

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）
総括研究報告書

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

研究代表者 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

研究要旨 プリオン病、亜急性硬化性全脳炎(SSPE)、進行性多巣性白質脳症(PML)について、疫学・臨床病態の解明に基づき診断基準、重症度分類、診断ガイドラインの作成・整備することを目的に調査研究を実施し以下の成果を得た：(1) プリオン病：プリオン病サーベイランスデータの検討、二次感染リスクのある症例の抽出・監視、剖検率向上のためのシステム構築等を継続した。プリオン病コンソーシアム(JACOP)におけるプリオン病自然歴登録を推進し、サーベイランス調査と統合することでより充実した臨床疫学調査を目指した。遺伝性プリオン病の一つである Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病の臨床疫学研究、End-point RT-QUIC 定量法によるプリオン病患者非神経組織におけるプリオンシード活性の検出、MRI 拡散強調画像(DWI)による診断能向上、脳外科手術歴を有する Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)の特徴、発症 1 ヶ月で亡くなった孤発性 CJD 剖検例の臨床所見と剖検所見の検討を報告した。(2) SSPE：2012 年に行った疫学調査によって抽出された SSPE 81 名の病像、リバビリン治療例 25 例の特徴、沖縄における SSPE 発生状況を報告した。診断・治療法最適化のために麻疹ウイルス抗体価測定法の比較、SSPE 患者由来人工多能性幹細胞作成等を行った。(3) PML：PML サーベイランス委員会による全国疫学調査を開始し、薬剤関連 PML を含む多くの症例の検討・登録を行い、そのデータによる解析で本邦では諸外国と比較してフィンゴリモド関連 PML の発病頻度が有意に高いことを示した。JC ウイルスゲノム検査を介した全国サーベイランスで 10 年間に 172 名の患者を確認し、さらに病理検体の解析によって、最近の PML 発症の背景や臨床的特徴を明らかにした。最近報告が増加しているナタリズマブ関連 PML の特徴を解析した。(4) 診療ガイドラインの整備等：3 対象疾患それぞれの分科会において、診断基準、重症度分類を含む診療ガイドラインを 2017 年 3 月に改訂・出版した。

研究分担者			神経内科・脳卒中内科 教授
水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター 理事長	坪井義夫	福岡大学医学部神経内科学教室 教授
堂浦克美	東北大学大学院医学系研究科 神経化学分野 教授	濱口 毅	金沢大学附属病院神経内科 講師
堀内浩幸	広島大学大学院生物圏科学研究科 免疫生物学 教授	細矢光亮	福島県立医科大学医学部小児科学講 座 教授
西田教行	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 感染分子解析学 教授	長谷川俊史	山口大学大学院医学系研究科小児科 学分野 教授
佐々木真理	岩手医科大学医歯薬総合研究所 超高磁場 MRI 診断・病態研究部門 教授	楠原浩一	産業医科大学医学部小児科学講座 教授
齊藤延人	東京大学医学部附属病院脳神経外科 教授	野村恵子	熊本大学医学部附属病院小児科 助教
岩崎 靖	愛知医科大学加齢医科学研究所 准教授	岡 明	東京大学大学院医学系研究科小児科学 教授
高尾昌樹	埼玉医科大学国際医療センター	吉永治美	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 発達神経病態学 准教授

遠藤文香 岡山大学病院小児神経科
助教

鈴木保宏 大阪府立母子保健総合医療センター
小児神経科 主任部長

砂川富正 国立感染症研究所感染症疫学センター
室長

西條政幸 国立感染症研究所ウイルス第一部
部長

三浦義治 東京都立駒込病院脳神経内科
医長

宍戸-原 由紀子 東京医科大学 医師・学生・研究
者支援センター 人体病理学分野
准教授

雪竹基弘 佐賀中部病院神経内科
部長

阿江竜介 自治医科大学地域医療学センター
公衆衛生学 講師

鈴木忠樹 国立感染症研究所感染病理部第四室
室長

A. 研究目的

プリオン病、亜急性硬化性全脳炎(SSPE)、進行性多巣性白質脳症(PML)について、疫学調査に基づいた実態把握を行って、科学的根拠を集積・分析することにより、診断基準・重症度分類の確立、エビデンスに基づいた診療ガイドライン等の確立・普及を行い、医療水準の向上を図ることを目的とする。

対象の3疾患は共に進行性で致死的な感染症であり、感染や発症のメカニズムの解明は極めて不十分であり治療法が確立していない。本研究により、これらの致死性感染症の医療水準を改善し、政策に活用しうる基礎的知見の収集を目指す。

プリオン病は人獣共通感染症であり、牛海綿状脳症からの感染である変異型Creutzfeldt-Jakob病(CJD)(vCJD)や医原性の硬膜移植後CJD(dCJD)等が社会的問題になっている。有効な治療法や感染・発症予防法はなく、平均18ヶ月で死亡する。わが国では、2005年に初めてvCJDが同定され(Yamada *et al. Lancet* 2006)、また、dCJDの症例数が全世界の約2/3を占め現在も発症が続いている(Nozaki, Yamada *et al. Brain* 2010)。1980年代に硬膜移植を受けリスクが高い約20万人にも及ぶ患者が潜在する。本研究により診断基準・重症度分類を含む診療ガイドラインを確立することによって、本疾患の医療水準を改善し、国民の不安の軽減にも貢献する。

SSPEについては、わが国は最近(2015年3月)WHOから麻疹排除の認定を受けたもののSSPEの発症が持続している。欧米ではSSPE発症がほとんどないため、治療研究は行われていない。SSPEの発症動態を解明し麻疹感染・流

行が本症発症に与える影響を明らかにすることはわが国の麻疹予防接種施策に貢献する。また、本研究により診断基準・重症度分類を含む診療ガイドラインを確立することによって、本疾患の医療水準の向上が期待できる。

PMLはHIV感染者の漸増、血液疾患、自己免疫疾患、それらに対する免疫治療薬、特に生物学的製剤の使用に伴い増加している。PMLの発症動向を把握し、診断基準・重症度分類を含む診療ガイドラインを確立することによって、本疾患の医療水準を改善する。

B. 研究方法

本領域のエキスパートの臨床医、基礎研究者等を結集した融会的研究組織を構築し、対象となる3疾患ごとに分科会を設置し、研究者間の緊密な連携をとりながら研究を推進した。プリオン病の疫学、2次感染については「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」の指定研究班(研究代表者:水澤英洋)と密接に連携し、さらに全国のCJD担当専門医の協力を得ながら研究を推進した。また、国際共同研究、国際協力(プリオン病に関するEuroCJDグループとの共同研究、SSPE多発地であるトルコ共和国との共同研究ほか)を継続した。

1) プリオン病

① プリオン病のサーベイランスと臨床病態: 1999年4月より実施されているCJDサーベイランスの結果を用いて、我が国のプリオン病の状況を調査した(水澤、山田、他)。CJDサーベイランスの状況を確認するためにサーベイランス調査票の回収率を調査し、プリオン病自然歴調査であるJapanese Consortium of Prion Disease(JACOP)への症例登録を促進する方法

