

硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の頭部 MRI 拡散強調画像の検討とプリオン蛋白遺伝子コドン 129 多型が MM で、脳波上周期性同期性放電を認めず、頭部 MRI 拡散強調像にて両側視床に高信号を認める孤発性または分類不能の Creutzfeldt-Jakob 病の検討

研究分担者：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）
研究協力者：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：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：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）
研究分担者：村井弘之	国際医療福祉大学神経内科
研究協力者：岩崎 靖	愛知医科大学加齢医科学研究所
研究協力者：濱野忠則	福井大学第二内科（神経内科学）
研究協力者：本間真理	栞記念病院神経内科
研究協力者：阿江竜介	自治医科大学地域医療センター公衆衛生学部門
研究分担者：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
研究分担者：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：小出瑞穂	国立病院機構千葉東病院神経内科
研究協力者：新井公人	国立病院機構千葉東病院神経内科
研究協力者：片多史明	亀田総合病院神経内科
研究分担者：原田雅史	徳島大学大学院放射線医学分野
研究分担者：村山繁雄	東京都健康長寿医療センター
研究分担者：塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター病院
研究代表者：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター

研究要旨（硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の頭部 MRI 拡散強調画像の検討）

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。1999 年 4 月より 2016 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、プラーク型と非プラーク型に分類して解析を行った。11 例（男性 7 例、女性 4 例）で DWI を収集した。8 例が非プラーク型で、3 例はプラーク型であった。発症から DWI 撮影までの中央値は 3（1-24）ヶ月であった。非プラーク型では両側の大脳皮質や基底核に DWI 高信号が認め

られ、全例で移植された側と DWI 高信号が優位であった側が一致していた。視床に明らかな高信号を認めた症例はなかった。プラーク型では、1 例では大脳皮質、基底核や視床、1 例では基底核と視床の高信号が見られたが、1 例では明らかな高信号は認められなかった。非プラーク型では移植部位と発症時の DWI 高信号の領域には関連があり、非プラーク型とプラーク型の DWI 高信号のパターンは異なる。

(プリオン蛋白遺伝子コドン 129 多型が MM で、脳波上周期性同期性放電を認めず、頭部 MRI 拡散強調像にて両側視床に高信号を認める孤発性または分類不能の Creutzfeldt-Jakob 病の検討)

[目的]プリオン蛋白遺伝子コドン 129 多型が MM で、脳波上の周期性同期性放電 (PSD) を認めず、頭部 MRI 拡散強調像にて両側視床に高信号を認める孤発性または分類不能の Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) の臨床病理学的な特徴を明らかにすること。

[方法] 2016 年 2 月までに CJD サーベイランス委員会に登録された症例で、プリオン蛋白遺伝子検査が行われており、孤発性 CJD (確実例、ほぼ確実例) として登録された 1162 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 例の中で、脳波上 PSD を認めず、頭部 MRI 拡散強調像で両側視床に高信号病変を認めた 6 例の臨床病理像について検討を行った。

[結果]6 例の発症年齢は 62.0 ± 5.6 (58-75) 歳で、男性 2 名、女性 4 名であった。6 例中 2 例は CJD 発症の 14 年前および 27 年前に脳外科手術の既往があったが、1 例は硬膜移植が行われていないことが剖検で確認されており、1 例は硬膜移植の有無が不明であった。脳外科手術歴のあった 2 例の初発症状は歩行障害であった。脳外科手術歴のない 4 例の初発症状は認知症が 2 例、眠気と頭痛が 1 例、歩行障害が 1 例であった。頭部 MRI 拡散強調画像では、脳外科手術歴のある 2 症例は両側視床全体に高信号を認め、脳外科手術歴のない 4 例中 3 例では視床の背内側核に淡い高信号を認め、1 例では hockey stick sign を認めた。Hockey stick sign を認めた症例は、発症時 59 歳の男性で、海外渡航歴、輸血歴、手術歴はなく、歩行障害で発症し、死亡まで 21 ヶ月の経過で、発症 7 ヶ月で行われた脳波では PSD を認めていなかった。6 例中 3 例で剖検されており、脳外科手術歴のある 1 例は MMiK で、脳外科手術歴のない 2 例はいずれも MM2+1 であった。

[結論]プリオン蛋白遺伝子コドン 129 多型が MM の孤発性 CJD で、脳波上 PSD を認めず、頭部 MRI 拡散強調画像で両側視床に高信号病変を認める症例は、CJD MMiK 型や孤発性 CJD MM2+1 の症例が含まれる。また、1 例は hockey stick sign を認めており、変異型 CJD の除外が重要であると考えた。

A. 研究目的

(硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の頭部 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、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。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と、dCJD のタイプ別の DWI 所見の特徴を明らかにする事を目的とした。

(プリオン蛋白遺伝子コドン 129 多型が MM で、脳波上周期性同期性放電を認めず、頭部 MRI 拡散強調像にて両側視床に高信号を認める孤発性または分類不能の Creutzfeldt-Jakob 病の検討)

経過が長く、発症早期には脳波上の周期性同期性放電 (PSD) を認めないといった特徴を持つ硬膜移植後 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) (Kobayashi A, et al. *J Biol Chem* 2007; 282: 30022-30028)、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 (Kobayashi A, et al. *J Virol* 2015; 89: 3939-3946)。そこで、2016 年 2 月までに CJD サーベイランス委員会に孤発性 CJD (確実例、ほぼ確実例) または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 と診断された症例について、臨床病理像を検討したところ、1 例の MMiK 型 CJD を認めたが、その症例の頭部 MRI 拡散強調像では両側視床に高信号病変を認めた。また、その他に脳外科手術歴があり硬膜移植の有無がはっきりしない 1 例と孤発性 CJD の PrP 遺伝子コドン 129MM の 4 例に頭部 MRI 拡散強調像で両側視床に高信号病変を認めた。更にこ

れら 6 症例は脳波上の周期性同期性放電 (PSD) を認めなかった。これまでの報告では、PrP 遺伝子コドン 129MM である孤発性 CJD は両側視床の高信号を呈しにくいと報告されている (Meissner B, et al. *Neurology* 2009; 72: 1994-2001)。そこで、本研究は、プリオン蛋白遺伝子コドン 129 多型が MM で、脳波上の PSD を認めず、頭部 MRI 拡散強調像にて両側視床に高信号を認める孤発性または分類不能の Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) の臨床病理学的な特徴を明らかにすることを目的として行った。

B. 研究方法

(硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の頭部 MRI 拡散強調画像の検討)

1999 年 4 月より 2016 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。経時的な DWI が収集できた症例についてはあわせて解析を行った。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。

(プリオン蛋白遺伝子コドン 129 多型が MM で、脳波上周期性同期性放電を認めず、頭部 MRI 拡散強調像にて両側視床に高信号を認める孤発性または分類不能の Creutzfeldt-Jakob 病の検討)

2016 年 2 月までに CJD サーベイランス委員会に登録された症例で、プリオン蛋白遺伝子検査が行われており、孤発性 CJD (確実例、ほぼ確実例) として登録された 1162 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 例の中で、脳波上 PSD を認めず、頭部 MRI 拡散強調像

で両側視床に高信号病変を認めた 6 例の臨床病理像について検討を行った。

(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、東京医科歯科大学、国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会にて承認済みである。

C. 研究結果

(硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の頭部 MRI 拡散強調画像の検討)

2016 年 9 月までに dCJD と判定された症例は 88 例であった。移植部位に関する情報と DWI 画像を収集できた 11 例について解析を行った。

11 例(男性 7 例、女性 4 例)の発症時年齢は 41 歳(中央値)(分布: 26-76 歳)、移植時年齢は 19 (10-53) 歳、移植から発症までは 22 (16-29) 年であった。8 例は非プラーク型(確実 4 例、ほぼ確実 4 例)で、3 例はプラーク型(すべて確実例)であった。使用された硬膜について、判明したものは全て Lyodura®であった。発症から DWI 撮影までは 3 (1-24) ヶ月であった。

非プラーク型では発症後 2.5 (1-5) ヶ月で初回の頭部 MRI が撮影された。両側の脳皮質や基底核に DWI 高信号が認められ、全例で移植された側と DWI 高信号が優位であ

