

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 分担研究報告書（総合）

**Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (P105L 変異)の臨床・病理像、
および2次感染リスク保有可能性者10年間のフォロー**

- 研究分担者：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：古川 迪子 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：小林 篤史 東北大学大学院病態神経学
研究協力者：日熊 麻耶 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：日詰 正樹 埼玉県総合リハビリテーションセンター神経内科
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：水澤 英洋 東京医科歯科大学医学部附属病院長寿・健康人生推進センター、
国立精神神経医療研究センター病院
研究協力者：中村 好一 自治医科大学公衆衛生学
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・
神経病理学
研究協力者：辻 省次 東京大学医学部神経内科
研究協力者：山田 正仁 金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科)
研究協力者：北本 哲之 東北大学大学院病態神経学
研究協力者：横田 隆徳 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科)

**研究要旨 (Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (P105L 変異)の臨床・病理
像、および2次感染リスク保有可能性者10年間のフォロー)**

2013年10月までに我が国のサーベイランスで確認された Gerstmann-Sträussler-Scheinker 症候群(GSS)の中でプリオン蛋白遺伝子の P105L 変異を有する症例 14 例(男性 8 例、女性 6 例)は、全症例が家族歴を有し、プリオン蛋白遺伝子検査のコドン 129 多型は P105L 群で全例 Met/Val であり、Val のアレルにコドン 105 変異を有していた。発症年齢平均は 48.1 歳、臨床経過は緩徐進行性認知機能障害が 13 例(93%)、錐体外路症候 9 例(64%)、精神症状 9 例(64%)、小脳症状は 5 例(36%)、ミオクローヌス 5 例(36%)で、平均 83 ヶ月(25 - 120 ヶ月)で無動性無言となっていた。脳波で発作性同期性棘波(PSD)を認める症例はなく、髄液所見を確認できた 2 例では 14-3-3 蛋白は陰性であり、QUIC による異常プリオン蛋白は 2 例中 1 例で陽性であった。P105L 群の頭部 MRI は、前頭葉優位の大脳萎縮が多く、拡散強調画像では 2 例で大脳皮質に高信号を認めていた。剖検脳の免疫染色では、A β プラークは主に A β 42 で構成されており、これらの共局在プラークのいくつかはタウ病理を伴っていた。PrP^{Sc} と共局在する A β 42 の沈着パターンには、通常に加齢が合併したのみでは説明できないものが存在し、PrP^{Sc}(P105L)の構造的変

化が A β 42 の親和性を増す可能性が推察された。

平成 16 年に脳外科手術における二次感染リスク保有可能性者(我が国第 1 事例)に関し、登録した 11 症例の 10 年間フォローアップで 10 年間に 4 例の症例が死亡していたが、生存例を含め、確認が可能であった症例においてプリオン病を示唆する異常所見は認めなかった。

A. 研究目的

プリオン蛋白遺伝子(PRNP)コドン 105 の Proline(P)から Leucine (L)への変異(P105L)による Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)は本邦でのみ報告されている変異であり、2013 年 10 月までのサーベイランスの結果によると 14 症例が報告されている。コドン 105 における他の変異としては、カナダで報告されている P105T と米国で報告されている P105S があり、それぞれ臨床病型やプリオン蛋白の生化学的特徴が異なることが報告されている[1]。

一方、Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (GSS)症例の脳病理では、異常プリオン蛋白(PrP^{Sc})とアミロイドベータ(A β)が同一プラーク内に共存することは過去に報告されているが[2-5]、共存プラークを構成する A β 種およびプラークの沈着パターンは明らかとなっていない。

最後に、平成 16 年に脳外科手術における二次感染リスク保有可能性者(我が国第 1 事例)に関し、登録した 11 症例の 10 年間フォローアップが終了したので、結果を報告する。

B. 研究方法

サーベイランス同意後に、東北大学大学院病態神経学で遺伝子検索にて PRNP-P105L 変異が確認され、サーベイランス委員会で遺伝性 GSS と診断された患者 14 例(男性 8 例、女性 6 例、平均年齢 48.1 歳、平均罹病期間 111.2 ヶ月)を対象とした。各症例についてサーベイランス調査票を基に臨床症状・臨床経過・検査所見の特徴をまとめた。