を検討した(水澤)。CJD サーベイランスで検討された症例で、プリオン病の二次感染予防リスクのある事例を抽出・検討した(齊藤)。硬膜移植後 CJD 以外に医療行為で伝播した CJD 症例が存在しないかを検討するため、CJD サーベイランス委員会で孤発性 CJD (sCJD) または分類不能の CJD と判定された症例で脳外科手術歴のある症例の臨床的特徴を検討した(山田、濱口)。九州地域に集積する Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病(GSS)について、サーベイランスデータおよび医療機関からの情報から臨床疫学調査を行った(坪井)。

② プリオン病の診断基準についての研究：画像診断については、MRI DWI によるプリオン病の早期病変の経時的変化の定量的判定法を開発した(佐々木)。Endpoint dilution RT-QUIC 法による、プリオン蛋白(PrP)の 50% Seeding Dose(SD₅₀)の定量により、孤発性 CJD (sCJD) 患者の諸臓器における SD₅₀を定量した(西田)。脳脊髄液(CSF)マーカーとして心臓型脂肪酸結合タンパク質(H-FABP)の有用性を報告してきたが、今回は脳組織に特異的に発現する B-FABP について検討した(堀内)。プリオン病の診断精度を向上させる目的で、プリオン病の剖検体制を最適化した(高尾)。

③ プリオン病の重症度及び治療法最適化についての研究：発症早期のプリオン病症例の臨床病理像を明らかにするために、全経過 1 ヶ月で亡くなった sCJD 剖検例の臨床所見と剖検所見を検討した(岩崎)。

④ プリオン病の診療ガイドライン改訂のための研究：国際学会、論文、インターネットを活用して、海外の多方面から「プリオン病の治療」に関して情報収集を行い、科学的な観点から分析を進め、プリオン病診療ガイドライン改訂に役立つ知見を抽出した(堂浦)。

2) SSPE

① SSPE のサーベイランスと臨床病態：本研究班が 2012 年に実施した SSPE の「診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査」の結果を解析し、我が国の SSPE 発症の実態把握を行った(岡、鈴木、吉永、遠藤)。麻疹が流行した地域である沖縄において SSPE 発症調査を行った(砂川)。SSPE に対するリバビリン治療に関

して全国アンケート調査を行った(野村)。

② SSPE の診断基準についての研究：SSPE の診断は、一般的には「血清および CSF における麻疹抗体価の高値」によりなされてきたが、「高値」の基準が設定されていない。酵素免疫法(EIA 法)による麻疹特異的抗体を測定し、髄液抗体価(EIA)/血清抗体価(EIA)比と臨床症状スコアの推移を比較した(細矢)。

③ SSPE の重症度についての研究：SSPE の病勢把握のためのバイオマーカーを検索するために、トルコ共和国から提供された SSPE 患者 1 例および疾患対照(睡眠障害)1 例の診断時脳脊髄液を用いて、プロテオミクスの観点から SSPE 患者脳脊髄液蛋白の網羅的な解析を行った(長谷川)。

④ SSPE の診療ガイドライン改訂のための研究：SSPE に対する疾患感受性の解明のために患者由来人工多能性幹細胞(iPSC)を神経細胞に分化させた検討を行う。そのため、SSPE 患者 3 名の末梢血単核球から作成した患者由来 iPSC の分化誘導を行い、神経幹細胞を樹立した(楠原)。

3) PML

① PML のサーベイランスと臨床病態：我が国で PML が疑われた全症例の登録を目標とした PML サーベイランス委員会について倫理審査の承認が得られ、平成 28 年度には薬剤性 PML に関する緊急サーベイランス委員会を含め 2 回の PML サーベイランス委員会を開催した(三浦、西條、宍戸-原、雪竹、阿江、鈴木、濱口)。PML サーベイランス委員会の登録データを検討し、フィンゴリモド関連 PML について、我が国と海外との発症頻度の比較を行った(阿江)。PML の診断においては CSF を用いた JC ウイルス(JCV)ゲノム DNA の PCR 検査が有用である。国立感染症研究所において迅速性および定量性、信頼性において優れた定量的リアルタイム PCR 検査系を確立し、JCV 検査を介したわが国の PML のサーベイランスを行い、平成 19~28 年度のデータを集積した(西條)。さらに、病理組織検査によって PML と診断された症例を集積、解析した(鈴木)。

② PML の診療ガイドライン改訂のための研究：近年増加している薬剤関連 PML について、特

に発症早期の生検診断の検討を行った(宍戸-原)。診療ガイドライン改訂のために、2015 年 11 月から 2016 年 10 月に報告された PML 診療に関する論文について、特にナタリズマブやフィンゴリモドといった薬剤関連 PML に注目して解析した(雪竹)。

4) 診療ガイドラインの整備等

3 対象疾患それぞれの分科会において診療ガイドラインを改訂し、2017 年 3 月に発行した。

(倫理面への配慮)

患者を対象とする臨床研究(診断、治療、遺伝子解析等)、疫学研究等については各施設の倫理審査委員会の承認、それに基づく説明と同意を得て研究を実施した。

C. 研究結果

1) プリオン病

① プリオン病のサーベイランスと臨床病態 : 1999 年 4 月より実施しているクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)サーベイランス調査は、現在 5700 件以上の登録を得、各病型の発生数や分布を調査分析するなど、わが国のプリオン病の発生の実態解明に寄与している。このサーベイランスに加え、2013 年よりプリオン病の治療・臨床研究を実施することを目指したオールジャパン体制でのコンソーシアムである JACOP を設立・運営しており、プリオン病と診断された患者の自然歴を調査している。JACOP への参加施設数、参加研究者数は増加しているが、症例登録の増加に結びついていないとは言えず、登録へのスピードアップと登録数の増加が必須である。一方、サーベイランス委員会では、対象事例が発生したときは全国 10 地域の担当サーベイランス委員に調査を依頼している。地区担当サーベイランス委員は、地区内の都道府県のプリオン病担当専門医を通じて、あるいは直接対象事例の主治医に連絡を取ってサーベイランスを実施している。すなわち、事務局、地区担当サーベイランス委員、都道府県プリオン病担当専門医、主治医、という流れとなっている。このシステムの状況を見るために、サーベイランス調査票の回収率を検討したところ、回収率の低い地域が存在することを確認した。

サーベイランスの調査票の回収率をあげて悉皆調査を目指し、かつ JACOP の登録症例数を増加させる方法について検討し、サーベイランスの調査書および自然歴調査の調査書、検査依頼時調査票をすべて電子化し、プルダウン方式などを取り入れ、記入方法を簡素化し、自然歴調査を行う症例か否かの基準を作成し、直ちに同意・調査開始につながるようなアルゴリズムを検討・作成した。

CJDサーベイランスで検討された症例で、プリオン病の二次感染予防リスクのある事例を抽出・検討したところ、平成28年は新規インシデント事例が2件あった。手術セット、バイポーラー等の使用対象者を確認の上、計33例が告知対象者となった。これまでに17のインシデント事例があり、このうち昨年度までに4事例で10年間のフォローアップ期間が終了している。これまでのところ、プリオン病の二次感染事例はない。

硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) プラーク型は、プリオンタンパク質 (PrP) 遺伝子コドン 129 がメチオニン (M) ホモ接合体 (129MM)、プロテアーゼ抵抗性 PrP が intermediate タイプ (タイプ i)、脳の Kuru 斑を特徴とするが (MMiK)、従来、“孤発性” CJD と診断されていた例の中に同様の所見 (MMiK) を有する例が、硬膜移植を伴わない脳外科手術例や医療従事者 (脳神経外科医) に見出され、医療行為に伴う V2 プリオン感染の可能性が示唆された。脳外科手術歴を有して、孤発性 CJD または分類不能の CJD と診断されている症例の臨床像を解析し、硬膜移植後 CJD プラーク型と似た臨床症候を持つ症例の有無を確認したところ、孤発性 CJD または分類不能の CJD と診断されている症例の中には、CJD-MMiK と似た臨床・病理所見の特徴を有する症例があり、129MM 患者における頭部 MRI DWI での視床高信号は CJD-MMiK の臨床診断マーカーとなる可能性を示した。

サーベイランスに登録された GSS 114 例中、九州在住がほぼ半数であり、出生地が九州である者も多く、約 7 割が九州出身あるいは在住であった。2003～2011 年の 9 年間ににおける GSS の発症数は全国で平均 5.9 人/年で、九州在住では 3.3 人/年であった。

② プリオン病の診断基準についての研究：画像診断については、MRI DWI によるプリオン病の早期病変を定量的に評価するために、独自の脳マスク処理と信号正規化法の組み合わせによって、単回画像であっても CJD 患者における大脳皮質および線条体の早期病変を安定して自動検出することが可能であった。

Endpoint dilution RT-QUIC 法による、プリオン蛋白 (PrP) の 50% Seeding Dose (SD₅₀) の定量により、ヒトサンプルにおける SD₅₀ を定量することに成功した。孤発性 CJD (sCJD) 患者の臓器 (脳・脾臓・肝臓・腎臓・肺・副腎) の SD₅₀ を測定したところ、非神経系組織においても 10⁴-10⁷/g tissue のシード活性が存在することが明らかとなった。

CSF マーカーとして脳組織に特異的に発現する B-FABP について検討するために、B-FABP 特異的かつ ELISA にも利用可能なマウスモノクローナル抗体 (mAb、HUM2-9) を作出し、CJD を含む各種脳性疾患患者の CSF 並びに血清を用いてウェスタンブロッティングによる B-FABP の検出を試みたが、いずれも検出することができなかった。そこで、ヒト B-FABP を認識するウサギポリクローナル抗体 (pAb) を作成し、HUM2-9 をキャプチャー抗体、pAb を検出抗体としてサンドイッチ ELISA の定量系を構築し、CJD 患者の血清及び脳脊髄液中の B-FABP の定量を試みたが、検出感度が低く定量出来なかった。そこで、CJD 患者と健常者の脳抽出液を資料に HUM2-9 を用いたウェスタンブロッティング快晴を行ったところ、CJD 患者の脳抽出液で B-FABP が増加していた。

プリオン病の診断精度向上のための剖検体制確立をめざして、美原記念病院にブレインバンクを設置し、平成 28 年度は 4 例のプリオン病患者の剖検を行った。これら 4 例は、全例プリオン病の剖検が施行できない施設からご遺体を搬送して美原記念病院で行った。

③ プリオン病の重症度及び治療法最適化についての研究：全経過 1 ヶ月で死亡した MM1 型 sCJD の 1 剖検例の臨床および病理所見を検討し、頭部 MRI DWI で高信号であった部位は海綿状変化を認めたが、神経線維網の粗鬆化や神経細胞脱落は明らかではなく、シナプス型の PrP 沈着を認めたが、沈着程度は全体的に軽か

った。

④ プリオン病の診療ガイドライン改訂のための研究：ドイツで実施された sCJD におけるドキシサイクリンの治験では、無作為化二重盲検法による治験では有意差を得られなかったが、非盲検法によるドキシサイクリン 100mg/日経口連日投与は、コドン 129MM の患者で生存期間の顕著な延長を認めた (Varges D *et al.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 88:119-125, 2017)。

2) SSPE

① SSPE のサーベイランスと臨床病態：本研究班が 2012 年に行った疫学調査では、一次調査は回収率 60.9% で 81 症例 (性別は未調査) が集積された。2007 年の全国サーベイランス調査以降の新規発症者は 13 名であった。調査時の平均年齢は 25.0 歳 ± 8.7 歳、中央値は 24 歳だった。性別は男性 40 名、女性 41 名で性差を認めなかった。地域別の患者分布では、九州・沖縄、関東、中部、北海道の順であった。有病率は全国平均で 100 万人に対し 0.63 人で、沖縄では平均の 11 倍の高い有病率を認めた。二次調査は回収率 51.5% で 40 症例について解析を行った。平均発病年齢は 10 歳 2 か月 (2 歳から 22 歳) で、罹病期間長期間になっていた。なお、15 歳以降の発病が 5 例含まれていた。一般に多くの例で発症後は 1 年以内に急速な進行を認めていたが、特に 15 歳以降の発病者全員が発症後に急速な進行を認めていた。DPC データについては、2010 年 7 月から 2013 年 3 月の間に少なくとも 1 回は入院をした SSPE 患者は 74 名 (男性 42 名、女性 32 名) であった。年齢は平均年齢が 24.3 歳であった。

麻疹が流行した地域である沖縄において SSPE 発症調査では、1990 年の麻疹流行 (16,500 人) 下で後に SSPE を発症した者が 9 人 (10 万人当たり 54.5 人で、麻疹 1,833 人に SSPE 1 人の発症)、1993 年の麻疹流行 (12,000 人) 下で後に SSPE を発症した者が 1 人 (10 万人当たり 8.33 人で、麻疹 12,000 人に SSPE 1 人の発症) であった。

国立感染症研究所感染症情報センターの報告によれば、日本における麻疹累計報告数は、2014 年が 463 例、2015 年が 35 例、2016 年が 152 例であり、全体としては減少傾向にある。また、

亜急性硬化性全脳炎に対してリバビリン治療を開始した累計数は、当方が把握している範囲内で、2009年から2015年までの期間、毎年1例であったが、2016年はなしであった。SSPEの臨床症状評価にはNDI臨床症状スコア（以下、NDIスコア）を用いるが、1年以上リバビリン治療を実施している症例の中で、NDIスコアが30未満の経過良好な症例が3例あった。性別はいずれも女児で、麻疹罹患年齢は5歳以上、髄液中の麻疹抗体価については、3例中1例は比較的抑さえられていたが、1例はリバビリン治療開始後、抗体価の上昇を認めていた。

