

表 1. 診断の根拠となった抗体価の最低値

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

日本における進行性多巣性白質脳症の臨床的・疫学的特徴(2014年)

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

研究要旨 進行性多巣性白質脳症(PML)はJCウイルス(JCV)に起因する致死的な脱髄疾患であり、様々な種類の免疫抑制が関与する。また、その診断においては脳脊髄液(CSF)を用いたJCVゲノムDNAのPCR検査が有用である。平成19年度より定量的リアルタイムPCR検査による医療機関への診療支援およびPML実験室サーベイランスが実施されている。平成19年度から同26年12月現在までに合計1,298件の検査が実施され、117名の患者からJCV遺伝子が検出され、PMLと診断された。平成26年1月から12月までの検査実績および患者データを集計し、平成23年から25年までの3年間における結果と比較することで、2014年における国内におけるPMLの動向を解析した。平成26年では、前年からのフォローアップを除く215名を対象としてJCV検査を実施し、18名がCSF-JCV陽性を示した。また、陽性者の多くは血液疾患およびHIV感染症、自己免疫疾患等の基礎疾患を有した。男性では血液疾患もしくはHIV感染症を有する患者、女性では血液疾患や自己免疫疾患を有する患者を中心として陽性者が認められた。また、平成26年における被検者および陽性者の年齢や基礎疾患等のパターンは、平成23年から25年までの3年間におけるパターンと類似していた。これらの結果から、2014年におけるPMLの発生動向に大幅な変化は生じていないことが明らかになった。

A. 研究目的

進行性多巣性白質脳症(Progressive multifocal leukoencephalopathy: PML)は、免疫不全患者等の脳においてJCウイルス(JCV)が増殖することで引き起こされる。PMLは免疫抑制を伴う疾患に合併して発生する。その動向や背景を明らかにすることは、医療行政において重要である。しかし、日本では、米国のようなPMLを含む大規模なパブリックデータベースが整備されていない。PMLの診断では特異性および侵襲性の点から、脳脊髄液(CSF)からJCVゲノムDNAを検出するPCR検査が診断に有用である。本研究は、国内の医療機関から依頼されたCSF中JCVのPCR検査を支援することで実験室サーベイランスを実施し、PMLの動向およびその背景を明らかにすることを目的とした。平成26年度における本研究では、前年度までと同様のサーベイランスを継続した。また、平成26年1月から12月までの1年間、および平成23年から同25年の3年間における被検者ならびにCSF-JCV陽性者の臨床情報を比較することで、国内のPMLに関す

る最新の動向およびその背景を解析した。

B. 研究方法

1) 材料および検査系

PCRにおける陽性対照DNAとしてJCVゲノムを含むプラスミド(pJCV: JCRBより分与)を用いた。リアルタイムPCR機器としてLightCycler PCR 試薬としてLightCycler 480 Probes Master (共にRoche社製)を用いた。CSFからのDNAの抽出にはQIAamp Viral RNA Mini Kit(QIAGEN)を用いた。また、JCVのT遺伝子を標的とした特異的プライマーおよびTaqManプローブを作製しリアルタイムPCRに使用した。

2) 医療機関へJCV検査支援

検査の周知と効率化を図るため、JCV検査の受付に関するWebサイトを公開している。臨床医はJCウイルス検査をキーワードとしてインターネット検索をすることで容易にアクセスが可能である。医療機関よりメールにて依頼を受けた後、当研究所

に送付されたCSF検体からDNAを抽出し、リアルタイムPCRによる定性検査を実施した。JCV陽性のCSFについては定量検査を実施し、JCVゲノムのコピー数を測定した。

3) 臨床情報の収集と分析

前年度に引き続き66項目からなる質問票を担当医に送付し、患者の年齢や性別、検体採取時期、臨床所見、基礎疾患、治療歴等の情報を収集した。得られた情報をデータベース化した後、解析に用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会の承認のもとに実施された。

C. 研究結果

1) 検査実績

平成19年4月から同26年12月現在までに、1,298件の検査を実施した。被検者1,087名のうち117名のCSFにおいてJCV-DNAを検出した。また、平成26年1月から12月までの1年間においては、248件の検査を実施し、27検体においてJCV-DNAを検出した。また、フォローアップを除く被検者数は215名であり、うち18名のCSFからJCVを検出した。平成26年において確認されたCSF-JCV陽性者におけるフォローアップ検査への移行は18名中2名であった。

2) 被検者情報の解析

平成23年からの3年間における被検者数は503名であり、年齢の中央値は61歳であった。平成26年における被検者数は215名であり、年齢の中央値は58歳であった。また、過去3年間における被検者の基礎疾患は、血液疾患(17%)、HIV感染症(15%)、臓器移植歴(3%)、合併症を含むその他の疾患(23%)であった。残り29%の患者では基礎疾患が認められなかった。平成26年の1年間での被検者の基礎疾患の割合は、過去3年間と同様のパターンを示し、明らかな変化は認められなかった。

3) CSF-JCV陽性者の最近の動向

平成23年からの3年間では、55名が

CSF-JCV陽性を示した。年齢の中央値は59歳であり、血液疾患(25%)やHIV感染症(24%)、自己免疫疾患(24%)、臓器移植歴(9%)、その他の基礎疾患(16%)を有した。また、2%(1名)の患者では、明らかな基礎疾患を認めなかった。平成26年においては、18名がCSF-JCV陽性を示し、年齢の中央値は60歳であった。この1年間において確認されたJCV陽性者の基礎疾患は、血液疾患(28%)やHIV感染症(22%)、自己免疫疾患(28%)、臓器移植歴(6%)、その他の基礎疾患(17%)を有した。平成26年において発生したPMLでの年齢や基礎疾患のパターンは、平成23年から3年間における傾向と類似していた。

