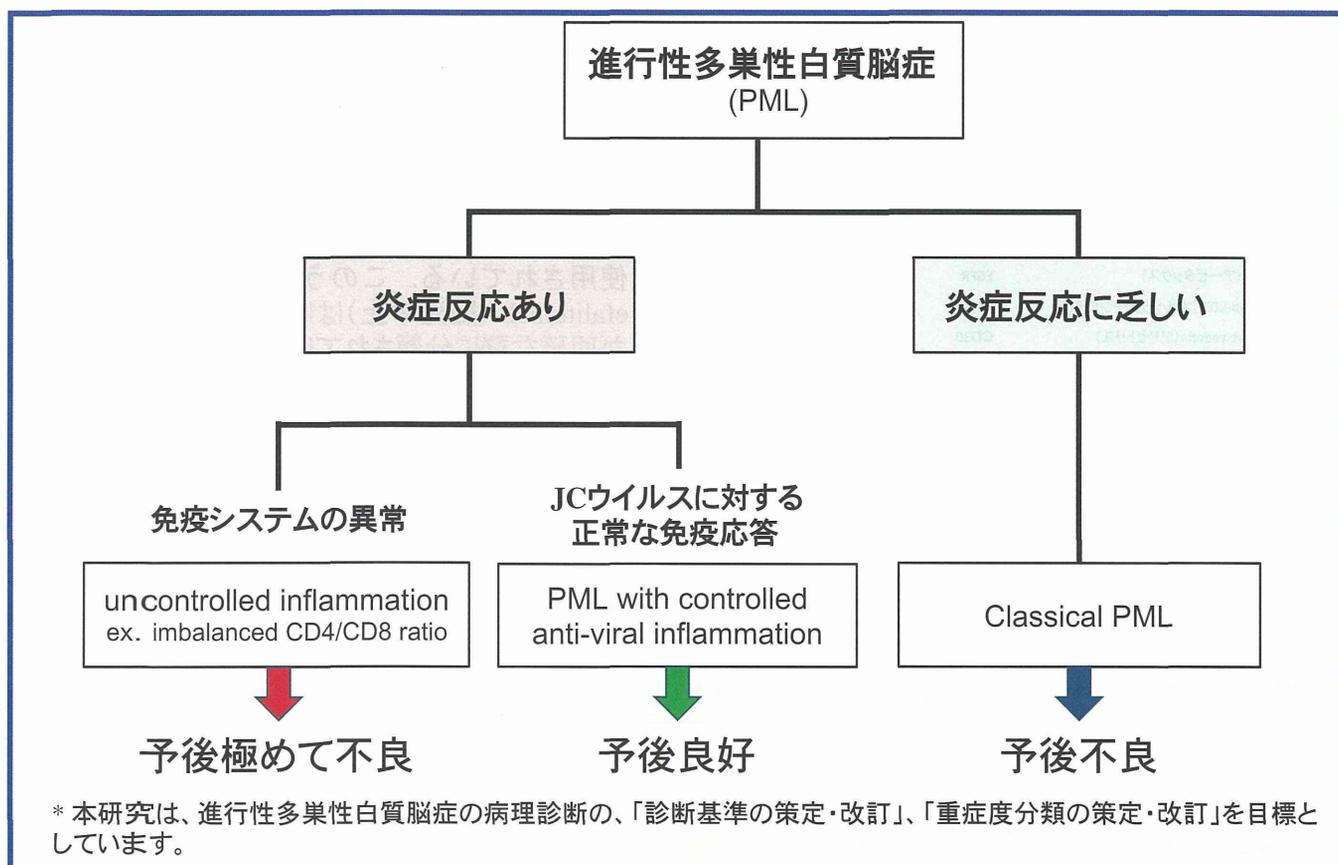


Natalizumab時代の進行性多巣性白質脳症

研究分担者: 杏林大学医学部病理学教室 宍戸-原 由紀子



解説

1. 進行性多巣性白質脳症(PML)は、JCウイルスの再活性化による脱髄脳症で、免疫能の低下した宿主に発症する。
2. 典型的PMLは炎症反応に乏しく、予後不良であると知られてきた。
3. しかし、宿主の免疫能が保持され、JCウイルス特異的なCD4⁺, CD8⁺ T細胞の反応を見る例があり、予後良好である。
4. 一方、HAART療法後のAIDS症例や、natalizumab投与を中止したMS症例では免疫再構築症候群にともなう予後極めて不良な炎症 (fatal PML-IRIS) を見る場合がある。
5. 「正常な免疫応答」と「免疫システムの異常」には、互いの混在や移行の可能性もあり、診断基準の策定は今後の課題である。

進行性多巣性白質脳症(PML)診療 1年間の進歩

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

生物学的製剤(カタカナ表記は日本で使用可)	標的抗原	主な適応症
Natalizumab (タイサブリ)	α4 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, LTα	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(販売中止)
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

PML発症の報告がある生物学的製剤 (2014年現在)

現在16種類の生物学的製剤でのPML発症が知られており, そのうち12種類は本邦でも使用されている. このうち, **natalizumab**と**efalitimab (販売中止)**は**PML発症リスク増加が明確な群に分類**されている. その特徴は,

- PML発症頻度が高い.
- PML発症に関連する基礎疾患のない患者に対してPML発症に関連する.
- 投与期間の長さで発症リスク増加が関連する.

