

201415126A

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

平成26年度 総括・分担研究報告書

平成27(2015)年 3月

研究代表者 水澤英洋

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

平成26年度 総括・分担研究報告書

The Annual Report of the Research committee on  
Surveillance and infection control of Prion Disease in 2014,  
Research on Measures for Intractable Diseases  
Health and Labour Science Research Grants,  
The Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan

2015年3月

March, 2015

研究代表者 水澤英洋

chairman : Hidehiro Mizusawa, M. D., Ph. D.

独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター病院  
National Center Hospital,  
National Center of Neurology and Psychiatry

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

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研 究 代 表 者	水澤 英洋	(独) 国立精神・神経医療研究センター病院	院 長
研 究 分 担 者	山田 正仁	金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学 (神経内科学)	教 授
	齊藤 延人	東京大学大学院医学系研究科脳神経外科学	教 授
	北本 哲之	東北大学大学院医学系研究科病態神経学	教 授
	中村 好一	自治医科大学地域医療センター公衆衛生学	教 授
	金谷 泰宏	国立保健医療科学院健康危機管理部	部 長
	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・神経病理学	研究部長
	佐藤 克也	長崎大学医歯薬学総合研究科感染分子学	講 師
	原田 雅史	徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部放射線科学	教 授
	太組 一朗	日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科	講 師
	森若 文雄	医療法人北祐会北祐会神経内科病院神経内科学	病 院 長
	青木 正志	東北大学大学院医学系研究科神経内科学	教 授
	西澤 正豊	新潟大学脳研究所神経内科学	教 授
	田中 章景	横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学・脳卒中医学	教 授
	犬塚 貴	岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学	教 授
	武田 雅俊	大阪大学大学院医学系研究科精神医学	教 授
	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	教 授
	村井 弘之	九州大学大学院医学系研究科神経内科学	准 教 授
	田村智英子	胎児クリニック東京	遺伝カウンセラー
	古賀 雄一	大阪大学大学院工学研究科極限生命工学	准 教 授
	黒岩 義之	帝京大学医学部附属溝口病院神経内科・脳卒中センター	客員教授
桑田 一夫	岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科構造生物学	教 授	
三條 伸夫	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学 (神経内科学)	講 師	
塚本 忠	国立精神神経医療研究センター病院神経内科	医 長	
事 務 局	塚本 忠	(独) 国立精神・神経医療研究センター病院 神 経内科 〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1 TEL 042-341-2711 FAX 142-346-1762 E-mail tukamoto@ncnp. go. jp	医 長
経理事務担当者	松田 敏宏	同上 財務経理部 財務経理課 TEL 042-341-2711 FAX 042-346-1425 E-mail t-matsuda@ncnp. go. jp	第二契約係長

# 目次

I. 総括研究報告	1
水澤 英洋 ( (独) 国立精神・神経医療研究センター病院)	
II. 分担研究報告	
1. 書字障害で発症したプリオン病の検討	13
山田 正仁 (金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学 (神経内科学))	
2. 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	17
齊藤 延人 (東京大学大学院医学系研究科脳神経外科学)	
3. ヒトプリオン病の遺伝子解析とVW2プリオンの滅菌法開発	19
北本 哲之 (東北大学大学院医学系研究科病態神経学)	
4. サーベイランスデータに基づくわが国のプリオン病の疫学像 (1999-2014年データ)	23
中村 好一 (自治医科大学地域医療センター公衆衛生学)	
5. プリオン病サーベイランスデータの管理・運用の研究	37
金谷 泰宏 (国立保健医療科学院健康危機管理部)	
6. 血管性認知症の経過中クロイツフェルトヤコブ病 (CJD) の続発が疑われた84歳男性例	41
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・神経病理学)	
7. プリオン病のサーベイランスにおけるヒトプリオン病患者の髄液中のバイオマーカーと異常プリオン蛋白試験管内増幅法 (RT-QUIC法) の解析	45
佐藤 克也 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学)	
8. MRIにおけるCJD診断能の磁場強度による違いについて	49
原田 雅史 (徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部放射線科学分野)	
9. CJD二次感染対策とCJDサーベイランスにおける脳波検査	53
太組 一郎 (日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科)	
10. 平成26年度北海道地区のサーベイランス状況について	55
森若 文雄 (医療法人北祐会北祐会神経内科病院神経内科学)	
11. 東北地方におけるプリオン病のサーベイランス状況	59
青木 正志 (東北大学大学院医学系研究科神経内科学)	
12. 新潟・群馬・長野におけるプリオン病の発生状況	61
西澤 正豊 (新潟大学脳研究所神経内科学)	
13. E200K変異、コドン129MV多型を有する家族性クロイツフェルト・ヤコブ病	63
田中 章景 (横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学・脳卒中医学)	
14. クロイツフェルト・ヤコブ病の医療連携に関する問題点	67
犬塚 貴 (岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学)	
15. 近畿地区のサーベイランスとプリオン病の精神症状	71
武田 雅俊 (大阪大学大学院医学系研究科精神医学)	
16. 中国四国地区におけるプリオン病サーベイランス	75
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)	

