

硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床症候および画像所見の検討

研究代表者：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：坂井健二	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）
研究分担者：濱口 毅	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：篠原もえ子	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：野崎一朗	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：太組一朗	日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科
研究協力者：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：中村好一	自治医科大学地域医療センター公衆衛生学部門
研究協力者：北本哲之	東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野
研究分担者：齊藤延人	東京大学大学院医学系研究科脳神経外科学
研究分担者：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター

研究要旨 硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病(dCJD)の臨床症候および画像所見の検討を行うために以下の2つの研究を行った。

感覚障害で発症した孤発性および硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の検討:変異型 Creutzfeldt-Jakob 病(vCJD)では約60%で発症初期より上肢や下肢に疼痛性の異常感覚を訴える。硬膜移植後 CJD(dCJD)の検討でも6%が感覚障害で初発する。感覚障害で発症したdCJDおよび孤発性CJD(sCJD)の特徴を明らかにすることを目的とし、1999年4月より2014年9月までにCJDサーベイランス委員会によって、ほぼ確実例以上と診断されたsCJD1602例およびdCJD76例を対象として解析を行った。dCJDについてはプラーク型と非プラーク型に分類した。感覚障害を初発症状としたのはsCJD 22例(1%) (sCJD群)、dCJD 4例(4%) (プラーク型2例; 非プラーク型2例) (dCJD群)でありdCJD群で有意に多かった($P<0.05$)。発症年齢の平均はsCJD群 66 ± 11 歳、dCJD群 51 ± 15 歳であり、dCJDで有意に若年発症であった($P=0.038$)。ただし、ほぼ確実例以上のsCJDとdCJD全体での検討でもdCJDの発症は有意に若年であった(69 ± 10 歳 vs 57 ± 16 歳; $P<0.05$)。感覚障害の部位について、dCJD群では頭部や上肢で出現することが多い傾向が見られた($P=0.053$)。dCJDではsCJDと比較して初発症状として感覚障害を認めることが有意に多く、dCJDの感覚障害は頭部や上肢に認められることが多い傾向があった。

硬膜移植後 CJDにおける頭部 MRI 拡散強調画像の検討:dCJD症例の頭部MRI拡散強調画像(DWI)を用いて、移植部位と発症早期に異常信号を呈した部位の関連を検討した。1999年4月より2015年9月までにCJDサーベイランス委員会による検討の結果dCJDと判定された症例を対象とし、発症時のDWIを解析した。dCJDについてはプラーク型と非プラーク型に分類した。2015年9月までに91例がdCJDと判定され、4例についての解析を行った。4例(男性3例、女性1例)の発症時年齢の中央値は40.5歳(33-61)、移植時年齢の中央値は19歳(11-36)、移植から発症までの中央値は23年(18-25)であった。全例が非プラーク型に分類され、プラーク型の症例はなかった。発症からDWI撮影までの中央値は3ヶ月(2-3)であった。DWIでは全例で大脳皮質の高信号が認められ、3例では基底核も高信号を呈していた。移植部位との関連について、全例で移植された側において優位に高信号を呈していた。非プラーク型dCJDにおいて移植部位と発症時のDWI高信号の領域には関連があることが示唆されるが、より多数例での詳細な検討が必要である。

A. 研究目的

感覚障害で発症した孤発性および硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の検討：Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) の典型例では急速進行性の認知機能障害で発症することが多く、そのような症例では CJD の診断は比較的容易である。しかし、非典型的な症候で発症した場合は早期診断が困難な場合がある。感染予防の観点より、孤発性 CJD (sCJD) とは異なる対応が求められる変異型 Creutzfeldt-Jakob 病 (vCJD) では、発症初期より上肢や下肢に疼痛性の異常感覚を訴えることが特徴の一つであり、約 60% の症例で認めると報告されている¹⁾。また、わが国で多発している硬膜移植後 CJD (dCJD) 84 症例の検討では、4 例 (6%) が感覚障害で初発したことが報告されている²⁾。今回の研究では感覚障害で発症した dCJD および孤発性 CJD (sCJD) の特徴を明らかにする。CJD として非典型的な症候で発症した CJD 症例を解析することで、早期プリオン病の臨床診断精度の向上に寄与することが目的である。

