

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等政策研究事業）難治性疾患政策研究事業）

プリオン病のサーベイランスと 感染予防に関する調査研究

平成 26～27 年度 総合研究報告書

研究代表者 水澤英洋

平成 28 年（2016）年 3 月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等政策研究事業）難治性疾患政策研究事業）

プリオン病のサーベイランスと 感染予防に関する調査研究

平成 26～27 年度 総合研究報告書

The Annual Report of the Research committee on
Surveillance and infection control of Prion Disease in 2014,
Research on Measures for Intractable Diseases
Health and Labour Science Research Grants,
The Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan

平成 28 年（2016）年 3 月
March, 2016

研究代表者 水澤英洋
Chairman : Hidehiro Mizusawa, M.D., Ph.D.

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター病院
National Center Hospital、
National Center of Neurology and Psychiatry

目次

目次

I. 総括研究報告 1

水澤 英洋 ((国) 国立精神・神経医療研究センター病院)

. 分担研究報告

1. 書字障害で発症したプリオン病の検討および孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の剖検例における脳病理所見と頭部 MRI 所見の対比
山田 正仁 (金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学 (神経内科学))
2. プリオン病の二次感染リスク者のフォローアップに関する研究
齊藤 延人 (東京大学医学部附属病院)
3. ヒトプリオン病の遺伝子解析と VV2 プリオンの滅菌法開発
北本 哲之 (東北大学大学院医学系研究科病態神経学)
4. サーベイランスデータに基づくわが国のプリオン病の疫学像 (1999-2015 年データ)
中村 好一 (自治医科大学地域医療センター公衆衛生学)
5. プリオン病サーベイランスデータの管理・運用の研究
金谷 泰宏 (国立保健医療科学院健康危機管理部)
6. プリオン病サーベイランス病理コアとしての役割
村山 繁雄 (東京都健康長寿医療センター神経内科、バイオリソースセンター、高齢者ブレインバンク (神経病理))
7. プリオン病サーベイランスにおけるヒトプリオン病の髄液中のバイオマーカーの検討と異常プリオン蛋白試験管内増幅法 (RT-QUIC 法) による解析 (髄液中の検査の世界統一化を目指して)
佐藤 克也 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学)
8. MRI における CJD 診断能の磁場強度による違いについて
原田 雅史 (徳島大学病院放射線科)
9. CJD 二次感染対策-2008GL 浸透の重要性和領域横断的 GL アップデートの必要性
太組 一朗 (日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科)
10. 平成 26・27 年度北海道地区のサーベイランス状況について
森若 文雄 (医療法人北祐会北祐会神経内科病院神経内科学)
11. 東北地方におけるプリオン病のサーベイランス状況
青木 正志 (東北大学大学院医学系研究科神経内科学)
12. 新潟・群馬・長野におけるプリオン病の発生状況
西澤 正豊 (新潟大学脳研究所神経内科学)
13. E200K 変異でコドン 129MV 多型を有する遺伝性 CJD の臨床・病理
田中 章景 (横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学・脳卒中医学)

14. プリオン病の医療連携に関する問題点と V180I-129M gCJD の SPECT 所見に関する検討……
犬塚 貴 (岐阜大学大学院医学系研究科 神経内科・老年学分野)
15. 平成 27 年度までの近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況……
望月 秀樹 (大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学)
16. 中国四国地区におけるプリオン病サーベイランス……
阿部 康二 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学)
17. Gerstmann-Stäussler-Scheinker 病 (P102L) の臨床疫学的研究……
村井 弘之 (九州大学大学院医学研究院脳神経治療学)
18. 耐熱性プロテアーゼによるプリオン蛋白質の分解と二次感染予防法の確立……
古賀 雄一 (大阪大学大学院工学研究科極限生命工学)
19. プリオンタンパク質のモルテングロビュール状態とプリオン病の予防……
桑田 一夫 (岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科構造生物学)
20. Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (P105L 変異) の臨床・病理像、および
2 次感染リスク保有可能性者 10 年間のフォロー……
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態学神経内科学)
21. 他院で M232R の診断がついた 6 年後にはじめて頭部 MRI DWI で高信号を認めた 62 歳女性症例
および、プリオン病サーベイランスにおける調査票の 2011 年以降の回収状況……
塚本 忠 (国立精神神経医療研究センター病院神経内科)

・研究成果の刊行に関する一覧表……

・平成26年度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およびプリオン病の
サーベイランスと感染予防に関する調査研究班合同研究報告会プログラム……
平成27年度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およびプリオン病の
サーベイランスと感染予防に関する調査研究班合同研究報告会プログラム

・平成26年度プリオン病及びサーベイランスと対策に関する全国担当者会議…
平成 27 年度プリオン病及びサーベイランスと対策に関する全国担当者会議

・プリオン病サーベイランス調査資料……

・プリオン病インシデント調査資料……

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等政策研究事業）難治性疾患政策研究事業）
総合研究報告

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

研究課題名：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

課題番号：H26 - 難治等（難） - 指定 - 002

研究代表者：水澤 英洋 国立精神・神経医療研究センター病院

研究分担者：

山田 正仁	金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学
齊藤 延人	東京大学大学院医学系研究科脳神経外科学
北本 哲之	東北大学大学院医学系研究科病態神経学
中村 好一	自治医科大学地域医療センター公衆衛生学
金谷 泰宏	国立保健医療科学院健康危機管理部
村山 繁雄	東京都健康長寿医療センター老年病理学研究チーム・神経病理学
佐藤 克也	長崎大学医歯薬学総合研究科運動障害リハビリテーション分野
原田 雅史	徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部放射線科学
太組 一郎	日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科
森若 文雄	医療法人北祐会北祐会神経内科病院神経内科
青木 正志	東北大学大学院医学系研究科神経内科学
西澤 正豊	新潟大学脳研究所神経内科学
田中 章景	横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学・脳卒中医学
犬塚 貴	岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学
望月 秀樹	大阪大学大学院医学系研究科神経内科
阿部 康二	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学
村井 弘之	九州大学大学院医学研究院神経内科学
古賀 雄一	大阪大学大学院工学研究科極限生命工学
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態学
塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター病院神経内科
武田雅俊	大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室（平成 26 年度）
田村智英子	胎児クリニック東京・FMC 東京クリニック（平成 26 年度）

研究要旨

本研究は、プリオン病のサーベイランス、プリオン蛋白遺伝子解析・髄液検査・画像診断の提供、感染予防に関する調査と研究をより効率よくかつ安定して遂行するために 2010 年度から開始された。プリオン病のサーベイランスによる疫学調査は臨床調査個人票ルート、感染症届け出ルート、遺伝子・髄液検査ルートの三つが確立しており、日本全国を 10 ブロックに分け、各ブロックに地区サーベイランス委員を配置し迅速な調査を行うと共に、それぞれ遺伝子検査、髄液検査、画像検査、電気生理検査、病理検査、脳外科を担当する専門委員を加えて年 2 回委員会を開催し、1999 年 4 月 1 日から 2015 年 8 月までの時点で 5041 症例の情報を獲得し、86 例の硬膜移植後クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)を含む 2596 例がプリオン病と認定され最新の疫学像が明らかにされた。変異型 CJD は 2004 年度の 1 例のみでその後は発生していない。孤発性プリオン病の髄液中バイオマーカーの検出感度は、14-3-3 蛋白が 73.9%、総タウ蛋白が 78.3%、RT-QUIC が 72.2%と高感度であった。医療を介する感染の予防についてはインシデント委員会の調査では新規インシデント事例がなく、プリオン病における滅菌の必要性が理解されつつあることが推測された。これらの成果等は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・プリオン病及び遅発性ウイルス感染症の分子病態解明・治療法開発に関する研究班との合同班会議終了後速やかに開催されたプリオン病のサーベイランスと感染対策に関する全国担当者会議にて報告されその周知徹底を計った。基礎研究では、昨年に引き続き、超高熱でも作用する金属要求性の低い好熱プロテアーゼの使用には高熱と界面活性剤の併用が望ましいことを明らかにし、V2 プリオンの消毒・滅菌法の研究も順調に進められている。プリオン病治療薬開発のための治験に向けて、サーベイランス調査症例の担当医師・神経内科標榜医療機関に全国規模での自然歴調査への協力を呼びかけ、コンソーシアム(JACOP)登録施設・登録医師数も増加しつつある。

A. 研究目的

本研究の主な目的は、我が国におけるプリオン病発生状況や、新たな医原性プリオン病の出現を監視し、早期診断に必要な診断方法の開発や患者等に対する心理カウンセリング等の支援を提供することにより、診断のみならず、社会的側面もサポートし、プリオン蛋白対応の滅菌法を含め、感染予防対策を研究し周知することで、プリオン病患者の外科手術を安全に施行できるような指針を提示し、手術後にプリオ

ン病であることが判明した事例を調査して、器具等を介したプリオン病の二次感染対策を講じるとともにリスク保有可能性者のフォローアップを行い、現在開発中のプリオン病治療薬・予防薬の全国規模の治験体制をサポートすることである。そのために、全例のサーベイランスという疫学的研究を通じて疾患の実態と現状の把握に努め、遺伝子検査技術、髄液検査技術、画像読影の改良、新規の診断技術の開発を推進し、各プリオン病の病型における自然歴を解明す

る。とくに牛海綿状脳症からの感染である変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)、わが国で多発した医原性である硬膜移植後CJDを念頭に、研究班内にサーベイランス委員会を組織し全国都道府県のプリオン病担当専門医と協力してサーベイランスを遂行する。さらに実地調査によって患者や家族の抱えている問題点を明確にし、患者や家族に対する医療・介護と心理ケアの両面からの支援を推進する。

臨床の側面からは各病型や個々の症例の臨床的問題や特異な点、新しい知見を検証することにより、疾患の病態に関する情報をより正確で患者や医療者に有用なものとし診療に寄与する。また、脳外科手術を介した二次感染予防対策として、インシデント委員会を組織し、手術後にプリオン病であることが判明した事例に対して、サーベイランス委員会と協力して迅速に調査を行い、早期に感染拡大予防対策を講じる。現行より効果的な消毒・滅菌法の改良や新規開発をおこない、V2プリオンにも対応可能な消毒滅菌法開発など、基礎研究を含めて感染予防策の発展に努める。このために、医療関係者と一般国民の双方への啓発も積極的に進める。

B. 研究方法

全国を10のブロックに分けて各々地区サーベイランス委員を配置し、脳神経外科、遺伝子検索、髄液検査、画像検査、電気生理検査、病理検査の担当者からなる専門委員を加えてサーベイランス委員会を組織して、各都道府県のプリオン病担当専門医と協力して全例調査を目指している。東北大学ではプリオン蛋白遺伝子検索と病理検索、徳島大学ではMRI画像読影解析、長崎大学では髄液中14-3-3蛋白・タウ蛋白の測定、

real time Quaking-Induced Conversion (RT-QUIC)法による髄液中の異常プリオン蛋白の検出法、東京都健康長寿医療センターでは病理検索などの診断支援を積極的に提供し、感度・特異度の解析も行った。感染予防に関しては、カウンセリング専門家を含むインシデント委員会を組織して、各インシデントの評価を行い、新たな事例に対する対策とリスク保有可能性者のフォローを行った。

(倫理面への配慮)当研究は国立精神・神経医療研究センターの倫理審査委員会によって認可されている。

C. 研究結果

1999年4月より2015年8月までに5041件を調査し、2596人(男1110人、女1486人)をプリオン病と認定し詳細な検討を行い、本邦におけるプリオン病の実態を明らかにした。中村研究分担者は、サーベイランス結果に基づく我が国のプリオン病の実態を明らかにし、プリオン病の罹患率は年々増加しているが、この背景には、プリオン病の認知度が向上し、新たな検査法の導入やCJDサーベイランス委員会による診断支援体制の確立などによると考えた。金谷研究分担者は厚生労働省・特性疾患調査解析システムのデータを用いて、精神症状と小脳症状が有意に無動無言の発生と強い関連があることを指摘した。また、平成27年度においては、迅速に新規症例を電子化し、登録するとともに情報を都道府県と共有できる疾患登録システムを構築した。森若研究分担者は北海道地区において経験した着衣失行を呈したMM2CJD症例を報告した。さらに本人に病名告知を行った症例をもとに、病名告知に関する検討を行った。青木研究分担者は東北地方におけるサーベ

イランス状況を報告した。望月研究分担者は近畿ブロックのプリオン病疑い患者の疫学的実態を解析し、近畿の他の地方より大阪府にプリオン病関連疾患の報告数が多いのは人口数の多さによるとの解析結果を発表した。安部分担研究者は中国四国地方におけるプリオン病の実態について、同地区でV180I変異の頻度が高いばかりでなく、近年増加していることを明らかにした。水澤研究代表者・サーベイランス委員長はプリオン病サーベイランスにおいて地域別に調査書の回収率に違いがあることから、今後のサーベイランスの在り方について考察し、治験にむけたプリオン病コンソーシアム(JACOP)への患者登録の実態について報告した。犬塚研究分担者は医療連携に関する問題点を指摘し、問題症例の解析、その解決方法について提言した。インシデント委員長の齊藤研究分担者は平成26年度に新規インシデント事例が1件、また平成27年度にも新規インシデント事例が1件あったことを報告した。佐藤研究分担者はRT-QUIC法の感度について報告し、MM2皮質型ではRT-QUIC法の検出感度が最も高いことを報告した。原田研究分担者は1.5TeslaMRIと3TeslaMRIの比較検討を行い3TeslaにおけるMRI DWIの診断精度は1.5Teslaとほぼ同等であることを報告した。また、脳灌流を表すASLの追加によって総合診断能は低下する傾向にあり、これは偽陰性と判断される症例数が増加することが主な原因であることを示した。太組研究分担者は脳波のデータベース、特にデジタル脳波データの解析の蓄積の重要性について報告し、さらにプリオン病感染予防ガイドラインが2008年に上梓されてから新しい滅菌器具の登場などがあり、ガイドラインアップデートの必要性が提起された。

北本研究分担者は、病理学的にプラークが出現する硬膜移植後CJDは、VV2のCJDに汚染された硬膜により生じた可能性が高いことを感染実験の結果から報告した。田村研究分担者は、遺伝子研究の倫理的問題について、DTC(Direct to Consumer)型の遺伝子解析サービス企業の米国での現状、遺伝性アルツハイマー病研究DIANでの倫理的配慮について報告した。三條研究分担者は、P105L変異によるGerstmann-Sträussler-Scheinker症候群(GSS)の臨床像についてサーベイランスの情報をもとに報告し、P105L変異では、錐体外路徴候が高頻度で見られることを報告した。村井研究分担者は、九州地方の遺伝性プリオン病の疫学的検討を行い、102変異が九州、特に福岡・佐賀・鹿児島に多いこととその臨床的特徴を報告した。田中研究分担者は、E200K変異、129MV多型を持つ症例の臨床・病理像を報告し、129MV多型を持つことで経過が緩徐である可能性を報告した。塚本研究分担者は、M232R変異129MV多型を持つ症例について、経過が緩徐で認知症がほとんどなく、小脳症状のみである非典型的臨床像を報告したほか、プリオンサーベイランス事業の悉皆検査のためには未回収の調査票をいかに減少するかが重要であることを報告した。山田研究分担者は、書字障害で発症したプリオン病症例について解析し、SPECTで左側頭葉下部の血流低下が症状を説明している可能性を提示した。また、病理学的にsCJD MM1+2型と診断された症例について、病理所見とMRI画像所見の比較検討をした。村山研究分担者は、血管障害性認知症患者に急速な認知症が合併し、頭部MRIによってCJDの続発が疑われた症例を発表し、今後の同様な症例の増加に対して注意を喚起した。西澤研究分担者は、前頭

側頭型認知症を疑われた患者に、頭部 MRI DWI で高信号、髄液 14-3-3 蛋白・総タウ蛋白の増加を認め、sCJD と診断することができた症例を報告した。古賀研究分担者は、耐熱性プロテアーゼ Tk-subtilisin のプリオン蛋白の分解には高熱と界面活性剤の併用が望ましいことを発見し、同酵素を有効成分とする試作洗浄剤での PrP^{Sc} の不活性の定量的評価を行った。桑田研究分担者は、プリオン蛋白が pH2.0 という酸性下でモルテングロビュール状態をとる(A 状態)ことがオリゴマーの前駆体であることを明らかにし、A 状態を直接の標的とする予防薬開発の可能性について考察した。

D. 考察

本研究班はプリオン病のサーベイランスとインシデント対策を主目的としており、平成26年度、27年度においては、診断能力の向上、遺伝子検索、バイオマーカー検査の精度の向上、画像読影技術や滅菌消毒技術の改善、感染予防対策などの面で更なる成果が得られた。特にサーベイランス体制は世界に類をみない程に強化され、迅速性、精度、悉皆性はさらに向上し、統計学的にも診断精度の向上が明らかとなった。また、平成26年度は新規インシデント可能性事案が4件であり、この内1件はMM2C型疑いのpossible CJDの症例で、現地調査を行い12例がフォローアップ対象のリスク保有可能性者と判断された。その他の3件は検討の結果インシデント事例とならなかった。平成27年は新規インシデント可能性事案が1件あった。この1件は現地調査を行い、インシデント事例と判明した。平成27年末までに15件のインシデント事例が確認されている。このうち昨年度までに4事例で10年間のフォローアップ期間が終了している。これまでのところ、プリオン病の二次感染事例はない。なお、関係するプリオン病及び遅

発性ウイルス感染症に関する調査研究班にはサーベイランス委員長とインシデント委員長が研究分担者として参加すると共に、合同班会議やプリオン病関連班連絡会議を共同で開催し連携を進めた。

研究班の得た最新情報は、すぐさまプリオン病のサーベイランスと感染対策に関する全国担当者会議あるいはホームページなどを通じて周知され、適切な診断法、治療・介護法、感染予防対策の普及に大きく貢献している。

国際的にも、論文による学術情報の発信のみならず、5月のPrion2014(イタリア・トリエステ)や7月のアジア・大洋州・プリオン・シンポジウム APPS2014(韓国済州島)への参加の推進、アジア大洋州プリオン研究会(APSPR)の後援など広く情報発信と研究協力を行った。平成27年度はPrion2015(米国・フォートコリンズ)や金沢市で開かれたAPSPRの学術会議の後援・研究協力を行った。また平成28年5月に東京で開催される国際会議 PRION2016/APPS2016の準備を進めている。

更に、研究代表者が中心となりプリオン病治療薬開発のためのコンソーシアム JACOP に協力し、全国規模での自然歴調査体制へ患者登録と施設登録を推進した。

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等政策研究事業）難治性疾患政策研究事業）

プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班 分担研究報告書(総合)

書字障害で発症したプリオン病の検討および孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の剖検例における脳病理所見と頭部 MRI 所見の対比

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：島 綾乃	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）
中村 桂子	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）
坂井 健二	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）
濱口 毅	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）
佐村木美晴	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）
野崎 一郎	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）
能登谷晶子	金沢大学医学保健研究域保健学系
池田 芳久	独立行政法人国立病院機構医王病院神経内科
中村 好一	自治医科大学地域医療研究センター公衆衛生学部門
北本 哲之	東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野
水澤 英洋	独立行政法人国立精神・神経医療研究センター病院神経内科

研究要旨（書字障害で発症したプリオン病の検討および孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の剖検例における脳病理所見と頭部 MRI 所見の対比）

プリオン病では非典型的な症候で発症する症例があり、2014 年度には漢字の書字障害で発症した孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病（sCJD）を呈示し、非典型的な症候で発症するプリオン病の特徴を検討した。漢字の書字障害で発症した症例では、頭部 MRI では比較的広範囲に拡散強調画像（DWI）での高信号が認められたが、脳血流 SPECT の所見は比較的限局しており、大脳皮質の巣症状や脳血流 SPECT での血流低下はプリオン病における初期病変を反映していると考えられた。

書字障害で発症したサーベイランス症例の解析では、sCJD の 18 例中 5 例が疑い例であり、書字障害以外で発症した症例群との比較において、書字障害で発症した群は PSD の陽性率が有意に低かった。以上の結果より、比較的緩徐に進行する症例で書字障害といった大脳皮質症状が前景に立つ場合があると考えられた。

プリオン病では頭部 MRI の DWI 高信号が診断に有用であるが、その病理学的な背景の詳細は不明である。2015 年度には、剖検前日に頭部 MRI を施行することができ、病理学的に sCJD MM1+2 型と確定診断された症例について、病理学的所見と頭部 MRI 所見との比較検討を行った。症例は死亡時 71 歳で、全経過は 11 ヶ月であった。病理所見および DWI 高信号を半定量的に評価したが、DWI 高信号と vacuole の密度、vacuole の形態、PrP^{Sc} の沈着の程度との関連は明らかではなかった。今後は定量的な解析を行う予定である。

A. 研究目的 (項目タイトル 書字障害で発症したプリオン病の検討および孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の剖検例における脳理所見と頭部 MRI 所見の対比)

プリオン病では進行性の認知機能障害、精神症状、視覚症状、小脳失調や錐体外路/錐体路徴候で発症することが多いが、比較的緩徐に進行する病型では失語などの大脳皮質症状で発症する場合がある。2014 年度には書字障害で発症した孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (sCJD) を経験し¹⁾、非典型的に発症するプリオン病の特徴を明らかにすることを目的として研究を行った。

また、プリオン病では頭部 MRI の拡散強調画像 (DWI) が早期診断に有用であるが、DWI における高信号の病理学的な背景の詳細は不明である。2015 年度には剖検前日に頭部 MRI を施行することができ、病理学的に sCJD MM1+2 型と確定診断された症例を経験した。本例について、病理学的所見と頭部 MRI 所見との比較検討を行い、DWI 高信号の病理学的な背景を明らかにすることを目的に研究を行った。

B. 研究方法

2014 年度には書字障害で発症したプリオン病の自験例 (症例 1) を呈示し、「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、疑い例以上のプリオン病と判定された症例を対象として、書字障害で発症した症例の解析を行った。

2015 年度には死亡時 71 歳で、全経過 11 ヶ月の女性例 (症例 2) について、死亡前日に行われた頭部 MRI 所見と病理学的な所見との関連について検討した。病理所見と DWI 所見の解析に関して、通常の病理学的な検索に加

え、各部位での全 vacuole の量、large vacuole の量、small vacuole の量、異常プリオン蛋白 (PrP^{Sc}) 沈着の程度を+から+++の3段階に半定量的に評価した。DWI の信号強度については±から++の3段階に分類した。病理所見と DWI 高信号の程度との関連について検討した。

(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および東京医科歯科大学の倫理委員会にて承認済みである。

C. 研究結果

症例 1¹⁾: 59 歳の女性、右手利き。字が書けないことを主訴に受診。2 ヶ月前より漢字が思い浮かばず、辞書を見ても間違ふようになった。1 ヶ月前からはドアの開け方がわからなくなった。入院時、書字障害 (漢字、平仮名)、手指の失行、喚語困難、近時記憶障害といった高次脳機能障害を認めた。下顎および四肢腱反射亢進や下肢病的反射を認めたが、その他の症候に明らかな異常は認めなかった。WAIS-III では FIQ 69、VIQ 76、PIQ 67 で、SLTA では漢字単語書称と漢字書き取りの障害が目立っていたが、かなやカタカナの書字や書き取りは比較的保たれ、音読、復唱、言語理解や模写も保たれていた。頭部 MRI の DWI で両側側頭葉、頭頂葉、後頭葉皮質に高信号

を認めた。脳血流 SPECT では両側後頭葉に加えて、左側頭葉下部の血流低下が認められた。脳波は正常であったが、髄液総 tau、14-3-3 蛋白は軽度上昇していた。プリオン蛋白(PrP) 遺伝子に変異はなくコドン 129 多型は Met/Met であった。WHO 診断基準では possible も満たさないが、緩徐進行性の症状と画像所見から sCJD と診断し、MM2 皮質型が疑われた。

サーベイランス症例の解析：2014 年 9 月までにプリオン病と診断された症例は 2412 例であった。そのうち 2121 例(88%)で初発症状が判明しており、書字障害で発症した症例は 23 例(1%)であった。内訳は sCJD 18 例、変異型 CJD 1 例、家族性 CJD 3 例(V180I 変異 1 例、M232R 変異 1 例)、P102L 変異を持つ Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病が 1 例であった。

sCJD のみの解析では、確実例 2 例(MM1 のみ)、ほぼ確実例 11 例、疑い例 5 例だった。発症時年齢の中央値は 71 歳(50-81)。遺伝子検査は 13 例で行われ、全例でコドン 129 は Met/Met、コドン 219 は Glu/Glu であった。経過中に認められた臨床症候について、書字障害以外で初発した sCJD 1827 例との検討では、書字障害で発症した群では有意に視覚症状が少なかった(17% vs 42%, $P = 0.017$)。ミオクローヌス、認知機能障害、錐体路徴候、錐体外路徴候、小脳症状や精神症状に両群間で有意差はなかった。また、頭部 MRI での高信号を認めた割合に有意差はなかったが、脳波での PSD の有無については書字障害で発症した群で有意に少なかった(72% vs 84%, $P = 0.024$)。

症例 2：死亡時 71 歳の女性。音や視覚刺激への過剰な反応で発症。徐々に家事ができない、道に迷うといった症状も出現した。2 ヶ月後には歩行障害や尿失禁が出現し、5 ヶ月後には食事摂取不可能となり、発症後 8 ヶ月時点で無動性無言状態となった。9 ヶ月後の

頭部 MRI では、前頭葉、頭頂葉や側頭葉の軽度萎縮があり、DWI や FLAIR では、両側前頭葉、頭頂葉、側頭葉、後頭葉および基底核で高信号を認め、部位ごとに信号強度が異なっていた。特に頭頂葉の後方と側頭葉の後方、後頭葉の一部で高信号が目立った。入院時には無動性無言状態であったが、顔面や四肢のミオクローヌスがみられ、下顎反射は亢進していた。脳脊髄液の総 tau 蛋白(>2400 pg/mL) や 14-3-3 蛋白(3810 μ g/mL) は上昇していた。PrP 遺伝子に変異はなく、コドン 129 は Met/Met、コドン 219 は Glu/Glu であった。死亡 2 日前の脳波で周期性同期性放電が認められた。死亡前日の頭部 MRI では DWI や FLAIR において、両側の前頭葉、頭頂葉、側頭葉、後頭葉や基底核で高信号を認め、特に頭頂葉の後方と側頭葉の後方で高信号が目立った。上後頭回、下後頭回、中側頭回は 2 ヶ月前の DWI で強い高信号を呈していたが、死亡前日には信号強度が弱くなっていた。舌状回においては、2 ヶ月前の DWI で高信号を呈していたが、死亡前日には高信号は不明瞭となっていた。

全経過約 11 ヶ月で死亡し、病理解剖を行った。固定前脳重量は 964 g であった。肉眼的には大脳皮質、大脳基底核、小脳、扁桃体、小脳皮質や下オリーブ核の萎縮が認められた。光顕では大脳皮質、扁桃体、小脳顆粒細胞(虫部優位)で中等度、線条体で軽度の神経細胞脱落とグリオシスがみられ、大脳皮質、線条体、視床、小脳分子層、乳頭体、扁桃体、脳幹網様体、嗅球に fine vacuoles または large vacuoles からなる海綿状変化が認められた。Vacuoles の程度については部位毎に差が認められ、側頭葉、後頭葉下部および嗅球では large vacuoles が主体であったが、その他の領域では fine vacuoles が主に認められた。PrP^{Sc} に対する免疫染色では synaptic type と perivacuolar type が混在しており、

側頭葉、後頭葉下部および嗅球といった large vacuoles 主体の領域では perivacuolar type が優位であった。右前頭極を用いた Western blot 法では type 1 と type 2 の PrP^{Sc} がほぼ同程度認められた。

前日に撮影された頭部 MRI 所見との対比に関して、DWI の信号が同程度の領域について、vacuole の程度、構成する vacuole の種類、PrP^{Sc} 沈着の程度は一定ではなく、今回検討を行った病理学的な所見と DWI 高信号の関連は明確ではなかった。死亡 2 ヶ月前と死亡前日とで DWI の信号の程度が変化した 4 領域（上後頭回、下後頭回、中側頭回、舌状回）で病理所見を比較したが、vacuole の量や種類、PrP^{Sc} 沈着の程度はそれぞれの部位で異なっており、一定ではなかった。

D. 考察

漢字の書字障害で発症した症例 1 では、頭部 MRI の DWI で大脳皮質の頭頂葉から側頭葉、後頭葉に広範囲に大脳皮質の異常信号が認められた。脳血流シンチにて両側後頭葉の血流低下に加えて、左後頭側頭部の血流低下が明らかであり、書字障害の責任領域と一致していた。DWI ではより広範囲に異常信号が認められており、脳血流シンチは MRI の異常信号よりも鋭敏に神経細胞の機能障害を反映していると考えられた。

サーベイランス症例の解析では、書字障害で発症した sCJD 18 例中 5 例が疑い例であった。MM2 皮質型の sCJD では、臨床診断において WHO 診断基準の probable を満たさないことが多い²⁾。書字障害以外で発症した症例群との比較において、書字障害で発症した群は PSD の陽性率が有意に低かった結果より、比較的緩徐に進行する症例で書字障害といった大脳皮質症状が前景に立つ場合があると考えられた。

DWI 高信号の起源について、これまでに

vacuole の密度、vacuole の形態、グリオシスの程度や PrP^{Sc} 沈着量との関連が報告されている^{3), 4), 5)}。症例 2 における半定量的評価では、DWI 高信号と vacuole の密度、vacuole の形態、PrP^{Sc} の沈着の程度との関連は明らかではなかった。しかし、今回の検討は半定量的な手法を用いているため、より詳細な検討には病理学的な所見や DWI 高信号を定量的に評価し、関連性を検討する必要がある。

また、本例は死亡 2 ヶ月前と死亡前日とで頭部 MRI を施行しており、経過で DWI の信号強度が変化した領域を認めた。それらの領域の間で vacuole の量や種類、PrP^{Sc} 沈着の程度は一定でなく、vacuole の量や種類、PrP^{Sc} 沈着の程度以外の別の要因により DWI の信号強度が変化した可能性が考えられた。

E. 結論

大脳皮質の巣症状や脳血流 SPECT での血流低下はプリオン病における初期病変を反映していると考えられる。また、書字障害で発症した sCJD 例は、その他の症候で発症した症例と比較して、経過中に視覚症状を呈することが少なく、PSD の陽性率が有意に低い。

死亡前日の頭部 MRI と病理学的所見との対比が可能であった孤発性 CJD MM1+2 型の検討では、vacuoles や PrP^{Sc} 沈着の量や種類と DWI 高信号の程度との関連性は明らかではなかった。今後は、各部位における vacuole やグリオシス、PrP^{Sc} の沈着量、DWI 高信号の程度を定量的に評価し、関連を検討する必要がある。

[参考文献]

- 1) Nakamura K, Sakai K, Samuraki M, et al. Agraphia of Kanji (Chinese characters): an early symptom of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a Japanese patient: a case report. J

Med Case Rep 2014;8:269.

- 2) Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, et al. Clinical diagnosis of MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2005;64:643-648.
- 3) Mittal S, et al. Correlation of diffusion-weighted magnetic resonance imaging with neuropathology in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2002;59:128-34.
- 4) Russmann H, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a comparison of pathological findings and diffusion weighted imaging. *J Neurol* 2005;252:338-42.
- 5) Geschwind MD, et al. Correlating DWI MRI with pathologic and other features of Jakob-Creutzfeldt disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009;23:82-87.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) Nakamura K, Sakai K, Samuraki M, et al. Agraphia of Kanji (Chinese characters): an early symptom of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a Japanese patient: a case report. *J Med Case Rep* 2014;8:269.
- 2) 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. *Prion* 2014;8:336-338.
- 3) Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Brown

P, Saverioni D, Matsuura Y, Takeuchi A, Mohri S, Kitamoto T. Transmission properties of atypical Creutzfeldt-Jakob disease: a clue to disease etiology? *J Virol* 2015;89:3939-3946.

- 4) Nakamura Y, Ae R, Takumi I, Sanjo N, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Descriptive epidemiology of prion disease in Japan: 1999-2012. *J Epidemiol* 2015;25:8-14.
- 5) Kobayashi A, Teruya K, Matsuura Y, Shirai T, Nakamura Y, Yamada M, Mizusawa H, Mohri S, Kitamoto T. The influence of *PRNP* polymorphisms on human prion disease susceptibility: an update. *Acta Neuropathol* 130:159-170, 2015.
- 6) 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* (In Press)
- 7) Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Mohri S, Kitamoto T. Neuropathological and biochemical criteria to identify acquired Creutzfeldt-Jakob disease among presumed sporadic cases. *Neuropathology* (In Press)

2. 学会発表

- 1) Sanjo N, Higuma M, Hizume M, Furukawa F, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Sakai K, Nozaki I, Nobuchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Moriwaka F, Aoki M, Tanaka F, Nishizawa M, Takeda M, Inuzuka T, Abe K, Murai H, Murayama S, Takao M, Satoh

- K, Harada M, Saito N, Takumi I, Mizusawa H. Human prion diseases in Japan: a prospective surveillance from 1999. PRION2014, Trieste, May 27-30, 2014.
- 2) Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. Graft-related disease progression in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: a cross-sectional study. APPS2014, Jeju, July 6-7, 2014.
 - 3) Hamaguchi T, Sakai K, Nozaki I, Noguchi-Shinohara M, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Murayama S, Satoh K, Harada M, Mizusawa H, Yamada M. Clinical features of MM2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. APPS2014, Jeju, July 6-7, 2014.
 - 4) Hamaguchi T, Sakai K, Nozaki I, Noguchi-Shinohara M, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Murayama S, Satoh K, Harada M, Mizusawa H, Yamada M. Proposal of new diagnostic criteria for MM2-cortical type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. European CJD Surveillance Experts Meeting, Budapest, September 18, 2015.
 - 5) Furukawa F, Sanjo N, Higuma M, Kitamoto T, Hizume M, Nakamura Y, Tsukamoto T, Murayama S, Koshi K, Matsukawa T, Tsuji S, Goto J, Yamada M, Mizusawa H, Yokota T. Clinical features in Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with P105L mutation. PRION 2015, Fort Collins, May 26-29, 2015.
 - 6) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Amyloid 42 deposition in the brain of the GSS with the P105L mutation. Asian Pacific Prion Symposium 2015, Kanazawa, September 4-5, 2015.
 - 7) Hamaguchi T, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. A comparative study of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease between Japan and other countries. PRION 2015, Fort Collins, May 26-29, 2015.
 - 8) Hamaguchi T, Sakai K, Nozaki I, Noguchi-Shinohara M, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Murayama S, Satoh K, Harada M, Mizusawa H, Yamada M. Clinical diagnosis of MM2-cortical type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Asian Pacific Prion Symposium 2015, Kanazawa, September 4-5, 2015.
 - 9) Kobayashi A, Yamada M, Matsuura Y, Mohri S, Kitamoto T. Neuropathological and biochemical criteria to identify acquired Creutzfeldt-Jakob disease among presumed sporadic cases. Asian Pacific Prion Symposium 2015, Kanazawa, September 4-5, 2015.
 - 10) Murai H, Nakamura Y, Kitamoto T, Tsuboi Y, Sanjo N, Yamada M, Mizusawa H, Kira JI. Clinical and epidemiological survey of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with codon 102 mutation in Japan. XXII World Congress of Neurology, Santiago, October 31-November 5, 2015.
 - 11) Sanjo N, Tsukamoto T, Furukawa F, Higuma M, Hizume M, Nakamura Y, Satoh

- K, Kitamoto T, Yamada M, Yokota T, Mizusawa H. Human prion disease in Japan: A prospective surveillance from 1999. XXII World Congress of Neurology, Santiago, October 31-November 5, 2015.
- 12) Minikel EV, Vallabh SM, Lek M, Estrada KO, Samocha E, Sathirapongsasuti JF, McLean CY, Tung JY, Yu LPC, 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 TFJ, Eigenbrod S, Giese A, Calero M, de Pedro-Cuesta J, Haik S, Laplanche JL, Bouaziz-Amar E, Brandel JP, Capellari S, Parchi P, 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 JGJ, Iklam MA, Uitterlinden AG, van Duijn CM, Exome Aggregation Consortium(ExAC), Daly MJ, MacArthur DG. Assessing the pathogenicity of rare *PRNP* variants by comparing case and control allele frequency. PRION 2015, Fort Collins, May 26-29, 2015.
- 13) Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. Sensory disturbance in Creutzfeldt-Jakob disease: a comparative study of the sporadic and dura mater graft-associated cases. Asian Pacific Prion Symposium 2015, Kanazawa, September 4-5, 2015.
- 14) Takeuchi A, Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Morita M, Uno S, Kitamoto T. Cell-PMCA of acquired Creutzfeldt-Jakob disease. Asian Pacific Prion Symposium 2015, Kanazawa, September 4-5, 2015.
- 15) Tsukamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H, Prion Disease Surveillance Committee, Japan. CJD with M232R: Its clinicopathological features. Asian Pacific Prion Symposium 2015, Kanazawa, September 4-5, 2015.