病理解析に関しては、48 歳時に精神症状で発症し、21 年の経過で進行性の認知症、歩行

障害を呈した GSS P105L 変異(codon 129 MV 型)の 69 歳女性の剖検脳を用い、病理学的な評価を行った。

二次感染リスク保有可能性者の調査は、来院可能な症例は来院していただき、サーベイランス委員と面接し、来院不可能な症例は電話による問い合わせを行った。各症例のカルテを確認し、外来受診時における訴えとそれに対する医療機関の対応を確認した。すでに他院にて経過観察を受けている症例に関しても、来院可能な症例は来院面談・診察を行った。

(倫理面への配慮)

本研究に関しては、事務局設置施設にて倫理申請が承認され、それぞれの疾患の患者や家族へ十分な説明を行った後にインフォームドコンセントを得て、個人情報の守秘を厳守している。

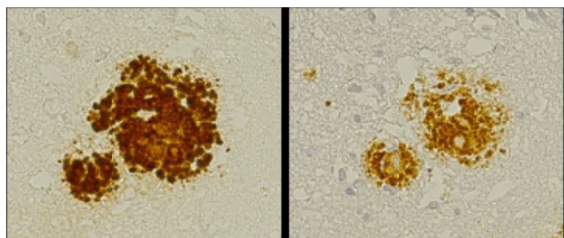
C. 研究結果

GSS(P105)症例のプリオン蛋白遺伝子検査のコドン 129 多型は P105L 群では全例 Methionine / Valine 変異であり、全例で Leucine の変異は codon129Val と同一アレルであった。初発年齢は平均 48.1 歳で、若い傾向にあった。ほぼ全例で類症、あるいは同一遺伝子変異の家族歴を認めた。初発症状は歩行障害が 4 例、認知機能障害・錐体外路症候・体の痛み・手指振戦が各々 2 例、精神症状・不眠が各々 1 例と多彩であったが、歩行障害を錐体外路徴候によるものと分類すると、錐体外路徴候は 7 例(50%)と最多であった。臨床経過では認知機能障害が 13 例(93%)で最多であり、次いで

錐体外路症候 9 例(64%)、精神症状 9 例(64%)の順であった。小脳症状は 5 例(36%)と GSS(P102L)より有意に少なかった(Fisher: $p < 0.0001$)。初発症状出現より平均 83 ヶ月(25-120 ヶ月)で無動性無言となり、死亡までの罹病期間が 20 年を超えるような症例もあり、他のプリオン病と比較して罹病期間は長かった。5 例(36%)の症例でミオクローヌスが確認されたが、ミオクローヌスを認める症例を含み、脳波上 PSD は全例でみられなかった。髄液所見を確認できた 2 例では 14-3-3 蛋白は陰性であり、QUIC による異常プリオン蛋白は 2 例中 1 例で陽性であった。また、頭部 MRI では確認された 10 例で大脳萎縮を認め、半数の 5 例では前頭葉優位の萎縮を認めた。拡散強調画像では 2 例(14%)で大脳皮質に異常高信号域を呈していた。

脳病理所見では、大脳皮質 ~ 層に空胞変性、深部白質に神経細胞脱落とグリオシス、白質にマクロファージを伴う軸索変性を認めた。

3F4 抗体を用いた免疫染色では、PrP^{Sc} は皮質全層に存在し、diffuse multicentric core plaque, granular plaque, unicentric core plaques の 3 種類のプラーク沈着パターンを呈した。海馬と後頭葉の連続切片の 3F4 抗体、4G8 抗体、AT8 抗体、A β 40 抗体、A β 42 抗体を用いた免疫染色では、PrP^{Sc} プラークと A β プラークについて、3F4 抗体単独陽性の PrP^{Sc} プラークや通常の老人斑以外に、両プラークが共局在する沈着パターンを認めた。



(患者脳の連続切片の 3F4 抗体染色(左)と A β 42 抗体染色(右)で、A β 42 と PrP^{Sc} の

沈着が重なっていることを確認した。A β 40 抗体の染色性は認めなかった。)