② SSPE の診断基準についての研究：SSPE 患者の脳脊髄液/血清抗体（EIA）比は、脳脊髄液/血清抗体比を計算できた延べ 59 検体において、ほぼ全ての検体（57 検体；96.6%）で髄液/血清抗体比 0.05 以上だった（中央値 0.116、四分位範囲 0.074-0.144）。SSPE 3 症例それぞれにおける、脳脊髄液抗体価（EIA）と臨床症状スコアの推移、脳脊髄液/血清抗体価（EIA）と臨床症状スコアの推移の比較では、脳脊髄液抗体価と比較して、髄液/血清抗体比は、病勢が急激に進行する急性期に高値となる傾向がみられた。また、脳脊髄液/血清抗体比は、3 症例とも病勢が進行して症状が固定された慢性期には、急性期と比べて低値で概ね一定の数値（0.1～0.2 程度）を維持していた。1 症例において、脳脊髄液/血清抗体比は、発症早期にみられた臨床症状の軽快・増悪とほぼ一致した挙動を示した。

③ SSPE の重症度についての研究：プロテオミクス解析による SSPE 患者の脳脊髄液蛋白の検討では、SSPE と対照で計 472 のスポットが検出された。このうち SSPE が対照より 3 倍以上高く、視認できる明瞭なスポットは 11 個検出された。11 個のスポットは等電点 10 付近で分子量①約 160kDa、②約 150 kDa、③約 130 kDa、④約 100 kDa、⑤約 90 kDa、⑥約 50 kDa、⑦約 45 kDa、⑧約 10 kDa、等電点 7.6 付近で分子量⑨約 10kDa、等電点 6.8 付近で分子量⑩約 10kDa、等電点 6.5 付近で分子量⑪約 10kDa であった。このうち質量分析により⑩が Dermcidin と推測された。

④ SSPE の診療ガイドライン改訂のための研究：患者由来 iPSC を神経細胞に分化させる研究では、患者ごとに神経幹細胞を樹立した。細胞の

品質評価のため、形態学的観察と神経前駆細胞のマーカーである nestin、神経幹細胞のマーカーである PAX6 および SOX2 の免疫蛍光染色を行った。得られた細胞は、ロゼットを形成し、また上記のマーカーが陽性であった（図 1、図 2）。SSPE 患者由来と健常者由来で、iPSC から神経幹細胞への分化誘導段階において形態やマーカー発現に特に差を認めなかった。

3) PML

① PML のサーベイランスと臨床病態：定量的リアルタイム PCR 検査系による JCV 検査を介した PML サーベイランスによって、近年話題となっている多発性硬化症を基礎疾患としたフィンゴリモド使用後発症 PML の国内発症事例 2 例の情報を得たため、平成 28 年 6 月 14 日に「グレード A 情報」の健康危険情報として厚生労働省健康危険管理調整官に通報した。また、それらの症例の検討を行うために、平成 28 年 6 月 26 日に第 1 回 PML サーベイランス委員会を開催した。いずれも probable PML の診断であり、引き続き経過追跡と検査に関する検討が必要と考えた。関連学会への周知と主治医から PMDA への副作用の報告を確認した。平成 28 年 12 月 10 日に第 2 回 PML サーベイランス委員会を開催した。多発性硬化症に対する薬剤に関連した進行性多巣性白質脳症と診断された症例や疑われる症例が増加してきていることが報告された。25 例の PML 疑い症例の検討を行い、サーベイランスの問題点の検討を行った。また本年度の診断基準の改訂に伴い、平成 29 年 4 月以降の症例だけでなく平成 28 年度に審議された症例についても、新しい診断基準を用いて再度審議をすることとした。新規 PML サーベイランス登録システムにて 93 症例の情報収集が行われ、（年齢：60.1±17.1）、44 件の調査承諾書取得、44 件の調査票取得、40 件の脳 MRI 画像 CD 取得がなされた。新規 PML 症例登録の多く（78%）は国立感染症研究所経由の情報であった。またこの中にフィンゴリモド使用後に発症した PML3 例が含まれていた。一方で新規 PET 検査（11C-4DST と 11C-CB184）を用いて PML 病態の評価をしえた症例が含まれていた。

2016年11月1日の時点において、諸外国では16万例のフィンゴリモド治療患者に対して9例の

PML発病者が確認された。一方で本邦では、5,175例の治療患者に対して3例のPML発病者が確認された。諸外国のPML発病率は0.000056 (9/16万) であり、本邦でも諸外国と同様の頻度でPMLを発病すると仮定した「PML期待発病数」は、5,175例に諸外国のPML発病率を乗じた値の0.29例となった。ポアソン分布に準じた本邦のPML発病率は、0人(発病率=0.74)、1人(発病率=0.22)、2人(発病率=0.03)、3人(発病率<0.01) であり、本邦で3人以上PMLが発病する確率は1%にも満たなかった ($p<0.01$)。このことから、現段階では本邦でのフィンゴリモドに起因するPMLの発病頻度(3例)は諸外国と比較して統計学的に有意に高いことが示された。なお、諸外国でのフィンゴリモド治療者数を15万人と少なめに見積もった場合でも同様に統計学的有意差が認められた。

定量的リアルタイム PCR 検査系による JCV 検査を介した PML サーベイランスにおいて、2016年1月から11月までの150件の検査実績および患者データを集計し、国内におけるPMLの動向を解析した。同期間において当検査を実施した被検者61名中32名がCSF-JCV陽性を呈した。同検査における陽性者のうち、9名がHIV感染症、7名が自己免疫疾患、4名が腎疾患、3名が血液疾患、9名がその他の疾患もしくは複数の基礎疾患を有した。また、フィンゴリモドを長期服用していた多発性硬化症患者2名のCSFがJCV陽性反応を呈し、薬剤関連PMLの可能性を考慮して本研究班に報告した。超高感度PCR検査系(検出下限値10~50コピー/mL)を確立し、その検査法を導入したことにより、CSF中の微量JCVをより高感度に検出することが可能になった。

病理組織検査によってPMLと診断された症例を集積、解析した。平成28年は16例の検索依頼があり、9例でPMLと確定診断された。平成28年の9例のPML確定時の年齢は平均60.3歳で、基礎疾患として自己免疫性疾患3例、後天性免疫不全症候群と血液系悪性腫瘍がそれぞれ2例に認められた。なお、脳の組織学的検索にてPMLと診断確定された症例の中には、脳組織採取前の脳脊髄液からの検索において、JCVゲノムが検出限界以下であったものも含まれていた。

② PMLの診療ガイドライン改訂のための研究：
PMLが疑われ脳生検が行われた4症例の検討では、HE染色では小型の脱髄斑が少数、散在性に確認できる症例もあったが、病変が不明瞭な症例もあった。リンパ球、組織球、反応性のastrogliaなどが種々の割合で出現していた。典型的なJCV封入体を有する細胞は乏しかった。抗JCV抗体を用いた免疫組織化学で、JCV陽性が疑われる症例もあったが、陽性細胞数が乏しく、確定が困難であった。ウイルス量が少なく、免疫組織化学では検出感度以下の症例もふくまれた。JCV DNAをin situ hybridizationで検出すると、何れの症例でも5個以上の陽性細胞を得ることができた。脳組織からDNAを抽出し、PCRでJCV遺伝子を検索した結果、JCV陽性であった。ウイルス量は1細胞あたり、100 copy前後と極めて少量であった。

PML診療に関する情報収集を実施した。多発性硬化症(MS)症例におけるナタリズマブ関連PMLでは抗JCV抗体指数を組み込んだリスク層別化解析が使用されるようになった。また、無症候性のナタリズマブ関連頭部MRIの特徴やリスク管理などナタリズマブ関連PMLの早期発見につながる知見の蓄積がなされてきている。治療においては塩酸メフロキンの評価は特に非HIV関連PMLにおいて検討が必要であり、PMLサーベイランス委員会で症例が集積されている。

4) 診療ガイドラインの整備等

診療ガイドラインを改訂・出版するために、3対象疾患それぞれの分科会で、2014年度に作成したロードマップに従って、ガイドライン作成が順調に進捗した。3疾患のガイドライン原案が執筆され、回覧され、コメントが収集された。それに基づき2017年3月に3疾患の診療ガイドラインを発行した。

D. 考察

1) プリオン病

① プリオン病のサーベイランスと臨床病態：
サーベイランス事業は我が国で発症するプリオン病の悉皆調査を理想とするが、調査書の返書率が悪いことが近年問題となっている。さらに剖検率も低く、その原因の一つに患者が転院

を繰り返し、追跡が困難となっている現状がある。一方、JACOP の参加施設数と参加研究者数は増加しつつあるが、登録症例数が少ない。また、貴重な登録症例もサーベイランス委員会の診断を経てからの登録では、すでに無言無動状態になってしまっている可能性があり、登録のスピードアップにつながる方策を立てる必要がある。サーベイランスと自然歴調査の連携によって 2 つの研究が同時に質・量ともに改善することが期待出来る。

プリオン病の二次感染予防については、手術等により医原性の二次感染のリスクのある事例を抽出し検討している。幸いなことに、これまでのところ二次感染例はないが、平成28年にも新規インシデント事例が生じており今後も監視を継続する。また、プリオン病対応の滅菌法の確立と普及に努めていく必要がある。近年、多くの神経変性疾患の原因蛋白が、プリオンとしての性質を有していて、動物の脳へ伝達可能である事が判明してきている。そのため、今回、アルツハイマー病やパーキンソン病の患者が、脳深部刺激療法や脳腫瘍の手術を受ける事で、手術器具の汚染とそれを介した感染を起こす可能性があるかという事に関して、多方面から、文献などの情報収集を行い、検討を行った。その結果、現時点では、病気自体が、感染・発症する、明らかなデータはない事が判明した。今後も、この点に関しては、最新の文献などに注意して、適宜、検討を行っていく予定である。

孤発性 CJD または分類不能の CJD と診断されている症例の中には、CJD-MMiK と似た臨床・病理所見の特徴を有する症例があり、医療行為等によって感染した獲得性プリオン病が存在する可能性がある。129MM 患者における頭部 MRI DWI での視床高信号は CJD-MMiK の臨床診断マーカーとなるかもしれない。

サーベイランスに登録された GSS の約 7 割が九州在住あるいは出身であることが明らかになった。今後、九州地域における GSS についての診療連携を推進することにより、効率の高い早期診断が可能にする。また、GSS は比較的緩徐進行性であることから、疾患修飾治療開発における治験対象群として適切である可能性があり、患者基礎データの蓄積を進める。

② プリオン病の診断基準についての研究：画

像診断については、プリオン病の DWI 早期病変の経時的变化を高精度に定量評価可能な手法を確立することができた。独自の脳マスク処理と信号正規化処理の組み合わせによって、単回撮像の DWI におけるプリオン病早期病変の自動検出が可能となった。DWI は、他の撮像法にくらべ基本画質が不良であり、アーティファクトも大きいため、通常的手法では異常信号域の自動抽出は困難である。今回、独自の信号正規化法と脳領域マスクング法を組み合わせることで、安定かつ正確な自動解析を達成することができた。

Endpoint dilution RT-QUIC 法による、プリオン蛋白 (PrP) の 50% Seeding Dose (SD₅₀) の定量により、sCJD 患者の臓器 (脳・脾臓・肝臓・腎臓・肺・副腎) の非神経系組織においても 10⁴-10⁷/g tissue のシード活性が存在することを明らかにした。SD₅₀ は動物試験による LD₅₀ に相関し、かつ検出能は 100 倍ほど高いと考えられる。これまで sCJD の末梢臓器における感染性は検出限界以下とされてきたが、sCJD 患者の臓器には微量ではあるが、感染性プリオンが存在する可能性が示唆された。

CSF マーカーとして脳組織に特異的に発現する B-FABP について検討した。B-FABP の高感度検出系の構築にまでは至らなかったが、HUM2-7 はこれまでにない高特異性の高い抗体であり、今後、本抗体を活用した検出系の改善や脳組織における B-FABP の局在解析を行なうことで、プリオン病と B-FABP の関連が明らかになるものと考えられる。

プリオン病の診断精度向上のための剖検体制確立をめざして、美原記念病院ブレインバンクにプリオン病リソースを構築しプリオン病剖検例を蓄積した。プリオン病の剖検数が依然として少ないことは、プリオン病の対策を考える上では解決されなければならない。本年度は 4 例の剖検で、平均的には一定数の剖検を施行できている。プリオン病においても、高齢者の症例が少なくない。本邦における高齢者や認知症患者の増加があること、特に、V180I の遺伝性プリオン病を 4 例の高齢者で確認できたことは、高齢者の認知症診断においても、プリオン病の可能性を念頭におく重要性を示すものである。

③ プリオン病の重症度及び治療法最適化についての研究: 全経過 1 年の MM1 型 sCJD 症例の病理所見から PrP 沈着が海綿状変化の出現に先行していること、海綿状変化の出現はグリオーシスの出現に先行していることが示唆された。海綿状変化を認めるもののグリオーシスを認めなかった部位(島葉など)でも DWI 高信号はみられ、DWI 高信号はグリオーシスや神経線維網の粗鬆化ではなく、海綿状変化を反映していることが示唆された。大脳新皮質では軽度の肥腫性アストロサイトの増生を認めるものの神経線維網の粗鬆化や神経細胞脱落はなく、ミオクローヌスの出現は肥腫性アストロサイトの増生を反映していることが推定された。

④ プリオン病の診療ガイドライン改訂のための研究: ドキシサイクリン(100 mg/日、経口投与、連日)については、以前に実施された大規模治験で有意な生命予後改善効果を見いだせなかったとの報告がある (Haik S, et al. Lancet Neurol 2014)。それは、イタリアとフランスの 121 人の CJD 患者で実施されたプラセボ対照・無作為化二重盲検法の結果であった。この治験ではそれぞれの国で治験に参加させる基準が一部異なっていたが、すべての患者での intention-to-treat 解析、それぞれの国別の患者での intention-to-treat 解析、プロトコル通り終了した患者での per-protocol 解析、いずれの解析においても患者の生存期間においてドキシサイクリン投与群と偽薬投与群で、有意な差を認めなかった。一方、今回のドイツのグループの報告 (Varges D, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017) では非盲検法で効果が見られたとしている。同様な非盲検法での効果はイタリアの Tagliavini らも学会等では報告しているが、彼らはプラセボ効果や抗生剤効果(合併症を抑えることで生命予後を改善している可能性)も否定できないとコメントしている。今回のドイツの報告についても、同様な可能性を考察する必要がある。また、今回初めてドキシサイクリン投与が PrP 遺伝子コドン 129MM タイプの孤発性 CJD 患者で生命予後を改善する可能性があることが指摘されたが、PrP 遺伝子コドン 129MM の患者には急速に進行する M1 プリオンによる病型と緩徐に進行する M2 プリオンによる病型が含まれていることから、より確かな科学的エビ