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

プリオン病の二次感染リスク者のフォローアップに関する研究

研究分担者：齊藤 延人 東京大学医学部附属病院

研究協力者：高柳 俊作 東京大学医学部附属病院

研究要旨（プリオン病の二次感染リスク者のフォローアップに関する研究）

手術器具等を介したプリオン病の二次感染リスク保有可能性者のフォローアップを行っている。事案発生時には該当施設の現地調査を行い、リスク保有可能性者の経過観察の支援を行い、発症のリスクを検討している。これまでのところ、プリオン病の二次感染事例はない。

A. 研究目的

本研究の目的は、手術後にプリオン病(クロイツフェルト・ヤコブ病)と判明した患者に使用した器具を用いて手術を受けたリスク保有可能性者発生の実態状況の把握と、定期的な神経学的異常の確認、心理的苦痛のフォローアップをおこなうことである。クロイツフェルト・ヤコブ病インシデント委員会として、調査研究を行っている。

B. 研究方法

プリオン病のサーベイランス調査研究に参加し、その内容を分析・検討することにより、プリオン病の二次感染予防リスクのある事例を抽出・検討する。該当する施設の現地調査を行い、リスクに関連する手術機器を検討する。また、リスク保有可能性者の経過観察の支援を行い、発症のリスクを検討する。

(倫理面への配慮)

金沢大学および東京医科歯科大学の倫理委員会で承認を得ている。

C. 研究結果

1) 新規インシデント事例：平成 26 年は新規インシデント可能性事案が 4 件あった。この内 1 件は MM2C 型疑いの possible CJD の症例で、現地調査を行い 12 例がフォローアップ対象のリスク保有可能性者と判断された。その他、インシデント事例とならなかった案件が 3 件あった。いずれもハイリスク手技ではないと判断された。この内 1 例は歯科の口腔ケアを受けた患者さんが CJD である事が判明した例で、基本的には CJD インシデントの事例ではないが、念のため、vCJD の除外診断を待つこととなった。

平成 27 年は新規インシデント可能性事案が 1 件あった。この 1 件は現地調査を行い、インシデント事例と判明した。現地調査の結果、アルカリ洗剤・ウォッシャーディスインフェクターをガイドライン対応のものを使用していなかったことが判明した。また、オートクレーブは 134 を 18 分行わないといけないところを、10 分しか行っていなかった。CJD が判明した直後から、脳外科手術に使用する器具すべてを、ウォッシャーディスイン

フェクターを用いて洗浄しており、リスク保有可能性者の拡大を防いだ。各セット（手術セット、バイポーラー等）の使用対象者を確認の上、27例が告知対象者となった。

2) フォローアップ集計：平成 27 年未までに 15 のインシデント事例が確認されている。このうち昨年度までに 4 事例で 10 年間のフォローアップ期間が終了している。これまでのところ、プリオン病の二次感染事例はない。

D. 考察

患者の手術や病理検索時における医療従事者側のインシデント対応について、ペントサン・ポリサルフェートの静注の是非、および、次亜塩素酸による消毒の効果について、検討課題となっている。

最近販売されたプラズマなしの過酸化水素ガス滅菌機の導入を考えているが、プリオン病対策として、問題ないかとの問い合わせを受けた。インシデント委員会で検討し、以下のように考察した。本来、2008 年のプリオン病感染予防ガイドラインでは、ステラッドは、軟性内視鏡などに対して、緊急避難的に、やむを得ず、プリオン病対策に使用してもいいという事になっており、すべての機器に対して、プリオン病対策として適切であるわけではない。この点を、機会があるごとに、周知を深める必要がある。以前も、過酸化水素ガス滅菌器の有効性は問われたことがあるが、科学的根拠はまだ十分ではなく、プリオン病

対策としては、はっきりと問題ないとは言えない。

引き続き、プリオン病の二次感染予防リスクのある事例について、現地調査を含めてフォローを行い、日本脳神経外科学会などで啓発活動を行う必要がある。

E. 結論

これまでのフォローアップでは、プリオン病の二次感染事例はない。プリオン病の二次感染予防リスクのある事例について、引き続き現地調査を含めてフォローをしていく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（2014/4/1～2015/3/31 発表）

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

ヒトプリオン病の遺伝子解析と VV2 プリオンの滅菌法開発

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

研究要旨

平成 25 年 1 月 1 日から平成 27 年 9 月 30 日までの遺伝子検査の結果を報告する。遺伝子検査の症例数は、584 例であった。変異なし 473 例（129M/M, 219E/E 418 例、129M/V, 219E/E 29 例、129M/M, 219E/K 21 例、129V/V, 219E/E 3 例、24bp deletion 2 例）変異あり 111 例（P102L 5 例、P105L 3 例、V180I 67 例、E200K 21 例、M232R 14 例、96bp insertion 1 例）。

硬膜移植後 CJD の経験から、VV2 または MV2 プリオンが 129Met/Met のヒトに感染した場合、従来見られなかった MMiK(129Met/Met, intermediate type PrPres, kuru plaques)タイプのプリオンが見られるようになることが明らかとなった今、129Met/Met 遺伝子のヒトが、タイプ 2 以外の PrPres を持ちアミロイド斑陽性の症例が存在するのか文献的に検討すると、2 症例が sCJD として報告されていることが明らかとなった。今年度は、そのような報告例からの感染実験の結果、VV2 や dura-grafted CJD with MMiK と同様の感染性、ウエスタンブロットの結果を得ることになった。MMiK という診断基準は、従来 sCJD に分類されていた症例から獲得性プリオン病を見つけるのに役立ち、新しい感染経路解明に繋がることが予想される。

硬膜移植後 CJD は直接頭蓋内にプリオンが投与された症例と考えられるが、成長ホルモン製剤は皮下投与で、kuru は経口投与でプリオンが伝播した所謂末梢ルートによる感染であると考えられる。頭蓋内投与と比較して、末梢投与の感染では V2 プリオンの感染である可能性が高く、M1 プリオンが末梢投与で発病しにくいという可能性が出てきた。

A. 研究目的

我が国のヒトのプリオン蛋白多型性には、以下のような遺伝子型が存在する。コドン 129 に関しては、129M/M, 129M/V, 129V/V という遺伝子型があり、コドン 219 に関しては、219E/E, 219E/K, 219K/K がある。これらの多型性に加えて、プリオン蛋白変異も存在しそれらをサーベイランスに上がってくる

症例で検討するのが本研究の主な目的である。

さらに、平成 25 年度より新しい研究目的として、VV2 プリオンに対する滅菌法を開発することを研究目的に加えた。

B. 研究方法

【材料】

2013 年 11 月 1 日から 2015 年 9 月 30 日

までの解析結果を報告する。

【方法】

CJD サーベイランスの同意のもとに遺伝子解析の依頼を受けた末梢血白血球から DNA を採取し、遺伝子解析を行った。プリオン蛋白遺伝子の ORF を全て網羅するように PCR を行い、PCR ダイレクトシーケンスによってアミノ酸配列を決定した。ただ、octapeptide repeats の部位に関しては、ORF の全てを増幅する PCR では repeats 数を見誤るということが過去の解析で経験したため、repeats 数に特化した PCR を行った。さらに、ヘテロで変異あるいは多型性が 2 つ以上存在した症例は、PCR products を TA cloning によって分離し、最低でも 20 個のクローンからそれぞれの変異あるいは多型性がどのアレルに存在するのかを同定した。

脳材料を手に入れた症例に関しては感染実験を行った。我が国例は、2003 年に Neurology で報告された症例（文献 1）で脳外科手術後の症例であり、もう一例は米国例で、1981 年に Archives of Neurology に報告された脳外科医の発病症例である（文献 2）。脳内接種したマウスは、一定の観察期間後に発病したマウスは、組織学的に検索し、またはウエスタンブロットで異常型プリオン蛋白の存在によって発病を確認した。

C. 研究結果

遺伝子解析に関して

症例 584 例である。従来報告と同様であるが、この症例数は CJD と確定した症例数ではなく、CJD 疑い例としてサーベイランスの許可を得た症例数である。もちろん、最終的に CJD を否定された症例も含まれている。

変異なし	473 例
129M/M, 219E/E	418 例

129M/V, 219E/E	29 例
129V/V, 219E/E	3 例
129M/M, 219E/K	21 例
24bp deletion	2 例

変異あり	111 例
P102L	5 例
P105L	3 例
V180I	67 例
E200K	21 例
M232R	14 例
96bp insertion	1 例

感染実験に関して

感染実験は、我が国例に関しては、2 次感染実験まで、米国例では 1 次感染実験までほぼ終了した。脳内接種した Ki-129Val/Val マウスは、最も短い潜伏期間を呈し、Ki-1129Met/Val のマウスが最も長い潜伏期間を呈した。これらの潜伏期間は、MV2、VV2 の感染と同様の結果であり、また硬膜移植後 CJD の MMiK 症例とそっくりであった。2 次感染実験に関しても、1 次感染実験に使用したヒト型ノックインマウスの遺伝子型が 129M/M, 129M/V, 129V/V という遺伝子型に関わらず VV2 プリオンの感染と潜伏期間が一致していた。

具体的な 1 次感染実験の潜伏期間は以下の通りである。

本邦例

Ki-129M/M, 590 ± 81 days (4/5)
Ki-129M/V; 699 ± 75 days (5/5)
Ki-129V/V, 296 ± 9 days (6/6)

米国例

Ki-129M/M, 663 ± 36 days (5/5)
Ki-129M/V, 725 ± 39 days (4/5)
Ki-129V/V, 313 ± 10 days (6/6)

VV2 プリオンの滅菌法開発に関連して

昨年度の報告書で MMiK (コドン 129 Met/Met の遺伝子型で、intermediate type の異常プリオン蛋白の分子量を示し、クル斑を有する) 症例が獲得性プリオン病の指標となることを明らかとした。それではこの MMiK という指標が他の獲得性プリオン病で存在するのかを検討すると hGH 投与後の CJD と kuru で MMiK が存在することが明らかとなった。

そして驚いたことに MMiK の感染源である V2 プリオン感染が hGH-CJD 患者や kuru 患者で大多数を占めるという事実気づいた。硬膜移植後 CJD (dCJD) ではヨーロッパの sCJD の比率に良く相関して M1 プリオン由来の dCJD が 70%、V2 プリオン由来の dCJD が 30% の頻度である。一方同じヨーロッパの sCJD を感染源とする hGH-CJD の大多数が V2 プリオン由来なのである。実際にフランスの hGH-CJD を 5 例解析したところ 2 例が MV2 であり、3 例が MMiK 症例であろうという中間結果が出ている。また、最近報告された英国の hGH-CJD でも 8 例中 7 例が kuru 斑を有することが報告されており(文献 3) 我々が予測したように hGH-CJD のほとんどは VV2 プリオンの感染である。

加えて、末梢ルート感染の典型例である kuru の症例の報告例を検討したところ、1998 年の報告の 9 例全例で VV2 プリオンの感染であろうことが明らかとなった(文献 4)。

D. 考察

基本的に、遺伝子検索は例年通りの結果であった。

昨年度報告した獲得性プリオン病の指標である MMiK という表現型が獲得性プリオン病の同定に役立つだけでなく、獲得性プリオ

ン病の解析から末梢ルートと頭蓋内へ直接投与されるルートによって伝播するプリオン病の種類に差があることが明らかになりつつある。

E. 結論

584 例の遺伝子解析を行った。

[参考文献]

[雑誌]

(1) Ishida C, Kakishima A, Okino S, Furukawa Y, Kano M, Oda Y, Nakanishi I, Makifuchi T, Kitamoto T, Yamada M. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with MM1-type prion protein and plaques. *Neurology*. 2003. 60:514-517.

(2) Shoene WC, Masters CL, Gibbs CL Jr, Gajdusek DC, Tyler HR, Moore FD, Dammin GJ. Transmissible spongiform encephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease). Atypical clinical and pathological findings. *Arch Neurol* 1981.38:473-477.

(3) Jaunmuktane Z, Mead S, Ellis M, Wadsworth JD, Nicoll AJ, Kenny J, Launchbury F, Linehan J, Richard-Loendt A, Walker AS, Rudge P, Collinge J, Brandner S. Evidence for human transmission of amyloid- β pathology and cerebral amyloid angiopathy. *Nature*. 2015 Sep 10;525(7568):247-50.

(4) Cervenáková L, Goldfarb LG, Garruto R, Lee HS, Gajdusek DC, Brown P. Phenotype-genotype studies in kuru: implications for new variant Creutzfeldt-Jakob disease.

Proc Natl Acad Sci U S A. **1998** Oct
27;95(22):13239-41.

F. 健康危険情報

従来では孤発性 CJD とされていた症例の中に、新しい獲得性プリオン病の存在が明らかになった。今後のサーベイランス調査にて新しい感染経路の追及が必要である。

G. 研究発表 (2014/4/1~2016/3/31 発表)

1. 論文発表

1) Shirai T, Saito M, Kobayashi A, Asano M, Hizume M, Ikeda S, Teruya K, Morita M, **Kitamoto T**. Evaluating prion models on comprehensive mutation data of mouse PrP. Structure. 2014 ; 22(4) : 560-571.

2) Barria MA, Balachandran A, Morita M, **Kitamoto T**, Barron R, Manson J, Knight R, Ironside JW, Head MW. Molecular barriers to zoonotic transmission of prions. Emerg Infect Dis. 2014 Jan;20(1):88-97.

3) Qina T, Sanjo N, Hizume M, Higuma M, Tomita M, Atarashi R, Satoh K, Nozaki I, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kobayashi A, **Kitamoto T**, Murayama S, Murai H, Yamada M, Mizusawa H. Clinical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation in the prion protein gene. BMJ Open. 2014 May 16;4(5):e004968. doi: 10.1136/bmjopen-2014-004968.

4) Iwasaki Y, Tatsumi S, Mimuro M, **Kitamoto T**, Yoshida M. Comparison of the clinical course of Japanese MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease between subacute spongiform encephalopathy and

panencephalopathic-type. Clin Neurol Neurosurg. 2014 Jun;121:59-63.

5) Iwasaki Y, Tatsumi S, Mimuro M, **Kitamoto T**, Hashizume Y, Yoshida M. Relation between clinical findings and progression of cerebral cortical pathology in MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: Proposed staging of cerebral cortical pathology. J Neurol Sci. 2014 Jun 15;341(1-2):97-104.

6) Kobayashi A, Matsuura Y, Mohri S, **Kitamoto T**. Distinct origins of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: past and future problems. Acta Neuropathol Commun. 2014 Mar 31;2(1):32.

7) Tajima Y, Satoh C, Mito Y, **Kitamoto T**. Creutzfeldt-Jakob disease with a codon 210 mutation: first pathological observation in a Japanese patient. Intern Med. 2014;53(5):483-7.

8) Araki K, Nakano Y, Kobayashi A, Matsudaira T, Sugiura A, Takao M, **Kitamoto T**, Murayama S, Obi T. Extensive cortical spongiform changes with cerebellar small amyloid plaques: The clinicopathological case of MV2K+C subtype in Creutzfeldt-Jakob disease. Neuropathology. 2014 Dec;34(6):541-6. doi: 10.1111/neup.12133. Epub 2014 Jul 2.

9) Nakamura Y, Ae R, Takumi I, Sanjo N, **Kitamoto T**, Yamada M, Mizusawa H.

Descriptive epidemiology of prion disease in Japan: 1999-2012. *J Epidemiol.* 2015;25(1):8-14.

doi: 10.2188/jea.JE20140022. Epub 2014 Oct 4.

10) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Nokura K, Tatsumi S, Mimuro M, **Kitamoto T**, Yoshida M.

Gerstmann-Straeussler-Scheinker disease with P102L prion protein gene mutation presenting with rapidly progressive clinical course. *Clin Neuropathol.* 2014 Sep-Oct; 33(5):344-53. doi: 10.5414/NP300733.

11) Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Mohri S, **Kitamoto T**. Neuropathological and biochemical criteria to identify acquired Creutzfeldt-Jakob disease among presumed sporadic cases. *Neuropathology.* 2015 Dec 15. doi: 10.1111/neup.12270. [Epub ahead of print] Review.

12) Hayashi Y, Iwasaki Y, Yoshikura N, Asano T, Hatano T, Tatsumi S, Satoh K, Kimura A, **Kitamoto T**, Yoshida M, Inuzuka T. Decreased regional cerebral blood flow in the bilateral thalami and medulla oblongata determined by an easy Z-score (eZIS) analysis of (99m)Tc-ECD-SPECT images in a case of MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci.* 2015 Nov 15;358(1-2):447-52. doi: 10.1016/j.jns.2015.09.356. Epub 2015 Sep 25.

13) Oshita M, Yokoyama T, Takei Y, Takeuchi A, Ironside JW, **Kitamoto T**, Morita M. Efficient propagation of variant

Creutzfeldt-Jakob disease prion protein using the cell-protein misfolding cyclic amplification technique with samples containing plasma and heparin.

Transfusion. 2015 Sep 8.

doi: 10.1111/trf.13279. [Epub ahead of print]

14) Iwasaki Y, Akagi A, Mimuro M, **Kitamoto T**, Yoshida M.

Factors influencing the survival period in Japanese patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci.* 2015 Jun 30. pii: S0022-510X(15)00416-5. doi: 10.1016/j.jns.2015.06.065. [Epub ahead of print]

15) Kobayashi A, Teruya K, Matsuura Y, Shirai T, Nakamura Y, Yamada M, Mizusawa H, Mohri S, **Kitamoto T**. The influence of PRNP polymorphisms on human prion disease susceptibility: an update. *Acta Neuropathol.* 2015 Aug;130(2):159-70.

doi: 10.1007/s00401-015-1447-7. Epub 2015 May 29.

16) 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+2C and MM1 are Identical in Transmission Properties. *Brain Pathol.* 2015 Apr 8. doi: 10.1111/bpa.12264. [Epub ahead of print]

17) Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Brown P, Saverioni D, Matsuura Y, Takeuchi A, Mohri S, **Kitamoto T**.
Transmission properties of atypical Creutzfeldt-Jakob disease: a clue to disease etiology? J Virol. 2015 Apr;89(7):3939-46. doi: 10.1128/JVI.03183-14. Epub 2015 Jan 21.

18) Kon T, Miki Y, Arai A, Funamizu Y, Ueno T, Haga R, Nishijima H, Suzuki C, Nunomura J, Baba M, Oyama Y, Shiga Y, **Kitamoto T**, Tomiyama M.
Creutzfeldt-Jakob disease with homozygous M232R mutation: A case report. J Neurol Sci. 2015 May 15;352(1-2):108-9. doi: 10.1016/j.jns.2015.03.017. Epub 2015 Mar 19. No abstract available.

2. 学会発表

なし

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

サーベイランスデータに基づくわが国のプリオン病の疫学像（1999-2015年データ）

研究代表者：水澤英洋	国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター病院
研究分担者：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
研究分担者：山田正仁	金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学(神経内科学)
研究分担者：齊藤延人	東京大学大学院医学系研究科脳神経外科学
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
研究分担者：金谷泰宏	国立保健医療科学院健康危機管理部
研究分担者：村山繁雄	東京都健康長寿医療センター研究所老年病理学研究チーム・神経病理学
研究分担者：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
研究分担者：原田雅史	徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部放射線科学分野
研究分担者：太組一朗	日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科
研究分担者：森若文雄	医療法人北祐会北祐会神経内科病院神経内科学
研究分担者：青木正志	東北大学大学院医学系研究科神経内科学
研究分担者：西澤正豊	新潟大学脳研究所神経内科学分野
研究分担者：田中章景	横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学・脳卒中医学
研究分担者：犬塚 貴	岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野
研究分担者：望月秀樹	大阪大学大学院医学系研究科医学専攻神経総合医学講座神経内科学精神医学教室
研究分担者：阿部康二	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学
研究分担者：村井弘之	九州大学大学院 医学系研究科 神経内科学
研究分担者：古賀雄一	大阪大学大学院工学研究科生命先端工学専攻物質生命工学講座
研究分担者：黒岩義之	財務省診療所長
研究分担者：桑田一夫	岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科構造生物学
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態学(神経内科学)
研究分担者：塚本 忠	国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター病院神経内科

研究要旨 1999年4月より実施されているクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)サーベイランスのデータベースを用いて、わが国におけるプリオン病の疫学像を明らかにした。2015年2月までにCJDサーベイランス委員会でプリオン病と認定された症例は2499人であり、昨年度から105人増加した。病態分類別の分布は主に、孤発性CJDが77%、家族性CJDが15%、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病が4%、硬膜移植歴を有するCJDが4%であった。プリオン病の罹患率は年々増加しているが、この背景には、プリオン病の患者が真に増加しているのではなく、全国の神経内科医の間でプリオン病の認知度が向上しているためと解釈するのが自然である。新たな検査法の導入やCJDサーベイランス委員会による診断支援体制の確立などにより、以前は診断がつかずに死亡していた症例(主に高齢層)が、適切にプリオン病と診断されるよ

うになったことが罹患率上昇の主な要因と考えられる。

A. 研究目的

クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）に代表されるヒトプリオン病は、急速に進行する認知機能障害、ミオクローヌスなどの神経症状を呈し、無動性無言状態を経て死亡する致死的な神経変性疾患である。

本研究の目的は、プリオン病の全国サーベイランスのデータベースを解析し、わが国プリオン病の疫学像を概観することにある。

B. 研究方法

（サーベイランス体制・情報源）

「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」が組織した「CJDサーベイランス委員会」により、1999年4月以降、プリオン病の全国サーベイランスが実施されている。サーベイランスの目的は、

（1）国内で発生する全てのプリオン病を把握することによりわが国のプリオン病の疫学像を明らかにすること、（2）国内における変異型CJD（vCJD）の発生を監視することの2点にある。

全国を10のブロックに分け、その各々にCJDサーベイランス委員（神経内科や精神科の専門医）を配置し、各都道府県のCJD担当専門医（神経難病専門医）からの協力を得て、全例訪問調査による詳細な情報収集を行った。

サーベイランスの情報源は次の3つの経路で入手した。

特定疾患治療研究事業に基づく臨床調査個人票

感染症法に基づく届け出（5類感染症）

東北大学に寄せられるプリオン蛋白遺伝子検索および長崎大学に寄せられる髄液検査の依頼に基づく情報提供

これらの端緒を元に、全ての調査は患者もしくは家族の同意が得られた場合にのみ実施した。

収集されたすべての情報をCJDサーベイランス委員会（年2回実施）で1例ずつ検討し、プリオン病かどうかの認定（最終診断）、診断の確実度、原因などを詳細に評価した。さらに、プリオン病と認定された症例については、死亡例を除き定期的に主治医に調査票を送付して追跡調査を行った（生存例は現在も追跡中）。

（分析対象）

1999年4月から2015年2月までの期間中に得られたに4936人（プリオン病以外の神経疾患や重複して報告された例も含まれる）のうち、CJDサーベイランス委員会でプリオン病と認定された2499人（昨年度から半年間で105人増加）を分析対象とした。なお、硬膜移植歴を有するCJD（dCJD）については、CJDサーベイランス委員会の設置以前に実施された1996年の全国調査および1997-99年の類縁疾患調査によりdCJDと認定された63人を合わせた合計149人（昨年度から半年間で1人増加）を分析対象とした。

（倫理面への配慮）

対象者の個人情報（生年月日、性別、氏名（イニシアルのみ）、住所（都道府県のみ）のみ）を収集しており、個人を特定できる情報の収集は行っていない。

CJDサーベイランスの実施には、すでに金沢大学の倫理審査委員会で承認されている。

C. 研究結果

（発病者数の年次推移） 図1

サーベイランスデータから発病者数の推移（ヒストグラム）を示し、人口動態統計データから死亡数の推移（折れ線グラフ）を示した（図1）。2000年以降、発病者数は増加傾向が認められたが、2010年以降はほぼ横ばいで推移している。新規患者の情報がCJDサ

ーベイランス委員会に提供され、プリオン病と認定（最終診断）されるまでの期間は、早くて半年（長くても数年）を要する。そのため、ここ数年の発病者数は今後も増加が見込まれる。特に、直近の2014年では未報告例や未検討例が多く含まれているため、発病者数は見かけ上（現段階では）少なくなっている。

わが国の人口動態統計の死因分類として使用されている第10回修正国際疾病分類（ICD-10th）では、プリオン病はA81.0（クロイツフェルト・ヤコブ病）とA81.8（中枢神経系のその他の非定型ウイルス感染症）に該当する。図1に示す死亡数は、このどちらかの病名（＝コード）が主治医によって死亡診断書に記載された死亡者の総数を意味している。2005年あたりから発病者数と死亡数との間のギャップが小さくなっており、この傾向は、サーベイランスの患者捕捉率が近年上昇してきていることを示している。すなわち、主治医から適切に患者情報がCJDサーベイランス委員会に提供され、正確にプリオン病と確定診断（あるいは除外診断）されるようになってきていることがうかがえる。

（罹患率の年次推移） 図2, 3

2013年（直近）におけるわが国のプリオン病罹患率（人口100万人対年間）は1.6であり、サーベイランスが始まった1999年の罹患率（0.7）と比べて約2倍に上昇している（図2）。この罹患率の上昇を詳細に分析するために、年齢階級別の罹患率を観察したところ、40歳代と50歳代の年齢層では罹患率がおおむね横ばいなのに対し、それより高い年齢層（60歳代、70歳代、80歳以上）では上昇する傾向が見られた。そこで、高齢層（70歳以上）とそれ以外（40-69歳）の2群に分けて罹患率を示した（図3）。2000年以降、40-69歳で罹患率にごくわずかな上昇を認める一方、70歳以上で著しく上昇していることが

わかる。このように、近年の発病者の大半は70歳以上の高齢層が占めている。

（病態分類別の特徴） 図4, 表1

孤発性CJD（sCJD）は1913人（77%）、遺伝性プリオン病では、家族性CJD（fCJD）が387人（15%）、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（GSS）が99人（4%）、致死性家族性不眠症（FFI）が4人、変異挿入例が2人であった。獲得性CJDでは、vCJDが1人、dCJDが86人（4%）であった。分類未定で情報収集中のCJDは7人であった。これらの7人については現在追加情報収集中で、追加情報に基づいて病態が決定される予定である。

（性差） 図5, 6

全体のうち男が1074例（43%）、女が1424例（57%）と、女がやや多い傾向が見られた（図5）。

性・年齢別の人口あたりの患者数（年齢調整済）は男女ともに年齢とともに増加し、70歳代が最も多かった（図6）。40-70歳代までは女の患者数が男よりも多い一方で、80歳以上では逆に、男の患者数が女よりも多い傾向が認められた。なお、この数値は報告患者数を各年齢層の人口で除したものであり、年間の罹患率とは異なる。

（発病時の平均年齢） 図7, 表1

病態分類別の発病時平均年齢（標準偏差）は、全体では68.4（10.4）歳であった。sCJD 69.1（9.9）歳やfCJD 71.5（11.2）歳が高齢発病なのに対して、GSS 54.3（10.5）歳やdCJD 57.7（16.1）歳は比較的若年発病であった。ただし、dCJDの発病時年齢は、硬膜を移植した年齢と異常プリオンの潜伏期間に依存する。

(主要症候・検査所見の特徴) 表 2

プリオン病には、脳波上の周期性同期生放電 (PSD) や MRI での脳萎縮や皮質の高信号などの重要な所見が見られない例も多く存在する。たとえば、遺伝性プリオン病では PSD を欠く例が多い。表 2 に示す通り、家族性 CJD の 63% , GSS の 87% で PSD を欠くことが観察された。

(死亡者の特徴) 図 8, 9

追跡調査を含めて現段階で 1951 人の死亡が確認された (図 8)。

発病から死亡までの平均期間 (標準偏差) は、全体では 18.7 (20.0) ヶ月であり、わが国では発病からおよそ 1 年半で死亡することが明らかとなった (図 9)。病態分類別では、sCJD が 16.3 (16.1) ヶ月と最も短く、次いで dCJD 20.2 (17.5) ヶ月、fCJD 22.6 (24.0) ヶ月であった。GSS は 63.8 (47.4) ヶ月と最も長かった。全体的に、昨年度と比較して標準偏差が上昇する傾向が見られた。

(診断の確実性) 図 10

WHO 分類に基づく診断の確実度は、病態分類別に sCJD (確実例: 10% , ほぼ確実例: 77% , 疑い例: 13%) , dCJD (44% , 40% , 16%) , fCJD (13% , 85% , 2%) , GSS (10% , 88% , 2%) であり、すべての病態分類で確実例あるいはほぼ確実例が全体の 80% 以上を占めた。

(剖検率) 表 3

剖検実施率は全体で 16% (死亡者 1951 人のうち 311 人) であった。dCJD や fCJD は sCJD と比較して剖検率が高い傾向が観察された。

(dCJD の特徴) 図 11, 12, 表 4

現段階で 86 人 (昨年度 + 1 人) が dCJD

としてデータベースに登録されている。CJD サーベイランス委員会の設置以前に実施された 1996 年の全国調査と、1997 - 99 年の類縁疾患調査により dCJD と認定された患者 (63 人) を含めると、dCJD は全体で 149 人であった。

硬膜移植を受ける原因となった病態は脳腫瘍が 66 例 (44%) と半数弱を占め、次いで Jannetta 手術 (顔面痙攣・三叉神経痛) 26 例 (18%) , 脳出血 25 例 (17%) , などであった。

dCJD 発病者の大半は 1987 年の硬膜処理方法変更以前に移植を受けた者であったが、その翌年の 1988 年以降でも dCJD を発病した症例が 9 人 (6%) 確認された。

硬膜移植から dCJD 発病までの平均期間は、現段階では 13.2 年であり (図 11) , 昨年度から微増した。多くの患者が硬膜処理方法変更以前に移植を受けた者であり、発病までの平均期間は今後も長期化することが示唆された。

硬膜移植年から dCJD 発病までの分布を図 12 に示した。

D. 考察

プリオン病の発病者数の年次推移は、諸外国¹⁾ では概ね横ばいであるのに対し、わが国では増加傾向にある。この背景を探るために、年齢層別罹患率の記述疫学観察を行ったところ、若年者 (40 ~ 50 歳代) では罹患率が横ばい傾向であるのに対し、高齢者 (70 ~ 80 歳代) では上昇傾向であることが明らかとなった。すなわち、近年の発病者の大半は 70 歳以上の高齢層が占めていることが明らかとなった。

わが国でプリオン病の発病者数および罹患率が上昇している背景には、プリオン病の患者が真に増加しているのではなく、全国の神経内科医の間でプリオン病の認知 (recognition) が向上しているためと解釈す

るのが自然である²⁾。新たな検査法の導入や CJD サーベイランス委員会による診断支援体制の確立などにより、以前は診断がつかずに死亡していた症例（主に高齢層）が、適切にプリオン病と診断されるようになったことが罹患率上昇の主な要因と考えられる。実際に、近年では CJD サーベイランス委員会に報告される症例数も著しく増加している。神経内科医を主とする全国の臨床医がプリオン病を疑い、適切に診断（あるいは除外診断）できるようになってきていることが裏付けられる。

European Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Network（EUROCJD）は、EU 諸国における国ごとの CJD 死亡数の年次推移を公開している¹⁾。わが国とは異なり諸外国では、近年、プリオン病患者数の増加を明確に示した国は存在しない。

CJD サーベイランス委員会には次の2つの課題がある。ひとつは、剖検の実施状況が依然として低迷していることにある。実施率向上への援助が今後の課題として挙げられるが、最近では剖検率の向上をめざして、様々な支援や取り組みが積極的に試みられている。

もうひとつの課題は、dCJD 発生の監視である。1987 年以降、ヒト乾燥硬膜に 1 規定水酸化ナトリウムの処理が行われるようになった以降も、少数ではあるが dCJD 患者の発病が認められる。これまでの調査から得られた潜伏期間を併せて考えると（ピークは過ぎていると推測できるが）今後も国内で dCJD の患者が発病することが推察される。dCJD の発病監視と追跡は、引き続き CJD サーベイランス委員会の重要な課題と言える。

E. 結論

サーベイランスのデータベースを用いて、わが国におけるプリオン病の疫学像を明らかにした。

[参考文献]

- 1) EUROCJD: <http://www.eurocjd.ed.ac.uk/>
- 2) Nakamura Y, Ae R, Takumi I, et al. Descriptive epidemiology of prion disease in Japan : 1999-2012 . J Epidemiol . 2015 ; 25 : 8-14 .

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（2014/4/1～2016/3/31 発表）

1. 論文発表

- 1) 阿江竜介, 中村好一. わが国のプリオン病の疫学. 神経内科. 2016 : 84 ; in press .
- 2) Nakamura Y, Ae R, et al. Descriptive epidemiology of prion disease in Japan: 1999-2012. Journal of Epidemiology. 2015; 25(1): 8-14.

2. 学会発表

- 1) 阿江竜介, 中村好一, 古城隆雄, 他. 全国サーベイランスデータに基づくわが国のプリオン病の疫学像. 第 26 回日本疫学会学術総会 (2016 年 1 月 21-23 日 : 米子)
- 2) Ae R, Nakamura Y, et al. Epidemiologic features of human prion diseases in Japan: a prospective 14-year surveillance. International Epidemiology Association World Congress on Epidemiology. Anchorage, Alaska, USA, 18 August 2014)

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

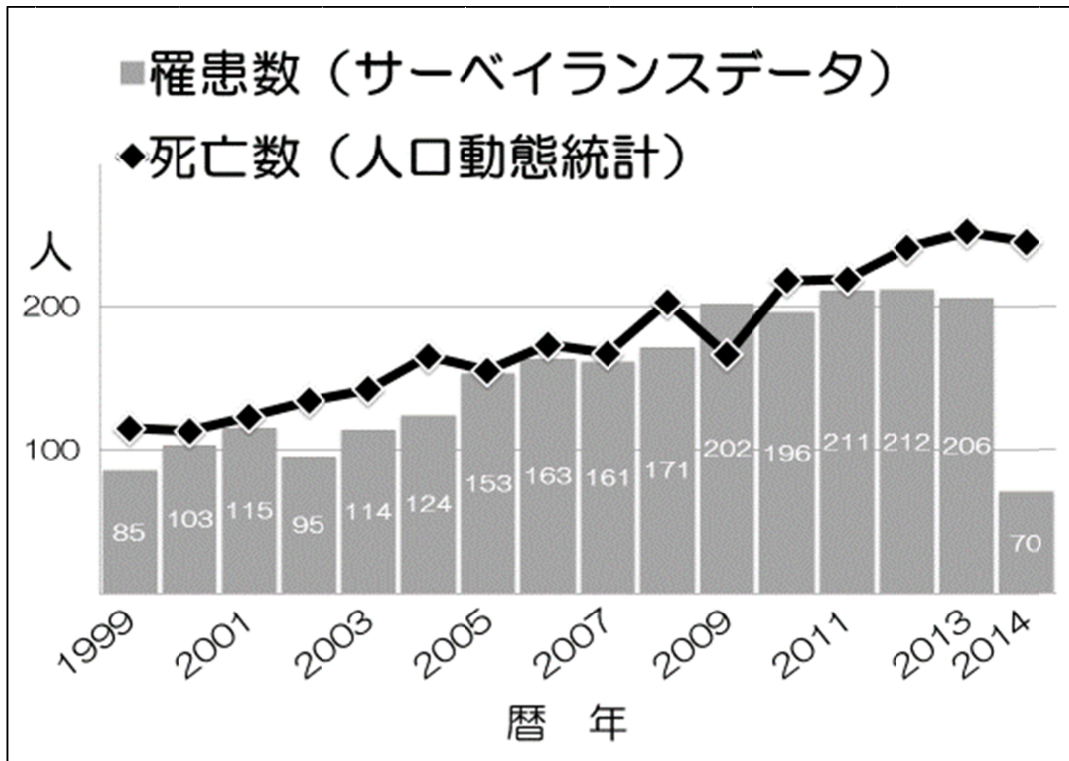
2. 実用新案登録

なし

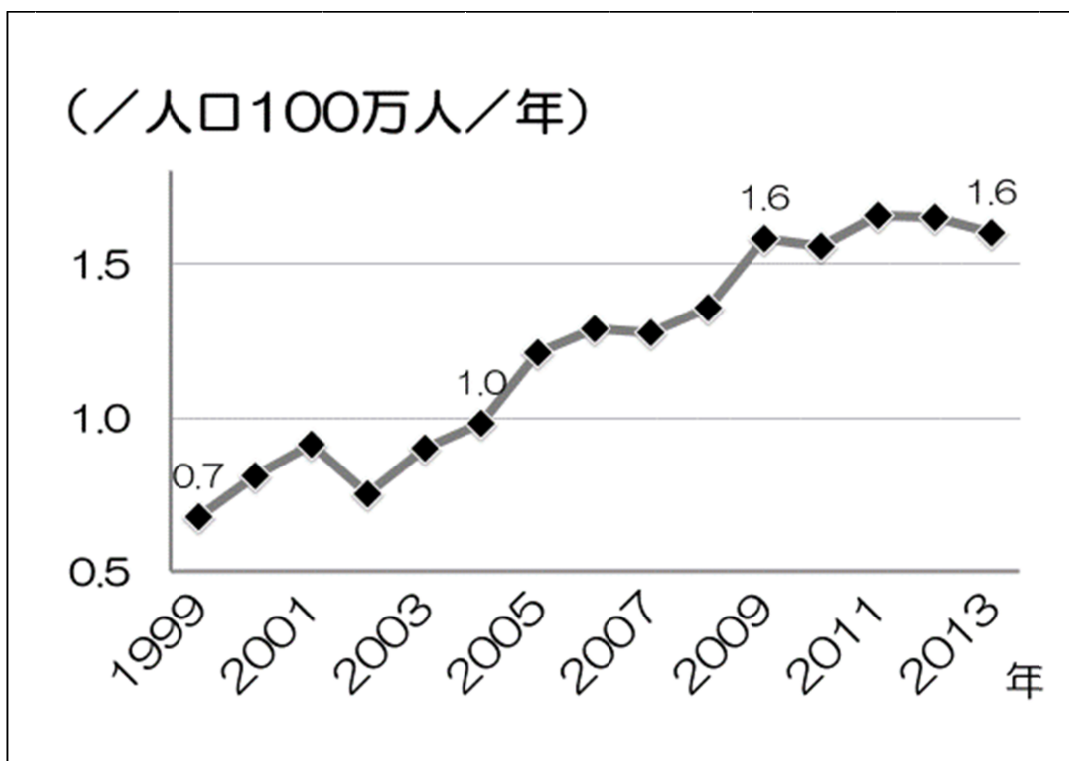
3.その他

なし

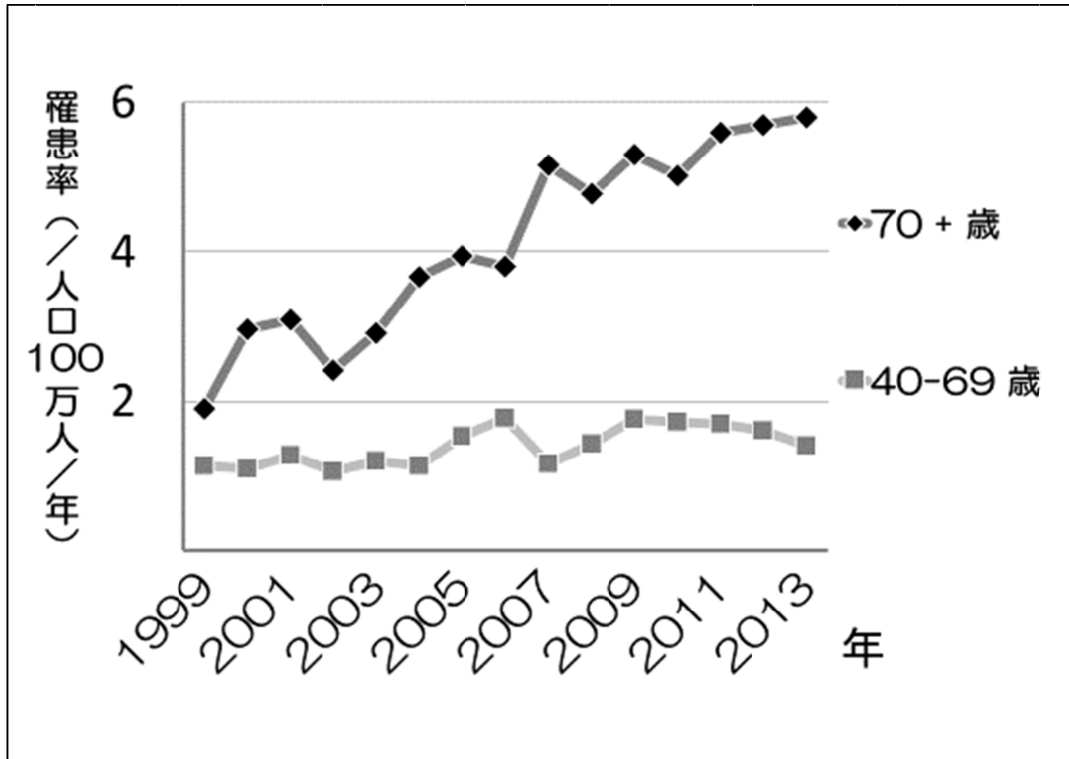
【図1】プリオン病：発病者数と死亡者数の年次推移（N=2499）



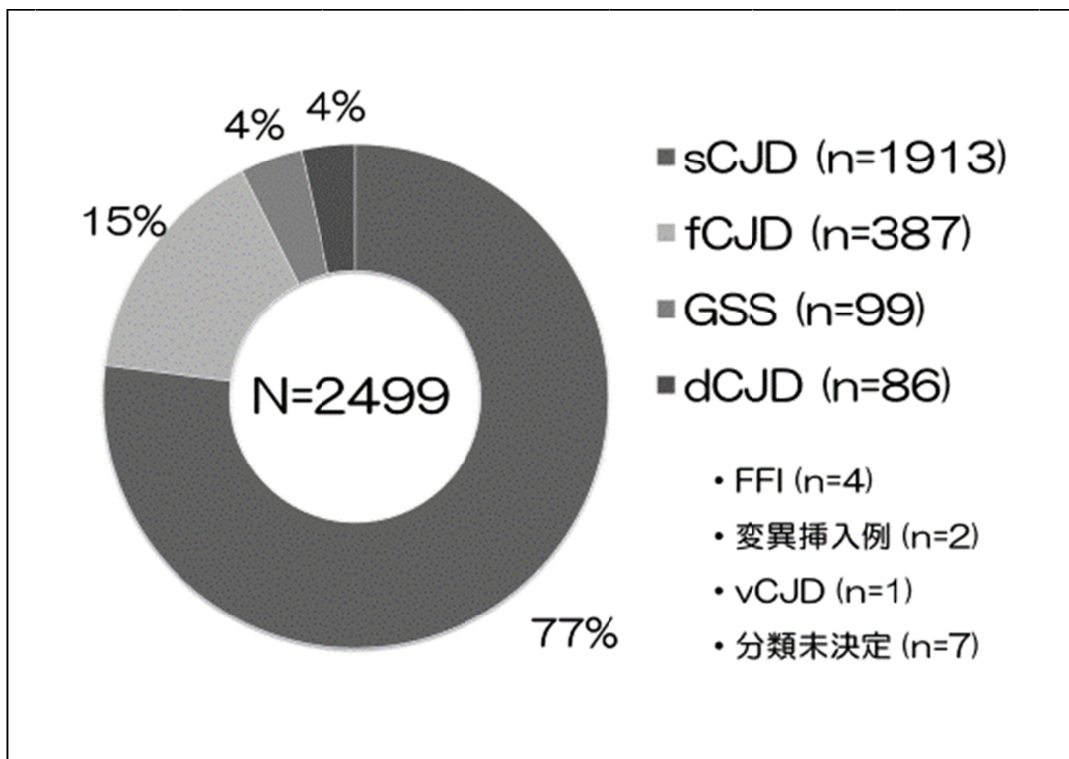
【図2】プリオン病：罹患率（全体）の推移（N=2499）



【図3】プリオン病：罹患率（年齢2群）の推移（N=2499）



【図4】プリオン病：病態分類別の分布（N=2499）



【表1】プリオン病：病態分類別の性・発病時年齢分布（N=2499）

	全患者	孤発性CJD [*] ₁		遺伝性プリオン病			獲得性(感染性)プリオン病		分類未定のCJD ^{**4}
		家族性CJD [*] ₂		GSS	FFI	その他 ^{*3}	硬膜移植歴のあるCJD	変異型CJD	
性									
男	1075 (43)	817 (43)	167 (43)	47 (47)	3	1	37 (43)	1	2
女	1424 (57)	1096 (57)	220 (57)	52 (53)	1	1	49 (57)		5
発症年齢(歳)									
10-19	4		1 (0)			1	2 (2)		
20-29	9 (0)	1 (0)	1 (0)	2 (2)			5 (6)		
30-39	31 (1)	13 (1)	1 (0)	10 (10)			7 (8)		
40-49	81 (3)	47 (2)	11 (3)	12 (12)	1	1	7 (8)	1	1
50-59	359 (14)	251 (13)	39 (10)	47 (47)	2		20 (23)		
60-69	732 (29)	594 (31)	87 (22)	23 (23)	1		25 (29)		2
70-79	923 (37)	740 (39)	156 (40)	5 (5)			18 (21)		4
80-89	338 (14)	253 (13)	83 (21)				2 (2)		
90-99	18	10 (1)	8 (2)						
不明	4	4							
病型別の患者数分布	2499 (100)	1913 (77)	387 (15)	99 (4)	4	2	86 (3)	1	7
発症平均年齢(歳)	68.4	69.1	71.5	54.3	54.5		57.7		
標準偏差(歳)	10.4	9.9	11.2	10.5	6.4		16.1		
最年長(歳)	95	95	93	75	61		81		
最年少(歳)	15	22	15	22	46		15		

略語) CJD = Creutzfeldt-Jakob disease; GSS = Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome; FFI = fatal familial insomnia 括弧内は%(四捨五入の関係で合計が100%にならないこともあ

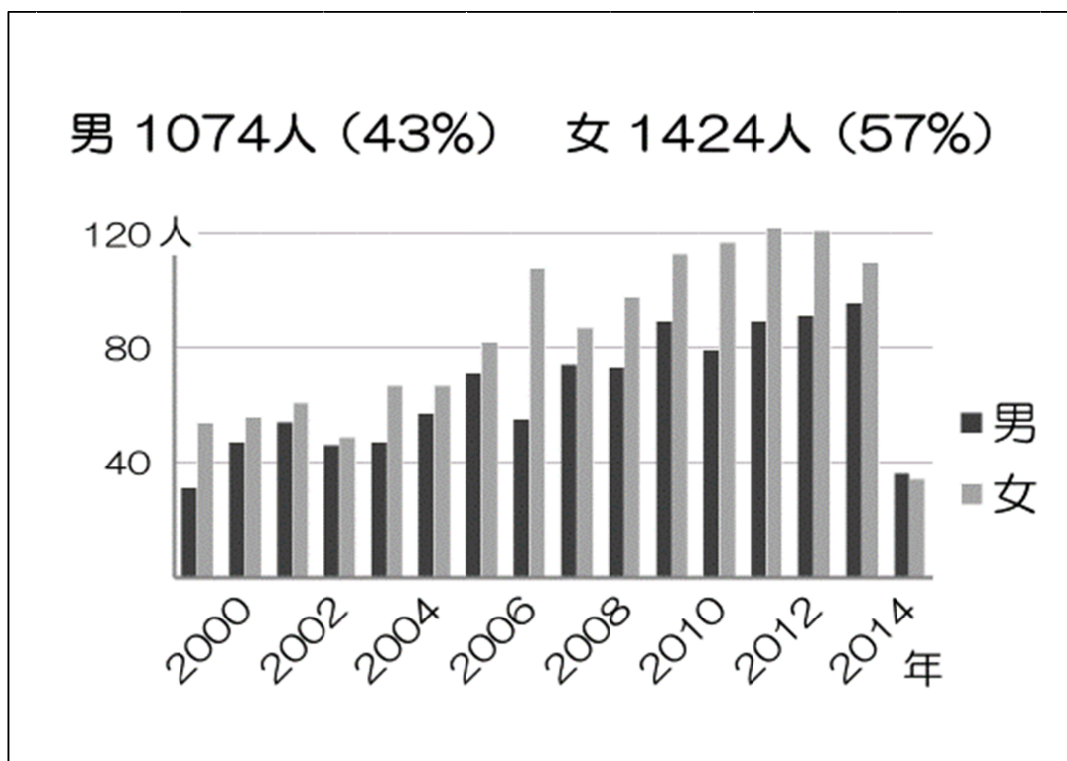
*1 プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

*2 プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJDの家族歴がある例を含む。

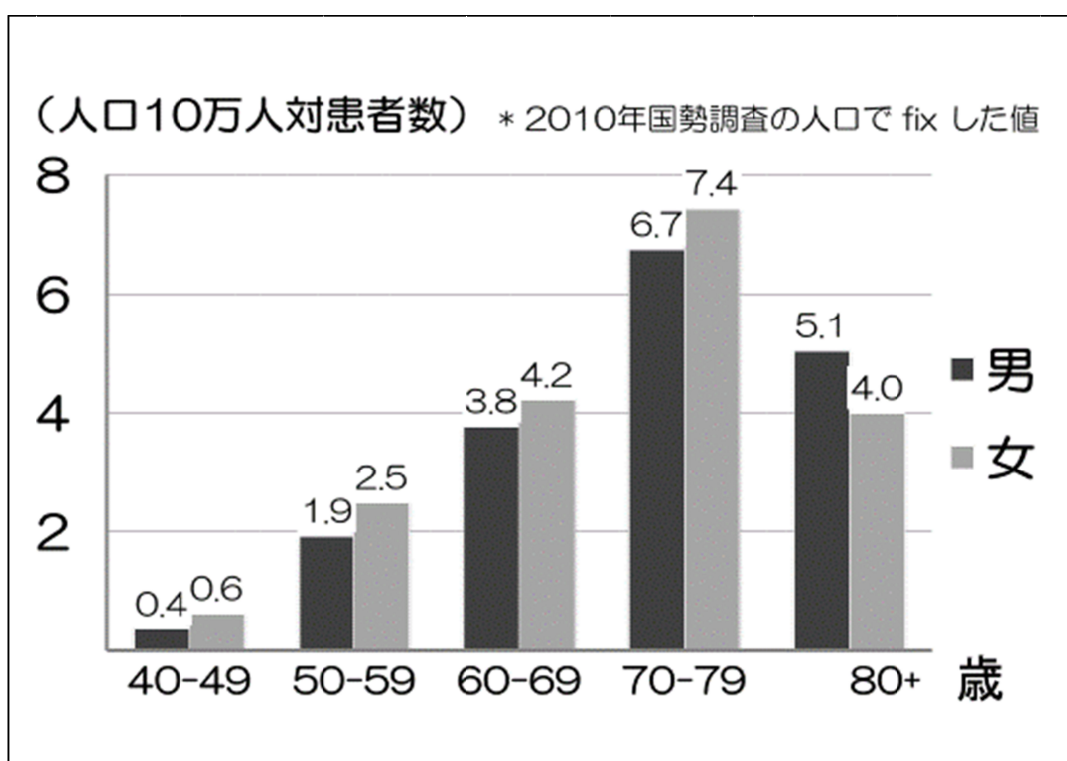
*3 遺伝性プリオン病(挿入変異例)

*4 硬膜移植歴を調査中が4例、患者死亡(剖検なし)により追加情報なしが1例、プリオン蛋白遺伝子検索中が1例、家族歴を調査中が1例ある。

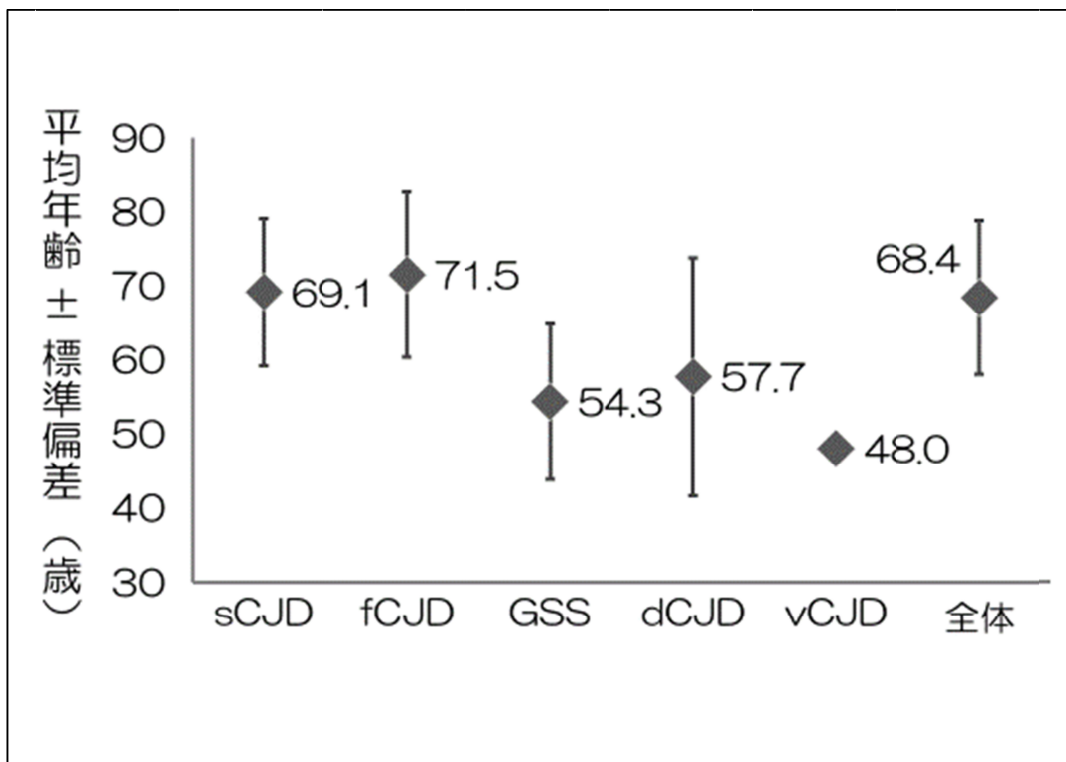
【図5】プリオン病：男女別の年次推移（N=2499）



【図6】プリオン病：男女別の年齢調整患者数（N=2499）



【図7】プリオン病：病態分類別の発病時平均年齢（N=2499）



【表2】プリオン病：病態分類別の主要症候・検査所見の特徴；出現頻度（N=2499）

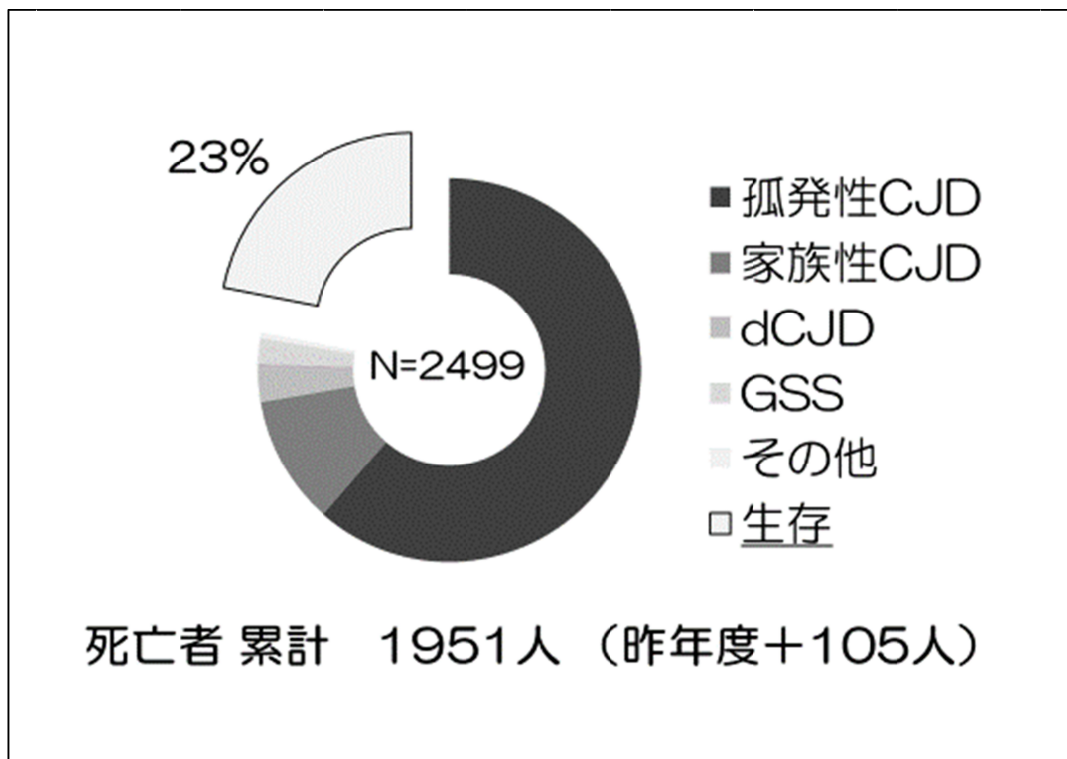
	全患者 (N = 2499)	孤発性CJD ^{*1} (n = 1913)	家族性CJD ^{*2} (n = 387)	GSS (n = 99)	硬膜移植歴の あるCJD (n = 86)
経過の進行性 (+)	2478 (99)	1900 (99)	380 (98)	99 (100)	85 (99)
臨床症候					
ミオクローヌス	1926 (77)	72 (4)	211 (55)	24 (24)	72 (84)
進行性認知症又は意識障害	2434 (97)	1891 (99)	378 (98)	68 (69)	84 (98)
錐体路症状	1489 (60)	1179 (62)	196 (51)	46 (46)	60 (70)
錐体外路症状	1353 (54)	1062 (56)	200 (52)	30 (30)	54 (63)
小脳症状	1243 (50)	937 (49)	152 (39)	81 (82)	64 (74)
視覚異常	896 (36)	781 (41)	71 (18)	6 (6)	36 (42)
精神症状	1441 (58)	1161 (61)	182 (47)	40 (40)	52 (60)
無動・無言状態	1959 (78)	1580 (83)	257 (66)	43 (43)	73 (85)
脳波所見					
PSD (+)	1811 (72)	1593 (83)	144 (37)	13 (13)	56 (65)
MRI所見					
脳萎縮 (+)	1498 (60)	1162 (61)	215 (56)	51 (52)	59 (69)
高信号 (+)	2116 (85)	1670 (87)	356 (92)	34 (34)	49 (57)

略語) CJD = Creutzfeldt-Jakob disease; GSS = Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome 括弧内は%

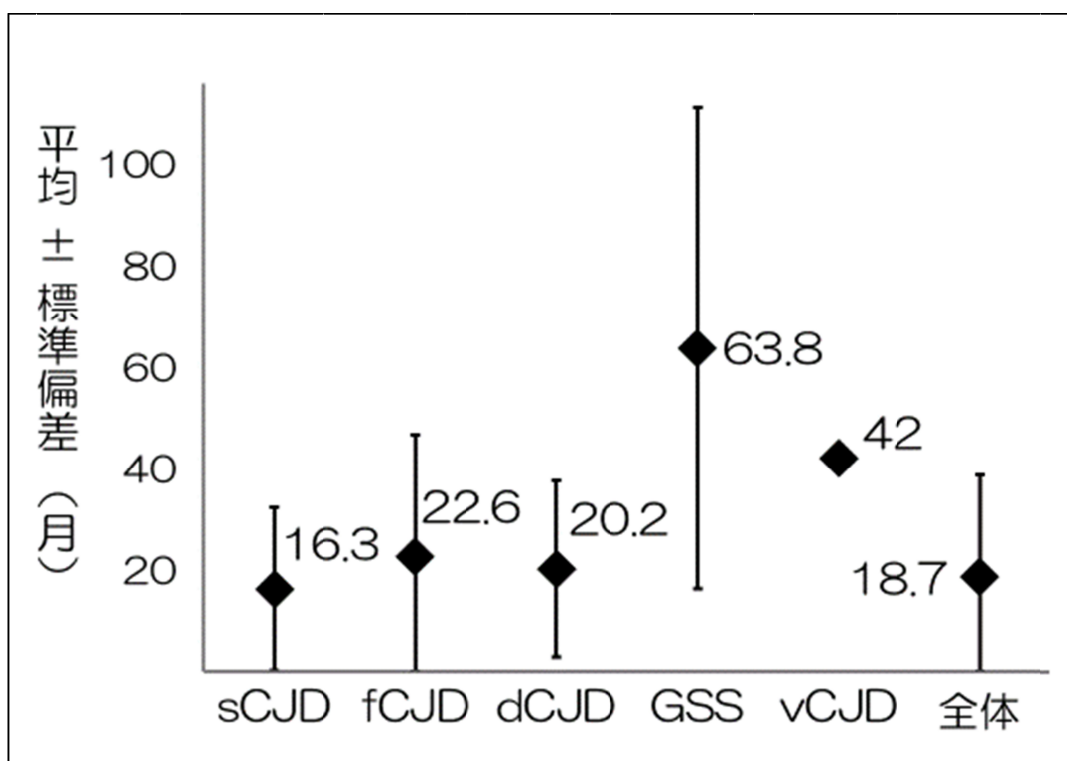
*1 プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

*2 プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJDの家族歴がある例を含む。

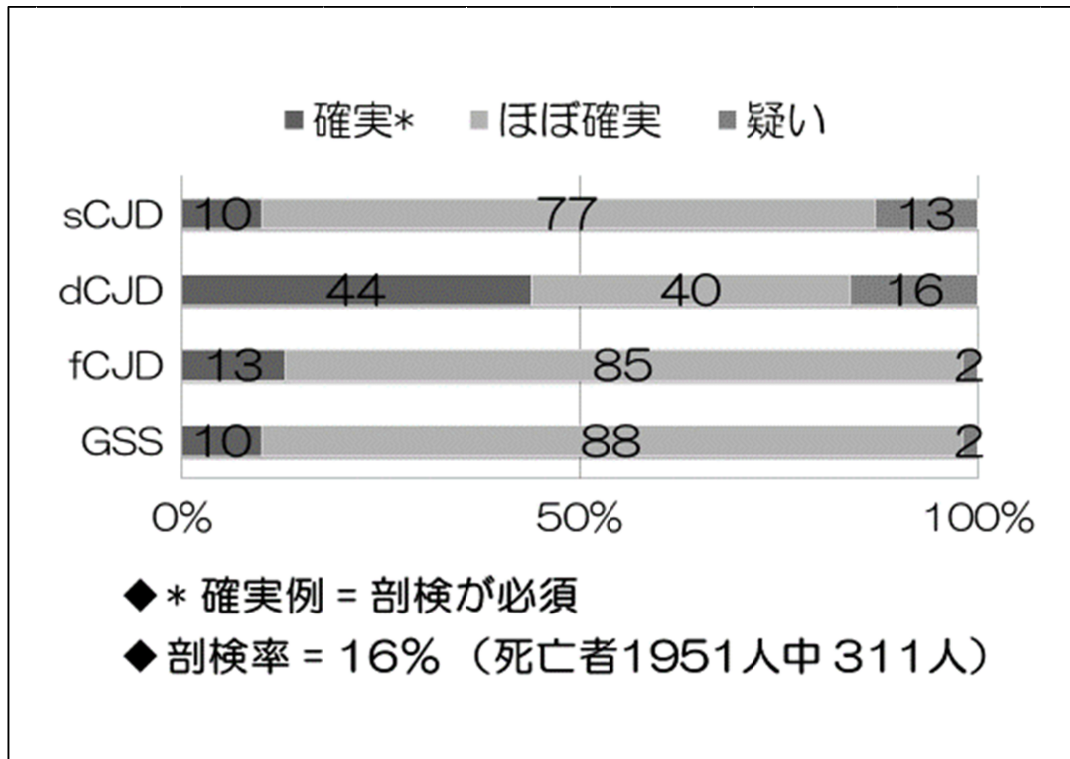
【図8】プリオン病：死亡者の状況（N=2499）



【図9】プリオン病：病態分類別の発病～死亡までの期間（n=1951）



【図 10】プリオン病：病態分類別の診断の確実度（N=2499）



【表 3】プリオン病：病態分類別の剖検率（n=1951）

	死亡者数	剖検実施者数	剖検実施率(%)
孤発性CJD	1535	207	13
変異型CJD	1	1	100
硬膜移植歴を有するCJD	80	35	44
家族性CJD	272	55	20
GSS	54	9	17
FFI	3	3	100
分類未定のCJD	6	1	17
合計	1951	311	16

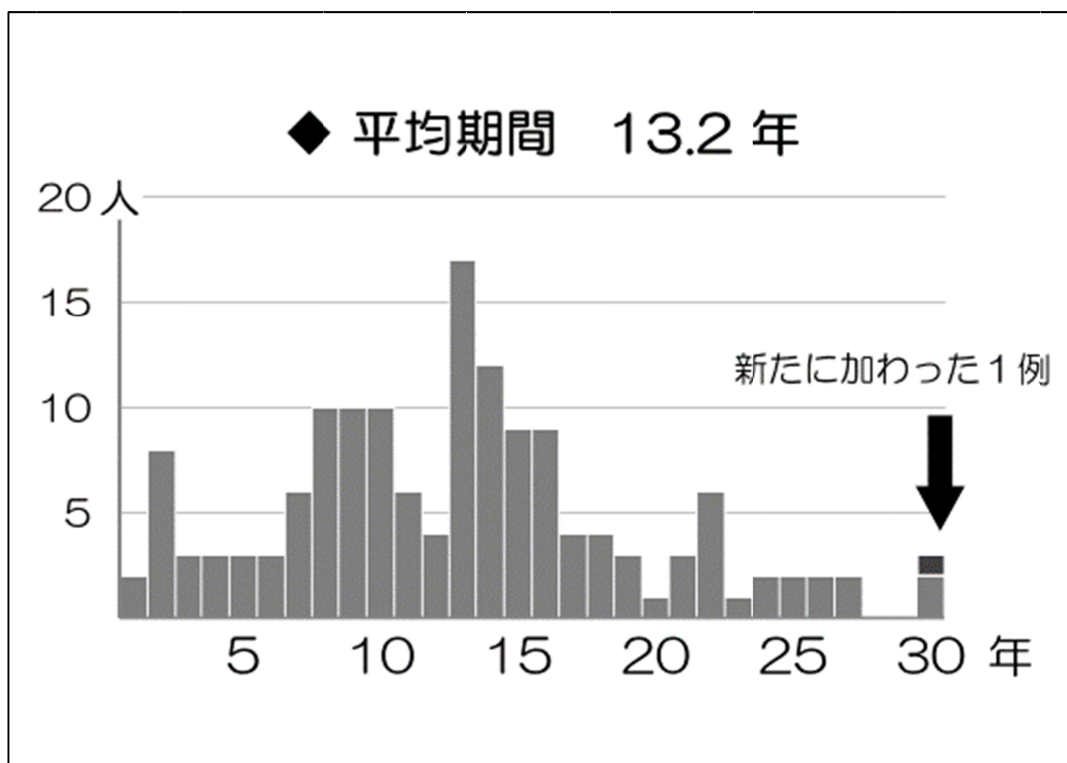
剖検の実施は判明しているが結果がまだサーベイランス委員会で検討されていない例や生検によって確実例となった例が存在する。

【表 4】 dCJD の特徴：硬膜移植のもととなった病態（ n=149 ）

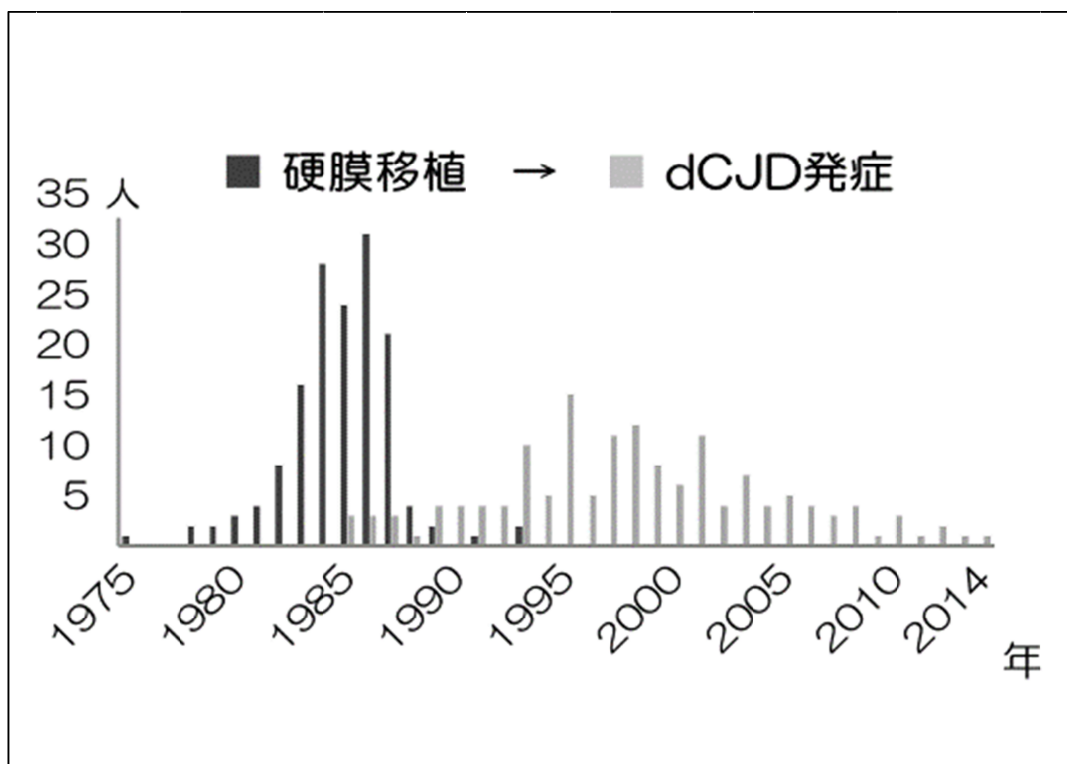
病態(疾患)	人数 (%)
脳腫瘍	66 (44)
脳出血	25 (17)
未破裂動脈瘤	9 (6)
脳血腫	7 (5)
奇形	8 (5)
事故	6 (4)
顔面痙攣	19 (13)
三叉神経痛	7 (5)
その他 ¹⁾	2 (1)
計	149 (100)

1) 後縦靭帯骨化症1例, および
外傷後てんかんのfocus除去手術1例

【図 11】 dCJD の特徴：硬膜移植から発病までの期間の分布（ n=149 ）



【図 12】 dCJD の特徴：硬膜移植と dCJD 発病の分布 (n=149)



厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等政策研究事業）難治性疾患政策研究事業）

プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班 分担研究報告書(総合)

プリオン病サーベイランスデータの管理・運用の研究

研究分担者：金谷 泰宏 国立保健医療科学院 健康危機管理研究部

研究協力者：中谷 英仁 先端医療振興財団 臨床研究情報センター 統計解析部

研究要旨

平成 27 年 1 月より難病法に基づく特定医療制度が開始され、平成 28 年 4 月より認定患者情報の（厚生労働省）データベースへの登録が開始される予定である。平成 26 年度においては、特定疾患治療研究事業（平成 26 年度末で廃止）、感染症動向調査により厚生労働省に登録された症例情報を用いて孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の予後評価に必要とされる生物学的指標の探索、全国規模での疾患の罹患率、地域集積について調査を行った。初診時に無動無言を呈さなかった 455 例（確実例 38 例、ほぼ確実例 417 例）を対象に、無動無言までの時間に関する予測因子及び無動無言までの症状/症候発現の関連について検討を実施した。精神症状と小脳症状が有意に無動無言の発生と強い関連が指摘された。予後として、小脳症状 ミオクローヌス 無動無言に至るパターン以外に錐体外路あるいは錐体外路症状を伴うパターン、精神症状あるいは視野障害を伴うパターンが認められた。平成 27 年度においては、迅速に新規症例を電子化し、登録するとともに情報を都道府県と共有できる疾患登録システムを構築した。

そこで、平成 26 年度においては、感染症法

A. 研究目的

平成 26 年度に成立した難病法（難病の患者に対する医療等に関する法律）に基づき、平成 27 年 1 月より同法による特定医療の認定を受けた患者については、平成 28 年 4 月より難病データベースに医療機関より登録されることとされた。プリオン病についても、指定難病として厚生労働省の示す認定基準（<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000062437.html>）に沿って認定が開始されたが、平成 26 年度に示された認定基準においては、従来の診断基準に新たに重症度基準（Barthel Index85 点以下）が加味されたことから、Barthel Index で 85 点を超える症例について把握することは困難となった。

に基づく感染症動向調査により各都道府県における罹患率、地域集積等を把握するとともに、平成 15 年度から 20 年度までに特定疾患治療研究事業（平成 26 年 12 月末で廃止。）により厚生労働省に登録された孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病（「CJD」という。）患者情報を用いて、同疾患の病態推移を明らかにし、予後を予測するモデルの構築を試みた。具体的には、無動無言とその他症状/症候の発生率を推定し、それらの予測因子を同定するために、比例ハザードモデルによる解析を行った。平成 27 年度においては、新規症例を登録し、全国的に収集できる新たな登録システム

の整備を行った。

B. 研究方法

1) 感染症予防法に基づく情報

孤発性 CJD 発生のリスク因子探索については、2001-2010 年度における孤発性 CJD の発生数を用いた。日本全体の発症年齢・性別の標準化発生率を基に、都道府県別の標準化発生率比を計算した。

2) 特定疾患調査解析システム登録情報

孤発性 CJD の予後因子探索については、CJD サーベイランスデータ (2003-2008 年) の probable 以上で診断された 717 例のうち、無動無言症状を呈していない症例 (n=455) を用いた。無動無言とその他症状 / 症候の発生率を推定し、その予測因子を同定するために、比例ハザードモデルによる解析を行った。

3) 疾患登録システムの整備

難病対策のあり方に関する研究班で構築した難病登録テストベッドを用いて、インターネット接続不要の疾患登録システムを構築した。

(倫理面への配慮)

疫学研究的指針に従い、国立保健医療科学院倫理委員会における承認を得た後、厚生労働省健康局疾病対策課より平成 15 年度～20 年度までに厚生労働省に報告のあった症例に関する情報を得た。

C. 研究結果

C.1 感染症予防法に基づく調査

年毎の平均発生率 (10 年総計人数) は、男性で 1.026 人/100 万人 (637 人)、女性で 1.132 人/100 万人 (733 人) であった。罹患率については、発症年齢が 40 歳までの年齢グループで、発生率は 0 に近く、45 歳以上のグループでは年齢と共に指数的に大きくなる傾向を示した (図 1)。

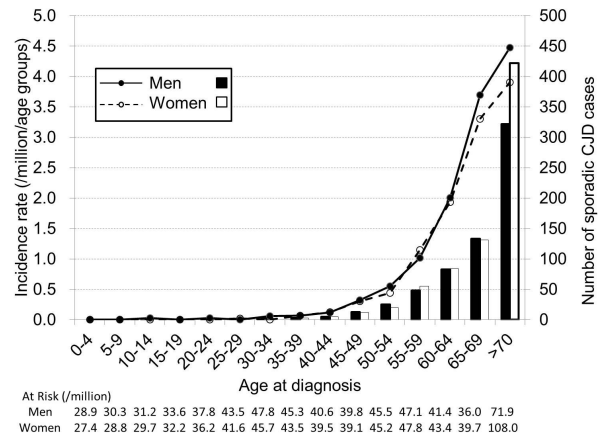


図 1. 感染症動向調査による孤発性 CJD の年齢分布
2001-2005 年と 2006-2010 年における家族性 CJD と孤発性 CJD の発生数比には、有為な差が認められた。一方、地域集積については、特定の都道府県で孤発性 CJD の発生が多い傾向が認められた (図 2)。

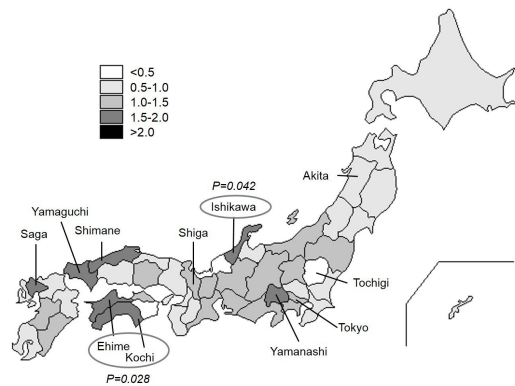


図 2. 感染症動向調査による孤発性 CJD 地域集積

C.2 特定疾患治療研究事業に基づく調査

無動無言を示した 455 例の内訳として「確実例」38 例、「ほぼ確実例」417 例であった。女性は男性の数の 1.57 倍であった。発症から診断までの期間の中央値 (範囲) は 0-12.5 (月)、診断時の年齢の中央値 (範囲) は 70 (39-95) であった。PSD 陽性例は 93.8% であり、遺伝子検査 (codon 129) は 108 例に実施され、MM タイプが 98 人、MV タイプが 10 例であった。解析症例の 93.5% が PSD 陽性であった。各臨床徴候については、精神症状 0.36 ヶ月、

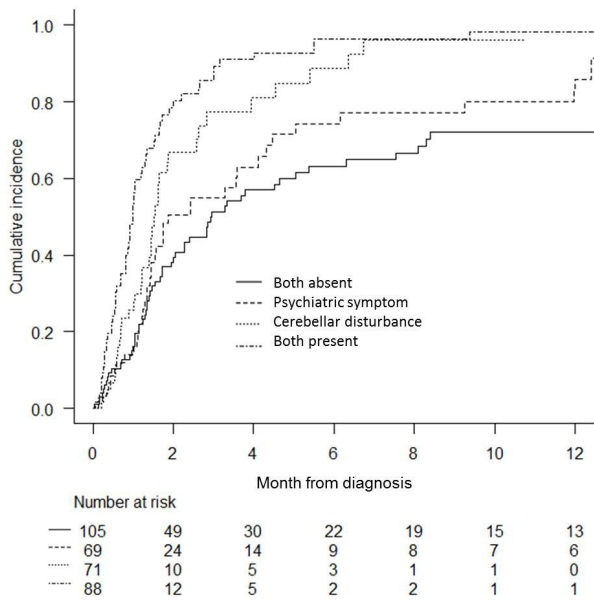


図3. 診断時の小脳症状、精神症状と無動無言の関連
小脳症状 0.53 ケ月、ミオクローヌス 0.56 ケ月、錐体路症状 0.56 ケ月、錐体外路症状 0.86 ケ月、視覚障害 2.17 ケ月であった。このうち、精神症状と小脳症状が有意に無動無言の発生と強い関連を示した(図3)。

孤発性 CJD の予後評価のエンドポイントとして無動無言を設定した場合、小脳症状 ミオクローヌス 無動無言に至るパターン以外に錐体外路あるいは錐体外路症状を伴うパターン、精神症状あるいは視野障害を伴うパターンが認められた(図4)。

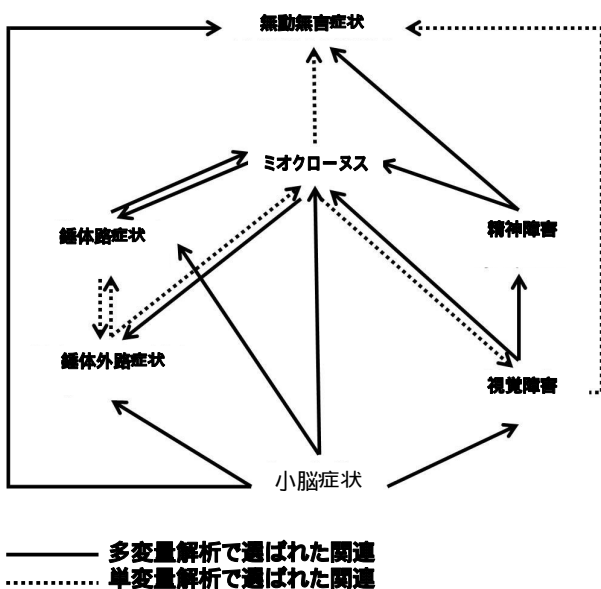


図4. 孤発性 CJD の主たる臨床所見の相互関連

C.3 疾患登録システムの整備

D. 考察

CJD は、感染症法に基づく感染症動向調査、特定疾患治療研究事業による把握が行われているが、前者は情報量が少なく、後者は都道府県によって登録が行われていない地域もある等、確実な患者の把握は難しい。このため、平成27年1月より難病法に基づく指定難病としてプリオン病が位置付けられ、平成28年4月より医療機関等からの厚生労働省データベースへの登録に切り替わり、従来の課題とされてきた患者の継続的な把握が可能とされる予定である。しかしながら、平成27年1月から平成28年度末までは、紙ベースでの登録が行われる予定であることから、電子的な患者情報の把握については次年度以降に持ち越されることとなる。そこで、今年度においては、感染症法に基づく感染症動向調査で得られた情報を用いて、性別、年齢別、地域集積の有無について検討を行い、男女比が0.87、年齢では、45歳以上で発症リスクが指数的に増加することが示された。また、女性に多い理由として女性の平均寿命が少なからず影響しているものと考えられた。地域集積については、一部の地域に集積する傾向が認められた。一方、家族性 CJD については、2001～2005 年度に比較して、2006～2010 年度に有意な差が認められた。これは、特定疾患治療研究事業による臨床調査個人票の記載におけるプリオン遺伝子検査への協力依頼と CJD 研究班による検査体制の確立も大きく影響しているものと考えられた。

特定疾患治療研究事業によって 2003～2008 年度まで国に登録された孤発性 CJD に関するサロゲートマーカーの探索において、無動無言をアウトカムとした場合、小脳症状と精神症状を伴う症例において有意に無動無言

を伴うリスクが高いことが示された。さらに、孤発型 CJD に関して、CJD の主たる臨床所見である精神症状、小脳症状、ミオクローヌス、錐体路症状、錐体外路症状、視覚障害と無動無言との関連を検証した結果、病態遷移として小脳症状 ミオクローヌス 無動無言に至るパターン、錐体外路あるいは錐体外路症状を伴うパターン、精神症状あるいは視野障害を伴うパターンの3つの病型に分けられることが示された。なお、遺伝子型との関連を検討するにあたっては、調査対象期間が、2003～2008 年度と感染症動向調査の結果とも合致するが、遺伝子検査の実施率が低く、今後は実施率が高い 2009 以降のデータの解析が期待される。また、全国規模において、発症早期からのプリオン病の把握に向けて、電子登録は不可欠である。本研究においては、平成 27 年度において、これまでの研究を踏まえた登録システムを構築し得た。今後は、都道府県において導入を希望する自治体に広く普及させることで、効果的に症例の全国規模での収集体制の整備を進めていく。

E. 結論

難病法に基づく特定医療制度によって登録される孤発型 CJD のうち、重症度を満たさないものについては、調査の対象からはずれる恐れがあり、全数の把握については、感染症動向調査をはじめ、様々なチャンネルで疾病の把握を進めていく必要がある。また、予後因子の評価に際して、遺伝子情報が極めて重要であり、今後は、2009～2014 年度に登録された疾患情報の分析を進める。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2014/4/1～2015/3/31 発表)

1) Sato Y, Nakatani E, Watanabe Y, Fukushima M, Nakashima K, Kannagi M,

Kanatani Y, Mizushima H. Prediction of prognosis of ALS: Importance of active denervation findings of the cervical-upper limb area and trunk area. *Intractable & Rare Diseases Research*. 4(4):p181-189,2015.

- 2) 金谷泰宏. 難病制圧に向けてーアカデミアにおけるイノベーション創出の現状と展望. *ピオフィリア* 7;p7-12, 2015.
- 3) 金谷泰宏. わが国における難病とは. *日医雑誌* 144(6):p1137-1139,2015.
- 4) Nakatani E, Nishimura T, Zhou B, Kaneda H, Teramukai S, Nagai Y, Fukushima M, Kanatani Y. Temporal and regional variations in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in Japan, 2001-2010. *Epidemiology and infection*. 2014 24:1-6
- 5) 水島 洋, 田辺麻衣, 金谷泰宏. 医療情報データベースと希少疾患治療薬の開発 *YAKUGAKU ZASSHI* 134(5); 599-605, 2014.
- 6) 金谷泰宏, 王子野真代. 難病. ナーシング・グラフィカ 健康支援と社会保障 公衆衛生. 2015.1. P183-192

2. 学会発表

発表者名. 題名. 学会名. 発表地, 発表日.

- 1) 金谷泰宏. わが国の難病登録の現状と今後の展開. 第 74 回日本脳神経外科学会学術総会; 2015 年 10 月; 札幌.
- 2) 金谷泰宏. 我が国の健康危機管理対策の現状と課題. 第 74 回日本公衆衛生学会総会; 2015 年 11 月; 長崎. *日本公衆衛生雑誌*. 2015; p62 (10 特別付録)
- 3) 金谷泰宏, 新たな難病制度における疾病登録の意義 73 回日本公衆衛生学会総会; 2014 年 10 月; 栃木

2.学会発表

なし

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

プリオン病サーベイランス病理コアとしての役割

研究分担者：村山繁雄 東京都健康長寿医療センター神経内科¹、バイオリソースセンター²、
高齢者ブレインバンク（神経病理）

研究協力者：中野雄太²、内野彰子³、高尾昌樹^{3*}、藤ヶ崎純子³、齊藤祐子⁴、北本哲也⁵

3. 東京都健康長寿医療センター研究所テーマ神経病理学、4. 国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査科、5. 東北大学病態神経学分野、*現埼玉医科大学国際医療センター脳卒中科・神経内科

研究要旨

プリオン病サーベイランス病理コアとして、プリオン病剖検の推進、サーベイランス提示剖検所見の品質管理、凍結リソース構築を行った。他施設剖検例としては当施設遺体搬送剖検に加え、他施設剖検援助、ブロック・標本作製、診断援助と、確定診断のためにあらゆる手段で対応した。プリオン病サーベイランス委員会に呈示された神経病理所見での疑問点には、神経病理学会プリオン病剖検推進委員会（水澤英洋委員長）及び同ブレインバンク委員会を含めたネットワークを用い、情報の正確化を行い、必要に応じ診断援助を行った。プリオン病凍結組織についてはセンター内コンセンサスの元、ブレインバンク内に区域を区切ったプリオン病専用超低温槽を設置し、他施設例を含め保存した。

A. 研究目的

1. プリオン病剖検の推進

東京都健康長寿医療センターは、剖検は医療行為の最終段階であり、患者・ご家族に行える最後の奉仕との理念を貫いている。従って、疾患により差別することは許されないとのコンセンサスで、プリオン病剖検に対応している。また他施設剖検例については高齢者ブレインバンクの都民への社会貢献の立場で対応している。

2. プリオン病サーベイランス剖検所見品質管理

サーベイランス提出剖検所見に疑義が生じた場合、サーベイランス病理コアの立場を用

い、神経病理所見情報の正確化の努力を行った。

3. プリオン病凍結脳リソース化

東北大学病態神経学分野が東北大震災時危機に陥ったことを受け、公的施設としてバックアップを含めリソース構築を引き受けることを、施設内承認を得て開始した。

B. 研究方法

1. プリオン病剖検の推進

診断病理部の全面協力の下、神経医が責任執刀することで、他施設依頼例を含めて剖検を行った。

当施設でのマニュアルと手順書を写真付き

で用意し、他施設で剖検施行を希望する場合送付し指導を行った。脳切り出しについては必要に応じ施設に出張し行った。

凍結脳を当施設での保存を希望する場合、ジェラルミンパックと発泡スチロールケースでの二重シール、検体時代も Zip ロックで二重シールする指導の元、これらを郵送し、返送してもらうかたちで対応した。

剖検は出来るが標本作製が技師が受け付けない施設については、標本作製・診断を引き受けた。

2. プリオン病サーベイランス剖検所見品質管理

サーベイランス追加所見として提出されてくる剖検所見を委員会内で検討し、疑義がある場合、神経病理学会プリオン病剖検促進委員会、ブレインバンク委員会を含む神経病理学会ネットワークを通じ、情報収集を行い、情報の正確化を行った。また必要により追加染色等の診断援助を行った。

3. プリオン病凍結脳リソース化

ブレインバンク内にパーティションで区切るかたちでプリオン病専用超低温槽を一台確保しリソース蓄積を行った。

(倫理面への配慮)

死体解剖保存法に基づく病理解剖承諾書の範囲内で、プリオン病サーベイランスご遺族登録同意を前提に病理解剖を行う行為については、倫理委員会承認は必要ないとの倫理委員会判断である。

プリオン病克服のためのリソース構築については、別途高齢者ブレインバンク同意を取得しており、高齢者ブレインバンク事業自体はセンター倫理委員会での承認事項である。

C. 研究結果

1. プリオン病剖検の推進

1.1. 施設剖検例

内部例 1、外部よりの搬送例 2 で全て 2015 年度であったため、単年度報告書に記載したのでここでは省略する。

1.2. 他施設診断援助例

1.2.1. 静岡てんかん神経医療研究センター

自施設例について、解剖医がいないためその都度保健所長の許可を得て剖検を行い、凍結材料を東北大学送付の上、ブレインカッティングと診断・免疫染色を、高齢者ブレインバンクに依頼してくる。

該当期間中 E200K1 例、type 1 MM 典型例 1 例を神経病理診断した。同施設は継続的にプリオン病剖検を行っている静岡県下ではほぼ唯一の施設である。今回その長期経験を Prion 2016 で発表いただく予定である。

1.2.2. 国立病院機構東京病院

自施設で剖検し、半脳凍結半脳固定を行い、固定半脳は高齢者ブレインバンクに委託、固定半脳のブレインカッティングは指導に行き、標本作成はこちらで引き受けている。

研究期間中剖検例は 2 例あり、1 例は単年度版に記載、もう 1 例はブレインカッティング待ちである。

神経内科が病理に熱心で、中央検査部長(病理)も剖検は許容しているが、病理検査技師がブロック作成までは引き受けるが薄切はしないとの方針であるためである。

1.2.3. 亀田総合病院例

剖検は行ってくれ、切り出しは当方から月一回定期的にブレインカッティングと CPC を行いに出向いているので、その折りにプリオン病対応で行っている。蟻酸処理後ブロック、標本作製は行い、未染供与の元免疫染色・特殊染色を引き受けている。これまでも剖検は行っているが、今回当施設のビジュアルマニュアルを送りリマインド対応した。典型的 type I MM の所見だったが、凍結脳が引き継ぎ不足で採取されず、神経内科主治医が採取する必要がある旨を再確認し、次回には対応

するよう要請した。

1.2.4. 日本大学

剖検可だが、凍結材料採取・標本作成拒否である。研究期間に一例が相当した。

ご遺族より研究使用同意、臨床主治医・剖検医より診断受託を受け、ブロック作成より行った。64歳男性、経過半年で、臨床病理学的には type I MM 典型例であった。しかし凍結材料がとられていないため、免疫プロットによる確認はできなかった。また画像は記載しかなく、限られた臨床情報しか来ず、我々の希望する CPC も行えない状態が続いている。

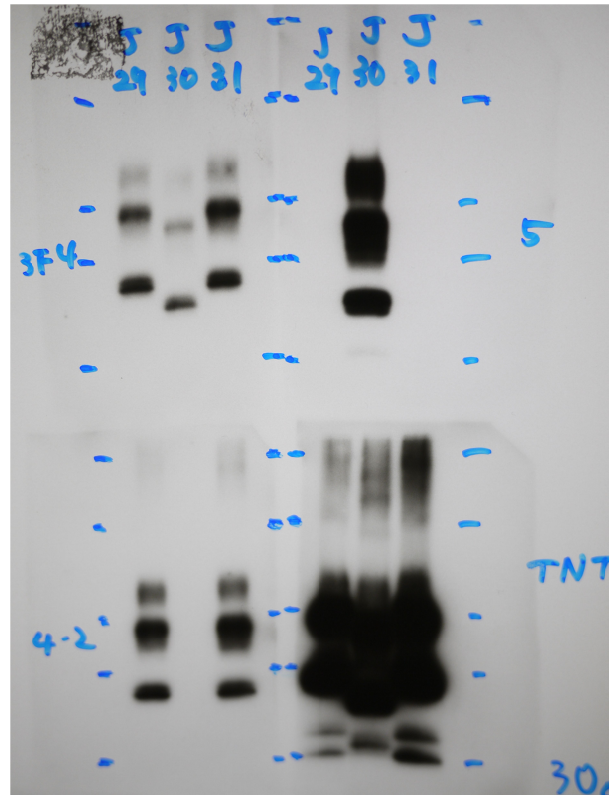
1.2.4. 自衛隊横須賀病院剖検

プリオン病剖検例があるとのことで、剖検担当医より、防衛医大に診断援助に行っていた縁で電話で依頼が来て、援助を行った。

SK 男性 1931.6.23 生 2015.5.13 死亡。T-Tau > 2400pg/ml、14-3-3 1896.8ug/ml、QUIC 法陽性、codon129 Met/Met codon219 Glu/Glu 例

自衛隊として疾患により剖検を拒否する考えはないし、またそれで他省庁の援助をうける言われはないとの病院長のご意見であった。当施設よりマニュアルを送付、それを元に脳のみでの剖検を行っていただいた。ブレインカッティングと切り出しには出張指導に行き、標本が出来た時点で再度診断指導にうかがうかたちをとった。

凍結脳は東北大学に送られ type I MM と診断された。病理所見は海綿状変化を認め、未染をいただき染色した結果で、synaptic pattern を確認した。



図。免疫プロット所見

本例は J29 で type 1。3F4: プリオン蛋白全体像を示す抗体、5: type 2 特異的抗体、4-2: type 1 特異抗体、TNT: フラグメント検出抗体。

1.2.5. 千葉大学医学部サーベイランス免疫染色未施行例

東北大学病態神経部門は自施設蟻酸処理例しか引き受けないとのこと、当施設で引き受けた。78歳男性、経過半年の症例。蟻酸処理後であることを確認後、未染切片を受理、3F4 免疫染色を行い陽性所見を確認した。

2. サーベイランス剖検所見品質管理

解剖責任者に直接連絡をとるかたちで情報を得、サーベイランス事務局への伝達を行った。神経内科主治医ないしは剖検診断医へのメール・電話による直接連絡で行った。

直近帝京大学サーベイランス剖検報告例については神経内科主治医に電話連絡をし、病理学教授にメールで依頼、蟻酸処理後であることを確認後、海馬未染切片と全標本を受託、synaptic pattern を確認、次回サーベイラン

ス報告予定である。

3. プリオン病凍結リソース構築

プリオン病凍結死後脳 7: センター例 (外部搬送剖検を含む) 4、美原記念病院バックアップ (山口大学例) 2、国立東京病院半脳凍結 1、プリオン病髄液 1 が現時点での蓄積である。

D. 考察

分担研究者はサーベイランス発足当初より病理コアとして参加している。総合神経病理診断医の視点から、今後もサーベイランスに協力していく所存である。

地方自治体としてのネットワークの良さと、対応の迅速さを生かせることが強みだが、政策決定能力を持たない点については、中央の努力に期待したい。

剖検ではじめてサーベイランスにかかる例があり、ここからの登録を病理ルートと称していたが、剖検時サーベイランス登録がない例は本研究期間にはゼロであり、サーベイランスの浸透が実感出来る結果であった。

プリオン病凍結リソース構築については、高齢者ブレインバンク創設時、研究所病理医が、プリオンを持ち込むと反対したため、当初はプリオン病は持ち込まないとする故金澤先生のご意見に従うかたちをとった。今回超低温槽 21 台を有する独立ブレインバンクリソースセンターを得たこと、東日本大震災でプリオン病リソースバックアップが公的施設に必要とする意見に当センターでコンセンサスが得られたこと、担当技師がすすんで引き受けてくれたことが大きい。

E. 結論

本研究期間プリオン病サーベイランス病理コアとして、プリオン病剖検の推進、サーベイランス委員会提示剖検所見の品質管理、プリオン病凍結リソース構築に、一定の貢献ができた。

[参考文献]

[雑誌]

村山繁雄、齊藤祐子：プリオン病の脳病理検査。神経内科 (印刷中)

[書籍] 著者名. 題名. In: 編集者名・編. 書籍名, 発行地, 発行所名, 発行年; 頁-頁.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

1. 論文発表

1. Qina, T., Sanjo, N., Hizume, M., Higuma, M., Tomita, M., Atarashi, R., Satoh, K., Nozaki, I., Hamaguchi, T., Nakamura, Y., Kobayashi, A., Kitamoto, T., Murayama, S., Murai, H., Yamada M., Mizusawa, H.: Clinical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation in the prion protein gene. *BMJ Open* 2014; 4(5): e004968. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-004968
2. Araki, K., Nakano, Y., Kobayashi, A., Matsudaira, T., Sugiura, A., Takao, M., Kitamoto, T., Murayama, S., Obi, T.: Extensive cortical spongiform changes with cerebellar small amyloid plaques: the clinicopathological case of MV2K+C subtype in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology* 2014; 34: 541-546,
3. Koabayashi A, Matsuura Y, Iwaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Takahashi H, Murayam S, Takao M, Kato S, Yamada M, Kohri S, Kitamoto T (2015) Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease MM1+2C and MM1 Are Identical in Transmission Properties. *Brain Pathology* (in press) DOI: 10.1111/bpa.12264

2. 学会発表

発表者名. 題名. 学会名. 発表地, 発表日.

1. Sanjo, N., Higuma, M., Hizume, M., Furukawa, F., Nakamura, Y., Kitamoto, T., Hamaguchi, T., Morikawa, F., Aoki, M., Tanaka, F., Nishizawa, M., Takeda, M., Inuzuka, T., Sato, K., Murai, H., Murayama, S., Satoh, K., Harada, M., Uyama, N., Fujita, K., Saito, N., Takumi, I., Tsukamoto, T., Yamada, M., Mizusawa, H.: Human prion diseases in Japan: a prospective surveillance from 1999. Asian Pacific Prion Symposium 2014 in Jeju. July 6-7, 2014, Jeju Korea
2. Takatsuki, H., Satoh, K., Atarashi, R., Sano, K., Iwasaki, Y., Yoshida, M., Takao, M., Mihara, B., Murayama, S., Nishida, N.: Wide distribution of seeding activity in sporadic CJD patients. Asian Pacific Prion Symposium 2014 in Jeju. July 6-7, 2014, Jeju Korea
3. Murayama, S., Saito, Y. And the members of the Brain Bank Committee, the Japanese Society of Neuropathology: the Brain Bank Committee, the Japanese Society of

Neuropathology: 18th International Congress of Neuropathology 2014. September 14-18, 2014, Rio de Janeiro, Brazil

4. Murayama, S., Saito, Y.: The Brain Bank for Aging Research Project, Tokyo, Japan. Brain Conference 2014 The 3rd Congress of Asian Society of Neuropathology. November 6-8, 2014, Seoul, Korea

5. Murayama S, Obata M, Saito Y, Akatsu H, Takao M: Japanese Brain Bank Network for Neuroscience Research. AAIC 2015, Washington. D. C., 2015.7.18-23

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

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等政策研究事業）難治性疾患政策研究事業）

プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班 分担研究報告書(総合)

プリオン病サーベイランスにおけるヒトプリオン病の髄液中のバイオマーカーの検討と異常プリオン蛋白試験管内増幅法（RT-QUIC 法）による解析 （髄液中の検査の世界統一化を目指して）

研究分担者：佐藤 克也 長崎大学・院・運動障害リハビリテーション学講座
（神経内科学専攻）

研究要旨(プリオン病サーベイランスにおけるヒトプリオン病の髄液中のバイオマーカーの検討と異常プリオン蛋白試験管内増幅法（RT-QUIC 法）による解析): 平成 24 年 10 月から平成 26 年 9 月までに測定依頼のあった 650 症例について検討を行った。この 650 症例について髄液中のバイオマーカーの検討と異常プリオン蛋白試験管内増幅法（RT-QUIC 法）による解析を行った。プリオン病サーベイランス委員会にて検討され、プリオン病と診断された症例数は 220 症例であった。髄液検査に依頼された症例の中、孤発性プリオン病は 190 症例、遺伝性プリオン病は 29 症例、獲得性プリオン病は 1 症例であった。非プリオン病は 430 症例であり、非プリオン病の症例では症候性てんかん、アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、傍腫瘍症候群であった。ヒトプリオン病の患者における孤発性プリオン病の髄液中のバイオマーカーで 14-3-3 蛋白と総タウ蛋白の感度は 73.9%、78.3%であった。ヒトプリオン病の患者における髄液中異常プリオン蛋白試験管内増幅法（RT-QUIC 法）の感度は孤発性プリオン病では 72.2%、さらなる症例の蓄積と特異度を高める RT-QUIC 法の改良が必要であると考えられた。

A. 研究目的（プリオン病サーベイランスにおけるヒトプリオン病の髄液中のバイオマーカーの検討と異常プリオン蛋白試験管内増幅法（RT-QUIC 法）による解析）

2011 年ヒト孤発性プリオン病における髄液中の異常プリオン蛋白試験管内増幅法（RT-QUIC 法）の解析結果を報告した。今回我々はプリオン病サーベイランスにおけるヒト孤発性プリオン病の髄液中のバイ

オマーカーの検討と異常プリオン蛋白試験管内増幅法（RT-QUIC 法）の解析とその問題点を明らかにすることを本研究の目的とした。

B. 研究方法

1) プリオン病の髄液検査の世界標準化のために、世界 20 か国との共同研究の下、バイオマーカーの検討と異常プリオン蛋白試験管内増幅法（RT-QUIC 法）の検査標準化

を行った。

2) 平成 24 年 10 月から平成 25 年 9 月までに測定依頼のあった 430 症例について検討を行った。

この 430 症例について髄液中のバイオマーカーの検討と異常プリオン蛋白試験管内増幅法 (RT-QUIC 法) による解析を前向き試験にて行った。(表 1)

3) 早期診断について

発症から 6 週間以内

- ・ 歩行できる
- ・ しゃべることができる

以上のことをプリオン病患者における“早期”の定義とする。早期におけるプリオン病患者の髄液中のバイオマーカーの検討と異常プリオン蛋白試験管内増幅法 (RT-QUIC 法) による解析を前向き試験にて行った。

(倫理面への配慮)

研究環境・生命倫理・安全対策に関わる全般を所掌する部門があり、人に関わる研究・動物実験を伴う研究・遺伝子組換え実験を伴う研究のすべてが、機関長への申請の手続きを必要とする。機関長から付託された全学的メンバーで構成される各種実験審査委員会(倫理審査委員会、動物実験委員会、組換え DNA 実験委員会)において研究内容が審査され、研究環境・生命倫理・安全対策に問題がなく法律規則を順守していることが確認されたのちに、機関長から許可される体制が取られている。研究開始後は、人に関わる研究では毎年、動物実験を伴う研究及び遺伝子組換え実験を伴う研究では各機関が定める時期毎に、研究状況を機関長に報告することになっている。

検査および実験については、医学部共同生物災害防止実験施設内の BSL2, BSL3 実験室を

利用し、病原体の拡散防止には万全を期している。

C. 研究結果

1) バイオマーカーの標準化では 14-3-3 蛋白の検出方法である WB での標準化は困難であった。そのため ELISA キットを利用した方法が適応された。この ELISA キットは日本で我々が開発されたキットが採用になった。ROC 曲線を利用したカットオフ値が決定され、保存方法についてのデータも示された(図 1)。一方総タウ蛋白と RT-QUIC 法のキットの標準化や方法の統一化は困難であった。

2) 前向き試験では 14-3-3 蛋白の感度は 73.9%、総タウ蛋白は 78.3%、RT-QUIC 法は 72.3%であった(表 2 と表 3)。14-3-3 蛋白と総タウ蛋白と RT-QUIC 法の組み合わせにていずれも陽性であった症例は 220 症例中 102 症例であった。

3) 早期診断では 14-3-3 蛋白の感度は 69.3%、総タウ蛋白は 74.6%、RT-QUIC 法は 71.1%であった(表 4 と表 5)。

早期でバイオマーカーと異常プリオン蛋白試験管内増幅法 (RT-QUIC 法) で陰性だった症例で 1 か月の再提出で陽性になった症例が 5 例あった。

D. 考察

1) 発症早期でバイオマーカーと異常プリオン蛋白試験管内増幅法 (RT-QUIC 法) で陰性だった症例で再検する必要がある。

2) 発症早期でバイオマーカー陽性であった症例でも経過中にプリオン病が考えにくい症例では再提出する必要性はあると考えられた。

E. 結論

今後さらなる症例の蓄積が必要であると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

1. 論文発表

1. Takatsuki H, Satoh K, Sano K, Fuse T, Nakagaki T, Mori T, et al. Rapid and Quantitative Assay of Amyloid-Seeding Activity in Human Brains Affected with Prion Diseases. PLoS One. 2015;10(6):e0126930.
2. Schmitz M, Ebert E, Stoeck K, Karch A, Collins S, Calero M, et al. Validation of 14-3-3 Protein as a Marker in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Diagnostic. Mol Neurobiol. 2015.
3. Homma T, Ishibashi D, Nakagaki T, Fuse T, Mori T, Satoh K, et al. Ubiquitin-specific protease 14 modulates degradation of cellular prion protein. Sci Rep. 2015;5:11028.
4. Hayashi Y, Iwasaki Y, Yoshikura N, Asano T, Hatano T, Tatsumi S, et al. Decreased regional cerebral blood flow in the bilateral thalami and medulla oblongata determined by an easy Z-score (eZIS) analysis of Tc-ECD-SPECT images in a case of MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. J Neurol Sci. 2015.
5. Cramm M, Schmitz M, Karch A, Mitrova E, Kuhn F, Schroeder B, et al. Stability and Reproducibility Underscore Utility of RT-QuIC for Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob Disease. Mol Neurobiol. 2015.
6. Amano Y, Kimura N, Hanaoka T, Aso Y, Hirano T, Murai H, et al. Creutzfeldt-Jakob disease with a prion protein gene codon 180 mutation presenting asymmetric cortical high-intensity on magnetic resonance imaging. Prion. 2015; 9(1):29-33
7. Homma T, Ishibashi D, Nakagaki T, Fuse T, Sano K, Satoh K, Sano K, Atarashi R, Nishida N. Persistent prion infection disturbs the function of Oct-1, resulting in the down-regulation of murine interferon regulatory factor-3. Sci Rep. 4:6006. 2014
8. Homma T, Ishibashi D, Nakagaki T, Satoh K, Sano K, Atarashi R, Nishida N. Increased expression of p62/SQSTM1 in prion diseases and its association with pathogenic prion protein. Sci Rep. 4:4504. 2014
9. Qina T, Sanjo N, Hizume M, Higuma M, Tomita M, Atarashi R, Satoh K, Nozaki I, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kobayashi A, Kitamoto T, Murayama S, Murai H, Yamada M, Mizusawa H. Clinical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation in the prion protein gene. BMJ Open. 4(5):e004968.2014
10. Sano K, Atarashi R, Ishibashi D, Nakagaki T, Satoh K, Nishida N. Conformational properties of prion strains can be transmitted to recombinant prion protein fibrils in real-time quaking-induced conversion. J Virol. 88(20):11791-801. 2014

2. 学会発表

1. 佐藤克也、プリオン病の新規診断法・治療法への挑戦、第 19 回日本神経感染症学会総会学術集会・第 26 回日本神経免疫学会学術集会 合同学術集会、金沢市、9 月 4 日（木）～9 月 6 日（土）開催 9 月 5 日（金）発表
2. Satoh K, Takatsuki H, Atarashi R, Sano K, Nishida N. "CSF analysis of patients with human prion disease." Asian Pacific Prion Symposium 2014, Jeju, 2014.
3. 佐藤 克也、高月英恵、新竜一郎、西田 教行:異常型プリオン蛋白試験管内増幅法とバイオマーカーを用いたプリオン病の髄液診断法. [演者] 第 56 回日本神経学会学術大会、新潟市、5 月 20 日～23 日、口演発表

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

表 1. 650 症例の内訳

650 症例の内訳

- ・プリオン病患者は220症例 (probable cases)
 - ・ 孤発性プリオン病 190 症例
 - ・ 遺伝性プリオン病 29 症例
 - ・ 獲得性プリオン病 1 症例
- ・非プリオン病は430症例
 - ・ 症候性てんかん 205 症例
 - ・ VGKCを含めた自己免疫性脳炎・脳症 75 症例
 - ・ アルツハイマー型認知症 15 症例
 - ・ 低酸素脳症 4 症例
 - ・ 多発性硬化症 1 症例
 - ・ その他 130 症例

表 2 . 220 症例での総タウ蛋白、14-3-3 蛋白、QUIC 法の陽性率

	14-3-3 protein	総タウ蛋白	RT-QUIC assay
感 度	73.9 %	78.3 %	72.2 %

表 3 . 220 症例での総タウ蛋白、14-3-3 蛋白、QUIC 法での検討

14-3-3蛋白	総タウ蛋白	QUIC法	
+	+	+	102 例
-	+	+	12 例
+	-	+	5 例
-	-	+	11 例
+	+	-	23 例
-	+	-	4 例
+	-	-	3 例
-	-	-	20 例

表 4 . 早期における総タウ蛋白、14-3-3 蛋白、QUIC 法について

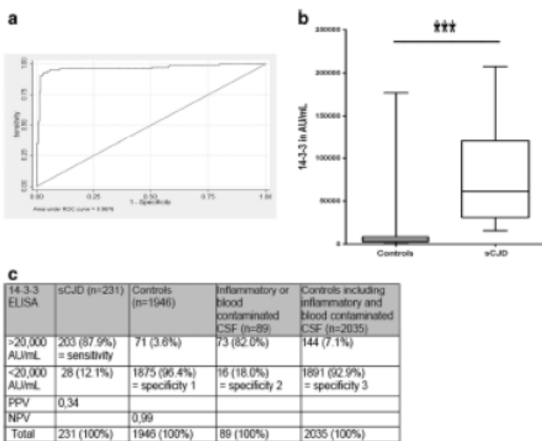
	14-3-3 蛋白	t-tau 蛋白	RT-QUIC 法
感 度	69.3 %	74.6 %	71.1 %

表 5 . 早期における総タウ蛋白、14-3-3 蛋白、QUIC 法の検討について

14-3-3蛋白	総タウ蛋白	QUIC法	
+	+	+	63 例
-	+	+	7 例
+	-	+	3 例
-	-	+	8 例
+	+	-	12 例
-	+	-	3 例
+	-	-	1 例
-	-	-	17 例

図 1 . 14-3-3 蛋白 ELISA キットを利用したカットオフ値の決定

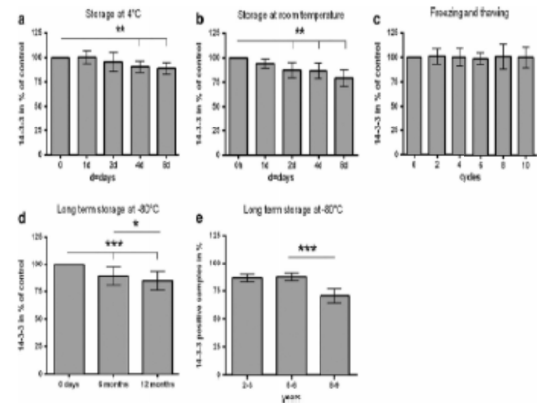
a:ROC 曲線 b:14-3-3 蛋白 ELISA キットを利用した際のデータ c: カットオフ値 (20,000AU/ml)とした際の感度・特異度



Definite cases を利用した髄液検査にて ROC 曲線を利用し、カットオフ値 (20,000AU/ml)が決定された。

図 2 . 髄液の保管方法に関する検討
我々は、ELISA により 14-3-3 レベルを決定し、100%として設定したコントロール(時

点 0)のパーセントで 14-3-3 レベルを計算しました。 10 人の異なる孤発性 CJD 患者 (N = 10)からの CSF 中の 14-3-3 の濃度は、a. 室温 b. 4 で 8 日間及び c. 10 凍結融解を繰り返し他サンプル、d と e. -80 で長期保管での貯蔵後に測定した。



14-3-3 蛋白の活性は室温では 2 日で 8% 活性がおち、-80 5 年程度保存することが可能となる。

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等政策研究事業）難治性疾患政策研究事業）
プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班 分担研究報告書(総合)

MRI における CJD 診断能の磁場強度による違いについて

研究分担者：原田 雅史 徳島大学病院放射線科

研究協力者：藤田 浩司、佐光 亘、梶 隆兒、徳島大学病院神経内科

宇山 直人、阿部 考志 徳島大学病院放射線科

浜口 毅、山田正仁 金沢大学病院神経内科

佐々木真理 岩手医大医歯薬総合研究所

三條 伸夫 東京医科歯科大病院神経内科

高尾 昌樹 埼玉医科大学国際医療センター

水澤 英洋 国立精神神経医療研究センター病院

岩崎 靖 愛知医大加齢医科学研究所

佐藤 克也 長崎大学感染分子解析学

岸田 日帯 横浜市立大病院神経内科

坪井 義夫 福岡大学病院神経内科

雪竹 基弘 佐賀大学病院神経内科

村井 弘之 九州大学病院神経内科

阿部 康二 岡山大学病院神経内科

研究要旨

サーベイランス症例において同一対象者で 3Tesla と 1.5Tesla の MRI を撮像できた症例について、厚さの異なる拡散強調像(DWI)と FLAIR 像について CJD の診断の確信度を比較検討した。さらに 3Tesla では脳灌流を反映する ASL 法の撮像を行い、DWI に ASL 法を追加して診断した場合の診断能の変化についても検討を行った。3TeslaFLAIR では、診断能の低下が明らかで、3TeslaDWI は 1.5TeslaDWI とほぼ同等の総合診断能であった。ASL の追加によって総合診断能は低下する傾向にあり、これは偽陰性と判断される症例数が増加することが主な原因であった。

A. 研究目的

拡散強調像と FLAIR 像における CJD の診断能について、3Tesla と 1.5Tesla で差があるか検討することが目的である。今回多施設の評価者で検討を行い、評価項目は以下の通りである。

- 1) 1.5Tesla DWI と 3Tesla DWI との比較
- 2) 3mm 厚 DWI と 5mm 厚 DWI との比較
- 3) 1.5Tesla FLAIR と 3Tesla FLAIR との比較
- 4) 3Tesla での 5mm 厚 DWI 所見に ASL 画像を併せて診断した場合の診断能の変化について

B. 研究方法

サーベイランスに登録された症例のうち、ほぼ同時期に 3Tesla と 1.5Tesla で同様のシークエンスで撮像できた対象について、3mm 厚及び 5mm 厚の拡散強調像と FLAIR 像 (5mm 厚) の CJD 検出能の読影実験を行った。対象症例は 14 症例で、CJD 症例が 11 症例、非 CJD 症例が 3 例である。読影は、大脳皮質、線条体、視床についてそれぞれの異常の検出能を検討し、すべてを総合した CJD らしさの診断能について連続確信度法で評価した。観察者は徳島大学 6 名、東京医科歯科大 4 名、岩手医大 4 名であり、神経内科医 9 名と放射線診断医 5 名である。一致性について級内相関係数を、診断能について ROC 解析を行って検討した。

さらに、3Tesla で ASL 法を施行できた 12 症例については、5mm 厚 DWI 所見に ASL 法を含めて総合診断した結果について、DWI 単独の診断結果と比較検討した。

(倫理面への配慮)

研究内容については、全施設での倫理承認を得ている。すべてサーベイランス症例を対象としており、研究への同意は文書で取得できている。データはすべて匿名化を行った。

C. 研究結果

14 名の観察者間の一致性については、表 1 にまとめる。

表 1: 観察者間の信頼性評価 (一致性)

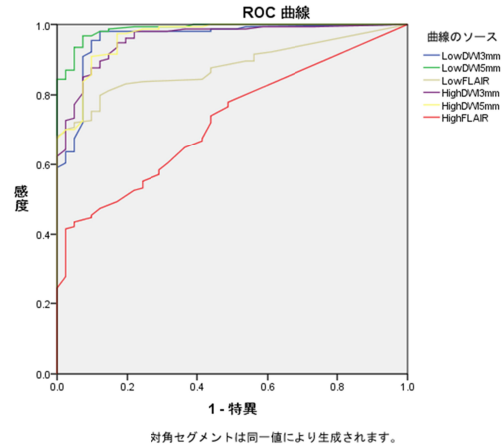
	1.5TDWI3mm	1.5TDWI5mm	1.5TFLAIR	3TDWI3mm	3TDWI5mm	3TFLAIR
Neurologist	0.913	0.945	0.948	0.924	0.940	0.919
Radiologist	0.926	0.970	0.919	0.966	0.963	0.922
ALL	0.954	0.973	0.966	0.964	0.967	0.954

すべての撮像法で級内相関係数は 0.9 以上であり、一致性は高いと考えられた。特に 1.5Tesla DWI5mm と 3Tesla DWI3mm 厚におけ

る放射線診断医の一致性が高い (ICC=0.97)。

総合的な診断能は、図 1 に ROC 解析で示す。1.5TeslaDWI と 3TeslaDWI の比較では、診断能は有意差は認めなかった。

図 1: 総合的な診断能 (ROC 解析)



部位毎の評価では、図 2~4 に示すように視床での診断能が低かった。特に FLAIR での評価は、皮質での評価が DWI よりも低くなり、3Tesla の FLAIR で有意に診断能が低い傾向を認めた。

図 2: 大脳皮質の診断能

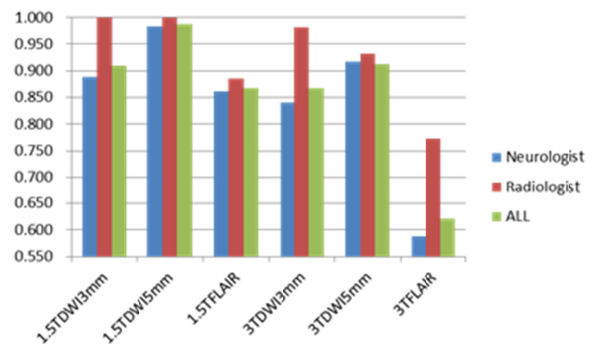


図 3: 線条体の診断能

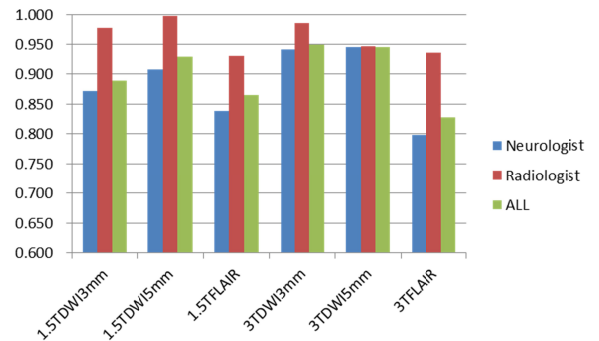
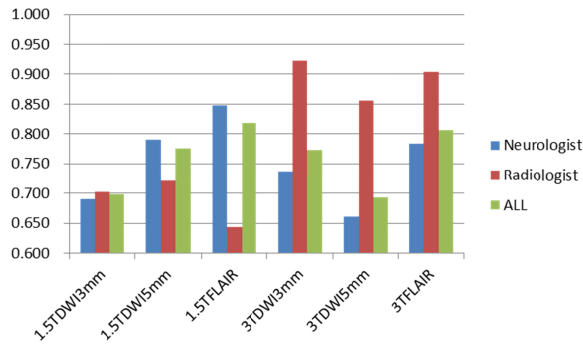


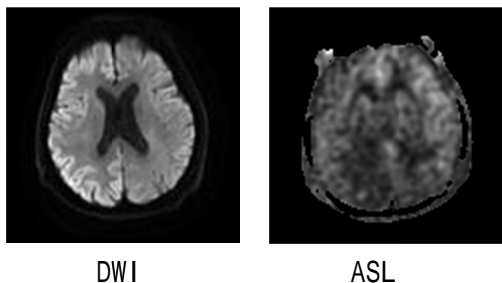
図 4：視床の診断能



これらの結果から、一般的には 1.5TeslaDWI5mm 厚による診断が最も安定して確信度が高いと考えられるが、3Tesla DWI との間に有意差はみられず、ほぼ同等の診断能を有すると考えられた。

図 5 に示すように ASL 法では DWI の高信号領域で信号低下を呈することが多い。

図 5：同一 CJD 症例の DWI と ASL 画像

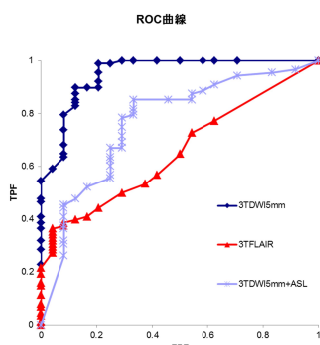


DWI

ASL

図 6 に DWI5mm 厚と DWI と ASL 法の総合診断及び FLAIR の診断能の ROC 解析結果を示す。

図 6：3TeslaDWI (5mm), DWI+ASL 法, FLAIR 法の診断能の ROC 解析



上記のように DWI 単独にくらべて ASL 法を追加することで診断能は低下する結果となっ

た。ASL 法を追加することにより確信度(0~1)が、0.2 以上変化した場合を有意として、診断能の変化について検討した結果を表 2 に示す。

表 2:ASL 法追加による診断能の変化について

	診断陽性	診断陰性
読影陽性	42%	14% (偽陽性)
読影陰性	40% (偽陰性)	5%

上記の結果から ASL 法を追加することにより偽陰性の診断が多くなることが示唆された。

D. 考察

以上の結果から、ASL 法を用いて CJD 疑い症例を診断する場合は下記に留意する必要があると考えられた。

- 1)ASL 法で灌流低下が認められない場合でも CJD である可能性は否定できない。
- 2)DWI の異常領域に ASL 法で灌流低下を認めた場合には、CJD の可能性が上昇する。
- 3)DWI で異常領域を認めない部位に ASL 法による灌流低下が認められる場合には、特異性は低いが CJD の可能性も考慮する必要がある。

また、3Tesla の FLAIR 画像による診断能の低下については、磁場上昇に伴う縦緩和時間の延長によって、縦磁化の影響が FLAIR 画像のコントラストに影響するためと考えられた。

E. 結論

3Tesla と 1.5Tesla との DWI における CJD 診断能はほぼ同等であると考えられたが、FLAIR は 3Tesla で有意に診断能が低下すると考えられた。ASL 法を CJD 診断に用いる場合には、灌流低下を認めない場合でも CJD を否

定できないことに留意すべきと考えられる。

なし

[参考文献]

- 1) Fujita K, et al. Multicentre multiobserver study of diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery MRI for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a reliability and agreement study. BMJ Open 2012
- 2) Alsop DC, et al. recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications Magn Reson Med 73, 102-116, 2015

F.健康危険情報

なし

G.研究発表(2014/4/1~2015/3/31 発表)

1.論文発表

- 1)原田雅史 プリオン病の脳画像診断 神経内科 印刷中

2.学会発表

なし

H.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

CJD 二次感染対策 -2008GL 浸透の重要性と領域横断的 GL アップデートの必要性-

研究分担者：太組 一朗 日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科

研究要旨

プリオン病感染予防ガイドライン 2008 年版（以下 2008GL）が上梓されて既に 7 年が経過した。CJD サーベイランス参加・CJD インシデント事例の現地調査等を行い、脳波データの取り扱いを含めて GL 浸透に必要な要素を検討した。形成外科領域学会で 2008GL 紹介を行ったが、あまりに浸透していないことが判明した。また、2008GL ではバリデーションされていない新しい滅菌器や海外では CJD 対応とされている滅菌器の国内販売の実態が確認された。2008GL の改定が求められているが、本研究班や CJD ハイリスク手技を行う診療科のみならず、診療分野を網羅的に含めることや手術器械滅菌関連学会等を交えた対策検討会を構築することにより議論を深めることが必要であると考えた。

A. 研究目的

これまで、CJD ハイリスク手技における CJD 二次感染予防対策をまとめた『プリオン病感染予防ガイドライン 2008(2008GL)』¹ が上梓され、また CJD インシデント委員会が 2011 年に設置され、対策が執り行なわれてきた。2008GL の実施が浸透すれば CJD インシデント認定されるケースは減少する。これまでの経過から、プリオン病インシデント数が減少したとまでは言えないものの、術前に CJD 診断がなされてからハイリスク手技が行われるケースは減少しており、一定の効果をあげていると考えることができる。

これまで CJD サーベイランスにおいて脳波検査がなされている。脳波検査は診断基準等にも採用されている重要事項であるが、最近の検査機器の進歩に対応してどのようにすればデータをより効率よく生かせるか、という

視点での検討を行った。

一方、2008GL の運用開始から既に 7 年が経過した。ハイリスク手技を行う可能性がある形成外科領域ではどのように 2008GL を取り扱っているか、啓発の必要性検討の要ありと考えた。CJD インシデント現地調査の結果などから以下の課題を指摘できる。ステラッド®（過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌）は緊急避難的な滅菌法であるが、通常滅菌法で対策可能なものがステラッド処理されている事例があること。ステラッド®に供する滅菌器が耐用年限を迎えている中で、滅菌データが第 3 者的に検証されていないもの、あるいは 2008GL 策定後にはじめて上市された類似の滅菌方法（過酸化水素低温ガス滅菌）による滅菌器が存在しており、理解の整理をする必要があること、この 2 点である。これらについて将来改定される GL 追記など検討を要するが、特に

が明確でない。平成27年4月にはある大学病院から日本脳神経外科学会あてに、最近販売されている過酸化水素低温ガス滅菌器がCJD対応滅菌として認め得るのかという公式見解を求めたという事案があったが同学会では解決できず、当研究班に見解を求めてきたということがあった。現在国内で入手可能な当該滅菌装置ならびに類似滅菌装置の販売実態を知ることが必要であると考え、今回調査を行った。

B. 研究方法

【方法：脳波データ検討】

CJD サーベイランスに参加し、CJD インシデント事例について現地調査を行った。脳波検査の検討においては、既サーベイランスデータから後方視的に検討を行った。平成26年度第1回CJDサーベイランス委員会で検討された新規症例における、調査票添付資料としての脳波データ記録用紙・コピー画像を検証した。

【方法：形成外科領域での演題発表】

日本頭蓋顎顔面外科学会にて、パネルディスカッション形式で2008GLを取り上げて発表した。

【方法：過酸化水素低温ガス滅菌器の国内販売状況調査】

2015年11月現在で市販されている過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌器（プラズマあり滅菌器）過酸化水素低温ガス滅菌器（プラズマなし滅菌器）の販売状況について、カタログ調査ならびに業者に対する聞き取り調査を行った。聞き取り調査は3社に対して行い、聞き取り時期は、2015年11月ジョンソン&ジョンソン（以下、JJ）社（ステラッド®；プラズマあり）、2015年12月サクラ精機（以下サクラ）社（プラズマなし）、同年同月キャノンライフケアソリューション（以下キャノン）社（プラズマなし）であった。

また、過酸化水素低温ガス滅菌器（プラズマ

なし）について、これまでの文献調査を行った。

（倫理面への配慮）

CJD サーベイランス・インシデント事例検討ともに、個人情報の流出がないように配慮した。

C. 研究結果

【結果：脳波データ検討】

脳波検査状況の調査対象となる新規検討症例は194例であった。このうち脳波データ添付されたのは17例であった。脳波取得年月日は全例調査票の記載と凸合にすることにより判明した。誘導・振幅・フィルター条件のいずれかが記載あり 12/17 双極誘導表示 1/17 脳波検査報告書の添付 4/17 複数回の脳波データ添付 1/17、デジタルデータのプリントアウト 10/17 という結果であった。

【結果：形成外科領域での演題発表】

形成外科領域では、2008GLの理解を進める一層の余地があると考えられた。

【結果：過酸化水素低温ガス滅菌器の国内販売状況調査】

過酸化水素を用いた滅菌器は、2008GL策定時には1社からの販売であったものが、2016年1月現在5社から販売されていた。JJ社（2008GL策定当時から販売されている）のステラッド、およびエムエス社、メディア社の3社から販売されていた。「プラズマなし」はサクラ社およびキャノン社から販売されていた。各社とも数週類の販売があるが、一社あたりの製品は概ね同じ性能であった。しかし滅菌サイクルは各社とも違っている。Peer-reviewed論文の有無、過酸化水素濃度、濃縮過程の有無、などにも差異が見られた。以下、箇条書きに特徴を示す。

（プラズマあり）

JJ社、論文あり、59%、濃縮選択あり

エムエス社、論文不明、50%、濃縮なし
メディア社、論文不明、50%、濃縮なし
(プラズマなし)

サクラ社、論文あり、59%、濃縮なし
キャノン社、論文不明、59%、濃縮選択あり

過酸化水素低温ガス滅菌について、渉猟しえた範囲では同一グループからの3論文が存在した^{2 3 4}。

D. 考察

CJD 診断における脳波検査の位置づけは極めて重要である。脳波検査記録用紙や検査所見はしばしば判定の対象となっており、10秒間の脳波検査記録用紙コピーが1枚あるだけでPSDの有無が視認され、診断をより確実なものとしてきた。PSDは画一的でなく徐波化した脳波所見が将来PSDに移行する、というものがあ一方、過去にはPSD様所見を有する患者においてもCJDが否定される症例も少なからずあり、客観性をもった真のPSDとは何かを追求する余地がある。また、個々のCJD患者では日内変動があるのか或いはどのような臨床状態でPSDが消失していくのか、通常周波数外の高周波信号などデジタル信号解析で判定できる点はないのか、その上での脳波所見と遺伝子多型との関連は何か、など、解決されるべき問題点も存在すると考えられた。2008GLに関する演題発表(形成外科領域)では、2008GLに対する関心を高める一層の余地があるものとの印象をもった。

2008GLに掲載されている過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌法に供する滅菌器は、2008GL策定当時はJJ社のステラッド®しか販売がなく、その他の滅菌器については想定外であった。また、2008GLは過酸化水素低温ガス滅菌(プラズマなし)を規定していない、つまり過酸化水素低温ガス滅菌法はガイ

ドライン遵守と見做されないが、2008GL第5章「プリオン不活化に関する実験結果と国際的見解」57ページ¹には2つの論文^{2, 3}を引用しながら本法は組み合わせによりCJD対策に一定の有用性がある、という記載があり、論文³の実験結果を転記している。このことが、医療現場において若干の混乱を引き置きしているものと考えられる。

一方、現在までに入手し得たAgence nationale de securite du medicament et des produits de santeから発行されたフランス政府文書⁵をみると、フランスでは製品ごとにサイクル指定、あるいは組み合わせる洗浄剤などが決められている状況である。ここではステラッドNX®(JJ社)、ステラッド100NX®(JJ社)、VPRO-1®(サクラ社)、VPRO-Max®(サクラ社)であるが、概ね既出論文の結果に従って規定されるようである。このことは、将来のGL改定において、滅菌法をどのように記載するか、ということの参考になると考えられる。すなわち、同一滅菌法と命名されていても、滅菌サイクルが違いしかも論文により根拠が示されていない製品に対してどのように取り扱うか、一つの解決策となるからである。

E. 結論

CJDサーベイランスにおいても、今後の脳波データ蓄積にはデジタル化データを収集することによる検討が、より正確な診断への蓄積になると考えられた。

過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌器は3社から販売されていたが、JJ社以外の製品ではCJDに対応できるかの査読論文データが存在しないため不明確であった。一方、過酸化水素低温ガス滅菌器も2社から販売されており、1社製品についてはCJD不活化実験に関する査読論文データが存在しており、フランスでは組み合わせによりCJD対応滅

菌システムとされていた。

将来 2008GL の改定が求められているが、本研究班や CJD ハイリスク手技を行う診療科のみならず、診療分野を網羅的に含めることや手術器械滅菌関連学会等を交えた対策検討会を構築することにより議論を深めることが必要であると考えた。

【参考文献】

1. 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. プリオン病感染予防ガイドライン(2008年版). 2008
2. Fichet GG. Novel methods for disinfection of prion-contaminated medical devices. *The Lancet (British edition)*. 2004;364:521-526
3. Fichet GG. Prion inactivation using a new gaseous hydrogen peroxide sterilisation process. *The Journal of hospital infection*. 2007;67:278-286
4. McDonnell GG. Cleaning, disinfection and sterilization of surface prion contamination. *The Journal of hospital infection*. 2013;85:268-273
5. sante Andsdmedpd. Liste des produits inactivants totaux au regard du psp(nevember 2011), utilisables dans le cadre des procedures prevues par l'instruction

F.健康危険情報

なし

G.研究発表(2014/4/1~2015/3/31 発表)

1.論文発表

太組一朗, 三條伸夫, 高柳俊作, 斉藤延人, 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 2016: 84(3)掲載予定.

太組一朗. 人工硬膜.p1217. 南山堂 医学大辞典第 20 版. 2015 東京.

Descriptive Epidemiology of Prion Disease in Japan: 1999-2012.

Nakamura Y, Ae R, Takumi I, Sanjo N, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H. *J Epidemiol*. 2015 Jan 5;25(1):8-14.

太組一朗, 斉藤延人, 山田正仁, 中村好一, 森田明夫. 周術期における医療安全 器機の洗浄・滅菌 p9-17 In 脳神経外科 周術期管理のすべて 第 4 版 (編)松谷雅生, 田村晃, 藤巻高光, 森田明夫. 2014 年メジカルビュー社 東京

2.学会発表

太組一朗. プリオン病のインシデントと感染予防対策. 平成 27 年度 プリオン病のサーベイランスと対策に関する全国担当者会議. 20160205 東京都千代田区.

Takumi I, Saito N, Ae R, Nakamura Y, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H. Incident cases and other issues on prion diseases in Japan. EuroCJD expert meeting, 20150918, Budapest, Hungary.

太組一朗, 森田明夫, 寺本 明, 百束比古, 秋元正宇. 頭蓋変形・頭蓋底変形をここまで治す. PD II-1 整容脳神経外科の取り組み. 2014 年 11 月 7 日 第 32 回日本頭蓋顎顔面外科学会, 大阪. (CJD 二次感染対策を概説した)

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

平成 26・27 年度北海道地区のサーベイランス状況について

研究分担者：森若 文雄 北祐会神経内科病院

研究協力者：濱田 晋輔、野中 道夫 北祐会神経内科病院

研究要旨

平成 26 年 1 月～平成 27 年 12 月までの北海道地区における CJD サーベイランス状況を報告した。CJD が疑われた 45 名のサーベイランスを実施し、弧発性 CJD 24 名、遺伝性 CJD 4 名と CJD 否定例 17 名であった。遺伝性 CJD は家系内発症 180 変異例を含めた V180I 変異例 3 名、GSS 1 例であった。弧発性 CJD 24 名のうち、4 名が皮質型 CJD (MM2C) と考えられ、着衣失行を主症状とした 1 例を報告した。また、弧発性 CJD の中で患者本人に病名告知を行った症例を経験し、神経学的所見や検査所見から認知機能が保たれている発症早期に CJD と診断される症例に患者本人への病名告知をどのように行っていくかを議論することが必要と思われる。

A . 研究目的

北海道地区における Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) 発症状況と感染予防の手がかりを得ることを目的に、同地区での CJD サーベイランス現況を報告する。

B . 研究方法

北海道地区で特定疾患治療研究事業の臨床調査個人票、プリオン蛋白遺伝子解析 (東北大学)、髄液マーカー検査 (長崎大学) と感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律 (感染症法) より CJD が疑われた症例のサーベイランスを行い、臨床経過、神経学的所見、髄液所見、脳 MRI 所見、脳波所見、プリオン蛋白遺伝子解析などを調査した。

(倫理面への配慮)

患者さんご本人とご家族に十分な説明を行い、書面にて同意を得た上で調査を行った。

C . 研究結果

平成 26 年 1 月～平成 27 年 12 月までの間に北海道地区で CJD が疑われた 45 名のサーベイランスを実施した (図 1)。

サーベイランスを実施した 45 名のうち、弧発性 CJD 24 名 (男性 9 名、女性 16 名、平均年

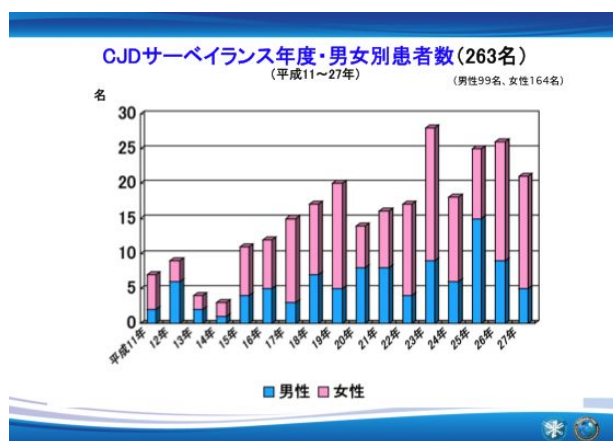


図 1 北海道地区での CJD サーベイランス調査

齢 72.2 ± 8.0 歳) で 4 名が皮質型 CJD (MM2C) と考えられ、1 名は着衣失行を主症状とした。また、神経学的所見や検査所見から認知機能が保たれている発症早期に CJD と診断される症例に対し、患者本人への病名告知を行うことを経験し、今後、CJD 患者本人にどのように病名告知を行っていくかを議論することが必要と

思われた。

遺伝性 CJD 4 名 (男女性 4 名、180 変異 3 名(78.3±12.0 歳)と GSS 1 名、40 歳で、180 変異例の 1 例は家系内発症例であった。

CJD 否定例 17 名 (男性 4 名、女性 13 名、66.2±17.5 歳) で最終診断名はてんかん重積、白質脳症、大脳皮質基底核変性症、レビー小体型認知症、うつ病等であった (表 1)

CJDサーベイランス調査(45名)

	孤発性CJD	遺伝性CJD	CJD否定
例数	24	4	17
男:女	9:16	0:4	4:7
平均年齢(歳)	72.2±8.0		66.2±17.5
		180変異 180変異 180変異(家系例) GSS	白質脳症 代謝性脳症 脂肪塞栓 レビー小体病 ハンチントン病 大脳皮質基底核変性症 アルツハイマー病

表 1 平成 26 年、27 年度サーベイランス調査内訳

ここで家系内発症例を呈示する。

【家系内発症 V180I 変異例】

【症 例】79 歳、女性例。家族歴に兄 90 歳が平成 24 年 10 月失行、失語症を発症し、プリオン蛋白遺伝子検査で V180I 変異を認められ、サーベイランス No.3967 として登録し、現在、在宅療養中であった(図 2)。

【現病歴】平成 25 年 11 月より失語症を呈し、脳 MRI 拡散強調画像で大脳皮質に高信号域を呈し、脳脊髄液検査では蛋白 63.2mg/dl、細胞 1/3、14-3-3 蛋白 4,045 μg/dl と陽性、総タウ 2,400pg/ml と増加し、プリオン蛋白遺伝子検査ではコドン 129 多型は MM/GG、遺伝子変異 V180I を認めた。

脳 MRI では拡散強調画像、FLAIR 画像で大脳皮質に高信号を認めた(図 3)。脳波検査では徐波、周期性同期性放電(PSD)を認めなかった。本邦での V180I-MM139 例と家系内発症例とは臨床的な相違はみられなかった(表 2)。

症例の兄：91歳 (サーベイランスNo 2967) :
近時記憶障害、失語、失行、失認

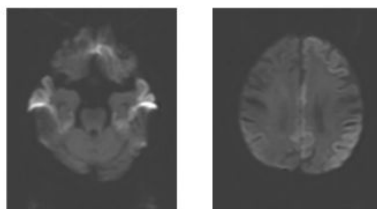
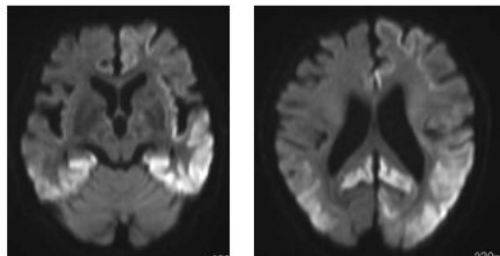


図 2 家系内発症 V180I 変異例の兄：脳 MRI

症例：78歳、女性 (サーベイランスNo 4696) :
見当識障害、失書、失算、構成失行、失語 (発症3ヵ月時の脳MRI)



(市立図書館 横山徳幸先生のご好意)

図 3 家系内発症 V180I 変異例の妹：脳 MRI

例数	V180I-MM*	家系内発症例(千葉)**		家系内発症例(北海道)	
		姉妹	姉妹	兄弟	兄弟
男:女	58:81	女性	女性	男性	女性
年齢	77.3±6.8歳	70代前半	70代前半	91歳	78歳
認知症	100%	(+)	(+)	(+)	(+)
ミオクローヌス	35.4%	(-)	(-)	(-)	(-)
視覚異常	9.2%	(+)	(+)	(-)	(-)
小脳症状	33.6%	(-)	(-)	(?)	(-)
無言無動状態	54%	発症6ヵ月自立	3年半で臥床状態	2年2ヵ月で臥床	発症1年日産位可
脳MRI高信号域	100%	(+)	(+)	(+)	(+)
脳波上PSD陽性	7.6%	(-)	(-)	(-)	(+)
髄液14-3-3陽性	86.8%			未検	(+)

* Cina T, Sanjo N, Hizume M, et al BMJ 2014
** 臨床神経学 51:387,2011

表 2 本邦における V180I-MM 変異例と家系内発症例

D. 考察

平成 26 年、27 年度の北海道地区での CJD サーベイランスでは、孤発性 CJD 24 名、遺伝性 CJD4 名が発症していた。遺伝性 CJD のうち、家系内発症の兄、妹の V180I 変異例を調査した。

平成 11 年から 27 年までの 17 年間の間に北海道地区では 195 名の CJD 患者が認められた (表 3)。

全国平均と比較し、病型別では硬膜移植後の獲得性 CJD が多くみられたが、全国と同一の病型別頻度を示した (表 4)。

北海道地区におけるCJD195例

	孤発性CJD (147名)	硬膜移植後 CJD (14名)	遺伝性CJD (34名)			
			GSS	FFI	180変異	232変異
例数	147	14	3	1	16	4
男:女	59:88	6:7	2:1	1:0	1:15	2:2
%	75.4%	7.1%	17.5%			
平均年齢(歳)	70.0±10.4 (35~90)	56.2±15.9 (19~72)	72.2±10.7			
			60.6±5.0 (50~66)	47	78.1±5.9 (69~89)	67.0±9.7 (60~81)
無動性無言 までの期間 (月)	1.7±2.6ヵ月 (1~7ヵ月) (81名)	3.5±2.4ヵ月 (1~8ヵ月) (11名)				
死亡までの 期間(月)	13.7±14.8 (1~69ヵ月) (36名)	26.3ヵ月 (5~93ヵ月) (7名)				
硬膜移植から 発症までの期 間(年)		14.2±3.7年 (9~30年)				

表 3 平成 11 年から 27 年までの北海道地区における CJD195 例の内訳

北海道地区のCJD195名と全国2,394名との比較

	孤発性CJD	硬膜移植後CJD	変異型CJD	遺伝性CJD
北海道地区 (195名)	147例(75.4%) 70.0±10.4歳	14例(7.1%) 56.2±15.9歳		34例(17.5%) 72.2±10.7歳
全国* (2,394名)	1,836例(76.7%) 69.0±9.9歳	85例(3.6%) 57.4±16.0歳	1例 48歳	465例(19.4%) 71.5±11.3歳

(* 2015年2月10日時点)

表 4 北海道地区と全国との比較

E . 結論

平成 26 年 1 月~27 年 12 月までの北海道地区における CJD サーベイランス状況を報告した。

CJD が疑われた 45 名のサーベイランスを実施し、孤発性 CJD24 名、遺伝性 CJD 4 名と CJD 否定例 17 名であった。

【参考文献】

- 1) Qina T, Sanjo N, Hizume M, et al. Clinical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation in the prion protein gene, *BMJ Open* 2014;4(5):e004968. doi: 10.1136/bmjopen-2014-004968.
- 2) 磯瀬沙希里、金井数明、渋谷和幹、ほか：PRNPV180I 変異を有した Creutzfeldt-Jakob 病の 1 家系、*臨床神経学* 2011 ; 51 ; 387
- 3) 柳村文寛、下畑享良、他田正義、ほか：クロイツフェルト・ヤコブ病における病名告知、治療の検討、*臨床神経* 201 ; 54 : 298-302

F . 健康危機情報

なし

G . 研究発表

なし

H . 知的財産権の出願・登録状況

なし

東北地方におけるプリオン病のサーベイランス状況

研究分担者：青木 正志¹⁾

研究協力者：加藤 昌昭¹⁾²⁾

所属： 1)東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態講座 神経内科

2)総合南東北病院 神経内科

研究要旨

【目的】東北地方におけるプリオン病の疫学、症状を調査、解析する。

【方法】2015年度（平成26年度）および2015年度（平成27年度）における東北地方在住で新規申請されたプリオン病疑い患者についてのサーベイランスを行った。プリオン病が否定的な症例については電話にて調査を行い、プリオン病が疑わしい症例に関して、宮城県の症例については実地調査を行い、その他の県の症例についてはその県の専門医に依頼し調査を行った。

【結果】プリオン病疑いとして調査依頼を受けた症例は、2013年11月から2015年10月現在までの2年間で70例であった。内訳としては、青森県15例、秋田県6例、岩手県12例、宮城県14例、山形県6例、福島県17例であった。そのうち14例は他の疾患が確定しプリオン病は否定された。それ以外がプリオン病（疑いを含む）の診断であった。遺伝子変異を伴う例、家族性のプリオン病の例は180Val/11le変異を伴う6例であった。本年度剖検数は0例であった。

【結語】東北地方におけるプリオン病のサーベイランス状況を報告した。今後も継続的に調査を行うことが必要であると考ええる。

A. 研究目的

東北地方におけるプリオン病の疫学、症状を調査、解析する。

B. 研究方法

2014年度（平成26年度）から2015年度（平成27年度）における東北地方在住で新規申請されたプリオン病疑い患者についてのサーベイランスを行った。プリオン病が

否定的な症例については電話にて調査を行い、プリオン病が疑わしい症例に関して、宮城県の症例については実地調査を行い、その他の県の症例についてはその県の専門医に依頼し調査を行った。

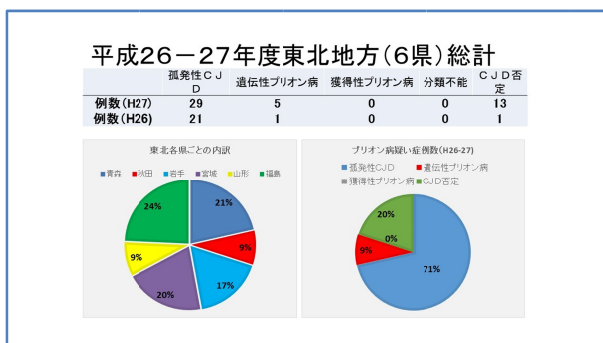
(倫理面への配慮)

患者個人情報取り扱いに関しては匿名化を行い、患者、家族にサーベイランスに協

力いただくことに関して書面にて同意を取得した。

C. 研究結果

プリオン病疑いとして調査依頼を受けた症例は、2013年11月から2015年10月現在までの2年間で70例であった。内訳としては、青森県15例、秋田県6例、岩手県12例、宮城県14例、山形県6例、福島県17例であった。そのうち14例は他の疾患が確定しプリオン病は否定された。それ以外がプリオン病（疑いを含む）の診断であった。遺伝子変異を伴う例、家族性のプリオン病の例は180Val/116Ile変異を伴う6例であった。本年度剖検数は0例であった。



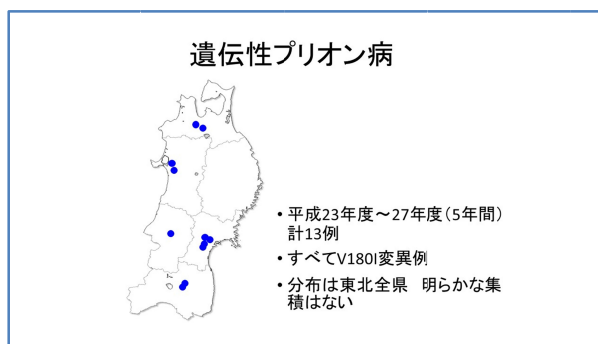
E. 結論

東北地方におけるプリオン病のサーベイランス状況を報告した。

プリオン病発症率は東北6県人口約1000万人とすると、年間発症率は約0.25人/10万人/年であり、以前(平成24年-25年; 0.13人/10万人/年)よりもこの2年間では増加傾向を示した。

遺伝性プリオン病はすべてがV180I変異例であり、東北全県から発症を認めた。明らかな地域集積は認められなかった。

今後も継続的に調査を行うことが必要であると考えます。



F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表(2014/4/1～2015/3/31 発表)

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

新潟・群馬・長野におけるプリオン病の発生状況

研究分担者：西澤 正豊 新潟大学脳研究所神経内科学分野

研究協力者：春日 健作 同遺伝子機能解析学分野

研究要旨

新潟・群馬・長野の3県におけるプリオン病の発生状況を調査し、サーベイランス委員会に報告するとともに、特異な経過等を呈した例は個々に発表・報告を行う。

A. 研究目的

新潟・群馬・長野3県におけるプリオン病の発生状況(人口に対する発症頻度、孤発性・遺伝性・獲得性の割合)が、本邦の他ブロックと比べ特徴があるか、あるいは前年度以前と比べ変化があるかを確認する。

B. 研究方法

新潟・群馬・長野3県からプリオン病サーベイランスに登録された症例全例を対象とし、主治医に症例情報を確認し発生状況を把握するとともに、特に経過を呈する症例に関しては個別により詳細な臨床情報を確認する。

(倫理面への配慮)

本研究において、対象症例のプライバシーの保護に関する規則は遵守されており、また情報開示に関し当施設所定の様式に基づいた同意を取得している。

C. 研究結果

平成26、27年度(平成28年1月25日現在)は新潟・群馬・長野3県においてサーベイランス委員会からの調査依頼は40例であり、

うち25例の臨床情報が確認できた(15例は情報未回収のため引き続き調査中)。さらにこれまでのサーベイランスにおいて情報が未回収であった症例を再調査することにより11例の臨床情報が確認できた。

これら36例のうち、27例が平成26年9月、2月および平成27年9月のサーベイランス委員会で検討を経て、孤発性CJD probableとされたものが10例、possibleとされたものが4例、遺伝性CJD probableが3例であり、9例はCJDは否定的と考えられ、1例は診断不明であった。残る9例は平成28年2月のサーベイランス委員会で検討予定であるが、うち1例は硬膜移植後の発症であり獲得性CJDと考えられる。

D. 考察

平成26年、27年度の新潟・群馬・長野3県におけるCJDの発生状況については、平成27年2月のサーベイランス委員会での検討を待ち結論づける必要があるが、1例は硬膜移植による獲得性CJDの可能性がある。

E. 結論

プリオン病は感染症の側面をもつ疾患であることから、引き続き新潟・群馬・長野 3 県における発生状況を監視する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2014/4/1～2016/3/31 発表)

1. 論文発表

Kasuga K, Takeuchi R, Takahashi T, Matsubara N, Koike R, Yokoseki A, Nishizawa M. Multifocal hits for propagation of prion protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Neurol

Neuroimmunol

2014;2(1):e53

Neuroinflamm.

2. 学会発表

なし

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

特記事項なし

E200K 変異でコドン 129MV 多型を有する遺伝性 CJD の臨床・病理

研究分担者：田中章景 横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学

研究協力者：工藤洋祐 横浜市立脳卒中・神経脊椎センター神経内科

研究協力者：児矢野繁 横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学

研究協力者：岸田日帯 横浜市立大学附属市民総合医療センター神経内科

研究要旨

E200K 変異を有する遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病 (gCJD-E200K) では、通常の孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (sCJD) MM1 と同様の典型的な進行性認知症の経過を呈する。E200K 変異 CJD の中で 129MV 多型を有する 2 症例では、いずれも小脳性運動失調を前景とした緩徐な経過であり、孤発性 CJD MV2 型に類似していた。さらに 1 剖検例では大脳皮質は典型的な海綿状変化を示し、神経細胞脱落は軽度だった。小脳も顆粒細胞層の神経細胞数の減少は軽微で、Kuru 斑を認めずアミロイド班が散見されるのみだった。脳組織の Western blot では type intermediate + type 2 が検出された。

A. 研究目的

本邦ではこれまで報告のない E200K 変異とコドン 129MV 多型を有する家族性クロイツフェルト・ヤコブ病 (genetic CJD) の 2 症例で臨床的な特徴を、1 剖検例で神経病理的な特徴を明らかにする。

B. 研究方法

E200K 変異とコドン 129MV 多型を有する genetic CJD の臨床歴、画像所見、病理所見などをサーベイランスで 3 県(神奈川 静岡、山梨) から報告された E200K 変異とコドン 129MM 多型の症例と比較する。

(倫理面への配慮)

この研究における症例の情報は年齢、性別、出身地、症状、画像所見のみであり決して本人と照合できるものはなく、プライバシーの

保護、不利益についても問題はない。

本症例の症例発表についてはご家族に対し説明し、同意をいただいている。

C. 研究結果

< 臨床経過 >

症例 1 は、山梨県出身の 60 歳女性。初発症状は眩暈感で、その後もの忘れが徐々に進行して発症 4 ヶ月で歩行不能になった。プリオン病の家族歴なし。手術歴や輸血歴もなし。神経学的検査では、高度の認知機能低下、構音障害と躯幹失調を認めた。ミオクローヌスは、経過を通じて観察されなかった。脳 MRI 拡散強調画像では、両側大脳基底核に限局した高信号域を呈した。脳脊髄液検査では、総 tau 蛋白は高値、14-3-3 タンパクは正常であった。脳波で周期性同期性放電を認めなかった。プリオン蛋白 (PrP) 遺伝子検査で E200K

変異，129MV 多型を確認し，遺伝性 CJD と診断した．E200K 変異は，129Met と同一のアレルに存在した．上記所見より遺伝性 CJD (E200K) と診断した．診断後、発症 8 ヶ月で無動無言に進行し、肺炎によりその 1 ヶ月後に死亡した．死亡時 61 歳、全経過は 9 ヶ月であった．

症例 2 は静岡県出身の 51 歳男性 歩行障害で発症，自発性低下，嚥下障害，体幹中心の小脳性運動失調が認められた．失見当識・認知機能低下を認めたが，経過中ミオクロヌスはなかった．脳脊髄液検査では細胞・蛋白は正常，14-3-3 蛋白陽性，総 tau 蛋白は強陽性，RT-QUIC 陽性だった．脳 MRI-DWI で両側尾状核頭，被殻，視床内側の高信号域を認めた．脳波では非特異的な徐波がみられたが，PSWCs を認めなかった．プリオン蛋白 (PrP) 遺伝子検査で E200K 変異，129MV 多型を確認し遺伝性 CJD と診断した 発症 14 ヶ月目まで経口摂取を継続し全経過 19 ヶ月で死亡した．剖検は行われなかった．

< 病理学的所見 >

症例 1 では病理解剖をおこない、凍結脳標本も東北大学で Western blot を施行した．

脳重量は 1180g、肉眼的には大脳、小脳、脳幹を含め、脳萎縮はごく軽度で、断面は大脳皮質・白質が良く保たれていた．

組織学的には，大脳皮質ではその深部灰白質で典型的な spongi form changes を示し，神経細胞数はよく保たれ、グリオシスも目立たず臨床経過 1 年にしては非常に軽微な初期病変のみであった．小脳も顆粒細胞はよく保たれ、通常の E200K 変異症例の MM1 タイプでは考えられない初期病変を示すのみであった．小脳では歯状核の細胞数低下が目立ち、上小脳脚の神経線維脱落、赤核の脂肪を含有したマクロファージが多数出現していた．また下オリブ核も中等度の細胞数脱落を認めた．

PrP 免疫染色では、PrP^{Sc} はシナプス型の沈

着を中心に認め、大脳皮質の神経細胞周囲に目立つ傾向にあった．小脳では基本的にはシナプス型の沈着であったが、大脳皮質の一部と小脳の分子層には小さな淡い斑状の沈着も見られた．典型的な、クル斑 (アミロイド斑) はほとんど認めず、小脳に極少数アミロイド斑を指摘できるのみであった．

PrP^{Sc} の Western blot では、type 1 より少し分子量が低い type intermediate と極少量の type 2 を認めた．

D. 考察

< 臨床的特徴 >

2 症例は遺伝性 CJD(E200K)であるが，精神症状，小脳性運動失調で発症しやや経過が緩徐である点，脳 MRI-DWI で大脳基底核，視床内側に高信号域を認め大脳皮質には高信号域が目立たない点，脳波で PSWCs を認めない点などが非典型的であり，これは 129MV 多型の影響と考えられる．我々がこれまでに行ってきた神奈川・静岡・山梨 3 県のサーベイランスで確認した遺伝性 CJD(E200K) 31 例の中で，129MV 多型を有する症例は 2 例のみで，129MV 多型を有する遺伝性 CJD(E200K) の特徴は 129MM 症例と比較して経過が長く，小脳性運動失調，精神症状が前景となった点，MRI で視床内側に高信号を呈した点である．

< 病理学的特徴 >

本症例は Parchi の分類でいう MV2K タイプに類似した臨床経過を呈したが、神経病理学的には、大脳皮質は典型的な海綿状変化を示し、小脳でわずかにプラークを観察できるのみで孤発性 CJD の MV2K とは異なる病理所見であった．本症例は、E200K 変異を有する遺伝性 CJD で、type intermediate PrP^{Sc} と type2 PrP^{Sc} が蓄積した初めての報告例である．

E. 結論

E200K 変異とコドン 129MV 多型を有する遺

伝性クロイツフェルト・ヤコブ病の2症例を報告した。いずれも小脳性運動失調を前景とした緩徐な経過であり、孤発性CJD MV2型に類似していた。また、病理所見では大脳皮質は典型的な海綿状変化を示し、小脳でわずかにプラークを観察できるのみでWestern blotでtype intermediate + type 2が検出された

[参考文献]

Kovacs GG, Seguin J, Quadrio I, Höftberger R, Kapás I, Streichenberger N, Biacabe AG, Meyronet D, Sciot R, Vandenberghe R, Majtenyi K, László L, Ströbel T, Budka H, Perret-Liaudet A. Genetic Creutzfeldt-Jakob disease associated with the E200K mutation: characterization of a complex proteinopathy. Acta Neuropathol. 2011 121; 39-57.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Hitaru Kishida, Shigeru Koyano, Mikiko Tada, Yousuke Kudo, Katsuo Kimura, Naohisa Ueda, Tetsuyuki Kitamoto, Fumiaki Tanaka. Atypical familial CJD with E200K and 129MV polymorphism. Asian Pacific Prion Symposium 2015. Kanazawa, Sep 4, 2015.

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

プリオン病の医療連携に関する問題点と V180I-129M gCJD の SPECT 所見に関する検討

研究分担者：犬塚 貴 岐阜大学大学院医学系研究科 神経内科・老年学分野

研究協力者：林 祐一 岐阜大学医学部附属病院 神経内科・老年内科

研究要旨

当院に入院したプリオン病患者連続 17 名を対象に医療連携に関する問題点を後ろ向きに調査を行った。自宅へ退院できる患者の多くは緩徐進行型の症例で、かかりつけ医の選定は比較的容易である一方、典型的な急速進行型の症例では、診断後の転院先の確保に難渋する例が多かった。転院を要した患者のうち半数で転院を拒否されていた。転院を拒否される理由として、医療スタッフの感染に対する理解不足や不安があったが、感染対策マニュアルの送付ならびに医療スタッフ向けの出前講演会の開催が医療スタッフの不安解消に有益であった。また、特定の精神科単科病院や療養型病院への転院ルート構築も重要であると考えた。

また、V180I gCJD-129M 3 例を経時的に SPECT 所見を検討したところ、全例で発症から 20～23 ヶ月後のほぼ寝たきり状態にあっても後頭葉と小脳の血流が保たれていた。これは V180I-129M gCJD の SPECT 所見の特徴ではないかと考えた。

A. 研究目的

プリオン病診断後の医療連携に関する問題点を明らかにすること、V180I gCJD-129M の SPECT 所見の特徴に関して明らかにすることを目的に本研究を行った。

B. 研究方法

2006 年から 2014 年までの 9 年間に当院に入院した CJD 患者 17 名の退院支援に関する医療連携上の問題点や、その問題点を解決した方法について後ろ向きに調査した。また、当該期間に当院に入院した V180I gCJD 患者のうち、MRI 及び SPECT 検査を経時的に観察できた 3 例の SPECT 所見の変化について後ろ向きに調査した。

(倫理面への配慮)

個人の特定につながる住所、生年月日、名前を削除し、研究に用いた。

C. 研究結果

プリオン病と診断された患者 17 名の退院後の療養先は、自宅が 9 例、転院が 7 名、転院不能 1 例であった。自宅退院した患者の多くは、V180I gCJD や sCJD 緩徐進行型で、かかりつけ医の選定は容易であった。一方、転院を要した患者の半数で転院を拒否された。医療スタッフの感染に対する理解不足や不安によるものであったが、感染対策マニュアルのコピーを送付し、必要に応じて出前講演会を転院依頼先病院で開催したところ連携が可能となった。

V180I-129M gCJD の 3 例の SPECT 所見を経時的に観察したところ、ほぼ寝たきり状態にあたる発症から 20～23 ヶ月後でも後頭葉と小脳の血流が保たれていた。

D. 考察

感染対策マニュアルの送付ならびに医療スタッフ向けの出前講演会の開催が医療スタッフの不安解消に有益であると考えた。特定の精神科単科病院や療養型病院への転院ルート of 構築も有益であった。

V180I-129M gCJD の症例では、MM1 sCJD と比較して視覚異常や小脳失調の出現頻度は少ないと報告されている。病理学的には長期例においても後頭葉、小脳の病変は軽度で比較的保たれる傾向がある。ほぼ寝たきり状態にあっても後頭葉と小脳の血流が保たれていることとの関連が示唆される。

E. 結論

医療連携を行うに際し、感染対策マニュアルの送付ならびに出前講演会が有効であった。理解ある特定の病院への転院ルート of 構築も重要である。

ほぼ寝たきり状態にあっても後頭葉と小脳の血流が保たれていたことは、V180I-129M gCJD の SPECT 所見の特徴ではないかと考えた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 (2014/4/1~2016/3/31 発表)

1. 論文発表

1) Hayashi Y, Iwasaki Y, Yoshikura N, Asano T, Hatano T, Tatsumi S, Satoh K, Kimura A, Kitamoto T, Yoshida M, Inuzuka T. Decreased regional cerebral blood flow in the bilateral thalami and medulla oblongata determined by an easy Z-score (eZIS) analysis of ^{99m}Tc-ECD-SPECT images in a case of MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. J Neurol Sci

2015; 358: 447-452.

2. 学会発表 (2014/4/1~2016/3/31 発表)

- 1) Hayashi Y, Yamada M, Satoh K, Koumura A, Kimura A, Inuzuka T. Clinical findings in a probable case of MM2 cortical type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with anti-NAE antibody. APPS 2014. Jeju, Korea, 2014/7/6-7
- 2) Sanjo N, Higuma M, Hizume M, Frukawa F, Nakamura Y, Kimamoto T, Hamaguchi T, Moriwaka F, Aoki M, Tanaka F, Nishizawa M, Takeda M, Inuzuka T, Abe K, Sato K, Murai H, Murayama S, Satoh K, Harada M, Uyama N, Fujita K, Saito N, Takumi I, Tsukamoto T, Yamada M, Mizusawa H. APPS 2014. Jeju, Korea, 2014/7/6-7
- 3) Hayashi Y, Yoshikura N, Takekoshi A, Harada N, Yamada M, Kimura A, Inuzuka T. SPECT findings during end-stage V180I gCJD. APPS 2015. Kanazawa, Japan, 2015/9/4.
- 4) 林 祐一、堀田みゆき、安西将大、竹腰 顕、吉倉延亮、原田斉子、香村彰宏、木村暁夫、犬塚 貴. クロイツフェルト・ヤコブ病患者の医療連携に関する検討. 日本神経学会 学術大会. 新潟, 2015/5/20.
- 5) 林 祐一、堀田みゆき、山田 恵、吉倉延亮、村上宗玄、竹腰 顕、木村暁夫、犬塚 貴. プリオン病患者の医療連携に関する 10 年間の試み. 日本難病医療ネットワーク学会. 仙台, 2015/11/13.

H. 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

平成 27 年度までの近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況

研究分担者：望月 秀樹 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学
研究協力者：高橋 正紀 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学
研究協力者：三原 雅史 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学

研究要旨

近畿ブロック（大阪府、京都府、兵庫県、奈良県、滋賀県、和歌山県）における、プリオン病疾患の疫学的状況を調査するために都道府県別の報告数の違いを検討した。サーベイランスシステムが開始されて以来、2013 年 11 月の時点で 563 例であり、そのうち大阪府が 48.3%を占めていた。この内 2010 年から 2013 年のデータでは大阪府症例の占める割合は 47%となっており、2015 年度のデータでは、大阪府の症例数が占める割合は 58 例中 26 例の 44.8%と人口比の 42.5%に近づいている。これらから、現状における近畿ブロック内でのプリオン病関連疾患の把握状況は各府県でほぼ同等であると考えられる。

A. 研究目的

近畿ブロック（大阪府、京都府、兵庫県、奈良県、滋賀県、和歌山県）における、プリオン病疾患の疫学的背景の違いを検討する。

B. 研究方法

近畿ブロックのプリオン病関連疾患の、報告数を調査し、経年的データを 2015 年のデータと比較した。

(倫理面への配慮)

本調査では個人情報に該当する情報は含まれない。

C. 研究結果

サーベイランスシステムが開始されて以来、プリオン病疾患の報告があったものは、近畿ブロックにおいて、2013 年 11 月の時点で、563 例であった。そのうち、大阪府が 283 例と多く、兵庫県が 132 例、京都府が 66 例、奈

良県が 28 例、滋賀県が 27 例、和歌山県が 22 例、他の県が 5 例であった。また、そのうち、2010 年 4 月から 2013 年 11 月までの報告数は大阪府が 70 例、兵庫県が 43 例、京都府が 26 例、奈良県が 5 例、和歌山県が 4 例であった。

一方、我々が担当となった 2015 年 4 月以降のデータでは、大阪府が 26 例、兵庫県が 15 例、京都府が 8 例、奈良県が 3 例、和歌山県が 1 例、滋賀県が 5 例であった。

D. 考察

サーベイランスシステムが開始されて以来、2013 年 11 月の時点で 563 例であり、そのうち大阪府が 48.3%を占めていた。この内 2010 年から 2013 年のデータでは大阪府症例の占める割合は 47%となっており、2015 年度のデータでは、大阪府の症例数

が占める割合は58例中26例の44.8%と人口比の42.5%に近づいている。これらから、現状における近畿ブロック内でのプリオン病関連疾患の把握状況は各府県でほぼ同等であると考えられる。

E. 結論

現状における近畿ブロック内のプリオン病疑い患者の把握数はほぼ人口比に比例しており、把握状況における府県の差はほぼないと考えられる。

[参考文献]

なし

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2014/4/1～2015/3/31 発表)

1. 論文発表

奥野龍禎. 脳炎. In: 望月秀樹・北川一夫・編. 神経内科クリニカルスタンダード. 文光堂. 東京. 2015:344-365

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む.)

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

中国四国地区におけるプリオン病サーベイランス

研究分担者：阿部 康二 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学

研究協力者：佐藤 恒太 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学

研究要旨

本邦でクロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）サーベイランス委員会が設置されてからの 15 年あまりの調査にて我が国のプリオン病の実態が明らかにされてきている。特に遺伝性プリオン病の病型分布においては V180I および M232R の変異の頻度が高く、欧米とは異なった傾向を示している。我々はプリオン病サーベイランスの結果に基づき中国四国地区におけるプリオン病の実態について検討を行った。

2013 年 10 月から 2015 年 9 月の期間で中国四国地区において当委員会に報告され、プリオン病と判定されたのは全 45 例、うち孤発性 CJD35 例、遺伝性 CJD10 例であった。また診断不明あるいは他の疾患による保留または否定が 21 例であった。当該地区における 1999 年 4 月から 2015 年 9 月の通算では、259 例がプリオン病（確実、ほぼ確実、疑い）と判定された。その内訳は、孤発性 CJD 208 例（80.3%）、遺伝性 CJD 46 例（17.8%）、獲得性 CJD(硬膜移植後) 5 例（1.9%）で全国平均とほぼ同様であった。変異型 CJD は同定されなかった。遺伝性 CJD の PRNP 蛋白遺伝子の変異別頻度は、V180I 34 例（73.9%）、M232R9 例（19.6%）、E200K 1 例（2.2%）、ゲルストマン・ストロイスラー・シヤインカー病（P102L）1 例（2.2%）、家族性致死性不眠症 1 例（2.2%）、D178N 1 例（2.2%）の順であった。

2012 年 9 月から 2015 年 9 月に限ると V180I 変異症例が 12 例増えており、全国統計に比べて、V180I の頻度が高いばかりでなく、近年報告数が益々増加していることが示唆された。

A. 研究目的

プリオン病サーベイランスの結果に基づき、中国四国地区におけるプリオン病の実態を明らかにする。

B. 研究方法

中国四国地区においてプリオン病サーベイランス委員会に報告された全 351 例（1999 年 4 月から 2015 年 9 月）について、中国四国各県の CJD 担当専門医の協力のもとに電話・訪問調査を行い、定期的に関

かれるサーベイランス委員会にて個々の患者のプリオン病の診断（病型、診断の確実性、他）についての評価を行った。そして、これらの症例について発生地域、発病年齢、病型（孤発性、遺伝性、獲得性）、臨床症状などの項目について統計解析を行った。

（倫理面への配慮）

当研究における匿名化された個人情報を含む研究結果の発表に関しては、サーベイランス事務局のある東京医科歯科大学医学部倫理委員会の審査承認を受け、すべての患者の同意を得ている。

C. 研究結果

2013年10月から2015年9月の期間で中国四国地区において当委員会に報告され、プリオン病と判定されたのは全45例、うち孤発性CJD 35例、遺伝性CJD 10例であった。また診断不明あるいは他の疾患による保留または否定が21例であった。当該地区において当委員会に報告された全351例（1999年4月から2015年9月）のうち、259例がプリオン病（確実、ほぼ確実、疑い）と判定された。その内訳は、孤発性CJD 208例（80.3%）、遺伝性CJD 46例（17.8%）、獲得性CJD（硬膜移植後）5例（1.9%）で全国平均とほぼ同様であった（図1）。

遺伝性CJDのPRNP蛋白遺伝子の変異別頻度は、V180I 34例（73.9%）、M232R 9例（19.6%）、E200K 1例（2.2%）、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（P102L）1例（2.2%）、家族性致死性不眠症 1例（2.2%）、D178N 1例（2.2%）の順であり、全国調査との乖離が見られた（図2）。

D. 考察

中四国地域は遺伝性プリオン病のうち、V180Iの頻度が全国統計（約40%）に比べ

て、明らかに高く、E200K・P102Lの頻度が小さいという特徴が見られた。以上より本邦の遺伝性プリオン病の分布には地域差があると考えられた。また、2012年9月から2015年9月に限るとV180I変異症例が12例増えており、全国統計に比べて、V180Iの頻度が高いばかりでなく、近年報告数が益々増加していることが示唆された。

E. 結論

[参考文献]

- 1) Nozaki I, Hamaguchi T, Yamada M et al. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. *Brain*. 2010; 133: 3043-57.
- 2) 山田正仁, 篠原もえ子, 浜口 毅, 野崎 一郎, 坂井健二. 日本におけるヒト・プリオン病のサーベイランスと疫学的実態. In: 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「プリオン病および遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」編. プリオン病と遅発性ウイルス感染症. 東京, 金原出版, 2010; 16-21.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（2014/4/1～2015/3/31 発表）

1. 論文発表

Matsuzono K, Honda H, Sato K, Morihara R, Deguchi K, Hishikawa N, Yamashita T, Kono S, Ohta Y, Iwaki T, Abe K. 'PrP systemic deposition disease': clinical and pathological characteristics of novel familial prion disease with 2-bp deletion in codon 178. *Eur J Neurol*. 2016 Jan;23(1):196-200.

2. 学会発表

- 1) Kota Sato, Koji Abe. Prospective surveillance data of human prion disease in Chugoku and Shikoku region in Japan. Asian Pacific Prion Symposium 2014, Jeju, Korea, 6-7, July. 2014.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む.)

なし

図 1 . プリオン病患者の病型分類

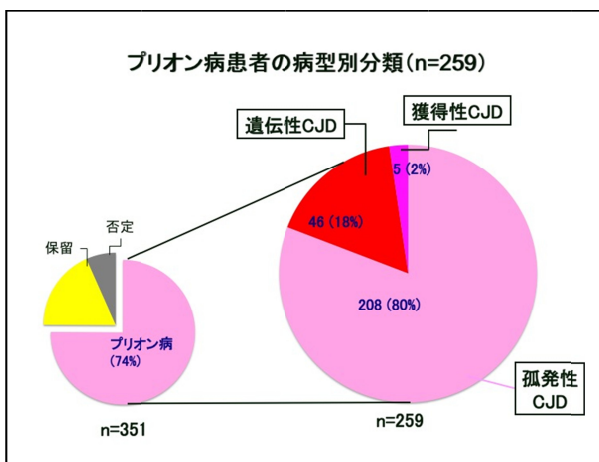
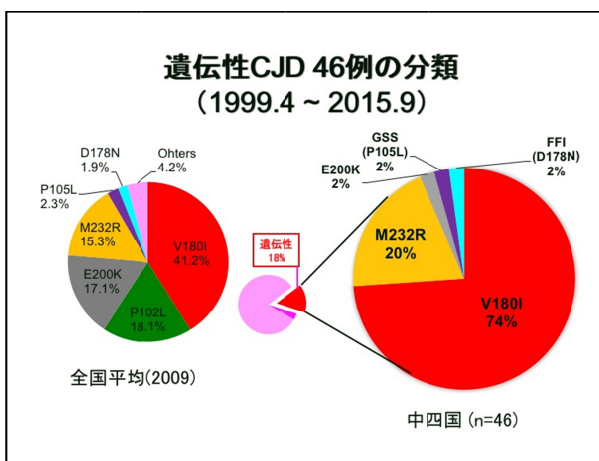


図 2 . 遺伝性プリオン病の全国調査との比較



Gerstmann-Stäussler-Scheinker 病 (P102L) の臨床疫学的研究

研究分担者：村井 弘之 九州大学大学院医学研究院脳神経治療学
中村 好一 自治医科大学公衆衛生学
北本 哲之 東北大学大学院医学系研究科病態神経学
坪井 義夫 福岡大学医学部神経内科学

研究要旨

コドン 102 に変異を有する Gerstmann-Stäussler-Scheinker 病 (GSS-P102L) の臨床疫学的検討を行った。GSS-P102L の大部分は九州居住者もしくは九州出身者であった。九州のなかでは福岡県～佐賀県（北部）と鹿児島県（南部）に二大集積地があることが明らかとなった。GSS-P102L には脊髄小脳変性症に類似した緩徐な進行を呈する典型例と、認知症が急速に進行する CJD 類似型があるが、MRI 拡散強調画像での高信号が急速進行性の予測因子になる可能性が示唆された。

A. 研究目的

Gerstmann-Stäussler-Scheinker 病 (GSS) のうちコドン 102 に変異を有するもの (GSS-P102L) は欧米に比べ本邦で有望率が高い¹。また、本邦のなかでも九州地方に多いことが知られている。本疾患についてはこれまでに鹿児島大学より臨床像について報告がなされている²。しかし、福岡・佐賀にも患者の集積がある。ここでは、本邦における GSS-P102L の臨床疫学的な特徴を明らかにすることを目標とした。

B. 研究方法

1999 年から 2015 年末までにクロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) サーベイランスで検討された症例のうち、GSS-P102L 症例を抽出し、その出身地、現在の居住地、家族歴の有無、臨床症状、脳波所見、MRI 画像所見などについて検討した。

(倫理面への配慮)

調査にあたっては、患者本人または家族に研究の同意書を記載していただき、また個人が特定できないよう、匿名で調査票を記載した。

C. 研究結果

CJD サーベイランスのデータからは、合計 85 人の GSS-P102L 症例が集積された。これらの症例の現在の居住地は、北海道 3、東北 1、関東 21、東海 3、近畿 11、中国 2、九州 44 であった。九州以外に居住している 41 人のうち、出生地が九州である者が 16 人 (39.0%) であった。九州居住者 44 人の内訳は、福岡 20、佐賀 13、熊本 1、鹿児島 8、宮崎 2 であり、北部と南部に二大集積地があることが明らかとなった。

GSS-P102L 症例 85 人のうち 71 人 (83.5%)

が家族歴を有していた。初発症状は 52 人 (61.2%) がふらつきまたは歩行障害であり、認知症での発症は 12 人 (14.1%) であった。全経過中に小脳失調、認知症を呈したのはそれぞれ 77 人 (90.6%)、56 人 (65.9%) であった。無動無言状態を呈したのは 39 人 (45.9%) であった。

脳波上 PSD が観察されたのは 12 人 (14.1%) であり、その 12 人のうち 9 人 (75.0%) が無動無言状態になっている。PSD が観察されなかった 62 人のうち無動無言状態になったのは 26 人 (41.9%) であった。無動無言状態までの平均期間は PSD あり群で 18.0 月、PSD なし群で 26.5 月であり、前者で短かったが統計学的に有意差はなかった (Mann-Whitney test; $p = 0.4$)。MRI 画像で高信号を呈したのは 32 人 (37.6%) であり、そのうち無動無言状態になったのは 20 人 (62.5%) であった。高信号を呈さなかった 46 人のうち無動無言状態になったのは 15 人 (32.6%) であった。無動無言状態までの平均期間は高信号あり群で 9.2 月、高信号なし群で 44.5 月であり、高信号あり群で有意に短かった (Mann-Whitney test; $p = 0.0002$)。

D. 考察

GSS-P102L の全国的な臨床疫学調査を行った。今回の研究で抽出された症例全体の 70.6% が九州在住もしくは九州出身であった。両親の出身地は調査項目に入っていないため、両親の出身地までは不明である。GSS-P102L が九州に集積していることがあらためて明らかとなった。

九州の中でも、福岡県～佐賀県 (北部) と鹿児島県 (南部) が 2 大集積地であること、とくに福岡県と佐賀県の県境近くに大きな集積地があることが明らかとなった。ただし南部には一部 CJD サーベイランスの調査対象になっていない症例が存在するため、実際には

今回の結果よりも大きな集積があると考えられる。サーベイランスから漏れていた九州南部 23 例の存在を確認できたため、今後それらを調査し、サーベイランス情報に加味する予定である。

GSS-P102L には小脳失調で発症し、脊髄小脳変性症に類似した緩徐な進行を呈する典型例と、認知症が急速に進行して無動無言状態に陥る CJD 類似型があるが、その区別は明瞭ではなく、同一家系でもその両者がみられる場合がある。今回の研究では、脳波上 PSD や MRI 上の高信号が観察された症例では無動無言に陥る確率が高かった。また、MRI 上の高信号を有する症例では無動無言状態までの期間が有意に短かった。これは、これらの所見が GSS-P102L の急性進行型 (CJD 類似型) の予測に使用することができる可能性を示しているが、検査の時期を考慮に入れる必要がある。今後症例を追加し、1 例ずつの詳細に検討する予定である。

E. 結論

GSS-P102L の臨床疫学的検討を行った。GSS-P102L の大部分は九州居住者もしくは九州出身者であった。九州のなかでは福岡県～佐賀県 (北部) と鹿児島県 (南部) に二大集積地があることが明らかとなった。GSS-P102L には脊髄小脳変性症に類似した緩徐な進行を呈する典型例と、認知症が急速に進行する CJD 類似型があるが、MRI 拡散強調画像での高信号が急速進行性の予測因子になる可能性が示唆された。今後、サーベイランスからもれた九州南部の症例を加えてさらなる検討をする予定である。

[参考文献]

1. Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, Noguchi-Shinohara M, Sakai K, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T,

Mizusawa H, Moriwaka F, Shiga Y, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Kuzuhara S, Inuzuka T, Takeda M, Kuroda S, Abe K, Murai H, Murayama S, Tateishi J, Takumi I, Shirabe S, Harada M, Sadakane A, Yamada M. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. Brain. 2010; 133; 3043-57

2. Arata H, Takashima H, Hirano R, Tomimitsu H, Machigashira K, Izumi K, Kikuno M, Ng AR, Umehara F, Arisato T, Ohkubo R, Nakabeppu Y, Nakajo M, Osame M, Arimura K. Early clinical signs and imaging findings in Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome (Pro102Leu). Neurology. 2006; 66; 1672-8

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Qina T, Sanjo N, Hizume M, Higuma M, Atarashi R, Satoh K, Nozaki I, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kobayashi A, Kitamoto T, Murayama S, Murai H, Yamada M, Mizusawa H. Clinical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation in the prion protein gene. BMJ Open. 2014; 4;

e004968

2. Amano Y, Kimura N, Hanaoka T, Aso Y, Hirano T, Murai H, Satoh K, Matsubara E. Creutzfeldt-Jakob Disease with a prion protein gene codon 180 mutation presenting asymmetric cortical high-intensity on magnetic resonance imaging. Prion. 2015; 9; 29-33

2. 学会発表

1. Murai H, Nakamura Y, Kitamoto T, Tsuboi Y, Sanjo N, Yamada M, Mizusawa H, Kira J. Clinical and epidemiological survey of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with codon 102 mutation in Japan. The 22nd World Congress of Neurology. Santiago, Chile, 2015.11.4

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

耐熱性プロテアーゼによるプリオン蛋白質の分解と二次感染予防法の確立

研究分担者：古賀 雄一 大阪大学大学院工学研究科

研究協力者：清水 七海 大阪大学大学院工学研究科

研究要旨

プリオンの二次感染予防を目的として、熱安定性の高いプロテアーゼによる異常プリオンタンパク質の分解及び感染性の評価を行った。さらにプリオンの二次感染予防を目的とした洗浄剤の開発を行った。本酵素単体もしくは酵素を有効成分とする試作洗浄剤を用いて、プリオン感染マウスの脳ホモジネートに含まれる PrP^{Sc} を不活化処理し、その感染性低減効果の定量的評価を行った。

A. 研究目的

熱安定なプロテアーゼで分解した異常プリオンタンパク質の感染性が残る問題の原因を明確にし、二次感染防止に向けた技術の改良要素とし、実用的なプリオン不活化技術の開発を目的とした。

B. 研究方法

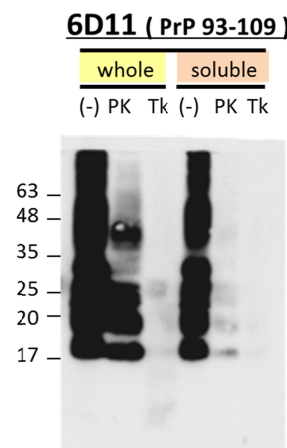
超好熱古細菌 *Thermococcus kodakarensis* KOD1 株が生産する 2 種類の subtilisin family protease (Tk-sub, Tk-SP) は極めて高い耐熱性と界面活性剤耐性を有する。これらの酵素は高温、界面活性剤存在下でプリオンタンパク質を含む生体試料と反応させることができる。本研究では、大腸菌に異種発現させた Tk-sub、Tk-SP を用いて PrP^{Sc} の分解が可能かどうかを検証した。さらに酵素を医療用洗浄剤に応用することを目的とした、酵素入り洗浄剤の開発を行った。開発においては、酵素生産法の確立、適正な洗浄剤組成の開発、洗浄剤中での酵素学的特性解析、PrP^{Sc} の分解試験、感染性評価を行った。

(倫理面への配慮)

実験動物に必要な以上の苦痛を与えないことを旨とし、発症後の速やかな安楽死を行った。研究計画および倫理面での配慮については研究実施機関の承認を得、また、当機関の規則にのっとり実施した。

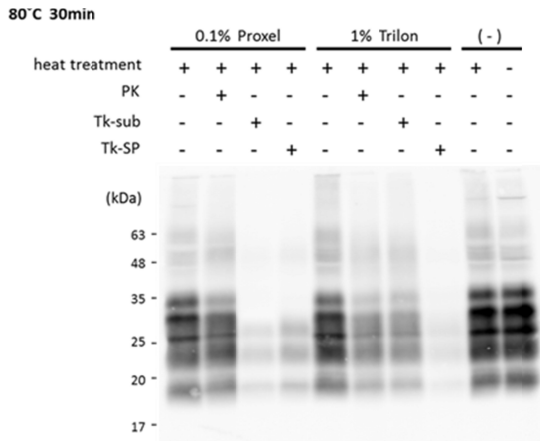
C. 研究結果

Tk-subtilisin と、RML 感染マウス脳ホモジネート中の PrP^{Sc} の分解を試みた。



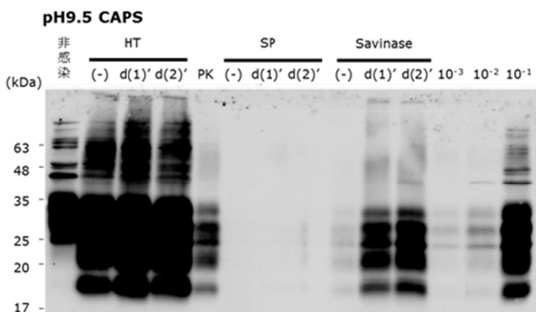
この結果、PK に比べて効率的に Tk-sub が PrP^{Sc} を分解できることが示された。Tk-SP を有効成分とする洗浄剤の試作を行

った。洗浄剤組成物として、陽イオン界面活性剤 2 種、両性界面活性剤、キレート剤の酵素との相性を検討した。各成分と酵素を混合し、RML 感染脳ホモジネートに加えて加熱し、*in vitro* での PrP^{Sc} 分解活性をウエスタンブロットによって検討した。



洗浄剤成分とプロテアーゼによるPrP^{Sc}分解

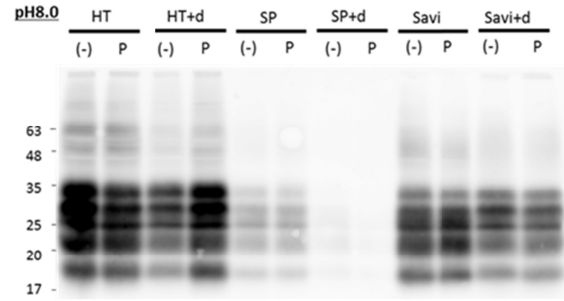
一般的なプロテアーゼ PK に比べ、超好熱菌由来プロテアーゼ (Tk-sub、Tk-SP) は PrP^{Sc} に対する分解活性が高い。しかし、キレート成分 (Trilon) 存在下では Tk-SP のみが、強い分解活性を示す事がわかった。洗浄有効成分として陽イオン界面活性剤 2 種、キレート剤はそれぞれ 5% 最終濃度になるように調整した。また洗浄剤の濁りを抑制するために両性界面活性剤も終濃度 5% まで添加した。これらの組成物に酵素を加えたところ、酵素の活性を損なうこと無く、効率的に PrP^{Sc} を分解できる洗浄剤であることを確認できた。



試作洗浄剤でのPrP^{Sc}分解能の比較

次に試作品洗浄剤で分解した PrP^{Sc} の感染

性を検証するために、マウス神経芽細胞への感染試験を行った。感染後の細胞を継代し PrP^{Sc} の蓄積量で感染性を検証した。



PrP^{Sc}蓄積量による感染性の比較

Tk-SP と界面活性剤を組み合わせることで分解した系で PrP^{Sc} の蓄積の遅れが認められた。

D. 考察

Tk-subtilisin は 80 以上の高温で高い活性を示すが、RML は熱に対して弱いため 60、もしくは 80 30 分など、感染性を失わない範囲で実験しなければ、酵素の感染性への影響を評価できないことが明らかになった。PrP の酵素分解による感染性の低減効果は、Tk-subtilisin に特異的なものではなく、PK であっても高温で大量の酵素を用いれば PrP^{Sc} が分解でき、また、感染性を低減できると思われる。Tk-subtilisin は酵素の熱安定性が高いために、PrP^{Sc} の構造が緩む高温での分解が顕著に現れたと思われる。

Tk-SP とインティンを融合することで、毒性を抑制して大腸菌大量発現系を構築することに成功した。また、熱処理によって自己触媒的に Tk-SP が活性化することが確認できた。おり生産性を低下させているという問題点も明らかになった。

医療用洗浄剤としての実用化を目指して、陽イオン界面活性剤 2 種類、キレート剤、両性界面活性剤を組み合わせた洗浄剤に酵素を加えたが、Tk-SP は洗浄剤存在下で安定に酵素活性を発揮できることが明らかとなった。また、洗浄剤と Tk-SP を組み合わせることに

より、PrP^{Sc} が効率的に進むことも確認できた。これは脳ホモジネートに含まれる脂質などの成分が界面活性剤により可溶化し、また、タンパク質の疎水面を界面活性剤が露出させたために、会合状態が解消されて PrP^{Sc} と Tk-SP の接触機会が増えたためと考えられる。

Tk-SP の分解効率の高さに比例して感染性の低減も認められた。一方で、界面活性剤が細胞毒性を示すことから、感染性の検証には今後の動物実験が必要と考えられる。

E. 結論

医療器具の洗浄においては、脳ホモジネートや体液などのように、脂質やタンパク質が大量に含まれ得る中に PrP が存在するものが分解対象となる。PrP^{Sc} を構造的に分解しやすくするためには 80 以上の高温で処理することが有利に働くが、同時にタンパク質の沈殿も生じて PrP^{Sc} を抱き込んでしまう可能性が考えられる。従って、界面活性剤など不溶性沈殿物が生じないように処理することが必要であり、このような条件で酵素を作用させなければならない。プリオン分解が可能なプロテアーゼとして Prionzyme が製品化されているが、耐熱性、界面活性剤耐性がないため使用条件が限定されており医療現場に普及していない。また、現在医療用洗浄剤に使用されている subtilisin 系プロテアーゼは今回用いた界面活性剤存在下で活性を失うことから、本酵素は界面活性剤存在下で熱をかけて洗浄する事が可能な初めての洗浄用酵素であるといえる。

本研究を通して、熱と界面活性剤とプロテアーゼの組合せが PrP^{Sc} の分解に有効であることが示された。今後のヒトプリオンタンパク質を用いた感染性の検証により、感染予防に有効であることが実証されれば、今後の二次感染予防のための新しい選択肢を提供できると考えられる。

[参考文献]

[雑誌] 著者名. 題名. 誌名. 発行年: 巻数; 頁

[書籍] 著者名. 題名. In: 編集者名・編. 書籍名, 発行地, 発行所名, 発行年; 頁-頁.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

1. 論文発表

Azumi Hirata, Akikazu Sakudo, Kazufumi Takano, Shigenori Kanaya and **Yuichi Koga**, Effects of Surfactant and a Hyperthermostable Protease on Infectivity of Scrapie-Infected Mouse Brain Homogenate. Journal of Biotechnology and Biomaterials 2015, 5, 3 1000194

2. 学会発表

清水七海, 古賀雄一, 作道章一, 原 英之, 坂口末廣, 金谷茂則

超好熱菌由来プロテアーゼによるプリオン蛋白質分解の評価

第 87 回 日本生化学会大会
京都

2014 年 10 月 16 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む.)

