

## 平成 28 年度総括研究報告書

研究課題：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

課題番号：H28-難治等（難）-指定-002

研究代表者：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター
研究分担者：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
齊藤延人	東京大学大学院医学系研究科脳神経外科学
北本哲之	東北大学大学院医学系研究科病態神経学
中村好一	自治医科大学地域医療センター公衆衛生学
金谷泰宏	国立保健医療科学院健康危機管理部
村山繁雄	東京都健康長寿医療センター老年病理学研究チーム・ 神経病理学
佐藤克也	長崎大学医歯薬学総合研究科運動障害リハビリテーション 分野
黒岩義之	財務省診療所
原田雅史	徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部放射線科学
太組一郎	日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科学
佐々木秀直	北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野神経内科
青木正志	東北大学大学院医学系研究科神経内科学
小野寺理	新潟大学脳研究所神経内科学
田中章景	横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学・脳卒中医学
犬塚 貴	岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学
望月秀樹	大阪大学大学院医学系研究科神経内科学
阿部康二	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学
村井弘之	九州大学大学院医学研究院神経内科学
古賀雄一	大学大学院工学研究科極限生命工学
三條伸夫	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学
塚本 忠	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科学
桑田一夫	岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科医療情報学
田村智英子	FMC 東京クリニック

## 研究要旨（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）

本研究は、プリオン病のサーベイランス、プリオン蛋白遺伝子解析・髄液検査・画像診断の提供、感染予防に関する調査と研究をより効率よくかつ安定して遂行するために2010年から続いている。プリオン病のサーベイランスによる疫学調査は指定難病の臨床調査個人票ルート、感染症届出ルート、遺伝子・髄液検査ルートの三つが確立しており、日本全国を10ブロックに分け、各ブロックに地区サーベイランス委員を配置し迅速な調査を行うと共に、それぞれ遺伝子検査、髄液検査、画像検査、電気生理検査、病理検査、脳神経外科、倫理問題を担当する専門委員を加えて年2回委員会を開催している。1999年4月1日から2016年9月までの時点で88例の硬膜移植後クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)を含む2917例がプリオン病と認定され最新の疫学像が明らかにされた。変異型CJDは2004年度の1例のみでその後は発生していない。孤発性プリオン病の髄液中バイオマーカーの検出感度は、14-3-3蛋白が78.9% (ELISA)、総タウ蛋白が75.7%、RT-QUICが70.1%と高感度であった。医療を介する感染の予防についてはインシデント委員会の調査では平成28年度は新規インシデント可能性事案が2件あった。これらの成果等は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班・プリオン病及び遅発性ウイルス感染症の分子病態解明・治療法開発に関する研究班との合同班会議終了後に開催されたプリオン病のサーベイランスと感染対策に関する全国担当者会議にて報告されその周知徹底を計った。基礎研究では、V2プリオンの感染性の研究や、プリオンの二次感染予防を目的として熱安定性の高いプロテアーゼによる試作洗浄剤を用いて、その感染性低減効果の定量的評価を行った。

これまで、将来のプリオン病の治験のために病態、とくに自然歴の解明を進めているオールジャパンの研究コンソーシアム JACOP(Japanese Consortium of Prion Disease)に対して、サーベイランスを介した患者登録に協力してきたが、平成28年度はサーベイランスの迅速性と悉皆性、さらには剖検率を向上させるために、サーベイランスと JACOP の連携をより強化し、サーベイランス研究において登録のみならず、同意が得られた症例に対しては自然歴調査も実施し、本疾患の病態解明に貢献するべく、調査票の JACOP との一体化の検討を重ねその準備を完了した。

### A. 研究目的

本研究の主な目的は、発症頻度は極めて希ではあるが発症機序不明の致死性感染症であるプリオン病に対して、その克服をめざして我が国におけるプリオン病の発生状況や、新たな医原性プリオン病の出現を監視し、早期診断に必要な診断方法の開発や患者・家族等に対する心理カウンセリング等の支援を提供することにより、診断のみならず、社会的側面もサポートし、プリオン蛋白対応の滅菌法を含め、感染予