17. コドン 102 変異を伴う Gerstmann-Stäussler-Scheinker 病の臨床疫学的検討	79
村井 弘之 (九州大学大学院医学系研究科神経内科学)	
18. プリオン病の遺伝子解析に関する考察	83
田村智英子 (胎児クリニック東京)	
19. 耐熱性プロテアーゼによるプリオン蛋白質分解	87
古賀 雄一 (大阪大学大学院工学研究科極限生命工学)	
20. プリオンタンパク質のモルテングロビュール状態	91
桑田 一夫 (岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科構造生物学)	
21. プリオン蛋白遺伝子コドン 105 変異 (P105L) による Gerstmann-Sträussler- Scheinker 症候群 (GSS) の臨床像	93
三條 伸夫 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学神経内科学)	
22. 他院で M232R の診断がついた 6 年後にはじめて頭部 MRI DWI で高信号を認めた 62 歳女性症例	99
塚本 忠 (国立精神神経医療研究センター病院神経内科)	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	103
IV. 2014 年度活動状況	115
V. 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および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合同研究報告会プログラム	119
VI. プリオン病及びサーベイランスと対策に関する全国担当者会議	123
VII. プリオン病サーベイランス調査資料	135
VIII. プリオン病インシデント調査資料	157

# I .総括研究報告

プリオン病のサーベイランス及び感染予防に関する調査研究

研究課題：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

課題番号：H26—難治等（難）—指定—002

研究代表者：所属機関 国立精神・神経医療研究センター病院

氏名 水澤 英洋

研究分担者：所属機関 金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学

氏名 山田 正仁

所属機関 東京大学大学院医学系研究科脳神経外科学

氏名 齊藤 延人

所属機関 東北大学大学院医学系研究科病態神経学

氏名 北本 哲之

所属機関 自治医科大学地域医療センター公衆衛生学

氏名 中村 好一

所属機関 国立保健医療科学院健康危機管理部

氏名 金谷 泰宏

所属機関 東京都健康長寿医療センター老年病理学研究チーム・神経病学

氏名 村山 繁雄

所属機関 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学

氏名 佐藤 克也

所属機関 徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部放射線科学

氏名 原田 雅史

所属機関 日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科

氏名 太組 一朗

所属機関 医療法人北祐会北祐会神経内科病院神経内科

氏名 森若 文雄

所属機関 東北大学大学院医学系研究科神経内科学

氏名 青木 正志

所属機関 新潟大学脳研究所神経内科学

氏名 西澤 正豊

所属機関 横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学・脳卒中医学

氏名 田中 章景

所属機関 岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学

氏名 犬塚 貴

所属機関 大阪大学大学院医学系研究科精神医学

氏名 武田 雅俊

所属機関 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学

氏名 阿部 康二

所属機関 九州大学大学院医学研究院神経内科学

氏名 村井 弘之

所属機関 木場公園クリニック

氏名 田村 智英子

所属機関 大阪大学大学院工学研究科極限生命工学

氏名 古賀 雄一

所属機関 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学

氏名 三條 伸夫

所属機関 国立精神・神経医療研究センター病院神経内科

氏名 塚本 忠

## 研究要旨

本研究は、プリオン病のサーベイランス、プリオン蛋白遺伝子解析・髄液検査・画像診断の提供、感染予防に関する調査と研究をより効率よくかつ安定して遂行するために2010年度から開始された。プリオン病のサーベイランスによる疫学調査は臨床調査個人票ルート、感染症届け出ルート、遺伝子・髄液検査ルートの三つが確立しており、日本全国を10ブロックに分け、各ブロックに地区サーベイランス委員を配置し迅速な調査を行うと共に、それぞれ遺伝子検査、髄液検査、画像検査、電気生理検査、病理検査、脳外科を担当する専門委員を加えて年2回委員会を開催し、2015年2月の時点で86例の硬膜移植後クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)を含む2499例がプリオン病と認定され最新の疫学像が明らかにされた。変異型CJDは2004年度の1例のみでその後は発生していない。髄液中バイオマーカーの検出感度は、14-3-3蛋白が78.3%、総タウ蛋白が77.2%、RT-QUICが79.2%と高感度であった。医療を介する感染の予防についてはインシデント委員会の調査では新規インシデント事例がなく、プリオン病における滅菌の必要性が理解されつつあることが推測された。これらの成果等は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との合同班会議終了後速やかに開催されたプリオン病のサーベイランスと感染対策に関する全国担当者会議にて報告されその周知徹底を計った。基礎研究では、昨年引き続き、超高熱でも作用する金属要求性の低い好熱プロテアーゼの使用には高熱と界面活性剤の併用が望ましいことを明らかにし、V2プリオンの消毒・滅菌法の研究も順調に進められている。プリオン病治療薬開発のための治験に向けて、サーベイランス調査症例の担当医師に全国規模での自然歴調査への協力を呼びかけ、コンソーシアム(JACOP)への登録施設・登録医師数も増加しつつある。

### A. 研究目的

本研究の主な目的は、①我が国におけるプリオン病発生状況や、新たな医原性プリオン病の出現を監視し、②早期診断に必要な診断方法の開発や患者等に対する心理カウンセリング等の支援を提供することにより、診断のみならず、社会的側面もサポートし、③プリオン蛋白対応の滅菌法を含め、感染予防対策を研究し周知することで、プリオン病患者の外科手術を安全に施行できるような指針を提示し、④手術後にプリオン病であることが判明した事例を調査して、器具等を介したプリオン病の二次感染対策を講じるとともにリスク保有可能性者のフォローアップを行い、⑤現在開発中のプリオン病治療薬・予防薬の全

国規模の治験体制をサポートすることである。そのために、全例のサーベイランスという疫学的研究を通じて疾患の実態と現状の把握に努め、遺伝子検査技術、髄液検査技術、画像読影の改良、新規の診断技術の開発を推進し、各プリオン病の病型における自然歴を解明する。とくに牛海綿状脳症からの感染である変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)、わが国で多発した医原性である硬膜移植後CJDを念頭に、研究班内にサーベイランス委員会を組織し全国都道府県のプリオン病担当専門医と協力してサーベイランスを遂行する。さらに実地調査によって患者や家族の抱えている問題点を明確にし、患者や家族に対する医療・介護と心理ケアの両面からの支援を推

進する。

臨床の側面からは各病型や個々の症例の臨床的問題や特異な点、新しい知見を検証することにより、疾患の病態に関する情報をより正確で患者や医療者に有用なものとし診療に寄与する。また、脳外科手術を介した二次感染予防対策として、インシデント委員会を組織し、手術後にプリオン病であることが判明した事例に対して、サーベイランス委員会と協力して迅速に調査を行い、早期に感染拡大予防対策を講じる。現行より効果的な消毒・滅菌法の改良や新規開発をおこない、V2 プリオンにも対応可能な消毒滅菌法開発など、基礎研究を含めて感染予防策の発展に努める。このために、医療関係者と一般国民の双方への啓発も積極的に進める。

## B. 研究方法

全国を 10 のブロックに分けて各々地区サーベイランス委員を配置し、脳神経外科、遺伝子検索、髄液検査、画像検査、電気生理検査、病理検査の担当者からなる専門委員を加えてサーベイランス委員会を組織して、各都道府県のプリオン病担当専門医と協力して全例調査を目指している。東北大学ではプリオン蛋白遺伝子検索と病理検索、徳島大学では MRI 画像読影解析、長崎大学では髄液中 14-3-3 蛋白・タウ蛋白の測定、real time Quaking-Induced Conversion (RT-QUIC)法による髄液中の異常プリオン蛋白の検出法、東京都健康長寿医療センターでは病理検索などの診断支援を積極的に提供し、感度・特異度の解析も行った。感染予防に関しては、カウンセリング専門家を含むインシデント委員会を組織して、各インシデントの評価を行い、新たな事例に対する対策とリスク保有可能性者のフォローを行った。

## C. 研究結果および D. 考察

1999 年 4 月より 2015 年 2 月までに 4936

件を調査し、2499 人(男 1075 人、女 1424 人)をプリオン病と認定し詳細な検討を行い、本邦におけるプリオン病の実態を明らかにした。中村研究分担者は、サーベイランス結果に基づく我が国のプリオン病の実態を明らかに、60 歳以上で、罹患率が増加していることを明らかにした。金谷研究分担者は厚生労働省・特性疾患調査解析システムのデータを用いて、精神症状と小脳症状が有意に無動無言の発生と強い関連があることを指摘した。森若研究分担者は北海道地区において経験した着衣失行を呈した MM2CJD 症例を報告した。青木研究分担者は東北地方におけるサーベイランス状況を報告した。武田研究分担者は近畿ブロックのプリオン病疑い患者の疫学的実態を解析し、近畿の他の地方より大阪府にプリオン病関連疾患の報告数が多いのは人口数の多さによるとの解析結果を発表した。安部分担研究者は中国四国地方におけるプリオン病の実態について、同地区で V180I 変異の頻度が高いばかりでなく、近年増加していることを明らかにした。水澤研究代表者・サーベイランス委員長はプリオン病サーベイランスにおいて地域別に調査書の回収率に違いがあることから、今後のサーベイランスの在り方について考察し、治験にむけたプリオン病コンソーシアム(JACOP)への患者登録の実態について報告した。犬塚研究分担者は医療連携に関する問題点を指摘し、問題症例の解析、その解決方法について提言した。インシデント委員長の齊藤研究分担者は新規インシデント事例が 1 件あったことを報告した。佐藤研究分担者は RT-QUIC 法の感度について報告し、MM2 皮質型では RT-QUIC 法の検出感度が最も高いことを報告した。原田研究分担者は 1.5TeslaMRI と 3TeslaMRI の比較検討を行い 3Tesla における MRI DWI の診断精度は 1.5Tesla とほぼ同等であることを報告した。太組研究分担者は脳波のデータベース、特にデジタル脳波データの解析の蓄積の重要性に

