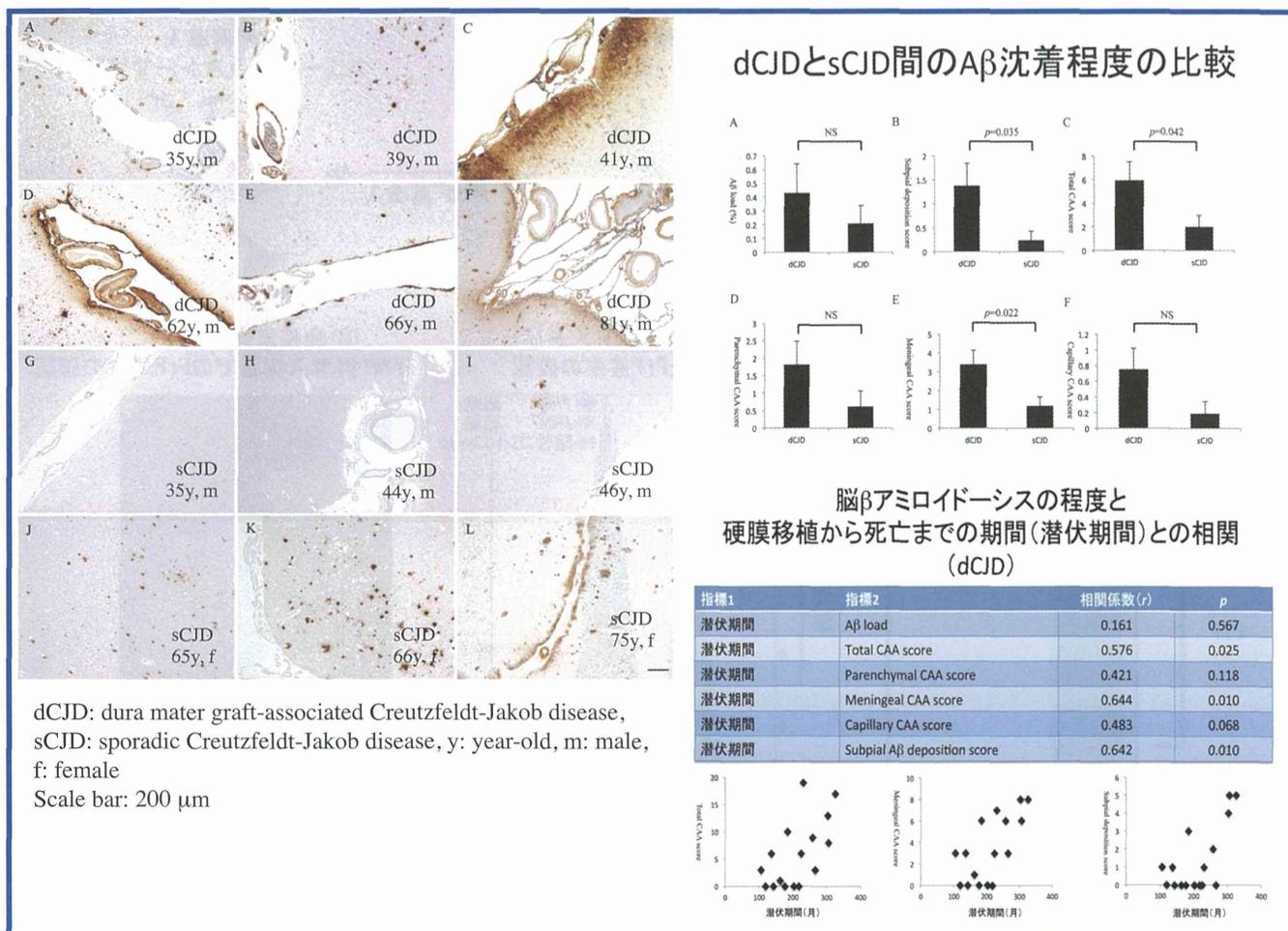


硬膜移植後Creutzfeldt-Jakob病剖検脳におけるアミロイドβ蛋白の沈着

研究分担者: 金沢大学附属病院神経内科 浜口 毅



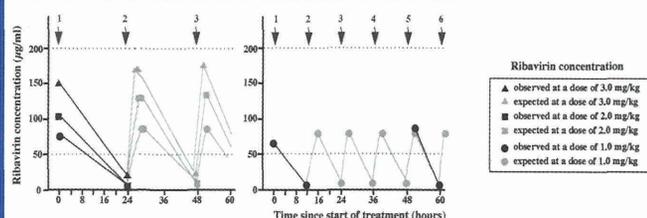
解説

1. 硬膜移植後CJDでは、孤発性CJDと比較して、髄膜CAAや軟膜下Aβ沈着が有意に多かった。
2. 髄膜CAAや軟膜下Aβ沈着の程度は、年齢やCJD罹病期間とは相関はなく、硬膜移植から死亡までの期間と有意な正の相関を認めた。

リバビリン脳室内持続輸注療法における髄液中リバビリン濃度

研究分担者: 福島県立医科大学 小児科学講座 細矢光亮

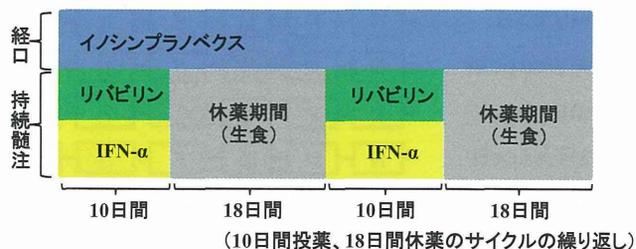
1. オンマヤリザーバーを用いた リバビリン脳室内単回投与療法



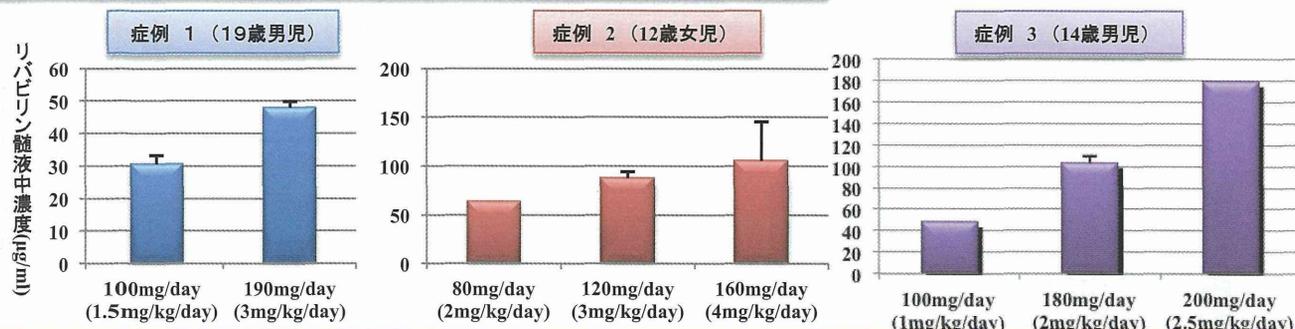
Hosoya M et al. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004;48:4631-4635

2. 皮下埋込み型持続輸注ポンプを用いた リバビリン脳室内持続輸注療法

基本治療プロトコール



3. リバビリン脳室内持続輸注療法中の髄液中リバビリン濃度



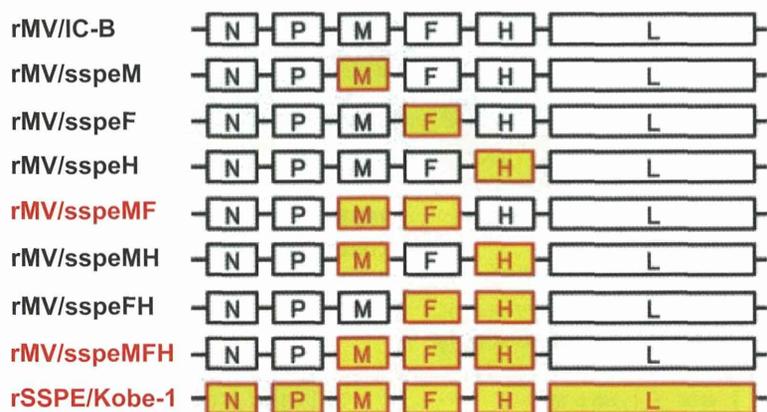
解説

1. 亜急性硬化性全脳炎(SSPE)は麻疹ウイルス変異株の持続感染による遅発性ウイルス感染症である。国内外ともに有効な治療法はなく治療法の確立が切望されている。抗ウイルス効果を示すリバビリンによる治療を安全かつ効果的に実施するため投与療法の標準化が必要である。
2. 以前報告したオンマヤリザーバーを用いたリバビリン脳室内単回投与方法では髄液中濃度の変動が大きく、有効濃度の維持が困難であった(図1)。
3. 現在までに、3症例で皮下埋込み型持続輸注ポンプを用いたリバビリン脳室内持続輸注療法を試み、治療中の髄液中リバビリン濃度を検討した(図2、図3)。
4. リバビリン投与開始から7日前後に腰椎穿刺により髄液を採取した。リバビリン投与中の髄液中濃度は投与量に応じて高まり、概ね治療域濃度の50~200µg/mlであった(図3)。症例2では家族の希望により、治療を中断したが、症例1と3では、重大な副作用なく、現在も治療継続中である。
5. リバビリン脳室内持続輸注療法を安全かつ効果的に実施するため、さらなる症例の集積および検討が必要である。

SSPEウイルスの変異Mおよび変異Fタンパク質の共同による 神経病原性の獲得

研究分担者: 神戸大学大学院医学研究科微生物学分野 堀田 博

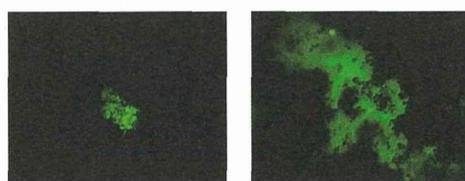
SSPEウイルス変異を有する遺伝子組換え麻疹ウイルスの作製



| 細胞融合能 (神経芽細胞腫) | 神経病原性 (マウス脳炎死) |
|-------------------|-------------------|
|-------------------|-------------------|

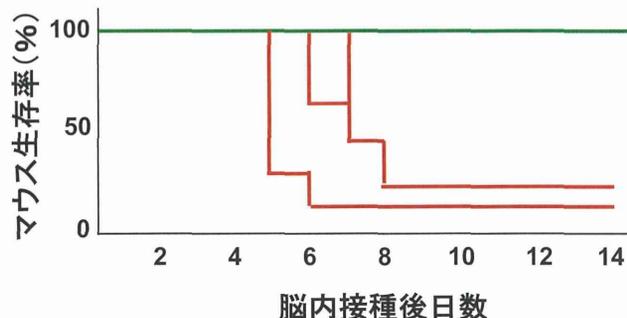
| | |
|------|------|
| (±) | (-) |
| (±) | (-) |
| (±) | (-) |
| (±) | (-) |
| (++) | (++) |
| (±) | (-) |
| (±) | (-) |
| (++) | (++) |
| (++) | (++) |

神経芽細胞融合能の比較 (10 dpi)



(±)

(++)

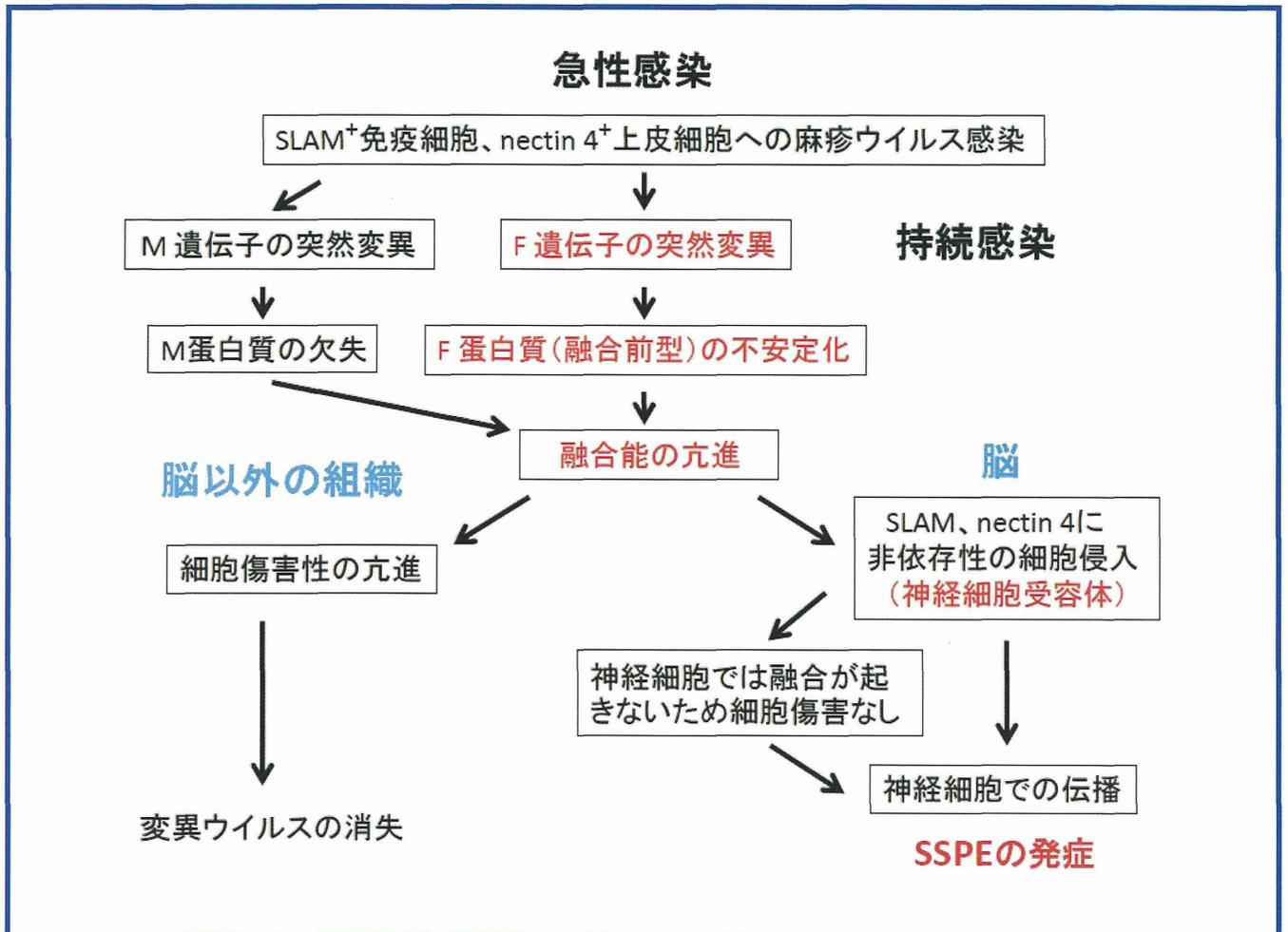


解説

1. SSPEウイルスKobe-1株では、変異Mタンパク質と変異Fタンパク質の共同作用により、神経細胞融合能が著しく増強することがわかった。
2. 上記の変異Mタンパク質と変異Fタンパク質の共同作用により、マウスに対する神経病原性が発現されることがわかった。

