

Creutzfeldt-Jakob 病非典型例の診断

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：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：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：三條伸夫	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野（神経内科）
研究協力者：中村好一	自治医科大学地域医療学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
研究協力者：村山繁雄	東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク
研究協力者：佐藤克也	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科運動リハビリテーション学分野
研究協力者：原田雅史	徳島大学大学院医歯薬学研究部放射線医学分野
研究協力者：小林篤史	北海道大学大学院獣医学研究科比較病理学教室
研究分担者：阿江竜介	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
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
研究分担者：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター
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)

研究要旨 MM2皮質型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (sCJD) は、sCJD としては非典型的な病型を呈し、認知症以外の神経症候に乏しく、しばしば WHO の sCJD 診断基準(1998)では診断出来ない。平成 26 年度、平成 27 年度は、これまでに CJD サーベイランス委員会に登録された症例で、プリオン蛋白 (PrP) 遺伝子コドン 129 多型と脳の異常 PrP (PrP^{res}) のタイプ、脳病理所見によって病型まで確定された 71 例と、プリオン病否定例 402 例を比較検討して、MM2 皮質型 sCJD の新しい診断基準案を作成し、その診断感度は 100%、特異度は 98.1%であった。

また、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、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 プリオンの感染の可能性が示唆された。そこで、平成 28 年度は、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。1,153 例中 27 例に CJD 発症 1 年以上前に脳外科手術歴を認めた。脳外科手術歴のある症例は、脳外科手術歴のない症例と比較して、脳波上の周期性同期性放電 (PSD) の頻度が有意に低かった。脳外科手術歴のある 27 例中 5 例 (18.5%) で脳波上の PSD を認めず、そのうちの 1 例は病理および生化学的に CJD-MMiK と診断した。また、129MM の sCJD では、頭部 MRI 拡散強調画像 (DWI) で両側視床に高信号を認めることが少ないが、CJD-MMiK である症例を含む 2 例は 129MM で頭部 MRI DWI で両側視床に高信号を認めた。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がある。

A. 研究目的

臨床診断が困難な Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) の臨床診断法を開発するため、平成 26 年度、27 年度は「MM2 皮質型孤発性 CJD の臨床診断基準案の作成」、平成 28 年度は「脳外科手術歴を有する CJD の特徴」についての研究を行った。

B. 研究方法

「MM2 皮質型孤発性 CJD の臨床診断基準案の作成」: CJD サーベイランス委員会に登録された症例で、病型まで確定され、臨床症候と頭部 MRI 所見が得られた 71 例の sCJD (MM1: 52 例、MM1+2: 7 例、MM2 皮質型: 5 例、MM2 視床型: 1 例、MV2: 4 例、VV2: 2 例) と、PrP 遺伝子コドン 129 多型と臨床症候、頭部画像所見が得られたプリオン病否定例 402 例を対象として、WHO の sCJD 診断基準 (1998)、現在の CJD サーベイランス委員会で使用している MM2 皮質型 sCJD 診断基準 (進行性認知症、頭部 MRI 拡散強調が像で皮質にのみ高信号、PrP 遺伝子変異がなく、コドン 129 多型が MM) (サーベイランス委員会診断基準) の感度、特異度を検討した。また、その現診断基準で正しく診断出来なかった症例の特徴から、新たな MM2 皮質型の診断基準案を作成し、その感度、特異度を検討した。

「脳外科手術歴を有する CJD の特徴」: CJD サーベイランス委員会に孤発性 CJD (確実例、ほぼ確実例) として登録された 1,153 例と脳外科手術歴があり硬膜移植の有無が不明なため分類不能の CJD と診断された 3 例を対象とした。脳外科手術歴の有無によって CJD の臨床病理像に差があるかを比較検討した。

(倫理面への配慮)

CJD サーベイランスと匿名化した収集データの研究利用については金沢大学および国立精神・神経医療研究センターの医学倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

「MM2 皮質型孤発性 CJD の臨床診断基準案の作成」: 5 例の MM2 皮質型 sCJD 症例中 3 例は死亡する (10 ヶ月後、21 ヶ月後、24 ヶ月後) ま