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)

無症候性及び症候性PMLでのEDSSの経時的変化

EDSS値	無症候性PML	症候性PML	P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. Dong-Si et al. AAN 2013; P04.271.

Natalizumab関連PMLの予後

無症候性PML (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) が生存率および治療後のEDSSが明らかに良い.

解説

1. PML発症の報告がある生物学的製剤の増加とナタリツマブの位置づけ.
2. ナタリツマブ関連PMLにおける無症候性PML診断の重要性.

(主に「診療ガイドラインの策定・改訂」に該当.)

[IV] 平成 26 年度活動状況

Asian Pacific Society of Prion Research

Asian Pacific Prion Symposium 2014 in Jeju

July 6-7, 2014

Jeju International Convention Center, Korea



Organized by Hallym University, Korea

Supported by National Research Foundation of Korea

- Asian Pacific Society of Prion Research -

Asian Pacific Prion Symposium 2014 in Jeju

July 6-7, 2014

Jeju International Convention Center, Korea

Congress President: Dr. Yong-Sun Kim (Hallym University)

Program Director: Dr. Eun-Kyoung Choi (Hallym University)

<http://www.apps2014.org>

info@apps2014.org

Program

Moderator: Joy J. Goto

DAY 1 : Sunday July 6

11:30	Registration	
12:50-13:00	Opening ceremony	Yong-Sun Kim
Special Lectures 1 Chairs: Shirou Mohri and Eun-Kyoung Choi		
Time	Presentation Title	Speakers
13:00-13:40	The influence of aging and inflammation on oral prion disease pathogenesis 10-minute Q&A	Neil A. Mabbott
13:40-14:20	Study of synthetically generated prions 10-minute Q&A	Jiyan Ma
14:20-14:40	Coffee Break	
Oral Presentations from Selected Posters 1 (Presentation & Audience participation: 10 min per person) Chairs: Katsumi Doh-ura and Chongsuk Ryou		
Time	Presentation Title	Speakers
14:40-15:30	Poster 8 Distinct origins of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: past and future problems	Atsushi Kobayashi
	Poster 5 Involvement of the dorsal root ganglion in GSS with P105L mutation	Fumiko Furukawa
	Poster 2 CSF analysis of patients with human prion disease	Katsuya Satoh
	Poster 16 Glycosaminoglycans can be served as substitutes of nucleic acids for <i>in vitro</i> amplification of insect cell-derived abnormal form of prion protein	Morikazu Imamura
	Poster 28 Comparison of anti-prion mechanism of four different anti-prion compounds, anti-PrP monoclonal antibody 44B1, pentosan polysulfate, chlorpromazine and U18666A in prion-infected mouse neuroblastoma cells	Takeshi Yamasaki
Hot Topics Session 1 Chairs: Hidehiro Mizusawa and Jae-Woo Kim		
Time	Presentation Title	Speakers
15:30-15:55	Involvement of CD14 in neuropathogenesis of prion diseases 5-minute Q&A	Motohiro Horiuchi
15:55-16:20	Activation of AMPK-ULK1 pathway contributes greatly to autophagy activation in the brains of scrapie infected rodents and cultured cells 5-minute Q&A	Xiao-Ping Dong
16:20-16:45	Vesicular trafficking in prion disease 5-minute Q&A	Suehiro Sakaguchi
16:45-17:10	The yin and yang in the regulation of prion propagation 5-minute Q&A	Chongsuk Ryou
17:00-18:30	Poster Session	
18:00-18:30	Executive APSPR committee Meeting	
19:00	Reception	

Program

DAY 2: Monday July 7

9:00-9:10	Opening	
-----------	---------	--

Oral Presentations from Selected Posters 2 (Presentation & Audience participation: 10 min per person)
Chairs: Xiao-Ping Dong and Jae-II Kim

Time	Presentation Title	Speakers
9:10-10:00	Poster 41 Prion protein gamma-cleavage: a novel proteolytic event	Victoria Lewis
	Poster 35 Prion proteins binding of Aldolase A of intestinal M cells in a PrP-binding protein	Yuya Nagasawa
	Poster 33 Innate immune responses modulate prion replication in primary CGN/CAS	Sang-Gyun Kang
	Poster 18 Infectivity, neurotoxicity and PrP ^{Sc} accumulation in BSE-affected mice	Kohtaro Miyazawa
	Poster 24 Modification of Lys residue on the pathogenic prion isoform with N ^ε -carboxymethyl (N ^ε -carboxymethyl linkage to the pathogenic prion isoform)	Yeong-Gon Choi

Special Lecture 2 Chair: Noriyuki Nishida

Time	Presentation Title	Speakers
10:00-10:40	Cerebrospinal fluid in prion diseases to understand early disease pathology 10-minute Q&A	Inga Zerr
10:40-11:00	Coffee Break	

Hot Topics Session 2 Chair: Steven John Collins and Masahito Yamada

Time	Presentation Title	Speakers
11:00-11:25	Yeast prion promotes acquired cellular adaptation to environmental stress 5-minute Q&A	Motomasa Tanaka
11:25-11:50	Prion infection dysregulates cholesterol metabolism and requires the preservation of a membrane environment for efficient transmission 5-minute Q&A	Andrew F. Hill
11:50-12:15	Peptidylarginine deiminases and citrullinated proteins: New targets for prion pathogenesis 5-minute Q&A	Eun-Kyoung Choi
12:15-12:30	Awarding Ceremony	
12:30-12:40	Closing Remarks	Masahito Yamada