4) 直近1年間のCSF-JCV陽性者の基礎疾患等の解析

平成26年において確認されたCSF-JCV陽性者の基礎疾患を男女別に解析した。男性11名では、4名がHIV感染陽性でありAIDSを発症していた。3名の患者は血液腫瘍系疾患を有し、R-CHOPなどの化学療法を受けていた。3名の患者では関節リウマチや腎疾患、肝臓疾患を有したが、免疫抑制の原因は不明であった。残る1名は血液疾患および自己免疫疾患を有しており、免疫抑制剤が投与されていた。CSF-JCV陽性を示した7名の女性患者では、4名が自己免疫疾患を有し、うち3名がSLEを有した。また、これらの患者はプレドニゾロンやミコフェノール酸モフェチル等の免疫抑制剤による治療を受けていた。2名の患者は血液腫瘍系疾患を有し、R-CHOPによる化学療法を受けていた。1名の患者は腎移植歴を有し、免疫抑制療法を受けていた。

D. 考察

本サーベイランスはPML患者数の規模が限られる反面、詳細な臨床情報をリアルタイムで収集することができるという利点を有する。また、PML患者だけでなく被検者全体の情報が集積されるため、基礎疾患や性別といった様々な角度からPML患者の背景を解析することが可能である。しかし、2010年後半よりJCVの定量的リアルタイムPCR検査を実施する民間検査会

社が増加しており、全数把握を目標とした包括的なサーベイランスは困難となりつつある。そのため、本調査は広範囲のランダムサンプリングとしての性質が強くなってきている。しかし、他の施設でJCV陽性になった場合、フォローアップ検査に要する費用等を考慮して、当研究室に検査に依頼するケースが少なくない。より広範囲のPML患者を確認するためには、フォローアップの検査にも重点を置いた周知が必要であると考えられる。

本年度では、これまで実施してきた実験室サーベイランスを継続するとともに、平成23-25年までの3年間、および平成26年の直近1年間の患者情報を比較することで、国内におけるPMLの最新の動向を解析した。平成26年における検査依頼数は約250件であり、200件を超えた平成24年や同25年の検査実績を50件近く上回った。これらの検査依頼数の増加は、前年からのフォローアップ検査の継続および新規依頼の増加によるものである。

平成23-25年における実験室サーベイランスの結果、男性では血液疾患もしくはHIV感染症患者、女性では血液疾患もしくは自己免疫疾患患者がPMLを発症していた。平成26年の1年間では、同様のパターンを示しており、PMLの発生動向において明らかな変化は認められなかった。また、これらの基礎疾患における男女比は、基礎疾患そのものにおける男女差を反映していることが示唆された。ただし、平成19-22年の4年間では、PMLの発生は男性に大きく偏っており、自己免疫疾患を有する患者でのPMLの発生は希であった。ナタリズマブ等の抗体製剤による自己免疫疾患患者でのPMLの発生が国内においても周知されたという可能性が高いと考えられるが、これらの傾向に変化が生じる否かについて、今後も注視する必要がある。

PMLを発症した自己免疫疾患患者の多くはSLEを罹患していたが、平成26年では関節リウマチを有する男性および女性患者1名ずつがCSF-JCV陽性を示した。平成19年から継続している本実験室サーベイランスにおいて、関節リウマチを有したPML患者発生はなく、国内においても同疾患においてPMLが発生するリスクが示唆された。また、国内では2010年より多発性硬化症患者に対するナタリズマブの治験が

開始され、今後は広く使用される可能性が高い。現時点では本サーベイランスにおいて、同薬剤を投与された患者におけるPMLの発生は確認されていない。ナタリズマブが投与された患者でのCSF-JCV検査については、他の民間施設において検査が実施される可能性が高いため、本実験室サーベイランスを介さないでPMLと診断される患者発生状況を確認する必要がある。

E. 結論

CSF-JCVのPCR検査によって国内のPML診療支援および8年にわたるPMLの実験室サーベイランスを継続した。最新のPML動向を解析した。平成23年からの3年間と比較した場合、平成26年では被検者およびCSF-JCV陽性者のパターンに明らかな変化は生じていないことが示された。今後も、発生動向の監視が有用である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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* 67:307-310, 2014.
- 2) Nakamichi K, Tajima S, 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* 159:1687-1696, 2014.
- 3) Shirai S, Yabe I, Kano T, Shimizu Y, Sasamori T, Sato K, Hirotsu M, Nonaka T, Takahashi I, Matsushima M, Minami N, Nakamichi K, Saijo M, Hatanaka KC, Shiga T, Tanaka S, Sasaki H. Usefulness of ¹¹C-methionine-positron emission tomography for the diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurol* 261:2314-2318, 2014.
- 4) Ohara H, Kataoka H, Nakamichi K, Saijo M, Ueno S. Favorable outcome after withdrawal of

immunosuppressant therapy in progressive multifocal leukoencephalopathy after renal transplantation: case report and literature review. *JNeurol Sci* 341:144-146, 2014.

2. 学会発表

- 1) 中道一生, 林 昌宏, 西條政幸. JC ウイルスゲノムの新しい検出-PML への臨床応用. 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡, 5.21-24, 2014.
- 2) 三浦義治, 岸田修二, 中道一生, 西條政幸, 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—厚労省 PML 研究班報告. 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡, 5.21-24, 2014.
- 3) 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 55 回日本神経学会学術大会, 福岡, 5.21-24, 2014.
- 4) 三條伸夫, 喜納里子, 能勢祐里江, 石橋 哲, 宍戸-原由紀子, 中道一生, 西條政幸, 前原健寿, 江石義信, 水澤英洋. メフロキン治療が有効な進行性多巣性白質脳症における脳の病理学的特徴. 第 19 回日本神経感染症学会総会学術集会, 金沢, 9.4-6, 2014.
- 5) 吉田健二, 佐々木格, 瀬川茉莉, 村上丈伸,

吉原章王, 星明彦, 杉浦嘉泰, 宇川義一, 守谷 新, 中村耕一郎, 中道一生, 西條政幸. Mirtazapine と mefloquine 治療が有効であった全身性サルコイドーシスに発症した進行性多巣性白質脳症の 1 例. 第 19 回日本神経感染症学会総会学術集会, 金沢, 9.4-6, 2014.