で WHO の sCJD 診断基準 (1998) では sCJD と診断出来なかった。残りの 2 例も、発症後 14 ヶ月、22 ヶ月と診断までに時間が必要であった。サーベイランス委員会診断基準では、MM2 皮質型は 5 例とも診断可能 (感度 100%) で、MM2 皮質型否定例 468 例中 77 例 (他の型の sCJD: 22 例/66 例、否定例: 55 例/402 例) が MM2 皮質型 sCJD と診断された (特異度 83.5%)。MM2 皮質型否定例で、MM2 皮質型と診断された症例の中で、他の型の sCJD 22 例中 19 例は MM1 型 sCJD で、プリオン病否定例の中では、てんかん (16 例)、脳炎 (9 例)、代謝性脳症 (7 例) などが多く、突然発症や経過で改善している症例が多かった。サーベイランス委員会診断基準に、「突然発症でなく、発症 6 ヶ月後の時点で、1. ミオクローヌス、2. 錐体路/錐体外路症候、3. 視覚異常/小脳症候、4. 無動無言、の 4 項目中 2 項目以上の症候を認めない」を加えたところ、MM2 皮質型の診断感度は 100%、特異度は 98.1% であった。

「脳外科手術歴を有する CJD の特徴」: 1,165 例中 36 例に脳外科手術歴を認めたが、36 例中 9 例は CJD 発症前 1 年以内または発症後の脳外科手術例で、今回の検討からは除外した。脳外科手術歴を有する症例 (2.3%; 27 例/1,156 例) の CJD 発症年齢は 71.0 ± 8.8 (49-88) 歳、脳外科手術から CJD 発症までの期間は 15.0 ± 9.1 (1-35) 年、CJD の罹病期間 (CJD 発症から無動無言または死亡までの期間) は 6.1 ± 7.8 (1-28) ヶ月であった。脳外科手術歴のある症例とない症例の 2 群の比較では、性別、CJD 発症年齢、コドン 129 多型、CJD の罹病期間 (CJD 発症から無動無言または死亡までの期間)、脳脊髄液 14-3-3 蛋白陽性率、脳脊髄液 タウ蛋白陽性率 (cut off 1200 pg/ml) に有意差を認めなかったが、脳波上の PSD は脳外科手術歴のある症例の 81.5% (22 例/27 例) にみられ、脳外科手術歴のない症例の 94.2% (1,057 例/1,122 例) と比較して有意に低かった ($p=0.021$)。

脳外科手術歴のある群の中の 5 例 (18.5%) は脳波上 PSD を認めない非典型例であった。脳外科手術歴のある非典型例 5 例は全例コドン 129MM であった。脳外科手術歴のある非典型例 5 例中病理解剖をされている症例は 3 例あり、1

例はMM2視床型³、1例はMM2皮質型⁴であったが、1例はプラークを伴うCJD-MMiK症例でありV2プリオンの伝播が示唆された¹。CJD-MMiKであった症例の頭部MRI拡散強調画像では、両側基底核に加えて両側視床の高信号を認めた。剖検されていない非典型例2例の中1例でも、両側視床に高信号を認めた症例が存在し、その症例の初発症状は歩行障害で、脳波でPSDを認めないなど、CJD-MMiKと似た病型であった。

D. 考察

「MM2 皮質型孤発性 CJD の臨床診断基準案の作成」：今回の検討でも、これまでの報告と同様、WHO の sCJD 診断基準(1998)では診断が困難で、死亡まで sCJD と診断が出来ないか、sCJD と出来たととしても発症から1年以上経過する必要であった。現在、CJD サーベイランス委員会で使用している MM2 皮質型の診断基準は、感度は良いが、MM2 皮質型 sCJD 以外の sCJD の 33.3%、プリオン病否定例の 13.7%が MM2 皮質型 sCJD と診断され、特異度がやや低かった。今回新たに提案した診断基準案では、感度 100%、特異度 98.1%と、感度・特異度ともに高値であった。

「脳外科手術歴を有する CJD の特徴」：今回検討した孤発性または分類不能の CJD 1,153 例中 27 例に、CJD 発症 1 年以上前に脳外科手術歴を有した。脳外科手術歴を有する CJD 症例は、脳外科手術歴のない CJD 症例と比較して有意に脳波上の PSD の出現頻度が低かった。これは、脳外科手術歴を有する症例に非典型的な症例の頻度が多いことを示している可能性がある。脳外科手術歴を有する症例の中で、脳波上の PSD を認めない非典型例は 5 例存在し、そのうち 3 例で剖検されており、1 例は MM2 皮質型、1 例は MM2 視床型、1 例は CJD-MMiK 型であった。CJD-MMiK 型の頭部 MRI では頭部 MRI 拡散強調画像で両側被殻、尾状核の高信号に加えて両側視床にも高信号を認めた。コドン 129MM の孤発性 CJD の病型では視床病変の頻度が少ないことが報告されており、MMiK 型の診断に有用となる可能性がある。今回の検討症例の非典型例の中にも MMiK 型の症例以外に 1 例で視床病変を認めており、その症例は歩行障