Posters (No. 1~46)

- [P-1] Psychosocial issues of at-risk individuals of genetic prion disease (Chieko Tamura)
- [P-2] CSF analysis of patients with human prion disease (Katsuya Satoh)
- [P-3] Wide distribution of seeding activity in sporadic CJD patients (Hanae Takatsuki)
- [P-4] Tau protein for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt–Jakob disease: enhancing the sensitivity and reliability to ambiguous 14-3-3 protein assay in Korea (Jae Wook Hyeon)
- [P-5] Involvement of the dorsal root ganglion in GSS with P105L mutation (Fumiko Furukawa)
- [P-6] Clinical findings in a probable case of MM2-cortical type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with anti-NAE antibody (Yuichi Hayashi)
- [P-7] Prospective surveillance data of human prion disease in Chugoku and Shikoku regions in Japan (Kota Sato)
- [P-8] Distinct origins of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: past and future problems (Atsushi Kobayashi)
- [P-9] Human prion diseases in Japan: a prospective surveillance from 1999 (Nobuo Sanjo)
- [P-10] Graft-related disease progression in dura mater graft-associated Creutzfeldt–Jakob disease: a cross-sectional study (Kenji Sakai)
- [P-11] Clinical features of MM2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (Tsuyoshi Hamaguchi)
- [P-12] Phosphatidylinositol-glycan-phospholipase D is involved in neurodegeneration in prion disease (Jae-Kwang Jin)
- [P-13] Peptidylarginine deiminase-mediated protein citrullination: a new frontier in the study of human diseases (Eun-Kyoung Choi)
- [P-14] *RARB* and *STMN2* polymorphisms are not associated with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) in the Korean population (Byung-Hoon Jeong)
- [P-15] Real-time quaking-induced conversion analysis of cerebrospinal fluid in Korean patients (Jeong-Ho Park)
- [P-16] Glycosaminoglycans can be served as substitutes of nucleic acids for *in vitro* amplification of insect cell-derived abnormal form of prion protein (Morikazu Imamura)
- [P-17] Change of the resting score measured by pedometer as the index of clinical symptom of L-type BSE affected cattle (Shigeo Fukuda)
- [P-18] Infectivity, neurotoxicity and PrP^{Sc} accumulation in BSE-affected mice (Kohtaro Miyazawa)
- [P-19] Transmissibility of *TgElk* mouse-adapted CWD isolate to the Djungarian hamster (*Phodopus Sungorus*) (Yong-Chul Jeon)
- [P-20] Characteristics of hamster-adapted scrapie strains in Djungarian hamster species (Yun-Jung Lee)
- [P-21] Upregulation of connexin43 expression in the brains of scrapie-infected mice via JNK signaling pathway (Eun-Kyoung Choi)
- [P-22] Dysfunction of Mitochondrial Dynamics in the Brains of Scrapie-Infected Mice (Hong-Seok Choi)
- [P-23] The expression of S1P and LPA receptor is regulated differently in the brains with scrapie infection (Jae-Kwang Jin)

- [P-24] Modification of Lys residue on the pathogenic prion isoform with N^ε-Carboxymethyl (N^ε-Carboxymethyl linkage to the pathogenic prion isoform) (Yeong-Gon Choi)
- [P-25] Pathognomonic inter-tissue transcriptome analysis following prion spread by intraperitoneal infection (Inter-tissue alterations of gene expression by prion infection) (Yeong-Gon Choi)
- [P-26] D-amino acid suppresses PrP^{Sc} replication in prion-infected neuro2a cells (Naomi Hachiya)
- [P-27] Natural component of green tea, EGCG protects neuron cells against prion-mediated neurotoxicity via autophagy flux (Sang-Youel Park)
- [P-28] Comparison of anti-prion mechanism of four different anti-prion compounds, anti-PrP 8monoclonal antibody 44B1, pentosan polysulfate, chlorpromazine and U18666A in prion-infected mouse neuroblastoma cells (Takeshi Yamasaki)
- [P-29] Toward the First in Human Clinical Trial of Medical Chaperone for Prion Diseases (Kazuo Kuwata)
- [P-30] BSE-Associated Prion protein (PrP^{BSE}) binding *Zinnia elegans* prolongs survival time in VM mice (Hyun-Joo Sohn)
- [P-31] Analysis of prion infection in primary cortical neurons (Motohiro Horiuchi)
- [P-32] Generation of a persistently infected MDBK cell line with bovine spongiform encephalopathy (Hyun-Joo Sohn)
- [P-33] Innate immune responses modulate prion replication in primary CGN/CAS (Sang-Gyun Kang)
- [P-34] A platinum compound enhances the protease sensitivity of PrPres in cell lysates (Yuji Sakasegawa)
- [P-35] Prion proteins binding of Aldolase A of intestinal M cells in a PrP-binding protein (Yuya Nagasawa)
- [P-36] High throughput detection of PrP^{Sc} from prion-infected cells without PK-treatment: cell based ELISA for novel screening for anti-prion compounds (Zhifu Shan)
- [P-37] Regulation of AMPK-autophagy pathway by sulforaphane prevents prion protein mediated neurotoxicity (Sang-Youel Park)
- [P-38] Prion protein conversion induced by trivalent iron in vesicular trafficking (Hee-Jong Woo)
- [P-39] Intragenic and extragenic effectors of prion protein amyloidogenesis (HyeMi Lee)
- [P-40] Cellular prion protein, a new target molecule to overcoming tumor hypoxia (Sang-Youel Park)
- [P-41] Prion protein gamma-cleavage: a novel proteolytic event (Victoria Lewis)
- [P-42] The prion protein N2 fragment mitigates stress-induced intra-cellular ROS production by modulating endocytosis-dependant MEK1 signalling (Steven Collins)
- [P-43] Involvement of MSF pathway for the neurodegeneration of prion disease (Naomi Hachiya)
- [P-44] Deficiency of prion protein induces impaired autophagic flux in neurons (Hae-Young Shin)
- [P-45] Reaction kinetic analysis of anti-PrP monoclonal antibody mAb 132 by surface plasmon resonance (Akio Suzuki)
- [P-46] Biological effects of PrP^{Sc}-specific antibodies that recognizes N-terminal region of PrP to prion infectivity (Kentaro Masujin)