った側が一致していた。視床に明らかな高信号がみられた症例はなかった。

プラーク型では発症後 10 (7-24) ヶ月で初回の頭部 MRI が撮影されており、非プラーク型の症例よりも有意に遅かった ($p=0.012$)。1 例では大脳皮質や基底核、視床に DWI 高信号が認められたが、1 例では移植部位と反対側の脳基底核と視床のみで、1 例では大脳皮質や基底核および視床に明らかな DWI 高信号は認められなかった。

非プラーク型の 5 例、プラーク型の 2 例で経時的な MRI の撮像が行われており、非プラーク型では大脳皮質や基底核に高信号の拡大が認められたが、プラーク型では DWI の異常信号は大脳皮質、視床、脳基底核や小脳に局限していた。

(プリオン蛋白遺伝子コドン 129 多型が MM で、脳波上周期性同期性放電を認めず、頭部 MRI 拡散強調画像にて両側視床に高信号を認める孤発性または分類不能の Creutzfeldt-Jakob 病の検討)

6 例の発症年齢は 62.0 ± 5.6 (58-75) 歳で、男性 2 名、女性 4 名であった。6 例中 2 例は CJD 発症の 14 年前および 27 年前に脳外科手術の既往があったが、1 例は硬膜移植が行われていないことが剖検で確認されており、1 例は硬膜移植の有無が不明であった。脳外科手術歴のあった 2 例の初発症状は歩行障害であった。脳外科手術歴のない 4 例の初発症状は認知症が 2 例、眠気と頭痛が 1 例、歩行障害が 1 例であった。頭部 MRI 拡散強調画像では、脳外科手術歴のある 2 症例は両側視床全体に高信号を認め、脳外科手術歴のない 4 例中 3 例では視床の背内側核に淡い高信号を認め、1 例では hockey stick sign を認めた。Hockey stick sign を認めた症例は、発症時 59 歳の男性で、海外渡航歴、輸血歴、手術歴

はなく、歩行障害で発症し、死亡まで 21 ヶ月の経過で、発症 7 ヶ月で行われた脳波では PSD を認めていなかった。6 例中 3 例で剖検されており、脳外科手術歴のある 1 例は MMiK で、脳外科手術歴のない例は、1 例は MM2+1 で、1 例は MM2C+T あった。

D. 考察

(硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の頭部 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、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。

今回検討を行った症例について、非プラーク型の症例では、移植を受けた側で優位に DWI での高信号が目立っており、経時的な検討では大脳全体に DWI 高信号が急速に拡大する結果が得られた。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、急速に拡大したと考えられた。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伝播の可能性も考えられた。

また、プラーク型の症例では高信号は大脳基底核や視床に目立ち、経時的な検討でも高信号の領域は局限していた。dCJD の頭部 MRI 画像を検討した報告では、プラーク型では視床での高信号が認められたことが報告されている。プラーク型は V2 prion が 129MM

に感染して生じたと考えられている。孤発性 CJD の MV2 や VV2 といった V2 prion が認められる病型では視床に高信号を認めることが報告されており、V2 prion 類似の特徴として視床に高信号を生じやすい可能性が考えられた。

(プリオン蛋白遺伝子コドン 129 多型が MM で、脳波上周期性同期性放電を認めず、頭部 MRI 拡散強調像にて両側視床に高信号を認める孤発性または分類不能の Creutzfeldt-Jakob 病の検討)

プリオン蛋白遺伝子コドン 129 多型が MM の孤発性 CJD で、脳波上 PSD を認めず、頭部 MRI 拡散強調画像で両側視床に高信号病変を認める症例の発症年齢や性別は孤発性 CJD として特異なものではなかった。脳外科手術歴のある症例は、1 例が MMiK で、もう 1 例は剖検されていないが、頭部 MRI がよく似た所見を呈しており MMiK であった可能性がある。4 例の孤発性 CJD のうち 3 例は視床背内側核の淡い高信号のみで、MMiK 型のものとは異なる印象であった。孤発性 CJD の 1 例では hockey stick sign を認めており、変異型 CJD の除外を行う必要がある。

E. 結論

(硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の頭部 MRI 拡散強調画像の検討)

非プラーク型では移植部位と発症時の DWI 高信号の領域には関連があり、急速に大脳全体に DWI の高信号が拡大する。プラーク型では DWI における高信号の領域は視床や大脳基底核に目立ち、非プラーク型とプラーク型の DWI 高信号のパターンは異なる。