硬膜移植後 CJD における頭部 MRI 拡散強調画像の検討：硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病 (dCJD) では移植されたヒト屍体由来硬膜に含まれていた異常プリオン蛋白 (PrP^{Sc}) が中枢神経組織へ感染して伝播し、CJD を発症したと考えられている。これまでの報告では硬膜移植の部位と dCJD の初発症状に関連があることが示されているが²⁾⁻⁴⁾、移植部位近傍の障害による症候では説明できない症状で発症する症例もあり、直接浸潤以外の経路による PrP^{Sc} の伝播機構の存在も考えられている²⁾。今回の研究は dCJD 症例の頭部 MRI 拡散強調画像 (DWI) を用いて、移植部位と異常信号を呈した部位の関連を検討し、PrP^{Sc} の中枢神経系における伝播機構を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

感覚障害で発症した孤発性および硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の検討：1999 年 4 月より 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る検討の結果、ほぼ確実例以上の sCJD および dCJD と判定された症例を対象とし、感覚障害で発症した症例について

解析を行った。

dCJD の病理学的サブタイプについては、非プラーク型(神経病理学的に非プラーク型の症例、および病理所見の詳細が不明または病理学的評価がなく、かつ発症 12 ヶ月以内に脳波で周期性同期性放電(PSD)が認められた症例)とプラーク型(神経病理学的にプラーク型の症例、および病理所見の詳細が不明または病理学的評価がなく、かつ発症から 12 ヶ月以上生存して 12 ヶ月以内の脳波で PSD が認められなかった症例)に分類した⁵⁾。

硬膜移植後 CJD における頭部 MRI 拡散強調画像の検討：1999 年 4 月より 2015 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る検討の結果 dCJD と判定された症例を対象とし、発症時の DWI について解析を行った。dCJD についてはこれまでの報告に基づき、プラーク型と非プラーク型に分類した⁵⁾。

(倫理面への配慮)

本研究では、「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班」・CJD サーベイランス委員会において登録された情報を使用した。同委員会において収集された診療情報については、生年月日、イニシャル、性別を残して匿名化されている。診療情報の研究利用については、研究対象者またはその代諾者より文書による同意を取得済みである。また、CJD サーベイランスについては金沢大学および東京医科歯科大学の倫理委員会にて承認済みである。

C. 研究結果

感覚障害で発症した孤発性および硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の検討：2014 年 9 月までにプリオン病と診断された症例は 2412 例であり、ほぼ確実例以上の sCJD と dCJD はそれぞれ 1602 例 (66%)、76 例 (3%) であった。

感覚障害を初発症状としたのは sCJD 22 例 (1%) (sCJD 群)、dCJD 4 例 (5%) (プラーク型 2 例; 非プラーク型 2 例) (dCJD 群) であり dCJD 群で有意に多かった ($P < 0.05$)。発症年齢の平均は sCJD 群 66 ± 11 歳、dCJD 群 51 ± 15 歳であり、dCJD で有意に若年発症であった ($P = 0.038$)。

ただし、ほぼ確実例以上の sCJD と dCJD 全体での検討でも dCJD の発症は有意に若年で(69 ± 10 歳 vs 57 ± 16 歳; P<0.05)、感覚障害以外で初発した sCJD と dCJD でも発症年齢は dCJD で有意に若年であった。また、感覚障害で発症した dCJD とそれ以外で発症した dCJD で発症年齢に有意な差はなかった(図 1)。

感覚障害の内容としては、異常感覚/しびれ感や感覚性失調が認められた。感覚障害を認めた部位について、頭部、上肢、下肢および2領域以上で分類したところ、sCJD群では頭部0例、上肢10例、下肢5例、2領域以上が4例で、3例は不明であった。dCJD群では頭部2例、上肢2例であり、両群間で感覚障害の出現部位に差がある傾向が認められた(P = 0.053)。なお、経過中に認められた臨床症候の解析では、両群間において、ミオクローヌス、認知機能障害、錐体路徴候、錐体外路徴候、小脳症状、視覚症状や精神症状に有意差はなく、PSDの出現率や頭部MRIで高信号が認められた割合も有意差はなかった。

硬膜移植後 CJD における頭部 MRI 拡散強調画像の検討：2015 年 9 月までに dCJD と判定された症例は 91 例であった。7 例について頭部 MRI 画像を収集できたが、1 例では DWI が撮影されていなかった。2 例では移植部位の情報が得られておらず、4 例についてのみ解析を行った(表 1)。