害で始まるなど、CJD-MMiK 型の臨床症候に類似しており、この症例が獲得性プリオン病であった可能性は否定できない。

E. 結論

「MM2 皮質型孤発性 CJD の臨床診断基準案の作成」：以下の MM2 皮質型 sCJD 診断基準案を提案する。

- A. PrP 遺伝子に変異を認めず、コドン 129 多型と脳 PrPres のウエスタンブロットのパターン、脳病理所見で MM2 皮質型 sCJD と診断
- B. 1. 突然発症でなく、進行性の認知症
2. PrP 遺伝子に変異を認めず、コドン 129 多型が MM
3. 頭部 MRI 拡散強調画像にて、大脳皮質にのみ高信号を認める
4. 発症 6 ヶ月後の時点で、①ミオクローヌス、②錐体路/錐体外路障害、③小脳症状/視覚異常、④無言・無動状態、の 4 項目中 2 項目以上を認めない

確実例：A、ほぼ確実例：B1-4、疑い例：B1-3。

「脳外科手術歴を有する CJD の特徴」：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可能性がある。

[参考文献]

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, Mizusawa H, Nakamura Y, Noguchi M, Furukawa Y, Ishida C, Kuji I, Mitani K, Murayama S, Kohriyama T, Katayama S, Yamashita M,

Yamamoto T, Udaka F, Kawakami A, Ihara Y, Nishinaka T, Kuroda S, Suzuki N, Shiga Y, Arai H, Murayama M, Yamada M. Clinical diagnosis of MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 264:643-648, 2005.

4) Nozaki I, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Ono K, Shirasaki H, Komai K, Kitamoto T, Yamada M. The MM2-cortical form of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with visual disturbance. *Neurology* 67:531-533, 2006.

5) Meissner B, Kallenberg K, Sanchez-Juan P, Collie D, Summers DM, Almonti S, Collins SJ, Smith P, Cras P, Jansen GH, Brandel JP, Coulthart MB, Roberts H, Van Everbroeck B, Galanaud D, Mellina V, Will RG, Zerr I. MRI lesion profiles in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 72:1994-2001, 2009.

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) Eisele YS, Fritschi SK, Hamaguchi T, Obermüller U, Föger P, Skodras A, Schäfer C, Odenthal J, Heikenwalder M, Staufenbiel M, Jucker M. Multiple factors contribute to the peripheral induction of cerebral β -amyloidosis. *J Neurosci* 34:10264-10273, 2014.

4) 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* 4:e004968, 2014.

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) Minikel EV, Vallabh SM, Lek M, Estrada K, Samocha KE, 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, Haïk S, Laplanche JL, Bouaziz-Amar E, Brandel JP, Capellari S, Parchi P, Pileggi 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 JGJ, Ikram MA, Uitterlinden AG, van Duijn CM, Exome Aggregation Consortium (ExAC), Daly MJ, MacArthur DG. Quantifying penetrance in a dominant disease gene using large population control cohorts. *Sci Transl Med* 8: 322ra9, 2016.

7) 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 amigopathy. *Acta Neuropathol* 132: 313-315, 2016.

8) 濱口 毅, 山田正仁 : A β とタウ蛋白の感染性. *Clinical Neuroscience* 34:988-991, 2016.

9) 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.

10) 濱口 毅, 山田正仁 : プリオン病. *最新醫學* 71:689-698, 2016.

11) 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. *化学療法領域* 32:771-783, 2016.

12) 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.

13) 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.

2. 学会発表

1) Hamaguchi T, Yamada M. Transmission and propagation of human prion disease. 55th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Fukuoka, May 21-25, 2014.

2) 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.

3) 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.

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) 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.

8) 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.

9) 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.

10) 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.

11) 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.

12) 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.

13) 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.

14) 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.

15) Yamada Y, 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.

16) 濱口 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 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床的特徴と診断基準案の提案. 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡, 5.21-24, 2014.

17) 濱口 毅, 山田正仁. 脳 β アミロイドーシスの伝播について. 第 55 回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京, 6.5-7, 2014.

18) 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.

19) 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.

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

21) 濱口 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 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, 9.4-6, 2014.

22) 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.

23) 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.

24) 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.

25) 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