6) 山本詞子, 石井一弘, 本間晋介, 岡田克典, 中道一生, 西條政幸, 玉岡 晃. 肺移植術後に発症した進行性多巣性白質脳症の 60 歳女性例. 第 19 回日本神経感染症学会総会学術集会, 金沢, 9.4-6, 2014.

7) 中道一生, 林 昌宏, 西條政幸. 日本における進行性多巣性白質脳症の実験室サーベイランスおよびその発生動向の解析. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, 11.10-12, 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

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

本邦発症 PML 患者に対する新規サーベイランスシステムの確立

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
研究協力者：岸田修二 初石病院神経内科

研究要旨 これまで国立感染症研究所に髄液 JCVPCR 検査の依頼があり、かつ PCR 検査陽性症例についての臨床情報を収集するという方法で日本国内発症の PML サーベイランスを行い、51 例の症例情報が蓄積されてきた。そして PML 情報センターの常設に加えて、さらに PML サーベイランス委員会を組織することとなった。このシステムは従来の国立感染症研究所への髄液 JCVPCR 検査依頼時の症例登録に加え、指定難病申請書類からの調査、剖検輯報の調査、病理相談、学会および論文報告などの情報を加えて疑い症例の検討と登録を行うものである。本邦発症 PML 患者の新規サーベイランスシステムを確立し、情報収集および疫学調査を行ってゆく。

A. 研究目的

本研究の目的は、従来の PML サーベイランスシステムの問題点に検討、改善を加えて新規サーベイランスシステムを構築し、PML の診断基準、重症度分類策定、改訂のための疫学調査を行うことである。

B. 研究方法

これまで国立感染症研究所に髄液 JCVPCR 検査の依頼があり、かつ PCR 検査陽性症例についての臨床情報を収集するという方法で日本国内発症の PML サーベイランスを行ってきた。このシステムは、脳病理生検により PML と診断された症例や他検査施設に提出して髄液 JCV PCR 陽性であった症例情報が漏れる可能性が高いことが問題点であった。また患者様やご家族からの相談対応や、製薬会社・検査会社からの問い合わせに対応することを目的に平成 25 年 11 月よりがん感染症センター都立駒込病院内に厚労科研 PML 研究班 PML 情報センターを常設して各種情報の窓口とし、併せて多方面からの情報聴取を行った。そして平成 26 年 12 月に PML サーベイランス準備委員会を開催し、新規サーベイランスシステムに関して検討を行った。

（倫理面への配慮）

同意承諾書を作成して診療担当医へ送付し、

患者様とそのご家族に対し説明頂いて同意を得たのち、担当医が同意書へ記入して提出頂くシステムである。患者様の情報は性別と年齢のみであり、カルテ番号や生年月日などの情報は含まず、匿名化され、倫理面への配慮がなされている。また、新規 PML サーベイランスシステムでは単施設研究とし、他施設の PML サーベイランス委員が協力する形をとる。

C. 研究結果

結果1：2010年6月より国立感染症研究所に髄液 JCVPCR 検査依頼があり、かつ陽性であった症例 51 例の症例情報が蓄積された。平均年齢 58.7 歳（男性 26、女性 25）であり、基礎疾患では悪性腫瘍/血液疾患、膠原病/自己免疫疾患、HIV、腎疾患の順であった。臨床症状では認知機能障害、構音障害、片麻痺の順が多かった。各基礎疾患別に分類すると、臨床症状では膠原病/自己免疫疾患で小脳症状や精神症状が特徴的であり、また悪性腫瘍/血液疾患では感覚障害と四肢麻痺が特徴的であった（図1）。また検査データでは大脳萎縮と髄液蛋白上昇が悪性腫瘍・血液疾患で目立ち、HIVでは髄液蛋白上昇が目立った（図2）。

結果2：これまで当院に寄せられてきたメフロキン臨床治験および倫理委員会申請書類に関する症例相談に加えて、PML 発症にかかわる新規薬剤に関する相談、髄液 JCVPCR 検査施設

との情報交換、脳病理検査等に関する相談なども増加した。

結果3：PMLサーベイランス準備委員会で検討の結果、新たにサーベイランス委員を決定し、PMLサーベイランス委員会を組織することとなった(図3)。PMLサーベイランス委員会事務局を都立駒込病院におき、書類事務書類作業については、人員を配備して集中的に管理してゆくこととなった。従来の国立感染症研究所への髄液JCVPCR検体受付時の症例情報収集に加えて、PML情報センターへの症例相談、指定難病登録申請、PML病理相談、学会抄録・論文よりの情報収集、剖検輯報よりの情報収集も加えて、さらに疑い(possible)症例についてPMLサーベイランス委員会を開催して検討し、登録してゆくこととなった。サーベイランス同意承諾書も髄液検査のみならず、MRI画像検査および病理検査も同意承諾いただけるものを作成することとなった。

髄液JCVPCR検査委託施設に関しては国立感染症研究所以外にSRL八王子ラボと北里大塚バイオメディカルアッセイ研究所(KOBAL)、FOCUS社(米国)が多数の検査を行っていることが判明した。新規生物学的製剤開発に伴う副作用としてのPMLに関する対応としては、製薬会社からの直接の症例情報提供は難しいため、製剤パンフレットの中に厚生労働科研PML研究班PMLサーベイランス委員会からのお願いという形の文書を作成してパンフレットに添付し、主治医からの連絡を待つ形とした。

D. 考察

これまで国立感染症研究所に髄液JCVPCR検査の依頼があり、かつPCR検査陽性症例についての臨床情報を臨床調査票から収集するという方法で日本国内発症のPMLサーベイランスを行ってきた。このサーベイランスシステムにさらに、駒込病院内PML情報センターの常設と新規サーベイランス委員会の組織、事務局の設置にてさらなる改善が見込まれ、体系的か強力なサーベイランス体制ができつつあると考えられる。

E. 結論

これまでのPMLサーベイランス体制に加え

て、PML情報センターの常設とPMLサーベイランス委員会の組織により新規PMLサーベイランスシステムを確立してゆく。

[参考文献]

- 1) 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.
- 2) 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.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 三浦義治. 進行性多巣性白質脳症. 水澤英洋・編, 神経関連感染症, 最新医学社, 大阪, pp182-191, 2014.
- 2) 三浦義治. 進行性多巣性白質脳症. 味澤 篤・編, 長期療養時代のHIV感染症/AIDSマニュアル, 日本医事新報社, 東京, pp209-214, 2014.
- 3) 三浦義治. 進行性多巣性白質脳症. 永井良三, 鈴木則宏, 荒木信夫, 神田 隆, 吉良潤一, 塩川芳昭, 西野一三, 水澤秀洋・編, 神経内科研修ノート, 診断と治療社, 東京, pp360-363, 2015.

2. 学会発表

- 1) 三浦義治, 岸田修二, 中道一生, 西條政幸, 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—厚生労働省PML研究班報告 The features of recent PML patients in Japan. 第55回日本神経学会学術大会, 福岡, 5.21-24, 2014.
- 2) 三浦義治, 岸田修二, 中道一生, 西條政幸, 雪竹基弘, 水澤英洋, 山田正仁. 近年の日本国内発症進行性多巣性白質脳症患者の特徴について. 第19回日本神経感染症学会総会学術集会, 金沢, 9.4-6, 2014.
- 3) 三浦義治. PMLのサーベイランス体制構築と臨床試験. SSPE・PMLシンポジウム 2014,

金沢, 9.6, 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

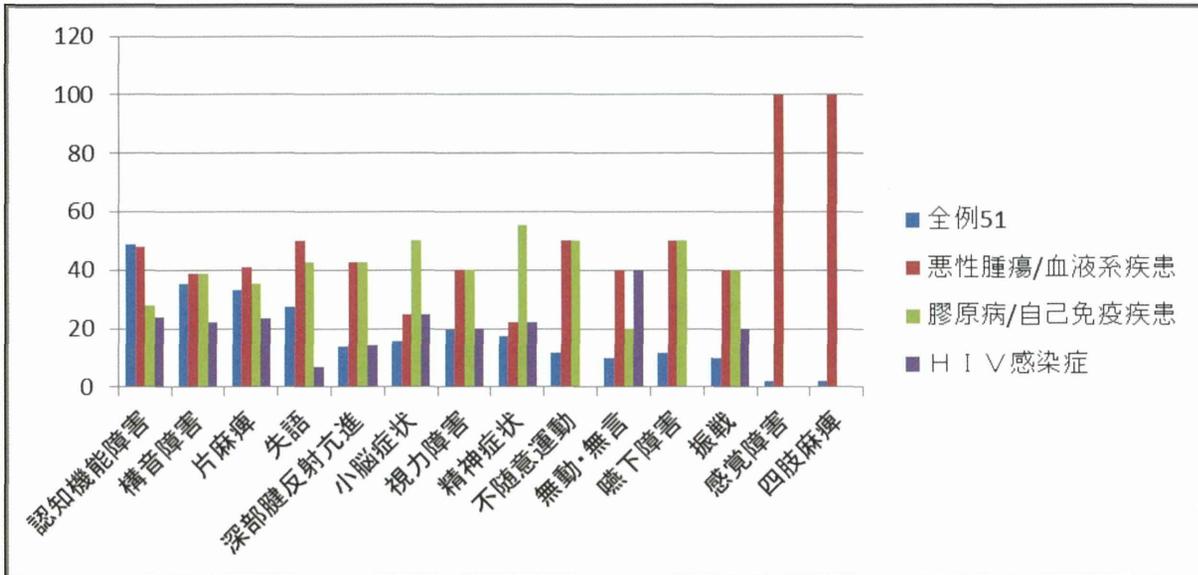


図1 臨床症状と基礎疾患

膠原病/自己免疫疾患で小脳症状や精神症状が特徴であり、悪性腫瘍/血液疾患では感覚障害と四肢麻痺が特徴的であった。

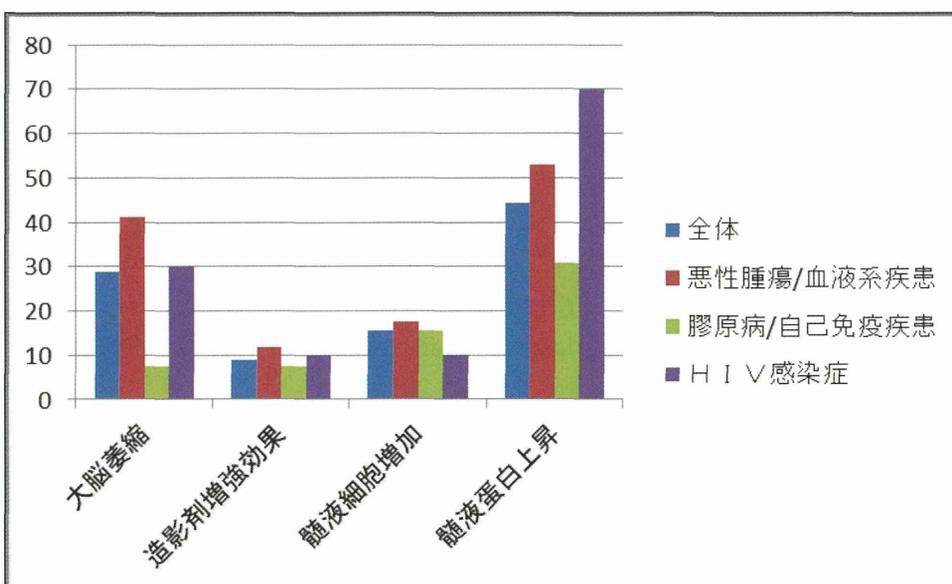


図2 脳MRI画像異常、脳脊髄液検査異常と基礎疾患

大脳萎縮と髄液蛋白上昇が悪性腫瘍・血液疾患で目立ち、HIVでは髄液蛋白上昇が目立った。

新規PMLサーベイランス体制

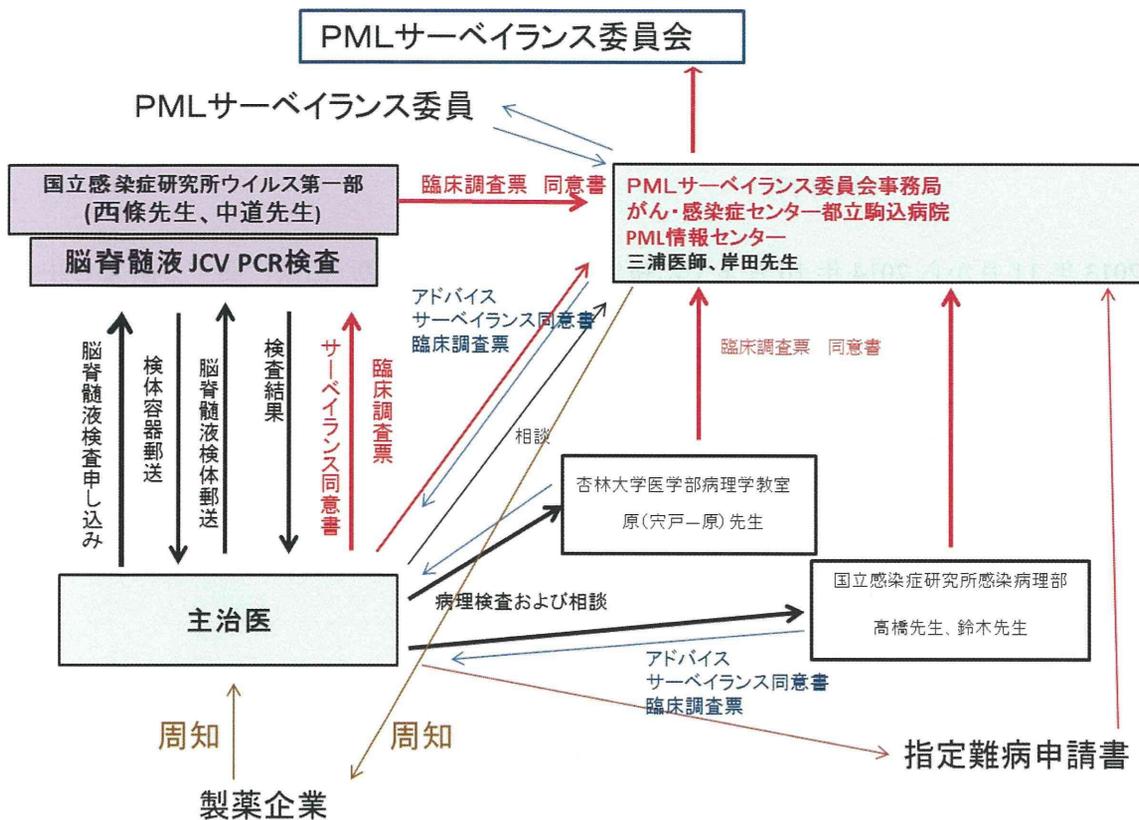


図3 新規サーベイランス体制

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

進行性多巣性白質脳症（PML）診療、1年間の進歩 - Natalizumab 関連 PML の早期診断を中心に -

研究分担者：雪竹基弘 独立行政法人 地域医療機能推進機構（JCHO）佐賀中部病院
 神経内科

研究要旨 2013年11月から2014年10月までに報告されたPMLの診断・治療に関する論文を中心に検索した。多発性硬化症(MS)とNatalizumab治療では無症候性PML(臨床所見はなく、頭部MRI異常のみを呈するもの)の段階での治療が生命および機能予後改善につながるデータが出ている。PML発症前の診断では抗JCV抗体インデックス上昇やL-Selectin発現のCD4+細胞の減少が報告されている。また、頭部MRIでは、他のPMLとは異なった特徴の報告もあり、Natalizumab関連PMLの発症を早期(無症候性を含む)に診断することが機能予後改善に有用である。メフロキンのPML治療は本年も散見される。海外におけるHIV-PMLに対する評価は否定的である報告が出たが、非HIV-PMLに対する評価はまだ確定されていない。

A. 研究目的

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。特に生物由来製品との関連は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。治療においてはメフロキン使用例の報告が今年も散見されるが、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、この1年間に発表されたPMLの診療に関する論文をレビューした。本年は其中でMSにおけるNatalizumab関連PML発症の予見因子の検討やMRI画像の特徴などを中心に報告する。

