

厚生労働行政推進調査事業費補助金  
(難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業))

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

## －2016 年度活動状況－

- 1) PRION2016 Teaching Course  
2016年5月7日～9日、東京
- 2) PRION2016/APPS2016  
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他合同班会議  
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



# PRION 2016 TOKYO

• In Conjunction with •

## Asian Pacific Prion Symposium 2016

### Overcoming Prion Diseases

*Prion 2016 President*

**Hidehiro Mizusawa, M.D., Ph.D.**

Director General

National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP)

*APPS 2016 President*

**Kazuo Kuwata, M.D., Ph.D.**

The United Graduate School of Drug Discovery and Medical Information Sciences, Gifu University



DATE: **May 10 (Tue.) - 13 (Fri.), 2016**

VENUE: **Hitotsubashi Hall,  
National Center of Sciences Building**



Congress Secretariat  
c/o Congress Corporation  
Kohsai Kaikan Bldg., 5-1 Kojimachi,  
Chiyoda-ku, Tokyo 102-8481, Japan  
Phone: +81-3-5216-5318 Fax: +81-3-5216-5552  
Email: prion2016@congre.co.jp

<http://prion2016.org/>



# 今こそ **プリオン病** の克服へ

人類が経験した最も悲惨な病気！



発症すると数ヶ月で100%死亡！  
なぜプリオン蛋白が異常化するか不明  
なぜ異常プリオン蛋白が感染力を持つか不明  
なぜ変異型CJDでは経口感染するか不明  
治療法は全くなし！



**アルツハイマー病やパーキンソン病の原因蛋白も  
プリオン蛋白と同様に動物の脳に感染可能！！**

今こそ、全世界が協力して  
**プリオン病の克服**に向けて  
新たな一歩を踏み出しましょう！



Prion 2016実行委員会





## PRION 2016 Tokyo Declaration

Prion diseases or transmissible spongiform encephalopathies (TSEs), such as Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) in humans, are severe, devastating and intractable diseases. CJD is a rapidly progressive degenerative brain disorder that leads to dementia and other neurological symptoms, resulting in death, usually within months. It is a lethal disease with 100% fatality rate and there is no medicine available to treat the underlying condition. Most CJD cases are sporadic and of unknown origin. There are also hereditary forms such as familial CJD, Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome and Fatal Familial Insomnia and, rarely, cases have been caused by medical treatments such as human dura mater grafts or human pituitary derived hormones. Prion diseases are due to infectious agents and are found in many animal species, including sheep, cows, deer, and cats, as well as humans.

Prion diseases are believed to start when a normal prion protein converts to a transmissible (infective) abnormal prion protein ("prion"), which then destroys nerve cells. Three Nobel Prizes have been awarded in this narrow field of science (D C Gajdusek 1976, S Prusiner 1997, K Wüthrich 2002), but many aspects of prion diseases, such as how normal host prion proteins are converted to abnormal forms, how they are transmitted and how they make neurons degenerate are far from being fully understood.

Prions can be transmitted through food. In 1996, the world was shocked when the first cases of young people developed variant CJD and this was attributed to having, years earlier, eaten foods contaminated by prion of bovine spongiform encephalopathy (BSE, also known as mad cow disease). Despite a strong mobilization of the scientific community many issues remain uncertain, including the precise origin of BSE prions, the mechanism of infection of young adults through food and whether other animal prion diseases may pose a risk to the human population. This includes atypical BSE and chronic wasting disease in deer, because prions from these animal diseases can be transmitted experimentally to primates or humanized mice, and because, unlike classical BSE, strategies for eliminating these diseases have not yet been established.

In addition, recent studies on proteins that are linked to the main neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease (respectively A $\beta$  protein, Tau protein and  $\alpha$ -synuclein protein), have demonstrated these all also share characteristics with prion proteins, notably auto-aggregation, self-propagation and induction of lesions in animals. These findings suggest that these types of neurodegenerative diseases may also be discovered one day as potentially transmissible. They also indicate that research on prion mechanisms can bring unique insight on other devastating diseases, which are common in humans.