麻疹ウイルス感染によるSSPEの発症機構

研究分担者:九州大学大学院医学研究院ウイルス学 柳 雄介

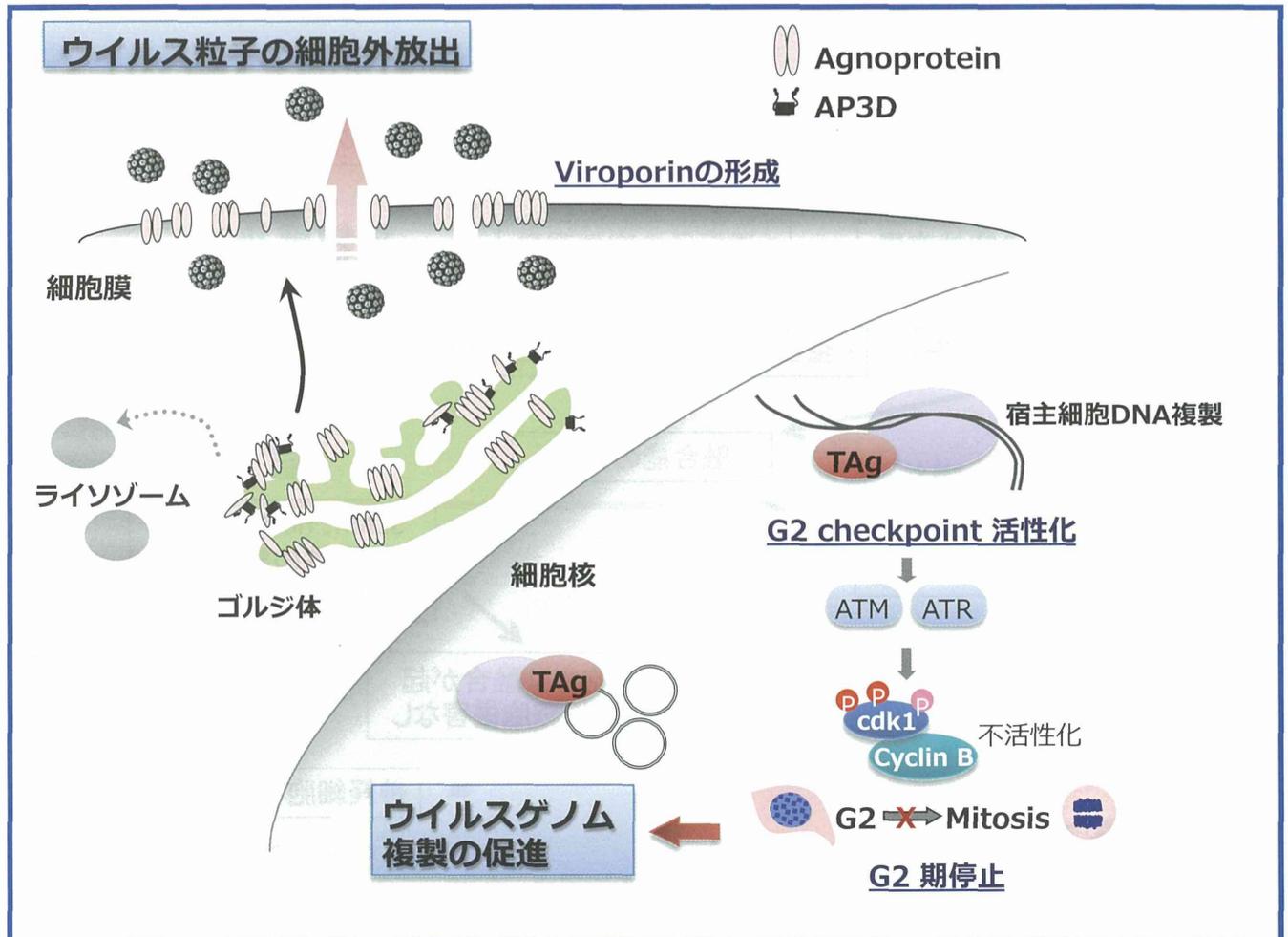


解説

1. 麻疹ウイルスのF蛋白質に膜融合能を亢進させる変異が生じると、SLAMやnectin 4受容体を発現していない神経細胞にも感染できるようになる。
2. そのような変異型F蛋白質を持つ麻疹ウイルスに対する受容体として機能する分子が、神経細胞上に存在すると考えられる。
3. 発現クローニングおよび抗体を用いたスクリーニングにより神経細胞受容体の同定を進めている。

JCウイルスの細胞内増殖機構

研究分担者: 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



解説

1. Agnoproteinによるウイルス粒子の細胞外放出

JCウイルスagnoproteinは宿主因子 (AP3D)と結合してライソゾームへの輸送を阻害し、自らの分解を防ぐと共に、細胞膜に局在して重合体を形成しViroporinとして機能。Viroporin機能によりJCウイルス粒子は細胞外へと輸送される。(Suzuki T et al. Proc Natl Acad Sci USA 110(46):18668-18673, 2013)

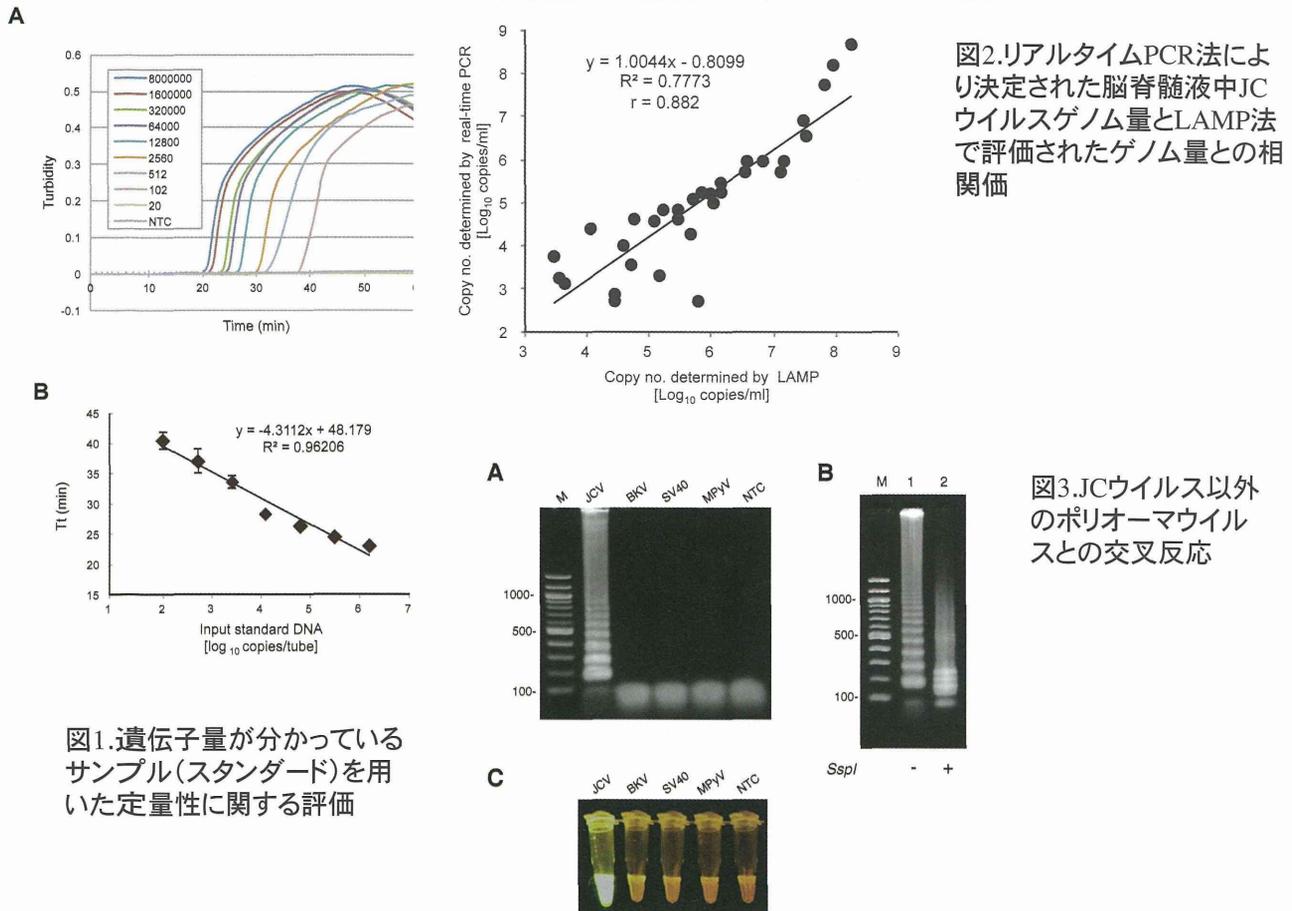
2. TAg によるウイルスゲノム複製の促進

JCウイルスlarge T抗原 (TAg)は宿主細胞のDNA損傷シグナルであるG2チェックポイントを活性化し、細胞周期をG2期に停止させる。G2期に停止した細胞ではJCウイルスのゲノム複製が促進する。(Orba Y et al. J Biol Chem 285 (2):1544-1554, 2010)

PML診断のためのLAMP法の開発

研究分担者：国立感染症研究所ウイルス第一部 西條政幸

進行性多巣性白質脳症（PML, JCウイルスによる中枢神経感染症）の診断のためのLAMP法の開発と評価

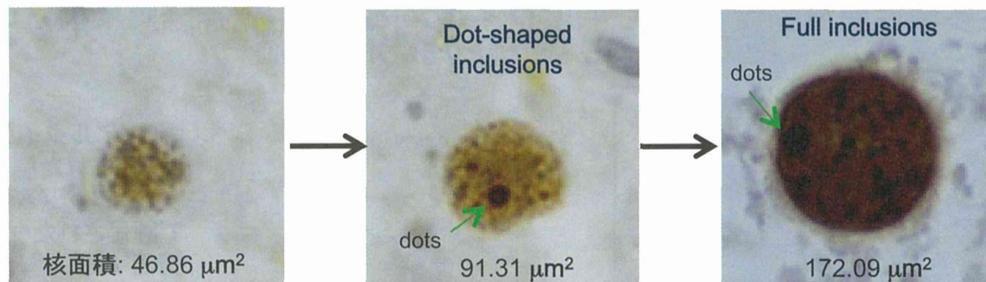


解説

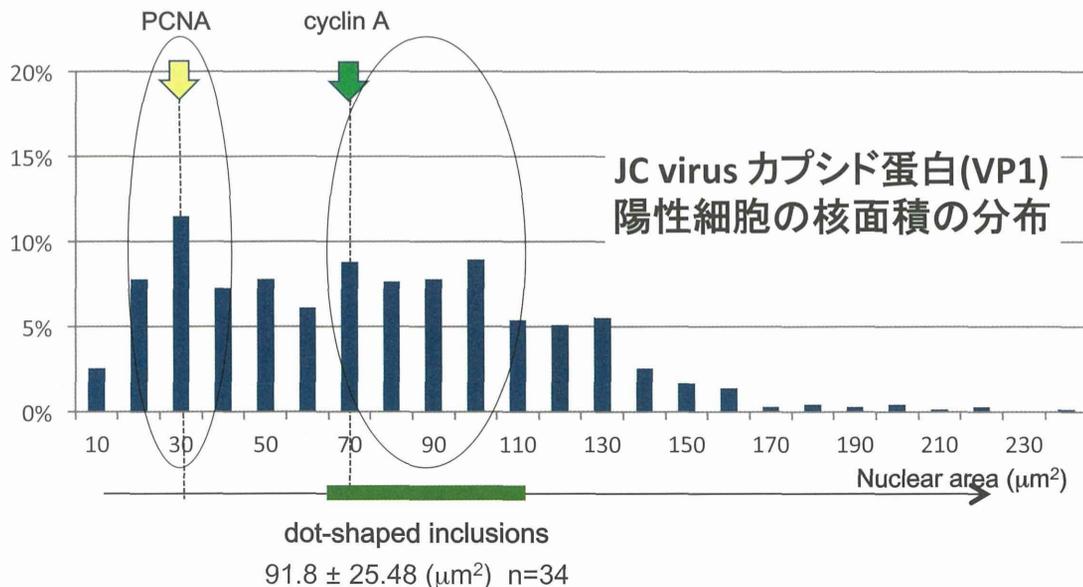
1. LAMP法を用いた迅速診断および定量法を用いたPMLの診断のための迅速性および定量性のある遺伝子増幅法を開発した。
2. 定量的リアルタイムPCR法に比較して感度と特異度はそれぞれ78%および100%であった。
3. JCウイルス以外のポリオーマウイルスには交叉反応は示さない。

