

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 分担研究報告書

コントロールされた炎症反応と制御系免疫反応が PML の予後に関わっている

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
 研究協力者：能勢裕里江 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野
 研究協力者：宍戸-原由紀子 東京医科大学病理学
 研究協力者：水谷真之 墨東病院神経内科
 研究協力者：関島良樹 信州大学第3内科
 研究協力者：相澤仁志 東京医科大学脳神経内科
 研究協力者：谷沢 徹 墨東病院病理部
 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

研究要旨 PML における炎症のプロファイルを明らかにする目的で、7 例の非 HIV-PML で入院した症例の脳生検、あるいは剖検脳のサンプルを HE 染色、KB 染色、そして抗 VP1 抗体、抗 VP2/3 抗体、リンパ球表面マーカーの免疫染色を行ったところ、CD4 陽性 T 細胞数、CD138 陽性細胞数が GP グループで有意に多く、CD4:CD8 比が維持されていた。回帰分析では、CD138 陽性形質細胞数と PD-1 陽性細胞数に強い相関性がみられた ($R^2=0.80$)。PML の予後には髄液中の JC ウイルス量、CD4・CD8 陽性細胞によりコントロールされた炎症反応、形質細胞数が関与し、免疫チェックポイント系を介して過度の炎症反応の拡大を抑制していると考えられる。

A. 研究目的

PML に関わる免疫反応のプロファイルを明らかにする。

陽性T細胞数、CD138陽性細胞数がGPグループで有意に多く、CD4:CD8比が維持されていた。回帰分析では、CD138陽性形質細胞数とPD-1陽性細胞数に強い相関性がみられた ($R^2=0.80$)。

B. 研究方法

7 例の非 HIV-PML で入院した症例の脳生検、あるいは剖検脳のサンプルを HE 染色、KB 染色、そして抗 VP1 抗体、抗 VP2/3 抗体、リンパ球表面マーカー (CD4、CD8、CD138、PD-1) の免疫染色を行った。

D. 考察

髄液中の JC ウイルス量、CD4・CD8 陽性細胞によりコントロールされた炎症反応、形質細胞数が PML の予後に関連していた。さらに、CD138 陽性の制御性形質細胞が PD-1/PD-L1 免疫チェックポイント系を介して過度の炎症反応の拡大を抑制している可能性が考えられた。

(倫理面への配慮)

東京医科歯科大学医学部倫理審査委員会の承認を受け、各症例の個人情報情報は削除し、匿名化して解析を行った。

E. 結論

PML の予後には髄液中の JC ウイルス量、CD4・CD8 陽性細胞によりコントロールされた炎症反応、形質細胞数が関与している。

C. 研究結果

発症時の平均年齢は53.4歳、脳サンプル採取までの平均期間は4.7ヶ月であった。4例は改善して退院し(予後良好; GP)、3例は悪化して死亡した(予後不良; PP)。病理学的解析ではCD4

[参考文献]

1) Sanjo N, Kina S, Shishido-Hara Y, Nose Y, Ishibashi S, Fukuda T, Maehara T, Eishi Y,

Mizusawa H, Yokota T. A Case of progressive multifocal leukoencephalopathy with balanced CD4/CD8 T-Cell infiltration and good response to mefloquine treatment. *Intern Med* 55:1631-1635, 2016.

2) 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* 68:479-88, 2016.

3) Sanjo N, Nose Y, Shishido-Hara Y, Mizutani S, Sekijima Y, Aizawa H, Tanizawa T, Yokota T. A controlled inflammation and a regulatory immune system are associated with favorable prognosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurol* 266:369-377, 2018.

F. 健康危険情報

なし

G. 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 Y. 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.

2) Sanjo N, Nose Y, Shishido-Hara Y, Mizutani S, Sekijima Y, Aizawa H, Tanizawa T, Yokota T. A controlled inflammation and a regulatory immune system are associated with favorable prognosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurol* 266:369-377, 2018.

3) Minikel EV, Vallabh S, Orseth M, Brandel JP, Haik S, Laplanche JL, Zerr I, Parchi P, Capellari S, Safar J, Kenny J, Fong J, Takada L, Ponto C, Hermann P, Knipper T, Stehmann C, Kitamoto T, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Collins S, Chiesa R, Roiter I, de Pedro-Cuesta J, Calero M, Geschwind M, Yamada M, Nakamura Y, Mead S. Age of onset in genetic prion disease and the design of preventive clinical trials. *Neurology*, in press.

4) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A,

Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Specific amyloid- β 42 deposition in the brain of a Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease patient with a P105L mutation on the prion protein gene. *Prion* 12:315-319, 2018.

5) Amano E, Ozaki K, Ishibashi S, Sanjo N, Yokota T. Remarkable improvement in progressive multifocal leukoencephalopathy following acute pyelonephritis with bacteremia. *J Clin Neurosci*, in press.

6) 天野晶子, 三條伸夫. アルツハイマー病の創薬の展望. 特集: 神経難病と創薬 *医薬ジャーナル* 54:113-118, 2018.

7) 齋藤明日香, 三條伸夫. プリオン病. 生涯教育シリーズ 95 認知症トータルケア. *日本医師会雑誌* 147 特別号(2):S122-S124, 2018.

8) 西田陽一郎, 桑原宏哉, 三條伸夫, 横田隆徳. 血液脳関門通過型 A β オリゴマー抗体の開発. *神経治療学*, in press

2. 学会発表

1) Niino M, Fukazawa T, Kira J, Okuno T, Mori M, Sanjo N, Ohashi T, Fukaura H, Fujimori J, Shimizu Y, Mifune N, Miyazaki Y, Takahashi E, Kikuchi S, Langdon D, Benedict RHB, Matsui M. Brief international cognitive assessment for multiple sclerosis in Japanese population. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.

2) Sanjo N, Shishido-Hara Y, Nose Y, Ono D, Sekijima Y, Yokota T. Protective effect of programmed cell death-1 during inflammatory John Cunningham virus infection of the central nervous system. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.

3) Hamaguchi T, Sakai K, Sanjo N, Ae R, Yosikazu Nakamura, Y Kitamoto T, Murayama S, Satoh K, Harada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Proposing diagnostic criteria for MM2-cortical type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.

4) Yokota T, Kuwahara H, Nagata T, Anraku Y, Nakakido M, Sanjo N, Tsumoto K, Kataoka K, Matsubara E. Development of blood-brain barrier-crossing amyloid-beta oligomer antibody. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.

5) Nakamura M, Shinohara S, Omiya Y, Member, IEEE, Higuchi M, Hagiwara N, Takano T, Mitsuyoshi S, Sanjo N, Tokuno S. Feasibility Study on screening for dementia using voice analysis. International Engineering in Medicine and Biology Conference 2018, Honolulu, July 17-21, 2018.

6) Sanjo N, Kuwahara VH, Nagata T, Nishida Y, Amano A, Furukawa F, Hirata K, Maruoka H, Nakakido M, Tsumoto K, Anraku Y, Kataoka K, Aoki I, Matsubara E, Tomiyama T, Yokota T. Molecular imaging and treatment of Alzheimer's disease by developing amyloid- β oligomer antibodies that cross the blood-brain barrier. Alzheimer's Association International Conference 2018, Chicago, July 22-26, 2018.

7) Amano A, Sanjo N, Nakakido M, Tsumoto K, Matsubara E, Furukawa F, Nagata T, Nishida Y, Kuwahara H, Hirata K, Maruoka H, Yokota T. Dot blot assay for quantitative measurement of amyloid beta oligomer. Alzheimer's Association International Conference 2018, Chicago, IL, USA, July 22-26, 2018.

8) Amano A, Sanjo N, Nakakido M, Tsumoto K, Matsubara E, Yokota T. Quantitative measurement of amyloid beta oligomer using dot blot assay. 第 41 回日本神経科学大会, 神戸, 7.26-29, 2018.

9) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Characterization of "sporadic CJD" with history of neurosurgery to indentify iatrogenic case. EuroCJD Experts Meeting, Rome, October 1-2, 2018.

10) 大原正裕, 三條伸夫, 福島明子, 横田隆徳. 下オリーブ核肥大を呈した 5 症例の原因疾患と病態の検討. 第 30 回日本免疫学会学術集会, 郡山, 9.20-21, 2018.

11) 野田浩太郎, 西田陽一郎, 八木洋輔, 尾崎 心, 石橋 哲, 三條伸夫, 高橋利幸, 横田隆徳. 抗 MOG 抗体陽性大脳皮質性脳炎でのステロイド治療に関する検討. 第 30 回日本免疫学会学術集会, 郡山, 9.20-21, 2018.

12) 玉木香菜, 阿部圭輔, 西田陽一郎, 三條伸夫, 横田隆徳. 抗アセチルコリンレセプター抗体陽

性全身型重症筋無力症に対して EFT を試み急性増悪した 72 歳女性の一例. 第 30 回日本免疫学会学術集会, 郡山, 9.20-21, 2018.

13) 横手裕明, 天野稜太, 融衆太, 服部高明, 西田陽一郎, 三條伸夫, 横田隆徳. 多発性硬化症における脳萎縮は末梢の血清アミロイド A 値と関連している. 第 30 回日本免疫学会学術集会, 郡山, 9.20-21, 2018.

14) 三條伸夫, 日詰正樹, 伊藤陽子, 小林篤史, 佐藤克也, 大上哲也, 浜口 毅, 山田正仁, 北本哲之, 水澤英洋, 横田隆徳. 遺伝性 CJD-V180I の脳に蓄積するプリオン蛋白の解明. 第 37 回日本認知症学会学術集会, 札幌, 10.12-15, 2018.

15) 浜口 毅, 坂井健二, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 北本哲之, 高尾昌樹, 村山繁雄, 佐藤克也, 原田雅史, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁. MM2 皮質型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床診断基準案の提案. 第 37 回日本認知症学会学術集会, 札幌, 10.12-15, 2018.

16) 三條伸夫, 宍戸-原由紀子, 能勢裕里江, 宮本翔平, 齋藤達也, 福田哲也, 山本くらら, 小林大輔, 横田隆徳. 髄液 JC ウイルス陽性の高齢者では中枢神経系細胞への JC ウイルス感染が起こっている. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 東京. 10.19-20, 2018.

17) 張 由絹, 宮本翔平, 八木洋輔, 尾崎 心, 西田陽一郎, 石橋 哲, 野老翔雲, 横関博雄, 石川欽也, 三條伸夫, 横田隆徳. 不全型パーキンソン病に伴うステロイド反応性不良のミオパチーに対しアダリムマブを使用した一例. 第 36 回日本神経治療学会学術集会, 東京, 11.23-25, 2018.

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