We the participants of PRION 2016 including physicians, veterinarians, researchers, scientists, patients, patients' families, industries, and government staff all agree this is the right time to further increase our efforts to overcome prion diseases.

For this purpose, world-wide and intimate cooperation is essential for many reasons including the rarity of the diseases, the evidence of infectivity and the absence of any treatment. The numbers of researchers, physicians, and experts of Prion diseases are limited. In addition, the decline in the number of variant CJD patients and BSE cases in cattle may lead people to misunderstand and wrongly believe that Prion diseases are diseases in the past, whereas prion mechanisms appear to be in fact a critical target in developing new strategies against neurodegenerative diseases.

Here we declare the following statements under the name of PRION 2016 Tokyo Declaration.

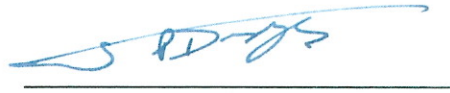
- I. We should aim to increase and improve the understanding of prion diseases in the general population.
- II. We should facilitate more research to elucidate prion mechanisms, develop new treatments and finally overcome Prion diseases.
- III. We should promote more international collaboration to pursuit this goal.

May 10, 2016

President, PRION 2016  
Hidehiro Mizusawa



President, NeuroPrion  
Jean-Philippe Deslys



President, APPS 2016  
Kazuo Kuwata



President, APSPR  
Katsumi Doh-ura



Co-Chair, CJDISA  
Deana Simpson



Co-Chair, CJDISA  
Suzanne Solvyns



Co-Chair, CJD Support Network Japan  
Naoetsu Sodeno



Co-Chair, CJD Support Network Japan  
Kazuyuki Takahara



APPS: Asian Pacific Prion Symposium  
APSPR: Asian Pacific Society of Prion Research  
CJDISA: CJD International Support Alliance





## プリオン 2016 東京宣言

ヒトのクロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) などプリオン病あるいは伝達性海綿状脳症 (TSE) は、重篤で破壊的なそして難治性の疾患である。CJD は急速進行性の脳の変性疾患で、認知症や様々な神経症状を呈して通常数ヶ月で死に至る。原因となる病態を治療する薬物はなく死亡率 100% である。多くの CJD は由来が不明で孤発性であるが、家族性 (JD)、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー症候群、致死性家族性不眠症など遺伝性病型もあり、稀にはヒト硬膜移植やヒト下垂体由来ホルモンによる医原性のものもある。プリオン病は感染因子により生じ、ヒト以外にも羊、牛、鹿、猫など多くの動物に見られる。

プリオン病は正常プリオン蛋白が伝達性 (感染性) のある異常プリオン蛋白すなわちプリオンに変換して、神経細胞を破壊することで生じるとされている。この科学の狭い領域でこれまで 3 つものノーベル賞が 1975 年 DC Gajdusek、1997 年 S Prusiner、2002 年 K Wüthrich に贈られているが、どのように宿主の正常プリオン蛋白が異常型に変換するのか、どのように伝達するのか、どのように神経細胞を変性させるのかなど、プリオン病の多くの側面はよくわかっていない。

プリオンは食品を介して伝達することができる。1996 年、変異型 CJD の若い第 1 例が報告されたが、それは数年前に牛海綿状脳症 (BSE) あるいは狂牛病のプリオンに汚染された食品を食べたことによるとされ、世界は震撼した。科学界の強力な動員にもかかわらず、BSE プリオンの詳細な由来、食品を介して若いヒトが感染した機序、他の動物のプリオン病の人類への危険性など多くの課題が不明のままである。後者には非定型的 BSE、鹿の慢性消耗病などが含まれる。何故ならば、これらの動物のプリオンは実験的に霊長類やヒト化マウスに伝達可能であり、定型的 BSE と異なり、これらの疾患を除去する手立てはまだ確立していないからである。

加えて、アルツハイマー病やパーキンソン病など主な神経変性疾患に関連した蛋白、すなわち順に A $\beta$  蛋白、Tau 蛋白、 $\alpha$ -synuclein 蛋白に関する最近の研究によれば、これらは全てプリオン蛋白とその特徴、すなわち自己凝集性、自己伝達性、動物への病変の誘導を共有している。これらの所見はこれらの神経変性疾患が何時の日か伝達可能と判明するかもしれないということを示している。これらはまた、プリオン機序についての研究が、人類にとってよく見かける、他の破壊的な疾患に対するユニークな洞察をもたらし得ることをも示している。

