

V180I 変異を有する異常プリオン蛋白の生化学的特徴、およびアミロイド病変とタウ病変

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分野（神経内科）
研究協力者：伊藤陽子	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：日詰正樹	埼玉リハビリテーションセンター
研究協力者：小林 篤	北海道大学獣医学研究科比較病理学教室
研究協力者：大上哲也	青森大学薬学部薬学科
研究協力者：佐藤克也	長崎大学運動障害リハビリテーション分野（神経内科学）
研究協力者：浜口 毅	金沢大学医学部脳老化・神経病態学(神経内科学)
研究協力者：山田正仁	金沢大学医学部脳老化・神経病態学(神経内科学)
研究協力者：北本哲之	東北大学病態神経学
研究協力者：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター
研究協力者：横田隆徳	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野（神経内科）

研究要旨

コドン 180 のバリンがイソロイシンに変異する遺伝子異常 Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)のみで認められ、本邦の遺伝性プリオン病の約半数を占めている。本研究では、7 例の剖検脳を用いて、コドン 180 の遺伝子変異によりプリオン蛋白におこる生化学的異常を明らかにした。V180I 変異を有する異常プリオン蛋白は、コドン 181 のアスパラギンの糖鎖付加がおこらず、2 型異常プリオン蛋白(PrPres)よりアミノ基断端が長い断片と、その断片が内部切断を受けて、7-8kDa のアミノ基断片(PrP7-8)と、12-13kDa のカルボキシル断片(CTF12/13)になったものの 3 種類の断片の複合体として検出された。症例によってはそれらの断片に加えて、2 型 PrPres が種々の割合で含まれていた。それぞれの断片のうち CTF12/13 が量的に最多であった。海馬領域に比べて、相対的に大脳皮質に多量の PrPres の沈着があり、海綿状変性も強く認められた。本研究結果は V180I 遺伝子変異が、プリオン蛋白に孤発例とは生化学的に異なったメカニズムで異常化をきたしていることを表しており、V180I 変異が遺伝子多型ではなく、病的な変異であることを表していると考えられる。また、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た結果、Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (GSS)の P102L 変異、P105L 変異及び遺伝性 Creutzfeldt-Jakob disease (gCJD)の V180I 変異でアミロイド β (Aβ)の沈着を認め、GSS では通常加齢では見られない、コアを有さず径の小さな Aβ や PrPSc に対して同心円状に共局在する Aβ が沈着していた。これらの Aβ は異常プリオン蛋白と半数以上が共局在しており、既報の臨床病理学的解析結果を含めた総合的な解析により、異常プリオン蛋白と Aβ 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った。

A. 研究目的

遺伝性プリオン病 (genetic prion disease; gPrD) はプリオン蛋白遺伝子の変異により正常なプリオン蛋白 (PrP^C) が構造異常を起こし、中枢神経系内で凝集・蓄積することで、急速性に脳のスポンジ状変化をきたす疾患群である。これまでに 50 以上の病的な遺伝子変異が確認されており、本邦ではコドン 180 のバリリン (V) がイソロイシン (I) へ変異する病型が gPrD の約半数を占めている。V180I は大部分が、孤発性に発症することが知られている。

MM2 型孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob disease; CJD) のような緩徐進行性の経過をとり、高齢発症、ミオクローヌスが低頻度であるなど、古典型 CJD とは異なった臨床病型を呈し、髄液検査でも、real-time quaking-induced conversion (RT-QuIC) 法による異常プリオン蛋白 (PrP^{Sc}) や、14-3-3 蛋白の検出率が低いことが報告されている。MRI 拡散強調画像では、後頭葉内側や中心溝付近を除くびまん性的大脑皮質のリボン状の浮腫状の高信号病変が特徴的である。