4 例(男性 3 例、女性 1 例)の発症時年齢の中央値は 40.5 歳(33-61)、移植時年齢の中央値は 19 歳(11-36)、移植から発症までの中央値は 23 年(18-25)であった。全例が非プラーク型に分類され、プラーク型の症例はなかった。発症から DWI 撮影までの中央値は 3 ヶ月(2-3)であり、2 例では 1 ヶ月後に DWI 撮影が再度行われていた。

DWI では全例で大脳皮質の高信号が認められ、3 例では基底核も高信号を呈していた。各症例における移植部位と DWI 高信号を認めた部位を示す(表 2)。症例 1、2、4 では移植側である右側で、症例 3 は後頭部で DWI 高信号が目立った。症例 2 と 3 では 1 ヶ月後に DWI の再検が行われており、高信号は大脳皮質全体に拡大していた。

D. 考察

感覚障害で発症した孤発性および硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の検討：感覚障害は末梢の感覚神経や後根神経節、中枢の脊髄視床路から視床及び大脳皮質までの感覚系の障害により生じる。sCJD では大脳皮質、皮質下神経核、小脳分子層に海綿状変化を認めるが、初期に脳幹や脊髄には海綿状変化をみることは少ない⁶⁾。従って、視床や大脳皮質の病変による感覚障害の可能性が第一に考えられる。また、プリオン病における末梢神経組織の障害について、sCJD や dCJD で検討が行われている。sCJD では後根神経節や末梢神経、三叉神経節や筋に異常プリオン蛋白の蓄積を認めたことが報告され⁷⁾、dCJD でも末梢神経に異常プリオン蛋白が証明されている⁸⁾。

今回の検討では dCJD で顔面や上肢の感覚障害が多い傾向があったが、dCJD で三叉神経節の異常プリオン蛋白蓄積検討した報告はない。

dCJD では硬膜移植部位と神経症状の出現に関連があることが報告され²⁾、移植硬膜より異常プリオン蛋白が直接中枢神経系に伝播して dCJD を発症すると推定されている。今後、頭部 MRI 画像などを用いて移植部位と異常プリオン蛋白の中枢神経系内での伝播過程の関連を検討する必要がある。

硬膜移植後 CJD における頭部 MRI 拡散強調画像の検討：プリオン病における DWI 高信号の起源について、vacuole の密度が違いこと、vacuole の形態、グリオシスの程度、PrP^{Sc} の沈着量が多いこととの関連が報告されており⁹⁾、プリオン病における中枢神経病変と関連していると考えられている。プリオン病では PrP^{Sc} が細胞から細胞へ伝播することが考えられており、経時的に頭部 MRI の評価が行われた dCJD 症例において、硬膜移植部位より DWI の異常信号が拡大した症例が報告されている⁴⁾。したがって、dCJD 症例における DWI 画像の検討により PrP^{Sc} の中枢神経系内における伝播過程を明らかにできる可能性がある。

今回検討できた症例では移植を受けた側で優位に DWI 高信号を呈しており、移植された硬膜から PrP^{Sc} が移植直下の脳実質に感染し、中枢神経系内を伝播したと考えられた。しかしながら、移植部位とは離れた領域にも高信号は

みられており、移植部位との線維連絡と関連している可能性や脳脊髄液を介した感染の可能性が考えられた。

また、今回の検討では全例が非プラーク型の症例であり、PrP^{Sc}の株が異なると考えられているプラーク型の症例での検討が必要である。

E. 結論

感覚障害で発症した孤発性および硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の検討：dCJD では sCJD と比較して初発症状として感覚障害を認めることが有意に多い。感覚障害で発症した症例について、dCJD では sCJD よりも有意に若年である。dCJD の感覚障害は頭部や上肢に認められることが多い傾向がある。

硬膜移植後 CJD における頭部 MRI 拡散強調画像の検討：非プラーク型 dCJD において硬膜移植部位と発症時の DWI 高信号の領域には関連があることが示唆されるが、より多数例での詳細な検討が必要である。

[参考文献]

- 1) Spencer MD, Knight RS, Will RG. First hundred cases of variant Creutzfeldt-Jakob disease: retrospective case note review of early psychiatric and neurological features. *BMJ* 324:1479-1482, 2002.
- 2) 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. *BMJ Open* 3:e003400, 2013.
- 3) Nishida Y, Yamada M, Hara K, Tsunemi T, Yamawaki M, Shimokawa R, Okeda R, Tsutsumi T, Mizusawa H. Creutzfeldt-Jakob disease after Jannetta's operation with cadaveric dura mater graft: initial manifestations related to the grafted site. *J Neurol* 249:480-483, 2002.
- 4) Sato T, Masuda M, Utsumi Y, Enomoto Y, Yamada M, Mizusawa H, Kitamoto T. Dura mater related Creutzfeldt-Jakob disease in Japan: relationship between sites of grafts and clinical features. In: Kitamoto T ed. *Prions: food and drug safety*, Springer-Verlag, Tokyo, pp31-40, 2005.

5) Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, Nakamura Y, Mizusawa H, Yamada M. Clinical features and diagnosis of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 69:360-367, 2007.

6) Budka H, Head MW, Ironside JW, James W. Ironside JW, Gambetti P, Parchi P, Tagliavini F. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. In: Dickson DW, Weller RO, eds. *Neurodegeneration: the molecular pathology of dementia and movement disorders*, Willey-Blackwell, Oxford, pp322-335, 2011.

7) Glatzel M, Abela E, Maissen M, Aguzzi A. Extraneural pathologic prion protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 349:1812-1820, 2003.

8) Ishida C, Okino S, Kitamoto T, Yamada M. Involvement of the peripheral nervous system in human prion diseases including dural graft associated Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:325-329, 2005.

9) Mittal S, Farmer P, Kalina P, Kingsley PB, Halperin J. Correlation of diffusion-weighted magnetic resonance imaging with neuropathology in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 59:128-134, 2002.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Nakamura K, Sakai K, Samuraki M, Nozaki I, Notoya M, Yamada M. 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.

2) 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.

3) Kobayashi A, Parch P, Yamada M, Brown P, Saveroni D, Matsuura Y, Takeuchi A, Mohri S, Kitamoto T. Transmission properties of atypical

- Creutzfeldt-Jakob disease: a clue to disease etiology? *J Virol* 89:3939-3946, 2015.
- 4) Kobayashi A, Teruya K, Matsuura Y, Shirai T, Nakamura Y, Yamada M, Mizusawa H, Mohri S, Kitamoto T. The influence of *PRNP* polymorphisms on human prion disease susceptibility: an update. *Acta Neuropathol* 130:159-170, 2015.
- 5) 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* 25:8-14, 2015.
- 6) 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+2 and MM1 are identical in transmission properties. *Brain Pathol* 26:95-101, 2016.
- 7) Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Mohri S, Kitamoto T. Neuropathological and biochemical criteria to identify acquired Creutzfeldt-Jakob disease among presumed sporadic cases. *Neuropathology* 36:305-310, 2016.
- 8) Minikel EV, Vallabh SM, Lek M, Estrada K, Samocha KE, Sathirapongsasuti JF, McLean CY, Tung JY, Yu LP, Gambetti P, Blevins J, Zhang S, Cohen Y, Chen W, Yamada M, Hamaguchi T, Sanjo N, Mizusawa H, Nakamura Y, Kitamoto T, Collins SJ, Boyd A, Will RG, Knight R, Ponto C, Zerr I, Kraus TF, Eigenbrod S, Giese A, Calero M, de Pedro-Cuesta J, Haik S, Laplanche JL, Bouaziz-Amar E, Brandel JP, Capellari S, Parchi P, Pologgi A, Ladogana A, O'Donnell-Luria AH, Karczewski KJ, Marshall JL, Boehnke M, Laakso M, Mohlke KL, Kähler A, Chambert K, McCarroll S, Sullivan PF, Hultman CM, Purcell SM, Sklar P, van der Lee SJ, Rozemuller A, Jansen C, Hofman A, Kraaij R, van Rooij JG, Ikram MA, Uitterlinden AG, van Duijn CM; Exome Aggregation Consortium (ExAC), Daly MJ, MacArthur DG. Quantifying prion disease penetrance using large population control cohorts. *Sci Transl Med* 8:322ra9, 2016.
- 9) 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.
- 10) Takeuchi A, Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Morita M, Uno S, Kitamoto T. Distinctive properties of plaque-type dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in cell-protein misfolding cyclic amplification. *Lab Invest* 96:581-587, 2016.
- 11) Watanabe-Nakayama T, Ono K, Itami M, Takahashi R, Teplow DB, Yamada M. High-speed atomic force microscopy reveals structural dynamics of amyloid β_{1-42} aggregates. *Proc Natl Acad Sci USA* 113:5835-5840, 2016.
- 12) 黒岩義之, 太組一朗, 田中章景, 山田正仁, 水澤英洋: プリオン病の脳波検査. *神経内科* 84:236-245, 2016.
- 13) 濱口 毅, 山田正仁: A β とタウ蛋白の感染. *Clinical Neuroscience* 34:988-991, 2016.
- 14) 濱口 毅, 山田正仁: クロイツフェルト・ヤコブ病. *薬局* 67:183-187, 2016.
- 15) 濱口 毅, 山田正仁: プリオン病. *最新医学* 71:689-698, 2016.
- 16) 濱口 毅, 山田正仁: プリオン病診療ガイドラインおよびプリオン病感染予防ガイドライン. *化学療法の領域* 32:771-783, 2016.
- 17) 濱口 毅, 山田正仁: 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の自律神経障害. *神経内科* 84:48-52, 2016.
- 18) 濱口 毅, 山田正仁: 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床病型と診断. *神経内科* 84:219-223, 2016.
- 19) 山田正仁: クロイツフェルト-ヤコブ病. 樋口輝彦, 市川宏伸, 神庭重信, 朝田 隆, 中込和幸 (編) 今日の精神疾患治療指針 第2版, 医学書院, 東京, pp381-382, 2016.
- 20) 山田正仁: 遅発性ウイルス感染症とプリオン病. 田村 晃, 松谷雅生, 清水輝夫, 辻 貞俊, 塩川芳昭, 成田善孝 (編) EBM に基づく脳神経疾患の基本治療指針, 第4版, メジカルビュー社, 東京, pp461-462, 2016.