防対策を研究し周知することで、プリオン病患者の外科手術を安全に施行できるような指針を提示し、手術後にプリオン病であることが判明した事例を調査して、器具等を介したプリオン病の二次感染対策を講じるとともにリスク保有可能性者のフォローアップを行い、現在開発中のプリオン病治療薬・予防薬の全国規模の治験研究をサポートすることである。

そのために、全例のサーベイランスという疫学的研究を通じて疾患の実態と現状の

把握に努め、遺伝子検査技術、髄液検査技術、画像読影の改良、新規の診断技術の開発を推進し、プリオン病の臨床研究コンソーシアム JACOP に協力して各プリオン病の病型における自然歴を解明する。これは、国民の健康と安全のためプリオン病を克服するには必須の研究であり、1999 年からわが国独特のシステムとして発展・継続して来たものである。

とくに牛海綿状脳症からの感染である変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)、我が国で多発した医原性である硬膜移植後 CJD を念頭に、研究班内にサーベイランス委員会を組織し全国都道府県のプリオン病担当専門医と協力してサーベイランスを遂行する。二次感染の可能性のある事例についてはインシデント委員会を組織して、実地調査・検討・予防対策・フォローアップを行う。

さらに全体を通じて、患者や家族の抱えている問題点を明確にし、医療・介護と心理ケアの両面からの支援も推進する。

臨床の側面からは各病型や個々の症例の臨床的問題や特異な点、新しい知見を検証することにより、疾患の病態に関する情報をより正確で患者や医療者に有用なものとし診療に寄与する。また、脳外科手術を介した二次感染予防対策として、インシデント委員会を組織し、手術後にプリオン病であることが判明した事例に対して、サーベイランス委員会と協力して迅速に調査を行い、早期に感染拡大予防対策を講じる。現行より効果的な消毒・滅菌法の改良や新規開発をおこない、V2 プリオンにも対応可能な消毒滅菌法開発など、基礎研究を含めて感染予防策の発展に努める。このために、医療関係者と一般国民の双方への啓発も積

極的に進める。

平成28年度はJACOPでの自然歴調査に登録される症例数を増加させるとともに、できるだけ早く調査を行うために、自然歴調査とサーベイランス研究を一体化する検討を進め準備をする。すなわち、プリオン病発症時に主治医が暫定的な診断を行い、ほぼ確実例もしくは疑い例については、すぐに患者に説明してサーベイランスと自然歴調査の両者の同意を得て登録と同時に自然歴調査を開始するシステムを平成29年度から開始する予定である。

## B. 研究方法

全国を 10 のブロックに分けて各々地区サーベイランス委員を配置し、脳神経外科、遺伝子検索、髄液検査、画像検査、電気生理検査、病理検査の担当者からなる専門委員を加えてサーベイランス委員会を組織して、各都道府県のプリオン病担当専門医と協力して全例調査を目指している。東北大学ではプリオン蛋白遺伝子検索と病理検索、徳島大学では MRI 画像読影解析、長崎大学では髄液中 14-3-3 蛋白・タウ蛋白の測定、real time Quaking-Induced Conversion (RT-QUIC)法による髄液中の異常プリオン蛋白の検出法、東京都健康長寿医療センターでは病理検索などの診断支援を積極的に提供し、感度・特異度の解析も行った。感染予防に関しては、カウンセリング専門家を含むインシデント委員会を組織して、各インシデントの評価を行い、新たな事例に対する対策とリスク保有可能性者のフォローを行った。