これら PrP^{Sc}- A β 共局在プラークと非共局在プラークの頻度は同程度であり、全プラークの中で、重なり型の頻度が最も多かった。PrP^{Sc} と共局在する A β プラークは主に A β 42 抗体陽性であり、同一プラークに淡く A β 40 抗体が陽性に見えるものも認められたがごく少数であった。これらのプラークの中にはプラーク周囲に AT8 抗体陽性のタウ蛋白の沈着を認めるものも存在した。

二次感染リスク保有可能性者の調査では、全 11 例のうち、術後 10 年間に 4 例の症例が死亡しており、死因は虚血性心疾患 1 例、誤嚥性肺炎による呼吸不全 2 例、骨折後に寝たきりとなり肺炎による呼吸不全が 1 例であった。そのうち 2 例は術後 2 年以内に痙攣発作と認知機能の変動を認めていたがプリオン病を示唆する異常所見は認めなかった。診察、および脳 MRI を受けた症例は 4 例で、いずれも認知機能障害や拡散強調画像による異常信号を認めていなかった。10 年間に認めていた訴えとして、歩行時のふらつき(1 名)、頭痛(1 名:歩行時のふらつきと同一者)、複視(1 名)、もの忘れの悪化(1 名)、目が見えにくい(1 名:白内障にて手術を受けた)があった。他覚的な所見としては脳室の拡大(1 例)であった。1 例でももの忘れの悪化が認められ、精査の結果アルツハイマー病の発症が疑われた。連絡が取れない症例が 2 例あった。

D. 考察

GSS(P105L)の臨床的特徴として痙性対麻痺や認知症が知られていた[6]。少数例の解析であるが、本研究では、サーベイランス調査票を基に、歩行障害を錐体外路によるものと分類した場合には、初発症状で錐体外路症状を呈する症例が 50%を占め、経過中に錐体外

路徴候呈する症例が 75%であることが分かった。

PrP^{Sc} と A β が同一プラーク内に共局在することは、GSS (P102L)、GSS(P105L)、GSS(F198S)、GSS(A117V)変異で報告されているが[2-5]、本研究により、共局在する A β 種は主に A β 42 であることが明らかとなった。さらに、PrP^{Sc} に共局在する A β 42 の沈着パターンは、通常に加齢に伴う老人斑とは異なっており、PrP^{Sc} と A β の共局在は単に GSS に加齢が合併してみられた現象ではないことが明らかとなった。

二次感染リスク保有可能性者の調査では、今後の課題として、他院で手術を受ける際の注意の徹底、カルテ保存期間、11 年目以降のフォローアップの必要性などがあると思われる。

E. 結論

GSS(P105L)遺伝子変異は、これまで報告されていた痙性対麻痺や緩徐進行性認知症に加えて、錐体外路徴候を呈する頻度が高い可能性があり、長い罹病期間、脳波における PSD 欠如、脳脊髄液や脳 MRI 所見の陽性頻度が低いことが示唆された。病理像では、大脳皮質全層に PrP プラークが diffuse multicentric core plaque, granular plaque, unicentric core plaques の 3 種類のパターンを呈し、A β 42 抗体陽性のプラークと共局在する。

二次感染リスク保有可能性者の 10 年間のフォローアップでプリオン病の発症は認めなかった。

[参考文献]

1. Tunnell E, Wollman R, Mallik S, Cortes CJ, Dearmond SJ, Mastrianni JA. A novel PRNP-P105S mutation associated with atypical prion disease and a rare PrP^{Sc} conformation. *Neurology*. 2008;

71(18): 1431-8.