デンスを築くためにはこれらの病型を分けた場合のドキシサイクリン投与結果がどうであったかの情報が必要である。したがって、ドキシサイクリンは PrP 遺伝子コドン 129MM の孤発性 CJD 患者で生命予後を改善する可能性は残されているが、エビデンスが十分とは言えず、今後さらにエビデンスの蓄積が必要である。

2) SSPE

① SSPE のサーベイランスと臨床病態: 過去にわが国で実施された SSPE 患者の疫学調査と調査依頼の方法などが異なるために単純な比較はできないが、今回把握できた患者総数は 81 名であり、総数としてはやや漸減傾向にあることが示唆された。新規発症例は 2007 年の前回調査以降も認められており、今後は現在行われている麻疹対策により SSPE 発病数の減少が認められるかどうかを明らかにすることが疫学的には重要である。以前は男児に多いことが指摘されていたが、今回の調査でも特に性差は認めなかった。

沖縄における麻疹患者数の推計を行うに当たり、医療機関の外来患者数を利用し、比推定としてその精度を高めた。その上で得られた情報からは麻疹罹患患者からの SSPE 患者発症割合はこれまでの国内報告(10 万人当たり約 1 人)より多い結果となった。しかも、流行年ごとに検討した場合、1990 年の麻疹流行下では麻疹 1,833 人に 1 人が SSPE を発症していたとの結果となり(10 万人当たり 54.5 人)、この数値は国内のこれまでの常識とされる情報と大きく異なる。沖縄における 1990 年の次の流行(1993 年)では麻疹 12,000 人に SSPE は 1 人の発症となっており、一連の情報が正しいのであれば、流行ごとに SSPE 発生頻度が異なる要因が興味深い。ただし、これらの情報には、大きな制約が複数存在する。麻疹患者数推計精度については、麻疹患者報告は当時、あくまで臨床診断であったこと、麻疹患者数報告が保健所ごと、幾つかの年次では推定の近似が良くない(信頼下限が定点報告数より低く推定されている部分がある)という点が重要である。次に SSPE 患者情報把握については、特定疾患治療研究事業個人票入力データ、小児慢性特定疾患治療研究事業登録データについては登録状況が不十分

であり、今後の情報の精査（再調査を含む）が重要であろう。

SSPE に対するリバビリン治療に関する全国アンケート調査を実施し 25 例のデータを解析した。リバビリン治療開始前の倫理委員会の審査期間が長期化していることは、この治療を実施する上での課題である。予め治療準備ができていた医療機関を作っておくことを検討する必要があるかもしれない。髄液中麻疹抗体価が一旦上昇しても、治療を継続すると NDI スコアが低い所で維持できる症例もあった。亜急性硬化性全脳炎は退行を来す疾患であり、患者家族の疾患の受入れは大変なことであるが、長期間にわたる治療を必要とし、患者のきょうだいへの影響も見逃せない状況となっている。早期からの患者の家族やきょうだいへの支援も重要な課題であると考えられた。病期が進むと、微妙な症状の変化が NDI スコアに反映されにくくなり、また、髄液中麻疹抗体価は逆に低下するため、病状の評価が難しくなる。Jabbour 分類Ⅳ期の患者でも、回数を減らしてリバビリン治療を継続している症例もあり、中止してしまうと全身の緊張が増悪するため、何らかの効果を認めているということであった。

② SSPE の診断基準についての研究：麻疹ウイルス抗体価脳脊髄液/血清比の検討では、SSPE 確定診断症例での検討で、ほぼ全ての検体で脳脊髄液/血清比 0.05 以上を満たしており、HSV 脳炎における脳脊髄液/血清抗体比 ≥ 0.05 という基準は SSPE においても有用であると思われた。また、脳脊髄液/血清抗体比は、髄液抗体価と比較して、病勢とより一致した挙動を示しており、病勢把握・治療効果の指標として有用である可能性が示唆された。

③ SSPE の重症度についての研究：SSPE 患者における髄液プロテオーム解析では、SSPE 患者の脳脊髄液では疾患対照に比して dermcidin の有意な上昇が認められたが、dermcidin は anti-microbial peptide および diffusible survival evasion peptide としての機能が報告されているため、SSPE の病態への関与が示唆された。今後検体数を増やし、検討していく。

④ SSPE の診療ガイドライン改訂のための研究：SSPE 患者の疾患感受性の解析に関して、中枢神経では、末梢血球と異なる intrinsic な自然免

疫応答が起こっている可能性があり、患者由来 iPSC を神経細胞に分化させた検討が必要と思われる。今後は、最終段階として、今回樹立した神経幹細胞を神経系細胞に分化させる予定である。さらに、この iPSC 由来の神経系細胞に麻疹ウイルスを感染させ、麻疹ウイルスへの感受性を健常対照由来のものと比較する予定である。

3) PML

① PML のサーベイランスと臨床病態：新規サーベイランスシステムでは、従来のシステムでは収集できなかった PML 疑い例や PML を疑ったが主治医に否定された症例の情報収集が可能となり、脳脊髄液 PCR 検査陰性かつ病理組織診断にて definite PML と診断された症例も存在し、より漏れの少ない効率的サーベイランスが可能となった。しかし製薬企業経由の匿名発症情報が重要である薬剤関連 PML の症例情報に関しては、製薬企業からの情報との照合に難渋した。今後調査票の改訂を行いながら登録後の調査票、画像、病理データをチームで共有し、対応を行う案が出され、より効率的サーベイランスを目指すこととした。

フィンゴリモドに起因して PML を発病する確率（発病率）はきわめて低く、かつそれが偶然に発生し、互いに独立した事象であるため、その発病率はポアソン分布に従うと仮定できる。そのため本研究ではポアソン分布に準じた本邦でのフィンゴリモドに起因する PML の発病率を算出した。現段階において確認されている 3 例は諸外国と比較して頻度が有意に高いことが示された。諸外国では、フィンゴリモドに起因する PML の発病にナタリズマブ治療が先行していた症例（ナタリズマブからフィンゴリモドに治療薬を変更した例）の報告が多い。本邦で報告された 3 例に関しては、いまだ詳細な症例報告がなされておらず、発病の経緯は不明である。本邦が諸外国と比較してフィンゴリモド治療に起因する PML の発病頻度が高い理由を特定するためには、今後も本邦で発病する PML 患者の動向を注視していく必要がある。特に、フィンゴリモドによる治療が施行されている多発性硬化症の患者ではきわめて慎重な病状観察がなされるべきであろう。さらに、神経