B. 研究方法

2013年11月から2014年10月に報告されたPMLに関する論文を、主にPubMedで検索した。

(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

2014年現在、表1に示す16種類の生物由来製品でPML発症の報告があり、そのうち12種類が本邦でも使用可能である。これらの生物由来製品のPML発症リスクは同等ではなく、このうちMSに使用されるNatalizumabはPML発症頻度が高く、PML発症リスクが明確な群とされている。

Natalizumab関連PMLでは抗JCウイルス(JCV)抗体陽性などがリスクファクターにあげられているが、髄液(および血清)における抗JCV抗体インデックスの上昇も報告があり、髄液JCV DNA遺伝子検査が検出範囲以下の時期においても髄液の抗体インデックスは上昇している例もある¹⁾(図1)。また、末梢血CD4+CD62L+細胞(L-Selectin発現のCD4+細胞)がPML発症前に著減している報告がある²⁾(図2)。

頭部MRIにおいては、Natalizumab関連PMLの特徴として、皮質下病変が多い・3cm以上の病変が多い・病変は灰白質方向の辺縁で鋭い・ガドリニウム増強効果(点状の増強効果などもあり)は41%程度に見られる等の特徴がある。FLAIR画像はPML病巣を発見するのに有用であり、拡散強調画像は古いMS病変と新たな活動性PML病巣の鑑別に有用である。従来のPMLと明らかに異なるのは増強効果の頻度が高いこと

であり、典型的なMSの新規病変とは、病変の分布や形状、増強効果のパターンなどで違いがある³⁾。また、Natalizumab関連PMLでは頭部MRIで異常を認めるものの臨床的には無症状の、無症候性PML (asymptomatic PML) という概念も提唱されており⁴⁾(図3)、この時期にPML治療が行われる方が生命および機能予後が良い(表2)。

本年度もPMLに対するメフロキン投与の症例報告が5例あり、改善あり3例(HIV-PML1例、ただしHAARTあり。非HIV-PML2例、原疾患はIgA腎症と移植後)、改善無し2例(2例とも原疾患は慢性リンパ性白血病)であった。

D. 考察

NatalizumabによるPMLは早期発見・治療につながる抗JCV抗体インデックスなどのバイオマーカーや頭部MRIの所見などその特徴・データなど知見が深まっている。

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、本年度も非HIV-PMLへの効果が認められた症例報告があり、今後の検討課題である。

これらの知見は「診療ガイドラインの改訂」に有用である。

E. 結論

- 1) Natalizumab 関連 PML は臨床前を含めた早期発見・早期治療が重要であり、その特徴・発症予見の検討など解析が進んできている。
- 2) メフロキンの非 HIV-PML に対する効果に関してははいまだ定まっていないと考える。

[参考文献]

- 1) Warnke C, von Geldern G, Markwerth P, et al. Cerebrospinal fluid JC virus antibody index for diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 76:792-801, 2014.
- 2) Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Posevitz V, et al. L-selectin is a possible biomarker for individual PML risk in natalizumab-treated MS patients. *Neurology* 81:865-871, 2013.

3) Wattjes MP, Barkhof F. Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI. *Curr opin neurol* 27:260-270, 2014.

4) Wattjes MP, Vennegoor A, Steenwijk MD, de Vos M, Killestein J, van Oosten BW, Mostert J, Siepmann DA, Moll W, van Golde AE, Frequin ST, Richert ND, Barkhof F. MRI pattern in asymptomatic natalizumab-associated PML. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, in press.

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 雪竹基弘. 進行性多巣性白質脳症と亜急性硬化性全脳炎. *化学療法*の領域, 30:1574-1583, 2014.
- 2) 雪竹基弘. 進行性多巣性白質脳症. 辻 省次, 水澤英洋・編 神経感染症を究める, 中山書店, 東京, pp113-120, 2014.
- 3) 雪竹基弘. 感染症関連ガイドラインと使用上の注意. 進行性多巣性白質脳症. 辻 省次, 水澤英洋・編 神経感染症を究める, 中山書店, 東京, pp342-344, 2014.

2. 学会発表

- 1) 雪竹基弘. ナタリズマブ等の新規生物学的製剤に関連するPML. SSPE・PML シンポジウム 2014, 金沢, 9.6, 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

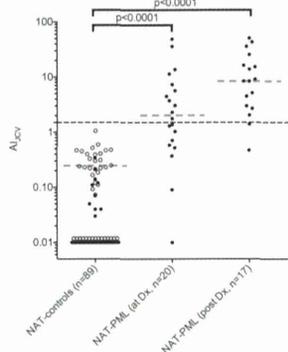
3. その他

なし

図1. JCウイルス抗体指数

Cerebrospinal Fluid JC Virus Antibody Index for Diagnosis of Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy

Warnke C et al. Ann Neurol. 2014; Apr 11. doi: 10.1002/ana.24153. [Epub ahead of print].



髄液内での抗JCウイルス抗体(IgG)の選択的な産生増加の指標にJCウイルス抗体指数(AI_{JCV})を計算. 37例のナタリズマブ関連PML(NAT-PML)と89名のPMLを発症していないMS(NAT-control)で検討. AI_{JCV}はカットオフ値を1.5とするとNAT-PMLは26/37(70%)が1.5を超えるが,NAT-controlはすべて1.5以下.

No of first positive qPCR for JCV DNA	No of AI _{JCV} >1.5 in NAT-PML
Total: 20 (in 37: 54.1%)	11 (in 20; 55%)
<100 copies/ml: 14 (in 20: 70%)	8 (in 14; 57.1%)

図2. ナタリズマブ関連PMLと末梢血のl-selectin発現発現CD4+リンパ球

ナタリズマブ長期治療のMSは末梢血のl-selectin発現発現CD4+リンパ球が有意に少なく,PML発症群では著明である.

