

厚生労働科学研究費補助金 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

## 髄液 JC ウイルス陽性の高齢者における中枢神経系細胞への JC ウイルス感染性の解析

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：宮本翔平	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野
研究協力者：齋藤達也	東京医科歯科大学大学院血液内科学分野
研究協力者：福田哲也	東京医科歯科大学大学院血液内科学分野
研究協力者：山本くらら	東京医科歯科大学人体病理学分野
研究協力者：小林大輔	東京医科歯科大学人体病理学分野
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** 現行の PML 診断基準において、髄液中の JC ウイルスは高感度の診断マーカーであるが、特異度は不明であり、髄液中の JC ウイルス陽性の高齢者で無症候性の場合には、PML と診断せずに経過をみるのが少なくない。70 歳の HTLV-1 陽性の女性で脳 MRI にて明らかな PML 病変を認めないものの、髄液 JC ウイルス PCR では 6700/ml を認めた症例の剖検脳を解析したところ、皮髄境界を中心に、小型の脱髄斑が多数見られ、HE 染色では脱髄斑周囲に核の腫大したグリア細胞が散在し、dot 状の封入体を有する細胞見られた。脱髄斑は皮質付近まで広がっており、細胞には JC ウイルス・VP2/3 抗体による免疫染色性陽性の細胞があり、in situ hybridization で JC ウイルス陽性であったことより、無症候の高齢者で髄液 JC ウイルス陽性例では、神経系細胞への感染を伴っている場合があることが明らかになった。

### A. 研究目的

現行の PML 診断基準において、髄液中の JC ウイルスは高感度の診断マーカーであるが、特異度は不明であり、髄液中の JC ウイルス陽性の高齢者で無症候性の場合には、PML と診断せずに経過をみるのが少なくない。そこで、髄液 JC ウイルス陽性の高齢者の剖検脳を病理学的に調べ、JC ウイルス感染の有無を調べることにした。

### B. 研究方法

70 歳の HTLV-1 陽性の女性で、X-5 年 7 月に成人 T 細胞性白血病リンパ腫くすぶり型となり、X-4 年 10 月には急性型に転化した後に、同種臍帯血移植療法を行った症例で、脳 MRI にて明かな PML 病変を認めないものの、髄液 JC ウイルス PCR では 6700/ml を認めた症例の剖検脳を解析した。

### (倫理面への配慮)

剖検に際し、ご家族より病理解剖の同意をいただき、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。

### C. 研究結果

剖検脳の一部を病理学的に解析した。皮髄境界を中心に、小型の脱髄斑が多数見られ、HE 染色では脱髄斑周囲に核の腫大したグリア細胞が散在し、dot 状の封入体を有する細胞見られた。脱髄斑は皮質付近まで広がっており、細胞には JC ウイルス・VP2/3 抗体による免疫染色性陽性の細胞があり、in situ hybridization で JC ウイルス陽性であった。

### D. 考察

無症候の高齢者の脳の JCV 感染に関して、解

析した既報はないが、今回の研究結果で、臨床症状で PML 様の症状を呈しておらず、脳 MRI 上 PML 病変を呈していない場合でも、病理学的解析にて神経細胞への感染が確認できることがあることが明らかとなった。

## E. 結論

無症候の高齢者で髄液 JC ウイルス陽性例における PML 発症率を調査された報告はないが、基礎疾患のある症例では神経系細胞への感染を伴っている場合がある。

## [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) Minikel EV, Vallabh SM, Orseth MC, Brandel JP, Haik S, Laplanche JL, Inga Z, Parchi P, Capellari S, Safar J, Kenny J, Fong JC, Takada LT, Ponto C, Hermann P, Knipper T, Stehmann C, Kitamoto T, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Collins SJ, Chiesa R, Roiter I, de Pedro-Cuesta J, Calero M, Geschwind MD, Yamada M, Nakamura Y,

Mead S. Age at onset in genetic prion disease and the design of preventive clinical trials. *Neurology* 93:e125-e134, 2019.

- 2) 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 identify potentially iatrogenic cases. *Emerg Infect Dis*, in press.
- 3) Amano E, Ozaki K, Ishibashi S, Sanjo N, Yokota T. Remarkable improvement in progressive multifocal leukoencephalopathy following acute pyelonephritis with bacteremia. *J Clin Neurosci* 62:226-228, 2019.

### 2. 学会発表

- 1) Kori K, Sanjo N, Yagi Y, Sato T, Yokota T. Distinguishing Multiple Sclerosis and Primary CNS Lymphoma by quantifying micro RNA in cell-free CSF. 第 60 回日本神経学会学術大会, 大阪, 5.22-25, 2019.
- 2) Takahashi S, Miyamoto S, Sanjo N, Yokota T. Width of the third ventricle is a high-sensitive biomarker for deep grey matter atrophy in chronic progressive type of neuro-Behçet’s disease. 第 60 回日本神経学会学術大会, 大阪, 5.22-25, 2019.
- 3) 野田浩太郎, 八木洋輔, 西田陽一郎, 石橋 哲, 三條伸夫, 横田隆徳. IVIg 投与に関連して血栓症を起こした 3 例の報告と血栓症発症リスクの考察. 第 60 回日本神経学会学術大会, 大阪, 5.22-25, 2019.
- 4) Amano A, Sanjo N, Nakakido M, Tsumoto K, Matsubara E, Nishida Y, Hattori T, Nagata T, Tomiyama T, Yokota T. Quantitative measurement of amyloid beta oligomer in mouse brain using dot blot assay. Alzheimer’s Association International Conference 2019 (AAIC2019), Los Angeles, July 14-18, 2019.
- 5) 玉木香菜, 三條伸夫, 西田陽一郎, 横田孝徳. 抗アクアポリン 4(AQP4)抗体陽性視神経脊髄炎関連疾患(NMOSD)における脊髄病変と臨床所見の解離の特徴. 第 31 回

- 日本神経免疫学会学術集会, 千葉, 9.26-27, 2019.
- 6) 野田浩太郎, 八木洋輔, 西田陽一郎, 石橋 哲, 三條伸夫, 横田隆徳. 神経免疫疾患に対するIVIg施行に関連した血栓症発症リスクの考察. 第31回日本神経免疫学会学術集会, 千葉, 9.26-27, 2019.
- 7) 柳平 貢, 西田陽一郎, 石橋 哲, 三條伸夫, 横田隆規. エクリズマブ加療中に臨床症状と血清補体価を経時的に評価した重症筋無力症の一例. 第31回日本神経免疫学会学術集会, 千葉, 9.26-27, 2019.
- 8) Matsubayashi T, Akaza M, Sanjo N, Hamaguchi T, Hayashi Y, Shimohata T, Yamada M, Yokota T. Focal sharp waves are specific in the early stage of MM2 cortical form of sCJD. Asian Pacific Prion Symposium 2019 (APPS2019), Wako, October 3-4, 2019.
- 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 identify potentially iatrogenic cases. Asian Pacific Prion Symposium 2019 (APPS2019), Wako, October 3-4, 2019.
- 10) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Iwasaki Y, Hamano T, Honma M, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Harada M, Mizusawa H, Yamada M. Extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura CJD. 第24回日本神経感染症学会総合・学術大会, 東京, 10.11-12, 2019.
- 11) 藤田明日菜, 三條伸夫, 西田陽一郎, 今井耕輔, 松林泰毅, 森 友宏, 横田隆徳. 非血縁者間同種造血幹細胞移植に伴う免疫異常を背景とした重症肺炎球菌性髄膜炎の37歳女性例. 第24回日本神経感染症学会総合・学術大会, 東京, 10.11-12, 2019.

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

