

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

（総合）分担研究報告書

研究課題：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

Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病 (P105L) の臨床的特徴、 および MM2 皮質型 Creutzfeldt-Jakob 病の初期脳波の特徴

研究分担者：三條伸夫	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 脳神経病理態学分野(脳神経内科)
研究協力者：松林泰毅	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 脳神経病理態学（神経内科）
研究協力者：古川迪子	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 脳神経病理態学分野(脳神経内科)
研究協力者：佐藤克也	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻 リハビリテーション科学講座 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：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：北本哲之	東北大学大学院医学系研究科・医学部病態神経学
研究協力者：中村好一	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
研究協力者：山田正仁	金沢大学大学院医薬保健学総合研究科医学専攻 脳老化・神経病態学(脳神経内科学)
研究協力者：塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター
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医歯学総合研究科 脳神経病理態学分野(脳神経内科)

研究要旨

わが国の GSS-P105L 変異症例を悉皆性に調査を行い、その疫学と臨床的特徴を解析し、特定の地域に起源をもつ家系が大半であること、痙性対麻痺、緩徐進行性の認知症、錐体外路徴候、精神症状が主要な初期症状であり、8割以上の症例で、これらの症状が全て揃うのに8年かかることが明らかになった。MM2 皮質型 CJD の初期の脳波の特徴として、MRI 上高信号を認めた皮質に一致した領域の限局性鋭波、棘徐波複合の出現が確認された。

A. 研究目的

わが国の GSS-P105L 変異症例を悉皆性に調査を行い、その疫学と臨床的特徴を明らかにする。

MM2 皮質型 Creutzfeldt-Jakob 病の初期脳波の特徴を明らかにする。

B. 研究方法

1999 年 4 月から 2018 年 2 月までにサーベイランスで収集された症例のうち、PRNP 遺伝子に P105L 変異を認めた症例及び 1991 年から 2018 年までの症例報告例 (1-15) を対象とし、各症例の基礎・臨床・検査所見について詳細な家族歴と臨床情報を収集し、GSS-P105L の特徴を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究の症例について、プリオン病サーベイランスに対するインフォームドコンセントを本人と家族から得て行い、個人情報 は連結可能匿名化で厳重に管理している。

C. 研究結果

GSS-P105L は 11 家系 28 症例が収集された。うちサーベイランスに登録されている症例は 8 家系 15 例で、サーベイランス未登録例は 13 例(青枠)であった。本疾患が通常の優性遺伝と仮定して、1/2 の確立で変異遺伝子が遺伝すると仮定した場合の推定浸透率は、本研究で調査した全家系で解析すると 93% と高率であり、変異遺伝子を有するリスク保有者は、ほぼ全例が発症していることがあきらかとなった。

初発症状は錐体外路徴候が 7 例、錐体路徴候・認知機能障害がそれぞれ 5 例であった。臨床症状で頻度が高かった認知機能障害、錐体路徴候、錐体外路徴候、精神症状の 4 徴は、6 年で 8 割以上の症例でこれらの症状が全て出現した。髄液 14-3-3 蛋白、総タウ蛋白は、各々陽性率が 13% であり、RT-QuIC の陽性率は 63% であった。

D. 考察

今回の解析で家系調査から、GSS-P105L 変異でも集積地が存在することが明らかとなった。

E. 結論

GSS-P105L は、痙性対麻痺、緩徐進行性の認知症、錐体外路徴候、精神症状が主要な臨床徴候である。

F. 研究発表

1. 論文発表

(雑誌)

- 1) Amano E, Ozaki K, Ishibashi S, Sanjo N, Yokota T. Remarkable improvement in progressive multifocal leukoencephalopathy following acute pyelonephritis with bacteremia. *Journal of Clinical Neuroscience* 2019;62:226-228
- 2) Minikel EV, Vallabh SM, Orseth MC, Brandel JP, Haik S, Laplanche JL, Zerr I, 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(2):e125-e134, 2019.
- 3) Hashimoto S, Inaji M, Nariai T, Kobayashi D, Sanjo N, Yokota T, Ishii K, Maehara T. Usefulness of [11C] Methionine PET in the Differentiation of Tumefactive Multiple Sclerosis from High-Grade Glioma. *Neurologia medico-chirurgica*. 2019;59:176-183
- 4) Ohara M, Sanjo N, Hattori T, Oyama J, Hamada M, Ozaki K, Yokota T. Olivary hypertrophy improved by steroid treatment: two case reports with unique presentations. *Journal of Neuroimmunology*.2019;334:577003
- 5) Nishida Y, Takahashi Y.K, Kanai T, Nose Y, Ishibashi S, Sanjo N, Uzawa A, Oda F, Ozawa Y, Kuwabara S, Noguchi E, Suzuki S, Nakahara J, Suzuki N, Ogawa T, Yokoyama K, Hattori N, Konno S, Fujioka T, Kawaguchi N, Hatanaka Y, Sonoo M, Kaneko J, Ogino M, Nishiyama K, Nomura K, Yokota T. Safety of tapering tacrolimus dose in patients with well-controlled anti-acetylcholine receptor antibody-positive myasthenia gravis. *European Journal of Neurology*.2019; 27(1): 100-104
- 6) Furukawa F, Ishikawa K, Yokota T, Sanjo N. Cross-Sectional Area Analysis of the Head of the Caudate Nucleus in Huntington's Disease. *European Neurology*.2019; 81:13-18
- 7) 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 iatrogenic cases.. *Emerging Infectious Diseases*, 2019 in press.
- 8) 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*.2019; 496:1055-1061
- 9) 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. *Journal of Neurology*.2019;266: 69-