平成 26 年度プリオン病関係班連絡会議

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））

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

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

厚生労働科学研究委託費 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等実用化研究事業（難治性疾患実用化研究事業））

プリオン病及び遅発性ウイルス感染症の分子病態解明・治療法開発に関する研究班

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等実用化研究事業（難治性疾患実用化研究事業）

プリオン病に対する低分子シャペロン治療薬の開発班

Japanese Consortium of Prion Disease (JACOP)

日 時：平成 26 年 7 月 7 日（月）13：00～14：00

場 所：International Convention Center, Jeju

出席者：山田正仁、水澤英洋、小林篤史、堂浦克美、西田教行、高尾昌樹、濱口 毅、坂井健二、
雪竹基弘、八谷如美、坂口末廣、宮澤光太郎、横山 隆、毛利資郎、田中元雅、桑田一夫、
柴田宏昭、石橋大輔、堀内基広、中村好一、村山繁雄、森 剛志、原田雅史、太組一朗、
林 祐一、佐藤恒太、田村智英子、三條伸夫（敬称略）

[1] 当番議長からの挨拶（当番議長：山田正仁）

当番議長の山田先生より挨拶があった。

[2] 各研究班から

① 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から（担当：水澤英洋）

研究代表者の水澤先生より、以下の報告があった。

- 本研究班は、指定研究班であるので、以前と変わりなく継続する。
- 研究代表者の水澤先生の異動に伴い、事務局が国立精神・神経医療研究センター病院に移った。事務局の担当医師は塚本先生に交代した。

前事務局担当医師の三條先生より、以下の報告があった。

- ほとんどの資料の引き継ぎは終了した。
- 電子化された資料については、今後しばらくは東京医科歯科大学でも管理していく。

- ② 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から（担当：山田正仁）
- ③ プリオン病及び遅発性ウイルス感染症の分子病態解明・治療法開発に関する研究班から
（担当：山田正仁）

②、③の両研究班の研究代表者の山田先生より、以下の報告があった。

- 平成 25 年度までについては、分担研究者の先生方のご尽力によって、プリオン病診療ガイドライン作成等の大きな成果が得られ、高い評価を頂いた。
- 平成 25 年度まで 1 つの班であったものが、平成 26 年度より 2 つの班となった。従来の『調査研究班』は診療ガイドライン作成等の臨床研究が主な目的である。一方、新たに出てきた『プリオン病及び遅発性ウイルス感染症の分子病態解明・治療法開発に関する研究班』（『解明開発班』）で病因病態の解明に基づく治療法開発を行う。『解明開発班』は、今年度は厚生労働省の委託研究費による研究事業として採択されたが、来年度以降については、いわゆる日本版 NIH に該当する新独法への移行など、まだ不透明な状態と思われる。

坂口先生より、「『解明開発班』の研究代表者は、金沢大学の学長か？それとも山田先生なのか？」と質問があった。

山田先生より、「研究責任者が『金沢大学学長』で、研究代表者は『山田正仁』であったように記憶しているが、事務局でもう一度確認して、研究分担者の先生方に連絡します」と返事があった。

- ④ プリオン病に対する低分子シャペロン治療薬の開発班から（担当：桑田一夫）
- 研究代表者の桑田先生より、「プリオン病に対する低分子シャペロン治療薬の開発について以下のように報告があった。

- PMDA 対面助言
 - ① 第 1 相試験の対象は、亜急性または緩徐進行性のプリオン病とする。
 - ② この場合、サルでの 9 ヶ月の長期毒性試験が必要である。9 ヶ月の長期毒性試験については、1 年間で研究が終わらないため、研究費の関係で行うことが非常に難しくなっているが、臨床試験に入るにはここを乗り越える必要がある。
 - ③ 最も有効性が期待できる投与経路および投与方法を考える必要がある。
- 開発スケジュールの説明
 - 治験届を平成 28 年 12 月に提出する予定。
 - 平成 29 年度から第 I 相試験を行う予定。
- 治験体制
 - 岐阜大学（GMP, GLP）、国立精神神経センターおよび東京医科歯科大学（GCP）、長崎大学（P3 検査、診断）、ノーベルファーマ（承認申請）、の機関が中心となって行っていく。
- 医師主導治験の概要について