2. Yamazaki M, Oyanagi K, Mori O, Kitamura S, Ohyama M, Terashi A, Kitamoto T, Katayama Y. Variant Gerstmann-Sträussler syndrome with the P105L prion gene mutation: an unusual case with nigral degeneration and widespread neurofibrillary tangles. *Acta Neuropathol*. 1999; 98(5) ; 506-511.
3. Mizuno M, Kitamoto T, Iwaki T, Tateishi J. Colocalization of prion protein and beta protein in the same amyloid plaques in patients with Gerstmann-Sträussler syndrome. *Acta Neuropathol*. 1992; 83(4); 333-9.
4. Ghetti B, Tagliavini F, Masters CL, Beyreuther K, Giaccone G, Verga L, Farlow MR, Conneally PM, Dlouhy SR, Azzarelli B, et al. Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. II. Neurofibrillary tangles and plaques with PrP-amyloid coexist in an affected family. *Neurology*. 1989; 39(11); 1453-61.
5. Tranchant C, Sergeant N, Wattez A, Mohr M, Warter JM, Delacourte A. Neurofibrillary tangles in Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with the A117V prion gene mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997; 63(2); 240-6.
6. Kitamoto T, Amano N, Terao Y, Nakazato Y, Isshiki T, Mizutani T, Tateishi J. A new inherited prion disease(PrP-P105L mutation) showing spastic paraparesis. *Ann Neurol* 1993; 34: 808-813.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) 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
- 2) Kokoro Ozaki, Nobuo Sanjo, Kinya Ishikawa, Miwa Higashi, Takaaki Hattori, Naoyuki Tanuma, Rie Miyata, Masaharu Hayashi, Takanori Yokota, Atsushi Okawa, Hidehiro Mizusawa. Elevation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in the cerebrospinal fluid of three patients with superficial siderosis. *Neurology and Clinical Neuroscience* 3, 108-110, 2015
- 3) Temu Qina, Nobuo Sanjo, Masaki Hizume, Maya Higuma, Makoto Tomita, Ryuichiro Atarashi, Katsuya Satoh, Ichiro Nozaki, Tsuyoshi Hamaguchi, Yosikazu Nakamura, Atsushi Kobayashi, Tetsuyuki Kitamoto, Shigeo Murayama, Hiroyuki Murai, Masahito Yamada, Hidehiro Mizusawa. Clinical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation in the prion protein gene. *BMJ Open* 2014; 4:e004968.
- 4) Yosikazu Nakamura, Ryusuke Ae, Ichiro Takumi, Nobuo Sanjo, Tetsuyuki Kitamoto, Masahito Yamada, Hidehiro Mizusawa. Descriptive epidemiology of prion disease in Japan: 1999-2012. *Journal of Epidemiology* 2015, 25, 8-14
- 5) 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》感染症を究める 2014: 278-285
- 6) 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
- 7) Mitsuru Yoneyama, Hiroshi Mitoma, Nobuo Sanjo, Maya Higuma, Hiroo Terashi, Takanori Yokota. Ambulatory Gait Behavior in Patients with Dementia: A Comparison with Parkinson's Disease. *Transactions on Neural System and Rehabilitation Engineering* 2015, in press.
- 8) Eric Vallabh Minikel, Sonia M. Vallabh, Monkol Lek, Karol O. Estrada, Kaitlin E. Samocha, J. Fah Sathirapongsasuti, Cory Y. McLean, Joyce Y. Tung, Linda P.C. Yu, Pierluigi Gambetti, Janis Blevins, Shulin Zhang, Yvonne Cohen, Wei Chen, Masahito Yamada, Tsuyoshi Hamaguchi, Nobuo Sanjo, Hidehiro Mizusawa, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Steven J. Collins, Alison Boyd, Robert G. Will, Richard Knight, Claudia Ponto, Inga Zerr, Theo Kraus, Sabina Eigenbrod, Armin Giese, Jesus de Pedro Cuesta, Stéphane Haïk, Jean-Louis Laplanche, Jean-Philippe Brandel, Michael Boehnke, Markku Laakso, Karen Mohlke, Francis S. Collins, Anna Kähler, Kimberly Chambert, Steven McCarroll, Patrick Sullivan, Christina M. Hultman, Shaun M. Purcell, Pamela Sklar, Cornelia M. van Duijn, F. Rivadeneira Ramirez, Arfan Ikram, Sven J. van der Lee, Jeannette M. Vergeer-Drop, André G. Uitterlinden, Exome Aggregation Consortium (ExAC)*, Mark J. Daly, Daniel G. MacArthur. Quantitating penetrance in a dominant disease gene with large population control cohorts. *Science Translational Medicine*. In press.
- 9) Nobuo Sanjo, Satoko Kina, Yukiko Shishido-Hara, Yurie Nose, Satoru Ishibashi, Tetsuya Fukuda, Taketoshi Maehara, Yoshinobu Eishi, Hidehiro Mizusawa,