### (倫理面への配慮)

臨床研究に際しては、それぞれの疾患の患者や家族からは必ずインフォームド・コン

セントを得て個人情報の安全守秘を計る。サーベイランスについては委員長の所属施設国立精神・神経医療研究センターの倫理審査委員会によって認可されている。

### C. 研究結果

1999年4月より2016年9月までに5711件を調査し、2917人(男1261人、女1656人)をプリオン病と認定し詳細な検討を行い、本邦におけるプリオン病の実態を明らかにした。中村研究分担者は、サーベイランス結果に基づく我が国のプリオン病の実態を明らかにし、プリオン病の罹患率は年々増加しているが、近年の発病者の大半は70歳以上の高齢層が占めていることを明らかにし、これが全国の神経内科医の間でのプリオン病の認知が向上している可能性を考察した。金谷研究分担者は、特定疾患治療研究事業(平成26年度末で廃止)、感染症動向調査により厚生労働省に登録された症例情報を用いて孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の予後評価に必要とされる生物学的指標の探索、全国規模での疾患の罹患率、地域集積について検討を行った。佐々木研究分担者は北海道地区におけるプリオン病サーベイランス状況を報告した。青木研究分担者は東北地方におけるプリオン病のサーベイランス状況を報告した。望月研究分担者は近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況についてもあわせて報告した。大阪府からの委託事業である難病患者への同行訪問事業を通じて経験した、孤発性プリオン病の在宅療養について報告した。阿部分担研究者は中国四国地方におけるプリオン病の実態について、同地区でV180I変異の頻度が高いばかりでなく、近年増加していることを明らかにした。

水澤研究代表者・サーベイランス委員長はプリオン病サーベイランスにおいて地域別に調査書の回収率に違いがあることから、今後のサーベイランスの在り方について考察し、治験にむけたプリオン病コンソーシアム(JACOP)の患者登録とサーベイランス調査の一体化についての方針について報告した。犬塚研究分担者は進行性認知症、睡眠異常を来し、SPECTで両側視床の血流低下を認めMM2視床型sCJDを疑わせる所見を有しながらも、剖検の結果、前頭側頭型認知症であった1例を報告し、剖検の必要性を報告した。インシデント委員長の齊藤研究分担者は平成28年度に新規インシデント事例が2件あったことを報告した。佐藤研究分担者は髄液中のバイオマーカーの検討と異常プリオン蛋白試験管内増幅法(RT-QUIC法)による解析を行い、14-3-3蛋白(ELISA、WB)と総タウ蛋白の感度は78.9%、70.2%、75.7%であった。ヒトプリオン病の患者における髄液中異常プリオン蛋白試験管内増幅法(RT-QUIC法)の感度は孤発性プリオン病では70.1%であり、さらなる症例の蓄積と特異度を高める改良が必要であると報告した。原田研究分担者はCJDサーベイランスにおいて画像コンサルテーションの依頼を受け、診断報告書にて返答を行った10例について、レビューを行い症例の傾向や特徴について検討し、コンサルテーションにおける課題と新たなシステムについて考察した。太組研究分担者はCJDハイリスク手技の一つであるDBS手術を対象に、手術器械の添付文書を中心にプリオン病感染予防ガイドライン2008(2008GL)の充足状況を検討した。北本研究分担者は、平成27年10月1日から平成28年9月30日までの遺伝子検査の結果

を報告するとともに、フランスやイギリスの成長ホルモン症例の V2 プリオン由来の解析結果から、M1 プリオンが末梢ルート感染では感染しにくい可能性が高いことを報告した。田村研究協力は、プリオン病遺伝カウンセリングの現状と課題を、臨床遺伝専門医を中心とした臨床遺伝の専門家の視点を取り入れてまとめた。三條研究分担者は、遺伝性プリオン病の PRNP 変異毎に剖検脳を免疫組織学的に解析し、異常プリオン蛋白と A が共局在してプラークを形成する症例は、プラークを形成しない症例と比較して罹病期間が長くなる傾向があることを報告した。村井研究分担者は、コドン 102 変異を伴う Gerstmann-Stäussler-Scheinker 病 (GSS-102) の本邦における臨床疫学的検討を行った。田中研究分担者は、GSS-102 の中で異なる臨床経過を呈する 2 症例の臨床病理学的な比較検討を行った。塚本研究分担者は、プリオンサーベイランス事業の悉皆検査のためには未回収の調査票をいかに減少させるかが重要であり、そのために JACOP の自然歴調査とサーベイランス調査の一体化が必要であることを提言した。山田研究分担者は、硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病 (dCJD) 症例の頭部 MRI 拡散強調画像 (DWI) を用いて、移植部位と DWI の異常信号を呈した部位の関連および dCJD のタイプ別における画像所見の相違について検討した。村山研究分担者は、RT-QuIC 偽陽性と報告を受けた 2 症例の臨床病理学期検討を行った。小野寺研究分担者は、新潟・群馬・長野の 3 県におけるプリオン病の発生状況を調査・報告した。古賀研究分担者は、耐熱性プロテアーゼ Tk-subtilisin によるプリオン蛋白の分解には高熱と界面活性剤の併用法に