内科医が PML の発病を早い段階で疑い、迅速に特異的検査を実施できるような仕組みを作ることも重要である。そのためにも、本邦で PML の発病を的確に察知できるサーベイランスシステムの構築が必要である。サーベイランスにより蓄積された PML の患者情報を詳細に分析し、新たなガイドラインの策定に寄与できるような知見の発信が期待される

国立感染症研究所ウイルス第一部における定量的リアルタイムPCR検査系によるJCV検査を介したPMLサーベイランスは、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。今年度の本実験室サーベイランスにおける大きな変更点としては、超高感度PCR検査系の確立およびその導入が挙げられる。本法は高度濃縮精製が可能な核酸抽出カラムおよび独自のプロトコルを用いる検査系であり、ルーチン検査において検出下限値50コピー/mL、最高感度の検査において10コピー/mLのJCV-DNAを検出することができる。これまでに用いてきた同検査の検出下限値は200コピー/mL程度であり、PCRにおいて微量のシグナルが検出されたにも関わらず、陽性判定に至らないケースが散見された。しかし、超高感度PCR検査系を用いることでCSF中の極微量JCVを検出することが可能となった。フィンゴリモド投与中の多発性硬化症患者2名の検査においては、この検査系が用いられた。また、抗レトロウイルス療法が施行された患者の場合にはCSF中のJCV量が減少することが多いが、本検査系を用いた場合には同療法を受けたHIV陽性者においてもCSF中JCVを検出していた。そのため、超高感度PCR検査系はPML疑い患者を対象とした検査法として、従来のPCR検査系に比較してより有用であることが示唆された。特筆すべき点として、本研究期間におけるJCV-DNA陽性者のうち、15名の患者でコマーシャルベースのPCR検査が実施されていたが、約47%の患者においては陰性であり、当研究室の超高感度PCR検査において陽性を呈したことが挙げられる。国内において実施が可能なコマーシャルベースのCSF中JCV検査は、検出下限値が200コピー/mL前後であることが知られており、それらの検査において陰性であったとしてもPMLの可能性を否定せず、超

高感度検査を実施することの重要性が明らかとなった。

国立感染症研究所感染病理部における病理学的に診断確定された PML 症例の解析結果はわが国における PML の疫学的背景を反映するものと考えられた。また組織学的に診断確定された PML 症例の中には、脳組織採取前の CSF 検査において JCV ゲノムが検出感度以下であった症例も認められたが、CSF の採取時期や病変部位との関係、CSF 検査で陰性とされたため脳生検に至った症例が多く含まれること等の要素が関与する可能性が考えられた。

② PML の診療ガイドライン改定のための研究：脳生検による PML の病理診断では、典型的な JC ウイルス封入体を有するグリア細胞が認められない場合でも、PML の初期病変である場合があることを指摘した。免疫組織化学で、典型的な JC ウイルス封入体を有するグリア細胞が認められない場合でも、PML の初期病変である場合がある。In situ hybridization では、免疫組織化学と比較して感度よくウイルス感染細胞を検出できた。

ナタリズマブ関連 PML はその特徴・治療指針、発症予見のデータなど対応がすすみ、抗 JCV 抗体指数による新しいリスク層別化解析の使用、リスク管理や早期発見につながる所見の蓄積がなされてきている。特に平成 28 年度は本邦においてもナタリズマブ関連 PML が発生した。また、薬剤関連 PML としてフィンゴリモド関連 PML も本邦で複数例の発生をみた。今後も PML の最新情報を収集していくことは重要と考えられる。新規治療薬に関して、メフロキンの評価は非 HIV 関連 PML への効果など検討課題がある。非 HIV 関連 PML は本邦に多く、また、原疾患次第では予後不良のことも多い。PML サーベイランス委員会で症例が集積されてきており、非 HIV 関連 PML に関するメフロキンの効果に関するデータの集積が望まれる。これらの知見は「診療ガイドラインの改訂」に有用である。

4) 診療ガイドラインの整備等

2014 年度に作成したロードマップに従って、3 対象疾患それぞれの分科会で、ガイドライン作成が順調に進捗した。暫定版に対するパブリ

ックコメント(関連学会からのコメントを含む)を得て最終改訂を行い、完成版を 2017 年 3 月に発刊した。

E. 結論

1) プリオン病：

① 疫学と臨床病態：プリオン病サーベイランス調査と自然歴調査の連携により、サーベイランス事業の質が改善され、自然歴調査の登録症例数が増加することが予想される。これまでのところ、二次感染予防リスクのある 17 事例をフォローアップしているが、プリオン病の二次感染事例はない。孤発性 CJD または分類不能の CJD と診断されている症例の中には、CJD-MMiK と似た臨床・病理所見の特徴を有する症例がある。129MM 患者における頭部 MRI DWI での視床高信号は CJD-MMiK の臨床診断マーカーとなるかもしれない。九州地区における GSS 多発の解明が進んだ。

② 診断基準：プリオン病の DWI 早期病変を自動検出する画像解析法を確立することで、病変の分布と広がり高精度に定量評価することが可能となった。これまで孤発性 CJD の場合、感染性プリオンは中枢系に限局すると考えられてきたが、シード活性は末梢臓器にも存在し、高いものでは中枢の 1000 分の 1 になることから、低いながらも感染源になりうると考えられる。プリオン病診断マーカーとして CSF 中の B-FABP の検討が進んだ。プリオン病の診断精度向上のための剖検体制が研究分担者関連施設において確立された。

③ 重症度分類及び治療法最適化：PrP 沈着は海綿状変化の出現に先行し、海綿状変化の出現はグリオシスの出現に先行していることが示唆された。また、DWI 高信号は海綿状変化を、ミオクローヌスの出現は肥性アストロサイトの出現を反映していることが示唆された。

④ 診療ガイドライン改定：ドキシサイクリンは PrP 遺伝子コドン 129MM の孤発性 CJD 患者で生命予後を改善する可能性は残されているが、エビデンスが不十分で、今後の検討が必要である。

2) SSPE：

① 疫学と臨床病態：2012 年の全国調査では 81

名であった。以前の調査結果と比較して、患者数は漸減傾向にあり、初めて 100 名以下になっていると推測された。沖縄において詳細な分析が可能と考えられた 1990 年、1993 年の流行時の SSPE の発症割合は 10 万人あたり 8.33 - 54.5 人 (1,833 - 12,000 人に 1 人) と推定された。拠点となる医療機関でリバビリン治療の倫理審査を済ませておき、すぐに治療開始できる体制を整え、地域医療機関での倫理審査通過を待つ転院するような形が、早期治療につながるのではないかと考えられた。

② 診断基準：髄液/血清抗体比は SSPE 診断のための基準や、病勢把握・治療効果の指標として有用である可能性がある。

③ 重症度分類：SSPE 患者の髄液において疾患対照に比し dermcidin が有意に高値であった。dermcidin が SSPE の病態に関与している可能性が示唆された。