(プリオン蛋白遺伝子コドン 129 多型が MM で、脳波上周期性同期性放電を認めず、頭部 MRI 拡散強調像にて両側視床に高信号を認

める孤発性または分類不能の Creutzfeldt-Jakob 病の検討)

プリオン蛋白遺伝子コドン 129 多型が MM の孤発性 CJD で、脳波上 PSD を認めず、頭部 MRI 拡散強調画像で両側視床に高信号病変を認める症例は、CJD MMiK 型や孤発性 CJD MM2+1、孤発性 CJD MM2C+T の症例が含まれる。また、1 例は hockey stick sign を認めており、変異型 CJD の除外が重要であると考えた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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
- 2) 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
- 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 β deposition and meningeal amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol* 132: 313-315, 2016
- 4) Ito Y, Sanjo N, Hizume M, Kobayashi A, Ohgami T, Satoh K, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Biochemical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with valine-to-isoleucine substitution at codon 180 on the prion protein gene. *Biochem Biophys Res Commun* 496: 1055-1061, 2018
- 5) Akagi A, Iwasaki Y, Mimuro M, Kitamoto T, Yamada M, Yoshida M. Pathological progression of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with a PrP V180I mutation. *Prion*, in press.
- 6) 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.
- 7) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病. *最新医学* 71: 689-698, 2016
- 8) 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
- 9) 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.
- 10) 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
- 11) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病の新規診断法と新規治療法. 鈴木則宏、祖父江元、荒木信夫、宇川義一、川原信隆(編) *Annual Review 2016 神経*、中外医学社、東京、pp113-121, 2016
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 濱口 毅、山田正仁. クロイツフェルト・ヤコブ病. 薬局 68: 772-776, 2017
- 15) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病. Neuroinfection 22: 94-100, 2017
- 16) 濱口 毅、山田正仁. 獲得性プリオン病. Pharma Medica 35: 27-32, 2017
- 17) 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. Neuroinfection 22: 1-5, 2017
- 18) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病. 浦上克哉、北村 伸、小川敏英(編)図説 神経機能解剖テキスト、文光堂、東京、pp154-156, 2017
- 19) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病. 山田正仁(編)認知症診療実践ハンドブック、中外医学社、東京、pp324-333, 2017
- 20) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病にはどのような疾患があり、どのくらいの頻度で見られるのですか. 鈴木則宏(監)、亀井 聡(編)神経内科 Clinical Questions & Pearls: 神経感染症、中外医学社、東京、pp255-262, 2017
- 21) 濱口 毅、山田正仁. Creutzfeldt-Jakob 病は、どのように診断するのですか? 鈴木則宏(監)、亀井 聡(編)神経内科 Clinical Questions & Pearls: 神経感染
- 症、中外医学社、東京、pp263-276, 2017
- 22) 山田正仁. プリオン病. 日本感染症学会(編)感染症専門医テキスト: 第I部 解説編 改訂第2版、南江堂、東京、pp1229-1236, 2017

2.学会発表

- 1) 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. PRION2016, Tokyo, May 10-13, 2016
- 2) Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Brown P, Saverioni D, Matsuura Y, Takeuchi A, Mohri S, Kitamoto T. Iatrogenic transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. PRION2016, Tokyo, May 10-13, 2016
- 3) 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 β -amyloidosis in patients with dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. PRION2016, Tokyo, May 10-13, 2016
- 4) 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. PRION2016, Tokyo, May 10-13, 2016
- 5) 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. PRION2016, Tokyo, May 10-13, 2016
 - 6) 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. PRION2016, Tokyo, May 10-13, 2016
 - 7) 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 synchronous discharges in Japanese surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease. PRION2016, Tokyo, May 10-13, 2016
 - 8) 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. PRION2016, Tokyo, May 10-13, 2016
 - 9) 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. PRION2016, Tokyo, May 10-13, 2016
 - 10) 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. PRION2016, Tokyo, May 10-13, 2016
 - 11) 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. PRION2016, Tokyo, May 10-13, 2016
 - 12) 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. PRION2016, Tokyo, May 10-13, 2016
 - 13) 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. PRION2016, Tokyo, May 10-13, 2016
 - 14) 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. PRION2016, Tokyo, May 10-13, 2016
- 15) Yamada M, Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita, 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) Yamada M, Hamaguchi T, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Taniguchi Y, Kobayashi A, Takeuchi A, Kitamoto T, Nakamura Y, Sanjo N, Tsukamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Mizusawa H. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease related to dura mater grafts. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017
 - 17) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Iwasaki Y, Hamano T, Honma M, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Type-dependent diverse extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura matter graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017
 - 18) Tsukamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H. CJD with M232R: Its clinicoepidemiological features. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017
 - 19) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Clinical and pathological characterization of “sporadic Creutzfeldt-Jakob disease” with histories of neurosurgery to identify iatrogenic cases. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017
 - 20) Furukawa F, Kitamoto T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yokota T, Sanjo N. Clinicopathological features of Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome with P105L mutation. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017
 - 21) 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 human-to-human transmission of cerebral β -amyloidosis via cadaveric dura mater grafting. Alzheimer's Association International Conference (AAIC) 2017, London, July 16-20, 2017
 - 22) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Iwasaki Y, Hamano T, Honma M, Noguchi-Shinohara M,

- Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Diffusion-weighted MR images in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. XX III World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, September 16-21, 2017
- 23) Kuroiwa Y, Takumi I, Murai H, Kasuga K, Nakamura Y, Fujino K, Hirai T, Kawabata Y, Baba Y, Sato K, Harada M, Kitamoto T, Tsukamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Periodic encephalographic study in nation-wide Creutzfeldt-Jakob disease surveillance in Japan. XX III World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, September 16-21, 2017
- 24) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Investigation of clinical and pathological features of “sporadic Creutzfeldt-Jakob disease” with history of neurosurgery to identify iatrogenic cases. XXIII World Congress of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017
- 25) Hamaguchi T, Yamada M. Transmission of amyloid β . Asian Pacific Prion Symposium (APPS2017), Melbourne, October 20-21, 2017
- 26) Tsukamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H, and Prion Disease Surveillance Committee, Japan. Analysis of cases in which prion disease was denied by the Prion disease Surveillance Committee in Japan in 2016. Asian Pacific Prion Symposium (APPS2017), Melbourne, October 20-21, 2017
- 27) Furukawa F, Ae R, Nakamura Y, Hamaguchi T, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yokota T, Sanjo N. Analysis of clinical features of patients with lower limb muscle weakness in GSS with P102L mutation. Asian Pacific Prion Symposium (APPS2017), Melbourne, October 20-21, 2017
- 28) 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、2016年5月18-21日、神戸
- 29) 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、2016年5月18-21日、神戸
- 30) 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
- 31) 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、2016年10月21-22日、金沢
- 32) 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、2016年10月21-22日、金沢

- 33) 赤木明生、三室マヤ、岩崎 靖、山田正仁、吉田眞理. V180I 遺伝性 Creutzfeldt-Jakob 病の病理学的検討. 第21回日本神経感染症学会総会・学術大会、2016年10月21-22日、金沢
- 34) 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、2016年10月21-22日、金沢
- 35) 黒岩義之、太組一朗、村井弘之、春日健作、中村好一、藤野公裕、黒川隆史、馬場泰尚、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46回日本臨床神経生理学会学術大会、2016年10月27-29日 郡山
- 36) 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、2016年12月1-3日、東京
- 37) 濱口 毅、坂井健二、小林篤史、北本哲之、阿江竜介、中村好一、三條伸夫、新井公人、小出瑞穂、片多史明、塚本忠、水澤英洋、山田正仁. 脳外科手術歴を有する Creutzfeldt-Jakob 病の特徴. 第22回日本神経感染症学会総会・学術大会、2017年10月13-14日、北九州
- 38) Hamaguchi T, Yamada M. Possible

transmission of cerebral β -amyloidosis via cadaveric dura mater graft. 第36回日本認知症学会学術集会、2017年11月24-26日、金沢

- 39) Kobayashi A, Yamada M, Takeuchi A, Mohri S, Kitamoto T. Diagnostic approaches for acquired Creutzfeldt-Jakob disease MMiK. 第36回日本認知症学会学術集会 2017年11月24-26日、金沢
- 40) 濱口 毅、山田正仁. アミロイド β の伝播. 第36回日本認知症学会学術集会 2017年11月24-26日、金沢

G. 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