JCウイルス封入体形成メカニズム

研究分担者: 杏林大学医学部病理学教室 宍戸-原 由紀子



JCウイルス カプシド蛋白免疫染色



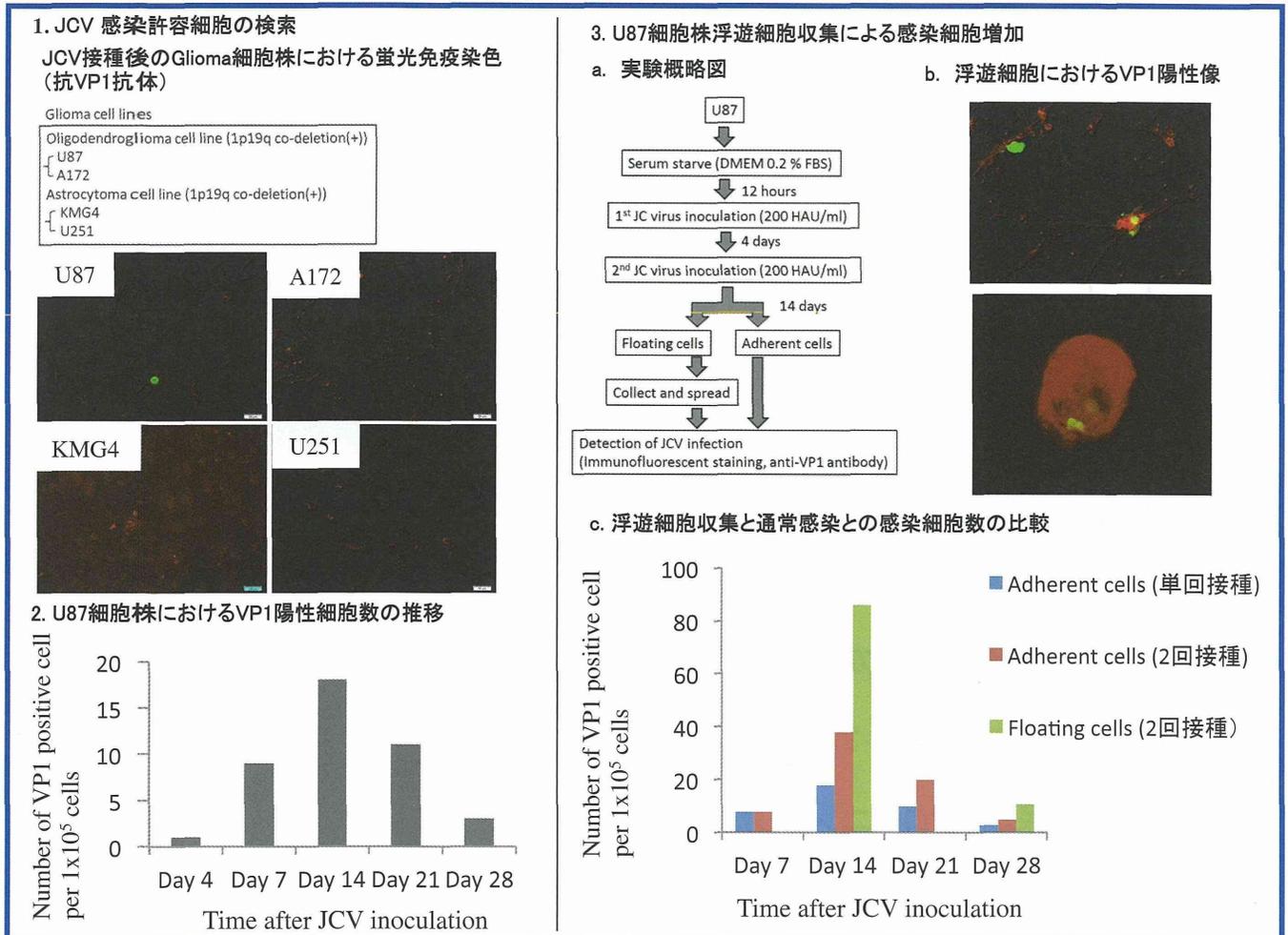
解説

1. 進行性多巣性白質脳症は、JCウイルス感染による脱髄疾患で、感染細胞腫大核のウイルス封入体の検出が病理診断の指標になる。
2. 近年我々は、JCウイルスが、PML-NBsと呼ばれる核内構造で増殖してドット状封入体を形成することを明らかにした(dot-shaped inclusions)。
3. JCウイルスは、ドット状封入体を形成後、核全体を占める封入体(full inclusions)を形成する。この過程で、感染細胞は細胞周期をSからG2へと移行させながら、核腫大を示すことが明らかになった。

(Shishido-Hara et al, JNEN 73:442-453 2014)

OligodendrogliaにおけるJC virus感染許容細胞の新規樹立 および特異的因子の同定

研究分担者：北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学分野 長嶋和郎

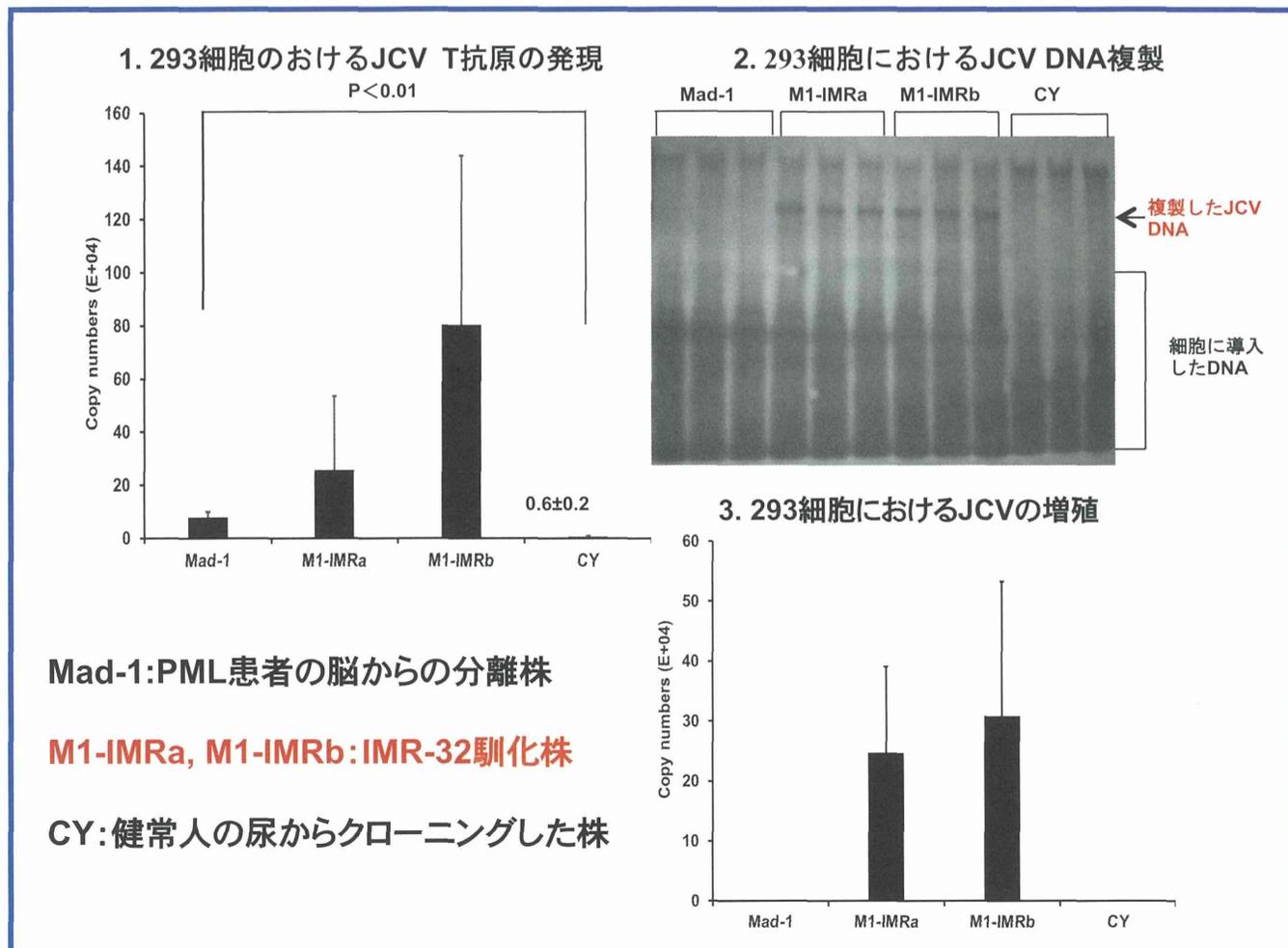


解 説

1. Astrocytoma系およびOligodendroglioma系のヒト神経膠腫細胞株を用いたJC virus感染実験ではU87細胞株のみ維持型持続感染が確認された。
2. U87細胞株の感染細胞株の推移を示す。
3. U87細胞株にJC virusを2回接種するとJCV感染細胞数が増加し、浮遊細胞が増加する。
4. 浮遊細胞のみを収集し培養するとJCV感染細胞数が2倍以上に増加する。

293細胞を用いたJCウイルス増殖の解析

研究分担者:神戸市環境保健研究所感染症部 奴久妻 聡一



解説

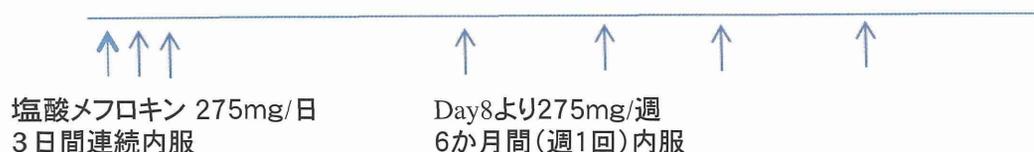
- リアルタイムRT-PCRにより、T抗原の発現量はIMR-32馴化株が高かった。
- DNA replication assayにより、IMR-32馴化株でDNA複製がみられた。
- Dpn I処理とリアルタイムPCRにより、IMR-32馴化株で増殖がみられた。

本邦発症進行性多巣性白質脳症に対する塩酸メフロキン投与 の多数例での検討

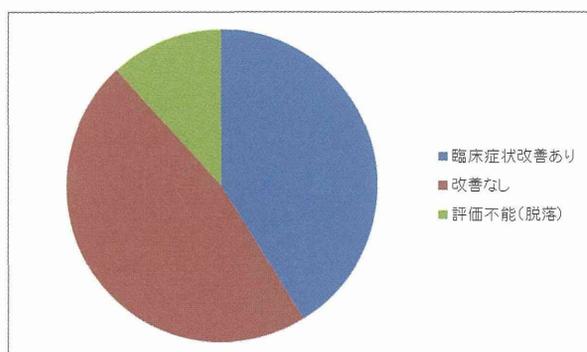
研究協力者:がん・感染症センター都立駒込病院脳神経内科 三浦義治

研究代表者:金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学 山田正仁

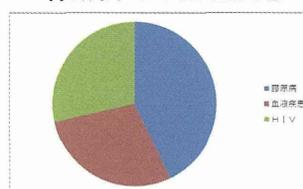
1.塩酸メフロキン投与プロトコール



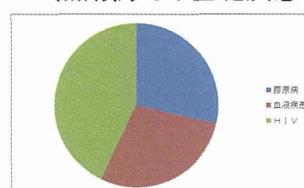
2.結果



有効例での基礎疾患



無効例での基礎疾患



解 説

- 2010年6月以降国立感染症研究所にて髄液JCV-PCR検査陽性であったPML症例のうち、上記のプロトコールに従って塩酸メフロキンを投与した症例を集計し、17例の症例情報が蓄積された。
- 塩酸メフロキン投与6か月後の結果では、7例で臨床症状の改善があり、うち2例では合併症で死亡。8例では臨床症状の改善なく、うち7例で死亡であった。2例で投与中止となった。有効例7例での基礎疾患はHIV2例、血液疾患2例、膠原病3例であったのに対し、無効例8例ではHIV3例、血液疾患2例、膠原病2例であった。