2. 学会発表

- 1) 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, May 27-30, 2014.
- 2) 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*, Jeju, July 6-7, 2014.
- 3) 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. *Asian Pacific Prion Symposium 2014*, Jeju, July 6-7, 2014.
- 4) Furukawa F, Sanjo N, Higuma M, Kitamoto T, Hizume M, Nakamura Y, Tsukamoto T, Murayama S, Koshi K, Matsukawa T, Tsuji S, Goto J, Yamada M, Mizusawa H, Yokota T. Clinical features in Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with P105L mutation. *PRION 2015*, Fort Collins, May 26-29, 2015.
- 5) Hamaguchi T, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. A comparative study of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease between Japan and other countries. *PRION 2015*, Fort Collins, May 26-29, 2015.
- 6) Minikel EV, Vallabh SM, Lek M, Estrada KO, Samocha E, Sathirapongsasuti JF, McLean CY, Tung JY, Yu LPC, Gambetti P, Blevins J, Zhang S, Cohen Y, Chen W, Yamada M, Hamaguchi T, Sanjo N, Mizusawa H, Nakamura Y, Kitamoto T, Collins SJ, Boyd A, Will RG, Knight R, Ponto C, Zerr I, Kraus TFJ, Eigenbrod S, Giese A, Calero M, de Pedro-Cuesta J, Haik S, Laplanche JL, Bouaziz-Amar E, Brandel JP, Capellari S, Parchi P, O'Donnell-Luria AH, Karczewski KJ, Marshall JL, Boehnke M, Laakso M, Mohlke KL, Kähler A, Chambert K, McCarroll S, Sullivan PF, Hultman CM, Purcell SM, Sklar P, van der Lee SJ, Rozemuller A, Jansen C, Hofman A, Kraaij R, van Rooij JGJ, Iklam MA, Uitterlinden AG, van Duijn CM, Exome Aggregation Consortium(ExAC), Daly MJ, MacArthur DG. Assessing the pathogenicity of rare *PRNP* variants by comparing case and control allele frequency. *PRION 2015*, Fort Collins, May 26-29, 2015.
- 7) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Amyloid β 42 deposition in the brain of the GSS with the P105L mutation. *Asian Pacific Prion Symposium 2015*, Kanazawa, September 4-5, 2015.
- 8) 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 diagnosis of MM2-cortical type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Asian Pacific Prion Symposium 2015*, Kanazawa, September 4-5, 2015.
- 9) Kobayashi A, Yamada M, Matsuura Y, Mohri S, Kitamoto T. Neuropathological and biochemical criteria to identify acquired Creutzfeldt-Jakob disease among presumed sporadic cases. *Asian Pacific Prion Symposium 2015*, Kanazawa, September 4-5, 2015.
- 10) Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. Sensory disturbance in Creutzfeldt-Jakob disease: a comparative study of the sporadic and dura mater graft-associated cases. *Asian Pacific Prion Symposium 2015*, Kanazawa, September 4-5, 2015.
- 11) Takeuchi A, Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Morita M, Uno S, Kitamoto T. Cell-PMCA of acquired Creutzfeldt-Jakob disease. *Asian Pacific Prion Symposium 2015*, Kanazawa, September 4-5, 2015.
- 12) Tsukamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T,

- Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H, Prion Disease Surveillance Committee, Japan. CJD with M232R: Its clinicopathological features. Asian Pacific Prion Symposium 2015, Kanazawa, September 4-5, 2015.
- 13) 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. Proposal of new diagnostic criteria for MM2-cortical type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. European CJD Surveillance Experts Meeting, Budapest, September 18, 2015.
- 14) Murai H, Nakamura Y, Kitamoto T, Tsuboi Y, Sanjo N, Yamada M, Mizusawa H, Kira JI. Clinical and epidemiological survey of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with codon 102 mutation in Japan. XXII World Congress of Neurology, Santiago, October 31-November 5, 2015.
- 15) Sanjo N, Tsukamoto T, Furukawa F, Higuma M, Hizume M, Nakamura Y, Satoh K, Kitamoto T, Yamada M, Yokota T, Mizusawa H. Human prion disease in Japan: A prospective surveillance from 1999. XXII World Congress of Neurology, Santiago, October 31-November 5, 2015.
- 16) Yamada M, Hamaguchi T, Sakai K, Nozaki I, Shinohara M, Sanjo N, Tsukamoto T, Ae R, Nakamura Y, Kitamoto T, Mizusawa H, CJD Surveillance Committee, Japan. Epidemiological and clinical features of human prion diseases in Japan: Prospective 17-year surveillance. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016.
- 17) Yamada M. From prion disease to Alzheimer's disease. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016.
- 18) Ae R, Nakamura Y, Takumi I, Sanjo N, Kitamoto T, Yamada M, Hamaguchi T, Tsukamoto T, Mizusawa H. Epidemiologic features of human prion disease in Japan: A prospective 15-year surveillance study. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016.
- 19) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Differential association of amyloid- β with PrP^{Sc} pathology in each genetic prion disease. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016.
- 20) Hamaguchi T, 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. Cerebral beta-amyloidosis in patients with dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016.
- 21) Ishimura Y, Tsukamoto T, Kuwata K, Yamada M, Doh-ura K, Tsuboi Y, Sato K, Nakamura Y, Sanjo N, Tamura C, Mizusawa H. The Japanese consortium of prion disease (JACOP) for patient's registration and clinical studies of prion diseases in Japan. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016.
- 22) Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Brown P, Saverioni D, Matsuura Y, Takeuchi A, Mohri S, Kitamoto T. Iatrogenic transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016.
- 23) 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 2016, Tokyo, May 10-13, 2016.
- 24) Murai H, Nakamura Y, Kitamoto T, Tsuboi Y, Sanjo N, Yamada M, Mizusawa H, Kira J. Epidemiological survey of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with codon 102 mutation in Japan. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016.
- 25) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Diffusion-weighted images in patients with dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016.
- 26) Shima A, Sakai K, Hamaguchi T, Ikeda Y, Kitamoto T, Yamada M. Neuropathological analysis of hyperintense signals on magnetic resonance imaging in MM1+2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016.
- 27) Takumi I, Saito N, Sanjo N, Takayanagi S,

Tamura C, Tsukamoto T, Kuroiwa Y, Ae R, Nakamura Y, Kitamoto T, Hamaguchi T, Yamada M, Kawada Y, Mizusawa H. CJD incidents in Japan. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016.

28) Tsukamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Kitamoto T, Satoh K, Hamaguchi T, Yamada M, Mizusawa H. Human prion diseases surveillance and registration system in Japan. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016.

29) Yamada M, 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. Possible iatrogenic transmission of cerebral amyloid antipathy and subpial A β deposition via cadaveric dura mater grafting. 5th International CAA Conference, Boston, September 8-10, 2016.