[3]共同研究プロジェクト

① プリオン病合同画像委員会（担当：原田雅史）

委員会を代表して、原田先生より以下の報告があった。

- 1.5T と 3T の診断能の違いを見る研究を行っている。
- 現在までに 14 例が集まっており、11 例がプリオン病で 3 例が非プリオン病である。
- 徳島大学で読影実験を行った。
- 3T の FLAIR 像が最も診断能が悪く、1.5T の FLAIR 像がその次に悪い。拡散強調画像（DWI）については有意差はなかったが、皮質での診断能が 3T では 1.5T に比べてやや低い傾向がある。
- 今後、東京医科歯科大学、岩手医科大学でも読影実験を行う予定である。

② JACOP から（担当：水澤英洋）

研究代表者の水澤先生より、以下の報告があった。

- 臨床試験に向けて準備を行っており、今後も協力をお願いしたい。

[4]その他

① PRION 2016 の日本での開催について（担当：水澤英洋）

水澤先生より以下の報告があった。

- PRION 2016 を日本で開催することが決定した。ご協力をお願いします。
- 日程等は決まり次第、連絡します。

[5]事務局より今後の予定（現在判明分）について、以下のように連絡した。

- ① 平成 26 年 9 月 25 日（木） 9:00-18:00 CJD サーベイランス委員会・インシデント委員会
9 月 26 日（金） 8:00-12:00 CJD サーベイランス委員会

② 平成 27 年 1 月 19 日（月）、20 日（火）

「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」

「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」

「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症の分子病態解明・治療法開発に関する研究班」

合同研究報告会（班会議）

- ③ 平成 27 年 2 月 19 日（木） 9:00-18:00 CJD サーベイランス委員会・インシデント委員会
2 月 20 日（金） 8:00-12:00 CJD サーベイランス委員会
13:00-16:00 全国担当者会議

主 催

厚生労働科学研究費補助金 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

厚生労働科学研究委託費 難治性疾患実用化研究事業
プリオン病及び遅発性ウイルス感染症の分子病態解明・治療法開発に関する研究班

SSPE・PML シンポジウム 2014

-日本神経感染症学会・日本神経免疫学会合同学術集会ジョイント企画-

日 時 : 2014年9月6日(土) 13:00~17:00

場 所 : 金沢歌劇座 別館
石川県金沢市下本多町 6-27
TEL : 076-220-2501 (代表)

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
プリオン病及び遅発性ウイルス感染症の分子病態解明・治療法開発に関する研究班
研究代表者 山田正仁

事務局 : 金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (神経内科学)
〒920-8640 石川県金沢市宝町 13-1
TEL : 076-265-2293 FAX : 076-234-4253
E-mail : prion@med.kanazawa-u.ac.jp
<http://neurology.w3.kanazawa-u.ac.jp>

プログラム

13:00～13:05 開会の挨拶 研究代表者 山田正仁
13:05～13:10 厚生労働省の挨拶 健康局疾病対策課

第1部 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE)

座長：産業医科大学医学部小児科学講座 楠原浩一
山口大学大学院医学系研究科小児科学分野 長谷川俊史

13:10～13:30 SSPE のサーベイランス調査

東京大学大学院医学系研究科小児科学 岡 明

13:30～13:50 SSPE の治療の現状と新たな治療法の試み

福島県立医科大学医学部小児科学講座 細矢光亮

13:50～14:10 SSPE の発症機序

九州大学大学院医学研究院ウイルス学 柳 雄介

14:10～14:30 SSPE 治療法開発の試み

神戸大学大学院医学研究科微生物学分野 堀田 博

～ 14:30～14:50 休憩 ～

第2部 進行性多巣性白質脳症 (PML)

座長：神戸市環境保健研究所 奴久妻聡一
杏林大学医学部病理学教室 穴戸-原 由紀子

14:50～15:10 PML のサーベイランス体制構築と臨床試験

がん・感染症センター都立駒込病院 三浦義治

15:10～15:30 PML の脳脊髄液・血液検査

国立感染症研究所ウイルス第一部 中道一生、西條政幸

15:30～15:50 ナタリズマブ等の新規生物学的製剤に関連する PML

佐賀中部病院神経内科 雪竹基弘

15:50～16:10 JC ウイルス感染抑制の標的となる細胞内機構の解明

北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター 分子病態・診断部門 澤 洋文

～ 16:10～16:30 休憩 ～

第3部 分科会

座長：山田正仁

16:30～17:00 SSPE 分科会および PML 分科会

平成 26 年度 SSPE 分科会・PML 分科会議事録

日時：平成 26 年 9 月 6 日 (土) 16:30~17:00

会場：金沢歌劇座 別館 3 階 D 会場 (大練習室) (金沢市下本多町 6-27 TEL:076-220-2501)

出席者：山田正仁 (金沢大学)、細矢光亮 (福島県立医科大学)、長谷川俊史 (山口大学)、楠原浩一 (産業医科大学)、野村恵子 (熊本大学)、岡 明 (東京大学)、吉永治美 (岡山大学)、鈴木保宏 (大阪府立母子保健総合医療センター)、中道一生 (西條政幸 代理) (国立感染症研究所)、三浦義治 (東京都立駒込病院)、宍戸原 由紀子 (杏林大学)、雪竹基弘 (佐賀中部病院)、堀田 博 (神戸大学)、柳 雄介 (九州大学)、澤 洋文 (北海道大学)、高橋健太 (長嶋和郎 (北海道大学) 代理) (国立感染症研究所)、奴久妻聡一 (神戸市環境保健研究所)、浜口 毅 (金沢大学)、岩佐景一郎 (厚生労働省)、他 (敬称略)