我々 PRION 2016 の全ての参加者、すなわち医師、獣医師、研究者、科学者、患者、患者の家族、産業界、行政などの関係者は、今こそプリオン病を克服するために我々の努力をさらに増加させる好機であるとの認識に賛同する。

この目的のためには、本疾患の希少性、感染性の証拠そしていかなる治療法も存在しないなど多くの理由から世界的かつ緊密な協力が必須である。プリオン病の研究者、医師、専門家の数は限られている。加えて、変異型 CJD 患者数と牛での BSE 例数の減少が人々にプリオン病は過去の病気であると誤解させ間違えて信じさせる可能性がある。しかし、プリオン機序は実際に神経変性疾患に対する新しい戦略を開発する上で重要な標的である。

ここに、我々はPRION2016 東京宣言の名の下に以下の声明を宣言する。

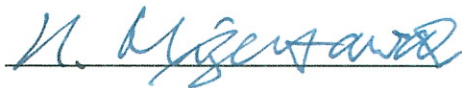
第一、我々は一般の人々のプリオン病に対する理解を増加させ改善させることをめざさなければならない。

第二、我々はプリオン機序の解明、新しい治療の開発、そして最終的にはプリオン病を克服するためにさらなる研究を活性化させなければならない。

第三、我々はこれらの目的の希求のためにより一層国際協力を推進しなければならない。

2016年5月10日

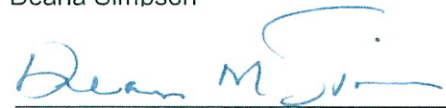
PRION 2016 会長  
Hidehiro Mizusawa



APPS 2016 会長  
Kazuo Kuwata



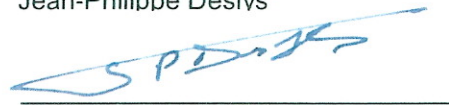
CJDISA 共同議長  
Deana Simpson



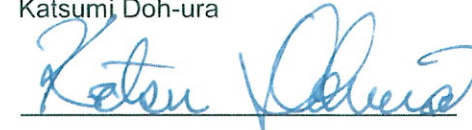
CJDサポートネット 共同議長  
Naoetsu Sodeno



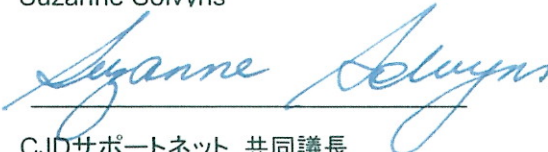
NeuroPrion 会長  
Jean-Philippe Deslys



APSPR 会長  
Katsumi Doh-ura



CJDISA 共同議長  
Suzanne Solvyns



CJDサポートネット 共同議長  
Kazuyuki Takahara



APPS: Asian Pacific Prion Symposium  
APSPR: Asian Pacific Society of Prion Research  
CJDISA: CJD International Support Alliance



## 平成 28 年度プリオン病関係班連絡会議議事録

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）

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

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業

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

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業

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

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業

プリオン病に対する低分子シャペロン治療薬の開発班

Japanese Consortium of Prion Disease (JACOP)

日時：平成 28 年 5 月 11 日（土）8：00 ～ 9：00

場所：學士会館 320 会議室

出席者：山田正仁、水澤英洋、堂浦克美、堀内浩幸、西田教行、齋藤延人、高柳俊作、岩崎 靖、高尾昌樹、八谷如美、作道章一、坂口末廣、宮澤光太郎、小林篤史、田中元雅、桑田一夫、石橋大輔、桶本優子、三條伸夫、原田雅史、佐藤克也、山下典生（佐々木真理 代理）、濱口 毅、徳本史郎（厚生労働省）、長原慶典（同）、川田裕美（同）、古澤嘉彦（国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）、伊坂弘道（同）、小林卓馬（同）（敬称略、順不同）

### 1. 水澤先生挨拶

PRION2016 で AMED 末松理事長からのプリオン病のサポートをしていただけたというお言葉あり、安倍首相からもお言葉をいただいた。

### 2. 厚生労働省のご挨拶

難病対策課徳本様：プリオン研究の重要性を理解した。一方で、研究班としてどこまでお付き合いできるのかは、アウトカムありきである。日本のプリオン研究の進展を願っている。

### 3. AMED の古澤先生

プリオンが難病中の難病である事は理解している。突破口を開くことを期待している。厚生省の関係班と AMED 関係班が揃っているのも重要である。

### 4. サーベイランス班

- ① 未回収について：リマインドをしていただきたい。
- ② 感染予防ガイドライン：方針を出す。

### 5. 調査研究班（政策）：山田先生

- ① 予算が減った。3 年目にあたる。
- ② ガイドライン 2017 を出す。計画通りに進んでいる。

### 6. AMED 班（治療班）：

計画の提示

### 7. 低分子シャペロン（桑田班）

治験（三條先生）：進捗状況 3 月に福岡で治験に向けての会議をした。サーベイランスと JACOP の報告中で、PMDA からの助言をどのようにとり入れるか。非臨床の治験が進んでいる。今年度中に治験の申請は、研究費の都合で来年度以降にずれ込む。

第 I 相は福岡大学で行われる。

佐藤克也先生：動物では 1/2 で効果があった。量が多いと静脈炎になるため、設定中。

8. 画像委員会：ストレージを使いたい(塚本から説明)。岩手医大山下先生から補足発言。
9. JACOP：（水澤先生）PMDA 対面助言で、現在の自然歴調査で、調査間隔の短縮、無動性無言や小脳兆候などの規定・定義をするように、また発症時期などを明確にするように言われた。JACOP の調査についても明後日の運営委員会で検討する。

JACOP 自然歴調査の登録依頼を 3 回、神経学会の専門医に送っているが、昨年度 47 例まで登録した。

実際には治験も難しい。登録を確実にしていくことが大事。一方、サーベイランスと同じような調査となっているので、JACOP とサーベイランスの一体化に近い状態にするのが効率的ではないか。

山田先生：今年で研究班の任務が終わる。研究班が分裂し、多岐にわたって、活発になっている反面、基礎研究へのサポートが難しくなっている。分子病態を解明して、治療のメカニズムを見つけるのが重要である。厚労省、AMED の先生方にもご理解いただきたい。

その他；

RT-QUIC の話題、剖検の話題など。

## 平成 28 年度第 1 回 CJD インシデント委員会議事録（案）

日時：2016 年 9 月 15 日（木）17：00-18：00

場所：都市センターホテル 5 階 スバル

出席インシデント委員（敬称略）

北本哲之（東北大学）、黒岩義之（財務省診療所）、斉藤延人（東京大学）、三條伸夫（東京医科歯科大学）、太組一朗（日本医科大学武蔵小杉病院）、田村智英子（FMC 東京クリニック）、塚本忠（国立精神・神経医療研究センター）、中村好一（自治医科大学）、水澤英洋（国立精神・神経医療研究センター）、山田正仁（金沢大学）

オブザーバー：長谷川成人（東京都医学総合研究所）、高柳俊作（東京大学）

### 1. 前回の議事録確認（資料 1）

### 2. 2016 年 4 月 21 日のインシデント症例訪問調査について（資料 2）

東京大学の高柳より、資料 2 を用いて、新規インシデント症例（#5191）とその現地訪問調査に関する報告が行われた。本症例は、当該病院で、2014 年 3 月に、両側慢性硬膜下血腫の手術を施行し、2014 年 12 月、進行性認知障害などで発症し、CJD と診断されたケースであった。本症例は、サーベイランス調査票などより、sCJD probable であり、インシデント症例である事が再度、確認された。当該病院には、4 月 21 日に、現地訪問調査を行った。当該病院は、脳神経外科の専門病院であり、かつ、手術器械のプリオン病対策に対しても、対策意識はしっかり持たれている印象であった。しかし、以下のように、2008 年の感染予防ガイドラインに準拠しない方法で、脳外科器械の滅菌を、インシデント症例の手術施行後も行っている事が確認された。