30) 濱口 毅, 山田正仁. 医療行為によって脳 beta アミロイドーシスが伝播する可能性について. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, 5.18-21, 2016.

31) 濱口 毅, 山田正仁: ヒトにおけるアミロイドーシスの伝. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集, 東京, 8.19, 2016.

32) 濱口 毅: プリオン病. 第 21 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 金沢, 10.21-22, 2016.

33) 山田正仁: 医原性 Creutzfeldt-Jakob 病におけるプリオン及びプリオン様タンパク質の伝播. 第 21 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 金沢, 10.21-22, 2016.

34) 山田正仁: プリオン病とアルツハイマー病: 病因タンパク質の凝集と伝播. 第 2 回 Nagoya Neurology Forum, 名古屋, 11.8, 2016.

35) 濱口 毅, 谷口 優, 坂井健二, 北本哲之, 高尾昌樹, 村山繁雄, 岩崎 靖, 吉田眞理, 清水 宏, 柿田明美, 高橋 均, 内木宏延, 鈴木博義, 三條伸夫, 水澤英洋, 山田正仁: 医療行為でプリオン病と同時に Alzheimer 型病理変化が伝播する可能性についての検討. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, 5.18-21, 2016.

36) 濱口 毅, 坂井健二, 北本哲之, 岩崎 靖, 吉田眞理, 高尾昌樹, 村山繁雄, 内木宏延, 清水 宏, 柿田明美, 高橋 均, 鈴木博義,

三條伸夫, 水澤英洋, 山田正仁: 医療行為による Alzheimer 型病理変化の伝播についての検討. 第 21 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 金沢, 10.21-22, 2016.

37) 濱口 毅, 北本哲之, 吉田眞理, 高尾昌樹, 水澤英洋, 山田正仁: 硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病に見られた認知症病変. 第 35 回日本認知症学会学術集会, 東京, 12.1-3, 2016.

38) 古川迪子, 三條伸夫, 小林篤史, 濱口 毅, 山田正仁, 北本哲之, 水澤英洋, 横田隆徳: 遺伝性プリオン病の病型毎の PrP^{Sc} と A β の沈着パターンに関する病理学的解析. 第 35 回日本認知症学会学術集会, 東京, 12.1-3, 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

図 1 sCJD と dCJD の発症年齢

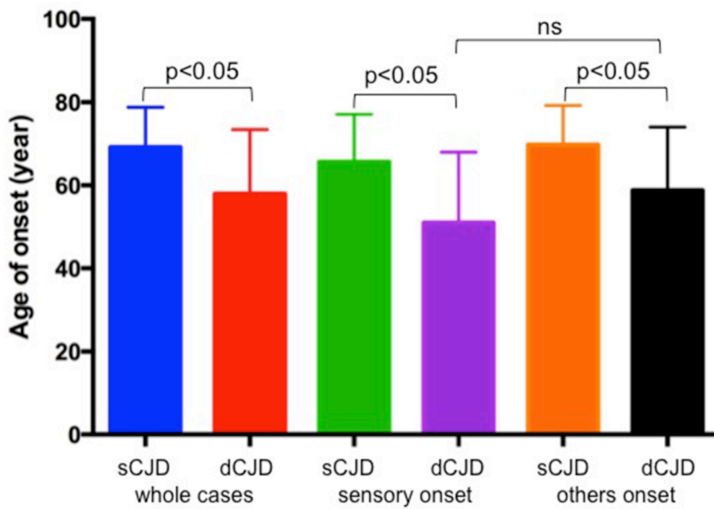


表 1. 検討した 4 症例のプロファイル

症例	性別	発症時 年齢	移植時 年齢	移植から発症まで の期間 (年)	診断の確実度	タイプ分類
1	男	37	18	18	確実	非プラーク型
2	女	33	11	22	ほぼ確実	非プラーク型
3	男	61	36	25	ほぼ確実	非プラーク型
4	男	44	20	24	ほぼ確実	非プラーク型

表 2. 移植部位と DWI 高信号部位の関連

症例	移植部位	DWI 高信号部位				
		前頭葉	側頭葉	頭頂葉	後頭葉	基底核
1	右前頭部	両側	右	-	両側	両側
2	右前頭頭頂部	両側	右	両側	-	両側
3	後頭部	-	右	右	両側	-
4	右側頭後頭部	両側	両側	両側	両側	両側