[1] 研究代表者挨拶

山田先生：以下の挨拶があった。

平成 25 年度まで 1 つの班であったものが、平成 26 年度より難治性疾患政策研究事業と難治性疾患実用化研究事業の 2 つの班となった。難治性疾患政策研究事業の「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」(「調査研究班」)は、診断基準、重症度分類、診療ガイドライン作成、疫学研究の臨床研究が主な目的である。一方、難治性疾患実用化研究事業の「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症の分子病態解明・治療法開発に関する研究班」(「解明開発班」)では、病因病態の解明に基づき、画期的な診断・治療・予防法開発を行う。分担研究者の先生方のご協力により、両研究班申請時の事前評価では高い評価を頂き、両研究班とも採択して頂くことができた。

[2] 厚生労働省健康局疾病対策課挨拶

岩佐景一郎先生：以下のご挨拶を頂いた。

研究班の研究体制は、研究代表者から紹介があったように、政策研究事業と実用化研究事業の 2 つに分けて行われることになった。実用化研究事業については、来年度からは、新しく出来る「独立行政法人日本医療研究開発機構」によって運用されることが決まっている。今後どのような体制となるかは、厚生労働省としてもまだはっきりとは分かっていないが、治験を行って薬事承認を目指すような出口や方向性がはっきりしている研究が重視されていく方向にあると思う。政策研究事業については、診療ガイドライン作成等の政策に役立つ研究を行っていくことになる。このように 2 つに分かれるが、両方の研究事業による研究班が連携して研究を進めて頂くことが望ましいと考えている。

[3] 今後 3 年間に研究班として取り組むべき研究課題

a. SSPE 分科会

山田先生：SSPE 分科会として、今後 3 年間に取り組むべき研究課題について以下のような話があった。

「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」

「調査研究班」の役割は、診断基準の作成、重症度分類の作成、診療ガイドラインの作成、全国サーベイランス調査である。現在、SSPE 分科会では、当班のホームページに 2007 年作成の「亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) 診療ガイドライン (案)」が掲載されているが、「診断基準」や「重症度分類」が含まれていない。今後は、細矢先生を中心として、平成 28 年度までに「診断基準」や「重症度分類」を含んだ「亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) 診療ガイ

ドライン」を作成して頂く。全国サーベイランス調査については、2007年、2012年とアンケートによる全国サーベイランス調査が行われており、引き続き岡先生を中心としたサーベイランス調査を継続して頂き、平成28年度中に新たな結果を出して頂く。

「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症の分子病態解明・治療法開発に関する研究班」

「解明開発班」の役割は、最終的に医薬品等の臨床応用を目的として、難病患者のデータベースを活用しつつ、革新的な医薬品の開発に向けたシーズの探索及び病因、病態の解明、疾患モデルの作成等の研究を行い、「希少難治性疾患に対する新たな医薬品等の医療技術の実用化に関する研究」につながる前臨床研究、また同分野の研究終了後薬事承認までに必要な研究を行うことであり、その役割に沿った研究を行って頂きたい。

細矢先生：ガイドライン作成を目指して、診断基準、重症度分類を作成したいと思う。しかし、症例数が少なく、ほとんど evidence がいないため、他の疾患のように evidence に基づいた診療ガイドラインの作成が不可能である点が不安である。

山田先生：その点は SSPE の実態に沿った診療ガイドラインで良いと思う。

岡先生：サーベイランスについては、DPC のデータも使えないかと考えている。ガイドラインについては、日本以外の先進国での研究はなく、その作成は難しいが、SSPE の現状に合わせて作成していきたい。

b. PML 分科会

山田先生：PML 分科会として、今後3年間に取り組むべき研究課題について以下のような話があった。

「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」

「調査研究班」の役割は、診断基準の作成、重症度分類の作成、診療ガイドラインの作成、全国サーベイランス調査である。現在、PML 分科会では、当班のホームページに掲載されている「進行性多巣性白質脳症診療ガイドライン2013」では、「診断基準」(研究班作成)とメフロキン投与のプロトコールで使用する「Karnofsky score」が紹介されている。今後、雪竹先生を中心として、平成28年度中に現在の診療ガイドラインを改訂し、メフロキン投与以外でも使用できる「重症度分類」を含んだ新たな診療ガイドラインを作成して頂く。全国サーベイランス調査については、現在、脳脊髄液中の JC virus PCR 検査による全国サーベイランス調査が行われている。今後は、三浦先生を中心に、JC virus PCR 検査以外の情報源も用いた、より精密なサーベイランス体制を確立し、平成28年度中に新たな結果を出して頂く。

「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症の分子病態解明・治療法開発に関する研究班」

「解明開発班」の役割は、最終的に医薬品等の臨床応用を目的として、難病患者のデータベースを活用しつつ、革新的な医薬品の開発に向けたシーズの探索及び病因、病態の解明、疾患モデルの作成等の研究を行い、「希少難治性疾患に対する新たな医薬品等の医療技術の実用化に関する研究」につながる前臨床研究、また同分野の研究終了後薬事承認までに必要な研究を行うことであり、その役割に沿った研究を行って頂きたい。