ついて殺菌成分 (陽イオン界面活性剤) 清澄剤 (陰イオン界面活性剤) を含む洗浄組成を決定したことを報告した。桑田研究分担者は、プリオン蛋白質が酸性側で構造変換し、凝集しやすい性質を獲得することを解明した。また、マウス iPS 細胞に対するプリオン (FK-1) の感染性を調べた結果、iPS 細胞の分化に伴い、感受性が変化することを報告した。

#### **D. 考察と結論**

本研究班はプリオン病のサーベイランスとインシデント対策を主目的としており、昨年度に続き、診断能力の向上、遺伝子検査、バイオマーカー検査の精度の向上、画像読影技術や滅菌消毒技術の改善、感染予防対策などの面で更なる成果が得られた。特にサーベイランス体制は世界に類をみない程に強化され、迅速性、精度、悉皆性はさらに向上し、統計学的にも診断精度の向上が明らかとなった。また、平成 28 年は新規インシデント可能性事案が 2 件あり、いずれもインシデント事例であった。平成 28 年末までに 17 のインシデント事例が確認されている。このうち 28 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。なお、関係する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班にはサーベイランス委員長とインシデント委員長が研究分担者として参加すると共に、合同班会議やプリオン病関連班連絡会議を共同で開催し連携を進めた。

研究班で得られた最新情報は、すぐさまプリオン病のサーベイランスと感染対策に関する全国担当者会議あるいはホームページなどを通じて周知され、適切な診断法、

治療・介護法、感染予防対策の普及に大きく貢献している。

国際的にも、論文による学術情報の発信のみならず、わが国で開催されたPRION2016(東京)や同時開催されたアジア・大洋州・プリオン・シンポジウムAPPS2016(東京)への開催の協力・参加の推進、アジア大洋州プリオン研究会(APSPR)の後援など広く情報発信と研究協力を行った(2015年度活動状況参照)。更に、研究代表者が中心となりプリオン病治療薬開発のためのコンソーシアム JACOP に協力し、全国規模での自然歴調査体制へ患者登録と施設登録を推進し、サーベイランス調査との一体化の準備を完了した。