ついて報告した。北本研究分担者は、病理学的にプラークが出現する硬膜移植後 CJD は、VV2 の CJD に汚染された硬膜により生じた可能性が高いことを感染実験の結果から報告した。田村研究分担者は、遺伝子研究の倫理的問題について、DTC(Direct to Consumer)型の遺伝子解析サービス企業の米国での現状、遺伝性アルツハイマー病研究 DIAN での倫理的配慮について報告した。三條研究分担者は、P105L 変異による Gerstmann-Straussler-Scheinker 症候群(GSS)の臨床像についてサーベイランスの情報をもとに報告し、P105L 変異では、錐体外路徴候が高頻度で見られることを報告した。村井研究分担者は、九州地方の遺伝性プリオン病の疫学的検討を行い、102 変異が九州、特に福岡・佐賀・鹿児島に多いこととその臨床的特徴を報告した。田中研究分担者は、E200K 変異、129MV 多型を持つ症例を報告し、129MV 多型を持つことで経過が緩徐である可能性を報告した。塚本研究分担者は、M232R 変異 129MV 多型を持つ症例について、経過が緩徐で認知症がほとんどなく、小脳症状のみである非典型的臨床像を報告した。山田研究分担者は、書字障害で発症したプリオン病症例について解析し、SPECT で左側頭葉下部の血流低下が症状を説明している可能性を提示した。村山研究分担者は、血管障害性認知症患者に急速な認知症が合併し、頭部 MRI によって CJD の続発が疑われた症例を発表し、今後の同様な症例の増加に対して注意を喚起した。西澤研究分担者は、前頭側頭型認知症を疑われた患者に、頭部 MRI DWI で高信号、髄液 14-3-3 蛋白・総タウ蛋白の増加を認め、sCJD と診断することができた症例を報告した。古賀研究分担者は、耐熱性プロテアーゼ Tk-subtilisin のプリオン蛋白の分解には高熱と界面活性剤の併用が望ましいことを発見した。桑田研究分担者は、プリオン蛋白が pH2.0 という酸性下でモル

テングロビュール状態をとることが  $\beta$  オリゴマーの前駆体であることを明らかにした。

## E. 結論

本研究班はプリオン病のサーベイランスとインシデント対策を主目的としており、昨年度に続き、診断能力の向上、遺伝子検索、バイオマーカー検査の精度の向上、画像読影技術や滅菌消毒技術の改善、感染予防対策などの面で更なる成果が得られた。特にサーベイランス体制は世界に類をみない程に強化され、迅速性、精度、悉皆性はさらに向上し、統計学的にも診断精度の向上が明らかとなった。また、昨年度は新規インシデント可能性事案が4件であり、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。その他の3件は検討の結果インシデント事例とならなかった。平成25年末までのフォローアップ事例は14事例であるが、2事例の10年間のフォローアップ期間は終了した。二次感染発症者は出現していない。今後フォローアップ期間である10年を経過する事例が順次出現するが、引き続き注意が必要である。なお、関係する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にはサーベイランス委員長とインシデント委員長が研究分担者として参加すると共に、合同班会議やプリオン病関連班連絡会議を共同で開催し連携を進めた。

研究班の得た最新情報は、すぐさまプリオン病のサーベイランスと感染対策に関する全国担当者会議あるいはホームページなどを通じて周知され、適切な診断法、治療・介護法、感染予防対策の普及に大きく貢献している。

国際的にも、論文による学術情報の発信のみならず、5月のPrion2014(トリエステ)や7月のアジア・大洋州・プリオン・シンポジウム APPS2014 (韓国済州島)への参加の推進、アジア大洋州プリオン研究会(APSPR)の後援など広く情報発信と研究協力を行った

(2014年度活動状況参照)。

更に、研究代表者が中心となりプリオン病治療薬開発のためのコンソーシアム JACOP に協力し、全国規模での自然歴調査体制へ患者登録と施設登録を推進した。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Nakamaura Y, Ae R, Takumi I, Sanjo N, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Descriptive Epidemiology of Prion Disease in Japan: 1999–2012. *Journal of Epidemiology* 2015;25(1):8-14
- 2) Nakatani E, Nishimura T, Zhou B, Kaneda H, Teramukai S, Nagai Y, Fukushima M, Kanatani Y: Temporal and regional variations in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in Japan, 2001-2010. *Epidemiology and infection*. 2014Jun; 24:1-6
- 3) 水島 洋, 田辺麻衣, 金谷泰宏. 医療情報データベースと希少疾患治療薬の開発 YAKUGAKU ZASSHI 2014; 134(5): 599-605,.
- 4) 金谷泰宏. 難病. ナーシング・グラフィカ 健康支援と社会保障② 公衆衛生. 2015;1: 183-192
- 5) 太組一朗、斉藤延人、山田正仁、中村好一、森田明夫. I 周術期における医療安全 器機の洗浄・滅菌 p9-17 In 脳神経外科 周術期管理のすべて 第4版 (編) 松谷雅生、田村晃、藤巻高光、森田明夫, 2014年メジカルビュー社 東京
- 6) 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*. 2014 ; 22 : 560-571.
- 7) 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*. 2014Jan;20(1):88-97.
- 8) Qina T, Sanjo N, Hizume M, Higuma M, Tomita M, Atarashi R, Satoh K, Nozaki I, 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*. 2014 May 16;4(5):e004968. doi: 10.1136/bmjopen-2014-004968.
- 9) 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*. 2014 Jun;121:59-63.
- 10) 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*. 2014 Jun 15;341(1-2):97-104.
- 11) Kobayashi A, Matsuura Y, Mohri S, Kitamoto T. distinct origins of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: past and future problems. *Acta Neuropathol Commun*.

- 2014 Mar; 31;2(1):32.
- 12) Tajima Y, Satoh C, Mito Y, Kitamoto T. Creutzfeldt-Jakob disease with a codon 210 mutation: first pathological observation in a Japanese patient. *Intern Med.* 2014;53(5):483-7.
  - 13) 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.* 2014 Dec;34(6):541-6. doi: 10.1111/neup.12133. Epub 2014 Jul 2.
  - 14) 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.* 2014 Oct 4. [Epub ahead of print]
  - 15) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Nokura K, Tatsumi S, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. Gerstmann-Straeussler-Scheinker disease with P102L prion protein gene mutation presenting with rapidly progressive clinical course. *Clin Neuropathol.* 2014 Sep-Oct; 33(5):344-53. doi: 10.5414/NP300733.
  - 16) Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Brown P, Saverioni 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)
  - 17) Fumiko Furukawa, Satoru Ishibashi, Nobuo Sanjo, Hiroshi Yamashita, Hidehiro Mizusawa. Serial magnetic resonance imaging changes in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with valine homozygosity at codon 129 of the prion protein gene. *JAMA Neurology* 2014; 71(9): 1186-7
  - 18) Ozaki K, Sanjo N, Ishikawa K, Higashi M, Hattori T, Tanuma N, Miyata R, Hayashi M, Yokota T, Okawa A, Mizusawa H. Elevation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in the cerebrospinal fluid of three patients with superficial siderosis. *Neurology and Clinical Neuroscience*, in press
  - 19) 三條伸夫、水澤英洋. A.プリオン病 第7章 プリオン病. シリーズ《アクチュアル脳・神経疾患の臨床》2014: 278-285
  - 20) 三條伸夫. プリオン病. In: 永井良三 シリーズ総監修, E.感染症. 5章 神経内科疾患の診療. 神経内科研修ノート 2014: 372-375
  - 21) Nakamura K, Sakai K, Samuraki M, et al. Agraphia of Kanji (Chinese characters): an early symptom of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a Japanese patient: a case report. *J Med Case Rep* 8:269, 2014.
  - 22) 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.
  - 23) Hasegawa H, Liu L, Tooyama I, Murayama S, Nishimura M The FAM3 superfamily member ILEI ameliorates Alzheimer's disease-like pathology by destabilizing the penultimate amyloid-beta precursor. *Nat Commun* 2014; 5: 3917.
  - 24) Hasegawa M, Watanabe S, Kondo H, Akiyama H, Mann DM, Saito Y, and

- Murayama S "3R and 4R tau isoforms in paired helical filaments in Alzheimer's disease." *Acta Neuropathol* 2014; 127(2): 303-305.
- 25) Ishibashi K, Ishiwata K, Toyohara J, Murayama S and Ishii K "Regional analysis of striatal and cortical amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease." *Eur J Neurosci* 2014; 40(4): 2701-2706.
- 26) Ito S, Takao M, Hatsuta H, Kanemaru K, Arai T, Saito Y, Fukayama M and Murayama S. "Alpha-synuclein immunohistochemistry of gastrointestinal and biliary surgical specimens for diagnosis of Lewy body disease." *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(4): 1714-1723.
- 27) Iwata A, Nagata K, Hatsuta H, Takuma H, Bundo M, Iwamoto K, Tamaoka A, Murayama S, Saido T and Tsuji S. "Altered CpG methylation in sporadic Alzheimer's disease is associated with APP and MAPT dysregulation." *Hum Mol Genet* 2014;23(3): 648-656.
- 28) Matsumoto, H., Sengoku R, Saito Y, Kakuta Y, Murayama S and Imafuku I. "Sudden death in Parkinson's disease: a retrospective autopsy study." *J Neurol Sci* 2014;343(1-2): 149-152.
- 29) Nagao S, Yokota O, Ikeda C, Takeda N, Ishizu H, Kuroda S, Sudo K, Terada S, Murayama S and Uchitomi Y. "Argyrophilic grain disease as a neurodegenerative substrate in late-onset schizophrenia and delusional disorders." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2014;264(4): 317-331.
- 30) Oikawa N, Hatsuta H, Murayama S, Suzuki A and Yanagisawa K. "Influence of APOE genotype and the presence of Alzheimer's pathology on synaptic membrane lipids of human brains." *J Neurosci Res* 2014;92(5): 641-650.
- 31) Saito Y, Miyasaka T, Hatsuta H, Takahashi-Niki K, Hayashi K, Mita Y, Kusano-Arai O, Iwanari H, Ariga H, Hamakubo T, Yoshida Y, Niki E, Murayama S, Ihara Y and Noguchi N. "Immunostaining of oxidized DJ-1 in human and mouse brains." *J Neuropathol Exp Neurol* 2014;73(7): 714-728.
- 32) Xie C, Miyasaka T, Yoshimura S, Hatsuta H, Yoshina S, Kage-Nakadai E, Mitani S, Murayama S and Ihara Y. "The homologous carboxyl-terminal domains of microtubule-associated protein 2 and TAU induce neuronal dysfunction and have differential fates in the evolution of neurofibrillary tangles." 2014;PLoS One 9(2): e89796.
- 33) Yamada M, Tanaka M, Takagi M, Kobayashi S, Taguchi Y, Takashima S, Tanaka K, Touge T, Hatsuta H, Murayama S, Hayashi Y, Kaneko M, Ishiura H, Mitsui J, Atsuta N, Sobue G, Shimozawa N, Inuzuka T, Tsuji S and Hozumi I. "Evaluation of SLC20A2 mutations that cause idiopathic basal ganglia calcification in Japan." 2014; *Neurology* 2014;82(8): 705-712.
- 34) Kasuga K, Takeuchi R, Takahashi T, Matsubara N, Koike R, Yokoseki A, Nishizawa M. Multifocal hits for propagation of prion protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2014;2(1):e53
- 35) Honda RP, Yamaguchi KI, Kuwata K. Acid-induced Molten Globule State of a Prion Protein: Crucial Role of Strand 1-Helix 1-Strand 2 Segment. (*J Biol Chem*) 2014;289(44):30355-30363

## 2. 学会発表

- 1) Hayashi Y, Yamada M, Satoh K, Koumura A, Kimura A, Inuzuka T. Clinical findings in a probable case of MM2 cortical type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with

- anti*-NAE antibody. Asian Pacific Prion Symposium 2014. Jeju, Korea, 2014/7/6-7
- 2) Sanjo N, Higuma M, Hizume M, Frukawa F, Nakamura Y, Kimtamoto T, Hamaguchi T, Moriwaka F, Aoki M, Tanaka F, Nishizawa M, Takeda M, Inuzuka T, Abe K, Sato K, Murai H, Murayama S, Satoh K, Harada M, Uyama N, Fujita K, Saito N, Takumi I, Tsukamoto T, Ymada M, Mizusawa H. Asian Pacific Prion Symposium 2014. Jeju, Korea, 2014/7/6-7
  - 3) 原田雅史、苛原早保、阿部考志他、MRIにおける CJD 診断能の磁場強度による違いの検討. 日本磁気共鳴医学会 2014, 京都, 9/18~9/20
  - 4) 太組一朗 森田明夫 寺本 明 百束比古 秋元正宇. 頭蓋変形・頭蓋底変形をここまで治す PD II-1 整容脳神経外科の取り組み 2014年11月7日 第32回日本頭蓋顎顔面外科学会, 大阪
  - 5) 日熊麻耶、三條伸夫、伊藤陽子、三苫博、水澤英洋. アルツハイマー病患者における歩行と認知機能の関連. 第55回日本神経学会学術大会. 福岡, 5月21日, 2014年
  - 6) 喜納里子, 三條伸夫, 能勢裕里江, 石橋哲, 小林大輔, 宍戸-原由起子, 長嶋和郎, 中道一生, 西條政幸, 森尾友宏, 前原健寿, 江石義信, 水澤英洋. 演題名: 治療反応性進行性多巣性白質脳症(PML)の臨床的・病理学的特徴-新たな病型<PML with controlled inflammation>の提案. 第55回日本神経学会学術大会. 福岡, 5月23日, 2014年
  - 7) 古川迪子, 三條伸夫, 大久保卓哉, 石川欽也, 水澤英洋. ハンチントン病と歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症における尾状核水平断面積の比較. 第55回日本神経学会学術大会. 福岡, 5月23日, 2014年
  - 8) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Kitamoto T, Shiraishi A, Ishikawa K, Honda H, Yamada M, Mizusawa H. Clinical features of Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with a P105L mutation and a valine-encoding polymorphic codon 129 in the prion protein gene. Prion 2014, Trieste, Italia, 2014 May 27-30
  - 9) Hizume M, Sanjo N, Satoh K, Hamaguchi T, Yamada M, Iwasaki Y, Kobayashi A, Kitamoto T, Mizusawa H. Immunohistochemical and neuropathological analyses of the prion protein in genetic Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation. Prion 2014, Trieste, Italia, 2014 May 27-30
  - 10) 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, Italia, 2014 May 27-30
  - 11) Sanjo N, Higuma M, Hizume M, Furukawa F, Nakamura Y, Kitamoto T, Hamaguchi T, Moriwaka F, Aoki M, Tanaka F, Nishizawa M, Takeda M, Inuzuka T, Abe K, Sato K, Murai H, Murayama S, Satoh K, Harada M, Uyama N, Fujita K, Saito N, Takumi U, Tsukamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Human prion diseases in Japan: a prospective surveillance from 1999.

- Asian Pacific Prion Symposium 2014. Nagasaki, Japan, July 6-7, 2014
- 12) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Shiraishi A, Yamada M, Kitamoto T, Eishi Y, Mizusawa H. Involvement of the dorsal root ganglion in GSS with P105L mutation. Asian Pacific Prion Symposium 2014. Nagasaki, Japan, July 6-7, 2014
- 13) Kuwata K, Mizusawa H, Sanjo N, Nishida N, Fuse T, Ono F, Shibata H, Fukuoka M, Matsusaki Y. Toward the First in Human Clinical Trial of a Medical Chaperone for Prion Diseases. Asian Pacific Prion Symposium 2014. Nagasaki, Japan, July 6-7, 2014
- 14) Hamaguchi T, Sakai K, Nozaki I, Noguchi-Shinohara M, Sanjo N, Nakamura N, 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. Nagasaki, Japan, July 6-7, 2014
- 15) 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. Nagasaki, Japan, July 6-7, 2014
- 16) Higuma M, Sanjo N, Ito Y, Furukawa F, Mitoma H, Mizusawa H. Relationship between gait and cognitive function in patients with Alzheimer's disease. Alzheimer's Association International Conference 2013, Copenhagen, Denmark, Jul 12-17, 2014
- 17) 古川迪子, 三條伸夫, 日熊麻耶, 小林篤史, 北本哲之, 中村好一, 村山繁雄, 辻省次, 山田正仁, 水澤英洋. プリオン蛋白遺伝子コドン 105 変異 (P105L) による Gerstmann-Sträussler-Scheinker 症候群 (GSS) の臨床像 —GSS(P102L) との比較解析—. 第 19 回日本神経感染症学会総会学術集会, 金沢, 2014 年 9 月 4 日.
- 18) 三條伸夫, 喜納里子, 能勢裕里江, 石橋哲, 宍戸-原由起子, 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, 2014 年 9 月 5 日
- 19) 浜口 毅, 坂井健二, 野崎一朗, 篠原もえ子, 三條伸夫, 中村好一, 北本哲之, 村山繁雄, 佐藤克也, 原田雅史, 水澤英洋, 山田正仁. MM2 型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床的特徴について. 第 19 回日本神経感染症学会総会学術集会, 金沢, 2014 年 9 月 6 日.
- 20) 三條伸夫, テムチナ, 日詰正樹, 新竜一郎, 佐藤克也, 小林篤史, 北本哲之, 山田正仁, 水澤英洋. V180I 変異遺伝性プリオン病の臨床・病理解析. 第 33 回日本認知症学会学術集会. 横浜. 2014 年 11 月 30 日.
- 21) Sanjo N, Higuma M, Hizume M, Furukawa F, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Sakai K, Nozaki I, Nobuchi-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. PRION2014, Trieste, 5.27-30, 2014.
- 22) 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. APPS2014, Jeju, 7.6-7, 2014.
- 23) 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. APPS2014, Jeju, 7.6-7, 2014.
- 24) Izumi Y, Sumikura H, Fujita K, Kamada M, Shimatani Y, Miyamoto R, Koizumi H, Miyazaki Y, Hatsuta H, Nodera H, Nishida Y, Murayama S, Kaji R: Autopsy-proven Amyotrophic Lateral Sclerosis Coexisted with Parkinson Disease: A Novel Association of TDP-43 Proteinopathy and  $\alpha$ -Synucleinopathy. The 66th AAN Annual Meeting. April 26-May 3, 2014, Philadelphia, PA, USA
- 25) Takao M, Murayama S, Sumikura H, Nogami A, Uchino A, Nakano Y, Hatsuta H, Obata M, Hirose N: Neuropathologic Analysis of 59 Centenarian Brains. The 90th Annual Meeting of the American Association of Neuropathologists. June 12-15 2014, Portland, OR, USA
- 26) Sengoku R, Sumikura H, Takao M, Hatsuta H, Nogami A, Uchino A, Saito Y, Murayama S: Clinicopathological characteristics of pure type Lewy body disease with dementia (Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies). 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. June 8-12, 2014, Stockholm Sweden
- 27) Takatsuki H, Satoh K, Atarashi R, Sano K, Iwasaki Y, Yoshida M, Takao M, Mihara B, Murayama S, Nishida N: Wide distribution of seeding activity in sporadic CJD patients. Asian Pacific Prion Symposium 2014 in Jeju. July 6-7, 2014, Jeju Korea
- 28) Kanemaru K, Kanemaru A, Murayama S: Assessment of CSF  $\alpha$ -synuclein levels distinguish dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease. Alzheimer's Association International Conference 2014. July 12-17, 2014, Copenhagen, Denmark.
- 29) Murayama S, Saito Y, Members of the Brain Bank Committee, the Japanese Society of Neuropathology: 18<sup>th</sup> International Congress of Neuropathology 2014. September 14-18, 2014, Rio de Janeiro, Brazil
- 30) Murayama S, Saito Y: The Brain Bank for Aging Research Project, Tokyo, Japan. Brain Conference 2014 The 3rd Congress of Asian Society of Neuropathology. November 6-8, 2014, Seoul, Korea
- 31) 清水七海, 古賀雄一, 作道章一, 原 英之, 坂口末廣, 金谷茂. 超好熱菌由来プロテアーゼによるプリオン蛋白質分解の評価 第87回 日本生化学会大会 京都 2014年 10月16日
- 32) 桑田一夫: Toward the First in Human Clinical Trial of Medical Chaperone APPS2014, 濟州, 大韓民国, 7月6日-7日, 2014年
- 33) 桑田一夫, 山口圭一: Understanding the Prion Diseases and Logical Design of a Medical Chaperone / 二国間交流事業セミナー「蛋白質異常凝集の原理と制御 (Mechanism and regulation of aberrant protein aggregation)」 大阪大学蛋白質研究所, 日本, 11月19日, 2014年
- 34) 桑田一夫, 山口圭一: CXDIによるアミ

ロイド線維の一分子構造解析 第 14 回  
日本蛋白質科学会年会,ワークピア横浜/  
横浜産貿ホール,6月27日,2014年

- 35) 鎌足雄司、桑田一夫: Sup35 天然変性領域のアミロイド構造多形形成機構の解明  
第 14 回日本蛋白質科学会年会 ワーク  
ピア横浜/横浜産貿ホール,6月27日,2014  
年
- 36) 本田諒、山口圭一、桑田一夫: プリオン  
蛋白質のモンテグロビュール状態の発見  
とオリゴマー形成との関連 第 14 回日  
本蛋白質科学会年会 ワークピア横浜/  
横浜産貿ホール,6月27日,2014年
- 37) 桑田一夫、山口圭一: キネティックNM  
Rによるタンパク質の‘かたち’の進化の  
観測 第 53 回NMR 討論会 11月4日  
大阪大学コンベンションセンター
- 38) 小栗 弘成、遠藤 智史、宮城 菜未希、  
胡 大イ、荒井 裕貴、松永 俊之、五  
十里 彰、桑田 一夫、原 明、合田 浩  
明、豊岡 尚樹: カルボニル還元酵素  
(CBR1) 阻害活性を有する  
8-Hydroxy-2-imino-2H-chromene-3-car  
boxamide 誘導体の創製 神戸国際会議  
場,11月26日~28日,2014年
- 39) 桑田一夫: プリオン病治験体制の整備  
革新的医療研究開発で挑む神経変性疾患  
—プリオン病治験体制の確立に向けて—  
名古屋国際会議場,2月14日,2015

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## J. 2014 年度活動状況一覧

2014年5月27日(火) -30日(金): Prion  
2014: 発表、Prion 2016 の日本招致決定、(ト  
リエステ)

2014年6月5日(木): 2014年度第1回日  
本神経病理学会、プリオン病剖検・病理検査  
推進委員会(東京)

2014年7月6日(評価) -7日(月): アジア  
太平洋プリオンシンポジウム (APPS)、アジ  
ア太平洋プリオン研究会 (APSPR) (済州島)

2014年7月7日(月): プリオン病関連班連  
絡会議(済州島)

2014年9月25日、26日(木): サーベイラ  
ンス委員会、CJD インシデント委員会(東京)

2014年10月7日-10月13日(評価-月):  
日本のプリオン病について招待講演とチリの  
プリオン病の調査、チリ神経学・精神医学・  
脳神経外科学会年次大会(プエルト・バラス)

2014年12月24日(水): 「プリオン病に対  
する低分子シャペロン治療薬の開発」研究班  
サイトビジット、(岐阜)

2015年1月19、20日(月、日): プリオン  
病研究班合同班会議(東京)

2015年2月7日(土): 2014年度第2回日  
本神経病理学会、プリオン病剖検・病理検査  
推進委員会(東京)

2015年2月10日(火) -11日(水): プリオ  
ン病研究打合せ(米国 NIH にて Reed  
Wickner 部長および Robert Tycko 部長)(ベ  
セスタ)

2014年2月14日(土): シンポジウム「革新的医療研究開発で挑む神経変性疾患—プリオン病治験体制の確立に向けて—」にて招待講演(名古屋)

2015年2月19、20日(木、金): サーベイランス委員会、CJD インシデント委員会、JACOP 運営委員会(東京)

2015年2月20日(金): プリオン病のサーベイランスと対策に関する全国担当者会議(東京)

## Ⅱ. 分担研究報告

## 書字障害で発症したプリオン病の検討

研究分担者：山田正仁	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）
研究協力者：中村桂子	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）
坂井健二	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）
瀧口毅	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）
佐村木美晴	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）
野崎一朗	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）
能登谷晶子	金沢大学医薬保健研究域保健学系・作業療法学
中村好一	自治医科大学地域医療センター公衆衛生学
北本哲之	東北大学大学院医学系研究科病態神経学
水澤英洋	独) 国立精神・神経医療研究センター病院神経内科

### 研究要旨

プリオン病において、比較的緩徐に進行する病型では大脳皮質症状といった非典型的な症状で発症する場合がある。本研究では書字障害で発症したプリオン病の特徴を明らかにする。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り疑い例以上のプリオン病と判定された症例を対象とし、書字障害で発症した症例を解析した。自験例の呈示：59歳の女性、右手利き。主訴は字が書けない。2ヶ月前より漢字が思い浮かばず、1ヶ月前からはもの忘れも認めるようになった。入院時、漢字を主体とする書字障害、手指失行、喚語困難、近時記憶障害といった高次脳機能障害と両側錐体路徴候を認めた。SLTAでは漢字単語書称と漢字書き取りの障害が目立っていた。頭部MRI拡散強調画像で両側側頭葉、頭頂葉、後頭葉皮質に高信号を認め、髄液総tau、14-3-3蛋白は軽度上昇。プリオン蛋白遺伝子に変異はなくコドン129多型はMet/Metであった。WHO診断基準を満たさなかったが、症状と画像所見からsCJDと診断し、MM2皮質型が疑われた。脳血流SPECTでは左側頭葉下部の血流低下が認められ、漢字の書字障害との関連が考えられた。サーベイランス症例の解析：2014年9月までにプリオン病と診断された2121例で初発症状が判明しており、書字障害で発症した症例は23例（1%）であった。内訳はsCJD 18例、変異型CJD 1例、家族性CJD 3例（V180I変異1例、M232R変異1例）、P102L変異を持つGerstmann-Sträussler-Scheinker病（GSS）が1例であった。sCJDのみの解析では、確実例2例（MM1のみ）、ほぼ確実例11例、疑い例5例で、発症時年齢の中央値は71歳（50-81）。書字障害以外で初発したsCJDと比較し、書字障害で発症した群では有意に視覚症状が少なく（17% vs 42%,  $P = 0.017$ ）、脳波でのPSDの陽性率が有意に少なかった（72% vs 84%,  $P = 0.024$ ）。大脳皮質の巣症状や脳血流SPECTでの血流低下はプリオン病における初期病変を反映していると考えられる。