病理学的特徴として、高度のスポンジ状変化、神経細胞の比較的維持、軽度のアストログリアの出現、異常プリオン蛋白の免疫組織性染色性が高度に低下していることが報告されており、脳に沈着した異常プリオン蛋白の解析では、V180I-PrP^{Pres} の生化学的特徴として、2 型 PrP^{Pres} よりわずかに分子量が大きく、2 糖鎖付加型が欠如しており、アミノ基側断片 (PrP7-8) が存在すること、「variably protease-sensitive prionopathy (VPSPr)」と同様の糖鎖修飾パターンを有するため、コドン 181 のアスパラギンの糖鎖付加が脳内ではおこらないことが報告されている。

本研究では、V180I 変異を有する PrP^{Sc} の生化学的性質を明らかにし、変異遺伝子がおこす蛋白の異常化のメカニズムについて考察した。

B. 研究方法

臨床データは 1999 年 4 月から 2016 年 9 月までの本邦のサーベイランスで収集されたデータを使用した。7 例の V180I-gPrD 症例の剖検脳と、比較として、MM1 型孤発性 CJD、MM2 皮質型孤発性 CJD、P102L 変異のある Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (GSS)、D178N 変異のある fatal familial insomnia (FFI)、E200K 変異のある家族性 CJD の剖検脳をウエスタン・ブロッティングで解析した。また、剖検脳のパラフィン切片を HE 染色と 3F4 抗体 (エピトープ 108-111 番アミノ酸配列に対する抗 PrP^{Pres} 抗体)、抗アミロイド Aβ40 抗体と Aβ42 抗体、タウ蛋白に対する AT8 抗体を用いた免疫染色で病理学的解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究に関して、患者・患者家族に対して説明の上で同意を得ており、東京医科歯科大学倫理審査で承認を受けている (M2000-1456)。

C. 研究結果

本研究で解析した 7 例の剖検例の平均発症年齢は 81.3 歳で、平均の罹病期間は 29.3 ヶ月であった。各症例の臨床病理所見を表 1 に示した。

ウエスタン・ブロッティングでは孤発性 CJD の脳ホモジュネートと比較して、約 10 倍量の脳ホモジュネートを電気泳動した。既報と同様に、V180I-gPrD 脳では 2 糖鎖付加型 PrP^{Pres} は検出されず、無糖鎖付加型 PrP^{Pres}

の分子量は2型 PrP^{Pres}より若干高かった。他の症例のウェスタン・ブロッティングでは、2型 PrP^{Pres}と同じ分子量と思われるバンドがあり、Tohoku2抗体(2型 PrP^{Pres}特異的抗体)によりアミノ基断端が2型 PrP^{Pres}であることを確認した。転写膜を#71抗体(カルボキシル断片特異的抗体)でプローブしたところ、新たに2本のバンドが検出された。1本が無糖鎖付加型 PrP^{Pres}よりやや分子量が大きいもので、もう1本は約11kDaの小さな断片であった(CTF12/13)。この断片は3F4抗体やTohoku2抗体では認識できなかった。しかし、#71抗体を使用しても、2糖鎖付加型 PrP^{Pres}や181番目のアスパラギンに糖鎖付加した PrP^{Pres}は認められなかった。糖鎖切断酵素処理により、このうちの分子量の大きいバンドが消失し、CTF12/13の量が増えることより、#71抗体により新たに検出したバンドは、CTF12/13と1糖鎖付加したCTF12/13であることが確認できた。CTF12/13はV180I-gPrD患者の脳で多量に検出され、他のプリオン病患者の脳ではわずかか、検出されなかった。V180I患者の脳の各部位のホモジュネートをウェスタン・ブロッティングで調べたところ、海綿状変性の強い大脳皮質において、変性の弱い視床に比べ、多量のV180I-PrP^{Pres}が検出された。

脳病理組織学的所見は、3F4抗体による免疫染色で、GSS(P102L変異・P105L変異)ではプラーク型の、gCJD(V180I変異・E200K変異)とsCJD(MM2型)ではシナプス型のPrP^{Sc}の沈着を認めた。

アミロイド病理は、P102L変異(GSS)、P105L変異(GSS)、V180I変異(gCJD)で認め、E200K変異(gCJD)とsCJD(MM1型)ではA β の沈着はなかった。沈着するA β は4G8抗体とA β 42抗体で染色され、A β 40抗体では染色