## E. 健康危険報

なし

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Sanjo N, Kina S, Shishido-Hara Y, Nose Y, Ishibashi S, Fukuda T, Maehara T, Eishi Y, Mizusawa H, Yokota T. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy with Balanced CD4/CD8 T-Cell Infiltration and Good Response to Mefloquine Treatment. *Intern Med* 55(12) : 1631-5. Epub 2016 Jun 15.
- 2) 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(1):95-1012, 2016
- 3) 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 $\beta$  deposition and meningeal amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol* 132(2) : 313-5, 2016
- 4) Cescatti M, Saverioni D, Capellari S, Tagliavini F, Kitamoto T, Ironside J, Giese A, Parchi P. Analysis of Conformational Stability of Abnormal Prion Protein Aggregates across the Spectrum of Creutzfeldt-Jakob Disease Prions. *J Virol* 90(14) : 6244-54, 2016
- 5) 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(5) : 581-7, 2016
- 6) Oshita M, Yokoyama T, Takei Y, Takeuchi A, Ironside JW, Kitamoto T, Morita M. Efficient propagation of variant Creutzfeldt-Jakob disease prion protein using the cell-protein misfolding cyclic amplification technique with samples containing plasma and heparin. *Transfusion* 56(1) : 223-30, 2016
- 7) 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, 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 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(322) : 322ra9, 2016
- 8) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsied case of MM1 + MM2-cortical with thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with hyperintensities on diffusion-weighted MRI before clinical onset. *Neuropathology* 2016 Jul 20. doi : 10.1111/neup.12327. [Epub ahead of print]
- 9) Nakatani E, Kanatani Y, Kaneda H, Nagai Y, Teramukai S, Nishimura T, Zhou B, Kojima S, Kono H, Fukushima M, Kitamoto T, Mizusawa H. Specific clinical signs and symptoms are predictive of clinical course in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Eur J Neurol* 23(9) : 1455-62, 2016
- 10) Kanatani Y, Tomita N, Sato Y, Eto A, Omoe H, Mizushima H. National Registry of Designated Intractable Diseases in Japan : Present Status and Future Prospect. *Neurol Med Chir* 57(1) : 1-7, 2016
- 11) 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 FTLD-TDP type A with upper motor neuron-predominant motor neuron disease mimicking MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion* 10(6) : 492-501, 2016
- 12) Takatsuki H, Fuse T, Nakagaki T, Mori T, Mihara B, Takao M, Iwasaki Y, Yoshida M, Murayama S, Atarashi R, Nishida N, Satoh K. Prion-Seeding Activity is widely distributed in tissues of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patients. *E Bio Med* 12 : 150-155, 2016
- 13) 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
- 14) 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(11) : 2233-2242, 2016
- 15) 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(5) : e0156058, 2016
- 16) McGuire LI, Poleggi 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(1) : 160-5, 2016
- 17) 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(6) : 24993, 2016
- 18) 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(3) : 1896-904, 2016
- 19) 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(4) : 2189-99, 2014
- 20) Yaguchi H, Takeuchi A, Horiuchi K, Takahashi I, Shirai S, Akimoto S, Satoh K, Moriwaka F, Yabe I, Sasaki H. Amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia (ALS-FTD) syndrome as a phenotype of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD)? A case report. *J Neurol Sci* 372 : 444-446, 2017
- 21) Honda H, Matsuzono K, Fushimi S, Sato K, Suzuki SO, Abe K, Iwaki T. C-Terminal-Deleted Prion Protein Fragment Is a Major Accumulated Component of Systemic PrP Deposits in Hereditary Prion Disease With a 2-Bp (CT) Deletion in PRNP Codon 178. *J Neuropathol Exp Neurol* 2016 Sep 15. Pii : nlw077 [Epub ahead of print]
- 22) Amano Y, Kimura N, Hanaoka T, Aso Y, Hirano T, Murai H, Satoh K, Matsubara E. Creutzfeldt-Jakob Disease with a prion protein gene codon 180 mutation presenting asymmetric cortical high-intensity on magnetic resonance imaging. *Prion* 9(1) : 29-33, 2015
- 23) Ma B , Yamaguchi K, Fukuoka M,