1. 特許取得

名称: 新規なプロテアーゼおよびその利用

発明者: 金谷茂則, チタ フーバオ, 高野孫文、古賀雄一

出願番号 PCT/JP2009/063547

登録番: 5339543 (国内)、8535928 (米国)、
ZL200980130490.4 (中国)、欧州で許可通知受領済み

2. 実用新案登録

3. その他

プリオンタンパク質のモルテングロビュール状態とプリオン病の予防

研究分担者：桑田 一夫

岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科

研究協力者：本田 諒

岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科

山口 圭一

岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科

研究要旨

プリオン蛋白質は、酸性側で、A型と名付けた特殊な構造をとる。A型では、ヘリックスとその周辺のシートがランダム化しているが、ヘリックスとヘリックスの構造は、部分的に保存されている。A型は、凝集体形成に至る直前の状態に近く、また、天然型に至る中間体の構造にも近い。ストップフロー法、連続フロー法、及びNMRによる水素・重水素交換反応を用いた詳細な速度論的解析により、プリオン蛋白質の巻き戻り過程は、U（変性状態）→I（中間状態）→A（MG状態）→N（天然状態）の順に進むことが分かった。従って、N型を安定化させ、A型生成を抑制する薬剤が、プリオン病の予防に有効であろう、と考えられる。現在、治験に向けた準備が行われている P092 塩は、この作用点に働く治療薬候補化合物である。従って、プリオン病の予防に P092 塩を用いることができる、と考えられる。

A. 研究目的

感染性のプリオン蛋白質は凝集する。凝集体の全てが感染性を有するわけではないが、他のプリオンライクなタンパク質の凝集体も、多かれ少なかれ感染性を有することが明らかになってきている。従って、プリオン蛋白質が構造変化を起こした場合、どの段階から凝集体（オリゴマー）形成に進むのか？を原子分解能で知ることは、発症予防や治療薬設計の観点から極めて重要である。

正常型プリオン蛋白質が細胞内経路で異常型に変換する場合、pHは酸性に保たれるという特徴がある。しかし、プリオン蛋白質が、酸性条件でどのような立体構造を取るか、ということは、これまで系統的に調べられて来なかった。それは、プリオン蛋白質が酸性で、

容易に凝集体形成を生じるためであった。

我々は、イオン強度を調整することにより、酸性側においても凝集体形成を生じない条件を見出したため、その立体構造変化を系統的に調べた。また、さらに詳細な速度論的解析を行うことにより、天然構造とオリゴマー構造の分岐点に位置する特殊な構造を特定することができた。また、このような特殊構造の詳細な解析から、プリオンの異常型形成を予防する手がかりを得ることができた。

B. 研究方法

分光学的な方法（蛍光スペクトル、円偏光2色性スペクトル、NMR）及びストップフローや連続フローによる速度論的解析を主に用いた。また、NMR検出による水素・重

水素交換、ゲル濾過HPLCによる凝集体のポピュレーション解析を用いた。

(倫理面への配慮)

該当なし

C. 研究結果

酸性側(pH2)では、プリオン蛋白質は、モルテン・グロビュール状態となることが分かったため、我々は、これをA型と命名した。溶液のA型の分子数と凝集体形成速度は、log-logプロットすると直線となるため、A型が直接、凝集体形成に関与すると考えられ、また同時にその反応様式も絞ることができた。

NMRによる水素・重水素交換反応から、A状態では、ヘリックスIは変性しており、ヘリックスI及びIIは、一部不安定化している状態にあることがわかった。

また、ストップフロー、連続フローを用いた速度論的解析から、プリオン蛋白質の巻き戻り過程は、U(変性状態)→I(中間状態)→A(MG状態)→N(天然状態)の順に進む。従って、A状態は、オリゴマー形成とN状態との分岐点となることが判明した。

D. 考察

天然構造とオリゴマーとの分岐点にA状態が存在することが分かった。これは、わずかな環境変化による天然構造の揺らぎが、オリゴマー形成の引き金になることを示している。この微妙なバランスを、P092塩のような低分子化合物により、変化させることにより、異常型のポピュレーションを制御できると考えられる。

E. 結論

P092塩のように、A型を直接の標的とするプリオン病の予防薬開発が、今後、可能となるだろう。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表(2014/4/1~2016/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) Honda RP, Yamaguchi KI, Kuwata K. Acid-induced Molten Globule State of a Prion Protein: Crucial Role of Strand 1-Helix 1-Strand 2 Segment. *J boill Chem.* 289(44),30355-30363,2014 Sep12
- 2) Hosokawa-Muto J, Yamaguchi KI, Kamatari YO, Kuwata K. Synthesis of double-fluorescent labeled prion protein for FRET analysis. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2015 Nov;79(11):1802-9
- 3) Oroguchi Tomotaka, Sekiguchi Yuki, Kobayashi Amane, Masaki Yu, Fukuda Asahi, Hashimoto Saki, Nakasako Masayoshi, Ichikawa Yuichi, Kurumizaka Hitoshi, Shimizu Mitsuhiro, Inui Yayoi, Matsunaga Sachihiko, Kato Takayuki, Namba Keiichi, Yamaguchi Keiichi, Kuwata Kazuo, Kameda Hiroshi, Fukui Naoya, Kawata Yasushi, Kameshima Takeshi, Takayama Yuki, Yonekura Koji, Yamamoto Masaki. Cryogenic coherent X-ray diffraction imaging biological non-crystalline particles using the KOTOBUKI-1 diffraction apparatus at SACLA. *J. Phys. B.* 2015 48(18)184003.
- 4) Honda RP, Xu M, Yamaguchi KI, Roder H, Kuwata K. A native-like intermediate serves as a branching point between the folding and aggregation pathways of the mouse prion protein. *Structure.* 2015 Sep 1;23(9):1735-42.
- 5) Ma B, Yamaguchi K, Fukuoka M, Kuwata K. Logical design of anti-prion agents using NAGARA. *Biochem*

Biophys Res Commun. 2016 Jan
22;469(4):930-5

2. 学会発表

【国際学会一般公演・ポスター発表】

- 1) 桑田一夫 : Toward the First in Human Clinical Trial of Medical Chaperone
APPS2014 2014年7月6日~7日 済州, 大韓民国
- 2) 桑田一夫、山口圭一 : Understanding the Prion Diseases and Logical Design of a Medical Chaperon / 二国間交流事業セミナー「蛋白質異常凝集の原理と制御 (Mechanism and regulation of aberrant protein aggregation) 」2014年11月19日 大阪大学蛋白質研究所, 日本
- 3) Kazuo Kuwata. Therapeutic approaches to prion disease and other neurodegenerative conditions associated with protein misfolding. Toward a first in human trial of a medical chaperone for prion diseases. Cold Spring Harbor Laboratory, America. Sep15-18,2015
- 4) Kei-ichi Yamaguchi, Ryo P. Honda, Abdelazim Elsayed Elhelaly, Kazuo Kuwata : Continuous ultrasonication induces the rapid formation of mPrP aggregates. APPS2015 9月4日~5日 石川音楽堂、石川
- 5) Ryo P. Honda, Kazuo Kuwata : 'A-state' of PrP a branching point between the folding and misfolding pathways. APPS2015 9月4日~5日 石川音楽堂、石川
- 6) Yuji O.Kamatari, Junji Hosokawa-Muto,

Kei-ichi Yamaguchi, Kazuo Kuwata : Strategy for elucidating abnormal structure of prion proteins using the double-fluorescent labeling method and FRET analysis. APPS2015 9月4日~5日 石川音楽堂、石川

【国内学会・シンポジウム一般講演・ポスター発表】

- 7) 桑田一夫、山口圭一 : CXDIによるアミロイド線維の一分子構造解析 第14回日本蛋白質科学会年会 2014年6月27日 ワークピア横浜/横浜産貿ホール
- 8) 鎌足雄司、桑田一夫 : Sup35天然変性領域のアミロイド構造多形形成機構の解明 第14回日本蛋白質科学会年会 2014年6月27日 ワークピア横浜/横浜産貿ホール
- 9) 本田諒、山口圭一、桑田一夫 : プリオン蛋白質のモンテグロピュール状態の発見とオリゴマー形成との関連 第14回日本蛋白質科学会年会 2014年6月27日 ワークピア横浜/横浜産貿ホール
- 10) 桑田一夫、山口圭一 : キネティックNMRによるタンパク質の‘かたち’の進化の観測 第53回NMR討論会 2014年11月4日 大阪大学コンベンションセンター
- 11) 小栗 弘成、遠藤 智史、宮城 菜未希、胡 大イ、荒井 裕貴、松永 俊之、五十里 彰、桑田 一夫、原 明、合田 浩明、豊岡 尚樹 : カルボニル還元酵素 (CBR1) 阻害活性を有する 8-Hydroxy-2-imino-2H-chromene-3-carboxamide 誘導体の創製 2014年11月26日~28日 神戸国際会議場
- 12) 桑田一夫 : プリオン病治験体制の整備 革新的医療研究開発で挑む神経変性疾患—プリオン病治験体制の確立に向けて—

2015年2月14日 名古屋国際会議場

- 13) 桑田一夫：PB2 を標的とする新規抗インフルエンザウイルス薬の開発 第9回中部橋渡し研究支援シンポジウム 2015年12月17日 名古屋大学、愛知
- 14) 桑田一夫：Toward the First in Human Clinical Trial of Medical Chaperone for Prion Diseases 第56回日本神経学会学術大会 2015年5月20日～23日 朱鷺メッセ、ホテル日航新潟、新潟
- 15) Toshinobu Shida, Yuji Kamatari, Yoshiki Yamagushi, Kazuo Kuwata, Motomasa Tanaka : Structural Characterization of Two Distinct Yeast Prion Protein Interaction 第15回日本蛋白質科学会年会 2015年6月24日～26日 あわぎんホール、徳島
- 16) Kei-ichi Yamaguchi, Ryo P. Honda, Kazuo Kuwata : Molten globule state and misfolding of a prion protein 第15回日本蛋白質科学会年会 2015年6月24日～26日 あわぎんホール、徳島
- 17) Kazuo Kuwata : Elucidation of the pathogenic conversion mechanism of a

prion protein, diagnosis and treatment
第15回日本蛋白質科学会年会 2015年6月24日～26日
あわぎんホール、徳島

【国内特別講演】

- 10) 桑田一夫：新しい in-silico 創薬の方法と実際、一網打尽創薬への挑戦、希少難病治療から始まる真の個別医療の未来へ TRI 講演会 2015年5月12日 先端医療振興財団臨床研究情報センター
- 11) 桑田一夫：戦略的 in silico 創薬によるプリオン病治療薬開発 革新的医療技術創出拠点プロジェクト統合戦略会議 2015年11月6日 日本医療研究開発機構（東京）

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等政策研究事業）難治性疾患政策研究事業）
プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班 分担研究報告書（総合）

**Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (P105L 変異)の臨床・病理像、
および2次感染リスク保有可能性者10年間のフォロー**

- 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)
研究協力者：古川 迪子 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科)
研究協力者：小林 篤史 東北大学大学院病態神経学
研究協力者：日熊 麻耶 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科)
研究協力者：日詰 正樹 埼玉県総合リハビリテーションセンター神経内科
研究協力者：塚本 忠 国立精神神経医療研究センター病院神経内科
研究協力者：水澤 英洋 東京医科歯科大学医学部附属病院長寿・健康人生推進センター、
国立精神神経医療研究センター病院
研究協力者：中村 好一 自治医科大学公衆衛生学
研究協力者：村山 繁雄 東京都健康長寿医療センター研究所老年病理学研究チーム・
神経病理学
研究協力者：辻 省次 東京大学医学部神経内科
研究協力者：山田 正仁 金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科)
研究協力者：北本 哲之 東北大学大学院病態神経学
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(神経内科)

**研究要旨 (Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (P105L 変異)の臨床・病理
像、および2次感染リスク保有可能性者10年間のフォロー)**

2013年10月までに我が国のサーベイランスで確認された Gerstmann-Sträussler-Scheinker 症候群(GSS)の中でプリオン蛋白遺伝子の P105L 変異を有する症例14例(男性8例、女性6例)は、全症例が家族歴を有し、プリオン蛋白遺伝子検査のコドン129多型はP105L群で全例Met/Valであり、Valのアレルにコドン105変異を有していた。発症年齢平均は48.1歳、臨床経過は緩徐進行性認知機能障害が13例(93%)、錐体外路症候9例(64%)、精神症状9例(64%)、小脳症状は5例(36%)、ミオクローヌス5例(36%)で、平均83ヶ月(25-120ヶ月)で無動性無言となっていた。脳波で発作性同期性棘波(PSD)を認める症例はなく、髄液所見を確認できた2例では14-3-3蛋白は陰性であり、QUICによる異常プリオン蛋白は2例中1例で陽性であった。P105L群の頭部MRIは、前頭葉優位の大脳萎縮が多く、拡散強調画像では2例で大脳皮質に高信号を認めていた。剖検脳の免疫染色では、A β プラークは主にA β 42で構成されており、これらの共局在プラークのいくつかはタウ病理を伴っていた。PrP^{Sc}と共局在するA β 42の沈着パターンには、通常に加齢が合併したのみでは説明できないものが存在し、PrP^{Sc}(P105L)の構造的変

化が A β 42 の親和性を増す可能性が推察された。

平成 16 年に脳外科手術における二次感染リスク保有可能性者(我が国第 1 事例)に関し、登録した 11 症例の 10 年間フォローアップで 10 年間に 4 例の症例が死亡していたが、生存例を含め、確認が可能であった症例においてプリオン病を示唆する異常所見は認めなかった。

A. 研究目的

プリオン蛋白遺伝子(PRNP)コドン 105 の Proline(P)から Leucine (L)への変異(P105L)による Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)は本邦でのみ報告されている変異であり、2013 年 10 月までのサーベイランスの結果によると 14 症例が報告されている。コドン 105 における他の変異としては、カナダで報告されている P105T と米国で報告されている P105S があり、それぞれ臨床病型やプリオン蛋白の生化学的特徴が異なることが報告されている[1]。

一方、Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (GSS)症例の脳病理では、異常プリオン蛋白(PrP^{Sc})とアミロイドベータ(A β)が同一プラーク内に共存することは過去に報告されているが[2-5]、共存プラークを構成する A β 種およびプラークの沈着パターンは明らかとなっていない。

最後に、平成 16 年に脳外科手術における二次感染リスク保有可能性者(我が国第 1 事例)に関し、登録した 11 症例の 10 年間フォローアップが終了したので、結果を報告する。

B. 研究方法

サーベイランス同意後に、東北大学大学院病態神経学で遺伝子検索にて PRNP-P105L 変異が確認され、サーベイランス委員会で遺伝性 GSS と診断された患者 14 例(男性 8 例、女性 6 例、平均年齢 48.1 歳、平均罹病期間 111.2 ヶ月)を対象とした。各症例についてサーベイランス調査票を基に臨床症状・臨床経過・検査所見の特徴をまとめた。

病理解析に関しては、48 歳時に精神症状で発症し、21 年の経過で進行性の認知症、歩行

障害を呈した GSS P105L 変異(codon 129 MV 型)の 69 歳女性の剖検脳を用い、病理学的な評価を行った。

二次感染リスク保有可能性者の調査は、来院可能な症例は来院していただき、サーベイランス委員と面接し、来院不可能な症例は電話による問い合わせを行った。各症例のカルテを確認し、外来受診時における訴えとそれに対する医療機関の対応を確認した。すでに他院にて経過観察を受けている症例に関しても、来院可能な症例は来院面談・診察を行った。

(倫理面への配慮)

本研究に関しては、事務局設置施設にて倫理申請が承認され、それぞれの疾患の患者や家族へ十分な説明を行った後にインフォームドコンセントを得て、個人情報の守秘を厳守している。

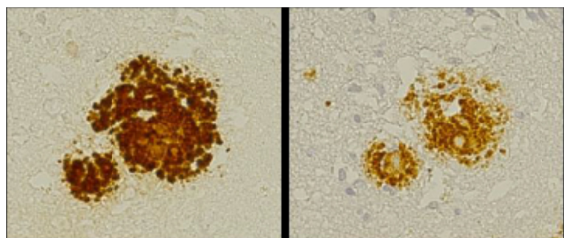
C. 研究結果

GSS(P105)症例のプリオン蛋白遺伝子検査のコドン 129 多型は P105L 群では全例 Methionine / Valine 変異であり、全例で Leucine の変異は codon129Val と同一アレルであった。初発年齢は平均 48.1 歳で、若い傾向にあった。ほぼ全例で類症、あるいは同一遺伝子変異の家族歴を認めた。初発症状は歩行障害が 4 例、認知機能障害・錐体外路症候・体の痛み・手指振戦が各々 2 例、精神症状・不眠が各々 1 例と多彩であったが、歩行障害を錐体外路徴候によるものと分類すると、錐体外路徴候は 7 例(50%)と最多であった。臨床経過では認知機能障害が 13 例(93%)で最多であり、次いで

錐体外路症候 9 例(64%)、精神症状 9 例(64%)の順であった。小脳症状は 5 例(36%)と GSS(P102L)より有意に少なかった(Fisher: $p < 0.0001$)。初発症状出現より平均 83 ヶ月(25-120 ヶ月)で無動性無言となり、死亡までの罹病期間が 20 年を超えるような症例もあり、他のプリオン病と比較して罹病期間は長かった。5 例(36%)の症例でミオクローヌスが確認されたが、ミオクローヌスを認める症例を含み、脳波上 PSD は全例でみられなかった。髄液所見を確認できた 2 例では 14-3-3 蛋白は陰性であり、QUIC による異常プリオン蛋白は 2 例中 1 例で陽性であった。また、頭部 MRI では確認された 10 例で大脳萎縮を認め、半数の 5 例では前頭葉優位の萎縮を認めた。拡散強調画像では 2 例(14%)で大脳皮質に異常高信号域を呈していた。

脳病理所見では、大脳皮質 ~ 層に空胞変性、深部白質に神経細胞脱落とグリオシス、白質にマクロファージを伴う軸索変性を認めた。

3F4 抗体を用いた免疫染色では、PrP^{Sc} は皮質全層に存在し、diffuse multicentric core plaque, granular plaque, uncentric core plaques の 3 種類のプラーク沈着パターンを呈した。海馬と後頭葉の連続切片の 3F4 抗体、4G8 抗体、AT8 抗体、A β 40 抗体、A β 42 抗体を用いた免疫染色では、PrP^{Sc} プラークと A β プラークについて、3F4 抗体単独陽性の PrP^{Sc} プラークや通常の老人斑以外に、両プラークが共局在する沈着パターンを認めた。



(患者脳の連続切片の 3F4 抗体染色(左)と A β 42 抗体染色(右)で、A β 42 と PrP^{Sc} の

沈着が重なっていることを確認した。A β 40 抗体の染色性は認めなかった。)

これら PrP^{Sc}- A β 共局在プラークと非共局在プラークの頻度は同程度であり、全プラークの中で、重なり型の頻度が最も多かった。PrP^{Sc} と共局在する A β プラークは主に A β 42 抗体陽性であり、同一プラークに淡く A β 40 抗体が陽性に見えるものも認められたがごく少数であった。これらのプラークの中にはプラーク周囲に AT8 抗体陽性のタウ蛋白の沈着を認めるものも存在した。

二次感染リスク保有可能性者の調査では、全 11 例のうち、術後 10 年間に 4 例の症例が死亡しており、死因は虚血性心疾患 1 例、誤嚥性肺炎による呼吸不全 2 例、骨折後に寝たきりとなり肺炎による呼吸不全が 1 例であった。そのうち 2 例は術後 2 年以内に痙攣発作と認知機能の変動を認めていたがプリオン病を示唆する異常所見は認めなかった。診察、および脳 MRI を受けた症例は 4 例で、いずれも認知機能障害や拡散強調画像による異常信号を認めていなかった。10 年間に認めていた訴えとして、歩行時のふらつき(1 名)、頭痛(1 名:歩行時のふらつきと同一者)、複視(1 名)、もの忘れの悪化(1 名)、目が見えにくい(1 名:白内障にて手術を受けた)があった。他覚的な所見としては脳室の拡大(1 例)であった。1 例でももの忘れの悪化が認められ、精査の結果アルツハイマー病の発症が疑われた。連絡が取れない症例が 2 例あった。

D. 考察

GSS(P105L)の臨床的特徴として痙性対麻痺や認知症が知られていた[6]。少数例の解析であるが、本研究では、サーベイランス調査票を基に、歩行障害を錐体外路によるものと分類した場合には、初発症状で錐体外路症状を呈する症例が 50%を占め、経過中に錐体外

路徴候呈する症例が 75%であることが分かった。

PrP^{Sc} と Aβ が同一プラーク内に共局在することは、GSS (P102L)、GSS(P105L)、GSS(F198S)、GSS(A117V)変異で報告されているが[2-5]、本研究により、共局在する Aβ 種は主に Aβ42 であることが明らかとなった。さらに、PrP^{Sc} に共局在する Aβ42 の沈着パターンは、通常の加齢に伴う老人斑とは異なっており、PrP^{Sc} と Aβ の共局在は単に GSS に加齢が合併してみられた現象ではないことが明らかとなった。

二次感染リスク保有可能性者の調査では、今後の課題として、他院で手術を受ける際の注意の徹底、カルテ保存期間、11 年目以降のフォローアップの必要性などがあると思われる。

E. 結論

GSS(P105L)遺伝子変異は、これまで報告されていた痙性対麻痺や緩徐進行性認知症に加えて、錐体外路徴候を呈する頻度が高い可能性があり、長い罹病期間、脳波における PSD 欠如、脳脊髄液や脳 MRI 所見の陽性頻度が低いことが示唆された。病理像では、大脳皮質全層に PrP プラークが diffuse multicentric core plaque, granular plaque, unicentric core plaques の 3 種類のパターンを呈し、Aβ42 抗体陽性のプラークと共局在する。

二次感染リスク保有可能性者の 10 年間のフォローアップでプリオン病の発症は認めなかった。

[参考文献]

1. Tunnell E, Wollman R, Mallik S, Cortes CJ, Dearmond SJ, Mastrianni JA. A novel PRNP-P105S mutation associated with atypical prion disease and a rare PrP^{Sc} conformation. *Neurology*. 2008;

71(18): 1431-8.

2. Yamazaki M, Oyanagi K, Mori O, Kitamura S, Ohyama M, Terashi A, Kitamoto T, Katayama Y. Variant Gerstmann-Sträussler syndrome with the P105L prion gene mutation: an unusual case with nigral degeneration and widespread neurofibrillary tangles. *Acta Neuropathol*. 1999; 98(5) ; 506-511.
3. Mizuno M, Kitamoto T, Iwaki T, Tateishi J. Colocalization of prion protein and beta protein in the same amyloid plaques in patients with Gerstmann-Sträussler syndrome. *Acta Neuropathol*. 1992; 83(4); 333-9.
4. Ghetti B, Tagliavini F, Masters CL, Beyreuther K, Giaccone G, Verga L, Farlow MR, Conneally PM, Dlouhy SR, Azzarelli B, et al. Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. II. Neurofibrillary tangles and plaques with PrP-amyloid coexist in an affected family. *Neurology*. 1989; 39(11); 1453-61.
5. Tranchant C, Sergeant N, Wattez A, Mohr M, Warter JM, Delacourte A. Neurofibrillary tangles in Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with the A117V prion gene mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997; 63(2); 240-6.
6. Kitamoto T, Amano N, Terao Y, Nakazato Y, Isshiki T, Mizutani T, Tateishi J. A new inherited prion disease(PrP-P105L mutation) showing spastic paraparesis. *Ann Neurol* 1993; 34: 808-813.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) Fumiko Furukawa, Satoru Ishibashi, Nobuo Sanjo, Hiroshi Yamashita, Hidehiro Mizusawa. Serial magnetic resonance imaging changes in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with valine homozygosity at codon 129 of the prion protein gene. *JAMA Neurology* 2014; 71(9): 1186-7
- 2) Kokoro Ozaki, Nobuo Sanjo, Kinya Ishikawa, Miwa Higashi, Takaaki Hattori, Naoyuki Tanuma, Rie Miyata, Masaharu Hayashi, Takanori Yokota, Atsushi Okawa, Hidehiro Mizusawa. Elevation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in the cerebrospinal fluid of three patients with superficial siderosis. *Neurology and Clinical Neuroscience* 3, 108-110, 2015
- 3) Temu Qina, Nobuo Sanjo, Masaki Hizume, Maya Higuma, Makoto Tomita, Ryuichiro Atarashi, Katsuya Satoh, Ichiro Nozaki, Tsuyoshi Hamaguchi, Yosikazu Nakamura, Atsushi Kobayashi, Tetsuyuki Kitamoto, Shigeo Murayama, Hiroyuki Murai, Masahito Yamada, Hidehiro Mizusawa. Clinical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation in the prion protein gene. *BMJ Open* 2014; 4:e004968.
- 4) Yosikazu Nakamura, Ryusuke Ae, Ichiro Takumi, Nobuo Sanjo, Tetsuyuki Kitamoto, Masahito Yamada, Hidehiro Mizusawa. Descriptive epidemiology of prion disease in Japan: 1999-2012. *Journal of Epidemiology* 2015, 25, 8-14
- 5) 三條伸夫、水澤英洋. A. プリオン病 第7章 プリオン病. シリーズ《アクチュアル脳・神経疾患の臨床》感染症を究める 2014: 278-285
- 6) 三條伸夫. プリオン病. In: 永井良三 シリーズ総監修, E. 感染症. 5章 神経内科疾患の診療. 神経内科研修ノート 2014: 372-375
- 7) Mitsuru Yoneyama, Hiroshi Mitoma, Nobuo Sanjo, Maya Higuma, Hiroo Terashi, Takanori Yokota. Ambulatory Gait Behavior in Patients with Dementia: A Comparison with Parkinson's Disease. *Transactions on Neural System and Rehabilitation Engineering* 2015, in press.
- 8) Eric Vallabh Minikel, Sonia M. Vallabh, Monkol Lek, Karol O. Estrada, Kaitlin E. Samocha, J. Fah Sathirapongsasuti, Cory Y. McLean, Joyce Y. Tung, Linda P.C. Yu, Pierluigi Gambetti, Janis Blevins, Shulin Zhang, Yvonne Cohen, Wei Chen, Masahito Yamada, Tsuyoshi Hamaguchi, Nobuo Sanjo, Hidehiro Mizusawa, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Steven J. Collins, Alison Boyd, Robert G. Will, Richard Knight, Claudia Ponto, Inga Zerr, Theo Kraus, Sabina Eigenbrod, Armin Giese, Jesus de Pedro Cuesta, Stéphane Haïk, Jean-Louis Laplanche, Jean-Philippe Brandel, Michael Boehnke, Markku Laakso, Karen Mohlke, Francis S. Collins, Anna Kähler, Kimberly Chambert, Steven McCarroll, Patrick Sullivan, Christina M. Hultman, Shaun M. Purcell, Pamela Sklar, Cornelia M. van Duijn, F. Rivadeneira Ramirez, Arfan Ikram, Sven J. van der Lee, Jeannette M. Vergeer-Drop, André G. Uitterlinden, Exome Aggregation Consortium (ExAC)*, Mark J. Daly, Daniel G. MacArthur. Quantitating penetrance in a dominant disease gene with large population control cohorts. *Science Translational Medicine*. In press.
- 9) Nobuo Sanjo, Satoko Kina, Yukiko Shishido-Hara, Yurie Nose, Satoru Ishibashi, Tetsuya Fukuda, Taketoshi Maehara, Yoshinobu Eishi, Hidehiro Mizusawa,

Takanori Yokota. A Case of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy with Balanced CD4/CD8 T-Cell Infiltration and Good Response to Mefloquine Treatment. *Internal Medicine* 2015, in press

2. 学会発表

- 1) 喜納里子, 三條伸夫, 能勢裕里江, 石橋哲, 小林大輔, 宍戸-原由起子, 長嶋和郎, 中道一生, 西條政幸, 森尾友宏, 前原健寿, 江石義信, 水澤英洋. 演題名: 治療反応性進行性多巣性白質脳症(PML)の臨床的・病理学的特徴-新たな病型 < PML with controlled inflammation > の提案. 第 55 回日本神経学会学術大会. 福岡, 5 月 23 日, 2014 年
- 2) Fumiko Furukawa, Nobuo Sanjo, Atsushi Kobayashi, Tetsuyuki Kitamoto, Atsushi Shiraishi, Kinya Ishikawa, Haruhisa Honda, Masahito Yamada, Hidehiro Mizusawa. Clinical features of Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with a P105L mutation and a valine-encoding polymorphic codon 129 in the prion protein gene. *Prion* 2014, Trieste, Italia, 2014 May 27-30
- 3) Masaki Hizume, Nobuo Sanjo, Katsuya Satoh, Tsuyoshi Hamaguchi, Masahito Yamada, Yasushi Iwasaki, Atsushi Kobayashi, Tetsuyuki Kitamoto, Hidehiro Mizusawa. Immunohistochemical and neuropathological analyses of the prion protein in genetic Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation. *Prion* 2014, Trieste, Italia, 2014 May 27-30
- 4) Nobuo Sanjo, Maya Higuma, Masaki Hizume, Fumiko Furukawa, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Masahito Yamada, Kenji Sakai, Ichiro Nozaki, Moeko Noguchi-Shinohara, Tsuyoshi Hamaguchi, Fumio Moriwaka, Masashi Aoki, Fumiaki Tanaka, Masatoyo Nishizawa, Masatoshi Takeda, Takashi Inuzuka, Koji Abe, Hiroyuki Murai, Shigeo Murayama, Masaki Takao, Katsuya Satoh, Masafumi Harada, Nobuhito Saito, Ichiro Takumi, Hidehiro Mizusawa. Human prion diseases in Japan: a prospective surveillance from 1999. *Prion* 2014, Trieste, Italia, 2014 May 27-30
- 5) Nobuo Sanjo, Maya Higuma, Masaki Hizume, Fumiko Furukawa, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Tsuyoshi Hamaguchi, Fumio Moriwaka, Masashi Aoki, Fumiaki Tanaka, Masatoyo Nishizawa, Masatoshi Takeda, Takashi Inuzuka, Koji Abe, Kota Sato, Hiroyuki Murai, Shigeo Murayama, Katsuya Satoh, Masafumi Harada, Naoto Uyama, Koji Fujita, Nobuhito Saito, Ichiro Takumi, Tadashi Tsukamoto, Masahito Yamada, Hidehiro Mizusawa. Human prion diseases in Japan: a prospective surveillance from 1999. *Asian Pacific Prion Symposium 2014*. Nagasaki, Japan, July 6-7, 2014
- 6) Fumiko Furukawa, Nobuo Sanjo, Atsushi Kobayashi, Atsushi Shiraishi, Masahito Yamada, Tetsuyuki Kitamoto, Yoshinobu Eishi, Hidehiro Mizusawa. Involvement of the dorsal root ganglion in GSS with P105L mutation. *Asian Pacific Prion Symposium 2014*. Nagasaki, Japan, July 6-7, 2014
- 7) Kazuo Kuwata, Hidehiro Mizusawa, Nobuo Sanjo, Noriyuki Nishida, Takayuki Fuse, Fumiko Ono, Hiroaki Shibata, Mayuko Fukuoka, Yoko Matsusaki. Toward the First in Human Clinical Trial of a Medical Chaperone for Prion Diseases. *Asian Pacific Prion Symposium 2014*. Nagasaki, Japan, July 6-7, 2014
- 8) Tsuyoshi Hamaguchi, Kenji Sakai, Ichiro Nozaki, Moeko Noguchi-Shinohara, Nobuo

- Sanjo, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Shigeo Murayama, Katsuya Satoh, Masafumi Harada, Hidehiro Mizusawa, Masahito Yamada. Clinical features of MM2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Asian Pacific Prion Symposium 2014. Nagasaki, Japan, July 6-7, 2014
- 9) Kenji Sakai, Tsuyoshi Hamaguchi, Moeko Noguchi-Shinohara, Ichiro Nozaki, Ichiro Takumi, Nobuo Sanjo, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Nobuhito Saito, Hidehiro Mizusawa, Masahito Yamada. Graft-related disease progression in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: a cross-sectional study. Asian Pacific Prion Symposium 2014. Nagasaki, Japan, July 6-7, 2014
- 10) Maya Higuma, Nobuo Sanjo, Yoko Ito, Fumiko Furukawa, Hiroshi Mitoma, Hidehiro Mizusawa. Relationship between gait and cognitive function in patients with Alzheimer's disease. Alzheimer's Association International Conference 2013, Copenhagen, Denmark, Jul 12-17, 2014
- 11) 古川迪子, 三條伸夫, 日熊麻耶, 小林篤史, 北本哲之, 中村好一, 村山繁雄, 辻省次, 山田正仁, 水澤英洋. プリオン蛋白遺伝子コドン 105 変異 (P105L) による Gerstmann-Sträussler-Scheinker 症候群 (GSS) の臨床像 GSS(P102L) との比較解析. 第 19 回日本神経感染症学会総会学術集会, 金沢, 2014 年 9 月 4 日.
- 12) 浜口 毅, 坂井健二, 野崎一朗, 篠原もえ子, 三條伸夫, 中村好一, 北本哲之, 村山繁雄, 佐藤克也, 原田雅史, 水澤英洋, 山田正仁. MM2 型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床的特徴について. 第 19 回日本神経感染症学会総会学術集会, 金沢, 2014 年 9 月 6 日.
- 13) 三條伸夫, テムチナ, 日詰正樹, 新竜一郎, 佐藤克也, 小林篤史, 北本哲之, 山田正仁, 水澤英洋. V180I 変異遺伝性プリオン病の臨床・病理解析. 第 33 回日本認知症学会学術集会. 横浜. 2014 年 11 月 30 日.
- 14) 古川迪子, 三條伸夫, 日詰正樹, 小林篤史, 北本哲之, 山田正仁, 水澤英洋, 横田隆徳. V180I 変異遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病の病理学的、生化学的特徴の解析. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟, 2015 年 5 月 21 日
- 15) Fumiko Furukawa, Nobuo Sanjo, Maya Higuma, Tetsuyuki Kitamoto, Masaki Hizume, Yoshikazu Nakamura Tadashi Tukamoto, Shigeo Murayama, Kagari Koshi, Takashi Matsukawa, Shoji Tsuji, Jun Goto, Masahito Yamada, Hidehiro Mizusawa, Takanori Yokota. Clinical features in Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with P105L mutation. Prion 2015, Denver, USA, May 26-29, 2015
- 16) Tsuyoshi Hamaguchi, Kenji Sakai, Moeko Noguchi-Shinohara, Ichiro Nozaki, Ichiro Takumi, Nobuo Sanjo, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Nobuhito Saito, Hidehiro Mizusawa, Masahito Yamada. A comparative study of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease between Japan and other countries. Prion 2015, Denver, USA, May 26-29, 2015
- 17) Eric Vallabh Minikel, Sonia M. Vallabh, Monkol Lek, Karol O. Estrada, Kaitlin E. Samocha, J. Fah Sathirapongsasuti, Cory Y. McLean, Joyce Y. Tung, Linda P.C. Yu, Pierluigi Gambetti, Janis Blevins, Shulin Zhang, Yvonne Cohen, Wei Chen, Masahito Yamada, Tsuyoshi Hamaguchi, Nobuo Sanjo, Hidehiro Mizusawa, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Steven J. Collins, Alison Boyd, Robert G. Will, Richard Knight,