末梢血のl-selectin発現発現CD4+リンパ球の著減は,他の生物学的製剤によるPMLやHIV-PMLでも見られる.

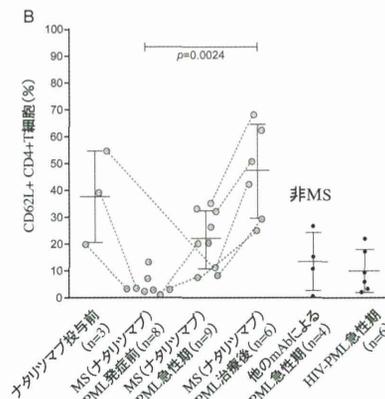
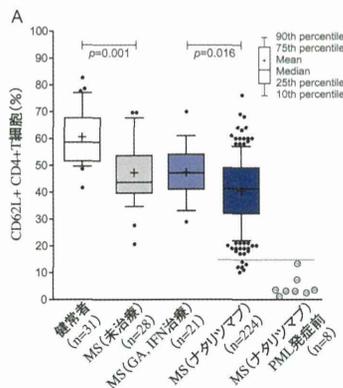
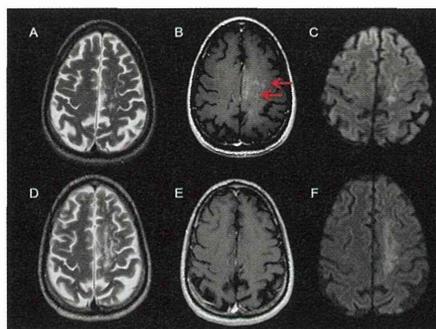


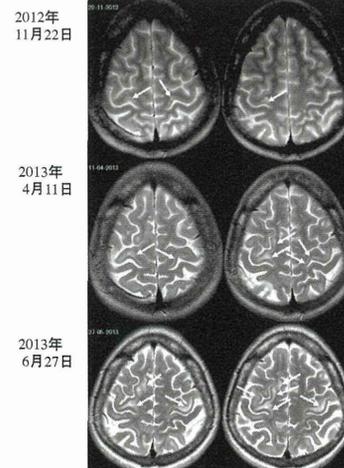
図3. 無症候性ナタリズマブ関連PMLの頭部MRI

無症候性 PML → 早期PML



Yousy TA et al. Annals of neurology 2012;72:779-787.

無症候性PML



Wattjes MP et al. Cur Opin Neurol. 2014;27:260-270.

表1. PML発症の報告がある生物由来製品(2014年現在)

生物由来製品(カタカナ表記は日本で使用可)	標的抗原	主な適応症
Natalizumab (タイサプリ)	$\alpha 4$ integrin	多発性硬化症, クローン病
Rituximab (リツキサン)	CD20	B細胞性非ホジキンリンパ腫
Infliximab (レミケード)	TNF- α	関節リウマチ
Etanercept (エンブレル)	TNF- α , LT α	関節リウマチ
Adalimumab (ヒュミラ)	TNF- α	関節リウマチ
Cetuximab (アービタックス)	EGFR	頭頸部癌, 結腸・直腸癌
Muromonab-CD3 (オルソクロンOKT3)	CD3	腎移植後の急性拒絶反応
Brentuximab vedotin (アドセトリス)	CD30	ホジキンリンパ腫, 未分化大細胞リンパ腫
Ibritumomab tiuxetan (ゼヴァリン)	CD20	B細胞性非ホジキンリンパ腫
Bevacizumab (アバステン)	VEGF	結腸・直腸癌
Basiliximab (シムレクト)	CD25	腎移植後の急性拒絶反応
Abatacept (オレンシア)	CD80/CD86	関節リウマチ
Efalitumab	CD11	尋常性乾癬
Alemtuzumab	CD52	B細胞性慢性リンパ性白血病
Belimumab	BAFF (BlyS)	SLE
Obinutuzumab	CD20	慢性リンパ性白血病

表2. 無症候性ナタリツマブ関連PMLの予後

無症候性及び症候性PMLの転帰

転帰	無症候性PML (n=21)	症候性PML (n=298)	全PML (n=319)
生存, n (%)	21 (100)	228 (76.5)	249 (78.1)
死亡, n (%)	0 (0)	70 (23.5)	70 (21.9)

無症候性: PMLの臨床症状が認められないが, MRI画像によりPMLとして診断されたもの.

無症候性及び症候性PMLでのEDSSの経時的変化

	無症候性PML	症候性PML	P値
EDSS値			
PML診断前	3.2 (n=14)	3.8 (n=145)	0.263
診断時	3.6 (n=8)	5.3 (n=154)	0.020
診断6か月後	4.7 (n=9)	6.9 (n=70)	0.003
診断12か月後	3.7 (n=3)	6.5 (n=39)	0.066

P値は、Mann-Whitney-Wilcoxon検定による
EDSS値の平均追跡期間は、無症候性PMLで13.3ヶ月、症候性PMLで9.7ヶ月だった。

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

進行性多巣性白質脳症の病理診断： 血管周囲の炎症細胞浸潤の評価にむけて

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は、JC ウイルス感染による脱髄脳症である。JC ウイルスは、人口の大半に潜伏・持続感染しているが通常は無症候性で、免疫能の低下した宿主で再活性化して脱髄脳症を発症させる。病理組織学的に、oligodendroglia の腫大核に見られるウイルス封入体が診断の指標となる。典型例では、宿主の免疫応答が低下しているため炎症細胞浸潤は極めて乏しい。しかし少数ではあるが、比較的高度な炎症細胞浸潤を伴う予後のよい症例が存在し(PML with controlled anti-viral inflammation)、宿主の免疫応答が機能していると推測される。近年では免疫抑制剤の適応拡大に伴った進行性多巣性白質脳症の発症が問題となっているが、薬剤の効果や投与量などに伴い宿主の免疫能の低下レベルは多様である。欧米諸国からの報告では、後天性免疫不全症候群(AIDS)などの合併例と比較すると、薬剤関連(特に Natalizumab)の進行性多巣性白質脳症は、早期発見で良好な予後が期待できるとも言われている。進行性多巣性白質脳症の予後は、宿主の免疫能と JC ウイルスの増殖能のバランスに依存すると考えられ、宿主のウイルスに対する免疫応答はしばしば血管周囲の炎症細胞浸潤として認められる。そこで、JC ウイルスに対する細胞性免疫を評価することを目的に、Multiplex PCR による T 細胞のクローナリティ解析のシステムを立ち上げた。

A. 研究目的

進行性多巣性白質脳症の病理診断では、典型的なウイルス封入体を有する oligodendroglia の検出が必須である。しかし、生検で得られる小さな脳組織片にウイルス封入体が検出された場合は、極めてその診断が困難となる。特に血管周囲のリンパ球主体の炎症細胞浸潤と、周囲脳実質での泡沫組織球の出現といった非特異的所見を認めることは稀ではない。また、近年の免疫抑制剤の適応拡大により、炎症の伴った非典型例が増加する可能性があり、他の脳炎・脳症との鑑別も必要になると予想される。そこで、JC ウイルスに対する宿主の免疫応答を評価することを目的に、Multiplex PCR による T 細胞のクローナリティ解析のシステムを立ち上げた。

B. 研究方法

ヒト脳組織から DNA を抽出し、Multiplex PCR により、T 細胞の TCR γ 、TCR β 遺伝子、B 細胞の IgH 遺伝子などのクローナリティを解析した。

(倫理面への配慮)

個人情報を使用しない。また、胚細胞レベルでの遺伝子情報は解析しない。

C. 研究結果

進行性多巣性白質脳症の診断では、通常は炎症所見に乏しい。しかし、しばしば、血管周囲のリンパ球主体の炎症細胞浸潤や、周囲脳実質での泡沫組織球の出現といった非特異的所見が認められる。こうした病理所見は、①高度炎症細胞浸潤を伴った予後のよい進行性多巣性白質脳症、②JCウイルス以外の病原体に対する免疫応答、③多発性硬化症などを含む炎症性脱髄性疾患、④リンパ腫様肉芽腫症などのリンパ増殖性疾患、⑤その他、などの鑑別となるが、病理形態像のみでの確定は難しく、臨床経過や画像を合わせた判断が必要となる。

今回、脳生検検体において、T 細胞、B 細胞のクローナリティ解析を行うシステムを立ち上げた。今後、進行性多巣性白質脳症や、その他の脳の炎症性疾患も含めて、解析を行うこと

を予定している。

D. 考察

我が国では、2014年6月より多発性硬化症の治療薬として Natalizumab が使用されるようになったが、Natalizumab withdrawal syndrome として免疫再構築症候群を伴った進行性多巣性白質脳症 (PML-IRIS) が問題となっている。JC ウイルスに対する制御された免疫応答 (PML with controlled anti-viral inflammation) や、PML-IRIS との鑑別診断への応用など、診断基準や重症度の評価の策定への応用が期待される。

E. 結論

JC ウイルスに対する宿主免疫応答を評価することを目的に、Multiplex PCR による T 細胞、B 細胞のクローナリティ解析のシステムを立ち上げた。

[参考文献]

- 1) van Dongen JJ et al. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lympho-proliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. *Leukemia* 17:2257-2317, 2003.
- 2) Berger JR et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN neuroinfectious disease section. *Neurology* 80:1430-1438, 2013.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shishido-Hara, Y, Yazawa T, Nagane M, Higuchi K, Abe-Suzuki S, Kurata M, Kitagawa M, Kamma H, Uchihara T. JC virus inclusions in progressive multifocal leukoencephalopathy: scaffolding promyelocytic leukemia nuclear bodies grow with cell cycle transition through an

S-to-G2-Like state in enlarging oligodendrocyte nuclei. *J Neuropathol Exp Neurol* 73:442-453, 2014.

- 2) 宍戸-原由紀子. 進行性多巣性白質脳症 -JC ウイルス封入体を有する乏突起膠細胞腫大核の特徴-. *臨床神経科学* 32:1332-1333, 2014.
- 3) Shishido-Hara, Y. Progressive multifocal leukoencephalopathy. In: Aminoff MJ, Daroff RB eds. *Encyclopedia of the Neurological Sciences*, 2nd edition, Oxford: Academic Press, New York, pp982-986, 2014.
- 4) Shishido-Hara Y. Progressive multifocal leukoencephalopathy: dot-shaped inclusions and the virus-host interactions. *Neuropathology*, in press.

2. 学会発表

- 1) 宍戸-原由紀子. 進行性多巣性白質脳症. 第55回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京, 6.5-6, 2014.
- 2) 宍戸-原由紀子, 矢沢卓也, 菅間博, 内原俊記. 進行性多巣性白質脳症: JC ウイルス感染による乏突起膠細胞変性のメカニズム. 第19回日本神経感染症学会総会学術集会, 金沢, 9.4-6, 2014.
- 3) 宍戸-原由紀子. 基礎と臨床の架け橋としての病理学を目指して~JC ウイルスから学んだこと~. 第9回大学院医学研究セミナー (第13回腫瘍病理セミナー), 内灘, 7.8, 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

[Ⅲ] 研究成果