雪竹先生：平成28年度までに診療ガイドラインを改訂する時には、それぞれの専門家の先生に執筆をお願いして改訂していきたい。

鈴木忠樹先生(国立感染症研究所)：病理の検体が国立感染症研究所に集まっているので、そこから得られた情報もサーベイランスに活用して頂きたい。PML については、動物モデルがなく、薬物の開発が難しい点が問題である。

[4] 今後の予定

事務局より、平成27年1月19日(月)、20日(火)に、合同研究報告会(班会議)を行う予定であることを報告した。

PML サーベイランス準備委員会議事録

— 新たな PML サーベイランス体制の構築 —

日時:平成 26 年 12 月 20 日(土)13:00~16:00

場所:がん・感染症センター都立駒込病院 別館 1 階 講堂

出席者:山田正仁、水澤英洋、西條政幸、三浦義治、宍戸-原 由紀子、雪竹基弘、浜口 毅、
中道一生、鈴木忠樹、高橋健太、三條伸夫、阿江竜介、岸田修二、澤 洋文、奴久妻聡一、中村好一 (敬称
略)

[1] PML サーベイランス準備委員会の開催にあたって

1. 挨拶(山田正仁)

「研究班の使命として疫学研究が非常に重要である。」という挨拶があった。

2. 挨拶(水澤英洋)

「難病制度が変わり、PML も指定難病に加わった。より精密なサーベイランスを開始する良い機会である。」
という挨拶があった。

[2] 新たな PML サーベイランス体制の構築(座長:山田正仁)

1. 国立感染症研究所における脳脊髄液中 JCV の PCR 検査と PML の実験室サーベイランス(中道一生/西
條政幸)

「脳脊髄液中 JCV の検査支援による PML の実験室サーベイランスを実施し、2007 年からこれまで、1200 件以
上の検査依頼に応じ、111 名の陽性者を確認した。依頼数は増加傾向にあり、コスト面での限界が今後の課題
と考えられた。」との発表があった。

「PCR の感度をもっと上げて欲しい。」、「抗 JCV 抗体の測定は出来ないか。」という意見があった。

2. 難病指定後の新しい PML サーベイランス体制への期待(論文発表および学会発表記録からのサーベイラ
ンス)(雪竹基弘)

「PML が難病に指定されることで、「国立感染症研究所以外での髄液 JCV 遺伝子 DNA 検査陽性例」や「JCV
遺伝子 DNA 検出域以下で脳生検での診断例」といった症例の把握が可能となる。生物学的製剤による PML
は、製薬会社との連携で把握することが能率的である。」という発表があった。

3. 病理サーベイランス

① PML の脳病理検査(宍戸-原 由紀子)

「進行性多巣性白質脳症(PML)は、JC ウイルス感染による脱髄脳症で、免疫能の低下した宿主において発症
する。1980 年代の AIDS の流行、1996 年の AIDS-HAART 療法の導入、そして 2004 年より欧米で販売された
多発性硬化症の治療薬 natalizumab の使用など、時代の変遷に伴い、PML 発症の臨床的背景には変化が見
られる。我が国でも、2014 年 6 月より natalizumab が販売され、免疫抑制剤使用に伴う PML 発症には大きな関
心が寄せられている。臨床的背景が多様化し、宿主の免疫レベルにも多様性が見られるようになった。今後、
脳生検においては、病理組織学的に PML の初期病変や辺縁病変を正しく診断し、炎症反応の評価から予後を
適切に推定することが望まれている。」という発表があった。

② 国立感染症研究所感染病理部における PML 症例の解析、症例発表(高橋健太／鈴木忠樹)

「国立感染症研究所感染病理部では、HE 染色の観察と免疫組織化学による JC ウイルスタンパク質の検索に加え、凍結脳組織もしくはホルマリン固定パラフィン包埋検体の切片から核酸を抽出し、JC ウイルスの核酸の定量的 PCR による解析も行い、形態学的解析と遺伝子解析を併用して PML の診断の精度を高めている。1991 年以降、2014 年までに 59 例の解析依頼を受け、脳組織から 36 例の確定診断が得られた。これらのうち少なくとも 8 例 (22%) では、脳組織採取前の脳脊髄液の PCR 検査にて JC ウイルスは検出されていなかった。」という発表があった。

4. 難病登録に関わる現状と課題(阿江竜介／中村好一)

「厳密には「サーベイランス」と「疾病登録」は概念が異なる。前者(サーベイランス)は情報のタイムリーさを重視し、必ずしも個人を同定する必要はない。一方で、後者(疾病登録)は個人の同定と追跡が必須だが必ずしもタイムリーさを重視しない。現行のプリオン病サーベイランスは、サーベイランスでは無く「登録」である。PML サーベイランスも同様に「登録事業」として発足させる。

PML の疾病登録事業では、正確な記述疫学研究により本邦における PML の正確な発生頻度(罹患率)と患者の予後が明らかになる。だが一方で、大きな課題が3つある。1つ目は、主治医や患者に対して疾病登録による直接的なメリットが乏しいことである。登録をしたところで難病の予後は改善しないことが大きな理由である。この課題に対して、研究結果の社会への還元(ホームページ上での公開など)や主治医への還元(診断結果のフィードバックなど)を積極的に行っていくべきであろう。2つ目は、膨大な手間と費用を要することである。現行のプリオン病ではかなり正確なデータが蓄積されつつあるが、その背景には多大な手間と費用がかかっている。今後は他の難病においても、より簡便な登録制度の開発が期待される。3つ目は、データ管理の責任所在に関してである。現在は指定研究班が責任を有しているが、将来的にもし主任研究者／事務局が変更になった場合、適切に(厳格に)引き継ぎ(データの管理)が行われる必要がある。」という発表があった。

5. 新しい PML サーベイランス体制:PML サーベイランス委員会、プロトコールと調査票、倫理審査書類の提示と討論(三浦義治)

「本 PML サーベイランス準備委員会(2014)を基礎として今後 PML サーベイランス委員会を組織する。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)症例を検討し、登録してゆく。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研究班サーベイランス委員会からのお願いという形の文書を使用し、主治医からの連絡を待つ形とする。書類事務作業に関しては、人を整備して1施設で集中的に管理してゆくのの方がより望ましい。PML サーベイランス研究計画書に関しては作成中であるが、多施設共同研究とするよりもプリオン病サーベイランス研究のように単施設研究として他施設サーベイランス委員が協力する形がよりよいと考えられる。メフロキン治療は本サーベイランスとは区分して、症例施設と共同研究とし、医師主導臨床試験を企画してゆく。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べきである。倫理委員会への申請も従来研究の変更ではなく、新規研究として新規申請するべきであるとのご意見を頂いた。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)が多数の検査を行っており、こういった施設からの検査情報も重要となってくると思われ、指定難病新規申請書にも検査結果と検査施設名を加えて作成した。」という発表があった。

「現在の脳脊髄液 JCV PCR でのサーベイランスでは、髄液検査陽性例のみサーベイランスの説明書を送って

いるが、新たなサーベイランスでは検査を受け付ける段階でサーベイランスの同意を頂く必要がある。」という意見があった。

「脳脊髄液 JCV PCR 検査を受け付ける段階で、サーベイランスの同意を頂く。」という方針となった。

「症例のいる施設も共同研究施設とすると、匿名化が難しくなる。CJD サーベイランス委員会では、サーベイランス委員は全てサーベイランス委員会に所属して、単一施設研究としている。」という意見があった。

「サーベイランス委員は全てサーベイランス委員会に所属して、単一施設研究とする。」という方針となった。

「PML が指定難病となり、特定疾患ルートからの情報が得られるようになる。CJD サーベイランス委員会と同様に特定疾患ルートで情報が得られるようにすべきである。」という意見があった。

「研究班事務局から厚生労働省に情報を送ってもらえるようにお願いします。」という方針となった。

「製薬メーカーによる検査もお金がかからない場合があり、それらの症例はサーベイランスに組み込めない可能性がある。」という意見があった。

「製薬メーカーから主治医に PML サーベイランスを案内して頂くようにお願いします。」という方針となった。

「サーベイランスに参加して頂くと何かメリットがあると参加しやすくなる。」という意見があった。

「サーベイランスの結果を主治医に還元する。」という方針になった。

「サーベイランスに参加すると、主治医が症例報告する前に症例について発表されてしまう可能性がある。」という意見があった。

「個々の症例については、主治医に発表して頂き、サーベイランス委員会は症例全体の発表などを行う。」という方針になった。

「CJD サーベイランス委員会では、画像の収集を行っている。PML でも画像の収集を行うことを考えると良いのではないか。また、神経画像の専門家にも入ってもらった方が良い。ナタリズマブ関連 PML のこともあり、多発性硬化症の専門家にも加わっていただいた方が良い。」という意見があった。

「画像の収集を行い、神経画像の専門家にもサーベイランスに加わっていただくようお願いする。」という方針になった。

「これまで感染症研究所で行ってきた脳脊髄液 JCV PCR からのサーベイランスの情報も、今後のサーベイランスに組み込んで利用できるようにした方が良い。」という意見があった。

「新たなサーベイランスは、新たな登録番号で始めて、これまでのサーベイランスによるものと分けて行う。」という方針となった。

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

厚生労働科学研究委託費 難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患等実用化研究事業(難治性疾患実用化研究事業))

プリオン病及び遅発性ウイルス感染症の分子病態解明・ 治療法開発に関する研究班

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業

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

平成 26 年度 合同研究報告会

プログラム・抄録集

日時：平成 27 年 1 月 19 日 (月) 10:20~18:05
平成 27 年 1 月 20 日 (火) 9:00~17:26

場所：アルカディア市ヶ谷 5階 穂高
〒102-0073 東京都千代田区九段北 4-2-25
TEL:03-3261-9921, FAX:03-3261-7760

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

研究代表者 山田正仁

プリオン病及び遅発性ウイルス感染症の分子病態解明・治療法開発に関する研究班

研究代表者 山田正仁

事務局：〒920-8640 石川県金沢市宝町 13-1
金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学)
TEL:076-265-2298, FAX:076-234-4253
E-mail: prion@med.kanazawa-u.ac.jp
<http://prion.umin.jp/index.html>

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

研究代表者 水澤英洋

事務局：〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1
独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター病院
TEL:042-341-2711, FAX:042-346-1762
E-mail: prion-ncnp@ncnp.go.jp
<http://prion.umin.jp/index.html>