- Kuwata K. Logical design of anti-prion agents using NAGARA. *Biochem Biophys Res Commun.* 469(4) : 930-5, 2016
- 24) Sriwilaijaroen N, Magesh S, Imamura A, Ando H, Ishida H, Sakai M, Ishitsubo E, Hori T, Moriya S, Ishikawa T, Kuwata K, Odagiri T, Tashiro M, Hiramatsu H, Tsukamoto K, Miyagi T, Tokiwa H, Kiso M, and Suzuki Y. A novel potent and highly specific inhibitor against influenza viral N1–N9 neuraminidases: insight into neuraminidase–inhibitor interactions. *J Med Chem* 59(10) : 4563-77, 2016
- 25) Ali F, Yamaguchi K, Fukuoka M, Elhelely AE, and Kazuo Kuwata K. Logical design of an anti-cancer agent targeting the plant homeodomain (PHD) in *Pygopus2*. *Cancer Sci* 107(9) : 1321-8, 2016
- 26) Aurangazeb K, Honda RP, Kamatari YO, Endo S, Fukuoka M, and Kuwata K. Effects of ligand binding on the stability of aldo-keto reductases (AKR). *Protein Sci.* 25(12) : 2132-2141, 2016
- 27) Aurangazeb K, Endo S, Toyooka N, Fukuoka M, Kuwata K, and Kamatari YO. Evaluation of compound selectivity of aldo-keto reductases using differential scanning fluorimetry. *J Biochem* 161(2) : 215-222, 2017
- 28) Endo S, Takada S, Honda RP, Müller K, Weishaupt JH, Andersen PM, Ludolph AC, Kamatari YO, Matsunaga T, Kuwata K, El-Kabbani O, Ikari A. Instability of C154Y variant of aldo-keto reductase 1C3. *Chemico-Biological Interactions* 2016 Dec 23. pii: S0009-2797(16)30758-X. doi: 10.1016/j.cbi.2016.12.018. [Epub ahead of print]
- 29) Mizusawa H, Kuwata K. Prion 2016 Tokyo Declaration. *Prion* 10 : 265-266, 2016
- 30) 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
- 31) 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(3), 2016
- 32) 古川迪子、三條伸夫. 孤発性アルツハイマー病の遺伝要因. *Clin Neurosci* 34(9) : 980-981, 2016
- 33) 太組一朗、三條伸夫、高柳俊作、斎藤延人、水澤英洋. プリオン病の感染予防対策 — インシデント事例対策を中心に. *神経内科* 84(3) : 280-284, 2016
- 34) 塚本 忠. 【アルツハイマー病と新オレンジプラン】症状と徴候 臨床心理検査と認知症尺度. *Clin Neurosci* 34(9) : 1001-1006, 2016
- 35) 福本 裕、望月 規央、三山 健司、中川 栄二、塚本 忠、村田 美穂、水澤 英洋. 重症心身障害児(者)の肺炎における口腔細菌の潜在的病原性について 培養と分子生物学的解析による検討. *NEUROINFECTION* 21(2) : 223, 2016
- 36) 塚本 忠、高橋 裕二、村田 美穂、水澤 英洋. 2010年以降の5年間での当施設でのプリオン病患者の受診に関する統計. *NEUROINFECTION* 21(2) : 231, 2016
- 37) 塚本 忠、水澤 英洋. 日本におけるプリオン病サーベイランス. *神経内科*

- 84(3) : 209-211, 2016
- 38) 塚本 忠 . DLB とその他の疾患の鑑別診断 認知症を伴うパーキンソン病(PDD)とレビー小体型認知症(DLB)の整理. 老年精神医学雑誌 27(増刊 I) 109-114, 2016
- 39) 水澤英洋. プリオン病のサーベイランスと臨床研究 . 医薬品 医療機器 レギュラトリーサイエンス 46(10) : 658-666, 2015
- 40) 水澤英洋、川田裕美 . 指定難病の現状と今後の展望 指定難病とは? 医学のあゆみ 医歯薬出版株式会社 258 ( 12 ): 1104-1110, 2016
- 41) 塚本 忠、水澤英洋 : 特集プリオン病 : その実態に迫る ヒトのプリオン病. 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病. Pharma Medica, 35(2)2 : 15-19, 2017
- 42) 水澤英洋 . 特集プリオン病 : その実態に迫る プリオンとプリオン病 . Pharma Medica 35(2)2 : 67-69, 2017
- 43) 水澤英洋 . わが国におけるプリオン病のサーベイランスと臨床研究コンソーシアム JACOP. 臨床評価 44(4) : 688-694 2017
- disease. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016
- 3) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Diffusional-weighted images in patients with dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016
- 4) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Differential association of amyloid- $\beta$  with PrP<sup>Sc</sup> pathology in each genetic prion disease. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016
- 5) 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
- 6) Kuroiwa Y, Takumi I, Murai H, Kasuga K, Nakamura Y, Fujino K, Tanaka M, Kurosawa T, Baba Y, Sato K, Harada M, Kitamoto T, Tsukamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Diagnostic significance of Periodic synclonous discharges in Japanese surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016
- 7) 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

## 2. 学会発表

- 1) 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
- 2) 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

- diseases in Japan. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016
- 13) 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
- 14) Hayashi Y, et al. An autopsy-verified case of FTL-D-TDP with upper motor neuron predominant motor neuron disease mimicking MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. PRION 2016, Tokyo, May 11, 2016
- 15) Mizusawa H. Approach to cerebellar examination (with emphasis on bedside clinical examination), and quantitative assessment, 15<sup>th</sup> Asian and Oceanian Congress of Neurology, Kuala Lumpur, Aug. 23, 2016
- 16) Tsukamoto T. Human Prion Diseases Surveillance and Registration System in Japan. PRION2016, Tokyo, May 11-12, 2016
- 17) 浜口 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 Alzheimer 型病理変化が電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、2016 年 5 月 19 日、神戸
- 18) 本山りえ、清水利彦、中野雄太、藤ヶ崎純子、仙石鍊平、佐藤克也、高尾昌樹、村山繁雄。RT-QuIC 法偽陽性 2 症例の臨床病理学的研究。神経感染症学会、NEUROINFECTION 2016 21 : 232、2016 年 9 月、金沢
- 19) 水澤英洋。プリオン病の現状とその克服への展望。日本保険医学会、2016 年 10 月 7 日、東京
- 20) 水澤英洋。国外難病と未診断疾患の克服を

- 目指して - IRUD・プリオン病・小脳失調症  
 - .神経内科を極める 2016、2016年10月11日、鹿児島
- 21) 黒岩義之、太組一朗、村井弘之、春日健作、中村好一、佐藤克也、原田雅史、北本哲之、塚本忠、山田正仁、水澤英洋 . 本邦のCJDサーベイランスにおけるプリオン病の脳波診断. 第43回日本臨床神経生理学会、2016年10月27日、郡山
- 22) 水澤英洋 . プリオン病における最新の知見 . 第44回臨床神経病理懇話会、第14回日本神経病理学会近畿地方会、2016年11月19日、大阪
- 23) 阿江竜介、中村好一、古城隆雄、他 . 全国サーベイランスデータに基づくわが国のプリオン病の疫学 (1999 - 2016) . 第27回日本疫学会学術総会、2017年1月25-27日、甲府
- 24) 黒岩義之、太組一朗、村井弘之、春日健作、中村好一、佐藤克也、原田雅史、北本哲之、塚本忠、山田正仁、水澤英洋 . 本邦のCJDサーベイランスにおけるプリオン病の脳波診断 . 第43回日本臨床神経生理学会、2016年10月27日、郡山
- 2016年5月10日~13日、東京
- 3) プリオン病関係班連絡会議・APSPR理事会  
 2016年5月11日・12日、東京
- 4) 第1回サーベイランス委員会・インシデント委員会・神経変性疾患原因蛋白の感染性と予防に関する臨時会議  
 2016年9月15日・16日、東京
- 5) プリオン病サーベイランス班  
 合同班会議  
 2017年1月16日・17日、東京
- 6) 第2回サーベイランス委員会・インシデント委員会  
 2017年2月1日・2日、東京
- 7) プリオン病のサーベイランスと対策に関する全国担当者会議  
 2017年2月2日、東京
- 8) 2016年度第2回日本神経病理学会・プリオン病剖検・病理検査推進委員会  
 2017年2月18日、東京

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## H. 2016年度委員会・会議

- 1) PRION2016 Teaching Course  
 2016年5月7日~9日、東京
- 2) PRION2016/APPS2016