- Claudia Ponto, Inga Zerr, Theo Kraus, Sabina Eigenbrod, Armin Giese, Jesus de Pedro Cuesta, Stéphane Haïk, Jean-Louis Laplanche, Jean-Philippe Brandel, Michael Boehnke, Markku Laakso, Karen Mohlke, Francis S. Collins, Anna Kähler, Kimberly Chambert, Steven McCarroll, Patrick Sullivan, Christina M. Hultman, Shaun M. Purcell, Pamela Sklar, Cornelia M. van Duijn, F. Rivadeneira Ramirez, Arfan Ikram, Sven J. van der Lee, Jeannette M. Vergeer-Drop, André G. Uitterlinden, Exome Aggregation Consortium (ExAC)*, Mark J. Daly, Daniel G. MacArthur. Assessing the pathogenicity of rare PRNP variants by comparing case and control allele frequency. Prion 2015, Denver, USA, May 26-29, 2015
- 18) Fumiko Furukawa, Nobuo Sanjo, Atsushi Kobayashi, Tsuyoshi Hamaguchi, Masahito Yamada, Tetsuyuki Kitamoto, Hidehiro Mizusawa, Takanori Yokota. Amyloid-β42 deposition in the brain of the Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with the P105L mutation. Asian Pacific Prion Symposium 2015. Kanazawa, Japan, September 4-5, 2015
- 19) Nobuo Sanjo, Tadashi Tsukamoto, Fumiko Furukawa, Maya Higuma, Masaki Hizume, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Masahito Yamada, Takanori Yokota, Hidehiro

Mizusawa. Human prion diseases in Japan: a prospective surveillance from 1999. XXII World Congress of Neurology. Santiago, Chile, Sep 31- Oct 5, 2015

- 20) Hiroyuki Murai, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Yoshio Tsuboi, Nobuo Sanjo, Masahito Yamada, Hidehiro Mizusawa, Jun-ichi Kira. Clinical and epidemiological survey of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with codon 102 mutation in Japan. XXII World Congress of Neurology. Santiago, Chile, Sep 31- Oct 5, 2015
- 21) Nobuo Sanjo, Tsuyoshi Hamaguchi, Tadashi Tsukamoto, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Masahito Yamada, Takanori Yokota, Hidehiro Mizusawa, Prion Disease Surveillance Committee, Japan. Surveillance of prion diseases in Japan. Asian Pacific Prion Symposium 2015 (symposium). Kanazawa, Japan, September 4, 2015

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等政策研究事業）難治性疾患政策研究事業）

プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班 分担研究報告書(総合)

**他院で M232R の診断がついた 6 年後にはじめて頭部 MRI DWI で高信号を認めた 62 歳女性症例
および、プリオン病サーベイランスにおける調査票の 2011 年以降の回収状況**

研究分担者:	塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター病院神経内科
研究協力者:	山田 正仁	金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学
	齊藤 延人	東京大学大学院医学系研究科脳神経外科学
	北本 哲之	東北大学大学院医学系研究科病態神経学
	中村 好一	自治医科大学地域医療センター公衆衛生学
	金谷 泰宏	国立保健医療科学院健康危機管理部
	村山 繁雄	東京都健康長寿医療センター老年病理学研究チーム・神経病理学
	佐藤 克也	長崎大学医歯薬学総合研究科運動障害リハビリテーション分野
	原田 雅史	徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部放射線科学
	太組 一朗	日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科
	森若 文雄	医療法人北祐会北祐会神経内科病院神経内科
	青木 正志	東北大学大学院医学系研究科神経内科学
	西澤 正豊	新潟大学脳研究所神経内科学
	田中 章景	横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学・脳卒中医学
	犬塚 貴	岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学
	望月 秀樹	大阪大学大学院医学系研究科神経内科
	阿部 康二	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学
	村井 弘之	九州大学大学院医学研究院神経内科学
	田村 智英子	F M 東京クリニック
	古賀 雄一	大阪大学大学院工学研究科極限生命工学
	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態学

研究要旨

平成 26 年度は、他院にて M232R の診断がついた時には頭部 MRI DWI に異常信号を認めなかったものが、6 年後、精査目的入院で頭部 MRI 高信号を認めた 62 歳症例を経験し、緩徐進行型のプリオン病の自然歴調査において、病院・施設が変わった後も調査を継続する事が重要である事を提示した。平成 27 年度はサーベイランス調査の継続性のみならず悉皆性を維持するために、主治医からの調査票の回収率の現状を調べ、回収率向上のための対策を考察する。

A. 研究目的

クロイツフェルトヤコブ病 (CJD) サーベイランス調査を用いた自然歴調査に関して、検討を要する点を考察する。緩徐進行型の遺伝性プリオン病の症例について考察するとともに、サーベイランス事務局における主治医からの調査票の未返送 (未回収) 症例につい

て、2015 年 11 月時点での各地区別の未回収調査票に関する統計をとり、それぞれの地区の面積・人口などから回収率との関連を調べる。

B. 研究方法

6 年前に M232R 型の遺伝性プリオン病と診

断された症例に対して画像検査などを再検査し、プリオン病の継続的調査の必要性を検討する。また、サーベイランス事務局での調査票未回収の実態を把握するために、厚生省ルート、東北大ルート、長崎大ルートからの情報に基づき、サーベイランスの調査票を事務局から発送したものの返送がない（回収されていない）例について、2015年11月の時点での統計（事務局からの調査依頼数、返送件数（回収件数）、回収率を割り出した。

(倫理面への配慮)

サーベイランス事業は国立精神・神経医療研究センターにおいて倫理審査委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

緩徐進行型 M232R 症例では、これまで認めなかった頭部 MRI の拡散強調画像での高信号を認めることができた。

一方、サーベイランス調査票については、2015年11月時点で、2011,2012,2013,2014年の未回収症例に対する依頼数は全国でそれぞれ126, 111, 118, 245件であり、そのうち回収症例数は、それぞれ37,33,23,97件、したがって、回収率は29, 30, 19, 40%であった。

2011-2014年の依頼件数（調査票未回収につき）は全国で600件、このうち返送されたのは190件、回収率は31.7%であった。まだ回収されていない調査票の数は都道府県別では、東京都が65件、大阪府が53件、兵庫県が46件、茨城県23件、京都府が22件であった。

D. 考察

緩徐進行型プリオン病では、継続した診察による臨床所見の変化、画像検査の定期的なフォローアップが必要である。プリオン病サーベイランスは診断に重きを置いているが、

今後は JACOP と協力して各種タイプのプリオン病の自然歴を調べる必要があり、一方、悉皆性を維持するためにも、調査票の完全回収に一歩でも近づけることが必要であり、そのためには未回収調査票に対しては再依頼を主治医にかけるだけでなく、地域の担当官の現地調査などが必要となるであろう。

E. 結論

プリオン病サーベイランス事業の質と量を維持するためには、調査票の回収率をさらに上げ、自然歴を調べるためには複数回の検査を定期的に行うなどが必要となる。

[参考文献]

なし

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（2014/4/1～2015/3/31 発表）

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Tadashi Tsukamoto, Nobuo Sanjo, Tsuyoshi Hamaguchi, Yoshikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Masahito Yamada, Hidehiro Mizusawa, Prion Disease Surveillance Committee Japan; CJD with M232R: Its clinicopathological features. Asian Pacific Prion Symposium 2015(APPS2015), Kanazawa, Sept. 4-5, 2015

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

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【総合】

研究成果（書籍）の刊行に関する一覧

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ	GRANTへの謝辞の有無
三條伸夫、 水澤英洋	プリオン病		アクチュアル 脳神経疾患の臨床	中山書店		2014	352-354	無
三條伸夫、鈴木則宏、永井良三 ほか	神経内科疾患の診療～感染症		神経内科研修ノート	診断と治療社		2014	736	無
太組一郎	人工硬膜	寺本 明 ほか	南山堂 医学大辞典 第20版	南山堂	東京	2015	P1217	無
太組一郎，斉藤延人，山田正仁，中村好一，森田明夫。	周術期における医療安全 器機の洗浄・滅菌	松谷雅生，田村晃，藤巻高光，森田明夫。	脳神経外科 周術期管理のすべて 第4版	2014年メジカルビュー社	東京	2015	Pp9-17.	無
金谷泰宏、王子野真代	難病	平野かよ子	ナーシング・グラフィカ 健康支援と社会保障 公衆衛生	メディカ出版	大阪	2015	183-192	無
奥野龍禎	脳炎	望月秀樹・ 北川一夫	神経内科クリニカルスタンダード	文光堂	東京	2015	344-365	無

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【総合】

研究成果（雑誌）の刊行に関する一覧

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻	ページ	出版年 H26年度	GRANTへの 謝辞の有無
Nakamura K, Sakai K, Samuraki M, et al.	Agraphia of Kanji (Chinese characters): an early symptom of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a Japanese patient: a case report.	<i>J Med Case Rep</i>	8	269	2014	有
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.	<i>Prion</i>	8	336-338	2014	有
Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Brown P, Saverioni D, Matsuura Y, Takeuchi A, Mohri S, Kitamoto T.	Transmission properties of atypical Creutzfeldt-Jakob disease: a clue to disease etiology?	<i>J Virol</i>	89	3939-3946	2015	有
Nakamura Y, Ae R, Takumi I, Sanjo N, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H.	Descriptive epidemiology of prion disease in Japan: 1999-2012.	<i>J Epidemiol</i>	25	8-14	2015	有
Kobayashi A, Teruya K, Matsuura Y, Shirai T, Nakamura Y, Yamada M, Mizusawa H, Mohri S, Kitamoto T.	The influence of <i>PRNP</i> polymorphisms on human prion disease susceptibility: an update.	<i>Acta Neuropathol</i>	130	159-170	2015	有
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.	<i>Brain Pathol</i>	In Press			
Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Mohri S, Kitamoto T.	Neuropathological and biochemical criteria to identify acquired Creutzfeldt-Jakob disease among presumed sporadic cases.	<i>Neuropathology</i>	In Press			
Yosikazu Nakamura, Ryusuke Ae, Ichiro Takumi, Nobuo Sanjo, Tetsuyuki Kitamoto, Masahito Yamada, Hidehiro Mizusawa.	Descriptive Epidemiology of Prion Disease in Japan: 1999–2012	Journal of Epidemiology	25(1)	8-14	2015	有

阿江竜介, 中村好一	わが国のプリオン病の疫学	神経内科	84	In press	2016	無
Hasegawa, H., Liu, L., Tooyama, I., <u>Murayama, S.</u> , Nishimura, M.	The FAM3 superfamily member ILEI ameliorates Alzheimer's disease-like pathology by destabilizing the penultimate amyloid-beta precursor.	Nat Commun	5	3917	2014	無
Hasegawa, M., Watanabe, S., Kondo, H., Akiyama, H., Mann, D.M., Saito, Y., and <u>Murayama, S.</u>	3R and 4R tau isoforms in paired helical filaments in Alzheimer's disease.	Acta Neuropathol	127	303-305	2014	無
Ishibashi, K., Ishiwata, K., Toyohara, J., <u>Murayama, S.</u> and Ishii, K.	Regional analysis of striatal and cortical amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease.	Eur J Neurosci	40	2701-2706	2014	無
Ito, S., Takao, M., Hatsuta, H., Kanemaru, K., Arai, T., Saito, Y., Fukayama, M. and <u>Murayama M.</u>	Alpha-synuclein immunohistochemistry of gastrointestinal and biliary surgical specimens for diagnosis of Lewy body disease.	Int J Clin Exp Pathol	7	1714-1723	2014	無
Iwata, A., K. Nagata, Hatsuta, H. Takuma, H. Bundo, M. Iwamoto, K., Tamaoka, A., <u>Murayama, S.</u> , Saido, T. and Tsuji, S.	Altered CpG methylation in sporadic Alzheimer's disease is associated with APP and MAPT dysregulation.	Hum Mol Genet	23	648-656	2014	無
Matsumoto, H., R. Sengoku, Y. Saito, Y. Kakuta, <u>Murayama, S.</u> and I. Imafuku	Sudden death in Parkinson's disease: a retrospective autopsy study.	J Neurol Sci	343	149-152	2014	無
Miyashita, A., Y. Wen, N. Kitamura, E. Matsubara, T. Kawarabayashi, M. Shoji, N. Tomita, K. Furukawa, H. Arai, T. Asada, Y. Harigaya, M. Ikeda, M. Amari, H. Hanyu, S. Higuchi, M. Nishizawa, M. Suga, Y. Kawase, H. Akatsu, M. Imagawa, T. Hamaguchi, M. Yamada, T. Morihara, M. Takeda, T. Takao, K. Nakata, K. Sasaki, K. Watanabe, K. Nakashima, K. Urakami, T. Ooya, M. Takahashi,	Lack of genetic association between TREM2 and late-onset Alzheimer's disease in a Japanese population.	J Alzheimers Dis	41	1031-1038	2014	無

T. Yuzuriha, K. Serikawa, S. Yoshimoto, R. Nakagawa, Y. Saito, H. Hatsuta, <u>Murayama, S.</u> , A. Kakita, H. Takahashi, H. Yamaguchi, K. Akazawa, I. Kanazawa, Y. Ihara, T. Ikeuchi and R. Kuwano						
Nagao, S., O. Yokota, C. Ikeda, N. Takeda, H. Ishizu, S. Kuroda, K. Sudo, S. Terada, <u>Murayama, S</u> and Y. Uchitomi	Argyrophilic grain disease as a neurodegenerative substrate in late-onset schizophrenia and delusional disorders.	Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci	264	317-331	2014	無
Oikawa, N., H. Hatsuta, <u>Murayama, S.</u> , A. Suzuki and K. Yanagisawa	Influence of APOE genotype and the presence of Alzheimer's pathology on synaptic membrane lipids of human brains.	J Neurosci Res	92	641-650	2014	無
Qina, T., N. Sanjo, M. Hizume, M. Higuma, M. Tomita, R. Atarashi, K. Satoh, I. Nozaki, T. Hamaguchi, Y. Nakamura, A. Kobayashi, T. Kitamoto, Murayama, S., H. Murai, M. Yamada and H. Mizusawa	Clinical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation in the prion protein gene.	BMJ Open	4	e004968	2014	無
Sakurai, K., A. M. Tokumaru, T. Nakatsuka, <u>Murayama, S.</u> , S. Hasebe, E. Imabayashi, K. Kanemaru, M. Takao, H. Hatsuta, K. Ishii, Y. Saito, Y. Shibamoto, N. Matsukawa, E. Chikui and H. Terada	Imaging spectrum of sporadic cerebral amyloid angiopathy: multifaceted features of a single pathological condition.	Insights Imaging	5	375-385	2014	無
Xie, C., T. Miyasaka, S. Yoshimura, H. Hatsuta, S. Yoshina, E. Kage-Nakadai, S. Mitani, <u>Murayama, S.</u> and Y. Ihara	The homologous carboxyl-terminal domains of microtubule-associated protein 2 and TAU induce neuronal dysfunction and have differential fates in the evolution of neurofibrillary tangles.	PLOS One	9	e89796	2014	無
Yamada, M., M. Tanaka, M. Takagi, S. Kobayashi, Y. Taguchi, S. Takashima, K. Tanaka, T. Touge, H.	Evaluation of SLC20A2 mutations that cause idiopathic basal ganglia calcification in Japan.	Neurology	82	705-712	2014	無

Hatsuta, <u>Murayama, S.</u> , Y. Hayashi, M. Kaneko, H. Ishiura, J. Mitsui, N. Atsuta, G. Sobue, N. Shimosawa, T. Inuzuka, S. Tsuji and I. Hozumi						
Tagawa K, Homma H, Saito A, Fujita K, Chen X, Imoto S, Oka T, Ito H, Motoki K, Yoshida C, Hatsuta H, Murayama S, Iwatsubo T, Miyano S, Okazawa H	Comprehensive phosphoproteome analysis unravels the core signaling network that initiates the earliest synapse pathology in preclinical Alzheimer's disease brain.	Hum Mol Genet	24	540-558	2015	無
Kizuka Y, Kitazume S, Fujinawa R, Saito T, Iwata N, Saido TC, Nakano M, Yamaguchi Y, Hashimoto Y, Staufenbiel M, Hatsuta H, Murayama S, Manya H, Endo T, Taniguchi N	An aberrant sugar modification of BACE1 blocks its lysosomal targeting in Alzheimer's disease.	EMBO Molecular Medicine	7	175-189	2015	無
Kuninaka N, Kawaguchi M, Ogawa M, Sato A, Arima K, Murayama S, Saito Y	Simplification of the modified Gallyas method.	Neuropathology	35	10-15	2015	無
Oikawa N, Matsubara T, Fukuda R, Yasumori H, Hatsuta H, Murayama S, Sato T, Suzuki A, Yanagisawa K	Imbalance in Fatty-Acid-chain length of gangliosides triggers Alzheimer amyloid deposition in the precuneus.	PLOS One	10		2015	無
Sabri O, Sabbagh MN, Seibyl J, Barthel H, Akatsu H, Ouchi Y, Kohei Senda K, Murayama S, Ishii K, Takao M, Beach TG, Rowe CC, Leverenz NB, Ghetti B, Ironside JW, Catafau AM, Stephens AW, Mueller A, Koglin N, Hoffmann A, ; Katrin Roth K, Cornelia Reininger C, Schulz-Schaeffer WJ, for the Florbetaben Phase 3 Study Group	¹⁸ F-florbetaben PET imaging of amyloid plaques to detect Alzheimer disease: results from a multicenter histopathological Study.	Alzheimers Dement	11	964-974	2015	
Hatsuta H, Takao M, Ishii K, Ishiwata K, Saito Y, Kanemaru K, Arai t, Suhara T, Shimada H, Shinotoh H, Tamaoka A, Murayama S	Amyloid beta Accumulation Assessed with ¹¹ C-Pittsburgh Compound B PET and Postmortem Neuropathology.	Curr Alzheimer Res	12	278-286	2015	無

Miyamoto R, Sumikura H, Takeuchi T, Sanada M, Fujita K, Kawarai T, Mure H, Morigaki R, Goto S, Murayama S, Izumi Y, Kaji R	Autopsy case of severe generalized dystonia and static ataxia with marked cerebellar atrophy.	Neurology	85	1522-4	2015	無
Kobabayashi A, Matsuura Y, Iwaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Takahashi H, Murayama S, Takao M, Kato S, Yamada M, Kohri S, Kitamoto T	Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease MM1+2C and MM1 Are Identical in Transmission Properties.	Brain Pathology (in press)			2015	有
Mitsui J, Matsukawa T, Sasaki H, Yabe I, Matsushima M, Durr A, Brice A, Takashima H, Kikuchi A, Aoki M, Ishiura H, Yasuda T, Date H, Ahsan B, Iwata A, Goto J, Ichikawa Y, Nakahara Y, Momose Y, Takahashi Y, Hara K, Kakita A, Yamada M, Takahashi H, Onodera O, Nishizawa M, Watanabe H, Ito M, Sobue G, Ishikawa K, Mizusawa H, Kanai K, Hattori T, Kuwabara S, Arai K, Koyano S, Kuroiwa Y, Hasegawa K, Yuasa T, Yasui K, Nakashima K, Ito H, Izumi Y, Kaji R, Kato T, Kusunoki S, Osaki Y, Horiuchi M, Kondo T, Murayama S, Hattori N, Yamamoto M, Murata M, Satake W, Toda T, Filla A, Klockgether T, Wullner U, Nicholson G, Gilman S, Tanner CM, Kukull WA, Stern MB, Lee VM, Trojanowski JQ, Masliah E, Low PA, Sandroni P, Ozelius LJ, Foroud T, Tsuji S	Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy.	Ann Clin. Transl Neurol	2	417-426	2015	無
Nishimura K, Murayama S, Takahashi J	Identification of neurexophilin 3 as a novel supportive factor for survival of induced pluripotent stem cell-derived	Transl Med	4	932-44	2015	無

	dopaminergic progenitors stem Cells.					
Shioya A, Saito Y, Arima K, Kakuta Y, Yuzuriha T, Tanaka N, Murayama S, Tamaoka A	Neurodegenerative changes in patients with clinical history of bipolar disorders.	Neuropathology	35	245-53	2015	無
Uchino A, Takao M, Hatsuta H, Sumikura H, Nakano Y, Nogami A, Saito Y, Arai T, Nishiyama K, Murayama S	Incidence and extent of TDP-43 accumulation in aging human brain.	Acta Neuropathol Commun	3	35	2015	無
Sakurai K, Imabayashi E, Tokumaru A. M, Hasebe S, Murayama S, Morimoto S, Kanemaru K, Takao M, Shibamoto Y, Matsukawa N	The feasibility of white matter volume reduction analysis using SPM8 plus DARTEL for the diagnosis of patients with clinically diagnosed corticobasal syndrome and Richardson's syndrome,	Neuroimage Clin	7	605-10	2015	無
Ishigami A, Masutomi H, Handa S, Nakamura M, Nakaya S, Uchida Y, Murayama S, Jang B, Jeon Y-C, Choi E-K, Kim Y-S, Kasahara Y, Maruyama N, Toda T:	Mass spectrometric identification of citrullination sites and immunohistochemical detection of citrullinated glial fibrillary acidic protein in Alzheimer's disease brains	J Neurosci Res	93	1664-74	2015	無
Sumikura H, Takao M, Hatsuta H, Ito S, Nakano Y, Uchino A, Nogami A, Saito Y, Mochizuki H, Murayama S	Distribution of phosphorylated α -synuclein in the spinal cord and dorsal root ganglia in an autopsy cohort of elderly persons.	Acta Neuropathol Commun	3	57	2015	無
Yoshimi T, Kawabata S, Taira S, Okuno A, Mikawa R, Murayama S, Tanaka K, Takikawa O	Affinity imaging mass spectrometry (AIMS): high-throughput screening for specific small molecule interactions with frozen tissue sections.	Analyst	21	7202-8	2015	無
Szaruga M, Veugelen S, Benurwar M, Lismont S, Sepulveda-Falla D, Lleo A, Ryan NS, Lashley T, Fox NC, Murayama S, Gijzen H, De Strooper B, Chavez-Gutierrez L	Qualitative changes in brain A β profiles form the basis of γ -secretase mediated neurodegeneration in familial Alzheimer disease.	J Exp Med	212	2003-13	2015	無

Kurosawa M, Matsumoto G, Sumikura H, Hatsuta H, Murayama S, Sakurai T, Shimogori T, Hattori N, Nukina N	Serine 403-phosphorylated p62/SQSTM1 immunoreactivity in inclusions of neurodegenerative diseases	Neuroscience Res (in press)					無
Araki K, Sumikura H, Matsudaira T, Sugiura A, Takao M, Murayama S, Obi T	Progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease overlap: a clinicopathological case report.	Neuropathology. (in press)					無
Takatsuki H, Satoh K, Sano K, Fuse T, Nakagaki T, Mori T, Ishibashi D, Mihara B, Takao M, Iwasaki Y, Yoshida M, Atarashi R, Nishida N.	Rapid and Quantitative Assay of Amyloid-Seeding Activity in Human Brains Affected with Prion Diseases.	PLoS One	10(6):	e0126930.	2015		有り
Schmitz M, Ebert E, Stoeck K, Karch A, Collins S, Calero M, Sklaviadis T, Laplanche JL, Golanska E, Baldeiras I, Satoh K, Sanchez-Valle R, Ladogana A, Skinningsrud A, Hammarin AL, Mitrova E, Llorens F, Kim YS, Green A, Zerr I.	Validation of 14-3-3 Protein as a Marker in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Diagnostic.	Mol Neurobiol.			2015.		なし
Homma T, Ishibashi D, Nakagaki T, Fuse T, Mori T, Satoh K, et al.	Ubiquitin-specific protease 14 modulates degradation of cellular prion protein.	Sci Rep	5	11028.	2015		有り
Hayashi Y, Iwasaki Y, Yoshikura N, Asano T, Hatano T, Tatsumi S, Satoh K, Kimura A, Kitamoto T, Yoshida M, Inuzuka T.	Decreased regional cerebral blood flow in the bilateral thalami and medulla oblongata determined by an easy Z-score (eZIS) analysis of Tc-ECD-SPECT images in a case of MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.	J Neurol Sci.	358(1-2)	447-52	2015		なし
Cramm M, Schmitz M, Karch A, Mitrova E, Kuhn F, Schroeder B, Raeber A, Varges D, Kim YS, Satoh K, Collins S, Zerr I.	Stability and Reproducibility Underscore Utility of RT-QuIC for Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob Disease.	Mol Neurobiol.			2015.		なし
Amano Y, Kimura N, Hanaoka T, Aso Y, Hirano T, Murai H, Satoh K, Matsubara E.	Creutzfeldt-Jakob disease with a prion protein gene codon 180 mutation presenting asymmetric cortical	Prion	9(1)	29-33	2015		なし

	high-intensity on magnetic resonance imaging.					
Homma T, Ishibashi D, Nakagaki T, Fuse T, Sano K, Satoh K, Atarashi R, Nishida N.	Increased expression of p62/SQSTM1 in prion diseases and its association with pathogenic prion protein	Sci Rep	4	4504	2014	なし
Sano K, Atarashi R, Ishibashi D, Nakagaki T, Satoh K, Nishida N.	Conformational properties of prion strains can be transmitted to recombinant prion protein fibrils in real-time quaking-induced conversion.	J Virol	88(20):	11791-801	2014	あり
Qina T, Sanjo N, Hizume M, Higuma M, Tomita M, Atarashi R, Satoh K, Nozaki I, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kobayashi A, Kitamoto T, Murayama S, Murai H, Yamada M, Mizusawa H.	Clinical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation in the prion protein gene...;	BMJ Open	4(5)	e004968	2014	あり
Homma T, Ishibashi D, Nakagaki T, Satoh K, Sano K, Atarashi R, Nishida N.	Persistent prion infection disturbs the function of Oct-1, resulting in the down-regulation of murine interferon regulatory factor-3.;	Sci Rep.	4	6006	2014	なし
原田雅史	プリオン病の脳画像診断	神経内科	84巻	印刷中		有
太組一朗, 三條伸夫, 高柳俊作, 斉藤延人, 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)	掲載予定	2016	無
Nakamura Y, Ae R, Takumi I, Sanjo N, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H.	Descriptive Epidemiology of Prion Disease in Japan: 1999-2012.	J Epidemiol.	5;25(1)	8-14	2015	有
児矢野繁, 岸田日帯, 田中章景	特集/プリオン病ならびに遅発性ウイルス感染症: 最近の知見 4. 遺伝性(家族性)プリオン病の臨床病型と診断	神経内科	84(3)	In press	2016	なし
岸田日帯, 児矢野繁, 田中章景	特集/プリオン病ならびに遅発性ウイルス感染症: 最近の知見 11. プリオン病の感染予防対策 -洗浄・滅菌法を中心に-	神経内科	84(3)	In press	2016	なし

Hayashi Y, Iwasaki Y, Yoshikura N, Asano T, Hatano T, Tatsumi S, Satoh K, Kimura A, Kitamoto T, Yoshida M, Inuzuka T.	Decreased regional cerebral blood flow in the bilateral thalami and medulla oblongata determined by an easy Z-score (eZIS) analysis of ^{99m} Tc-ECD-SPECT images in a case of MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.	J Neurol Sci	358	447-452	2015	有
Hishikawa N, Yamashita T, Deguchi K, Wada J, Shikata K, Makino H, Abe K.	Cognitive and affective functions in diabetic patients associated with diabetes-related factors, white matter abnormality and aging.	Eur J Neuro.	22(2)	313-21	2015	有
Sato K, Yamashita T, Kurata T, Lukic V, Fukui Y, Hishikawa N, Deguchi	Telmisartan reduces progressive oxidative stress and phosphorylated α -synuclein accumulation in stroke-resistant spontaneously hypertensive rats after transient middle cerebral artery occlusion.	J Stroke Cerebrovasc Dis.	23(6)	1554-63	2014	有
Kawahara Y, Ikeda M, Deguchi K, Hishikawa N, Kono S, Omote Y, Matsuzono K, Yamashita T, Ikeda Y, Abe K.	Cognitive and affective assessments of multiple sclerosis (MS) and neuromyelitis optica (NMO) patients utilizing computerized touch panel-type screening tests.	Intern Med.	53(20)	2281-90	2014	有
Matsuzono K, Honda H, Sato K, Morihara R, Deguchi K, Hishikawa N, Yamashita T, Kono S, Ohta Y, Iwaki T, Abe K	'PrP systemic deposition disease': clinical and pathological characteristics of novel familial prion disease with 2-bp deletion in codon 178.	Eur J Neurol.	23(1)	196-200	2016	有
Hishikawa N, Fukui Y, Sato K, Kono S, Yamashita T, Ohta Y, Deguchi K, Abe K.	Characteristic features of cognitive, affective and daily living functions of late-elderly dementia.	Geriatr Gerontol Int.	May 8	[Epub ahead of print]	2015	有
Azumi Hirata , Akikazu Sakudo , Kazufumi Takano, Shigenori Kanaya and Yuichi Koga	Effects of Surfactant and a Hyperthermostable Protease on Infectivity of Scrapie-Infected Mouse Brain Homogenate.	Journal of Biotechnology and Biomaterials	5	1000194	2015	有

Honda RP, Kei-ichi Yamaguchi, Kuwata K	Acid-induced Molten Globule State of a Prion Protein: Crucial Role of Strand 1-Helix 1-Strand 2 Segment	J Biol Chem	289(44)	30355-30363	2014	有
Hosokawa-Muto J, Yamaguchi KI, Kamatari YO, Kuwata K	Synthesis of double-fluorescent labeled prion protein for FRET analysis	Biosci Biotechnol Biochem	79(11)	1802-9	2015 Nov	無
Oroguchi Tomotaka, Sekiguchi Yuki, Kobayashi Amane, Masaki Yu, Fukuda Asahi, Hashimoto Saki, Nakasako Masayoshi, Ichikawa Yuichi, Kurumizaka Hitoshi, Shimizu Mitsuhiro, Inui Yayoi, Matsunaga Sachihiro, Kato Takayuki, Namba Keiichi, Yamaguchi Keiichi, Kuwata Kazuo, Kameda Hiroshi, Fukui Naoya, Kawata Yasushi, Kameshima Takeshi, Takayama Yuki, Yonekura Koji, Yamamoto Masaki	Cryogenic coherent X-ray diffraction imaging biological non-crystalline particles using the KOTOBUKI-1 diffraction apparatus at SACLA	J. Phys. B.	48(18)	184003	2015	無
Honda RP, Xu M, Yamaguchi KI, Rodger H, Kuwata K	A native-like intermediate serves as a branching point between the folding and aggregation pathways of the mouse prion protein	Structure	23(9)	1735-42	2015 Sep	有
Ma B, Yamaguchi K, Fukuoka M, Kuwata K	Logical design of anti-prion agents using NAGARA	Biochem Biophys Res Commun	469(4)	930-5	2016 Jan	有
桑田 一夫	研究と臨床をつなぐ プリオン病治療薬開発における基礎から前臨床まで	医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス	Vol.46 No.7	428-432	2015	無
桑田 一夫	神経変性疾患と‘かたち’の制御	Clinical Neuroscience 月刊臨床神経科学 言語の起源と脳の進化	Vol.33 8	962-963	2015	無
Yosikazu Nakamura, Ryusuke Ae, Ichiro Takumi, Nobuo Sanjo, Tetsuyuki Kitamoto, Masahito Yamada, Hidehiro Mizu	Descriptive epidemiology of prion disease in Japan: 1999-2012.	Journal of Epidemiology	25	8-14	2015	有

sawa.						
Mitsuru Yoneyama, Hiroshi Mitoma, Nobuo Sanjo, Maya Higuma, Hiroo Terashi, Takanori Yokota.	Ambulatory Gait Behavior in Patients with Dementia: A Comparison with Parkinson's Disease.	Transactions on Neural System and Rehabilitation Engineering	In press		2015	無
Eric Vallabh Minikel, Sonia M. Vallabh, Monkol Lek, Karol O. Estrada, Kaitlin E. Samocha, J. Fah Sathirapongsasuti, Cory Y. McLean, Joyce Y. Tung, Linda P.C. Yu, Pierluigi Gambetti, Janis Blevins, Shulin Zhang, Yvonne Cohen, Wei Chen, Masahito Yamada, Tsuyoshi Hamaguchi, Nobuo Sanjo, Hidehiro Mizusawa, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Steven J. Collins, Alison Boyd, Robert G. Will, Richard Knight, Claudia Ponto, Inga Zerr, Theo Kraus, Sabina Eigenbrod, Armin Giese, Jesus de Pedro Cuesta, Stéphane Haïk, Jean-Louis Laplanche, Jean-Philippe Brandel, Michael Boehnke, Markku Laakso, Karen Mohlke, Francis S. Collins, Anna Kähler, Kimberly Chambert, Steven McCarroll, Patrick Sullivan, Christina M. Hultman, Shaun M. Purcell, Pamela Sklar, Cornelia M. van Duijn, F. Rivadeneira Ramirez, Arfan Ikram, Sven J. van der Lee, Jeannette M. Vergeer-Drop, André G. Uitterlinden, Exome Aggregation Consortium (ExAC)*, Mark J. Daly, Daniel G. MacArthur.	Quantitating penetrance in a dominant disease gene with large population control cohorts.	Science Translational Medicine.	In press		2016	無

Nobuo Sanjo, Satoko Kina, Yukiko Shihido-Hara, Yurie Nose, Satoru Ishibashi, Tetsuya Fukuda, Taketoshi Maehara, Y oshinobu Eishi, Hidehiro Mizusawa, Tak anori Yokota.	A Case of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy with Balanced CD4/CD8 T-Cell Infiltration and Good Response to Mefloquine Treatment.	Internal Medicine	In press		2015	無
Fumiko Furukawa, Satoru Ishibashi, Nobuo Sanjo, Hiroshi Yamashita, Hidehiro Mizusawa.	Serial magnetic resonance imaging changes in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with valine homozygosity at codon 129 of the prion protein gene.	JAMA Neurology	71	1186-7	2014	有
Kokoro Ozaki, Nobuo Sanjo, Kinya Ishikawa, Miwa Higashi, Takaaki Hattori, Naoyuki Tanuma, Rie Miyata, Masaharu Hayashi, Takanori Yokota, Atsushi Okawa, Hidehiro Mizusawa.	Elevation of 8-hydroxy-2-deoxyguanosine in the cerebrospinal fluid of three patients with superficial siderosis.	Neurology and Clinical Neuroscience	3	108-110	2015	無
Temu Qina, Nobuo Sanjo, Masaki Hizume, Maya Higuma, Makoto Tomita, Ryuichiro Atarashi, Katsuya Satoh, Ichiro Nozaki, Tsuyoshi Hamaguchi, Yosikazu Nakamura, Atsushi Kobayashi, Tetsuyuki Kitamoto, Shigeo Murayama, Hiroyuki Murai, Masahito Yamada, Hidehiro Mizusawa	Clinical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation in the prion protein gene.	BMJ Open	4	e004968	2014	有
Kasuga K, Takeuchi R, Takahashi T, Matsubara N, Koike R, Yokoseki A, Nishizawa M.	Multifocal hits for propagation of prion protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.	Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm	2	e53	2015	有
Qina T, Sanjo N, Hizume M, Higuma M, Atarashi R, Satoh K, Nozaki I, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kobayashi A, Kitamoto T, Murayama S, <u>Murai H</u> , Yamada M, Mizusawa H	Clinical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation in the prion protein gene	BMJ Open	4	e004968	2014	有

Amano Y, Kimura N, Hanaoka T, Aso Y, Hirano T, <u>Murai H</u> , Satoh K, Matsubara E	Creutzfeldt-Jakob Disease with a prion protein gene codon 180 mutation presenting asymmetric cortical high-intensity on magnetic resonance imaging	Prion	9	29-33	2015	無
--	--	-------	---	-------	------	---