- 10) Ohara M, Ozaki K, Ohkubo T, Yamada A, Numasawa Y, Tanaka K, Tomii S, Ishibashi S, Sanjo N, Yokota T. Myasthenia Gravis Complicated with Peripheral T-cell Lymphoma, Not Otherwise Specified (PTCL-NOS), Following Thymectomy and Longstanding Tacrolimus Therapy. *Intern Med.*2018; 57: 601-604
- 11) 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.*2018; 12: 315-319
- 12) Ozaki K, Ohkubo T, Yamada T, Yoshioka K, Ichijo M, Majima T, Kudo S, Akashi T, Honda K, Ito E, Watanabe M, Sekine M, Hamagaki M, Eishi Y, Sanjo N, Ishibashi S, Mizusawa M, Yokota T. Progressive Encephalomyelitis with Rigidity and Myoclonus Resolving after Thymectomy with Subsequent Anasarca: An Autopsy Case. *Internal Medicine.*2018;57: 3451-3458
- 13) Amano E, Ozaki K, Ishibashi S, Sanjo N, Yokota T. Remarkable improvement in progressive multifocal leukoencephalopathy following acute pyelonephritis with bacteremia. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2019; in press
- 14) 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.
- 15) 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* 第 147 巻・特別号(2), S122-S124, 2018.
- 16) 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. *神経治療学会誌*, 2019 印刷中
- (書籍)
- 1) 三條伸夫. 7. 排尿障害・排便障害(尿失禁・便失禁を含む)の治療はどのようにでしょうか. VIII. 対症療法 In: *神経内科 Clinical Questions & Pearls 「中枢脱髄性疾患」*. 東京, 中外医学社, pp 390-394, 2018

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(口演英語、医学生・研修医優秀候補). 大阪, 5月25日, 2019年
- 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 (口演英語、医学生・研修医最優秀賞受賞). 大阪, 5 月 25 日, 2019 年
- 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 月 25 日, 2019 年
 - 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, Los Angeles, CA, USA, 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, 2019 年 9 月 26-27 日 (ポスター)
 - 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, 2019 年 9 月 26-27 日 (ポスター)
 - 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, 2019 年 9 月 26-27 日 (ポスター)
 - 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. Asia Pacific Prion Symposium 2019. Saotama, Japan, Oct 3-4, 2019 (poster)
 - 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. Asia Pacific Prion Symposium 2019. Saotama, Japan, Oct 3-4, 2019 (poster)
 - 10) 坂井健二、三條伸夫、村井弘之、岩崎靖、濱野忠則、本間真理、中村好一、原田雅史、水澤英洋、山田正仁. Extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura mater graft-associated CJD. 第 24 回日本神経感染症学会総会・学術大会、東京. 2019 年 10 月 11-12 日. (口演)
 - 11) 藤田明日菜、三條伸夫、西田陽一郎、今井耕輔、松林泰毅、森尾友宏、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会・学術大会、東京. 2019 年 10 月 11-12 日. (学会

- 賞 優秀口演 症例報告部門候補、学会会長賞候補) .
- 12) 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, Dawn Langdon, Ralph HB Benedict, Makoto Matsui. Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis in Japanese population. 第 59 回日本神経学会学術大会 (口演英語). 札幌, 5 月 25 日, 2018 年
- 13) 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 (口演英語). 札幌, 5 月 24 日, 2018 年
- 14) Hamaguchi T, Sakai K, Sanjo N, Ae R, 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 (口演英語). 札幌, 5 月 24 日, 2018 年
- 15) 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 (口演英語). 札幌, 5 月 24 日, 2018 年
- 16) Nakamura M, Shinohara S, Omiya Y, Higuchi M, Hagiwara N, Takano T, Mitsuyoshi S, Sanjo N, Tokuno S, IEEE, Member. Feasibility Study on Screening for Dementia using Voice Analysis. International Engineering in Medicine and Biology Conference2018, Honolulu, HI, USA, July 17-21, 2018
- 17) Sanjo N, Kuwahara H, 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, IL, USA, July 22-26, 2018
- 18) 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
- 19) 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, 2018 年 7 月 26 日-29 日
- 20) 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 iatrogenic cases. *European Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Network (Euro CJD) 2018, Roma, Italy, October 1-2, 2018*
- 21) 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, 2018 年 9 月 20-21 日 (口演)
- 22) 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, 2018 年 9 月 20-21 日. (口演)
- 23) 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, 2018 年 9 月 20-21 日. (ポスター)
- 24) 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, 2018 年 9 月 20-21 日. (ポスター)
- 25) 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. 2018 年 10 月 12-15 日. (ポスター)
- 26) 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. 2018 年 10 月 12-15 日. (ポスター)
- 27) 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. 2018 年 10 月 19-20 日. (口演)
- 28) 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. 不全型パーチェット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. 2018 年 11 月 23-25 日. (口演)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし