

## 国立感染症研究所感染病理部における PML の病理組織検体の解析

研究分担者：鈴木忠樹	国立感染症研究所感染病理部
研究協力者：高橋健太	国立感染症研究所感染病理部
研究協力者：佐藤由子	国立感染症研究所感染病理部
研究協力者：片野晴隆	国立感染症研究所感染病理部
研究協力者：中道一生	国立感染症研究所ウイルス第一部
研究分担者：西條政幸	国立感染症研究所ウイルス第一部
研究協力者：長谷川秀樹	国立感染症研究所感染病理部

**研究要旨** 進行性多巣性白質脳症 (PML) の確定診断 (definite PML) のためには、生検脳あるいは剖検脳からの組織の病理学的検索が必要である。国立感染症研究所感染病理部では、全国の大学および医療機関から依頼される PML の病理組織検体の検査を行っており、解析では HE 染色と免疫組織化学による形態学的検索に加え、組織からの JC ウイルス (JCV) ゲノムの遺伝子検索を併用して確度の高い病理組織診断を行い、平成 3 年から平成 28 年 12 月末までに 54 例の PML の診断を確定した。PML 確定時の年齢は平均 56.3 歳で、基礎疾患では後天性免疫不全症候群と血液系悪性腫瘍がそれぞれ 28% の症例に認められ、続いて自己免疫疾患が 19% に見られた。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。

### A. 研究目的

進行性多巣性白質脳症 (PML) は脳のオリゴデンドロサイトに JC ウイルス (JCV) が溶解感染し、その結果、脱髄が起きて発症する疾患である。PML の確定診断 (definite PML) のためには、生検脳あるいは剖検脳からの組織の病理学的検索が必要である。

国立感染症研究所感染病理部では、全国の大学および医療機関から依頼される PML の病理組織検体の解析をしており、HE 染色と免疫組織化学による形態学的検索に加え、組織からの JC ウイルス (JCV) ゲノムの遺伝子検索を併用して確度の高い病理組織診断を行っている。本研究では、国立感染症研究所感染病理部において PML 症例の病理学的解析を行うとともに、現在までに診断を確定した PML 症例についてレビューを行い、患者背景情報と病理組織診断を照合することにより、日本における PML の病理の実態を明らかにすることを目的とし、「PML の診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学臨床調査」として情報を共有する。

### B. 研究方法

材料は、臨床的に PML が疑われ国立感染症研究所感染病理部に解析依頼のあった生検脳あるいは剖検脳のホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 検体あるいは凍結検体で、平成 3 年から平成 28 年 12 月末までの全 85 例。FFPE 検体の未染標本から HE 染色、特殊染色にて形態学的解析を行い、免疫組織化学にて JCV タンパク質の発現を確認した。また FFPE 切片あるいは脳凍結検体より核酸を抽出して、JCV ゲノムについて組織からのリアルタイム PCR にてコピー数の定量を行った。

#### (倫理面への配慮)

国立感染症研究所感染病理部の病理組織を用いた病原体検査は感染研レファレンス業務として国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会の判断に則り実施している。検体受付に際しては、検体を国立感染症研究所に検査のために送付すること、検査の余剰検体は匿名検体として他の研究で使用する

ことがあることも含めて、依頼機関において、国立感染症研究所感染病理部の書類もしくは依頼機関における同様の文章による説明と同意を得ている。

### C. 研究結果

全 85 症例中、54 例で PML の診断確定となった。全確定例 54 例のうち生検例は 34 例 (63%)、剖検例は 20 例 (37%) であり、男女比は 7 : 3、年齢は平均 56.3 歳であった。基礎疾患では後天性免疫不全症候群と血液系悪性腫瘍がそれぞれ 15 例 (28%)、自己免疫疾患 10 例 (19%)、先天性免疫不全 3 例 (6%) が続いた。なお、明らかな基礎疾患を有しない症例も見られた。また、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リアルタイム PCR 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。なお、平成 28 年度以降は依頼者に PML 症例登録システムへの登録の有無を確認しており、10 例中 9 例が PML 症例登録システムへの登録症例であった。

### D. 考察

国立感染症研究所感染病理部で病理学的に診断確定された PML 症例のレビューは本邦における PML の疫学的背景を反映するもので、臨床調査において重要な情報になると考えられた。また組織学的に診断確定された PML 症例の中には、脳組織採取前の脳脊髄液検索において JCV ゲノムが検出感度以下であった症例も認められたが、脳脊髄液の採取時期や病変部位との関係、脳脊髄液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。

### E. 結論

国立感染症研究所感染病理部では形態学的検索と遺伝子検索を併用し、PML 確定診断のための脳組織検体からの病理学的解析を継続しており、現在までに 54 例の診断確定となっている。今後も確度の高い病理学的解析を継続し、「PML の診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学臨床調査」として情報を共有していくことが重要である。

### [参考文献]

1) 高橋健太, 鈴木忠樹, 中島典子, 飛梅 実, 佐藤由子, 片野晴隆, 長谷川秀樹. 脳炎・脳症の病理. *Neuroinfection* 19:32-39, 2014.

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) 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* 16:91, 2016.

2) 鈴木忠樹. JC ウイルスのチャネルタンパク質ピロポリンに関する研究. *ウイルス* 65: pp135-144, 2015.

#### 2. 学会発表

1) 石井淳子, 川本未知, 藤原 悟, 船津堯之, 今井幸弘, 奴久妻聡一, 高橋健太, 中道一生, 幸原伸夫. 全身性エリテマトーデス加療中に頭部 MRI で散在性点状 T2 高信号病変を呈し進行が見られていない進行性多巣性白質脳症の一例. 第 21 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 金沢, 10.21-22, 2016.

2) 高橋健太, 鈴木忠樹, 佐藤由子, 片野晴隆, 長谷川秀樹. 進行性多巣性白質脳症の組織検体における免疫組織化学とウイルス核酸定量による病勢の検討. 第 20 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 長野, 10.22-23, 2015.

3) 北崎佑樹, 池ヶ谷諭史, 北井隆平, 高橋健太. 脳生検にて確定診断に至った HIV 陽性の進行性多巣性白質脳症の 1 例. 第 20 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 長野, 10.22-23, 2015.

4) 三浦義治, 中道一生, 岸田修二, 西條政幸, 高橋健太, 鈴木忠樹, 三條伸夫, 阿江竜介, 澤 洋文, 奴久妻聡一, 原由紀子, 雪竹基弘, 濱口 毅, 水澤英洋, 山田正仁. 本邦発症の進行性多巣性白質脳症患者サーベイランスの現状と課題 - 厚労科研 PML 研究班 PML サーベイランス報告 -. 第 20 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 長野, 10.22-23, 2015.

5) 池田淳司, 松嶋 聡, 小平 農, 石井 亘, 関島良樹, 高橋健太, 長谷川秀樹, 中道一生, 西條政幸, 池田修一. 髄液 JCV-PCR 陰性で脳生検で確定診断した進行性多巣性白質脳症 2 症例の検討. 第 56 回日本神経学会学術大会, 新潟, 5.20-23, 2015.

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