されず、これらの症例で沈着するA β 種は神経毒性の高いA β 42であった。A β の沈着パターンに注目すると、V180I変異(gCJD)ではClassicalなコアを持つneuritic plaqueタイプのA β の沈着を認めた。GSSでは、中央が抜けた三日月様やドーナツ様の沈着パターンを示すものや、正常加齢で見られるdiffuse plaqueよりも径が10-40 μ mと小さいdiffuse plaque様の沈着が見られた。これら2つの沈着パターンについて同部位のPrP^{Sc}との関係は、三日月型・ドーナツ型のA β はPrP^{Sc}プラークを取り囲むように同心円状に沈着し、diffuse plaque様のものはPrP^{Sc}プラークと重なって沈着し、半数以上のA β がPrP^{Sc}プラークと共局在していた。Tau病理はP105L変異(GSS)、及び一部のV180I症例で存在し、一部はA β -PrP^{Sc}共局在プラークの周囲にも局在した。他の変異ではTauの沈着は認めなかった。

また、びまん性に高度の海綿状変性が大脳皮質で強く見られ、海馬、被殻、視床では変性が相対的に軽度であった。脳葉間での海綿状変性の程度やパターンに差異はなく、重症度分類ではIII(高度の変性)が認められた。限局性の海綿状変性を呈している部位が複数認められた。脳切片における3F4の免疫染色性は極端に弱く、小脳や脳幹には染色性が無かった。アミロイド β 染色では、抗A β 42抗体によりアミロイドの蓄積が染色されたが、抗A β 40抗体では染まらなかった。

最後に、それぞれの症例の罹病期間と病理変化の重症度分類を比較検討したところ、罹病期間と病理変化の重症度には相関性がなく、早期から高度の海綿状変性を呈しており、海馬領域の海綿状変化は経年的変化が乏しかった。

D. 考察

本研究結果より、V180I 変異を有する PrP^{res} は、①様々な比率で 2 型 PrP^{res} と 2 型 PrP^{res} よりアミノ基断端の長いプリオン蛋白 (V180I-PrP^{res}) が含まれていること、②既報で示されているように、1 糖鎖付加が 197 番目のアスパラギンにのみ認められること、③蛋白分解酵素 K 処理に抵抗性の中核となる異常プリオン蛋白の構成が①の PrP^{res} に加え、①が内部切断を受けてアミノ基断端(PrP7-8) とカルボキシル断端(CTF12/13)に分離したものが蓄積しており、CTF12/13 が最多であることが初めて明らかとなった(図参照)。すなわち、V180I-PrP^{res} は①の断片、PrP7-8、そして CTF12/13 の複合体であり、症例によっては 2 型 PrP^{res} が様々な比率で含まれていることが明らかとなった。

さらに、我々の研究で、V180I-PrP^{res} の神経毒性は、V180I-PrP^{res} の蓄積量に比例していることも確認され、蓄積量の多い大脳皮質では蓄積量の少ない海馬領域に比べて高度の海綿状変性をおこしていることが確認された。恐らく、量的な差に加えて、このような複合体形成により、更なる構造変化がおきているために、抗 3F4 抗体に対する免疫原性が高度に低下していることが、脳組織の免疫原性の低下や脳脊髄液の RT-QuIC 法の陽性率の低下に関与していると推測される。そして、そのような生化学的特徴のために、V180I 変異症例は高齢発症で、古典型と比較して、相対的に緩徐な経過を呈すると推測される。

病理学的重症度分類では、罹病期間が最も短い 16 ヶ月の症例において、重症度 V の病理学的重症度に変性が見られ、これは既報の孤発性 CJD では重症度 IV の時期であることより、より変性が強いことを示しており、免疫染色性に反して、強く海綿状変性きたす神

経毒性を有していることが示唆される。これらの病理学的変化は、脳に沈着しているアミロイドやタウ蛋白により修飾されていることが推測される。A β に関して、凝集してフィブリルを形成した老人斑の状態よりも、オリゴマーの状態の方がより毒性が高いとされている。今回の検討で、同一の *PRNP* 遺伝子変異を有する症例間では A β が沈着し、PrP^{Sc} と共局在プラーク形成を伴った症例で罹病期間が長かったことについて、沈着していた A β 種は凝集性の高い A β 42 であり、同様に凝集性の高い PrP^{Sc} と結合してプラーク形成をすることが PrP^{Sc} の細胞毒性を変化させている可能性が示唆された。

本研究では、解析できた剖検脳の数少量である点は注意が必要である。

E. 結論

V180I 変異を有する異常プリオン蛋白は、コドン 181 のアスパラギンの糖鎖付加がなく、2 型異常プリオン蛋白(PrP^{res})よりアミノ基断端が長い断片と、その断片が内部切断を受けて、7-8kDa のアミノ基断片(PrP7-8)と、12-13kDa のカルボキシル断片(CTF12/13)になったものの 3 種類の断片の複合体であり、症例によっては 2 型 PrP^{res} が種々の割合で含まれていた。それぞれの断片のうち CTF12/13 が量的に最多であった。海馬領域に比べて、相対的に大脳皮質に多量の PrP^{res} の沈着があり、海綿状変性も強く認められた。A β が PrP^{Sc} と共局在する症例では、罹病期間が長く、同一変異を有する症例間では、相対的に進行が緩徐になる傾向が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 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. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 496(4): 1055-1061, 2018
- 2) Numasawa Y, Hattori T, Ishiai S, Kobayashi Z, Kamata T, Kotera M, Ishibashi S, Sanjo N, Mizusawa H, Yokota T. Depressive disorder is associated with brainstem infarction involving raphe nuclei. *Journal of Affective Disorders* 213: 191-198, 2017
 - 3) Higuma M , Sanjo N, Mitoma H, Yoneyama M, Yokota T. Whole-day gait monitoring in patients with Alzheimer disease: a relationship between attention and gait cycle. *Journal of Alzheimer's Disease Reports* 1(1): 1-8, 2017
 - 4) Yokote H, Kamata T, Toru S, Sanjo N, Yokota T. Serum retinol levels are associated with brain volume loss in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 3(3): 2055217317729688, 2017
 - 5) Niino M, Fukazawa T, Kira JI, Okuno T, Mori M, Sanjo N, Ohashi T, Fukaura H, Fujimori J, Shimizu Y, Mifune N, Miyazaki Y, Takahashi E, Kikuchi S, Langdon D, Hb Benedict R, Matsui M. Validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis in Japan. *Multiple Sclerosis Journal*, 3(4): 2055217317748972, 2017
 - 6) Yoneyama M, Mitoma H, Sanjo N, Higuma M, Terashi H, Yokota T. Ambulatory Gait Behavior in Patients with Dementia: A Comparison with Parkinson's Disease. *Transactions on Neural System and Rehabilitation Engineering* 24(8): 817-826, 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, Poggi 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. *Science Translational Medicine* 8(322): 322R9, 2016

- 8) 三條伸夫. 8. 排尿障害・排便障害（尿失禁・便失禁を含む）の治療はどうするのでしょうか. VIII. 対症療法 In: *神経内科 Clinical Questions & Pearls* 「中枢脱髄性疾患」. 中外医学社 390-394, 2018
- 9) 伊藤陽子、三條伸夫. 遺伝性プリオン病. 特集：プリオン病 その実態に迫る. *Pharma Medica* 35(2): 21-25, 2017
- 10) 宍戸-原由紀子、内原俊記、三條伸夫. 炎症反応を伴った進行性多巣性白質脳症～免疫不全の原因の多様性と病理所見～. *BRAIN and NERVE* 68 (4): 479-88, 2016
- 11) 三條伸夫. Creutzfeldt-Jakob 病. 特集：認知症 1000 万人時代を目前に控えて. *内科* 120(2): 263-266, 2017
- 12) 三條伸夫、宍戸-原由紀子、三浦義治. PML の基礎疾患の多様性: 医原性を含めて. 特集 I / 進行性多巣性白質脳症(PML) 診療の進歩. *神経内科* 87(4): 365-371, 2017
- 13) 平田浩聖、永田哲也、三條伸夫、横田隆徳. 認知症に対する新規治療法の開発：タウを標的にした分子標的治療薬を中心に. *Dementia Japan* 31: 361-369, 2017
- 14) 三條伸夫. Creutzfeldt-Jakob 病. 第 12 章, In: *アルツハイマー病 認知症疾患 臨床医のための実践ガイド*. 朝倉書店 119-123, 2017
- 15) 三條伸夫. 慢性外傷性脳症. 第 13 章, In: *アルツハイマー病 認知症疾患 臨床医のための実践ガイド*. 朝倉書店 124-130, 2017
- 16) 古川迪子、三條伸夫. 孤発性アルツハイマー病の遺伝要因. 特集「アルツハイマー病と新オレンジ・プラン」. *Clinical Neuroscience* 34(9): 980-981, 2016
- 17) 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

- 18) 古川迪子、永田哲也、三條伸夫、横田隆徳. 革新的新規核酸医薬による神経疾患の治療. *Dementia Japan* 30: 9-19, 2016

2. 学会発表

- 1) 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. *Asia Pacific Prion Symposium*. Melbourne, Oct 20-21, 2017
- 2) 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. *Asia Pacific Prion Symposium*. Melbourne, Oct 20-21, 2017 (Hot topics; oral)
- 3) 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, Sep 16- 21, 2017
- 4) Yokote H, Kamata T, Toru S, Sanjo N, Yokota T. Brain volume loss is present in Japanese patients with multiple sclerosis with no evidence of disease activity. XXIII World Congress of Neurology. Kyoto, Sep 16- 21, 2017
 - 5) Yamada A, Numasawa Y, Hattori T, Ozaki K, Nishida Y, Ishibashi S, Kanouchi T, Sanjo N, Yokota T. Signal changes of skeletal muscle MRI in peripheral nerve disorders. XXIII World Congress of Neurology. Kyoto, Japan, Sep 16- 21, 2017
 - 6) Ichinose K, Ishibashi S, Miyashita A, Sanjo N, Uchida K, Suzuki Y, Sekine M, Kobayashi D, Eishi Y, Yokota T. Clinicopathological features of neuromuscular sarcoidosis and its immunoreactivity profiles of P. acne. XXIII World Congress of Neurology. Kyoto, Japan, Sep 16- 21, 2017
 - 7) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Iwasaki Y, Hamano T, Honma M, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto Y, Mizusawa H, Yamada M. Diffusion-weighted MR images in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. XXIII World Congress of Neurology. Kyoto, Japan, Sep 16- 21, 2017
 - 8) Numasawa Y, Hattori T, Ishiai S, Kobayashi Z, Kamata T, Kotera M, Ishibashi S, Sanjo N, Mizusawa H, Yokota T. Components of depressive disorder due to Raphe-nuclei damage: subclass analysis of patients with brainstem infarction. XXIII World Congress of Neurology. Kyoto, Sep 16- 21, 2017
 - 9) Furukawa F, Kitamoto T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yokota T, Sanjo N. Clinicopathological features of Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with P105L mutation. Prion 2017. Edinburgh, May 23-26, 2017
 - 10) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Clinical and pathological characterization of “sporadic Creutzfeldt-Jakob disease” with histories of neurosurgery to identify iatrogenic cases. Prion 2017. Edinburgh, May 23-26, 2017
 - 11) 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. Prion 2017. Edinburgh, May 23-26, 2017
 - 12) 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-dependant diverse extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. Prion 2017. Edinburgh, May 23-26, 2017
- 13) Furukawa F, Sanjo N, Nishida Y, Matsubara E, Akiba H, Kohei T, Saito T, Saido T, Yokota T. Analysis of Anti-amyloid β Oligomer Antibody Immunoreactivity in APP Knock-in Mice. Alzheimer's Association International Conference 2017, London, Jul 16-20, 2017.
 - 14) 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 2017, London, Jul 16-20, 2017
 - 15) 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 iatrogenic transmission of cerebral amyloid angiopathy and subpialA β deposition via cadaveric dura mater grafting. 5th International CAA Conference 2016, Boston, Sep 8-10, 2016
 - 16) Ito Y, Sanjo N, Matsumoto Y, Yokota T. Optimal starting time of cholinesterase inhibitors for amnesic MCI. Alzheimer's Association International Conference 2016, Toronto, Jul 14-28, 2016
 - 17) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Takanori Yokota T. Colocalization of A β 42 with PrPSc-plaques in the brain of the Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with the P105L mutation. Alzheimer's Association International Conference 2016, Toronto, Jul 14-28, 2016
 - 18) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Takanori Yokota T. Differential association of amyloid- β with PrPSc pathology in each genetic prion disease. Prion 2016. Tokyo, May 10-13, 2016
 - 19) Ae R, Nakamura Y, Takumi I, Sanjo N, Kitamoto T, Yamada M, Hamaguchi T, Tsukamoto T, Mizusawa H. Epidemiologic features of human prion diseases in Japan: a prospective 15-year surveillance study. Prion 2016. Tokyo, May 10-13, 2016
 - 20) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Noguchi-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
- 21) Ishimura Y, Tsukamoto T, Kuwata K, Yamada M, Doh-ura K, Tsuboi Y, Sato K, Nakamura Y, Sanjo N, Tamura C, Mizusawa H. The Japan Consortium of Prion Disease (JACOP) for patients' registration and clinical studies of Prion diseases in Japan. *Prion* 2016. Tokyo, May 10-13, 2016
- 22) 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
- 23) 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
- 24) 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. *Prion* 2016. Tokyo, May 10-13, 2016
- 25) 飯嶋真秀、三條伸夫、西田陽一郎、鈴木基弘、横田隆徳. CIDP における Cyclosporine A による IVIg 投与間隔の延長効果の検討. 第 35 回日本神経治療学会総会、2017 年 11 月 16 日、大宮
- 26) 三條伸夫. 学術教育講演.「8. プリオン病」第 36 回日本認知症学会学術集会、2017 年 10 月 25 日、金沢
- 27) 斉藤明日香、三條伸夫、横手裕朗、西田陽一郎、横田隆徳. 病初期から重度の認知機能障害を呈し多発性硬化症と考えられた 3 症例. 第 29 回日本免疫学会学術集会、2017 年 10 月 6-7 日、札幌
- 28) 大谷泰、大久保卓哉、河合ほなみ、佐藤望、石橋哲、三條伸夫、木脇祐子、根木真理子、明石巧、江石義信、飯田真岐、内原俊記、横田隆徳. 脳空気塞栓症 2 例の臨床・画像・病理学的検討. 第 57 回日本神経学会学術大会 (ポスター日本語). 2016 年 5 月 18 日、神戸
- 29) 日熊麻耶、三條伸夫、米山満、三苫博、横田隆徳. アルツハイマー病患者の日常生活歩行における歩行サイクルの変動率について. 第 57 回日本神経学会学術大会 (ポスター日本語). 2016 年 5 月 18 日、神戸
- 30) 古川迪子、三條伸夫、松本裕希子、横田隆徳. Parkinson 病の重症度による非運動症状と高次脳機能の比較解析. 第 57 回日本神経学会学術大会 (ポスター日本語). 2016 年 5 月 18 日、神戸

戸

- 31) 戸出のぞみ、石橋哲、西田陽一郎、三條伸夫、横田隆徳. 重症筋無力症における抗アセチルコリン受容体(AchR)抗体低力価群の臨床的検討. 第 57 回日本神経学会学術大会 (ポスター日本語). 2016 年 5 月 18 日、神戸
- 32) 鈴木基弘、叶内匡、三條伸夫、飯田真太郎、西田陽一郎、横田隆徳. 神経伝導検査による典型的・非典型的 CIDP における病変分布. 第 57 回日本神経学会学術大会 (ポスター日本語). 2016 年 5 月 18 日、神戸
- 33) 飯嶋真秀、三條伸夫、飯田真太郎、鈴木基弘、叶内匡、横田隆徳. 運動優位型の CIDP および MMN の臨床経過と治療選択薬に関する検討. 第 57 回日本神経学会学術大会 (ポスター日本語). 2016 年 5 月 18 日、神戸
- 34) 三浦義治、池内和彦、岸田修二、中道一生、西條政幸、高橋健太、鈴木忠樹、三條伸夫、阿江竜介、中村好一、澤洋文、長嶋和郎、奴久妻総一、原由紀子、雪竹基弘、浜口毅、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に対する塩酸メフロキン治療の有効性に関する検討. 第 57 回日本神経学会学術大会 (口演日本語). 2016 年 5 月 19 日、神戸
- 35) 浜口毅、谷口優、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 (口演日本語).

2016 年 5 月 19 日、神戸

- 36) 伊藤陽子、三條伸夫、堀匠、松本祐希子、横田隆徳. 軽度認知機能障害 (MCI) 患者における記憶障害のパターン別解析. 第 57 回日本神経学会学術大会 (ポスター日本語). 2016 年 5 月 19 日、神戸
- 37) 能勢裕里江、三條伸夫、田中宏明、椎野顯彦、松田博史、横田隆徳. 多発性硬化症における認知機能障害に対する脳萎縮パラメータの有用性の検討. 第 57 回日本神経学会学術大会 (ポスター日本語). 2016 年 5 月 19 日、神戸
- 38) 馬嶋貴正、三條伸夫、横田隆徳. 多発性硬化症 (MS) 患者における経時的な脳容積変化に関わる因子. 第 57 回日本神経学会学術大会 (ポスター日本語). 2016 年 5 月 19 日、神戸
- 39) 浅見裕太郎、三條伸夫、横田隆徳. 多発性硬化症における視神経炎後の視神経径の変化と網膜視神経繊維層の菲薄化の関係. 第 57 回日本神経学会学術大会 (ポスター日本語). 2016 年 5 月 19 日、神戸
- 40) 横手裕明、鎌田智幸、三條伸夫、横田隆徳. 多発性硬化症において血中レチノール結合蛋白値は脳容積減少率と相関する. 第 57 回日本神経学会学術大会 (ポスター日本語). 2016 年 5 月 19 日、神戸
- 41) 橋口愛、三條伸夫、小宮亜弓、前田早紀、畑崎萌衣、中山ちひろ、三浦 和香菜、櫻井美穂、沼沢祥行、馬嶋貴正、能勢裕里江、松本裕希子、浅見裕太郎、塚原良子、横田隆徳. 注意障害から見た多発性硬化症、視神経脊髄炎患者に対する看護師に必要な視点の考察. 第

- 57 回日本神経学会学術大会 (メディカルスタッフポスターセッション).
2016 年 5 月 20 日、神戸
- 42) 沼沢祥行、服部高明、石合純夫、小林禪、鎌田智幸、小寺実、石橋哲、三條伸夫、水澤英洋、横田隆徳. 縫線核を含む脳幹梗塞がうつを生じる. 第 57 回日本神経学会学術大会 (ポスター日本語). 2016 年 5 月 20 日、神戸
- 43) 銭谷怜史、三條伸夫、石川欽也、桑原宏哉、水澤英洋、横田隆徳. 橋本病を合併する SCA6、SCA31 における小脳失調重症度の検討. 第 57 回日本神経学会学術大会 (ポスター日本語). 2016 年 5 月 20 日、神戸
- 44) 赤座実穂、叶内匡、尾崎心、佐藤望、西田陽一郎、大久保卓哉、石橋哲、三條伸夫、笹野哲郎、角勇樹、横田隆徳. 免疫グロブリン大量療法単独治療の多巣性運動ニューロパチーにおける軸索変性の検討. 第 57 回日本神経学会学術大会 (ポスター日本語). 2016 年 5 月 20 日、神戸
- 45) 板谷早希子、尾崎心、桑原宏哉、佐藤望、石橋哲、三條伸夫、横田隆徳. Epstein-Barr ウイルス脳炎 5 例の臨床経過と治療反応性の検討. 第 57 回日本神経学会学術大会 (ポスター日本語). 2016 年 5 月 20 日、神戸
- 46) 佐藤武文、尾崎心、大久保卓哉、宮下彰子、板谷早希子、佐藤望、三條伸夫、横田隆徳. 経梅毒の治療指標・治療反応性予測指標に関する後方視的検討. 第 57 回日本神経学会学術大会 (ポスター日本語). 2016 年 5 月 20 日、神戸
- 47) 阿部彩織、馬嶋貴正、三條伸夫、高橋祐子、大久保卓哉、横田隆徳. Stiff-Person 症候群 8 例の病型ごとの特徴. 第 57 回日本神経学会学術大会 (医学生・初期研修医 口演日本語). 2016 年 5 月 20 日、神戸
- 48) 三浦元輝、飯嶋真秀、佐藤武文、石橋哲、三條伸夫、江石義信、横田隆徳. 神経筋サルコイドーシスでの関節病変の特徴. 第 57 回日本神経学会学術大会 (医学生・初期研修医 ポスター日本語). 2016 年 5 月 20 日、神戸
- 49) 大原正裕、三條伸夫、馬嶋貴正、叶内匡、横田隆徳. 抗 MAG 抗体陽性ニューロパチー患者の長期予後の検討. 第 57 回日本神経学会学術大会 (医学生・初期研修医 優秀演題口演日本語). 2016 年 5 月 20 日、神戸 最優秀口演賞受賞
- 50) 沼波仁、尾崎心、大久保卓哉、一條真彦、馬嶋貴正、吉岡耕太郎、石橋哲、三條伸夫、横田隆徳. 抗グリシン受容体抗体陽性 PERM の 2 例の検討. 第 57 回日本神経学会学術大会 (ポスター日本語). 2016 年 5 月 20 日、神戸
- 51) 浅見裕太郎、横手裕明、三條伸夫、横田隆徳. 多発性硬化症における視神経炎発症部位と慢性期の視神経萎縮の関係. 第 28 回日本神経免疫学会学術集会 (ポスター)、2016 年 9 月 30 日、長崎
- 52) 馬嶋貴正、阿部沙織、三條伸夫、横田隆徳. Stiff-Person Spectrum Disorder の治療反応性の解析. 第 28 回日本神経免疫学会学術集会 (口演)、2016 年 9 月 30 日、長崎
- 53) 銭谷怜史、三條伸夫、石川欽也、富田誠、桑原宏哉、水澤英洋、横田隆徳. 脊

髄小脳失調症 6 型と 31 型の症例における抗甲状腺抗体の有無と運動失調の重症度との関連. 第 28 回日本神経免疫学会学術集会 (口演)、2016 年 9 月 30 日、長崎

- 54) 横手裕明、融衆太、鎌田智幸、三條伸夫、横田隆徳. NEDA-3 を満たすが NEDA-4 を満たさない多発性硬化症患者の臨床的特徴 ~病態修飾薬との関連性~. 第 28 回日本神経免疫学会学術集会 (口演)、2016 年 9 月 29 日、長崎
- 55) 三條伸夫、天野永一朗、石橋哲、大久保卓也、横田隆徳. 症状の著明な改善が認められた進行性多巣性白質脳症の 2 例. 第 21 回日本神経感染症学会総会・学術大会 (口演)、2016 年 10 月 21 日、金沢
- 56) 天野永一朗、尾崎心、今井耕輔、三條伸夫、横田隆徳. 免疫不全症および Parvovirus B19 (PVB19) 感染症を背景に脳炎を発症した 48 歳女性例. 第 21 回日本神経感染症学会総会・学術大会 (口演)、2016 年 10 月 20 日、金沢 最優秀学会賞受賞 (症例報告部門)
- 57) 大原正裕、三條伸夫、馬嶋貴正、叶内匡、横田隆徳. 抗 MAG 抗体陽性ニューロパチー患者の長期予後の検討. 第 46 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2016 年 10 月 29 日、郡山

3. その他

なし

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

☒