④ 診療ガイドライン改定：SSPE 患者 3 名の末梢血単核球を出発点として、患者由来 iPSC を経て神経幹細胞を樹立した。

3) PML：

① 疫学と臨床病態：PML サーベイランス委員会による症例登録システムを確立し、より有効な症例情報収集が可能となった。本邦では諸外国と比較してフィンゴリモド治療に起因する PML 発病頻度が有意に高いことが示された。国立感染症研究所における CSF 中の JCV の PCR 検査および脳組織標本の病理や遺伝子検査によって国内の PML 診療を支援し、実験室サーベイランスを継続した。

② 診療ガイドライン改定：PML 初期病変においては、ウイルス量が少なく、免疫組織化学で検出感度以下の場合がある。ナタリズマブ関連 PML を代表とする薬剤関連 PML の新規発生が近年報告されており、PML の最新情報を今後も収集することは重要である。

4) 診療ガイドラインの整備等

3 対象疾患それぞれの分科会において診療ガイドラインを 2017 年 3 月に改訂・出版した。

F. 健康危険情報

平成 28 年 6 月 14 日に、多発性硬化症に対し

てフィンゴリモド内服中の 2 症例が進行性多巣性白質脳症と診断されたことを「グレード A 情報」の健康危険情報として厚生労働省健康聞き管理調整官に通報した。

G. 研究発表

(主要論文のみを下に示す。発表の詳細は分担研究報告を参照のこと)

- 1) Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H, Yamada M. Significant association of cadaveric dura mater grafting with subpial A β deposition and meningeal amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol* 132:313-315, 2016.
- 2) Schmitz M, Cramm M, Llorens F, Müller-Cramm D, Collins S, Atarashi R, Satoh K, Orrù CD, Groveman BR, Zafar S, Schulz-Schaeffer WJ, Caughey B, Zerr I. The real-time quaking-induced conversion assay for detection of human prion disease and study of other protein misfolding diseases. *Nat Protoc* 11:2233-2242, 2016.
- 3) McGuire LI, Poggiolini A, Poggiolini I, Suardi S, Grznarova K, Shi S, de Vil B, Sarros S, Satoh K, Cheng K, Cramm M, Fairfoul G, Schmitz M, Zerr I, Cras P, Equestre M, Tagliavini F, Atarashi R, Knox D, Collins S, Haik S, Parchi P, Pocchiari M, Green A. Cerebrospinal fluid real-time quaking-induced conversion is a robust and reliable test for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: An international study. *Ann Neurol* 80:160-165, 2016.
- 4) Teruya K, Oguma A, Nishizawa K, Kawata M, Sakasegawa Y, Kamitakahara H, Doh-ura K. A single subcutaneous injection of cellulose ethers administered long before infection confers sustained protection against prion diseases in rodents. *PLoS Pathogens*, 12:e1006045, 2016.
- 5) Cramm M, Schmitz M, Karch A, Mitrova E, Kuhn F, Schroeder B, Raeber A, Varges D, Kim YS, Satoh K, Collins S, Zerr I. Stability and reproducibility underscore utility of RT-QuIC for diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Mol Neurobiol* 53:1896-1904, 2016.
- 6) Schmitz M, Ebert E, Stoeck K, Karch A, Collins S, Calero M, Sklaviadis T, Laplanche JL, Golanska E, Baldeiras I, Satoh K, Sanchez-Valle R, Ladogana A, Skinningsrud A, Hammarin AL, Mitrova E, Llorens F, Kim YS, Green A, Zerr I. Validation of 14-3-3 protein as a marker in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease diagnostic. *Mol Neurobiol* 53:2189-2199, 2016.
- 7) Kobayashi A, Matsuura Y, Iwaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Takahashi H, Murayama S, Takao M, Kato S, Yamada M, Mohri S, Kitamoto T. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease MM1+2C and MM1 are identical in transmission properties. *Brain Pathol* 26:95-101, 2016.
- 8) Mori T, Atarashi R, Furukawa K, Takatsuki H, Satoh K, Sano K, Nakagaki T, Ishibashi D, Ichimiya K, Hamada M, Nakayama T, Nishida N. A direct assessment of human prion adhered to steel wire using real-time quaking-induced conversion. *Sci Rep* 26:24993, 2016.
- 9) Teruya K, Doh-ura K. Insights from therapeutic studies for PrP prion disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*, in press.
- 10) Hamanaka T, Nishizawa K, Sakasegawa Y, Oguma A, Teruya K, Kurahashi H, Hara H, Sakaguchi S, Doh-ura K. Melanin or melanin-like substance interacts with the N-terminal portion of prion protein and inhibits abnormal prion protein formation in prion-infected cells. *J Virol*, in press.
- 11) Takahashi K, Sekizuka T, Fukumoto H, Nakamichi K, Suzuki T, Sato Y, Hasegawa H, Kuroda M, Katano H. Deep-sequence identification and role in virus replication of a JC virus quasispecies in patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Virol*. 91:e01335-1416, 2016.
- 12) Nakano Y, Akamatsu N, Mori T, Sano K, Satoh K, Nagayasu T, Miyoshi Y, Sugio T, Sakai H, Sakae E, Ichimiya K, Hamada M, Nakayama T, Fujita Y, Yanagihara K, Nishida N. Sequential washing with electrolyzed alkaline and acidic water effectively removes pathogens from metal surfaces. *PLoS One* 11:e0156058, 2016.
- 13) Kawasaki M, Fuchigami T, Kobashi N,

Nakagaki T, Sano K, Atarashi R, Yoshida S, Haratake M, Nishida N, Nakayama M. Development of radioiodinated acridine derivatives for in vivo imaging of prion deposits in the brain. *Bioorg Med Chem* 25:1085-1093, 2017.

14) Mizusawa H, Kuwata K, Simpson D, Sodeno N, Deslys JP, Doh-ura K, Solvyns S, Takahara K. PRION 2016 Tokyo Declaration. *Prion* 10:267-268, 2016.

15) Hayashi Y, Iwasaki Y, Takekoshi A, Yoshikura N, Asano T, Mimuro M, Kimura A, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Inuzuka T. An autopsy-verified case of FTLN-TDP type A with upper motor neuron-predominant motor neuron disease mimicking MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion* 10:492-501, 2016.

16) Hayashi Y, Yoshikura N, Takekoshi A, Yamada M, Asano T, Kimura A, Satoh K, Kitamoto T, Inuzuka T. Preserved regional cerebral blood flow in the occipital cortices, brainstem, and cerebellum of patients with V180I-129M genetic Creutzfeldt-Jakob disease in serial SPECT studies. *J Neurol Sci* 370:145-151, 2016.

17) Takao M, Kimura H, Mihara B. How can we increase the number of autopsies for prion diseases? A model system in Japan. *J Neurol Sci* 373:58-59, 2017.

18) Yokokawa K, Hisahara S, Matsuura Y, Ikeda K, Tsuda E, Saitoh M, Nakamichi K, Saijo M, Kamihara Y, Sato T, Kawamata J, Shimohama S. Progressive multifocal leukoencephalopathy after autologous peripheral blood stem cell transplantation in a patient with multiple myeloma treated with combination therapy. *J Neurol Sci* 368:304-306, 2016.

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