ガイドラインと異なる滅菌方法：Washer disinfectant で洗浄していない器械でも、その後のオートクレーブ滅菌が 135℃ 8 分しか行われていなかった。

Washer disinfectant で洗浄していなくても、『アルカリ洗浄剤による超音波洗浄（2 回）』を行えば、問題ないと、超音波洗浄器の業者から言われたのが、原因の一つであった。今後は、ガイドラインに準拠した滅菌方法にさせていただくように指導した。インシデント症例での手術で使用した器械は、穿頭セットであり、これは、当該病院では 2 セットあり、numbering していなかった。そのため、リスク保有可能性者としては、23 人をピックアップした。今後、これらの方々のフォローアップを開始していただく事をお願いした。



### **3. 新規インシデント症例と訪問調査について（資料 3）**

#### **3-1: #5134 のサーベイランス調査票と滅菌方法（資料 3-1）**

東京大学の高柳より、資料 3-1 を用いて、新規症例（#5134）に関する報告が行われた。本症例は、2014 年 9 月から CJD を発症していた可能性があるが、同年 10 月に、当該病院で、慢性硬膜下血腫の手術を施行したケースである。以前のサーベイランス委員会では、本症例は、sCJD 疑いと認定されていたが、当該病院では、sCJD は否定的であると報告あり、再度、担当サーベイランス委員（大阪大学神経内科）が訪問調査を行い、やはり、sCJD は完全には否定できないという判断であった。この症例が sCJD かどうかに関して、再度、サーベイランス委員会で、協議していただき、sCJD が疑われる場合は、訪問調査を行う方針とした。尚、当該病院が施行している滅菌方法に関しては、一部、ガイドラインに準拠していない事が確認された。

#### **3-2: #5630 のサーベイランス調査票と滅菌方法**

東京大学の高柳より、資料 3-2 を用いて、新規症例（#5630）に関する報告が行われた。本症例は、2014 年 7 月に、当該病院で、脳動脈瘤のクリッピング術を施行し、2015 年 9 月に発症し、GSS 病（P102L 変異）と診断されたケースであり、インシデント症例であると確認された。当該病院が施行している滅菌方法に関しては、一部、ガイドラインに準拠していない事が確認された。今後、訪問調査を行う方針とした。

#### **3-3: 北海道地区の症例のサーベイランス調査票と滅菌方法**

国立精神・神経医療研究センターの塚本先生より、資料 3-3 を用いて、北海道地区の症例に関しての報告が行われた。本症例は、認知機能低下があり、悪性リンパ腫などを疑い、2016 年 6 月頃に生検術を施行して、CJD が疑われた症例である。国立感染症研究所にて、病理検体を用いて、プリオン蛋白のウェスタンブロット法や免疫染色を行ったが、プリオン病は否定的であった。また、当該病院が施行している滅菌方法に関しては、ガイドラインに準拠している事が確認された。今後は、サーベイランス委員会で、本症例は、協議する方針である。

#### **3-4: 新規インシデント症例（#5559）に関して**

当委員会の開催前に行われたサーベイランス委員会で、インシデント症例とされ、急遽、議題として扱った症例である。本症例は、元々認知機能障害があったが、2015 年に CJD 様の症状が明らかとなったケースで、脳外科手術は、その 1 年 1 か月前に施行していた。また、剖検を行っており、プリオン病の所見

とともに、A $\beta$ もそれなりに沈着している所見であった。本症例の CJD 発症時期を判断するために、脳外科手術をした当初のカルテや MRI などでも再度、確認し、剖検の病理所見の更なる検討を行う方針とした。また、剖検ではプリオン病と判断されているため、本症例は、インシデント症例と扱った方がいいと考えられ、当該病院の滅菌方法の確認と、訪問調査を行う方針とした。

#### **4. フォローアップ状況（資料 4）**

東京大学の高柳より、資料 4 を用いて、最近のフォローアップ状況に関して、報告が行われた。2016 年に入って、3 施設から個票が送付されており、きちんとフォローアップされている事が確認された。しかし、一方、調査票が 1 枚も提出されていない施設がいくつかあり、適宜、リマインドを行って、提出を促す方針とした。

#### **5. インシデント委員会の研究倫理申請について**

国立精神・神経医療研究センターの塚本先生より、インシデント委員会の研究倫理申請に関する報告が行われた。当委員会事務局の整理に関して、現在、国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会に対して、倫理申請変更を行っている最中である。

## 平成 28 年度第 2 回 CJD インシデント委員会議事

日時：2017 年 2 月 1 日（水）16：30 頃-

場所：アルカディア市ヶ谷 5 階「大雪東」

インシデント委員（敬称略）

北本哲之（東北大学）、黒岩義之（財務省診療所）、斉藤延人（東京大学）、三條伸夫（東京医科歯科大学）、太組一朗（日本医科大学武蔵小杉病院）、田村智英子（FMC 東京クリニック）、塚本忠（国立精神・神経医療研究センター）、中村好一（自治医科大学）、水澤英洋（国立精神・神経医療研究センター）、山田正仁（金沢大学）

甲田 亨（厚生労働省健康局難病対策課）

議題

1. 前回の議事録の確認（資料 1）
2. 11 月 26 日のインシデント症例（#5630）訪問調査について（資料 2）
  - 2-1：本症例のサーベイランス調査票
  - 2-2：当該病院の洗浄・滅菌条件
  - 2-3：当該病院への調査依頼書
  - 2-4：当該病院訪問調査概要
  - 2-5：当該病院訪問調査写真
  - 2-6：当該病院からの訪問調査後の進捗状況報告
  - 2-7：当該病院からのリスク保有可能性者情報
3. その他のインシデント可能性事案について（資料 3）
  - 3-1：#5134 のサーベイランス調査票
  - 3-2：#5134 当該病院での滅菌方法
  - 3-3：#5559 のサーベイランス調査票
  - 3-4：#5559 当該病院での滅菌方法
  - 3-5：#5559 の病歴・検査結果
4. フォローアップ状況（資料 4 取扱い注意）
5. その他：
  - ・インシデント委員会の研究倫理申請について
  - ・CJD リスク保有者に関する医療保険の当面の対応について（資料 5）



## 日本神経病理学会 2016年度第2回プリオン病剖検・病理検査推進委員会議事要旨

日時：2017年2月18日、10:00～11:00

場所：東京八重洲ホール7階、702号室

出席：岩城 徹、柿田明美（途中まで代理、清水）、水澤英洋（委員長）、村山繁雄、山田正仁、吉田眞理（代理、岩崎靖）

欠席：齊藤祐子、高尾昌樹

（敬称略、順不同）

### 資料

- 1) 前回議事要旨
- 2) プリオン病剖検可能施設リスト

### 議事

- 1) 前回議事要旨が承認された。
- 2) 剖検可能施設

前回議事要旨と添付資料に基づき、北海道から沖縄までの掲載病院について最新の情報について協議し共有した。不明確な施設については、以下の通り担当を決めて調査することとなった。

都立神経病院、鹿児島大学：水澤委員

福井大学、富山大学：山田委員

滋賀医大、NHO 鳥取医療センター、NHO 松江医療センター、NHO 広島西医療センタ、大悟病院、沖縄中部病院、豊見城病院：村山委員

- 3) 今後の活動方針

- \* 剖検を積極的に行っている病院を基幹病院、センターと言った認定を行うことで謝意とエンカレッジを日本神経病理学会・本委員会で行う方針となり、施設認定委員会に協力を求めることとなった。また、厚労省からの経済的なサポートについては引き続き要請していく。
- \* 前回の委員会で議論、決定されたように、現在の剖検・病理検査マニュアルを改定して全身剖検に対応できるようにすることを進めることとなった。ご遺体の収納容器として顔が見えるものの紹介や標本・検体などの廃棄方法について

もより詳しく記載することとなった。水澤委員長から、この件は本日欠席の高尾委員が担当して進めており、この病理関係者向けのマニュアルに加えて、受け持ち医や患者・家族に対する剖検や病理検査を勧めるパンフレットも準備を進めていることが報告された。