Takanori Yokota. A Case of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy with Balanced CD4/CD8 T-Cell Infiltration and Good Response to Mefloquine Treatment. *Internal Medicine* 2015, in press

2. 学会発表

- 1) 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
- 2) Fumiko Furukawa, Nobuo Sanjo, Atsushi Kobayashi, Tetsuyuki Kitamoto, Atsushi Shiraishi, Kinya Ishikawa, Haruhisa Honda, Masahito Yamada, Hidehiro Mizusawa. 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
- 3) Masaki Hizume, Nobuo Sanjo, Katsuya Satoh, Tsuyoshi Hamaguchi, Masahito Yamada, Yasushi Iwasaki, Atsushi Kobayashi, Tetsuyuki Kitamoto, Hidehiro Mizusawa. Immunohistochemical and neuropathological analyses of the prion protein in genetic Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation. *Prion* 2014, Trieste, Italia, 2014 May 27-30
- 4) Nobuo Sanjo, Maya Higuma, Masaki Hizume, Fumiko Furukawa, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Masahito Yamada, Kenji Sakai, Ichiro Nozaki, Moeko Noguchi-Shinohara, Tsuyoshi Hamaguchi, Fumio Moriwaka, Masashi Aoki, Fumiaki Tanaka, Masatoyo Nishizawa, Masatoshi Takeda, Takashi Inuzuka, Koji Abe, Hiroyuki Murai, Shigeo Murayama, Masaki Takao, Katsuya Satoh, Masafumi Harada, Nobuhito Saito, Ichiro Takumi, Hidehiro Mizusawa. Human prion diseases in Japan: a prospective surveillance from 1999. *Prion* 2014, Trieste, Italia, 2014 May 27-30
- 5) Nobuo Sanjo, Maya Higuma, Masaki Hizume, Fumiko Furukawa, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Tsuyoshi Hamaguchi, Fumio Moriwaka, Masashi Aoki, Fumiaki Tanaka, Masatoyo Nishizawa, Masatoshi Takeda, Takashi Inuzuka, Koji Abe, Kota Sato, Hiroyuki Murai, Shigeo Murayama, Katsuya Satoh, Masafumi Harada, Naoto Uyama, Koji Fujita, Nobuhito Saito, Ichiro Takumi, Tadashi Tsukamoto, Masahito Yamada, Hidehiro Mizusawa. Human prion diseases in Japan: a prospective surveillance from 1999. *Asian Pacific Prion Symposium 2014*. Nagasaki, Japan, July 6-7, 2014
- 6) Fumiko Furukawa, Nobuo Sanjo, Atsushi Kobayashi, Atsushi Shiraishi, Masahito Yamada, Tetsuyuki Kitamoto, Yoshinobu Eishi, Hidehiro Mizusawa. Involvement of the dorsal root ganglion in GSS with P105L mutation. *Asian Pacific Prion Symposium 2014*. Nagasaki, Japan, July 6-7, 2014
- 7) Kazuo Kuwata, Hidehiro Mizusawa, Nobuo Sanjo, Noriyuki Nishida, Takayuki Fuse, Fumiko Ono, Hiroaki Shibata, Mayuko Fukuoka, Yoko Matsusaki. 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
- 8) Tsuyoshi Hamaguchi, Kenji Sakai, Ichiro Nozaki, Moeko Noguchi-Shinohara, Nobuo

- Sanjo, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Shigeo Murayama, Katsuya Satoh, Masafumi Harada, Hidehiro Mizusawa, Masahito Yamada. Clinical features of MM2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Asian Pacific Prion Symposium 2014. Nagasaki, Japan, July 6-7, 2014
- 9) Kenji Sakai, Tsuyoshi Hamaguchi, Moeko Noguchi-Shinohara, Ichiro Nozaki, Ichiro Takumi, Nobuo Sanjo, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Nobuhito Saito, Hidehiro Mizusawa, Masahito Yamada. 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
- 10) Maya Higuma, Nobuo Sanjo, Yoko Ito, Fumiko Furukawa, Hiroshi Mitoma, Hidehiro Mizusawa. Relationship between gait and cognitive function in patients with Alzheimer's disease. Alzheimer's Association International Conference 2013, Copenhagen, Denmark, Jul 12-17, 2014
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 古川迪子, 三條伸夫, 日詰正樹, 小林篤史, 北本哲之, 山田正仁, 水澤英洋, 横田隆徳. V180I 変異遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病の病理学的、生化学的特徴の解析. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟, 2015 年 5 月 21 日
- 15) Fumiko Furukawa, Nobuo Sanjo, Maya Higuma, Tetsuyuki Kitamoto, Masaki Hizume, Yoshikazu Nakamura Tadashi Tukamoto, Shigeo Murayama, Kagari Koshi, Takashi Matsukawa, Shoji Tsuji, Jun Goto, Masahito Yamada, Hidehiro Mizusawa, Takanori Yokota. Clinical features in Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with P105L mutation. Prion 2015, Denver, USA, May 26-29, 2015
- 16) Tsuyoshi Hamaguchi, Kenji Sakai, Moeko Noguchi-Shinohara, Ichiro Nozaki, Ichiro Takumi, Nobuo Sanjo, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Nobuhito Saito, Hidehiro Mizusawa, Masahito Yamada. A comparative study of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease between Japan and other countries. Prion 2015, Denver, USA, May 26-29, 2015
- 17) Eric Vallabh Minikel, Sonia M. Vallabh, Monkol Lek, Karol O. Estrada, Kaitlin E. Samocha, J. Fah Sathirapongsasuti, Cory Y. McLean, Joyce Y. Tung, Linda P.C. Yu, Pierluigi Gambetti, Janis Blevins, Shulin Zhang, Yvonne Cohen, Wei Chen, Masahito Yamada, Tsuyoshi Hamaguchi, Nobuo Sanjo, Hidehiro Mizusawa, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Steven J. Collins, Alison Boyd, Robert G. Will, Richard Knight,

- Claudia Ponto, Inga Zerr, Theo Kraus, Sabina Eigenbrod, Armin Giese, Jesus de Pedro Cuesta, Stéphane Haïk, Jean-Louis Laplanche, Jean-Philippe Brandel, Michael Boehnke, Markku Laakso, Karen Mohlke, Francis S. Collins, Anna Kähler, Kimberly Chambert, Steven McCarroll, Patrick Sullivan, Christina M. Hultman, Shaun M. Purcell, Pamela Sklar, Cornelia M. van Duijn, F. Rivadeneira Ramirez, Arfan Ikram, Sven J. van der Lee, Jeannette M. Vergeer-Drop, André G. Uitterlinden, Exome Aggregation Consortium (ExAC)*, Mark J. Daly, Daniel G. MacArthur. Assessing the pathogenicity of rare PRNP variants by comparing case and control allele frequency. Prion 2015, Denver, USA, May 26-29, 2015
- 18) Fumiko Furukawa, Nobuo Sanjo, Atsushi Kobayashi, Tsuyoshi Hamaguchi, Masahito Yamada, Tetsuyuki Kitamoto, Hidehiro Mizusawa, Takanori Yokota. Amyloid- β 42 deposition in the brain of the Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with the P105L mutation. Asian Pacific Prion Symposium 2015. Kanazawa, Japan, September 4-5, 2015
- 19) Nobuo Sanjo, Tadashi Tsukamoto, Fumiko Furukawa, Maya Higuma, Masaki Hizume, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Masahito Yamada, Takanori Yokota, Hidehiro Mizusawa. Human prion diseases in Japan: a prospective surveillance from 1999. XXII World Congress of Neurology. Santiago, Chile, Sep 31- Oct 5, 2015
- 20) Hiroyuki Murai, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Yoshio Tsuboi, Nobuo Sanjo, Masahito Yamada, Hidehiro Mizusawa, Jun-ichi Kira. Clinical and epidemiological survey of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with codon 102 mutation in Japan. XXII World Congress of Neurology. Santiago, Chile, Sep 31- Oct 5, 2015
- 21) Nobuo Sanjo, Tsuyoshi Hamaguchi, Tadashi Tsukamoto, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Masahito Yamada, Takanori Yokota, Hidehiro Mizusawa, Prion Disease Surveillance Committee, Japan. Surveillance of prion diseases in Japan. Asian Pacific Prion Symposium 2015 (symposium). Kanazawa, Japan, September 4, 2015

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし