

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業))

プリオン病のサーベイランスと
感染予防に関する調査研究

平成 28 年度～29 年度 総合研究報告書

平成 30 (2018) 年 3 月

研究代表者 水澤英洋

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業))

プリオン病のサーベイランスと
感染予防に関する調査研究

平成 28 年度～29 年度 総合研究報告書

The summary report of the Research committee on
surveillance and infection control of Prion disease in 2016 and
2017, Researches on rare and intractable diseases
Health, Labour and Welfare Policy Research Grants
The Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan

平成 30 (2018) 年 3 月
March, 2018

研究代表者 水澤英洋
Chairman : Hidehiro MIZUSAWA, MD, PhD.

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

平成28年度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

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	水澤 英洋	国立精神・神経医療研究センター	理 事 長
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)	教 授
	齊藤 延人	東京大学大学院医学系研究科脳神経外科学	教 授
	北本 哲之	東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野	教 授
	中村 好一	自治医科大学地域医療センター公衆衛生学部門	教 授
	金谷 泰宏	国立保健医療科学院健康危機管理部	部 長
	黒岩 義之	財務省診療所	診 療 所 長
	原田 雅史	徳島大学大学院医歯薬学研究部放射線医学分野	教 授
	佐藤 克也	長崎大学医歯薬学総合研究科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	教 授
	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・神経病理学研究(高齢者ブレインバンク)	研 究 部 長
	太組 一朗	日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科	講 師
	佐々木秀直	北海道大学大学院医学研究科神経内科学	教 授
	青木 正志	東北大学大学院医学系研究科神経内科学	教 授
	小野寺 理	新潟大学脳研究所神経内科学分野	教 授
	三條 伸夫	東京医科歯科大学脳神経病態学分野	プロジェクト教授
	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	教 授
	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	教 授
	望月 秀樹	大阪大学大学院医学系研究科神経内科学	教 授
	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	教 授
	村井 弘之	国際医療福祉大学医学部神経内科	主任教授
	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極限・生命工学領域	准 教 授
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	教 授	
塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科学	医 長	
研究協力者	田村智英子	FMC東京クリニック	遺伝カウンセラー
事務局	塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科学 〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1 TEL 042-341-2712 FAX 042-346-3576 E-mail prion-ncnp@ncnp.go.jp	医 長
経理事務担当者	松田 敏宏	国立精神・神経医療研究センター 財務経理部・財務経理課 TEL 042-341-2712 FAX 042-341-1425 E-mail t-matsuda@ncnp.go.jp	第二契約係長

平成29年度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

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
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	理 事 長
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)	教 授
	齊藤 延人	東京大学医学部附属病院・脳神経外科	教 授
	北本 哲之	東北大学大学院医学系研究科・病態神経学	教 授
	中村 好一	自治医科大学地域医療センター公衆衛生学	教 授
	金谷 泰宏	国立保健医療科学院健康危機管理部	部 長
	黒岩 義之	財務省診療所	所 長
	原田 雅史	徳島大学大学院医歯薬学研究部・放射線科学分野	教 授
	佐藤 克也	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科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	教 授
	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・神経病理学研究(高齢者ブレインバンク)	部 長
	太組 一朗	聖マリアンナ医科大学・脳神経外科学	准 教 授
	佐々木秀直	北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野・神経内科学	特 任 教 授
	青木 正志	東北大学大学院医学系研究科・神経内科学	教 授
	小野寺 理	新潟大学脳研究所・神経内科学	教 授
	三條 伸夫	東京医科歯科大学・脳神経病態学	プロジェクト教授
	村井 弘之	国際医療福祉大学医学部神経内科学	主任教授
	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 神経内科学	医 長
	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	教 授
	道勇 学	愛知医科大学医学部内科講座・神経内科学	教 授
	望月 秀樹	大阪大学大学院医学系研究科・神経内科学	教 授
	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	教 授
松下 拓也	九州大学大学院医学研究院・神経内科学	講 師	
桑田 一夫	岐阜大学大学院・連合創薬医療情報研究科	教 授	
研究協力者	田村智英子	FMC東京クリニック	遺伝カウンセラー
事務局	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 〒187-8551東京都小平市小川東町4-1-1 TEL 042-341-2712(ダイヤルイン3131)FAX 042-346-3576 E-mail prion-ncnp@ncnp.go.jp	医 長
経理事務担当者	川邊 康成	国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 財務経理部財務経理課 第二契約 〒187-8551東京都小平市小川東町4-1-1 TEL 042-341-2712(ダイヤルイン2157)FAX 042-346-1425 E-mail y-kawabe@ncnp.go.jp	係 長

目次

I. 総括研究報告	1
水澤 英洋 (国立精神・神経医療研究センター)	
II. 分担研究報告	
1. 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 (1999-2017 年データ) .. 33	
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)	
2. プリオン病サーベイランスデータの管理・運用の研究 .. 49	
金谷 泰宏 (国立保健医療科学院健康危機管理部)	
3. サーベイランスの諸問題 (特に未回収問題と低剖検率) について .. 55	
塚本 忠 (国立精神神経医療研究センター病院神経内科)	
4. 本邦の CJD サーベイランスにおけるプリオン病の脳波診断 .. 59	
黒岩 義之 (財務省診療所)	
5. プリオン病における画像診断基準の検討 .. 63	
原田 雅史 (徳島大学医歯薬学研究部)	
6. 硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の頭部 MRI 拡散強調画像の検討とプリオン蛋白遺伝子 コドン 129 多型が MM で、脳波上周期性同期性放電を認めず、頭部 MRI 拡散強調像 にて両側視床に高信号を認める孤発性または分類不能の Creutzfeldt-Jakob 病の検討 .. 67	
山田 正仁 (金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (神経内科学))	
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 .. 79	
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学講座)	
8. サーベイランス遺伝子解析 .. 85	
北本 哲之 (東北大学大学院医学系研究科病態神経学)	
9. 病理コア報告 .. 91	
村山 繁雄 (東京都健康長寿医療センター神経内科・高齢者ブレインバンク・ 研究所神経病理)	
10. 平成 28 年度および 29 年度北海道地区のプリオン病サーベイランス状況について .. 95	
佐々木秀直 (北海道大学大学院医学研究院神経内科)	
11. 東北地方におけるプリオン病のサーベイランス状況 .. 99	
青木 正志 (東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座神経内科学分野)	
12. 新潟・群馬・長野におけるプリオン病の発生状況 .. 101	
小野寺 理 (新潟大学脳研究所神経内科学分野)	
13. V180I 変異を有するプリオン蛋白の生化学的特徴、およびアミロイド病変とタウ病変 .. 103	
三條 伸夫 (東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野 (神経内科))	
14. P102L 変異を有する GSS の臨床疫学的検討 .. 117	
村井 弘之 (国際医療福祉大学医学部 神経内科学)	
15. 最近の神奈川、静岡、山梨 3 県のサーベイランス調査結果 .. 121	
田中 章景 (横浜市立大学大学院医学研究科 神経内科・脳卒中医学)	

16. RT-QUIC 法偽陽性を呈し、脳生検にてシヌクレイノパチーと考えられた非プリオン病 症例	125
道勇 学 (愛知医科大学医学部 神経内科学)	
17. プリオン病患者宅への同行訪問及び Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病 (GSS) 症例の経験と近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況	129
望月 秀樹 (大阪大学大学院医学系研究科神経内科学)	
18. 中国四国地区におけるプリオン病サーベイランス	133
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)	
19. 九州・山口・沖縄地区のプリオン病サーベイランスの特徴	137
松下 拓也 (九州大学病院神経内科)	
20. 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	139
齊藤 延人 (東京大学医学部附属病院)	
21. CJD インシデント事例発生を未然に防ぐための検証とリスク保有可能性社への周知	141
太組 一郎 (聖マリアンナ医科大学脳神経外科)	
22. プリオン病患者・家族の心理社会的支援、および、遺伝カウンセリングのあり方に 関する検討	145
田村智英子 (FMC 東京クリニック)	
23. プリオンタンパク質天然構造の安定性を向上させるための一般的手法	149
桑田 一夫 (岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科)	
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	153

総合研究報告書

研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究

課題番号：H28-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
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・医学部附属病院
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・地域医療学センター公衆衛生学部門
金谷泰宏	国立保健医療科学院健康危機管理研究部
黒岩義之	財務省診療所
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
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
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
太組一朗	聖マリアンナ医科大学・脳神経外科
佐々木秀直	北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野神経内科
青木正志	東北大学大学院医学系研究科神経内科学
小野寺理	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
道勇 学	愛知医科大学病院・神経内科
望月秀樹	大阪大学大学院医学系研究科神経内科学
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 神経内科学
桑田一夫	岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科医療情報学
田村智英子	FMC 東京クリニック
犬塚 貴	岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学
古賀雄一	大阪大学・大学院工学研究科

A. 研究目的

本研究の主な目的は、発症頻度は極めてまれではあるが発症機序不明の致死性感染症であるプリオン病に対して、その克服を目指して、①わが国におけるプリオン病の発生状況や、新たな医原性プリオン病の出現を監視し、②早期診断に必要な診断方法の開発や患者・家族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、③異常プリオン蛋白質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、④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す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、⑤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研究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、プリオン病の臨床研究コンソーシアム JACOP に協力して各プリオン病の病型における自然歴を解明する。これは、国民の健康と安全のためプリオン病を克服するには必須の研究であり、1999 年からわが国独特のシステムとして発展・継続してきたものである。

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。二次感染の可能性のある事例につ

いてはインシデント委員会を組織して、実地調査・検討・予防対策・フォローアップを行う。

さらに全体を通じて、患者や家族の抱えている問題点を明確にし、医療・介護と心理ケアの両面からの支援も推進する。

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かつ、患者や家族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。

平成 28 年度は JACOP での自然歴調査に登録される症例数を増加させるとともに、できるだけ早く調査を行うために、自然歴調査とサーベイランス研究を一体化する検討を進めし、平成 29 年度はその一体化したシステムの運用を行い、実績を検討する。プリオン病発症時に、主治医が暫定的な診断を行い、ほぼ確実例もしくは疑い例については、すぐに患者・家族に研究・調査の説明をして、サーベイランスと自然歴調査の両者に対する同意を得て登録と同時に自然歴調査を開始するシステムを準備・開始する。

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、病理検査遺伝・心理カウンセリングなど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)

臨床研究に際しては、それぞれの疾患の患者や家族からは必ずインフォームド・コンセントを得て個人情報の安全守秘を計る。サーベイランスについては委員長の所属施設国立精神・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2018年2月までに6458人を調査し、3278人(男1428人、女1850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。

山田正仁分担研究者は、硬膜移植後CJDの頭部MRI(PSD)の検討を行った。また、プリオン蛋白遺伝子コドン129多型がMMで、脳波上周期性同期性放電(PSD)を認めず、頭部MRIDWIにて両側視床に高信

号を認める孤発性または分類不能のCJDの検討を行い、CJDMMiK型や孤発性CJDMM2+1、MM2C+Tの症例が含まれることを報告した。

齊藤延人分担研究者の報告では、平成28年は新規インシデント事案が2件あり、ともに現地調査を行った。これにより、リスク保有可能性者としては、計33人がピックアップされた。これまでに17事例がフォローアップの対象となっている。このうち平成29年度末までに7事例の10年間のフォローアップ期間が終了しており、これまでのところ、二次感染の発生はないことを報告した。

北本哲之分担研究者は、各年度で、ほぼ300例のCJD疑い例の遺伝子解析を行っている。また、ウエスタンブロット解析は、毎年20~30例の解析を行っている。VV2プリオンに関する滅菌法の開発は、接種後の観察期間中であることを報告した。

中村好一分担研究者は、1999年の現行のサーベイランスシステムの開始以来3278名のプリオン病患者が登録されたことを報告し、性・年齢分布、病態の分布、疫学像、臨床疫学像、予後などを報告した。

金谷泰宏分担研究者は、初診時に無動無言を呈さなかった455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し、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提示した。社会保険診療報酬支払基金レセプトデータにおける解析では、プリオン病を外来・入院のいずれでも診療が可能な二次医療圏は約50にとどまることが示された。また、把握し得たプリオン病63件のうち、特定機能病院から37例(57機関)、地域基幹病院から19例(219機関)、新拠点病院から7例

(36 機関) と本疾患の把握にあたっては特定機能病院及び新拠点病院からの報告が多数を占めることが明らかになった。また、現行の OCR 対応の臨床調査個人票は、計 13 ページに及ぶことから、そのデジタル化に向けて、過去の登録データを用いて登録項目の妥当性の検証を行った。

黒岩義之研究協力者、脳波における PSD の出現について調査した。非 CJD 群で PSD が観察される例としては、てんかん、アルツハイマー病、免疫介在性・代謝性脳症等でみられた。また、sCJD で、脳 MRI の DWI 異常信号が皮質だけにある場合と、基底核にもある場合で、有意に PSD の出現率が異なることを報告した。

原田雅史分担研究者は、DWI での、基底核の高信号と大脳皮質の高信号について検討を行い、基底核の高信号所見は診断特異度が高い一方、診断感度は大脳皮質の高信号を含めた方が良好であることを報告した。大脳皮質の高信号はてんかんと紛らわしい場合が多く、その際 3D ASL 法での有用性が期待された。

佐藤克也分担研究者は、平成 23 年 10 月から平成 28 年 9 月までに測定依頼のあった 1233 症例について髄液中のバイオマーカーの検討と 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 611 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 533 症例、遺伝性プリオン病は 76 症例、獲得性プリオン病は 2 症例であった。非プリオン病は 621 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 (ELISA, WB) と総タウ蛋白の感度は 78.7 %、70.7%、75.4 %であった。ヒトプリオン病の患者における RT-QUIC 法の感度は孤発性プリオン病では 70.1%で、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。

村山繁雄分担研究者は、自施設臨床例について報告した。すなわち、高齢者ブレインバンク生前同意コーディネーターを通じ剖検の意味を説明し、転院後もフォローすることで剖検を得る努力を行った。他施設剖検承諾例は、病病連携の下に剖検を引き受けた。他施設剖検例に関しては、ブレインカッティング、切出し、抗プリオン抗体免疫染色を含め診断援助を行った。搬送外部剖検例中疑いの 1 例は、サーベイランス登録なく、神経病理診断もプリオン病でなかった。認知症診断支援例から、生前診断がついていなかった 2 症例をプリオン病と診断した。QUIC 陽性で最終診断がプリオン病でなかった 2 例を米国神経病理学会に報告した。PET リガンド THK5351 がアストログリアを標識することを根拠に、V180I 遺伝性プリオン病で陽性所見を確認し、プリオン病診断への応用の可能性を指摘した。

太組一朗分担研究者は、平成 28 年度には、聞き取り調査により「マイクロターゲティングドライブをプリオン病感染防止ガイドラインに記載してある方法にて滅菌した場合、製品の機能、精度に対して著しい影響が出る可能性があるため、添付文書に記載している滅菌方法の変更は技術的観点より難しい。」との結果を得た。平成 29 年度には、調査施行日におけるインシデント可能性症例が発生した病院の現地施設責任者からは「プリオン病二次感染対策に関す

る行政からの具体的指導はない」「所在県内の大学病院においてプリオン病二次感染対策を施行している施設はない」など、少なくとも当該病院あるいは責任者レベルでの誤解に基づく発言があったことを報告し、過去に発せられた課長通知の周知について、国や県からの指導等を通じた直接的なアップデートが必要であることを提起した。

佐々木秀直分担研究者は、平成 28 年の北海道におけるプリオン病サーベイランス状況を報告した。プリオン病が疑われた 21 例のサーベイランスを実施し、孤発性 CJD はほぼ確実例が 13 例、遺伝性 CJD 1 例、分類不能 CJD 2 例と CJD 否定例 5 例であった。遺伝性 CJD は V180I 変異 1 例であった。分類不能 CJD については、髄膜腫手術歴があるが、人工硬膜使用の有無が不明なものが 1 例、臨床像はプリオン病ほぼ確実例ではあるが、遺伝子検査未施行のものが 1 例であった。平成 29 年においては、30 例のサーベイランスを実施し、孤発性 CJD はほぼ確実例および疑い例が 16 例、遺伝性 CJD 1 例と CJD 否定例 13 例であった。遺伝性 CJD は V180I 変異 1 例であった。

青木正志分担研究者は、東北ブロックでのプリオン病疑いとして調査依頼を受けた症例は、2016・2017 年度の 2 年間で 55 例であり、内訳としては、青森県 5 例、秋田県 6 例、岩手県 11 例、宮城県 14 例、山形県 10 例、福島県 9 例であった。遺伝子変異を伴う例、家族性のプリオン病の症例は M232R、E200K、V180I 変異を伴う 3 例であり、剖検数は 1 例であったことを報告した。

小野寺理分担研究者は、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発生状況を把握するとともに、主治医に個々の症例に関

し発症後の経過を含めた詳細な臨床情報を確認した。

三條伸夫分担研究者は、①サーベイランスに関しては、追加情報収集が必要な症例の家族・主治医と連絡を取り、前回サーベイランス調査後の経過の病歴、画像データ等を収集し、最終診断を明らかにした。インシデント事例の調査・指導を行った。②遺伝性プリオン病の PRNP 変異毎に剖検脳を免疫組織学的に解析し、遺伝性 CJD の V180I 変異を有する 7 例の剖検脳を用いた生化学的解析を行い、遺伝子異常によるプリオン蛋白の異常化のメカニズムに関して、明らかにし、孤発性 CJD とは異なった異常プリオン蛋白によるプリオン病であることを明らかにした。

村井弘之分担研究者は、合計 114 例の GSS-P102L のデータを解析した。九州在住者が 63.2%を占めた。九州以外に居住している 42 人のうち、出生地が九州である者が 15 人であったため、九州在住もしくは九州出身者の占める割合は 76.3%となった。九州のなかでは北部と南部に二大集積地があることが明らかとなった。MRI 拡散強調画像で高信号を呈したのは 41 人 (36.0%) であった。無動無言状態になるまでの期間は、高信号あり群で 17.9 ± 17.7 ヶ月、高信号なし群で 52.7 ± 21.6 ヶ月であった ($p < 0.0001$)。CJD-V180I、sCJD と比較すると、GSS-P02L は発症年齢が若く、家族歴が 87.7%と高頻度で認められ、全経過が 61.0 ヶ月と長かった。ミオクローヌスや認知機能障害の頻度は少なかった一方、小脳症状は 92.1%と著しく高かった。MRI 拡散強調画像における大脳皮質の高信号は低頻度であった。

塚本忠分担研究者は、平成 28 年度はサーベイランス研究と自然歴調査の一体化の準

備として、各種調査票の項目を検討し、これまで手書きであった調査票類をまとめて、エクセル®で入力できる形とした。平成 29 年度はサーベイランスと自然歴調査の一体化事業を開始し、得られたデータをクラウド上に蓄積するためのシステムの準備を開始した。また、未回収調査票の地区別の統計解析を行い、合同研究班や担当者会議で発表した。

田中章景分担研究者は、平成 29 年度は、神奈川・静岡・山梨 3 県合わせて 70 症例の調査、12 症例の再調査をおこなった。また、直近 2 年間のサーベイランス調査結果をまとめた。調査総数は 109 件で、うちプリオン病は 71 例 (65.2%) だった。一方、プリオン病が否定されたのは 38 例 (34.8%) であった。否定例が多かった疾患は、てんかん (11 例)、脳炎 (5 例)、アルツハイマー病 (3 例)、ミトコンドリア病 (2 例)、脊髄小脳変性症 (2 例)、正常圧水頭症 (2 例) であった。

犬塚貴研究分担者は平成 28 年度に進行性認知症、睡眠異常を来し、SPECT で両側視床の血流低下を認め MM2 視床型 sCJD を疑わせる所見を有しながらも、剖検の結果、前頭側頭型認知症であった 1 例を報告し、剖検の必要性を報告した。

道勇学分担研究者は、平成 29 年度の東海ブロックにおけるプリオン病のサーベイランス調査を行い、診断確実性について検討した。MM2 視床型 sCJD に類似した臨床症状、画像所見を呈した前頭側頭型認知症の 1 剖検例、RT-QUIC 法偽陽性を呈し脳生検でシヌクレイノパチーと考えられた非プリオン病症例、および発症早期の MRIDWI で異常高信号を認めなかった sCJD 症例を報告した。

望月秀樹分担研究者は、平成 28 年度 12

月末までの 143 件の調査依頼の統計を報告した。プリオン病患者は大阪府 56 例、兵庫県 37 例、京都府 25 例、滋賀県 12 例、奈良県 9 例、和歌山県 4 例とほぼ人口比と同様の分布を示した。平成 23 年平成 27 度末までに、近畿ブロックでは 189 例分の調査結果が未回収であったが、都道府県担当専門医を通じて各施設への働きかけを行った結果、平成 29 年 1 月末までの時点で 78 例から調査結果の回答が得られている。また、プリオン病患者宅へ同行訪問することにより、訪問診療医との三者面談を行い、プリオン病患者の在宅療養に直接関わった。平成 29 年度については、平成 27 年 4 月から平成 30 年 1 月までの合計 233 例についての調査依頼があり、大阪府 101 例、兵庫県 56 例、京都府 37 例、滋賀県 17 例、奈良 13 例、和歌山県 9 例であった。このうち 102 例から調査結果の回答が得られている。また、平成 23 年年より平成 28 年度末までに、近畿ブロックでは 190 例分の調査結果が未回収であったが、平成 29 年度、改めて都道府県担当専門医を通じて各施設への働きかけを行った結果、平成 30 年 1 月末までの時点で 130 例から調査結果の回答が得られている。さらに、過去に報告した病初期の GSS 患者症例の脳血流検査との比較を行い、MRS が有用である可能性を示唆した。

阿部康二分担研究者は、担当地区における平成 11 年年 4 月から平成 29 年 9 月のサーベイランスで、296 例がプリオン病 (確実、ほぼ確実、疑い) と判定され、その内、弧発性 CJD 240 例 (81.1%)、遺伝性 CJD 50 例 (16.9%)、獲得性 CJD (硬膜移植後) 6 例 (2.0%) 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。一方、遺伝性 CJD の PRNP 蛋白遺伝子の変異別頻度は、V180I 38 例 (76.0%)、M232R 9 例

(18.0%)、であり、全国統計に比べて、V180Iの頻度が非常に高いことが特徴であることを報告した。

松下拓也分担研究者は、山口・九州・沖縄ブロックにおけるプリオン病疑い症例のサーベイランスを行った。山口・九州・沖縄ブロックにおける過去5年間のサーベイランスにおいてプリオン病と判断された症例の頻度には県毎に差が見られることを報告した。

古賀研究分担者は、耐熱性プロテアーゼ Tk-subtilisin によるプリオン蛋白の分解には高熱と界面活性剤の併用法について殺菌成分（陽イオン界面活性剤）、清澄剤（陰イオン界面活性剤）を含む洗浄組成を決定したことを報告した。

桑田一夫分担研究者は、治療班との連携・協力の推進に加え、タンパク質の天然構造を安定化させる方法として、低分子化合物をリガンドとして結合させる方法を熱力学に従い、一般的に理論づけた。次に、プリオンタンパク質の異常化は凝集体形成反応を伴っているが、プリオンタンパク質のアミロイド形成反応を速度論的に調べることにより、プリオンタンパク質の天然構造がプリオンタンパク質の凝集体形成を抑制することを見出した。このことは、プリオンタンパク質の天然構造をミミックするペプチドが、抗プリオン作用を有することを示唆した。

田村智英子分担研究者は、プリオン病患者・家族の支援について、情報を収集、支援のあり方をまとめた。

D. 考察と結論

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、昨年度に続き、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、統計学的にも診断能力の向上が明らかとなった。また、平成28年は新規インシデント可能性事案が2件あり、いずれもインシデント事例であった。平成29年度は、インシデント事例は0件であった。平成28年末までに17のインシデント事例が確認されている。このうち29年度までに7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。

研究班で得られた最新情報は、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、平成28年度は、わが国で開催された PRION2016（東京）や同時開催されたアジア・大洋州・プリオン・シンポジウム APPS2016（東京）、平成29年度は、英国で開催された PRION2017（エジンバラ）や APPS2017（メルボルン）への開催の協力・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（H. 委員会・会議参照）。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、サーベイランス調査との一体化の準備を平成 28 年度をかけて行い、平成 29 年度から開始し、自然歴調査登録例数の著増という大きな成果が得られた。

E. 健康危険報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ito Y, Sanjo N, Hizume M, Kobayashi A, Ohgami T, Satoh K, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Biochemical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with valine-to-isoleucine substitution at codon 180 on the prion protein gene. *Biochem Biophys Res Commun* 496(4): 1055-1061, 2018.
- 2) Akagi A, Iwasaki Y, Mimuro M, Kitamoto T, Yamada M, Yoshida M. Pathological progression of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with a PrP V180I mutation. *Prion*, 12(1): 54-62, 2018
- 3) Harada R, Ishiki A, Kai H, Sato N, Furukawa K, Furumoto S, Tago T, Tomita N, Watanuki S, Hiraoka K, Ishikawa Y, Funaki Y, Nakamura T, Yoshikawa T, Iwata R, Tashiro M, Sasano H, Kitamoto T, Yanai K, Arai H, Kudo Y, Okamura N. Correlations of ¹⁸F-THK5351 PET with post-mortem burden of tau and

astrogliosis in Alzheimer's disease. *J Nucl Med.* 59(4): 671-674, 2018

- 4) Cali I, Cohen ML, Haik S, Parchi P, Giaccone G, Collins SJ, Kofskey D, Wang H, McLean CA, Brandel JP, Privat N, Sazdovitch V, Duyckaerts C, Kitamoto T, Belay ED, Maddox RA, Tagliavini F, Pocchiari M, Leschek E, Appleby BS, Safar JG, Schonberger LB, Gambetti P. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease with Amyloid- β pathology: an international study. *Acta Neuropathol Commun.* 6(1): 5, 2018
- 5) Munesue Y, Shimazaki T, Qi Z, Isoda N, Sawa H, Aoshima K, Kimura T, Mohri S, Kitamoto T, Kobayashi A. Development of a quick bioassay for the evaluation of transmission properties of acquired prion diseases. *Neurosci Lett.* 668: 43-47, 2018
- 6) Ae R, Hamaguchi T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Belay ED, Schonberger LB. Update: Dura Mater Graft-Associated Creutzfeldt-Jakob Disease: Japan, 1975-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 67(9): 274-278, 2018
- 7) Kuroiwa Y, Yokota S, Nakamura I, Nakajima T, Nishioka K. Human papilloma virus vaccination (HPV)-associated neuro-immunopathic syndrome (HANS): a comparative study of the symptomatic complex occurring in Japanese and Danish

- young females after HPV. *The Autonomic Nervous System*, 55(1): 21-30, 2018
- 8) Saito N, Ishihara T, Kasuga K, Nishida M, Ishiguro T, Nozaki H, Shimohata T, Onodera O, Nishizawa M. Case Report: A patient with spinocerebellar ataxia type 31 and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion*. 9: 1-3, 2018
- 9) Ohhashi Y, Yamaguchi Y, Kurahashi H, Kamatari YO, Sugiyama S, Uluca B, Piechatek T, Komi Y, Shida T, Müller H, Hanashima S, Heise H, Kuwata K, Tanaka M. Molecular basis for diversification of yeast prion strain conformation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 115(10): 2389-2394, 2018
- 10) Yamaguchi KI, Honda RP, Elhelaly AE, Kuwata K. Acceleration of nucleation of prion protein during continuous ultrasonication. *J Biochem*. 163(6): 503-513, 2018
- 11) Honda R, Kuwata K. Evidence for a central role of PrP helix 2 in the nucleation of amyloid fibrils. *FASEB J*. fj201701183RR, 2018
- 12) Endo S, Xia S, Suyama M, Morikawa Y, Oguri H, Hu D, Ao Y, Takahara S, Horino Y, Hayakawa Y, Watanabe Y, Gouda H, Hara A, Kuwata K, Toyooka N, Matsunaga T, Ikari A. Correction to Synthesis of Potent and Selective Inhibitors of Aldo-Keto Reductase 1B10 and Their Efficacy against Proliferation, Metastasis, and Cisplatin Resistance of Lung Cancer Cells. *J Med Chem*. 61(3): 1380, 2018
- 13) Tran DP, Takemura K, Kuwata K, Kitao A. Protein-Ligand Dissociation Simulated by Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics. *J Chem Theory Comput*. 14(1): 404-417, 2018
- 14) Ohyagi M, Ishibashi S, Ohkubo T, Kobayashi Z, Emoto H, Kiyosawa M, Mizusawa H, Yokota T. Subacute supranuclear palsy in anti-hu paraneoplastic encephalitis. *The Canadian Jour Neuro Scie*. 44(4): 444-446, 2017
- 15) Hattori T, Ito K, Nakazawa C, Numasawa Y, Watanabe M, Aoki S, Mizusawa H, Ishiai S, Yokota T. Structural connectivity in spatial attention network: reconstruction from left hemispatial neglect. *Brain Imaging Behav*. 12(2): 309-323, 2017
- 16) Numasawa Y, Hattori T, Ishiai S, Kobayashi Z, Kamata T, Kotera M, Ishibashi S, Sanjo N, Mizusawa H, Yokota T. Depressive disorder may be associated with raphe nuclei lesions in patients with brainstem infarction. *J Affect Disord*. 213: 191-198, 2017
- 17) Ishiguro T, Sato N, Ueyama M, Fujikake N, Sellier C, Kanegami A, Tokuda E, Zamiri B, Gall-Duncan T, Mirceta M, Furukawa Y, Yokota T, Wada K, Taylor JP, Pearson CE, Charlet-Berguerand N, Mizusawa H, Nagai Y, Ishikawa K. Regulatory Role of RNA Chaperone TDP-43 for

- RNA Misfolding and Repeat-Associated Translation in SCA31. *Neuron*. 94(1): 108-124.e7, 2017
- 18) Araki W, Hattori K, Kanemaru K, Yokoi Y, Omachi Y, Takao H, Sakata M, Yoshida S, Tsukamoto T, Murata M, Saito Y, Kunugi H, Goto Y, Nagaoka U, Nagao M, komori T, Arima K, Ishi K, Murayama S, Matsuda H, Tachimori H, Arai M.Y, Mizusawa H. Re-evaluation of soluble APP- α and APP- β in cerebrospinal fluid as potential biomarkers for early diagnosis of dementia disorders. *Biomark Res*. 5: 28, 2017
 - 19) Anraku Y, Kuwahara H, Fukusato Y, Mizoguchi A, Ishii T, Nitta K, Matsumoto Y, Toh K, Miyata K, Uchida S, Nishina K, Osada K, Itaka K, Nishiyama N, Mizusawa H, Yamasoba T, Yokota T, Kataoka K. Glycaemic control boosts glucosylated nanocarrier crossing the BBB into the brain. *Nat Commun*. 8(1): 1001, 2017
 - 20) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsied case of MM1 + MM2-cortical with thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with hyperintensities on diffusion-weighted MRI before clinical onset. *Neuropathology*. 37(1):78-85, 2017
 - 21) Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with 1-month total disease duration and early pathologic indicators. *Neuropathology*. 37(5): 420-425, 2017
 - 22) Iwasaki Y, Saito Y, Aiba I, Kobayashi A, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsied case of MV2K + C-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with widespread cerebral cortical involvement and Kuru plaques. *Neuropathology*. 37(3): 241-248, 2017
 - 23) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Akagi A, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsy case of Creutzfeldt-Jakob disease with a prion protein gene codon 180 mutation presenting with pathological laughing and an exaggerated startle reaction. *Neuropathology*. 37(6): 575-581, 2017
 - 24) Hayashi Y, Iwasaki Y, Yoshikura N, Asano T, Mimuro M, Kimura A, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Inuzuka T. An autopsy-verified case of steroid-responsive encephalopathy with convulsion and a false-positive result from the real-time quaking-induced conversion assay. *Prion*. 11(4): 284-292, 2017
 - 25) Takeuchi A, Kobayashi A, Morita M, Kitamoto T. Application of protein misfolding cyclic amplification for the rapid diagnosis of acquired Creutzfeldt-Jakob

- disease. *Medical Research Archives*, Vol. 5, 1-11, 2017
- 26) Kobayashi A, Kitamoto T, Mizusawa H. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Handb Clin Neurol*. 2017 (in press).
- 27) Hayashi Y, Yamada M, Kimura A, Asano T, Satoh K, Kitamoto T, Yoneda M, Inuzuka T. Clinical findings of a probable case of MM2-cortical-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with antibodies to anti-N-terminus of α -enolase. *Prion*. 11(6): 454-464, 2017
- 28) Kanatani Y, Tomita N, Sato Y, Eto A, Omoe H, Mizushima H. National Registry of Designated Intractable Diseases in Japan: Present Status and Future Prospects. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 57(1): 1-7, 2017
- 29) Usui C, Soma T, Hatta K, Aratani S, Fujita H, Nishioka K, Machida Y, Kuroiwa Y, Nakajima T, Nishioka K. A study of brain metabolism in fibromyalgia by positron emission tomography. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry* 75: 120-127, 2017
- 30) Omoto S, Kuroiwa Y, Fujino S, Fujino K, Kurokawa T, Baba Y. Greater N1 potential during centrifugal saccades as compared to centripetal saccades in humans: a scalp-recorded electroencephalographic study. *The Autonomic Nervous System*, 54(4): 306-315, 2017
- 31) Sano K, Atarashi R, Satoh K, Ishibashi D, Nakagaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Murayama S, Mishima K, Nishida N. Prion-Like Seeding of Misfolded α -Synuclein in the Brains of Dementia with Lewy Body Patients in RT-QUIC. *Mol Neurobiol* 55(5): 3916-3930, 2017
- 32) Satoh K, Atarashi R, Nishida N. Real-Time Quaking-Induced Conversion for Diagnosis of Prion Disease. *Methods Mol Biol*. 1658: 305-310, 2017
- 33) Ichinose K, Ohyama K, Furukawa K, Higuchi O, Mukaino A, Satoh K, Nakane S, Shimizu T, Umeda M, Fukui S, Nishino A, Nakajima H, Koga T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Yoshida M, Kuroda N, Kawakami A. Novel anti-suprabasin antibodies may contribute to the pathogenesis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol pii: S1521-6616(17)30593-4*, 2017
- 34) Yamaguchi S, Horie N, Satoh K, Ishikawa T, Mori T, Maeda H, Fukuda Y, Ishizaka S, Hiu T, Morofuji Y, Izumo T, Nishida N, Matsuo T. Age of donor of human mesenchymal stem cells affects structural and functional recovery after cell therapy following ischaemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 271678X17731964, 2017
- 35) Yaguchi H, Takeuchi A, Horiuchi K, Takahashi I, Shirai S, Akimoto S,

- Satoh K, Moriwaka F, Yabe I, Sasaki H. Reply to: The Letter to be published with the Letter, Amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia (ALS-FTD) syndrome as a phenotype of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD)? A case report. *J Neurol Sci* 375: 490-491, 2017
- 36) Dzamko N, Gysbers AM, Bandopadhyay R, Bolliger MF, Uchino A, Zhao Y, Takao M, Wauters S, van de Berg, WD, Takahashi-Fujigasaki J, Nichols RJ, Holton JL, Murayama S, Halliday GM. LRRK2 levels and phosphorylation in Parkinson's disease brain and cases with restricted Lewy bodies. *Mov Disord.* 32(3): 423-432., 2017
- 37) Hara N, Kikuchi M, Miyashita A, Hatsuta H, Saito Y, Kasuga K, Murayama S, Ikeuchi T, Kuwano R. Serum microRNA miR-501-3p as a potential biomarker related to the progression of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun.* 5 :10, 2017
- 38) Morimoto S, Hatsuta H, Komiya T, Kanemaru K, Tokumaru A. M, Murayama S. Simultaneous skin-nerve-muscle biopsy and abnormal mitochondrial inclusions in intranuclear hyaline inclusion body disease. *J Neurol Sci.* 372: 447449, 2017
- 39) Morimoto S, Takao M, Hatsuta H, Nishina Y, Komiya T, Sengoku R, Nakano Y, Uchino A, Sumikura H, Saito Y, Kanemaru K, Murayama S. Homovanillic acid and 5-hydroxyindole acetic acid as biomarkers for dementia with Lewy bodies and coincident Alzheimer's disease: An autopsy-confirmed study. *PLoS One* 12 (2) : e0171524, 2017
- 40) Sabbagh MN, Schauble B, Anand K, Richards D, Murayama S, Akatsu H, Takao M, Rowe CC, Masters CL, Barthel H, Gertz HJ, Peters O, Rasgon N, Jovalekic A, Sabri O, Schulz-Schaeffer WJ and Seibyl J. Histopathology and Florbetaben PET in Patients Incorrectly Diagnosed with Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 56(2): 441-446, 2017
- 41) Sakurai K, Tokumaru AM, Shimoji K, Murayama S, Kanemaru K, Morimoto S, Aiba I, Nakagawa M, Ozawa Y, Shimohira M, Matsukawa N, Hashizume Y, Shibamoto Y. Beyond the midbrain atrophy: wide spectrum of structural MRI finding in cases of pathologically proven progressive supranuclear palsy. *Neuroradiology.* 59(5): 431-443, 2017
- 42) Yamamoto T, Murayama S, Takao M, Isa T, Higo N. Expression of secreted phosphoprotein 1 (osteopontin) in human sensorimotor cortex and spinal cord: Changes in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Res* 1655: 168-175, 2017
- 43) Yaguchi H, Takeuchi A, Horiuchi K,

- Takahashi I, Shirai S, Akimoto S, Satoh K, Moriwaka F, Yabe I, Sasaki H. Amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia (ALS-FTD) syndrome as a phenotype of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD)? A case report. *J Neurol Sci* 372: 444-446, 2017
- 44) Higuma M, Sanjo N, Mitoma H, Yoneyama M, Yokota T. Whole-day gait monitoring in patients with Alzheimer disease: a relationship between attention and gait cycle. *Journal of Alzheimer's Disease Reports* 1(1): 1-8, 2017
- 45) Numasawa Y, Hattori T, Ishiai S, Kobayashi Z, Kamata T, Kotera M, Ishibashi S, Sanjo N, Mizusawa H, Yokota T. Depressive disorder is associated with brainstem infarction involving raphe nuclei. *Journal of Affective Disorders* 213: 191-198, 2017
- 46) Yokote H, Kamata T, Toru S, Sanjo N, Yokota T. Serum retinol levels are associated with brain volume loss in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 3(3): 2055217317729688, 2017
- 47) Niino M, Fukazawa T, Kira JI, Okuno T, Mori M, Sanjo N, Ohashi T, Fukaura H, Fujimori J, Shimizu Y, Mifune N, Miyazaki Y, Takahashi E, Kikuchi S, Langdon D, Hb Benedict R, Matsui M. Validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis in Japan. *Multiple Sclerosis Journal*, 3(4): 2055217317748972, 2017
- 48) Fernández-Borges N, Espinosa JC, Marín-Moreno A, Aguilar-Calvo P, Asante EA, Kitamoto T, Mohri S, Andréoletti O, Torres JM. Protective Effect of Val¹²⁹-PrP against Bovine Spongiform Encephalopathy but not Variant Creutzfeldt-Jakob Disease. *Emerg Infect Dis*. 23(9): 1522-1530, 2017
- 49) Hishikawa N, Fukui Y, Nakano Y, Morihara R, Takemoto M, Sato K, Yamashita T, Ohta Y, Abe K. Factors related to continuous and discontinuous attendance at memory clinics. *Eur J Neurol*. 24(5): 673-679, 2017
- 50) Yamaguchi KI, Kuwata K. Formation and properties of amyloid fibrils of prion protein. *Biophys Rev*. 10(2): 517-525, 2017
- 51) Endo S, Xia S, Suyama M, Morikawa Y, Oguri H, Hu D, Ao Y, Takahara S, Horino Y, Hayakawa Y, Watanabe Y, Gouda H, Hara A, Kuwata K, Toyooka N, Matsunaga T, Ikari A. Synthesis of Potent and Selective Inhibitors of Aldo-Keto Reductase 1B10 and Their Efficacy against Proliferation, Metastasis, and Cisplatin Resistance of Lung Cancer Cells. *J Med Chem*. 60(20): 8441-8455, 2017
- 52) Tahoun A, Masutani H, El-Sharkawy H, Gillespie T, Honda RP, Kuwata K, Inagaki M, Yabe T, Nomura I, Suzuki T. Capsular polysaccharide inhibits adhesion

- of *Bifidobacterium longum* 105-A to enterocyte-like Caco-2 cells and phagocytosis by macrophages. *Gut Pathog.* 9:27, 2017
- 53) Honda RP, Kuwata K. The native state of prion protein (PrP) directly inhibits formation of PrP-amyloid fibrils in vitro. *Sci Rep.* 7(1): 562, 2017
- 54) Endo S, Takada S, Honda RP, Müller K, Weishaupt JH, Andersen PM, Ludolph AC, Kamatari YO, Matsunaga T, Kuwata K, El-Kabbani O, Ikari A. Instability of C154Y variant of aldo-keto reductase 1C3. *Chem Biol Interact.* 276: 194-202, 2017
- 55) Kabir A, Endo S, Toyooka N, Fukuoka M, Kuwata K, Kamatari YO. Evaluation of compound selectivity of aldo-keto reductases using differential scanning fluorimetry. *J Biochem.* 161(2): 215-222, 2017
- 56) Hayashi Y, Inuzuka T. A multidisciplinary medical network approach is crucial for increasing the number of autopsies for prion disease Reply to: How can we increase the numbers of autopsies for prion disease? A model system in Japan. *J Neurol Sci* 377: 95-96, 2017
- 57) Hayashi Y, Inuzuka T. Reply to: Amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia (ALS-FTD) syndrome as a phenotype of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD)? A case report. *J Neurol Sci* 375: 489, 2017
- 58) Hayashi Y. Pathological examination is required for the case of rapid progressive dementia with only positive result of RT-QUIC assay. *Prion* 11(6): 469-470, 2017
- 59) Sanjo N, Kina S, Shishido-Hara Y, Nose Y, Ishibashi S, Fukuda T, Maehara T, Eishi Y, Mizusawa H, Yokota T. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy with Balanced CD4/CD8 T-Cell Infiltration and Good Response to Mefloquine Treatment. *Intern Med.* 55(12): 1631-5, 2016
- 60) 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* 26: 95-101, 2016
- 61) Takeuchi A, Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Morita M, Uno S, Kitamoto T. Distinctive properties of plaque-type dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in cell-protein misfolding cyclic amplification. *Lab Invest.* 96(5): 581-587, 2016
- 62) Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H, Yamada M. Significant association of cadaveric dura mater grafting

- with subpial A β deposition and meningeal amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol.* 132(2): 313-315, 2016
- 63) Nakatani E, Kanatani Y, Kaneda H, Nagai Y, Teramukai S, Nishimura T, Zhou B, Kojima S, Kono H, Fukushima M, Kitamoto T, Mizusawa H. Specific clinical signs and symptoms are predictive of clinical course in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Eur J Neurol.* 23(9): 1455-62, 2016
- 64) Cescatti M, Saverioni D, Capellari S, Tagliavini F, Kitamoto T, Ironside J, Giese A, Parchi P. Analysis of Conformational Stability of Abnormal Prion Protein Aggregates across the Spectrum of Creutzfeldt-Jakob Disease Prions. *J Virol.* 90(14): 6244-54, 2016
- 65) 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.* 56(1): 223-30, 2016
- 66) Minikel EV, Vallabh SM, Lek M, Estrada K, Samocha KE, Sathirapongsasuti JF, McLean CY, Tung JY, Yu LP, Gambetti P, Blevins J, Zhang S, Cohen Y, Chen W, Yamada M, Hamaguchi T, Sanjo N, Mizusawa H, Nakamura Y, Kitamoto T, Collins SJ, Boyd A, Will RG, Knight R, Ponto C, Zerr I, Kraus TF, Eigenbrod S, Giese A, Calero M, de Pedro-Cuesta J, Haik S, Laplanche JL, Bouaziz-Amar E, Brandel JP, Capellari S, Parchi P, Pologgi A, Ladogana A, O'Donnell-Luria AH, Karczewski KJ, Marshall JL, Boehnke M, Laakso M, Mohlke KL, Kähler A, Chambert K, McCarroll S, Sullivan PF, Hultman CM, Purcell SM, Sklar P, van der Lee SJ, Rozemuller A, Jansen C, Hofman A, Kraaij R, van Rooij JG, Ikram MA, Uitterlinden AG, van Duijn CM; Exome Aggregation Consortium (ExAC), Daly MJ, MacArthur DG. Quantifying prion disease penetrance using large population control cohorts. *Sci Transl Med.* 8(322): 322ra9, 2016
- 67) 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.* 26(1): 95-101, 2016
- 68) Hayashi Y, Iwasaki Y, Takekoshi A, Yoshikura N, Asano T, Mimuro M, Kimura A, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Inuzuka T. An autopsy-verified case of FTLT-TDP type A with upper motor neuron-predominant motor neuron disease mimicking MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.

- Prion. 10(6): 492-501, 2016
- 69) Hayashi Y, Yoshikura N, Takekoshi A, Yamada M, Asano T, Kimura A, Satoh K, Kitamoto T, Inuzuka T. Preserved regional cerebral blood flow in the occipital cortices, brainstem, and cerebellum of patients with V180I-129M genetic Creutzfeldt-Jakob disease in serial SPECT studies. *J Neurol Sci* 370: 145-151, 2016
- 70) Cramm M, Schmitz M, Karch A, Mitrova E, Kuhn F, Schroeder B, Raeber A, Vargas D, Kim YS, Satoh K, Collins S, Zerr I. Stability and Reproducibility Underscore Utility of RT-QuIC for Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob Disease. *Molecular neurobiology* 53: 1896-904, 2016
- 71) McGuire LI, Poggioli A, Poggiolini I, Suardi S, Grznarova K, Shi S, de Vil B, Sarros S, Satoh K, Cheng K, Cramm M, Fairfoul G, Schmitz M, Zerr I, Cras P, Equestre M, Tagliavini F, Atarashi R, Knox D, Collins S, Haïk S, Parchi P, Pocchiari M, Green A. Cerebrospinal fluid real-time quaking-induced conversion is a robust and reliable test for sporadic creutzfeldt-jakob disease: An international study. *Annals of neurology* 80: 160-5, 2016
- 72) Mori T, Atarashi R, Furukawa K, Takatsuki H, Satoh K, Sano K, Nakagaki T, Ishibashi D, Ichimiya K, Hamada M, Nakayama T, Nishida N. A direct assessment of human prion adhered to steel wire using real-time quaking-induced conversion. *Sci Rep.* 6: 24993, 2016
- 73) Nakano Y, Akamatsu N, Mori T, Sano K, Satoh K, Nagayasu T, Miyoshi Y, Sugio T, Sakai H, Sakae E, Ichimiya K, Hamada M, Nakayama T, Fujita Y, Yanagihara K, Nishida N. Sequential Washing with Electrolyzed Alkaline and Acidic Water Effectively Removes Pathogens from Metal Surfaces. *PloS one* 11: e0156058, 2016
- 74) Schmitz M, Cramm M, Llorens F, Müller-Cramm D, Collins S, Atarashi R, Satoh K, Orrù CD, Groveman BR, Zafar S, Schulz-Schaeffer WJ, Caughey B, Zerr I. The real-time quaking-induced conversion assay for detection of human prion disease and study of other protein misfolding diseases. *Nature protocols* 11: 2233-2242, 2016
- 75) Takatsuki H, Fuse T, Nakagaki T, Mori T, Mihara B, Takao M, Iwasaki Y, Yoshida M, Murayama S, Atarashi R, Nishida N, Satoh K. Prion-Seeding Activity Is widely Distributed in Tissues of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Patients. *EBioMedicine* 12: 150-155, 2016
- 76) Ito S, Takao M, Fukutake T, Hatsuta H, Funabe S, Ito N, Shimoe Y, Niki T, Nakano I, Fukayama M, Murayama S. Histopathologic analysis of cerebral autosomal

- recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL): a report of a new genetically confirmed case and comparison to 2 previous cases. *J Neuropath Exp Neurol.* pii: nlw078, 2016
- 77) Taniguchi-Watanabe S, Arai T, Kametani F, Nonaka T, Masuda-Suzukake M, Tarutani A, Murayama S, Saito Y, Arima K, Yoshida M, Akiyama H, Robinson A, Mann DM, Iwatsubo T, Hasegawa M. Biochemical classification of tauopathies by immunoblot, protein sequence and mass spectrometric analyses of sarkosyl-insoluble and trypsin-resistant tau. *Acta Neuropathol* 131(2): 267-80, 2016
- 78) Saito Y, Shioya A, Sano T, Sumikura H, Murata M, Murayama S. Lewy body pathology involves the olfactory cells in Parkinson's disease and related disorders. *Mov Disord* 31: 135-8, 2016
- 79) Kovacs GG, Ferrer I, Grinberg LT, Alafuzoff I, Attems J, Budka H, Cairns NJ, Crary JF, Duyckaerts C, Ghetti B, Halliday GM, Ironside JW, Love S, Mackenzie IR, Munoz DG, Murray ME, Nelson PT, Takahashi H, Trojanowski JQ, Ansorge O, Arzberger T, Baborie A, Beach TG, Bieniek KF, Bigio EH, Bodi I, Dugger BN, Feany M, Gelpi E, Gentleman SM, Giaccone G, Hatanpaa KJ, Heale R, Hof PR, Hofer M, Hortobagyi T, Jellinger K, Jicha GA, Ince P, Kofler J, Kovari E, Kril JJ, Mann DM, Matej R, McKee AC, McLean C, Milenkovic I, Montine TJ, Murayama S, Lee EB, Rahimi J, Rodriguez RD, Rozemuller A, Schneider JA, Schultz C, Seeley W, Seilhean D, Smith C, Tagliavini F, Takao M, Thal DR, Toledo JB, Tolnay M, Troncoso JC, Vinters HV, Weis S, Wharton SB, White CL, 3rd, Wisniewski T, Woulfe JM, Yamada M, Dickson DW. Aging-related tau astrogliopathy (ARTAG): harmonized evaluation strategy. *Acta Neuropathol* 131: 87-102, 2016
- 80) Kimura T, Hatsuta H, Masuda-Suzukake M, Hosokawa M, Ishiguro K, Akiyama H, Murayama S, Hasegawa M, Hisanaga S. The Abundance of Nonphosphorylated Tau in Mouse and Human Tauopathy Brains Revealed by the Use of Phos-Tag Method. *Am J Pathol* 186: 398-409, 2016
- 81) Kametani F, Obi T, Shishido T, Akatsu H, Murayama S, Saito Y, Yoshida M, Hasegawa M. Mass spectrometric analysis of accumulated TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis brains. *Scientific reports* 6: 23281, 2016
- 82) Hatsuta H, Takao M, Nakano Y, Nogami A, Uchino A, Sumikura H, Kanemaru K, Arai T, Itoh Y, Murayama S. Reduction of Small Fibers of Thoracic Ventral Roots and Neurons of Intermediolateral

- Nucleus in Parkinson Disease and Dementia with Lewy Bodies. *J Parkinsons Dis* 6: 325-34, 2016
- 83) Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H, Yamada M. Significant association of cadaveric dura mater grafting with subpial Abeta deposition and meningeal amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol.* 132(2): 313-5, 2016
- 84) 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* 36: 187-91, 2016
- 85) 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
- 86) Honda H, Matsuzono K, Fushimi S, Sato K, Suzuki SO, Abe K, Iwaki T. C-Terminal-Deleted Prion Protein Fragment Is a Major Accumulated Component of Systemic PrP Deposits in Hereditary Prion Disease With a 2-Bp (CT) Deletion in PRNP Codon 178. *J Neuropathol Exp Neurol.* pii: nlw077, 2016
- 87) 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.* 16(4): 458-65, 2016
- 88) Kabir A, Honda RP, Kamatari YO, Endo S, Fukuoka M, Kuwata K. Effects of ligand binding on the stability of aldo-keto reductases: Implications for stabilizer or destabilizer chaperones. *Protein Sci.* 25(12): 2132-2141, 2016
- 89) Mizusawa H, Kuwata K. PRION 2016 Tokyo Declaration. *Prion.* 10(4): 265-6, 2016
- 90) Mizusawa H, Kuwata K, D Simpson, Sodeno N, JP Deslys, Doh-ura K, S Solvyns, Takahara K. PRION 2016 Tokyo Declaration. *Prion* 10. Taylor&Francis, 267-268, 2016
- 91) Ali F, Yamaguchi K, Fukuoka M, Elhelaly AE, Kuwata K. Logical design of an anti-cancer agent targeting the plant homeodomain in *Pygopus2*. *Cancer Sci.* 107(9): 1321-8, 2016
- 92) Sriwilaijaroen N, Magesh S, Imamura A, Ando H, Ishida H, Sakai M, Ishitsubo E, Hori T, Moriya S, Ishikawa T, Kuwata K, Odagiri T, Tashiro M, Hiramatsu H, Tsukamoto K, Miyagi T, Tokiwa H, Kiso M, Suzuki Y. A Novel Potent and Highly Specific Inhibitor against Influenza Viral N1-N9 Neuraminidases: Insight into

- Neuraminidase-Inhibitor Interactions. *J Med Chem.* 59(10): 4563-77, 2016
- 93) 黒岩義之、平井利明、藤野公裕、黒川隆史、馬場泰尚. Parkinson 病の手指振戦 (丸薬丸め運動). *神経内科* 88(1): 77-81, 2018
- 94) 黒岩義之、平井利明、横田俊平、中村郁朗、西岡久寿樹. 自律神経科学からみた視床下部の生理学的役割と制御破綻 (視床下部症候群). *神経内科* 88(2): 142-146, 2018
- 95) 平井利明、黒岩義之. 神経内科学から見た視床下部. *神経内科* 88(2): 147-158, 2018
- 96) 黒岩義之. ISAN2017 & JSNR2017 を終えて. *自律神経* 55(1): 59-61, 2018
- 97) 水澤英洋. 特集プリオン病: その実態に迫る プリオンとプリオン病. *Pharma Medica*, 35(2)2: 67-69, 2017
- 98) 塚本 忠、水澤英洋. 特集プリオン病: その実態に迫る ヒトのプリオン病. 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病. *Pharma Medica*, 35(2)2: 15-19, 2017
- 99) 塚本 忠、水澤英洋. 8-33 プリオン病. 私の治療 2017-18 年度版、監修: 猿田享男、北村惣一郎 日本時事新報社、東京、628-630, 2017
- 100) 塚本 忠、水澤英洋. V 遅発性ウイルス感染症・プリオン病 4 Creutzfeldt-Jakob 病はどのように診断するのですか? *神経内科 Clinical Questions & Pearls* 神経感染症 監修: 鈴木則宏 編集: 亀井 聡 中外医学社、東京、263-270, 2017
- 101) 水澤英洋. わが国におけるプリオン病のサーベイランスと臨床研究コンソーシアム *JACOP*. 臨床評価, 44(4): 688-694 2017
- 102) 金谷泰宏、市川学. 超スマート社会 (Society 5.0) における医療サービス、医療白書 2017-2018 年版、日本医療企画、34-39, 2017
- 103) 濱口 毅、山田正仁. クロイツフェルト・ヤコブ病. *薬局* 68:772-776, 2017
- 104) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病. *Neuroinfection* 22:94-100, 2017
- 105) 濱口 毅、山田正仁. 獲得性プリオン病. *Pharma Medica* 35:27-32, 2017
- 106) 山田正仁. 医原性 Creutzfeldt-Jakob 病におけるプリオン及びプリオン様タンパク質の伝播. *Neuroinfection* 22:1-5, 2017
- 107) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病. 浦上克哉、北村 伸、小川敏英 (編) 図説 神経機能解剖テキスト、文光堂、東京、pp154-156, 2017
- 108) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病. 山田正仁 (編) 認知症診療実践ハンドブック、中外医学社、東京、pp324-333, 2017
- 109) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病にはどのような疾患があり、どのくらいの頻度で見られるのですか. 鈴木則宏 (監)、亀井 聡 (編) *神経内科 Clinical Questions & Pearls: 神経感染症*、中外医学社、東京、pp255-262, 2017
- 110) 濱口 毅、山田正仁. Creutzfeldt-Jakob 病は、どのように診断するのですか? 鈴木則宏 (監)、亀井 聡 (編) *神経内科 Clinical Questions & Pearls: 神経感染症*、中外医学社、東京、pp263-276, 2017
- 111) 山田正仁. プリオン病. *日本感染症学*

- 会 (編) 感染症専門医テキスト : 第 I 部 解説編 改訂第 2 版、南江堂、東京、pp1229-1236, 2017
- 112) 黒岩義之、藤野公裕、藤野菜花、黒川隆史、馬場泰尚. 抗ウイルス薬・抗菌薬による精神症状. 神経内科 86(2): 215-219, 2017
- 113) 平井利明、黒岩義之、井口保之. インフルエンザワクチン接種後のナルコレプシー. 神経内科 86(2): 225-231, 2017
- 114) 平井利明、黒岩義之. 脳脊髄液減少症における脳脊髄液の動態. 神経内科 87(3): 277-283, 2017
- 115) 黒岩義之、平井利明、横田俊平、中村郁朗、西岡久寿樹. 脳室周囲器官の臨床的意義: 脳室周囲器官制御破綻症候群(CODS)の提唱. 神経内科 87(3): 284-292, 2017
- 116) 黒岩義之、横田俊平、平井利明、中島利博、中村郁朗、西岡久寿樹. ヒト・パピローマ・ウイルスワクチン接種後の多彩な神経症候に関する病態考察: 視床下部 L1 プロテインパチー仮説. 自律神経 54(2): 96-108, 2017
- 117) 黒岩義之、尾本周、藤野菜花、藤野公裕、平井利明、山崎敏正. 視覚誘発電位 VEP. 臨床神経生理学入門 (宇川義一 編集). 中山書店、東京、pp192-210, 2017
- 118) 黒岩義之. ポートレイト、黒岩義五郎. BRAIN and NERVE 69(8): 949-956, 2017
- 119) 伊藤陽子、三條伸夫. 遺伝性プリオン病. 特集: プリオン病 その実態に迫る. Pharma Media 35(2): 21-25, 2017
- 120) 伊藤陽子、三條伸夫. 遺伝性プリオン病. 特集: プリオン病 その実態に迫る. Pharma Medica 35(2): 21-25, 2017
- 121) 三條伸夫. Creutzfeldt-Jakob 病. 特集: 認知症 1000 万人時代を目前に控えて. 内科 120(2): 263-266, 2017
- 122) 三條伸夫、宍戸-原由紀子、三浦義治. PML の基礎疾患の多様性: 医原性を含めて. 特集 I / 進行性多巣性白質脳症 (PML) 診療の進歩. 神経内科 87(4): 365-371, 2017 平田浩聖、永田哲也、三條伸夫、横田隆徳. 認知症に対する新規治療法の開発: タウを標的にした分子標的治療薬を中心に. Dementia Japan 2017, 31: 361-369, 2017
- 123) 村井弘之. 各種難病の最新治療情. 本邦におけるプリオン病のサーベイランス. 難病と在宅ケア 23: 56-59, 2017
- 124) 村井弘之、吉良潤一. 453e 章 プリオン病. ハリソン内科学 (日本語版第 5 版) 第 2 巻 福井次矢、黒川清 (監修), メディカル・サイエンス・インターナショナル, p.2699, 2017
- 125) 岸田日帯、児矢野繁、田中章景. プリオン病の感染予防にはどのようにするのですか? 神経内科 Clinical Questions & Pearls 神経感染症 271-73, 2017
- 126) 塚本 忠、水澤英洋. 日本におけるプリオン病サーベイランス~特集 プリオン病並びに遅発性ウイルス感染症一最近の知見. 神経内科, 84(3): 209-211, 2016
- 127) 太組一朗、三條伸夫、高柳俊作、斎藤延人、水澤英洋: プリオン望の感染予防対策ーインシデント例対策を中心

- に～特集 プリオン病並びに遅発性ウイルス感染症—最近の知見. 神経内科, 84(3): 280-284, 2016
- 128) 水澤英洋、川田裕美：指定難病の現状と今後の展望. The specified intractable disease-Present status and future perspective：指定難病とは？ 医学のあゆみ, 医歯薬出版株式会社, 258(12): 1104-1110, 2016
- 129) 黒岩義之、太組一朗、田中章景、山田正仁、水澤英洋. プリオン病の脳波検査～特集 プリオン病並びに遅発性ウイルス感染症—最近の知見. 神経内科, 84(3): 236-245, 2016
- 130) 濱口 毅、山田正仁. クロイツフェルト・ヤコブ病. 薬局 67: 183-187, 2016
- 131) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病. 最新医学 71: 689-698, 2016
- 132) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病診療ガイドラインおよびプリオン病感染予防ガイドライン. 化学療法の領域 32: 771-783, 2016
- 133) 濱口 毅、山田正仁. 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の自律神経障害. 神経内科 84: 48-52, 2016
- 134) 濱口 毅、山田正仁. 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床病型と診断. 神経内科 84: 219-223, 2016
- 135) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病の新規診断法と新規治療法. 鈴木則宏、祖父江元、荒木信夫、宇川義一、川原信隆 (編) Annual Review 2016 神経、中外医学社、東京、pp113-121, 2016
- 136) 山田正仁. クロイツフェルト・ヤコブ病. 樋口輝彦、市川宏伸、神庭重信、朝田 隆、中込和幸 (編) 今日の精神疾患治療指針 第2版、医学書院、東京、pp381-382, 2016
- 137) 山田正仁. 遅発性ウイルス感染症とプリオン病. 田村 晃、松谷雅生、清水輝夫、辻 貞俊、塩川芳昭、成田善孝 (編) EBM に基づく脳神経疾患の基本治療指針、第4版、メジカルビュー社、東京、pp461-462, 2016
- 138) 太組一朗、三條伸夫、高柳俊作、齋藤延人、水澤英洋. プリオン病の感染予防対策インシデント事例対策を中心に. 神経内科 84(3): 280-284, 2016
- 139) 中村好一. 難病対策における疫学研究の現状と課題. 公衆衛生 80(6): 431-436, 2016
- 140) 古川迪子、三條伸夫. 孤発性アルツハイマー病の遺伝要因. 特集「アルツハイマー病と新オレンジ・プラン」. Clinical Neuroscience 34(9): 980-981, 2016
- 141) 太組一朗、三條伸夫、高柳俊作、齋藤延人、水澤英洋. プリオン病の感染予防対策—インシデント事例対策を中心に—. 神経内科 84(3): 280-284, 2016
- 142) 古川迪子、永田哲也、三條伸夫、横田隆徳. 革新的新規核酸医薬による神経疾患の治療. Dementia Japan 30: 9-19, 2016
- 143) Yoneyama M, Mitoma H, Sanjo N, Higuma M, Terashi H, Yokota T. Ambulatory Gait Behavior in Patients with Dementia: A Comparison with Parkinson's Disease. Transactions on Neural System and Rehabilitation Engineering 24(8): 817-826, 2016
- 144) 宍戸-原由紀子、内原俊記、三條伸夫. 炎症反応を伴った進行性多巣性白質脳症 ～免疫不全の原因の多様性と

病理所見～. BRAIN and NERVE
68 (4): 479-88, 2016

2. 学会発表

- 1) Ae R, Nakamura Y, Takuma I, Sanjyo N, Kitamoto T, Yamada M, Hamaguchi T, Tsukamoto T, Mizusawa H. Descriptive epidemiology of human prion diseases in Japan: a prospective 16-year surveillance study. Prion 2017 International Research Congress, Edinburgh, May 23-26, 2017
- 2) Furukawa F, Kitamoto T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yokota T, Sanjyo N. Clinicopathological features of Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome with P105L mutation. Prion 2017 International Research Congress, Edinburgh, May 23-26, 2017
- 3) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjyo N, Murai H, Iwasaki Y, Hamano T, Honma M, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Type-dependant diverse extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura mater graft-associated Creutzfeldt-jakob disease. Prion 2017 International Research Congress, Edinburgh, May 23-26, 2017 (oral/poster)
- 4) Hamaguchi T, Sakai K, Konbayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjyo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Clinical and pathological Characterization of “sporadic Creutzfeldt-Jakob disease” with histories of neurosurgery to identify iatrogenic cases. Prion 2017 International Research Congress, Edinburgh, May 23-26, 2017
- 5) Tsukamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H, and Prion Disease Surveillance Committee. Analysis of cases in which prion disease was denied by the Prion disease Surveillance Committee in Japan in 2016. APSPR(Asian Pacific Society of Prion Research) 2017, Melbourne, Oct.20-21, 2017
- 6) Furukawa F, Ae R, Nakamura Y, Hamaguchi T, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yokota T, Sanjo N. Analysis of clinical features of patients with lower limb muscle weakness in GSS with P102L mutation. APSPR(Asian Pacific Society of Prion Research) 2017, Melbourne, Oct.20-21, 2017
- 7) Mizusawa H. Defining the future of neurology-Japan, Asia and oceania. WFN medals presentation and presidential symposium. 23th World Congress of Neurology, Kyoto, Sep.18, 2017
- 8) Mizusawa H. Prion Disease: An Overview. Main topic: M05A: Prion like mechanisms and neurological disease and novel targets treatment-prion like diseases: The clinic-pathological spectrum. 23th World Congress of Neurology, Kyoto,

Sep.19, 2017

- 9) Mizusawa H. Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob disease. 2018 International Congress on Space and Dementia. The 20th Zeelandia Symposium on Behavioral Neuroscience: 20th Anniversary, Taipei, Mar.17, 2018
- 10) Mizusawa H. The Japanese experience of research of Creutzfeldt-Jakob disease-an update. 2018 International Congress on Space and Dementia. The 20th Zeelandia Symposium on Behavioral Neuroscience: 20th Anniversary, Taipei, Mar.17, 2018
- 11) Mizusawa H. Approach to cerebellar examination (with emphasis on bedside clinical examination), and quantitative assessment, 15th Asian and Oceanian Congress of Neurology, Kuala Lumpur, Aug. 23, 2016
- 12) Yamada M, Hamaguchi T, Sakai K, Nozaki I, Shinohara M, Sanjo N, Tsukamoto T, Ae R, Nakamura Y, Kitamoto T, Mizusawa H, CJD Surveillance Committee, Japan. Epidemiological and clinical features of human prion diseases in Japan: Prospective 17-year surveillance. PRION2016, Tokyo, May 10-13, 2016
- 13) Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Brown P, Saverioni D, Matsuura Y, Takeuchi A, Mohri S, Kitamoto T. Iatrogenic transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. PRION2016, Tokyo, May 10-13, 2016
- 14) Hamaguchi T, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H, Yamada M. Cerebral β -amyloidosis in patients with dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. PRION2016, Tokyo, May 10-13, 2016
- 15) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Diffusional-weighted images in patients with dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. PRION2016, Tokyo, May 10-13, 2016
- 16) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Differential association of amyloid- β with PrP^{Sc} pathology in each genetic prion disease. PRION2016, Tokyo, May 10-13, 2016
- 17) Ae R, Nakamura Y, Takumi I, Sanjo N, Kitamoto T, Yamada M, Hamaguchi T, Tsukamoto T, Mizusawa H. Epidemiologic features of human prion disease in Japan: A prospective 15-year surveillance study. PRION2016, Tokyo, May 10-13, 2016
- 18) Kuroiwa Y, Takumi I, Murai H, Kasuga K, Nakamura Y, Fujino K, Tanaka M, Kurosawa T, Baba Y, Sato K, Harada M, Kitamoto T, Tsukamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Diagnostic significance of Periodic synclonous discharges in Japanese

- surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease. PRION2016, Tokyo, May 10-13, 2016
- 19) Ishimura Y, Tsukamoto T, Kuwata K, Yamada M, Doh-ura K, Tsuboi Y, Sato K, Nakamura Y, Sanjo N, Tamura C, Mizusawa H. The Japanese Consortium of Prion Disease (JACOP) for patient's registration and clinical studies of Prion diseases in Japan. PRION2016, Tokyo, May 10-13, 2016
 - 20) Tsukamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Kitamoto T, Satoh K, Hamaguchi T, Yamada M, Mizusawa H. Human Prion diseases surveillance and registration system in Japan. PRION2016, Tokyo, May 10-13, 2016
 - 21) Murai H, Nakamura Y, Kitamoto T, Tsuboi Y, Sanjo N, Yamada M, Mizusawa H, Kira J. Epidemiological survey of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with codon 102 mutation in Japan. PRION2016, Tokyo, May 10-13, 2016
 - 22) Takumi I, Saito N, Sanjo N, Takayanagi S, Tamura C, Tsukamoto T, Kuroiwa Y, Ae R, Nakamura Y, Kitamoto T, Hamaguchi T, Yamada M, Kawada Y, Mizusawa H. CJD incidents in Japan. PRION2016, Tokyo, May 10-13, 2016
 - 23) 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. PRION2016, Tokyo, May 10-13, 2016
 - 24) Nakamura K, Sakai K, Samuraki M, Nozaki I, Notoya M, Yamada M. Agraphia of Kanji (Chinese characters): An early symptom of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a Japanese patient. PRION2016, Tokyo, May 10-13, 2016
 - 25) Shima A, Sakai K, Hamaguchi T, Ikeda Y, Kitamoto T, Yamada M. Neuropathological analysis of hyperintense signals on magnetic resonance imaging in MM1+2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. PRION2016, Tokyo, May 10-13, 2016
 - 26) Yamada M, Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H. Possible iatrogenic transmission of cerebral amyloid antipathy and subpial A β deposition via cadaveric dura mater grafting. 5th International CAA Conference, Boston, September 8-10, 2016
 - 27) Yamada M, Hamaguchi T, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Taniguchi Y, Kobayashi A, Takeuchi A, Kitamoto T, Nakamura Y, Sanjo N, Tsukamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Mizusawa H. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease related to dura mater grafts. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017
 - 28) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N,

- Murai H, Iwasaki Y, Hamano T, Honma M, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Type-dependent diverse extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura matter graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017
- 29) Tsukamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H. CJD with M232R: Its clinicoepidemiological features. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017
- 30) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Clinical and pathological characterization of “sporadic Creutzfeldt-Jakob disease” with histories of neurosurgery or identify iatrogenic cases. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017
- 31) Furukawa F, Kitamoto T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yokota T, Sanjo N. Clinicopathological features of Gerstmann-Straüssler-Scheinker syndrome with P105L mutation. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017
- 32) Yamada M, Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H. Possible human-to-human transmission of cerebral β -amyloidosis via cadaveric dura mater grafting. Alzheimer's Association International Conference (AAIC) 2017, London, July 16-20, 2017
- 33) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Iwasaki Y, Hamano T, Honma M, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Diffusion-weighted MR images in dura matter graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. XX III World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, September 16-21, 2017
- 34) Kuroiwa Y, Takumi I, Murai H, Kasuga K, Nakamura Y, Fujino K, Hirai T, Kawabata Y, Baba Y, Sato K, Harada M, Kitamoto T, Tsukamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Periodic encephalographic study in nationwide Creutzfeldt-Jakob disease surveillance in Japan. XXIII World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, September 16-21, 2017
- 35) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Investigation of clinical and pathological features of “sporadic Creutzfeldt-Jakob disease” with history of neurosurgery or identify iatrogenic cases. XXIII World

- Congress of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017
- 36) Hamaguchi T, Yamada M. Transmission of amyloid β . Asian Pacific Prion Symposium (APPS2017), Melbourne, October 20-21, 2017
 - 37) Ae R, Nakamura Y, Takumi I, et al. Descriptive epidemiology of human prion diseases in Japan: a prospective 16-year surveillance study. The 21th IEA World Congress of Epidemiology 2017, Saitama, Aug. 19-22, 2016
 - 38) Otomo M, Matsumoto Y, Kanazawa H, Harada M. Evaluation of reproducibility of quantitative values by 3D arterial spin labeling imaging depending on the different measurement parameters. JSMRM 2017, Utsunomiya, Sep. 14, 2017
 - 39) Murayama S, Motoyama R, Shimizu T, Nakano Y, Fujigasaki J, Sengoku R, Sato K, Takao M. Neuropathological study of two cases with false positive real time quack-induced conversion result of cerebrospinal fluid for prion protein. 93rd American Association of Neuropathologists, Garden Grove, Jun.8-11, 2017
 - 40) Murayama S, Sengoku R, Kaneda D, Kanamearu K, Fujigasakai J, Saito Y. The establishment of Brain Bank-Bio Bank for Aging Research, Tokyo, Japan. 92nd American Association of Neuropathologists, Baltimore, Jun.16-19, 2016
 - 41) Murayama S, Sengoku R, Shibukawa M, Kanemaru K, Sato N, Yanagisawa K. Annual Report of Bibank of aging research, a joint project of Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology (TMGHIG) and National Center of Gerontology and Geriatrics (NCGG). Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2017), London, Jul.16-20, 2017
 - 42) Kuwano R, Hara N, Kikuchi M, Miyashita A, Hatsuta H, Saito Y, Kasuga K, Murayama S, Ikeuchi T. Identification of serum microRNA as a potential biomarker related to the progression of Alzheimer's disease. Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2017), London Jul.16-20, 2017
 - 43) Yamada M, Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H. Possible Human-to-Human transmission of cerebral β -Amyloidosis via cadaveric dura matter grafting. Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2017), London, Jul.16-20, 2017
 - 44) Kaneda D, Sengoku R, Kaneda D, Kanamearu K, Fujigasakai J, Saito Y, Murayama S. The establishment of Brain Bank-Bio Bank for Aging Research, Tokyo, Japan. International Alzheimer Disease Conference, Vancouver, Jul. 24- 28, 2016
 - 45) Murayama S, Sengoku R., Takada T, Matsubara T, Yamazaki M,

- Kobayashi M, Sakashita Y, Shibukara M, Morimoto S, Motoyama R, Hiroyoshi Y, Higashihara M, Nishina Y, Kanemaru K, Yanagisawa K, Saito Y. The Brain Bank for Aging Research Project, Tokyo, Japan. 23th World Congress of Neurology 2017, Kyoto, Sep.16-21, 2017
- 46) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Investigation of clinical and pathological features of “sporadic Creutzfeldt-Jakob disease” with history of neurosurgery to identify iatrogenic cases. XXIII World Congress of Neurology. Kyoto, Sep 16-21, 2017
- 47) Yokote H, Kamata T, Toru S, Sanjo N, Yokota T. Brain volume loss is present in Japanese patients with multiple sclerosis with no evidence of disease activity. XXIII World Congress of Neurology. Kyoto, Sep 16-21, 2017
- 48) Yamada A, Numasawa Y, Hattorri T, Ozaki K, Nishida Y, Ishibashi S, Kanouchi T, Sanjo N, Yokota T. Signal changes of skeletal muscle MRI in peripheral nerve disorders. XXIII World Congress of Neurology. Kyoto, Japan, Sep 16-21, 2017
- 49) Ichinose K, Ishibashi S, Miyashita A, Sanjo N, Uchida K, Suzuki Y, Sekine M, Kobayashi D, Eishi Y, Yokota T. Clinicopathological features of neuromuscular sarcoidosis and its immunoreactivity profiles of P. acne. XXIII World Congress of Neurology. Kyoto, Japan, Sep 16-21, 2017
- 50) Numasawa Y, Hattori T, Ishiai S, Kobayashi Z, Kamata T, Kotera M, Ishibashi S, Sanjo N, Mizusawa H, Yokota T. Components of depressive disorder due to Raphe-nuclei damage: subclass analysis of patients with brainstem infarction. XXIII World Congress of Neurology. Kyoto, Sep 16-21, 2017
- 51) Furukawa F, Kitamoto T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yokota T, Sanjo N. Clinicopathological features of Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with P105L mutation. Prion 2017. Edinburgh, May 23-26, 2017
- 52) Furukawa F, Sanjo N, Nishida Y, Matsubara E, Akiba H, Kohei T, Saito T, Saido T, Yokota T. Analysis of Anti-amyloid β Oligomer Antibody Immunoreactivity in APP Knock-in Mice. Alzheimer's Association International Conference 2017, London, Jul 16-20, 2017.
- 53) Kuwata K. A quantum clinic to revolutionize the internal medicine and surgery based on the thermodynamical principles, The 9th International Meeting on Biomolecules under Pressure(IMBP 2017), Kyoto, Aug. 21-24, 2017
- 54) Yamada M, Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H,

- Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H. Possible iatrogenic transmission of cerebral amyloid angiopathy and subpialA β deposition via cadaveric dura mater grafting. 5th International CAA Conference 2016, Boston, Sep 8-10, 2016
- 55) Ito Y, Sanjo N, Matsumoto Y, Yokota T. Optimal starting time of cholinesterase inhibitors for amnesic MCI. Alzheimer's Association International Conference 2016, Toronto, Jul 14-28, 2016
- 56) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Takanori Yokota T. Colocalization of A β 42 with PrPSc plaques in the brain of the Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with the P105L mutation. Alzheimer's Association International Conference 2016, Toronto, Jul 14-28, 2016
- 57) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Takanori Yokota T. Differential association of amyloid- β with PrPSc pathology in each genetic prion disease. Prion 2016. Tokyo, May 10-13, 2016
- 58) Ae R, Nakamura Y, Takumi I, Sanjo N, Kitamoto T, Yamada M, Hamaguchi T, Tsukamoto T, Mizusawa H. Epidemiologic features of human prion diseases in Japan: a prospective 15-year surveillance study. Prion 2016. Tokyo, May 10-13, 2016
- 59) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Diffusion-weighted images in patients with dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. Prion 2016. Tokyo, May 10-13, 2016
- 60) Ishimura Y, Tsukamoto T, Kuwata K, Yamada M, Doh-ura K, Tsuboi Y, Sato K, Nakamura Y, Sanjo N, Tamura C, Mizusawa H. The Japan Consortium of Prion Disease (JACOP) for patients' registration and clinical studies of Prion diseases in Japan. Prion 2016. Tokyo, May 10-13, 2016
- 61) Kuwata K. Logical design of a therapeutic agent for prion diseases, PRION 2016 Tokyo, Tokyo, May 10-13, 2016
- 62) Honda RP, Yamaguchi K, Kuwata K. Folding and misfolding pathways of prion protein, PRION 2016 Tokyo, Tokyo, May 10-13, 2016
- 63) Shida T, Kamatari YO, Kuwata K, Tanaka M. A local conformation of natively disordered yeast prion monomer determines interspecies prion transmissibility, PRION 2016 Tokyo, Tokyo, May 10-13, 2016
- 64) Yamaguchi K, Hosokawa-Muto J, Kamatari YO, Kuwata K. Calibration of ultrasonic power and conformational analysis of MoPrP amyloid fibrils, PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016
- 65) Ma B, Yamaguchi K, Fukuoka M, Kuwata K. Discovery of anti-prion agents using PyMOL plugin-based

- logical drug design platform
NAGARA, PRION 2016, Tokyo, May
10-13, 2016
- 66) Kamatari YO, Kuwata K.
Classification of anti-prion
compounds based on the binding
properties to prion proteins, PRION
2016, Tokyo, May 10-13, 2016
- 67) Tanaka M, Ohhashi Y, Yamaguchi Y,
Kamatari YO, Kuwata K. Latent
structural variation in a yeast prion
monomer determines strain
phenotypes, PRION 2016, Tokyo, May
10-13, 2016
- 68) Endo S, Takada S, Honda R, Müller K,
Kamatari YO, Matsunaga T, Kuwata
K, Weishaupt J, Ikari A. Instability of
C154Y variant of aldo-keto reductase
1C3 found in familial amyotrophic
lateral sclerosis, 18th International
Workshop on the Enzymology and
Molecular Biology of Carbonyl
Metabolism, Costa Brava, July 12-17,
2016
- 69) Kuroiwa Y, Takumi I, Murai H,
Kasuga K, Nakamura Y, Sato K,
Harada M, Kitamoto T,
Tsukamoto T, Yamada M,
Mizusawa H. Periodic
Encephalographic Study in Nation-
wide Creutzfeldt Jakob Disease
Surveillance in Japan. WCN2017,
Kyoto, Sep.16-21, 2016
- 70) Yamaguchi K, Kamatari YO, Honda
RP, Kuwata K. Real-Time In vitro
Conversion of Prion Protein Detected
by NMR, XXVIIth International
Conference on Magnetic Resonance in
Biological Systems, Kyoto, August
21-26, 2016
- 71) Sato K, Abe K. Prospective
surveillance data of human prion
disease in the Chugoku and Shikoku
regions of Japan. Prion 2016 Tokyo.
Poster No. P-108, 2016
- 72) 水澤英洋. 特別講演 3「プリオン病の
克服をめざして」 第 31 回公衆衛生情
報研究協議会研究会. 公衆衛生情報研
究協議会, 2018 年 1 月 26 日、和光
- 73) 水澤英洋. 講演「Prion 病の最新情報
とサーベイランス」 第 25 回日本神経
学会東北地方会 生涯教育講演会 2018
年 3 月 10 日、仙台
- 74) 阿江竜介、中村好一、牧野伸子、他. 全
国サーベイランスに基づくわが国のプ
リオン病の疫学 (1999-2016). 第 28 回
日本疫学会学術総会、2018 年 2 月 1-3 日
福島
- 75) 齊藤祐子、村山繁雄、柿田明美、吉田眞
理、入谷修司、横田 修、寺田修司、大
島健一、矢部博興、國井泰人、井上悠輔、
田中紀子、村田美穂、水澤英洋. 国立精
神・神経医療研究センターブレインバ
ンク 年次報告. 第 58 回日本神経病理
学会総会学術研究会、2017 年 6 月 1-
3 日、東京
- 76) Saito Y, Kakita A, Yoshida M,
Murayama S, Iritani S, Yokota O,
Terada S, Ohshima K, Yabe H, Kunii
Y, Inoue Y, Tanaka N, Motoyoshi Y,
Murata M, Mizusawa H.
Establishment of Japan Brain Bank
Net. Organized Symposium 第 40
回日本神経科学大会、2017 年 7 月 23
日、千葉
- 77) 浜口 毅、坂井健二、小林篤史、北本哲

- 之、阿江竜介、中村好一、三條伸夫、新井公人、小出瑞穂、片多史明、塚本 忠、水澤英洋、山田正仁. 脳外科手術歴を有する Creutzfeldt-Jakob 病の特徴. 第 22 回日本神経感染症学会総会・学術集会、2017 年 10 月 13-14 日、北九州
- 78) 三浦義治、中道一生、西條政幸、高橋健太、鈴木忠樹、阿江竜介、濱口 毅、原由紀子、三條伸夫、雪竹基弘、岸田修二、澤 洋文、奴久妻聡一、水澤英洋、山田正仁. 本邦における進行性多巣性白質脳症 (PML) サーベイランスの現状－PML サーベイランス委員会報告－. 第 22 回日本神経感染症学会総会・学術集会、2017 年 10 月 13-14 日、北九州
- 79) 三浦義治、中道一生、西條政幸、高橋健太、鈴木忠樹、原 由紀子、阿江竜介、濱口毅、三條伸夫、雪竹基弘、岸田修二、野村恭一、水澤英洋: 日本国内発症進行性多巣性白質脳症 (PML) サーベイランスの現状と DMD 治療に伴う PML. シンポジウム 7 第 35 回日本神経治療学会、2017 年 11 月 17 日、大宮
- 80) 水澤英洋. 昔難病、現在は治療可能 市民公開講座 神経難病に挑む・明るい未来に向けて・第 58 回日本神経学会学術大会/第 23 回世界神経学会議、2017 年 9 月 3 日、京都
- 81) Hamaguchi T, Yamada M. Possible transmission of cerebral β -amyloidosis via cadaveric dura mater graft. 第 36 回日本認知症学会学術集会、2017 年 11 月 24-26 日、金沢
- 82) Kobayashi A, Yamada M, Takeuchi A, Mohri S, Kitamoto T. Diagnostic approaches for acquired Creutzfeldt-Jakob disease MMiK. 第 36 回日本認知症学会学術集会、2017 年 11 月 24-26 日、金沢
- 83) 濱口 毅、坂井健二、小林篤史、北本哲之、阿江竜介、中村好一、三條伸夫、新井公人、小出瑞穂、片多史明、塚本 忠、水澤英洋、山田正仁. 脳外科手術歴を有する Creutzfeldt-Jakob 病の特徴. 第 22 回日本神経感染症学会総会・学術大会、2017 年 10 月 13-14 日、北九州
- 84) 濱口 毅、山田正仁. アミロイド β の伝播. 第 36 回日本認知症学会学術集会、2017 年 11 月 24-26 日、金沢
- 85) 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 (1999—2016). 第 27 回日本疫学会学術総会、2017 年 1 月 25-27 日、甲府
- 86) 水澤英洋. 国外難病と未診断疾患の克服を目指して－IRUD・プリオン病・小脳失調症－. 神経内科を極める 2016、2016 年 10 月 11 日、鹿児島
- 87) 黒岩義之、太組一朗、村井弘之、春日健作、中村好一、佐藤克也、原田雅史、北本哲之、塚本忠、山田正仁、水澤英洋. 本邦の CJD サーベイランスにおけるプリオン病の脳波診断. 第 43 回日本臨床神経生理学会、2016 年 10 月 27 日、郡山
- 88) 水澤英洋. プリオン病における最新の知見. 第 44 回臨床神経病理懇話会、第 14 回日本神経病理学会近畿地方会、2016 年 11 月 19 日、大阪
- 89) 黒岩義之、太組一朗、村井弘之、春日健作、中村好一、佐藤克也、原田雅史、北本哲之、塚本忠、山田正仁、水澤英洋. 本邦の CJD サーベイランスにおけるプリオン病の脳波診断. 第 43 回日本臨床神経生理学会、2016 年 10 月 27 日、郡山

山

- 90) 濱口 毅、山田正仁. 医療行為によって脳betaアミロイドーシスが伝播する可能性について. 第57回日本神経学会学術大会、2016年5月18-21日、神戸
- 91) 濱口 毅、山田正仁. ヒトにおけるアミロイドーシスの伝播. 第4回日本アミロイドーシス研究会学術集会、2016年8月19日、東京
- 92) 濱口 毅. プリオン病. 第21回日本神経感染症学会総会・学術大会、2016年10月21-22日、東京
- 93) 山田正仁. 医源性Creutzfeldt-Jakob病におけるプリオン及びプリオン様タンパク質の伝播. 第21回日本神経感染症学会総会・学術大会、2016年10月21-22日、金沢
- 94) 赤木明生、三室マヤ、岩崎 靖、山田正仁、吉田眞理. V180I遺伝性Creutzfeldt-Jakob病の病理学的検討. 第21回日本神経感染症学会総会・学術大会、2016年10月21-22日、金沢
- 95) 黒岩義之、太組一朗、村井弘之、春日健作、中村好一、藤野公裕、黒川隆史、馬場泰尚、佐藤克也、原田雅史、北本哲之、塚本 忠、山田正仁、水澤英洋. 本邦のCJDサーベイランスにおけるプリオン病の脳波診断. 第46回日本臨床神経生理学会学術大会、2016年10月27-29日、郡山
- 96) 濱口 毅、谷口 優、坂井健二、北本哲之、高尾昌樹、村山繁雄、岩崎靖、吉田眞理、清水 宏、柿田明美、高橋 均、内木宏延、鈴木博義、三條伸夫、水澤英洋、山田正仁. 医療行為でプリオン病と同時にAlzheimer型病理変化が伝播する可能性についての検討. 第57回日本神経学会学術大会、2016年5月18-21日、神戸
- 97) 濱口 毅、坂井健二、北本哲之、岩崎 靖、吉田眞理、高尾昌樹、村山繁雄、内木宏延、清水 宏、柿田明美、高橋 均、鈴木博義、三條伸夫、水澤英洋、山田正仁. 医療行為によるAlzheimer型病理変化の伝播についての検討. 第21回日本神経感染症学会総会・学術大会、2016年10月21-22日、金沢
- 98) 濱口 毅、北本哲之、吉田眞理、高尾昌樹、水澤英洋、山田正仁. 硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病に見られた認知症病変. 第35回日本認知症学会学術集会、2016年12月1-3日、東京
- 99) 黒岩義之、太組一朗、村井弘之、春日健作、中村好一、佐藤克也、原田雅史、北本哲之、塚本忠、山田正仁、水澤英洋. 本邦のCJDサーベイランスにおけるプリオン病の脳波診断. 第43回日本臨床神経生理学会、2016年10月27日、郡山
- 100) 佐藤克也. Biomarkers for human prion disease : Results from the Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Committee in Japan、WCN 2017 2017年9月16-20日、京都
- 101) 佐藤克也. Update on the utility of techniques for CSF biomarkers、APPS 2017、2017年10月21-22日、メルボルン
- 102) 太組一朗 高柳俊作 森田明夫 斎藤延人. 手術器械トラッキングシステムの有用性-脳神経外科手術における予見不能なCJDインシデントへの対応-、第26回脳神経外科手術と機器学会、

2017年4月14日、山梨

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

- 1) 名称： α -シヌクレイン検出方法、出願番号：特願2016-231861、発明者：西田 教行、佐藤 克也、新 竜一郎、布施 隆行、佐野 和憲、出願人：国立大学法人長崎大学、学校法人福岡大学、出願日：2016年11月29日
- 2) 名称：14-3-3蛋白 γ アイソフォーム特異的ELISA、出願番号：特願2011-244809、発明者：佐藤克也、調漸、宮崎敏昭、出願人：国立大学法人長崎大学、出願日：2011年11月8日
- 3) Kazuo Kuwata : MALEIC ACID SALT OF ANTI-PRION COMPOUND, METHOD FOR PRODUCING. THE SAME AND PHAMACEUTICAL COMPOSITION OF THE SAME ; Nov. 7, 2017(US 9,809,563 B2)

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

H. 委員会・会議

【2016年度】

- 1) PRION2016 Teaching Course
2016年5月7日～9日、東京
- 2) PRION2016・APPS2016
2016年5月10日～13日、東京
- 3) プリオン病関係班連絡会議・APSPR
理事会
2016年5月11日・12日、東京
- 4) 第1回サーベイランス委員会・インシ
デント委員会・神経変性疾患原因蛋白
の感染性と予防に関する臨時会議
2016年9月15日・16日、東京
- 5) プリオン病サーベイランス班

合同班会議

2017年1月16日・17日、東京

- 6) 第2回サーベイランス委員会・インシ
デント委員会
2017年2月1日・2日、東京
- 7) 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
2017年2月2日、東京
- 8) 2016年度第2回日本神経病理学会・プ
リオン病剖検・病理検査推進委員会
2017年2月18日、東京

【2017年度】

- 1) PRION2017
2017年5月23-26日、エジンバラ
- 2) 2017年度第1回日本神経病理学会・プ
リオン病剖検・病理検査推進委員会、
2017年6月1日、東京
- 3) 第1回サーベイランス・JACOP 運営委
員会・インシデント委員会
2017年9月7-8日、東京
- 4) 第23回世界神経学会議 WCN2017
2017年9月16-21日、京都
- 5) 日本神経感染症学会
2017年10月13-14日、北九州
- 6) APPS、APSPR、プリオン病研究班等連
絡会議
2017年10月20-21日、メルボルン
- 7) CWD 国際会議
2017年11月8-9日、カンモア
- 8) プリオン病サーベイランス班他合同班
会議
2018年1月15日・16日、東京
- 9) 第2回サーベイランス・JACOP 運営
委員会・インシデント委員会
2018年2月8-9日、東京
- 10) 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
2017年2月9日、東京

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
（総合）分担研究報告書

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

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（1999-2017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
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 東京大学医学部附属病院・脳神経外科
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
研究分担者：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・神経病理学研究（高齢者ブレインバンク）
研究分担者：原田雅史 徳島大学大学院医歯薬学研究部・放射線医学分野
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：太組一朗 聖マリアンナ医科大学・脳神経外科学
研究分担者：佐々木秀直 北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野・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・感覚器病態学講座・神経内科
研究分担者：小野寺 理 新潟大学脳研究所・神経内科学
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：道勇 学 愛知医科大学・神経内科学
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
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 国際医療福祉大学医学部神経内科
研究分担者：松下拓也 九州大学病院・神経内科
研究分担者：黒岩義之 財務省診療所
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
研究分担者：三條伸夫 東京医科歯科大学・脳神経病態学
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
研究協力者：田村智英子 FMC 東京クリニック

研究要旨 1999年4月～2017年9月までにクロイツフェルト・ヤコブ病（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3185人にのぼり、昨年度から268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16%、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。

- ① 特定疾患治療研究事業に基づく臨床調査個人票
- ② 感染症法に基づく届け出（5類感染症）
- ③ 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2017年9月までの期間中に得られたに6266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3185人（昨年度から1年間で268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65人を合わせた合計154人（昨年度から2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200～250人の間で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2016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ィルス感染症）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（直近では9割以上補足できていると推察できる）。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

2015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倍以上に上昇している（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2444人（77%）、遺伝性プリオン病では、家族性CJD（fCJD）が499人（16%）、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（GSS）が130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91人（3%）であった。分類未定で情報収集中のCJDは14人であった。これらの14人については現在追加情報収集中であり、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1385例（43%）、女が1800例（57%）と、これまでの報告と同様に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69.0（11.0）歳であった。sCJD 69.6（9.8）歳やfCJD 72.2（11.2）歳が高齢発病なのに対して、GSS 55.2（10.3）歳やdCJD 57.7（16.2）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 65%、GSS の 89% 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 2678 人の死亡 (昨年度より 209 人増) 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 19.8 (22.0) 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 16.8 (15.9) ヶ月と最も短く、次いで dCJD 23.1 (28.6) ヶ月、fCJD 24.6 (25.2) ヶ月であった。GSS は 69.2 (45.9) ヶ月と最も長かった。

(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: 11%、ほぼ確実例: 75%、疑い例: 14%)、dCJD (45%、38%、16%)、fCJD (13%、85%、2%)、GSS (12%、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) 図 10、表 3

剖検実施率は全体で 14.4% (死亡者 2678 人のうち 385 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 91 人 (昨年度 +2 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 154 人であった。

硬膜移植を受ける原因となった疾患は脳腫瘍が 69 例 (45%) と半数弱を占め、次いで Jannetta 手術 (顔面痙攣・三叉神経痛) 26 例 (17%)、脳出血 25 例 (16%)、などであった (表 4)。

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 11 人 (7%) 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 年であり (図 11)、昨年度から微増した。多くの患者が 1987 年の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 に示す。

(世界全体からみた dCJD の発症動向) 図 13

最後に、世界全体からみた dCJD の発病者数を図 13 に示す。dCJD はおよそ 3 分の 2 が本邦で発症していることがわかる。

D. 考察

プリオン病の発病者数の年次推移は、諸外国¹⁻³⁾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⁴⁾。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増加傾向にある。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 (EUROCID) 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⁾。世界全体において近年、プリオン病患者数の増加を明確に示した国は、わが国と米国の2国だけである。

英国や米国では、独自のサーベイランスシステムを構築し、CJDの発病動向を監視している^{2) 3)}。ただし、これらのサーベイランスシステムは本邦のものとは異なり、基本的には死亡例のみを扱っている。わが国のサーベイランスでは、3つの情報源（**B. 研究方法**を参照）をもとに直接、主治医と対象患者に調査協力を依頼し、同意が得られた症例の追跡調査を行っている。すなわち、厳密に（疫学的には「疾病サーベイランス事業」ではなく「疾病登録事業」である。プリオン病の疾病登録事業を行っている国はわが国以外に存在しない。追跡調査により、発病から死亡までの期間分析だけでなく、臨床症状や検査所見の詳細を把握することが可能である。この点は本邦のプリオン病データベースの大きな特徴といえる。

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⁵⁾。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) EUROCID: <http://www.eurocid.ed.ac.uk/>
- 2) THE NATIONAL CJD RESEARCH & SURVEILLANCE UNIT (NCJDRSU): <http://www.cjd.ed.ac.uk/surveillance>
- 3) National Prion Disease Pathology Surveillance Center: <http://case.edu/med/pathology/centers/npdpsc/>
- 4) Nakamura Y, Ae R, Takumi I, et al. Descriptive epidemiology of prion disease in Japan : 1999-2012 . J Epidemiol. 25: 8-14, 2015
- 5) Ae R, Hamaguchi T, Nakamura Y, et al. Update: Dura Mater Graft-Associated Creutzfeldt-Jakob Disease — Japan, 1975–2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 67: 274-278, 2018

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（2016/4/1～2018/3/31 発表）

1. 論文発表

- 1) Ae R, Hamaguchi T, Nakamura Y, et al.
Update: Dura Mater Graft-Associated Creutzfeldt-Jakob Disease - Japan, 1975-2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 67: 274-278, 2018

2. 学会発表

- 1) Ae R, Nakamura Y, Takumi I, et al.
Epidemiologic features of human prion diseases in Japan: a prospective 15-year surveillance study. Prion2016, Tokyo, May 10-13, 2016
- 2) 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（1999—2016）. 第27回日本疫学会学術総会 2017年1月25-27日、甲府
- 3) Ae R, Nakamura Y, Takumi I, et al.
Descriptive epidemiology of human prion diseases in Japan: a prospective 16-year surveillance study. Prion2017, Edinburgh May 23-26, 2017
- 4) Ae R, Nakamura Y, Takumi I, et al.
Descriptive epidemiology of human prion diseases in Japan: a prospective 16-year surveillance study. The 21th IEA World Congress of Epidemiology 2017, Saitama, Aug. 19-22, 2016
- 5) 阿江竜介、中村好一、牧野伸子、他. 全国サーベイランスに基づくわが国のプリオン病の疫学（1999-2016）. 第28回日本疫学会学術総会 2018年2月1-3日 福島

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

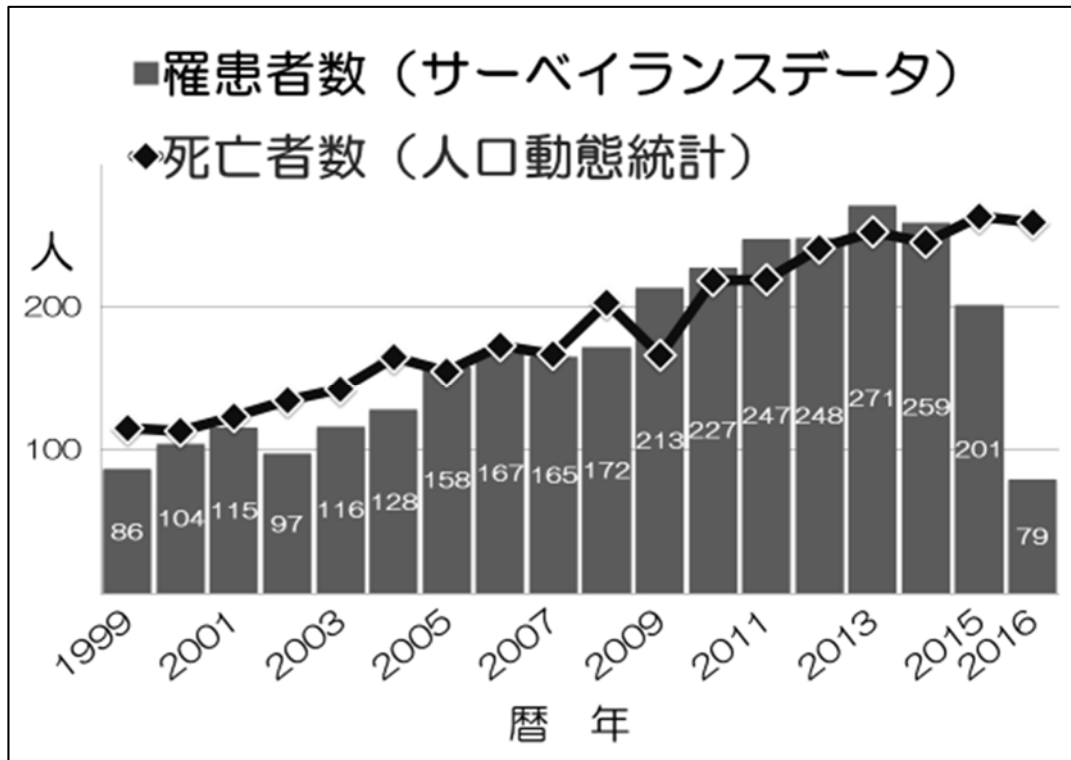
2. 実用新案登録

なし

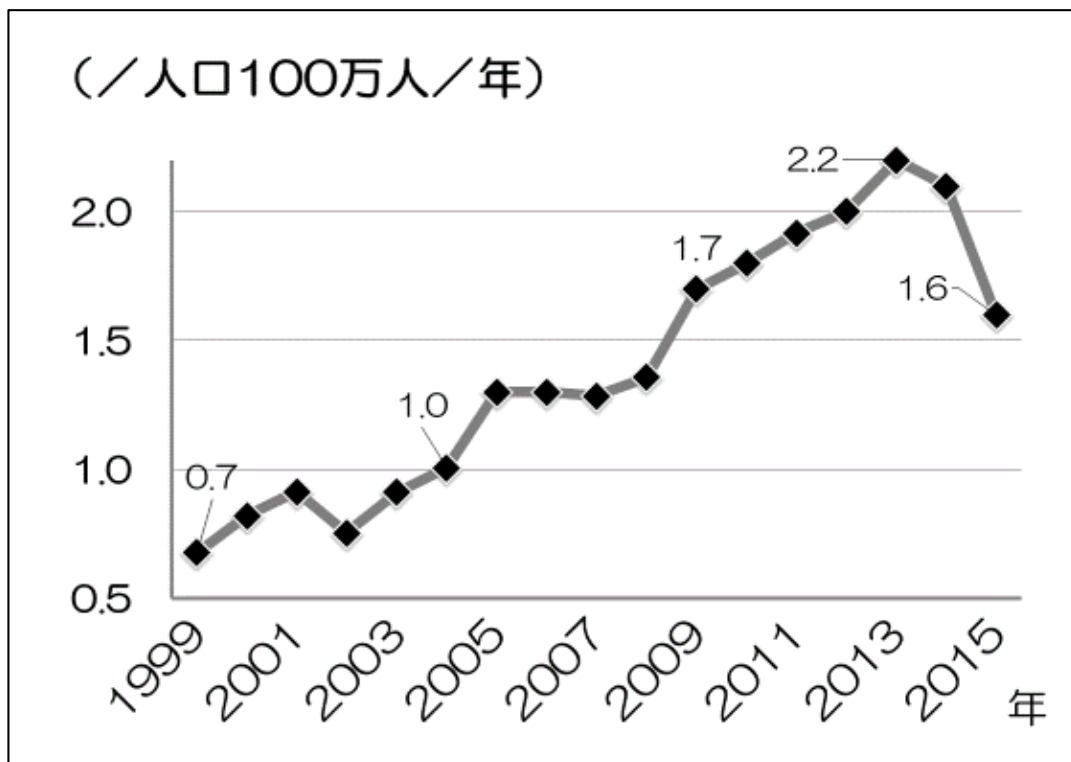
3. その他

なし

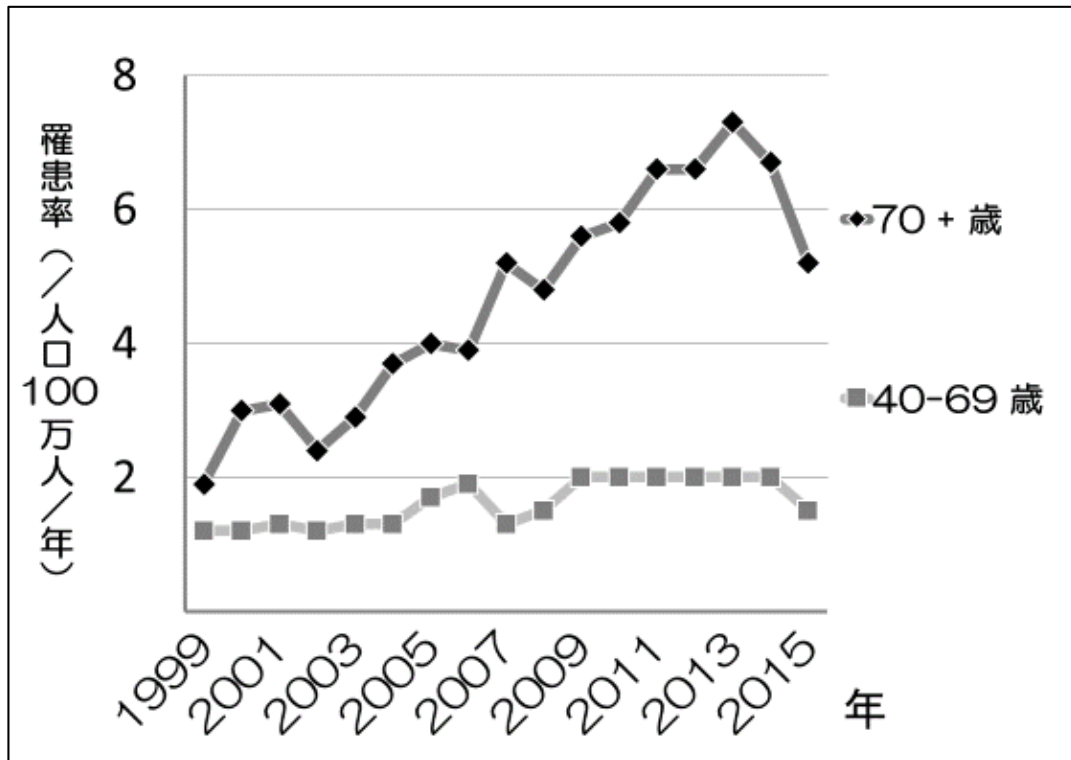
【図1】 プリオン病：発病者数と死亡者数の年次推移（N=3185）



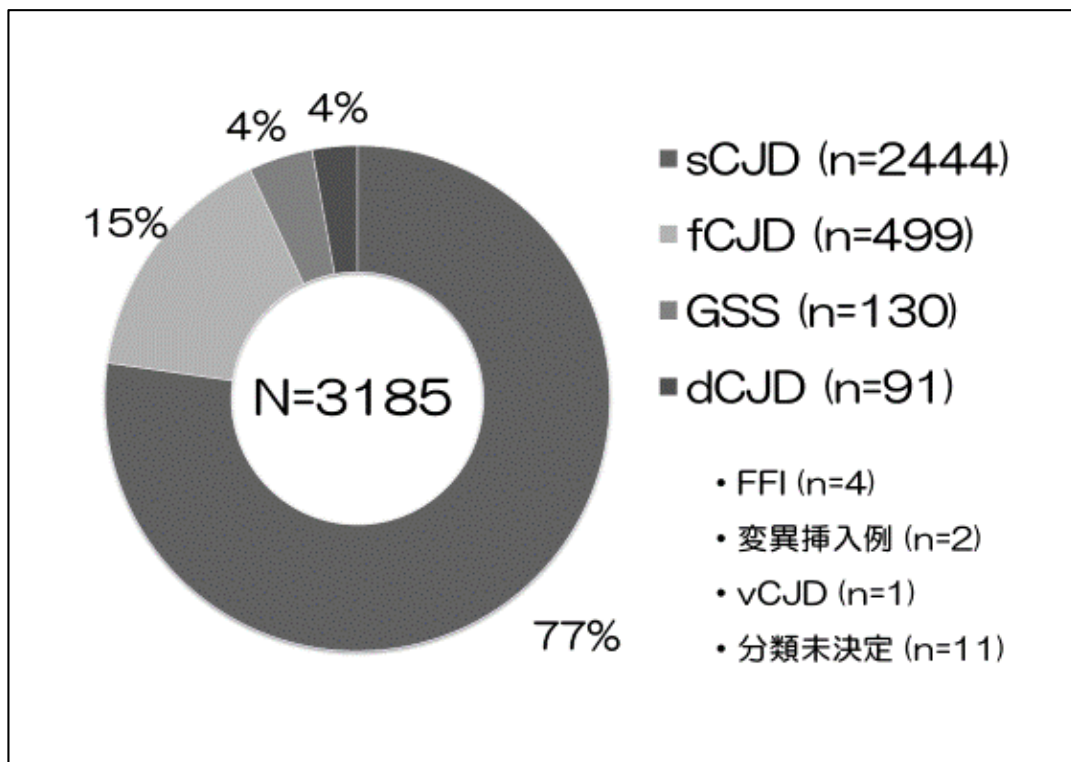
【図2】 プリオン病：罹患率（全体）の推移：2000年の人口で年齢調整後（N=3185）



【図3】プリオン病：罹患率（年齢2群）の推移（N=3185）



【図4】プリオン病：病態分類別の分布（N=3185）



【表 1】プリオン病：病態分類別の性・発病時年齢分布（N=3185）

	全患者	孤発性 CJD ¹⁾	変異型 CJD	硬膜移植 歴のある CJD	遺伝性プリオン病			分類 未定の CJD ⁴⁾	
					家族性 CJD ²⁾	GSS	FFI		その他 ³⁾
性									
男	1385 (43)	1060 (43)	1	39 (43)	212 (42)	63 (48)	3	1	6
女	1800 (57)	1384 (57)		52 (57)	287 (58)	67 (52)	1	1	8
年齢(歳)									
10-19	4			2 (2)	1 (0)			1	
20-29	9 (0)	1 (0)		5 (5)	1 (0)	2 (2)			
30-39	35 (1)	14 (1)		9 (10)	1 (0)	11 (8)			
40-49	101 (3)	58 (2)	1	7 (8)	15 (3)	15 (12)	1	1	3
50-59	419 (13)	293 (12)		20 (22)	46 (9)	57 (44)	2		1
60-69	923 (29)	748 (31)		26 (29)	108 (22)	37 (28)	1		3
70-79	1195 (38)	972 (40)		20 (22)	191 (38)	7 (5)			5
80-89	461 (14)	335 (14)		2 (2)	122 (24)				2
90-99	28	15 (1)			13 (3)				
不明	10	8			1	1			
計	3185 (100)	2444 (100)	1	91 (100)	499 (100)	130 (100)	4	2	14
	3185 (100)	2444 (77)	1	91 (3)	499 (16)	130 (4)	4	2	14
平均(歳)	69.0	69.6		57.7	72.2	55.2	54.5		
標準偏差(歳)	11.0	9.8		16.2	11.2	10.3	6.4		
最年長(歳)	95	95		81	93	75	61		
最年少(歳)	15	22		15	15	22	46		

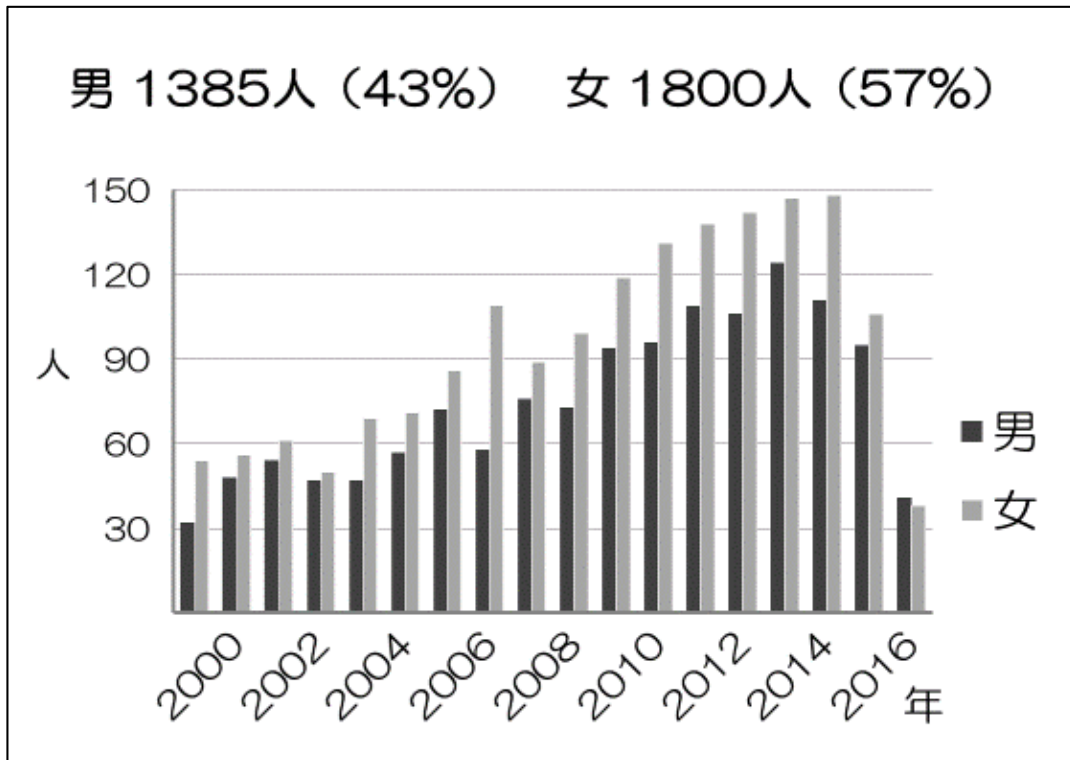
注1)プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

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。

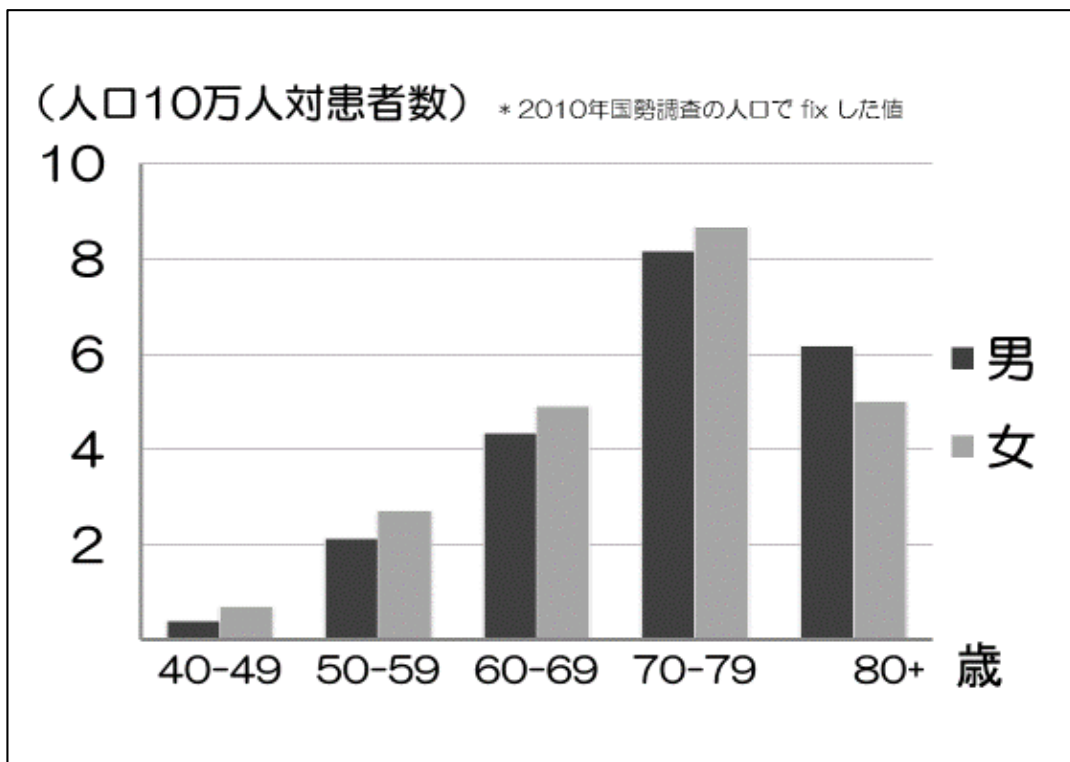
3)遺伝性プリオン病(挿入変異例)

4)硬膜移植歴を調査中、患者死亡(剖検なし)により追加情報なし、プリオン蛋白遺伝子検索中、家族歴を調査中などがある。
括弧内は%(四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)

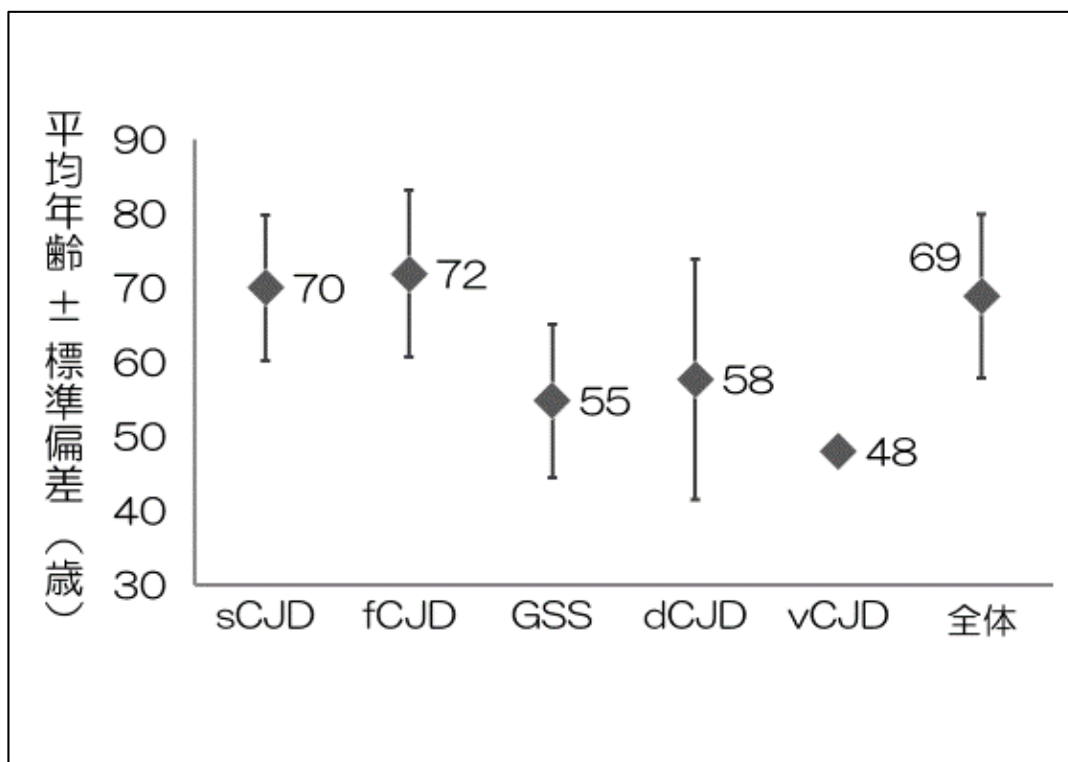
【図5】 プリオン病：男女別の年次推移（N=3185）



【図6】 プリオン病：男女別の年齢調整患者数（N=3185）



【図 7】 プリオン病：病態分類別の発病時平均年齢（N=3185）



【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=3185）

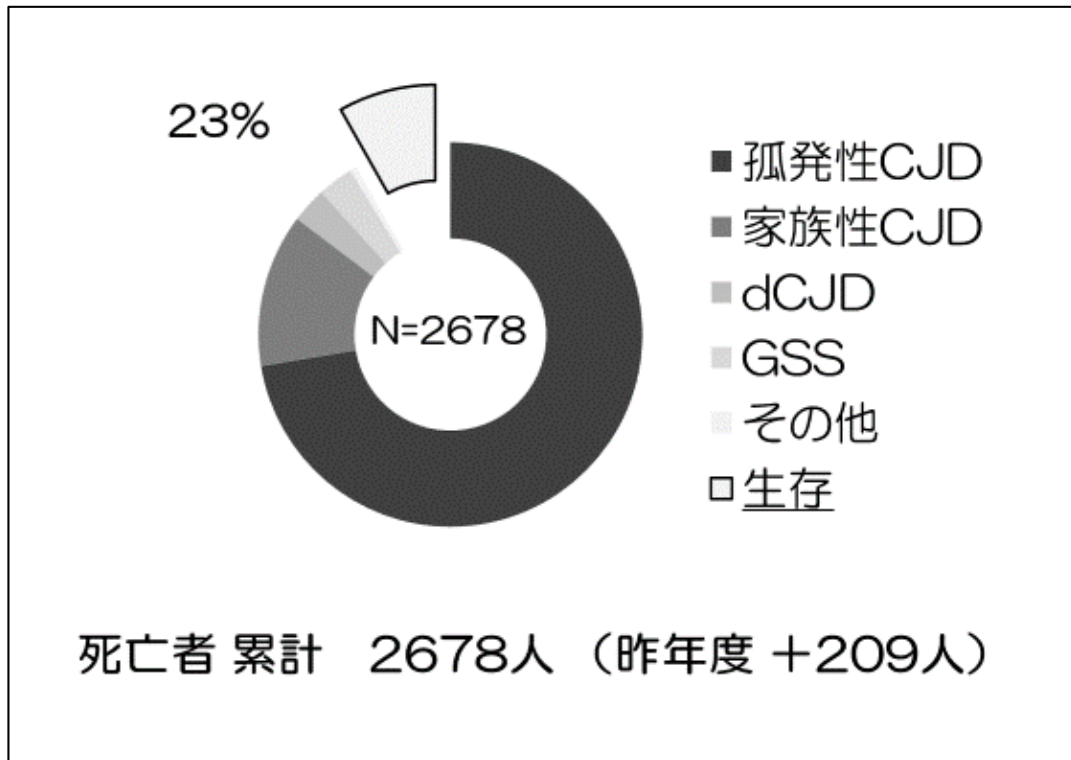
	全患者	孤発性 CJD ¹⁾	硬膜移植 歴のある CJD	家族性 CJD ²⁾	GSS
進行性	3149 (99)	2419 (99)	90 (99)	489 (98)	130 (100)
ミオクローヌス	2397 (75)	2004 (82)	76 (84)	267 (54)	38 (29)
進行性認知症又は意識障害	3097 (97)	2406 (98)	89 (98)	488 (98)	94 (72)
錐体路症状	1847 (58)	1450 (59)	65 (71)	254 (51)	66 (51)
錐体外路症状	1638 (51)	1292 (53)	56 (62)	245 (49)	36 (28)
小脳症状	1539 (48)	1165 (48)	67 (74)	182 (36)	111 (85)
視覚異常	1130 (35)	987 (40)	37 (41)	96 (19)	7 (5)
精神症状	1773 (56)	1429 (58)	54 (59)	231 (46)	52 (40)
無動・無言状態	2426 (76)	1948 (80)	77 (85)	320 (64)	70 (54)
脳波: PSD	2246 (71)	1986 (81)	60 (66)	176 (35)	14 (11)
脳波: 基礎律動の徐波化	2350 (74)	1882 (77)	73 (80)	331 (66)	51 (39)
MRI: 脳萎縮	1838 (58)	1409 (58)	63 (69)	278 (56)	71 (55)
MRI: 高信号	2756 (87)	2185 (89)	52 (57)	463 (93)	43 (33)
計	3185 (100)	2444 (100)	91 (100)	499 (100)	130 (100)

注1)プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

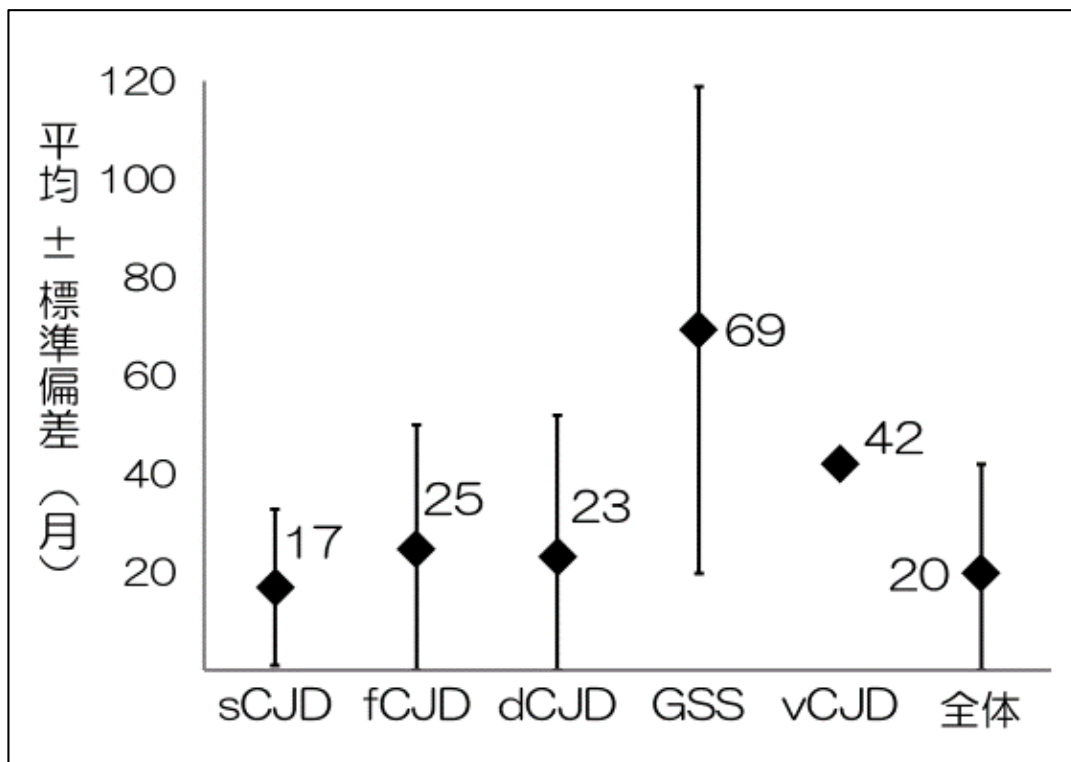
2)プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJDの家族歴がある例を含む。

括弧内は%

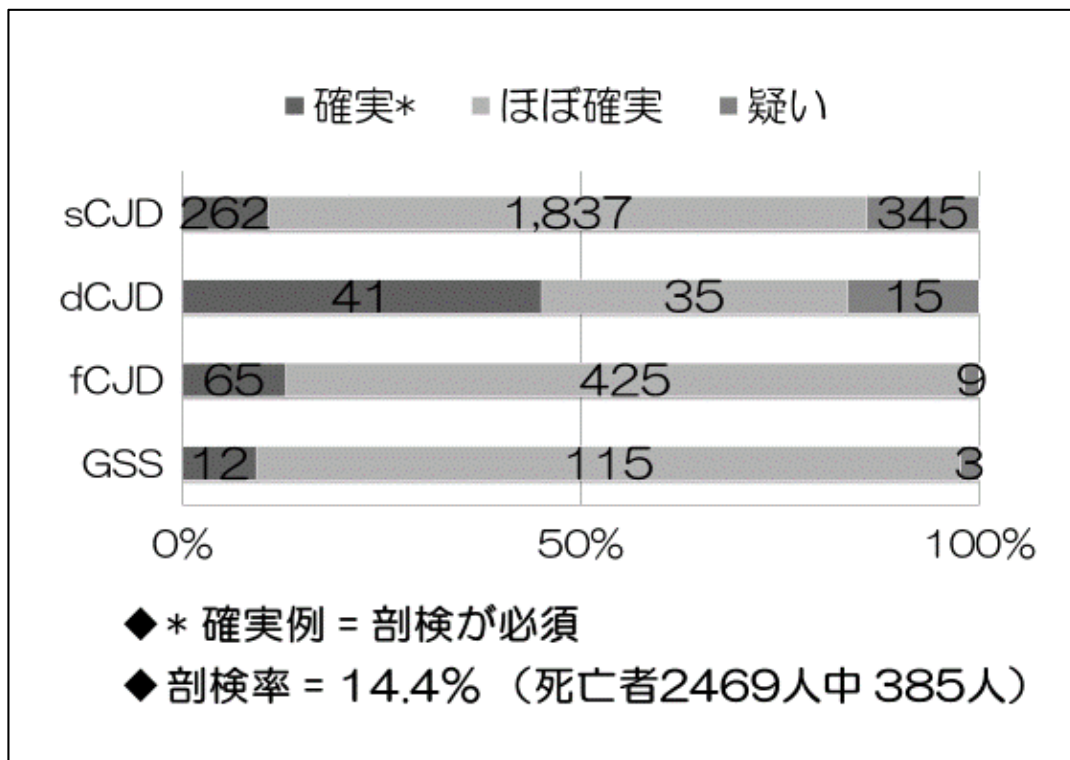
【図 8】 プリオン病：死亡者の状況 （ N=3185 ）



【図 9】 プリオン病：病態分類別の発病～死亡までの期間 （ n=2678 ）



【図 10】 プリオン病：病態分類別の診断の確実度 （ N=3185 ）



【表 3】 プリオン病：病態分類別の剖検率 （ n=2678 ）

	死亡者数	剖検実施者数	剖検実施率(%)
孤発性CJD	2111	262	12
変異型CJD	1	1	100
硬膜移植歴を有するCJD	87	38	44
家族性CJD	377	67	18
GSS	88	13	15
FFI	3	3	100
分類未定のCJD	11	1	9
合計	2678	385	14

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あるため、表7の結果とは一致しない。

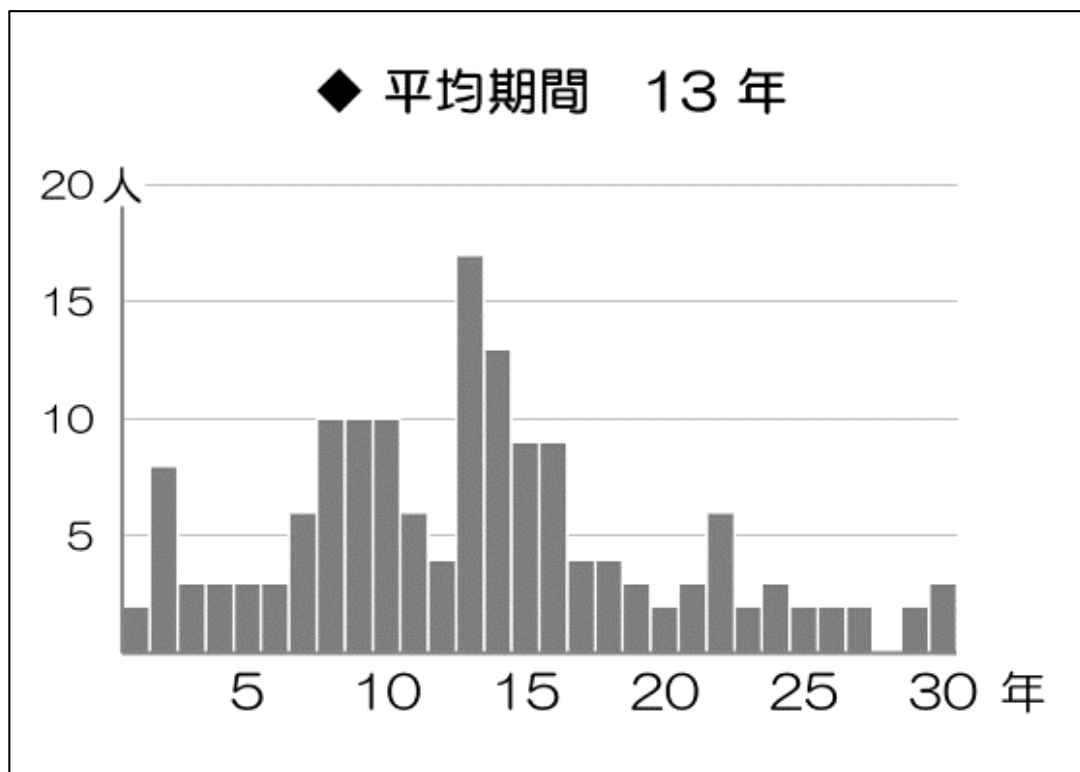
【表 4】 dCJD の特徴：硬膜移植のもととなった病態（n=154）

病態(疾患)	人数 (%)
脳腫瘍	69 (45)
脳出血	25 (16)
未破裂動脈瘤	10 (6)
脳血腫	7 (5)
奇形	8 (5)
事故	7 (5)
顔面痙攣	19 (12)
三叉神経痛	7 (5)
その他 ¹⁾	2 (1)
計	154 (100)

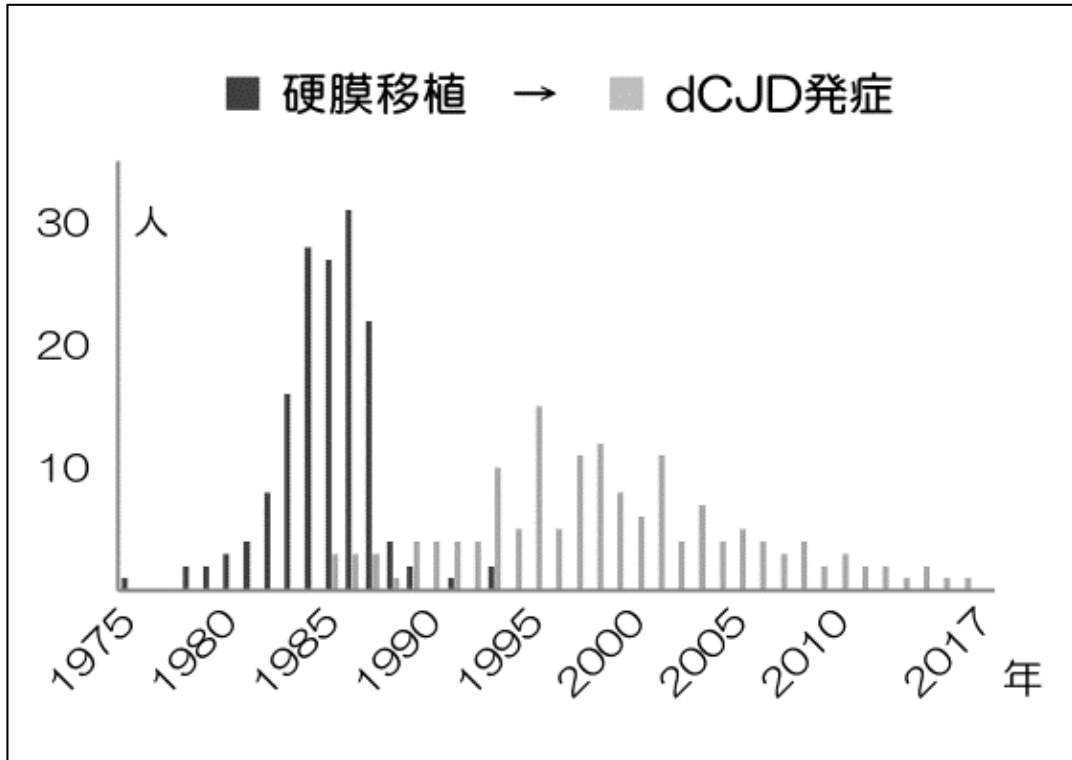
1) 後縦靭帯骨化症1例、外傷後てんかんのfocus除去手術1例

括弧内は%(四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)

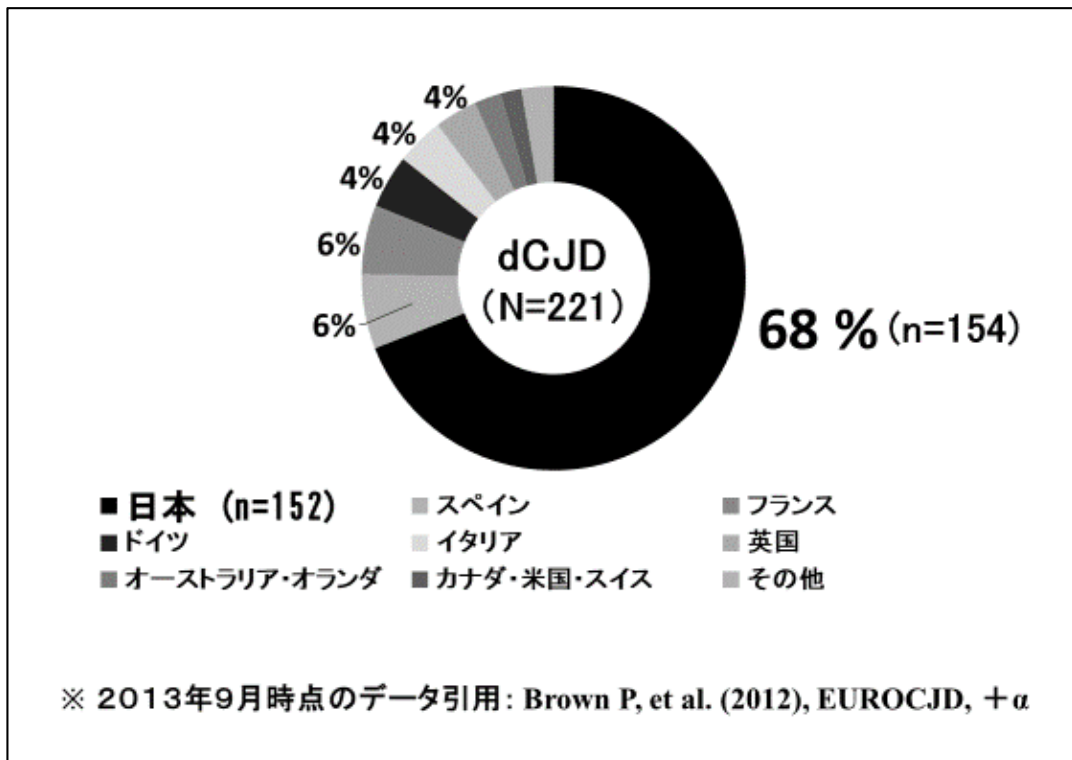
【図 11】 dCJD の特徴：硬膜移植から発病までの期間の分布（n=154）



【図 12】 dCJD の特徴：硬膜移植と dCJD 発病の分布 (n=154)



【図 13】 世界全体からみた dCJD の発症動向 (n=223)



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

研究協力者：中谷英仁 先端医療振興財団 TRI 臨床研究情報センター

研究要旨（プリオン病サーベイランスデータの管理・運用の研究）

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、将来的に認定患者情報の（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 28 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、地域集積について検討を行った。初診時に無動無言を呈さなかった 455 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、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示された。これらの結果を踏まえ、個人票で把握すべき項目について精査を行った。平成 29 年度においては、効率的なプリオン病の把握に向けて衛生行政報告ならびに支払基金データを用いて本疾患の分布、二次医療圏における偏在について調査を行った。また、より簡素な個人票の作成に向けた項目の検証と OCR 技術の向上について技術的な検証を行った。

A. 研究目的

プリオン病は、指定難病としての登録と五類感染症としての全数把握の 2 つの手法により全国規模の把握が行われている。難病法に基づく登録は一定の重症度基準を満たした症例のみとされていることから感染症法による全数調査と合わせた把握が必要となる。一方、疾病の病態を明らかにするためには、初期症状から疾病の病態推移を把握するための悉皆調査が求められることから両調査の項目の整合性を図る必要がある。本研究は、プリオン病患者の全国規模での発生動向を明らかにするとともに創薬への活用を目的とした予後評価指標の探索と登録項目の検証を行うものである。

今年度においては、厚労省データベース（特定疾患調査解析システム：平成 26 年 12 月で廃止）に登録された孤発型クロイツフェルト・ヤコブ病（sCJD）患者情報を用いて予後評価に関わる項目の精査、データベース項目の妥当性について検証を行った。具体的には、エンドポイントとして“無動無言”を取り上げ、初診から“無動無言”を呈するまでの期間と初診時における臨床症状との関連性を検討した。また、指定難病の登録を担当する医薬基盤・健康・栄養研究所生薬資源部と協力をを行い、平成 27 年 1 月からの症例登録情報の利活用ならびに難病指定医療機関からの情報収集、さらにはプリオン病登録における臨床調査個人票項目の妥当性について検証を行っ

た。

B. 研究方法

1) 感染症予防法に基づく情報

sCJD 発生のリスク因子探索については、2001-2010 年度における sCJD 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

sCJD の予後因子探索については、厚生労働省特定疾患調査解析システム（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（表 1）。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。

表 1. 特定疾患調査解析システムで把握された sCJD

Variable at diagnosis	n = 455
sCJD diagnosis (definite:probable)	38:417
Male gender	177 (38.9%)
Time from onset to diagnosis (months)	2.9 ± 2.1 (n = 437)
Age at diagnosis (years)	68.9 ± 9.1 (n = 433)
31-40	3 (0.7%)
41-50	12 (2.8%)
51-60	60 (13.9%)
61-70	157 (36.3%)
71-80	168 (38.8%)
81-90	31 (7.2%)
91-100	2 (0.5%)
Codon 129 genotype (MM: MV, total percentage of 455 cases)	98:10 (23.7%)
EEG and MRI findings	
PSD on EEG	417/446 (93.5%)
Wave slowing on EEG	367/407 (90.2%)
Hyperintensity on MRI	377/402 (93.8%)
Cerebrospinal fluid analysis	
Increase in proteins	107/348 (30.7%)
Increase in cells	17/335 (5.1%)
Increase in NSE	132/156 (84.6%)
Increase in 14-3-3 proteins	96/118 (81.4%)
Clinical signs and symptoms	
Psychiatric symptoms	195/387 (50.4%)
Visual disturbance	138/308 (44.8%)
Cerebellar disturbance	183/360 (50.8%)
Pyramidal dysfunction	134/418 (32.1%)
Extrapyramidal dysfunction	116/397 (29.2%)
Myoclonus	127/443 (28.7%)

(倫理面への配慮)

疫学研究の指針に従い、国立保健医療科学会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。罹患率は、発症年齢が 40 歳までの年齢層で、発生率は 0 に近く、45 歳以上では年齢と共に指数的に大きくなる傾向を示した（図 1）。

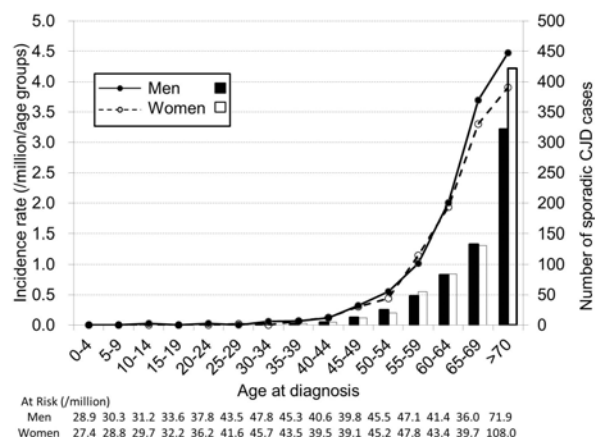


図 1. 感染症動向調査による孤発型 CJD の年齢分布

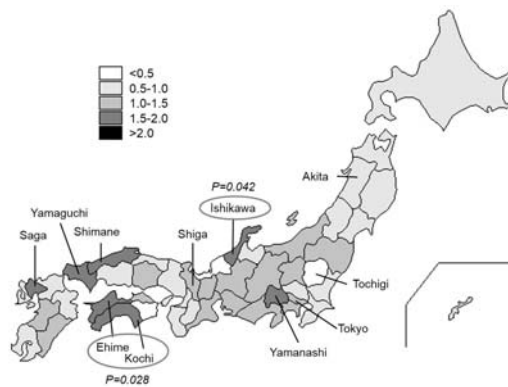


図 2. 感染症動向調査による孤発型 CJD 地域集積 2001-2005 年と 2006-2010 年における家族性

CJD と sCJD 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 sCJD の発生が多い傾向が認められた (図 2)。

C.2 予後評価指標の探索

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。

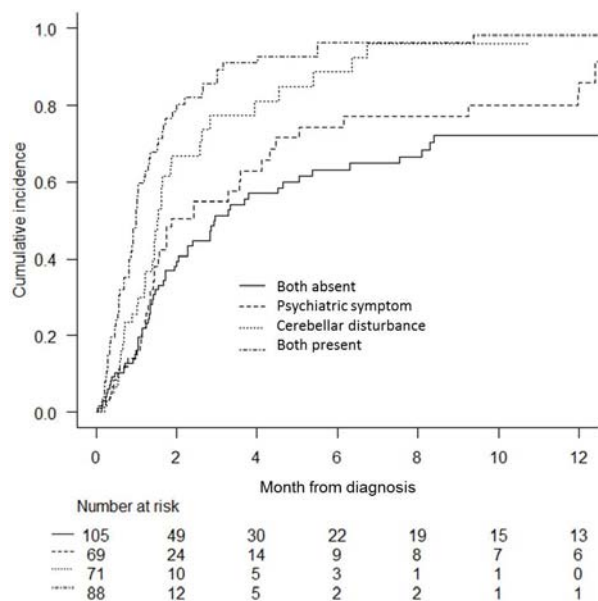


図 3. 診断時の小脳、精神症状と無動無言の関連

各臨床徴候については、精神症状 0.36 ケ月、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)。

sCJD 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。

C.3 プリオン病患者症例の把握

2014 年度より難病法に基づく症例把握が開始されたが、Barthel Index の導入に伴い、厚生省衛生行政報告による把握では特に 70 歳以上の年代で 2015 年度は 2014 年度に比して約 25% 程度、登録が減少している。社会保険診療報酬支払基金レセプトデータ (2009 年 12 月～2010 年 2 月、2011 年 2 月～4 月審査分) における解析では、クロイツフェルトヤコブ病を外来・入院のいずれでも診療が可能な二次医療圏は約 50 にとどまる。また、平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業) 「今後の難病対策のあり方に関する研究」におけるデータを用いた解析では、平成 25 年度に全国で登録のあったプリオン病 63 件のうち、特定機能病院から 37 例 (57 機関)、地域基幹病院から 19 例 (219 機関)、新拠点病院から 7 例 (36 機関) となり、本疾患の把握にあたっては特定機能病院及び新拠点病院からの報告が多数を占めることが明らかになった。

C.5 プリオン病個人票の検証

現在、使用されている OCR 対応のプリオン病臨床調査個人票は、①基本情報 (共通)、②診断基準 (疾患特異)、③既往歴 (疾患特異)、④臨床所見 (疾患特異)、⑤重症度 (共通・疾患特異)、⑥検査所見 (疾患特異) ⑦鑑別診断 (疾患特異)、⑧治療その他 (共通・疾患特異) の 8 項目、計 13 ページに及ぶことから、デジタル化に向けて登録項目を減らすあるいは OCR の精度向上が求められる。

D. 考察

クロイツフェルト・ヤコブ病は、感染症法に基づく感染症動向調査、難病法による把握が行われているが、前者は情報量が少なく、疑い症例も含まれることからデータとしての精度に課題が残る。一方、後者は未だ情報が電子化されていないことから研究で利用するには至っていない。このため、難病法に基づく電子的な患者情報の把握については平成30年度以降に持ち越されることからあらためて疾患の把握に向けた手法が必要と考えられる。そこで、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った。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を報告し、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sCJD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、sCJDに関して、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。

難病法に基づく電子的な患者情報の把握については平成30年度以降に持ち越されることからあらためて疾患の把握に向けた手法が必要と考えられた。一方で、本疾患の特殊性を考慮した場合、国が進める難病医療提供体制の構築に合わせて、初診からすみやかに拠点医療機関に紹介できる体制の構築が求められる。また、デジタル化を進める上で必要十分な情報に限定することが求められる。この際に、予後評価に影響を与える性別、発症までの期間、診断年齢、コドン129遺伝子型、EEG・MRI所見、髄液所見（蛋白量、細胞数、NSE、14-3-3蛋白）、臨床所見（ミオクローヌス、錐体路障害、錐体外路障害、精神症状、小脳障害、視覚障害）の各要素は必須と考えられた。

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sCJD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。

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) Nakatani E, Kanatani Y, Kaneda H, Nagai Y, Teramukai S, Nishimura T,

Zhou B, Kojima S, Kono H, Fukushima M, Kitamoto T, Mizusawa H. Specific clinical signs and symptoms are predictive of clinical course in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *European Journal of Neurology* 23: 1455-62, 2016

- 2) Kanatani Y, Tomita N, Sato Y, Eto A, Omoe H, Mizushima H. National Registry of Designated Intractable Diseases in Japan: Present Status and Future Prospects. *Neurologia medico-chirurgica*, 57, p1-7, 2017
- 3) 金谷泰宏、市川学. 超スマート社会 (Society 5.0)における医療サービス, 医療白書 2017-2018 年版, 日本医療企画, 34-39, 2017

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

サーベイランスの諸問題（特に未回収問題と低剖検率）について

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

研究要旨（サーベイランスの諸問題（特に未回収問題と低剖検率）について）

わが国では 1999 年から、全国で発症したプリオン病のサーベイランス事業を行っている。悉皆的な調査を目指しているが、プリオン病発症の届け出に応じてサーベイランス事務局から主治医にサーベイランス調査票の送付を依頼したのにもかかわらず、記載された調査票が事務局に返送されていない「未回収ケース」が少なからず存在する。また、多くの症例では、発症後、短期間で死に至ることが予想されるが確実な診断に必要な剖検・病理的探索が行われている例は少数である。こうした、調査票の未回収率、剖検数の低率の原因を探り、改善策を検討する。

A. 研究目的（サーベイランスの諸問題（特に未回収問題と低剖検率）について）

サーベイランス事務局に届けられたプリオン病発症の情報の数をデータベースから抽出し、事務局から主治医に送付依頼したサーベイランス調査票の数、依頼したのにもかかわらず記載したものが事務局に返送されていない未回収例の数を抽出する。

また、調査票の未回収率、剖検数の低率の原因を探り、改善策を検討する。

B. 研究方法

国立精神・神経医療研究センターに設置してあるプリオン病サーベイランス事務局にある、調査票送付、返送受付の確認ファイルをもとに平成 28 年度の研究では 2011 年から 2015 年までの未回収率・未回収症例数、平成 29 年度の研究では 2011 年から 2016 年までの未回収率・未回収症例数を計算した。

剖検率については、毎年 2 回開催されるサーベイランス委員会の検討結果（診断結

果）をまとめた自治医科大学中村好一先生の統計を使用した。

（倫理面への配慮）

サーベイランス研究は当センターの倫理審査委員会で承認されており、個人を識別できる情報は含まれていない。

C. 研究結果

2011 年から 2015 年の未回収数が多いブロック・都道府県は、症例数も多い傾向があった。特に関東・近畿ブロックで未回収症例数が多かった。

2017 年 9 月までの、プリオン病（ほぼ確実もしくは疑いがある）とサーベイランス委員会で診断された症例の剖検数は、プリオン病死亡者数 2469 名に対して剖検実施者 356 例であり、剖検率は 14%であった。特に孤発型 CJD では 1957 例の死亡者数に対して、剖検実写数 245 例であり、13%にとどまった。この事態に対して、2017 年度には、患者家族や主治医への剖検の意義・必要性に対

する理解を高めるためのパンフレットを製作した。

2017年度になり、近畿ブロックの未回収数は大幅に減少した。2017年9月時点での10ブロック合計の(すなわち全国での)未回収数は、2011年51件(2017年1月時点に比べて、2017年9月には17件減)、2012年44件(同25件減)、2016年149件であった。2011年から2016年の未回収件数の総計は2017年9月時点で429件(2011年から2015年の未回収件数は2017年1月時点に比べて2017年9月には88件減少)であった。

D. 考察

サーベイランス調査票未回収例が多いブロックは症例数が多い(総人口数も多い)ブロックであったが、都道府県の未回収例の詳細を見ると、必ずしもその回収率と症例数は比例していなかった。さらに回収率が低い都道府県は例年低い傾向があり、地域の担当専門医の調査の負担の軽減を考慮したり、何らかのインセンティブにあたるものを作り上げたりするなどの工夫が必要と考えられた。特に近畿ブロックは総人口数も多いため、未回収数が多かったが、準ブロック担当医を配置することで未回収数の減少に転じることができた。

一方、事務局から、未回収例に対する調査票提出の依頼を繰り返す(リマインド)ことが回収率改善の効果もがあることがこれまでの研究から判明していたが、2017年度はこのリマインドが十分でなかったために、やや回収率の回復が鈍化した傾向にある。

剖検率については、諸外国、特に欧米では約20-30%のところが多く、フランスでは50-60%である。わが国の現状の14%程度と

いう剖検率の低さは診断精度にかかわりかねない問題である。この事態に対して、2017年度には、患者家族や主治医への剖検の意義・必要性に対する理解を高めるためのパンフレットの作成をしたが、今後の活用が待たれる。また、患者の転院で主治医が替わっても委員会が追跡できるように、自然歴研究との一体化が2017年頃から開始されており、コンソーシアムJACOPのCRC(コーディネーター)が患者の主治医および患者家族に患者の病態の情報を定期的に聴取する体制となったが、これにより転院先での患者の情報を獲得できる可能性も高くなると考えられる。

剖検施設のセンター化の推進もサーベイランス委員会事務局の責務であると考えられるが、今後は、新しく構築されたAMEDの日本ブレインバンク・ネットワーク、日本神経病理学会ブレインバンク委員会、同プリオン病剖検・病理検査推進委員会と協力して、剖検率の上昇を目指すことが重要である。

E. 結論

サーベイランス調査個人票の未回収例・未回収率を低下させるには、サーベイランスの調査システムにも改良が必要であり、その剖検率を上昇させるためにも、自然歴調査との一体化が開始されたが、すでに自然歴調査の登録数の増加も得られており、剖検率の向上やサーベイランス調査の回収率の向上にも役立つことが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ae R, Hamaguchi T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Belay ED, Schonberger LB. Update: Dura Mater Graft-Associated Creutzfeldt-Jakob Disease - Japan, 1975-2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 67(12): 373-373, 2018
- 2) Ae R, Hamaguchi T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Belay ED, Schonberger LB. Update: Dura Mater Graft-Associated Creutzfeldt-Jakob Disease - Japan, 1975-2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 67(9): 274-278, 2018
- 3) Ae R, Nakamura Y, Takumi I. et al. Epidemiologic features of human prion diseases in Japan: A prospective 15-year surveillance study. PRION 10 suppl 1: S103-S104, 2016
- 4) Ishimura Y, Tsukamoto T, Kuwata K. et al. The Japan Consortium of Prion Disease (JACOP) for patients' registration and clinical studies of Prion diseases in Japan. PRION 10 suppl 1: S106-S107, 2016
- 5) Kuroiwa Y, Takumi I, Murai H. et al. Diagnostic significance of Periodic synchronous discharges in Japanese surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease. PRION 10 suppl 1: S104-S105, 2016
- 6) Takumi I, Saito N, Sanjo N. et al. CJD incidents in Japan. PRION 10 suppl: S124-S124, 2016
- 7) Tsukamoto T, Ae R, Nakamura Y. et al. Human Prion Diseases Surveillance and registration system in Japan. PRION 10 suppl 1: S112-S113, 2016
- 8) Yamada M, Hamaguchi T, Sakai K. et al. CJD Surveillance Comm Epidemiological and clinical features of human prion diseases in Japan: Prospective 17-year surveillance PRION 10 suppl 1: S10-S11, 2016
- 9) 塚本 忠, 花井 亜紀子, 昇 多加代, 齋藤 睦美, 三山 健司. プリオン病患者の医療連携に関する諸問題. 国立病院総合医学会講演抄録集 70 回. Page P4-01-2, 2016
- 10) 塚本 忠. 【アルツハイマー病と新オレンジプラン】 症状と徴候 臨床心理検査と認知症尺度. Clinical Neuroscience 34(9) 1001-1006, 2016
- 11) 福本 裕, 望月 規央, 三山 健司, 中川 栄二, 塚本 忠, 村田 美穂, 水澤 英洋. 重症心身障害児(者)の肺炎における口腔細菌の潜在的病原性について培養と分子生物学的解析による検討. NEUROINFECTION 21(2) 223-223, 2016
- 12) 塚本 忠, 高橋 裕二, 村田 美穂, 水澤 英洋. 2010 年以降の 5 年間での当施設でのプリオン病患者の受診に関する統計. NEUROINFECTION 21(2) 231-231, 2016
- 13) 塚本 忠, 水澤 英洋. 【プリオン病ならびに遅発性ウイルス感染症-最近の知見】 日本におけるプリオン病サーベイランス. 神経内科 84(3) 209-211, 2016
- 14) 塚本 忠. 【認知症の診断・臨床・治療とケア、認知症の人の Well-being】 DLB とその他の疾患の鑑別診断 認知症を

伴うパーキンソン病(PDD)とレビー小
体型認知症(DLB)の整理.老年精神医学
雑誌 27(増刊 I) 109-114, 2016

2. 学会発表

- 1) Tsukamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H, and Prion Disease Surveillance Committee, Japan. Analysis of cases in which prion disease was denied by the Prion disease Surveillance Committee in Japan in 2016. APPS2017. Melbourne, Oct 20-21, 2017
- 2) Tsukamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H, and Prion Disease Surveillance Committee, Japan. CJD with M232R: Its clinicoepidemiological features. PRION2017 Edinburgh, May 23-26, 2017
- 3) Tsukamoto T. Human Prion Diseases Surveillance and Registration System in Japan. PRION2016, Tokyo, May 11 - 12, 2016

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

本邦の CJD サーベイランスにおけるプリオン病の脳波診断

研究分担者：黒岩義之	財務省診療所
研究協力者：太組一朗	聖マリアンナ医科大学・脳神経外科学
研究協力者：村井弘之	国際医療福祉大学医学部神経内科
研究協力者：春日健作	新潟大学脳研究所・神経内科学
研究協力者：中村好一	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
研究協力者：佐藤克也	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科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
研究協力者：原田雅史	徳島大学大学院医歯薬学研究部・放射線医学分野
研究協力者：北本哲之	東北大学大学院医学系研究科・病態神経学
研究協力者：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(神経内科学)
研究協力者：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

研究要旨（本邦の CJD サーベイランスにおけるプリオン病の脳波診断）

周期性脳波異常（PSD）で Grade A は典型的 PSD、Grade B は PSD 周期がやや長め、Grade C は PSD 頻度がやや少ない、Grade D は PSD が痕跡的、Grade E は PSD が全くないと定義した。PSD は拡散強調画像 MRI やタウ蛋白などとともにプリオン病診断の要であり、PSD グレーディングの活用、多施設間のデジタル脳波データの情報共有が重要である。CJD サーベイランスにおける脳波データを解析した。PSD 頻度は CJD 全体で 61%、孤発性で 70%、遺伝性で 24%、硬膜移植後で 61%。遺伝性 CJD の内訳ごとの PSD 頻度は V180I 変異が 3%、P102L 変異が 12%、M232R 変異が 77%、E200K 変異が 73%であった。PSD 頻度の統計学的検定では total CJD > non-CJD ($p < 0.0001$)、s-CJD > f-CJD ($p < 0.0001$)、P102L > V180I ($p = 0.01$) であった。PSD が出現した群では PSD が出現しない群よりも有意に MRI 異常高信号が大脳皮質と基底核の両方にみられやすいという結果であった。PSD がみられた非 CJD 疾患としててんかん重積、レビー小体型認知症、アルツハイマー病、自己免疫性脳炎、橋本脳症、ウェルニッケ脳症などがあつた。

A. 研究目的（本邦の CJD サーベイランスにおけるプリオン病の脳波診断）

プリオン病の脳波診断の実態と改善点を明らかにする。

B. 研究方法

孤発性 s-CJD(1403 例)、遺伝性 f-CJD(365 例)、硬膜移植後 d-CJD(23 例)、non-CJD(892 例)、合計 2683 例のサーベイランスにおける脳波データを解析する。f-CJD の内訳は V180I 変異が 205 例、P102L 変異が 59 例、

E200K 変異が 51 例、M232R 変異が 48 例、P105L 変異が 2 例であった。

(倫理面への配慮)

臨床研究倫理指針を遵守した。

C. 研究結果

周期性脳波異常 (PSD) で Grade A は典型的 PSD、Grade B は PSD 周期がやや長め、Grade C は PSD 頻度がやや少ない、Grade D は PSD が痕跡的、Grade E は PSD が全くないと定義した。PSD 頻度は CJD 全体で 61%、s-CJD で 70%、f-CJD で 24%、d-CJD で 61%。f-CJD の内訳ごとの PSD 頻度は V180I 変異が 3%、P102L 変異が 12%、M232R 変異が 77%、E200K 変異が 73%、P105L 変異が 0%であった。non-CJD 群の PSD 頻度は 11%で、PSD がみられた疾患はてんかん重積、辺縁系脳炎、代謝性脳症、レビー小体型認知症、アルツハイマー病、橋本脳症、ウェルニッケ脳炎などであった。[PSD+]total-CJD 群(1091 例)と [PSD-]total-CJD 群(700 例)の比較、[PSD+]s-CJD 群(989 例)と [PSD-]s-CJD 群(414 例)の比較、[PSD+]f-CJD 群(88 例)と [PSD-]f-CJD 群(277 例)の比較、いずれにおいても脳 MRI で大脳皮質と基底核の異常信号出現パターンは有意に異なっていた (Chi-square test, $p < 0.0001$)。すなわち、PSD が出現した群では PSD が出現しない群よりも有意に MRI 異常高信号が大脳皮質と基底核の両方にみられやすいという結果であった。一方、14-3-3 蛋白やタウ蛋白の陽性率に関しては PSD 出現群と PSD 非出現群間で有意差を認めなかった。

D. 考察

PSD 頻度は $s\text{-CJD} \geq d\text{-CJD} > f\text{-CJD} > \text{non-CJD}$ であった。f-CJD の内訳ごとの PSD 頻度は $M232R \text{ 変異} \geq E200K \text{ 変異} > P102L \text{ 変異} > V180I \text{ 変異} > P105L \text{ 変異}$ であった。

E. 結論

PSD 頻度の統計学的検定では $\text{total CJD} > \text{non-CJD}$ ($p < 0.0001$)、 $s\text{-CJD} > f\text{-CJD}$ ($p < 0.0001$)、 $P102L > V180I$ ($p = 0.01$) であった。PSD は拡散強調画像 MRI やタウ蛋白などとともにプリオン病診断の要であり、PSD グレーディングの活用、多施設間のデジタル脳波データの情報共有が CJD サーベイランスの精度を高めると期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kuroiwa Y, Yokota S, Nakamura I, Nakajima T, Nishioka K. Human papilloma virus vaccination (HPVV)-associated neuro-immunopathic syndrome (HANS): a comparative study of the symptomatic complex occurring in Japanese and Danish young females after HPVV. The Autonomic Nervous System, 55(1): 21-30, 2018
- 2) Usui C, Soma T, Hatta K, Aratani S, Fujita H, Nishioka K, Machida Y, Kuroiwa Y, Nakajima T, Nishioka K: A study of brain metabolism in fibromyalgia by positron emission tomography. Progress in Neuropsychopharmacology &

Biological Psychiatry 75: 120-127,
2017

- 3) Omoto S, Kuroiwa Y, Fujino S, Fujino K, Kurokawa T, Baba Y: Greater N1 potential during centrifugal saccades as compared to centripetal saccades in humans: a scalp-recorded electroencephalographic study. The Autonomic Nervous System, 54(4): 306-315, 2017
- 4) 黒岩義之、太組一朗、田中章景、山田正仁、水澤英洋. プリオン病の脳波検査。神経内科 84(3): 236-245, 2016

2. 学会発表

- 1) Kuroiwa Y, Takumi I, Murai H, Kasuga K, Nakamura Y, Sato K, Harada M, Kitamoto T, Tsukamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Periodic encephalographic study in nation-wide Creutzfeldt-Jakob disease surveillance in Japan. XXIII World Congress of Neurology, Kyoto, Sep. 20, 2017
- 2) 黒岩義之、太組一朗、村井弘之、春日健作、中村好一、佐藤克也、原田雅史、北本哲之、塚本忠、山田正仁、水澤英洋. 本邦の CJD サーベイランスにおけるプリオン病の脳波診断. 第 43 回日本臨床神経生理学会、2016.10.27、郡山

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

プリオン病における画像診断基準の検討

研究分担者：原田雅史 徳島大学医歯薬学研究部

研究協力者：佐光 亘 徳島大学医歯薬学研究部

研究要旨

CJDにおいてはDWIの診断能が高いことからMRIが施行されることが多く、DWIにおける基底核の高信号の診断特異度が高く、大脳皮質の高信号は診断感度が高い結果を得ることができた。DWIと同時に撮像できる3D Arterial Spin Labeling(ASL)法による脳灌流情報のCJD診断への有用性についても検討した。灌流画像と定量値マップを作成し、健常コントロールと統計学的マップにて比較し、自動ROI設定にて局所の脳血流値について各部位での相違を比較検討した。その結果CJDでは正常者に比べて相対的のみならず絶対値としても健常者より脳灌流が低下あり、特に遺伝性CJDでは広範な血流値低下を認め、弧発性CJDとの鑑別点ともなることが示唆された。

A. 研究目的

MRIにおける拡散強調像(DWI)はCJDにおける診断に有用と考えられているが、CJD以外でもCJDに類似した高信号を呈することが知られており、サーベイランスにおけるコンサルテーション症例を中心にCJDの鑑別診断におけるDWIの課題について検討した。

また、DWIと同時に非造影灌流MRIである3D Arterial Spin Labeling(ASL)法は実臨床でもひろく利用されるようになってきている。CJDにおいてはDWIと同時に撮像できる3DASL法のCJD診断への有用性についての検討も重要と考えられる。CJDにおけるSPECT等による脳灌流の低下の報告は見受けられるが、3DASL法を用いた総合的な検討はみあたらない。今回我々は多施設共同研究として収集したMRI画像の

うち、3DASL法が取得できた12例について、灌流画像と定量値マップを作成して健常コントロールと統計学的マップにて比較検討した。定量マップについては、自動ROI設定にて局所の脳血流値を測定して、各部位での相違を比較検討した。

B. 研究方法

施設担当医またはサーベイランス委員会の地区委員から依頼をうけて、画像小委員会内部でメール会議を施行して、所見を整理し、CJDの可能性について判断し、鑑別診断について検討を行った。これまで文書にて診断結果の報告を行った10例について検討対象とした。検討内容は下記についてである。

- 1) 異常所見の有無と場所の傾向
- 2) CJDらしさについての評価
- 3) コンサルテーションにおける課題

ASL法の検討については、多施設共同研究として前向きに収集したCJD症例16例のうち、3Tesla MRIにて3DASL法が測定できた12例を対象とした。3DASL法は差分画像とT1値とproton画像から定量化された脳血流の定量値マップを用いた。比較対象として年齢をマッチさせた12例の3DASLデータを利用した。CJDの12例のうち、8例が孤発型CJD(sCJD)で、4例が遺伝性CJD(gCJD)であり、そのうち3例がV180I変異、1例がE200K変異であった。いずれの症例もDWIにて高信号を認めた。差分画像、定量値マップともにSPM12を用いて解剖画像をもとに標準化したうえで、2群間の比較検討を行った。T検定により $P < 0.01$ の閾値を採用した。さらに定量値マップは3DSRTのテンプレートをもとに自動ROIを設定して、各領域の定量値を算出して群間比較を行った。

(倫理面への配慮)

同意のとれたサーベイランス症例のみを対象として、画像及び臨床情報の匿名化を行い画像小委員会の委員以外には画像等の閲覧ができないように制限している。

C. 研究結果

10例のDWI所見の検討結果のうち、CJDに妥当と考えられた症例は2例のみであり、いずれも皮質のみならず基底核にもDWI高信号を認める症例であった。そのうち1例は視床枕を含んだが、vCJDに典型的とはいえなかった。

紹介症例ではDWIで皮質に高信号を有する 경우가多く、痙攣を伴うものがある。そのうち皮質の浮腫を伴ってみられる場合には、痙攣重積による変化が第一に考えられた。

皮質下にもDWI高信号を認めた場合には、辺縁系脳炎を第一に考えられる症例が2例あった。

ASL法の検討では、CJD症例で健常コントロールに比べて血流低下領域を認めた。CJD症例で血流増加領域は認めなかった。sCJDと健常コントロールとの群間比較では、左側頭葉下部の低下に有意差が認められ、gCJDと健常コントロールとの比較では、前頭葉にひろく低下部位が認められた。sCJDとgCJDとの比較では、全体にgCJDで低下が広く認められ、画像での群間比較では、左前頭葉や左頭頂葉、左下側頭回での低下がめだつた。定量値での比較では、全ての部位でgCJDの定量値がsCJDよりも低く、特に左頭頂葉と左側頭葉では $p < 0.05$ で有意差が認められた。

D. 考察

診断上の問題点として、臨床情報に乏しいものがあり、コンサルテーションの目的が不明なものがあった。また、DWIではT2-WIとの比較やADCマップが判断に有用なことがあるが、これらが含まれない症例もあった。

また、視床や海馬にもDWI高信号を認める場合には、血液検査や炎症反応等の臨床所見が重要と考えられるが、提供されていない場合が少なくない。

以上より、コンサルテーション症例にみられる鑑別を要する事項として、1)痙攣重積の影響、2)辺縁系脳炎との鑑別、3)vCJDとの鑑別、4)白質病変の原因の鑑別をあげることができる。上記を鑑別するために必要な情報としては、1)経過を含む臨床情報、2)ADC画像、3)FLAIR所見との相違、4)ASL画像やSPECT等との比較、5)遺伝子型を挙げることができる。

さらに、システム上の問題点として、現在の画像照会には DICOM データで供給されるため、画像数の多さや表示条件が可変であること等により、メールでのやりとりでは限界があり、小委員会内部での画像の共有と議論が困難となっている。従って、これらを可能とする電子情報システムが必要と考えられた。

ASL 法による検討では、gCJD における脳血流低下は健常者のみならず sCJD 症例との比較でも広く認められるが、DWI での高信号も gCJD の方が sCJD よりも広範であることを反映していると考えられた。定量値自身も健常者及び sCJD とくらべて低値であった。これは認知症等の脳機能との関連が示唆され、gCJD における広範な脳血流低下が脳機能に影響していることが推察された。また gCJD では血流低下が広範であることから、差分画像、定量マップともに視覚的には局所的な低下部位を指摘しがたく、異常を検出しにくい傾向が認められた。従って gCJD では定量マップによる定量値の評価が有用であり、sCJD との鑑別点ともなると考えられた。

E. 結論

画像コンサルテーションにおいて問題となる鑑別は、1)痙攣重積、2)辺縁系脳炎、3)vCJD 及び 4)白質病変の原因が多く、そのためには経過を含めた臨床情報や追加画像の提供が望ましいと考えられた。

CJD では正常者にくらべて相対的のみならず絶対値としても健常者より脳灌流が低下していることが示された。特に gCJD では広範な血流値低下を認め、sCJD との鑑別点ともなることが示唆された。3DSAL 法は、DWI と併せて検討することで、CJD の診断と鑑別及び病態の理解に有用である

と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) Otomo M, Matsumoto Y, Kanazawa H, Harada M, Evaluation of reproducibility of quantitative values by 3D arterial spin labeling imaging depending on the different measurement parameters. JSMRM 2017, Utsunomiya, Sep. 14, 2017

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の頭部 MRI 拡散強調画像の検討とプリオン蛋白遺伝子コドン 129 多型が MM で、脳波上周期性同期性放電を認めず、頭部 MRI 拡散強調像にて両側視床に高信号を認める孤発性または分類不能の Creutzfeldt-Jakob 病の検討

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：坂井健二	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：濱口 毅	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：篠原もえ子	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：野崎一朗	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：小林篤史	北海道大学大学院獣医学研究科比較病理学教室
研究分担者：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）
研究分担者：村井弘之	国際医療福祉大学神経内科
研究協力者：岩崎 靖	愛知医科大学加齢医科学研究所
研究協力者：濱野忠則	福井大学第二内科（神経内科学）
研究協力者：本間真理	栢記念病院神経内科
研究協力者：阿江竜介	自治医科大学地域医療センター公衆衛生学部門
研究分担者：中村好一	自治医科大学地域医療センター公衆衛生学部門
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
研究協力者：小出瑞穂	国立病院機構千葉東病院神経内科
研究協力者：新井公人	国立病院機構千葉東病院神経内科
研究協力者：片多史明	亀田総合病院神経内科
研究分担者：原田雅史	徳島大学大学院放射線医学分野
研究分担者：村山繁雄	東京都健康長寿医療センター
研究分担者：塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター病院
研究代表者：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター

研究要旨（硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の頭部 MRI 拡散強調画像の検討）

硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病（dCJD）症例の頭部 MRI 拡散強調画像（DWI）を用いて、移植部位と DWI の異常信号を呈した部位の関連および dCJD のタイプ別における画像所見の相違について検討した。1999 年 4 月より 2016 年 9 月までに CJD サーベイランス委員会による検討の結果 dCJD と判定された症例を対象とし、プラーク型と非プラーク型に分類して解析を行った。11 例（男性 7 例、女性 4 例）で DWI を収集した。8 例が非プラーク型で、3 例はプラーク型であった。発症から DWI 撮影までの中央値は 3（1-24）ヶ月であった。非プラーク型では両側の大脳皮質や基底核に DWI 高信号が認め

られ、全例で移植された側と DWI 高信号が優位であった側が一致していた。視床に明らかな高信号を認めた症例はなかった。プラーク型では、1 例では大脳皮質、基底核や視床、1 例では基底核と視床の高信号が見られたが、1 例では明らかな高信号は認められなかった。非プラーク型では移植部位と発症時の DWI 高信号の領域には関連があり、非プラーク型とプラーク型の DWI 高信号のパターンは異なる。

(プリオン蛋白遺伝子コドン 129 多型が MM で、脳波上周期性同期性放電を認めず、頭部 MRI 拡散強調像にて両側視床に高信号を認める孤発性または分類不能の Creutzfeldt-Jakob 病の検討)

[目的]プリオン蛋白遺伝子コドン 129 多型が MM で、脳波上の周期性同期性放電 (PSD) を認めず、頭部 MRI 拡散強調像にて両側視床に高信号を認める孤発性または分類不能の Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) の臨床病理学的な特徴を明らかにすること。

[方法] 2016 年 2 月までに CJD サーベイランス委員会に登録された症例で、プリオン蛋白遺伝子検査が行われており、孤発性 CJD (確実例、ほぼ確実例) として登録された 1162 例と脳外科手術歴があり硬膜移植の有無が不明なため分類不能の CJD と診断された 3 例の中で、脳波上 PSD を認めず、頭部 MRI 拡散強調像で両側視床に高信号病変を認めた 6 例の臨床病理像について検討を行った。

[結果]6 例の発症年齢は 62.0 ± 5.6 (58-75) 歳で、男性 2 名、女性 4 名であった。6 例中 2 例は CJD 発症の 14 年前および 27 年前に脳外科手術の既往があったが、1 例は硬膜移植が行われていないことが剖検で確認されており、1 例は硬膜移植の有無が不明であった。脳外科手術歴のあった 2 例の初発症状は歩行障害であった。脳外科手術歴のない 4 例の初発症状は認知症が 2 例、眠気と頭痛が 1 例、歩行障害が 1 例であった。頭部 MRI 拡散強調画像では、脳外科手術歴のある 2 症例は両側視床全体に高信号を認め、脳外科手術歴のない 4 例中 3 例では視床の背内側核に淡い高信号を認め、1 例では hockey stick sign を認めた。Hockey stick sign を認めた症例は、発症時 59 歳の男性で、海外渡航歴、輸血歴、手術歴はなく、歩行障害で発症し、死亡まで 21 ヶ月の経過で、発症 7 ヶ月で行われた脳波では PSD を認めていなかった。6 例中 3 例で剖検されており、脳外科手術歴のある 1 例は MMiK で、脳外科手術歴のない 2 例はいずれも MM2+1 であった。

[結論]プリオン蛋白遺伝子コドン 129 多型が MM の孤発性 CJD で、脳波上 PSD を認めず、頭部 MRI 拡散強調画像で両側視床に高信号病変を認める症例は、CJD MMiK 型や孤発性 CJD MM2+1 の症例が含まれる。また、1 例は hockey stick sign を認めており、変異型 CJD の除外が重要であると考えた。

A. 研究目的

(硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の頭部 MRI 拡散強調画像の検討)

硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病 (dCJD) では移植されたヒト屍体由来硬膜に含まれていた異常プリオン蛋白 (PrP^{Sc}) が中枢神経組織へ感染して伝播し、CJD を発症したと考え

られている。これまでの報告では硬膜移植の部位と dCJD の初発症状に関連があることが示されているが、移植部位近傍の障害による症候では説明できない症状で発症する症例もあり、直接浸潤以外の経路による PrP^{Sc} の伝播機構の存在も考えられている。今回の研究は dCJD 症例の頭部 MRI 拡散強調画像

(DWI) を用いて、移植部位と異常信号を呈した部位の関連を検討し、PrP^{Sc} の中枢神経系における伝播機構を明らかにすることと、dCJD のタイプ別の DWI 所見の特徴を明らかにする事を目的とした。

(プリオン蛋白遺伝子コドン 129 多型が MM で、脳波上周期性同期性放電を認めず、頭部 MRI 拡散強調像にて両側視床に高信号を認める孤発性または分類不能の Creutzfeldt-Jakob 病の検討)

経過が長く、発症早期には脳波上の周期性同期性放電 (PSD) を認めないといった特徴を持つ硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) プラーク型は、プリオンタンパク質 (PrP) 遺伝子コドン 129 がメチオニン (M) ホモ接合体、プロテアーゼ抵抗性 PrP が intermediate タイプ (タイプ i)、脳の Kuru 斑を特徴とするが (MMiK) (Kobayashi A, et al. *J Biol Chem* 2007; 282: 30022-30028)、従来、“孤発性”CJD と診断されていた例の中に同様の所見 (MMiK) を有する例が、硬膜移植を伴わない脳外科手術例や医療従事者 (脳神経外科医) に見出され、医療行為に伴う V2 プリオンの感染の可能性が示唆された (Kobayashi A, et al. *J Virol* 2015; 89: 3939-3946)。そこで、2016 年 2 月までに CJD サーベイランス委員会に孤発性 CJD (確実例、ほぼ確実例) または脳外科手術歴があり硬膜移植の有無が不明なため分類不能の CJD と診断された症例について、臨床病理像を検討したところ、1 例の MMiK 型 CJD を認めたが、その症例の頭部 MRI 拡散強調像では両側視床に高信号病変を認めた。また、その他に脳外科手術歴があり硬膜移植の有無がはっきりしない 1 例と孤発性 CJD の PrP 遺伝子コドン 129MM の 4 例に頭部 MRI 拡散強調像で両側視床に高信号病変を認めた。更にこ

れら 6 症例は脳波上の周期性同期性放電 (PSD) を認めなかった。これまでの報告では、PrP 遺伝子コドン 129MM である孤発性 CJD は両側視床の高信号を呈しにくいと報告されている (Meissner B, et al. *Neurology* 2009; 72: 1994-2001)。そこで、本研究は、プリオン蛋白遺伝子コドン 129 多型が MM で、脳波上の PSD を認めず、頭部 MRI 拡散強調像にて両側視床に高信号を認める孤発性または分類不能の Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) の臨床病理学的な特徴を明らかにすることを目的として行った。

B. 研究方法

(硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の頭部 MRI 拡散強調画像の検討)

1999 年 4 月より 2016 年 9 月までに「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 dCJD と判定された症例を対象とし、発症時の DWI について解析を行った。経時的な DWI が収集できた症例についてはあわせて解析を行った。dCJD についてはこれまでの報告に基づき、プラーク型と非プラーク型に分類した。

(プリオン蛋白遺伝子コドン 129 多型が MM で、脳波上周期性同期性放電を認めず、頭部 MRI 拡散強調像にて両側視床に高信号を認める孤発性または分類不能の Creutzfeldt-Jakob 病の検討)

2016 年 2 月までに CJD サーベイランス委員会に登録された症例で、プリオン蛋白遺伝子検査が行われており、孤発性 CJD (確実例、ほぼ確実例) として登録された 1162 例と脳外科手術歴があり硬膜移植の有無が不明なため分類不能の CJD と診断された 3 例の中で、脳波上 PSD を認めず、頭部 MRI 拡散強調像

で両側視床に高信号病変を認めた 6 例の臨床病理像について検討を行った。

(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、東京医科歯科大学、国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会にて承認済みである。

C. 研究結果

(硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の頭部 MRI 拡散強調画像の検討)

2016 年 9 月までに dCJD と判定された症例は 88 例であった。移植部位に関する情報と DWI 画像を収集できた 11 例について解析を行った。

11 例 (男性 7 例、女性 4 例) の発症時年齢は 41 歳 (中央値) (分布: 26-76 歳)、移植時年齢は 19 (10-53) 歳、移植から発症までは 22 (16-29) 年であった。8 例は非プラーク型 (確実 4 例、ほぼ確実 4 例) で、3 例はプラーク型 (すべて確実例) であった。使用された硬膜について、判明したものは全て Lyodura® であった。発症から DWI 撮影までは 3 (1-24) ヶ月であった。

非プラーク型では発症後 2.5 (1-5) ヶ月で初回の頭部 MRI が撮影された。両側の脳皮質や基底核に DWI 高信号が認められ、全例で移植された側と DWI 高信号が優位であ

った側が一致していた。視床に明らかな高信号がみられた症例はなかった。

プラーク型では発症後 10 (7-24) ヶ月で初回の頭部 MRI が撮影されており、非プラーク型の症例よりも有意に遅かった ($p=0.012$)。1 例では大脳皮質や基底核、視床に DWI 高信号が認められたが、1 例では移植部位と反対側の脳基底核と視床のみで、1 例では大脳皮質や基底核および視床に明らかな DWI 高信号は認められなかった。

非プラーク型の 5 例、プラーク型の 2 例で経時的な MRI の撮像が行われており、非プラーク型では大脳皮質や基底核に高信号の拡大が認められたが、プラーク型では DWI の異常信号は大脳皮質、視床、脳基底核や小脳に局限していた。

(プリオン蛋白遺伝子コドン 129 多型が MM で、脳波上周期性同期性放電を認めず、頭部 MRI 拡散強調像にて両側視床に高信号を認める孤発性または分類不能の Creutzfeldt-Jakob 病の検討)

6 例の発症年齢は 62.0 ± 5.6 (58-75) 歳で、男性 2 名、女性 4 名であった。6 例中 2 例は CJD 発症の 14 年前および 27 年前に脳外科手術の既往があったが、1 例は硬膜移植が行われていないことが剖検で確認されており、1 例は硬膜移植の有無が不明であった。脳外科手術歴のあった 2 例の初発症状は歩行障害であった。脳外科手術歴のない 4 例の初発症状は認知症が 2 例、眠気と頭痛が 1 例、歩行障害が 1 例であった。頭部 MRI 拡散強調画像では、脳外科手術歴のある 2 症例は両側視床全体に高信号を認め、脳外科手術歴のない 4 例中 3 例では視床の背内側核に淡い高信号を認め、1 例では hockey stick sign を認めた。Hockey stick sign を認めた症例は、発症時 59 歳の男性で、海外渡航歴、輸血歴、手術歴

はなく、歩行障害で発症し、死亡まで 21 ヶ月の経過で、発症 7 ヶ月で行われた脳波では PSD を認めていなかった。6 例中 3 例で剖検されており、脳外科手術歴のある 1 例は MMiK で、脳外科手術歴のない例は、1 例は MM2+1 で、1 例は MM2C+T あった。

D. 考察

(硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の頭部 MRI 拡散強調画像の検討)

プリオン病における DWI 高信号の起源について、vacuole の密度が違いこと、vacuole の形態、グリオシスの程度、PrP^{Sc} の沈着量が多いこととの関連が報告されており、プリオン病における中枢神経病変と関連していると考えられている。プリオン病では PrP^{Sc} が細胞から細胞へ伝播することが考えられており、経時的に頭部 MRI の評価が行われた dCJD 症例において、硬膜移植部位より DWI の異常信号が拡大した症例が報告されている。

今回検討を行った症例について、非プラーク型の症例では、移植を受けた側で優位に DWI での高信号が目立っており、経時的な検討では大脳全体に DWI 高信号が急速に拡大する結果が得られた。移植された硬膜から PrP^{Sc} が移植直下の脳実質に感染し、中枢神経系内を伝播し、急速に拡大したと考えられた。しかしながら、移植部位とは離れた領域にも高信号はみられており、移植部位との線維連絡と関連している可能性や脳脊髄液を介した伝播の可能性も考えられた。

また、プラーク型の症例では高信号は大脳基底核や視床に目立ち、経時的な検討でも高信号の領域は局限していた。dCJD の頭部 MRI 画像を検討した報告では、プラーク型では視床での高信号が認められたことが報告されている。プラーク型は V2 prion が 129MM

に感染して生じたと考えられている。孤発性 CJD の MV2 や VV2 といった V2 prion が認められる病型では視床に高信号を認めることが報告されており、V2 prion 類似の特徴として視床に高信号を生じやすい可能性が考えられた。

(プリオン蛋白遺伝子コドン 129 多型が MM で、脳波上周期性同期性放電を認めず、頭部 MRI 拡散強調像にて両側視床に高信号を認める孤発性または分類不能の Creutzfeldt-Jakob 病の検討)

プリオン蛋白遺伝子コドン 129 多型が MM の孤発性 CJD で、脳波上 PSD を認めず、頭部 MRI 拡散強調画像で両側視床に高信号病変を認める症例の発症年齢や性別は孤発性 CJD として特異なものではなかった。脳外科手術歴のある症例は、1 例が MMiK で、もう 1 例は剖検されていないが、頭部 MRI がよく似た所見を呈しており MMiK であった可能性がある。4 例の孤発性 CJD のうち 3 例は視床背内側核の淡い高信号のみで、MMiK 型のものとは異なる印象であった。孤発性 CJD の 1 例では hockey stick sign を認めており、変異型 CJD の除外を行う必要がある。

E. 結論

(硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の頭部 MRI 拡散強調画像の検討)

非プラーク型では移植部位と発症時の DWI 高信号の領域には関連があり、急速に大脳全体に DWI の高信号が拡大する。プラーク型では DWI における高信号の領域は視床や大脳基底核に目立ち、非プラーク型とプラーク型の DWI 高信号のパターンは異なる。

(プリオン蛋白遺伝子コドン 129 多型が MM で、脳波上周期性同期性放電を認めず、頭部 MRI 拡散強調像にて両側視床に高信号を認

める孤発性または分類不能の Creutzfeldt-Jakob 病の検討)

プリオン蛋白遺伝子コドン 129 多型が MM の孤発性 CJD で、脳波上 PSD を認めず、頭部 MRI 拡散強調画像で両側視床に高信号病変を認める症例は、CJD MMiK 型や孤発性 CJD MM2+1、孤発性 CJD MM2C+T の症例が含まれる。また、1 例は hockey stick sign を認めており、変異型 CJD の除外が重要であると考えた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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* 26: 95-101, 2016
- 2) Takeuchi A, Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Morita M, Uno S, Kitamoto T. Distinctive properties of plaque-type dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in cell-protein misfolding cyclic amplification. *Lab Invest* 96: 581-587, 2016
- 3) Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H, Yamada M. Significant association of cadaveric dura mater grafting with subpial A β deposition and meningeal amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol* 132: 313-315, 2016
- 4) Ito Y, Sanjo N, Hizume M, Kobayashi A, Ohgami T, Satoh K, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Biochemical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with valine-to-isoleucine substitution at codon 180 on the prion protein gene. *Biochem Biophys Res Commun* 496: 1055-1061, 2018
- 5) Akagi A, Iwasaki Y, Mimuro M, Kitamoto T, Yamada M, Yoshida M. Pathological progression of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with a PrP V180I mutation. *Prion*, in press.
- 6) 濱口 毅、山田正仁. クロイツフェルト・ヤコブ病. *薬局* 67:183-187, 2016.
- 7) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病. *最新醫學* 71: 689-698, 2016
- 8) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病診療ガイドラインおよびプリオン病感染予防ガイドライン. *化学療法の領域* 32: 771-783, 2016
- 9) 濱口 毅、山田正仁. 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の自律神経障害. *神経内科* 84:48-52, 2016.
- 10) 濱口 毅、山田正仁. 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床病型と診断. *神経内科* 84: 219-223, 2016
- 11) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病の新規診断法と新規治療法. 鈴木則宏、祖父江元、荒木信夫、宇川義一、川原信隆(編) *Annual Review 2016 神経*、中外医学社、東京、pp113-121, 2016
- 12) 山田正仁. クロイツフェルト・ヤコブ病. 樋口輝彦、市川宏伸、神庭重信、朝田

- 隆、中込和幸(編)今日の精神疾患治療指針 第2版、医学書院、東京、pp381-382, 2016
- 13) 山田正仁. 遅発性ウイルス感染症とプリオン病. 田村 晃、松谷雅生、清水輝夫、辻 貞俊、塩川芳昭、成田善孝(編)EBMに基づく脳神経疾患の基本治療指針、第4版、メジカルビュー社、東京、pp461-462, 2016
- 14) 濱口 毅、山田正仁. クロイツフェルト・ヤコブ病. 薬局 68: 772-776, 2017
- 15) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病. *Neuroinfection* 22: 94-100, 2017
- 16) 濱口 毅、山田正仁. 獲得性プリオン病. *Pharma Medica* 35: 27-32, 2017
- 17) 山田正仁. 医原性 Creutzfeldt-Jakob 病におけるプリオン及びプリオン様タンパク質の伝播. *Neuroinfection* 22: 1-5, 2017
- 18) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病. 浦上克哉、北村 伸、小川敏英(編)図説 神経機能解剖テキスト、文光堂、東京、pp154-156, 2017
- 19) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病. 山田正仁(編)認知症診療実践ハンドブック、中外医学社、東京、pp324-333, 2017
- 20) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病にはどのような疾患があり、どのくらいの頻度で見られるのですか. 鈴木則宏(監)、亀井 聡(編)神経内科 Clinical Questions & Pearls: 神経感染症、中外医学社、東京、pp255-262, 2017
- 21) 濱口 毅、山田正仁. Creutzfeldt-Jakob 病は、どのように診断するのですか? 鈴木則宏(監)、亀井 聡(編)神経内科 Clinical Questions & Pearls: 神経感染
- 症、中外医学社、東京、pp263-276, 2017
- 22) 山田正仁. プリオン病. 日本感染症学会(編)感染症専門医テキスト: 第I部 解説編 改訂第2版、南江堂、東京、pp1229-1236, 2017

2.学会発表

- 1) Yamada M, Hamaguchi T, Sakai K, Nozaki I, Shinohara M, Sanjo N, Tsukamoto T, Ae R, Nakamura Y, Kitamoto T, Mizusawa H, CJD Surveillance Committee, Japan. Epidemiological and clinical features of human prion diseases in Japan: Prospective 17-year surveillance. PRION2016, Tokyo, May 10-13, 2016
- 2) Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Brown P, Saverioni D, Matsuura Y, Takeuchi A, Mohri S, Kitamoto T. Iatrogenic transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. PRION2016, Tokyo, May 10-13, 2016
- 3) Hamaguchi T, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H, Yamada M. Cerebral β -amyloidosis in patients with dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. PRION2016, Tokyo, May 10-13, 2016
- 4) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Diffusional-weighted images in patients with dura mater

- graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. PRION2016, Tokyo, May 10-13, 2016
- 5) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Differential association of amyloid- β with PrP^{Sc} pathology in each genetic prion disease. PRION2016, Tokyo, May 10-13, 2016
 - 6) Ae R, Nakamura Y, Takumi I, Sanjo N, Kitamoto T, Yamada M, Hamaguchi T, Tsukamoto T, Mizusawa H. Epidemiologic features of human prion disease in Japan: A prospective 15-year surveillance study. PRION2016, Tokyo, May 10-13, 2016
 - 7) Kuroiwa Y, Takumi I, Murai H, Kasuga K, Nakamura Y, Fujino K, Tanaka M, Kurosawa T, Baba Y, Sato K, Harada M, Kitamoto T, Tsukamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Diagnostic significance of Periodic synchronous discharges in Japanese surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease. PRION2016, Tokyo, May 10-13, 2016
 - 8) Ishimura Y, Tsukamoto T, Kuwata K, Yamada M, Doh-ura K, Tsuboi Y, Sato K, Nakamura Y, Sanjo N, Tamura C, Mizusawa H. The Japanese Consortium of Prion Disease (JACOP) for patient's registration and clinical studies of Prion diseases in Japan. PRION2016, Tokyo, May 10-13, 2016
 - 9) Tsukamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Kitamoto T, Satoh K, Hamaguchi T, Yamada M, Mizusawa H. Human Prion diseases surveillance and registration system in Japan. PRION2016, Tokyo, May 10-13, 2016
 - 10) Murai H, Nakamura Y, Kitamoto T, Tsuboi Y, Sanjo N, Yamada M, Mizusawa H, Kira J. Epidemiological survey of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with codon 102 mutation in Japan. PRION2016, Tokyo, May 10-13, 2016
 - 11) Takumi I, Saito N, Sanjo N, Takayanagi S, Tamura C, Tsukamoto T, Kuroiwa Y, Ae R, Nakamura Y, Kitamoto T, Hamaguchi T, Yamada M, Kawada Y, Mizusawa H. CJD incidents in Japan. PRION2016, Tokyo, May 10-13, 2016
 - 12) 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. PRION2016, Tokyo, May 10-13, 2016
 - 13) Nakamura K, Sakai K, Samuraki M, Nozaki I, Notoya M, Yamada M. Agraphia of Kanji (Chinese characters): An early symptom of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a Japanese patient. PRION2016, Tokyo, May 10-13, 2016
 - 14) Shima A, Sakai K, Hamaguchi T, Ikeda Y, Kitamoto T, Yamada M. Neuropathological analysis of hyperintense signals on magnetic resonance imaging in MM1+2 type

- sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. PRION2016, Tokyo, May 10-13, 2016
- 15) Yamada M, Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H. Possible iatrogenic transmission of cerebral amyloid antipathy and subpial A β deposition via cadaveric dura mater grafting. 5th International CAA Conference, Boston, September 8-10, 2016
 - 16) Yamada M, Hamaguchi T, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Taniguchi Y, Kobayashi A, Takeuchi A, Kitamoto T, Nakamura Y, Sanjo N, Tsukamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Mizusawa H. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease related to dura mater grafts. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017
 - 17) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Iwasaki Y, Hamano T, Honma M, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Type-dependent diverse extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura matter graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017
 - 18) Tsukamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H. CJD with M232R: Its clinicoepidemiological features. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017
 - 19) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Clinical and pathological characterization of “sporadic Creutzfeldt-Jakob disease” with histories of neurosurgery to identify iatrogenic cases. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017
 - 20) Furukawa F, Kitamoto T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yokota T, Sanjo N. Clinicopathological features of Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome with P105L mutation. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017
 - 21) Yamada M, Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H. Possible human-to-human transmission of cerebral β -amyloidosis via cadaveric dura mater grafting. Alzheimer's Association International Conference (AAIC) 2017, London, July 16-20, 2017
 - 22) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Iwasaki Y, Hamano T, Honma M, Noguchi-Shinohara M,

- Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Diffusion-weighted MR images in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. XX III World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, September 16-21, 2017
- 23) Kuroiwa Y, Takumi I, Murai H, Kasuga K, Nakamura Y, Fujino K, Hirai T, Kawabata Y, Baba Y, Sato K, Harada M, Kitamoto T, Tsukamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Periodic encephalographic study in nation-wide Creutzfeldt-Jakob disease surveillance in Japan. XX III World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, September 16-21, 2017
- 24) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Investigation of clinical and pathological features of “sporadic Creutzfeldt-Jakob disease” with history of neurosurgery to identify iatrogenic cases. XXIII World Congress of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017
- 25) Hamaguchi T, Yamada M. Transmission of amyloid β . Asian Pacific Prion Symposium (APPS2017), Melbourne, October 20-21, 2017
- 26) Tsukamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H, and Prion Disease Surveillance Committee, Japan. Analysis of cases in which prion disease was denied by the Prion disease Surveillance Committee in Japan in 2016. Asian Pacific Prion Symposium (APPS2017), Melbourne, October 20-21, 2017
- 27) Furukawa F, Ae R, Nakamura Y, Hamaguchi T, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yokota T, Sanjo N. Analysis of clinical features of patients with lower limb muscle weakness in GSS with P102L mutation. Asian Pacific Prion Symposium (APPS2017), Melbourne, October 20-21, 2017
- 28) 濱口 毅、山田正仁. 医療行為によって脳 beta アミロイドーシスが伝播する可能性について. 第57回日本神経学会学術大会、2016年5月18-21日、神戸
- 29) 濱口 毅、谷口 優、坂井健二、北本哲之、高尾昌樹、村山繁雄、岩崎 靖、吉田眞理、清水 宏、柿田明美、高橋均、内木宏延、鈴木博義、三條伸夫、水澤英洋、山田正仁. 医療行為でプリオン病と同時にAlzheimer型病理変化が伝播する可能性についての検討. 第57回日本神経学会学術大会、2016年5月18-21日、神戸
- 30) 濱口 毅、山田正仁. ヒトにおけるアミロイドーシスの伝播. 第4回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, 8.19, 2016
- 31) 濱口 毅. プリオン病. 第21回日本神経感染症学会総会・学術大会、2016年10月21-22日、金沢
- 32) 山田正仁. 医原性Creutzfeldt-Jakob病におけるプリオン及びプリオン様タンパク

質の伝播. 第21回日本神経感染症学会総会・学術大会、2016年10月21-22日、金沢

- 33) 赤木明生、三室マヤ、岩崎 靖、山田正仁、吉田眞理. V180I 遺伝性 Creutzfeldt-Jakob 病の病理学的検討. 第21回日本神経感染症学会総会・学術大会、2016年10月21-22日、金沢
- 34) 濱口 毅、坂井健二、北本哲之、岩崎靖、吉田眞理、高尾昌樹、村山繁雄、内木宏延、清水 宏、柿田明美、高橋 均、鈴木博義、三條伸夫、水澤英洋、山田正仁. 医療行為による Alzheimer 型病理変化の伝播についての検討. 第21回日本神経感染症学会総会・学術大会、2016年10月21-22日、金沢
- 35) 黒岩義之、太組一朗、村井弘之、春日健作、中村好一、藤野公裕、黒川隆史、馬場泰尚、佐藤克也、原田雅史、北本哲之、塚本 忠、山田正仁、水澤英洋. 本邦の CJD サーベイランスにおけるプリオン病の脳波診断. 第46回日本臨床神経生理学会学術大会、2016年10月27-29日 郡山
- 36) 濱口 毅、北本哲之、吉田眞理、高尾昌樹、水澤英洋、山田正仁. 硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病に見られた認知症病変. 第35回日本認知症学会学術集会、2016年12月1-3日、東京
- 37) 濱口 毅、坂井健二、小林篤史、北本哲之、阿江竜介、中村好一、三條伸夫、新井公人、小出瑞穂、片多史明、塚本忠、水澤英洋、山田正仁. 脳外科手術歴を有する Creutzfeldt-Jakob 病の特徴. 第22回日本神経感染症学会総会・学術大会、2017年10月13-14日、北九州
- 38) Hamaguchi T, Yamada M. Possible

transmission of cerebral β -amyloidosis via cadaveric dura mater graft. 第36回日本認知症学会学術集会、2017年11月24-26日、金沢

- 39) Kobayashi A, Yamada M, Takeuchi A, Mohri S, Kitamoto T. Diagnostic approaches for acquired Creutzfeldt-Jakob disease MMiK. 第36回日本認知症学会学術集会 2017年11月24-26日、金沢
- 40) 濱口 毅、山田正仁. アミロイド β の伝播. 第36回日本認知症学会学術集会 2017年11月24-26日、金沢

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

研究分担者：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学講座

研究要旨

平成 23 年 10 月から平成 28 年 9 月までに測定依頼のあった 1233 症例について検討を行った。この 1233 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 611 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 533 症例、遺伝性プリオン病は 76 症例、獲得性プリオン病は 2 症例であった。非プリオン病は 621 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(ELISA,WB)と総タウ蛋白の感度は 78.7%、70.7%、75.4%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 70.1%、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

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プリオン病の髄液中のバイオマーカーの検討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) 主要な研究方法：

a) 平成 23 年 10 月から平成 28 年 9 月までに測定依頼のあった 1233 症例について検討を行った。
この 1233 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。

b) 孤発性プリオン病 611 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。孤発性プリオン病 455 症例について発症時期、検査所見について詳細に検討した。

c) 平成 23 年 10 月から平成 28 年 9 月まで長崎大学に髄液検査の測定依頼のあった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）を 100% 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) 平成23年10月から平成28年9月までに測定依頼のあった1233症例について検討を行った。この1233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611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533症例、遺伝性プリオン病は76症例、獲得性プリオン病は2症例であった。非プリオン病は621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。

- 2) 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(ELISA,WB)と総タウ蛋白の感度は78.7%、70.7%、75.4%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70.1%、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。

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性がある。
- 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

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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hayashi Y, Yamada M, Kimura A, Asano T, Satoh K, Kitamoto T, Yoneda M, Inuzuka T: Clinical findings of a probable case of MM2-cortical-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease

- with antibodies to anti-N-terminus of α -enolase. *Prion* 11(6): 454-464, 2017 (IF: 2.343)
- 2) Hayashi Y, Iwasaki Y, Yoshikura N, Asano T, Mimuro M, Kimura A, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Inuzuka T. An autopsy-verified case of steroid-responsive encephalopathy with convulsion and a false-positive result from the real-time quaking-induced conversion assay. *Prion* 11(4): 284-292, 2017 (IF: 2.343)
 - 3) Sano K, Atarashi R, Satoh K, Ishibashi D, Nakagaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Murayama S, Mishima K, Nishida N. Prion-Like Seeding of Misfolded α -Synuclein in the Brains of Dementia with Lewy Body Patients in RT-QUIC. *Mol Neurobiol* (www.springer.com) 26 May, 2017 (IF: 6.190)
 - 4) Ichinose K, Ohyama K, Furukawa K, Higuchi O, Mukaino A, Satoh K, Nakane S, Shimizu T, Umeda M, Fukui S, Nishino A, Nakajima H, Koga T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Yoshida M, Kuroda N, Kawakami A. Novel anti-suprabasin antibodies may contribute to the pathogenesis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol* (www.elsevier.com/locate/yclim): xxx, 2017 (IF: 3.990)
 - 5) Yamaguchi S, Horie N, Satoh K, Ishikawa T, Mori T, Maeda H, Fukuda Y, Ishizaka S, Hiu T, Morofuji Y, Izumo T, Nishida N, Matsuo T. Age of donor of human mesenchymal stem cells affects structural and functional recovery after cell therapy following ischaemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*(journals.sagepub.com/home/jcbfm) 0(00): 1-14, 2017 (IF: 5.081)
 - 6) Yaguchi H, Takeuchi A, Horiuchi K, Takahashi I, Shirai S, Akimoto S, Satoh K, Moriwaka F, Yabe I, Sasaki H. Reply to: The Letter to be published with the Letter, Amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia (ALS-FTD) syndrome as a phenotype of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD)? A case report. *J Neurol Sci* 375: 490-491, 2017 (IF: 2.295)
 - 7) 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. *Molecular neurobiology* 53: 1896-904, 2016
 - 8) Hayashi Y, Iwasaki Y, Takekoshi A, Yoshikura N, Asano T, Mimuro M, Kimura A, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Inuzuka T. An autopsy-verified case of FTLD-TDP type A with upper motor neuron-predominant motor neuron disease mimicking MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion* 10(6): 492-501, 2016
 - 9) Hayashi Y, Yoshikura N, Takekoshi A, Yamada M, Asano T, Kimura A, Satoh

- K, Kitamoto T, Inuzuka T. Preserved regional cerebral blood flow in the occipital cortices, brainstem, and cerebellum of patients with V180I-129M genetic Creutzfeldt-Jakob disease in serial SPECT studies. *Journal of the neurological sciences* 370: 145-51, 2016
- 10) McGuire LI, Poleggi A, Poggiolini I, Suardi S, Grznarova K, Shi S, de Vil B, Sarros S, Satoh K, Cheng K, Cramm M, Fairfoul G, Schmitz M, Zerr I, Cras P, Equestre M, Tagliavini F, Atarashi R, Knox D, Collins S, Haik S, Parchi P, Pocchiari M, Green A. Cerebrospinal fluid real-time quaking-induced conversion is a robust and reliable test for sporadic creutzfeldt-jakob disease: An international study. *Annals of neurology* 80(1): 160-5, 2016
- 11) Mori T, Atarashi R, Furukawa K, Takatsuki H, Satoh K, Sano K, Nakagaki T, Ishibashi D, Ichimiya K, Hamada M, Nakayama T, Nishida N. A direct assessment of human prion adhered to steel wire using real-time quaking-induced conversion. *Scientific reports* 6: 24993, 2016
- 12) Nakano Y, Akamatsu N, Mori T, Sano K, Satoh K, Nagayasu T, Miyoshi Y, Sugio T, Sakai H, Sakae E, Ichimiya K, Hamada M, Nakayama T, Fujita Y, Yanagihara K, Nishida N. Sequential Washing with Electrolyzed Alkaline and Acidic Water Effectively Removes Pathogens from Metal Surfaces. *PloS one* 11: e0156058, 2016
- 13) Schmitz M, Cramm M, Llorens F, Müller-Cramm D, Collins S, Atarashi R, Satoh K, Orrù CD, Groveman BR, Zafar S, Schulz-Schaeffer WJ, Caughey B, Zerr I. The real-time quaking-induced conversion assay for detection of human prion disease and study of other protein misfolding diseases. *Nature protocols* 11: 2233-42, 2016
- 14) Schmitz M, Cramm M, Llorens F, Müller-Cramm D, Collins S, Atarashi R, Satoh K, Orrù CD, Groveman BR, Zafar S, Schulz-Schaeffer WJ, Caughey B, Zerr I. Validation of 14-3-3 Protein as a Marker in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Diagnostic. *Molecular neurobiology* 53(4): 2189-99, 2016
- 15) Takatsuki H, Fuse T, Nakagaki T, Mori T, Mihara B, Takao M, Iwasaki Y, Yoshida M, Murayama S, Atarashi R, Nishida N, Satoh K. Prion-Seeding Activity Is widely Distributed in Tissues of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Patients. *EBioMedicine* 12: 150-5, 2016

2. 学会発表

- 1) 佐藤克也. Biomarkers for human prion disease : Results from the Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Committee in Japan、WCN 2017 2017年9月16-20日、京都
- 2) 佐藤克也. Update on the utility of techniques for CSF biomarkers、APPS 2017、2017年10月21-22日、メルボル

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

- 1) 名称： α -シヌクレイン検出方法、出願番号：特願2016-231861、発明者：西田 教行、佐藤 克也、新 竜一郎、布施 隆行、佐野 和憲、出願人：国立大学法人長崎大学、学校法人福岡大学、出願日：平成28年11月29日
- 2) 名称：14-3-3蛋白 γ アイソフォーム特異的ELISA、出願番号：特願2011-244809、発明者：佐藤克也、調漸、宮崎敏昭、出願人：国立大学法人長崎大学、出願日：2011年11月8日

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

サーベイランス遺伝子解析

研究分担者：北本哲之 東北大学大学院医学系研究科

研究要旨

- ・平成 27 年 10 月 1 日から平成 28 年 9 月 30 日までの遺伝子解析の結果を報告する。
プリオン蛋白遺伝子を解析した症例数は、306 例であった。変異なしの症例は、243 例（129M/M, 219E/E 227 例、129M/V, 219E/E 7 例、129M/M, 219E/K 8 例、129V/V, 219E/E 1 例）であった。変異ありの症例は、63 例（P102L 2 例、P105L 2 例、V180I 39 例、E200K 7 例、M232R 13 例）であった。
- ・平成 28 年 10 月 1 日から平成 29 年 9 月 30 日までの遺伝子解析の結果を報告する。
プリオン蛋白遺伝子を解析した症例数は、290 例であった。変異なしの症例は、214 例（129M/M, 219E/E 189 例、129M/V, 219E/E 13 例、129M/M, 219E/K 10 例、129V/V, 219E/E 1 例、129M/M, 219K/K 1 例）であった。変異ありの症例は、76 例（P102L 10 例、D178N 2 例、V180I 45 例、E200K 7 例、M232R 9 例、T188K 1 例、96bp 挿入 1 例、180/232 1 例）であった。

A. 研究目的

わ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、Met/Met, Met/Val, Val/Val という 3 種類が、コドン 219 に関しても、Glu/Glu, Glu/Lys, Lys/Lys という 3 種類が存在する。これらの多型性に加えて、プリオン蛋白変異も存在し、サーベイランスで取り上げられる症例に関して多型性と遺伝子変異を解析するのが本研究の主な目的である。

さらに、剖検された症例に関しては、ウエスタンブロットによる異常プリオン蛋白のタイプを決定することも本研究の目的に入っている。

B. 研究方法

【方法】 各施設から送られてきた認知症などを示す症例 596 例のプリオン蛋白領域の遺伝子解析を行った。プリオン蛋白遺伝子領域を PCR にて増幅し、ダイレクトシーケンスにより正常多型や変異を確認した。変異と正常多型がヘテロである症例などでは、fidelity の高い polymerase を用いて増幅した PCR 産物をクローニングし、どのアレルに変異が存在するのかを同定した。

Western blot に関しては、部分精製した分画を proteinase K によって処理を行い、3F4 抗体、タイプ 1 特異的抗体、タイプ 2 特異的抗体、TNT 抗体（フラグメント解析）の 4 種類の抗体によって最終的なタイプを決定している。

(倫理面への配慮)

遺伝子検査に関しては、所属施設の倫理委員会にてすでに許可を得ている。

C. 研究結果

2年間の遺伝子検査の結果は以下であった。

平成27年10月1日から平成28年9月30日までの遺伝子解析は、306例であった。

プリオン蛋白遺伝子変異なし 243例

129M/M, 219E/E	227例
129M/V, 219E/E	7例
129M/M, 219E/K	8例
129M/V, 219E/K	1例

プリオン蛋白遺伝子変異あり 63例

P102L	2例
P105L	2例
V180I	39例
E200K	7例
M232R	13例

平成28年10月1日から平成29年9月30日までの遺伝子解析数は、290例であった。

プリオン蛋白遺伝子変異なし 214例

129M/M, 219E/E	189例
129M/V, 219E/E	13例
129M/M, 219E/K	10例
129V/V, 219E/E	1例
129M/M, 219K/K	1例

プリオン蛋白遺伝子変異あり 76例

P102L	10例 (うち 129M/V 1例)
D178N	2例
V180I	45例 (うち 129M/V 12例)
E200K	7例
M232R	9例
T188K	1例
96bp	1例

180/232 1例

D. 考察

基本的に遺伝子検索は例年通りであった。

E. 結論

2年間で、596例の遺伝子解析を行った。また、サーベイランスが始まって以来 初めてのVPSP rを経験した(詳しくは平成29年度報告書に記載)

[参考文献]

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H, Yamada M. Significant association of cadaveric dura mater grafting with subpial A β deposition and meningeal amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol*, 132(2): 313-5, 2016
- 2) Cescatti M, Saverioni D, Capellari S, Tagliavini F, Kitamoto T, Ironside J, Giese A, Parchi P. Analysis of Conformational Stability of Abnormal Prion Protein Aggregates across the Spectrum of Creutzfeldt-Jakob Disease Prions. *J Virol*. 90(14): 6244-54, 2016
- 3) Takeuchi A, Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Morita M, Uno S, Kitamoto T. Distinctive properties of plaque-type dura mater

- graft-associated Creutzfeldt- Jakob disease in cell-protein misfolding cyclic amplification. *Lab Invest.* 96(5): 581-7, 2016
- 4) 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.* 56(1): 223-30, 2016
 - 5) Minikel EV, Vallabh SM, Lek M, Estrada K, Samocha KE, Sathirapongsasuti JF, McLean CY, Tung JY, Yu LP, Gambetti P, Blevins J, Zhang S, Cohen Y, Chen W, Yamada M, Hamaguchi T, Sanjo N, Mizusawa H, Nakamura Y, Kitamoto T, Collins SJ, Boyd A, Will RG, Knight R, Ponto C, Zerr I, Kraus TF, Eigenbrod S, Giese A, Calero M, de Pedro-Cuesta J, Haïk S, Laplanche JL, Bouaziz- Amar E, Brandel JP, Capellari S, Parchi P, Pologgi A, Ladogana A, O'Donnell-Luria AH, Karczewski KJ, Marshall JL, Boehnke M, Laakso M, Mohlke KL, Kähler A, Chambert K, McCarroll S, Sullivan PF, Hultman CM, Purcell SM, Sklar P, van der Lee SJ, Rozemuller A, Jansen C, Hofman A, Kraaij R, van Rooij JG, Ikram MA, Uitterlinden AG, van Duijn CM; Exome Aggregation Consortium (ExAC), Daly MJ, MacArthur DG. Quantifying prion disease penetrance using large population control cohorts. *Sci Transl Med.* 8(322):322ra9, 2016
 - 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+2C and MM1 are Identical in Transmission Properties. *Brain Pathol.* 26(1): 95-101, 2016
 - 7) Hayashi Y, Iwasaki Y, Takekoshi A, Yoshikura N, Asano T, Mimuro M, Kimura A, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Inuzuka T. An autopsy-verified case of FTL-D-TDP type A with upper motor neuron-predominant motor neuron disease mimicking MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion.* 10(6): 492-501, 2016
 - 8) Hayashi Y, Yoshikura N, Takekoshi A, Yamada M, Asano T, Kimura A, Satoh K, Kitamoto T, Inuzuka T. Preserved regional cerebral blood flow in the occipital cortices, brainstem, and cerebellum of patients with V180I-129M genetic Creutzfeldt-Jakob disease in serial SPECT studies. *J Neurol Sci.* 370: 145-151, 2016
 - 9) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsied case of MM1 + MM2-cortical with

- thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with hyperintensities on diffusion-weighted MRI before clinical onset. *Neuropathology*. 37(1): 78-85, 2017
- 10) Nakatani E, Kanatani Y, Kaneda H, Nagai Y, Teramukai S, Nishimura T, Zhou B, Kojima S, Kono H, Fukushima M, Kitamoto T, Mizusawa H. Specific clinical signs and symptoms are predictive of clinical course in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Eur J Neurol*. 23(9): 1455-62, 2016
 - 11) Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with 1-month total disease duration and early pathologic indicators. *Neuropathology*. 37(5): 420-425, 2017
 - 12) Iwasaki Y, Saito Y, Aiba I, Kobayashi A, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsied case of MV2K + C-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with widespread cerebral cortical involvement and Kuru plaques. *Neuropathology*. 37(3): 241-248, 2017
 - 13) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Akagi A, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsy case of Creutzfeldt-Jakob disease with a prion protein gene codon 180 mutation presenting with pathological laughing and an exaggerated startle reaction. *Neuropathology*. 37(6): 575-581, 2017
 - 14) Hayashi Y, Iwasaki Y, Yoshikura N, Asano T, Mimuro M, Kimura A, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Inuzuka T. An autopsy-verified case of steroid-responsive encephalopathy with convulsion and a false-positive result from the real-time quaking-induced conversion assay. *Prion*. 11(4): 284-292, 2017
 - 15) Fernández-Borges N, Espinosa JC, Marín-Moreno A, Aguilar-Calvo P, Asante EA, Kitamoto T, Mohri S, Andréoletti O, Torres JM. Protective Effect of Val¹²⁹-PrP against Bovine Spongiform Encephalopathy but not Variant Creutzfeldt-Jakob Disease. *Emerg Infect Dis*. 23(9): 1522-1530, 2017
 - 16) Harada R, Ishiki A, Kai H, Sato N, Furukawa K, Furumoto S, Tago T, Tomita N, Watanuki S, Hiraoka K, Ishikawa Y, Funaki Y, Nakamura T, Yoshikawa T, Iwata R, Tashiro M, Sasano H, Kitamoto T, Yanai K, Arai H, Kudo Y, Okamura N. Correlations of ¹⁸F-THK5351 PET with post-mortem burden of tau and astrogliosis in Alzheimer's disease. *J Nucl Med*. pii: jnumed.117.197426, 2017
 - 17) Takeuchi A, Kobayashi A, Morita M, Kitamoto T. Application of protein misfolding cyclic amplification for

the rapid diagnosis of acquired Creutzfeldt-Jakob disease. Medical Research Archives, Vol. 5, 1-11, 2017

- 18) Kobayashi A, Kitamoto T, Mizusawa H. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. Handb Clin Neurol. 2017 (in press).
- 19) Hayashi Y, Yamada M, Kimura A, Asano T, Satoh K, Kitamoto T, Yoneda M, Inuzuka T. Clinical findings of a probable case of MM2-cortical-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with antibodies to anti-N-terminus of α -enolase. Prion. 11(6): 454-464, 2017
- 20) Akagi A, Iwasaki Y, Mimuro M, Kitamoto T, Yamada M, Yoshida M. Pathological progression of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with a PrP V180I mutation. Prion. 31: 1-9, 2018
- 21) Cali I, Cohen ML, Haïk S, Parchi P, Giaccone G, Collins SJ, Kofskey D, Wang H, McLean CA, Brandel JP, Privat N, Sazdovitch V, Duyckaerts C, Kitamoto T, Belay ED, Maddox RA, Tagliavini F, Pocchiari M, Leschek E, Appleby BS, Safar JG, Schonberger LB, Gambetti P. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease with Amyloid- β pathology: an international study. Acta Neuropathol Commun. 6(1): 5, 2018
- 22) Munosue Y, Shimazaki T, Qi Z, Isoda N, Sawa H, Aoshima K, Kimura T, Mohri S, Kitamoto T, Kobayashi A. Development of a quick bioassay for

the evaluation of transmission properties of acquired prion diseases. Neurosci Lett. 668: 43-47, 2018

- 23) Ito Y, Sanjo N, Hizume M, Kobayashi A, Ohgami T, Satoh K, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Biochemical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with valine-to-isoleucine substitution at codon 180 on the prion protein gene. Biochem Biophys Res Commun. 496(4): 1055-1061, 2018

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

病理コア報告

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・高齢者ブレインバンク・研究所神経病理
研究協力者：仙石錬平 東京都健康長寿医療センター神経内科・高齢者ブレインバンク
齊藤祐子 国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部
高尾昌樹 埼玉医科大学国際医療センター神経内科・脳卒中科

研究要旨（病理コア報告）

高齢者ブレインバンクネットワークを利用し、日本神経病学会プリオン病剖検推進委員会委員としての立場も利用し、プリオン病剖検を推進とした。自施設臨床例の剖検への誘導努力、他施設剖検承諾取得例の搬送剖検援助、他施設剖検例の神経病理診断援助、臨床診断についておらず神経病理学的にプリオン病と診断した症例の対応とサーベイランスの報告（病理ルート）、サーベイランス報告剖検例の品質管理を担当した。自施設剖検例は2例であった。他施設よりの搬送剖検例は4例で、うち2例はプリオン病ではなかった。他施設剖検例の診断病理援助5例で、臨床診断を確認した。一方プリオン病と診断されていなかったMM2型視床型2例を診断、うち1例はプリオン病サーベイランスに登録がなかった。詳細を現在準備中である。RT-QUICの特異度・感度検討として、擬陽性の2例の神経病理学的特徴を抽出し、米国神経病理学会で報告した。また astrocyte を検出する THK5351 pet ligand のプリオン病診断における有用性を、遺伝性V180I変異CJDで撮像し、神経病理学的所見と対応させることで確認した。

A. 研究目的（病理コア報告）

プリオン病剖検の推進として、自施設臨床例の剖検への誘導努力、他施設剖検承諾取得例の搬送剖検援助、他施設剖検例の神経病理診断援助、臨床診断についておらず神経病理学的にプリオン病と診断した症例の対応と、サーベイランスの報告（病理ルート）を担当した。

B. 研究方法

1) 自施設臨床診断プリオン病例について、転院後も受け持ち医がフォローすることで家族を支え、家族より要望があった時高齢者ブレインバンクコーディネーターが

コーディネートをすることで、死亡時剖検を得る努力を行った。

- 2) 外部プリオン病剖検同意取得・自施設剖検不能例については病病連携を元に、プリオン病サーベイランスより得られる剖検援助費を差し引いた搬送・剖検費用を請求することで剖検を受諾ことを基本方針とした。
- 3) 他施設プリオン病剖検例については、ブレインキャッシング、切出し、抗プリオン抗体免疫染色を含め、診断援助を行った。
- 4) サーベイランス報告剖検例について、神経病理学的所見を確認し、抗プリオン抗体

- 免疫染色がされていない場合は追加した。
- 5) 高齢者ブレインバンクネットワークでの神経病理診断援助で、臨床的に誤診されていたプリオン病が含まれていた場合は、診断結果をサーベイランスに報告した（病理ルート）。
 - 6) RT- QUIC の特異度検討を行った。
 - 7) 星状膠細胞を標識する THK5351 PET リガンドのプリオン病への有用性の実証研究を開始した。

(倫理面への配慮)

1-7 まで全て、当施設倫理委員会承認事項である。

C. 研究結果

- 1) 2 年間で 3 例の剖検が得られた。うち 1 例は献体登録をされており、配偶者がブレインバンク生前同意登録をされ、他院で死亡後当院に搬送し、剖検を行った。1 例は受け持ちが寄り添うことで、他院での死亡時ご遺族より連絡を受け、搬送剖検した。1 例は急変時当施設に転院後死亡し、承諾後剖検を施行した。2 例はプリオン病だったが 1 例は RT- QUIC 陽性だが FTLD- TDP43 であった。
- 2) 2 年間に 4 例の剖検を得、2 例は MM 1 型であったが、残り 2 例はプリオン病ではなかった。
- 3) 静岡てんかん神経医療研究センター 4 例、帝京大学 1 例の神経病理診断を行った。いずれもプリオン病であった。
- 4) プリオン病サーベイランスで報告された剖検報告に抗プリオン抗体免疫染色の記載がなかったので、確認後、未染切片を送付してもらい、免疫染色することで、陽性所見を確認した。

5) MM2 視床型 2 例を経験したが、現在さらに検討中である。

- 6) RT- QUIC 擬陽性 2 剖検例の神経病理学的所見を確認した。1 例は FTLD- TDP43、もう 1 例はてんかん後脳症で、両者に共通点はなかった。

本邦サーベイランスで 1 例は FTLD- TDP43 であった。米国サーベイランスの 1 例はレビー小体型認知症であった。プリオノパチー 3 例は凝集パターンが通常と異なることで、鑑別は可能と考えられた。

しかし痙攣後脳症の 1 例は鑑別不可能であり、脳の破壊時には、異常プリオンが髄液内に出現するが、蛋白分解酵素のサーベイランスにより、脳実質への沈着が起きない機序を考えた。

- 7) THK5351 PET を V180I 例に行い、皮質下グリオーシスへの集積を確認し、診断への有用性の可能性を指摘した。

D. 考察

本邦ではサーベイランスは悉皆だが剖検率が 30%として低く、病理コアとして一定の貢献が出来た。

剖検により明らかに出来た項目は明らかに存在し、今後さらに研究を推進する。

E. 結論

プリオン病サーベイランス病理コアとして、高齢者ブレインバンクネットワーク、神経病理学会プリオン病剖検推進委員会の両方を通じ、プリオン病剖検率の向上と品質管理に貢献することが出来た。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Saito Y, Shioya A, Sano T, Sumikura H, Murata M, Murayama S. Lewy body pathology involves the olfactory cells in Parkinson's disease and related disorders. *Mov Disord.* 31(1): 135-8, 2016
- 2) Takatsuki H, Fuse T, Nakagaki T, Mori T, Mihara B, Takao M, Iwasaki Y, Yoshida M, Murayama S, Atarashi R, Nishida N, Satoh K. Prion-seeding activity is widely distributed in tissues of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patients. *EBioMedicine.* 12: 150-155, 2016
- 3) Sabbagh MN, Schauble B, Anand K, Richards D, Murayama S, Akatsu H, Takao M, Rowe CC, Masters CL, Barthel H, Gertz HJ, Peters O, Rasgon N, Jovalekic A, Sabri O, Schulz-Schaeffer WJ, Seibyl J. Histopathology and Florbetaben PET in patients incorrectly diagnosed with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 56(2): 441-446, 2017

2. 学会発表

- 1) Murayama S, Motoyama R, Shimizu T, Nakano Y, Fujigasaki J, Sengoku R, Sato K, Takao M: Neuropathological study of two cases with false positive real time quack-induced conversion result of cerebrospinal fluid for prion protein. 93rd American Association of Neuropathologists, Garden Grove, Jun.8-11, 2017

- 2) Murayama S, Sengoku R, Kaneda D, Kanamearu K, Fujigasaki J, Saito Y. The establishment of Brain Bank- Bio Bank for Aging Research, Tokyo, Japan. 92nd American Association of Neuropathologists, Baltimore, Jun.16-19, 2016
- 3) Murayama S, Sengoku R, Shibukawa M, Kanemaru K, Sato N, Yanagisawa K. Annual Report of Bibank of aging research, a joint project of Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology (TMGHIG) and National Center of Gerontology and Geriatrics (NCGG). Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2017), London, Jul.16-20, 2017
- 4) Kuwano R, Hara N, Kikuchi M, Miyashita A, Hatsuta H, Saito Y, Kasuga K, Murayama S, Ikeuchi T. Identification of serum microRNA as a potential biomarker related to the progression of Alzheimer's disease. Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2017), London Jul.16-20, 2017
- 5) Yamada M, Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H. Possible Human-to-Human transmission of cerebral β -Amyloidosis via cadaveric dura matter grafting. Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2017), London, Jul.16-20, 2017

- 6) Kaneda D, Sengoku R, Kaneda D, Kanamearu K, Fujigasakai J, Saito Y, Murayama S. The establishment of Brain Bank- Bio Bank for Aging Research, Tokyo, Japan. International Alzheimer Disease Conference, Vancouver, Jul. 24- 28, 2016
- 7) Murayama S, Sengoku R., Takada T, Matsubara T, Yamazaki M, Kobayashi M, Sakashita Y, Shibukara M, Morimoto S, Motoyama R, Hiroyoshi Y, Higashihara M, Nishina Y, Kanemaru K, Yanagisawa K, Saito Y: The Brain Bank for Aging Research Project, Tokyo, Japan. 23th World Congress of Neurology 2017, Kyoto, Sep.16-21, 2017

G. 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

平成 28 年度および 29 年度北海道地区のプリオン病サーベイランス状況について

研究分担者：佐々木秀直 北海道大学大学院医学研究院神経内科
研究協力者：矢部一郎 北海道大学大学院医学研究院神経内科
高橋育子 北海道大学大学院医学研究院神経内科
松島理明 北海道大学大学院医学研究院神経内科
加納崇裕 北海道大学大学院医学研究院神経内科
森若文雄 北祐会神経内科病院

研究要旨

平成 28 年と平成 29 年の北海道地区におけるプリオン病サーベイランス状況を報告した。平成 28 年においてはプリオン病が疑われた 21 例のサーベイランスを実施し、孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)ほぼ確実例が 13 例、遺伝性 CJD 1 例、分類不能 CJD 2 例と CJD 否定例 5 例であった。遺伝性 CJD は V180I 変異 1 例であった。分類不能 CJD については、髄膜腫手術歴があるが、人工硬膜使用の有無が不明なものが 1 例、臨床像はプリオン病ほぼ確実例ではあるが、遺伝子検査未施行のものが 1 例であった。平成 29 年においては、プリオン病が疑われた 30 例のサーベイランスを実施し、孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)ほぼ確実例および疑い例が 16 例、遺伝性 CJD 1 例と CJD 否定例 13 例であった。遺伝性 CJD は V180I 変異 1 例であった。

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

北海道地区で指定難病制度下での臨床調査個人票、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)により 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 28 年 1 月～12 月までの間に北海道地区で CJD が疑われた 21 名のサーベイランスを実施し、孤発性 CJD ほぼ確実例が 13 名(男性 5 名、女性 8 名、平均年齢 74.8±6.8 歳)、遺伝性 CJD 1 名(男性 1 名 V180I 変異、73 歳)、分類不能 CJD 2 名(女性 2 名、平均年齢 86.5±7.8 歳)と CJD 否定例 5 名(男性 3 名、女性 2 名、75.2±10.8 歳)であった。否定例はアルツハイマー型認知症 3 例(その

うち 1 例では症候性てんかんを併発)、抗グリアジン抗体陽性辺縁系脳炎が 1 例、抗グルタミン酸受容体抗体陽性辺縁系脳炎が 1 例であった。分類不能 CJD については、昭和 60 年に髄膜腫の手術歴があることが実施施設に電話調査することで確認できたが、人工硬膜使用の有無が不明であった症例が 1 例、臨床像は CJD ほぼ確実例ではあるが、遺伝子検査未施行であったため、遺伝性 CJD の可能性が否定できない症例が 1 例であった。

平成 29 年 1 月～12 月までの間に北海道地区で CJD が疑われた 30 名のサーベイランスを実施した。この症例数は平成 11 年にサーベイランスを開始して以降、最大の症例数であった。孤発性 CJD ほぼ確実例および疑い例が 16 名 (男性 6 名、女性 10 名、平均年齢 74.2 ± 10.4 歳)、遺伝性 CJD 1 名 (男性 1 名 V180I 変異、83 歳) と CJD 否定例 13 名 (男性 7 名、女性 6 名、 74.7 ± 10.5 歳) であった。否定例は症候性てんかんを伴ったアルツハイマー型認知症 3 例、症候性てんかんを伴った脳梗塞 3 例、自己免疫性脳症 3 例、前頭側頭型認知症、単純ヘルペス脳炎、多系統萎縮症、脊髄小脳変性症が各 1 例であった。後 2 疾患については Gerstmann-Straussler-Scheinker 病(GSS)鑑別目的にプリオン遺伝子検査を実施した症例であった。

D. 考察

平成 28 年の北海道地区でのプリオン病サーベイランスでは孤発性 CJD 13 名、遺伝性 CJD 1 名が発症していた。また、臨床的には CJD であることがほぼ確実例ではあるが、人工硬膜の使用歴が明確でないことと、遺伝子検査を施行できなかったため、分類不能となった症例が各 1 例ずつ存在した。前者については、病理学的検討が今後必要であり、後者については、サーベイランス調査の必要性を主治医にさらに徹底周知することが重要と考

えられる。

平成 29 年の北海道地区でのプリオン病サーベイランスでは孤発性 CJD 16 名、遺伝性 CJD 1 名が発症していた。平成 29 年は 30 名のサーベイランスを実施し、この症例数は平成 11 年にサーベイランスを開始して以降、最大の症例数であった。これはサーベイランスが北海道の神経内科医療に定着し、疑い症例が速やかにプリオン遺伝子や髄液検査が施行されるようになったことに起因するものと推定される。

E. 結論

- 1) 平成 28 年 1 月～12 月までの北海道地区におけるプリオン病サーベイランス状況を報告した。CJD が疑われた 21 名のサーベイランスを実施し、孤発性 CJD 13 名、遺伝性 CJD 1 名、分類不能 CJD 2 名と CJD 否定例 5 名であった。ALS-FTD との鑑別が困難であった CJD 疑い症例 1 例を報告した。
- 2) 平成 29 年 1 月～12 月までの北海道地区におけるプリオン病サーベイランス状況を報告した。CJD が疑われた 30 名のサーベイランスを実施し、孤発性 CJD 16 名、遺伝性 CJD 1 名と CJD 否定例 13 名であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yaguchi H, Takeuchi A, Horiuchi K, Takahashi I, Shirai S, Akimoto S, Satoh K, Moriwaka F, Yabe I, Sasaki H. Amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia (ALS-FTD) syndrome as a phenotype of

Creutzfeldt- Jakob disease (CJD)? A case report. J Neurol Sci 372: 444-446, 2017

- 2) Yaguchi H, Takeuchi A, Horiuchi K, Takahashi I, Shirai S, Akimoto S, Satoh K, Moriwaka F, Yabe I, Sasaki H. Reply to: the Letter to be published with the Letter, Amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia (ALS-FTD) syndrome as a phenotype of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD)? A case report. J Neurol Sci 375: 490-491, 2017

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

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 東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座
神経内科学分野

研究協力者：加藤昌昭 総合南東北病院 神経内科

研究要旨（東北地方におけるプリオン病のサーベイランス状況）

【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】2016年度および2017年度（平成28、29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うけた症例は、2016、2017年度の2年間で55例であった。内訳としては、青森県5例、秋田県6例、岩手県11例、宮城県14例、山形県10例、福島県9例であった。遺伝子変異を伴う例、家族性のプリオン病の症例はM232R, E200K, V180I変異を伴う3例であった。剖検数は1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られる。

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

2016年度および2017年度（平成28、29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うけた症例は、2016、2017年度の2年間で55例であった。内訳としては、青森県5例、秋田県6例、岩手県11例、宮城県14例、山形県10例、福島県9例であった。遺伝子変異を伴う例、家族性のプリオン病の症例はM232R, E200K, V180I変異を伴う3例であった。剖検数は1例であった。

我々が経験したE200K変異の症例では、

錐体路徴候より発症し認知機能障害、精神症状、ミオクローヌスが確認でき、MRI 上は皮質、基底核の DWI 高信号、脳波にて PSD、急速進行で約 1 か月で無言無動、髄液のタウ蛋白や 14-3-3 蛋白が上昇、RT-QUIC 法は陽性と、孤発性 CJD と区別がつかない経過を取った。本例では家族歴はなく、浸透率は不明だった。

D. 考察

プリオン病発症率は東北 6 県人口約 1,000 万人とすると、年間発症率は約 0.20 人/10 万であり、おおむねこれまでと同様の数値であった。

E200K の変異例は日本全体では 14%を占め、3 番目に多い変異である。東北地方では割合は少ないものの変異が確認された。既報告同様、孤発性類似の臨床型を取っていた。

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。今後も継続的に調査を行うことが必要であると考え。剖検例についても積極的に蓄積していきたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

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：小野寺理 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・長野におけるプリオン病の発生状況）

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発生状況を把握するとともに、主治医に個々の症例に関し発症後の経過を含めた詳細な臨床情報を確認した。

（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28年度および平成29年度は新潟・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39例であり、うち32例の臨床情報が確認できた。さらに平成27年度以

前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7例の臨床情報が確認できた。

臨床情報の確認できた39例はサーベイランス委員会での検討を経て、孤発性 CJD definite 1例、probable 13例、possible 5例、遺伝性 CJD probable 4例、硬膜移植後 CJD definite 1例、プリオン病否定例 15例であった。

また平成28年度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会議において、平成27年度に新潟県内で発症が確認された、硬膜移植後29年を経て小脳性運動失調で発症した硬膜移植後 CJD の1例を報告した。

D. 考察

平成28-29年度の新潟・群馬・長野3県における CJD の発生状況は国内の他県とくらべ、あるいは前年度とくらべ明らかな差異はないと考えられた。

今年度は硬膜移植後 CJD 1例を確認した。同症例は1993年に硬膜移植後、23年の経過で発症に至っていた。また平成28年度プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調

査研究班班会議において報告した硬膜移植後 CJD は、硬膜移植後 29 年を経て発症していた。このように硬膜移植後 20 年以上を経て発生する CJD を散見することから、引き続きサーベイランスを行う必要があると考えられた。

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. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Saito N, Ishihara T, Kasuga K, Nishida M, Ishiguro T, Nozaki H, Shimohata T, Onodera O, Nishizawa M. Case Report: A patient with spinocerebellar ataxia type 31 and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Prion. 9:1-3, 2018

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

研究分担者：三條伸夫	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野（神経内科）
研究協力者：伊藤陽子	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野（神経内科）
研究協力者：日詰正樹	埼玉リハビリテーションセンター
研究協力者：小林 篤	北海道大学獣医学研究科比較病理学教室
研究協力者：大上哲也	青森大学薬学部薬学科
研究協力者：佐藤克也	長崎大学運動障害リハビリテーション分野（神経内科学）
研究協力者：浜口 毅	金沢大学医学部脳老化・神経病態学(神経内科学)
研究協力者：山田正仁	金沢大学医学部脳老化・神経病態学(神経内科学)
研究協力者：北本哲之	東北大学病態神経学
研究協力者：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター
研究協力者：横田隆徳	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野（神経内科）

研究要旨

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

A. 研究目的

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

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

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

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

B. 研究方法

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

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

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

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

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

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

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

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

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

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

D. 考察

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

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

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

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

本研究では、解析できた剖検脳の数が少量である点は注意が必要である。

E. 結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Ito Y, Sanjo N, Hizume M, Kobayashi

- A, Ohgami T, Satoh K, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Biochemical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with valine-to-isoleucine substitution at codon 180 on the prion protein gene. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 496(4): 1055-1061, 2018
- 2) Numasawa Y, Hattori T, Ishiai S, Kobayashi Z, Kamata T, Kotera M, Ishibashi S, Sanjo N, Mizusawa H, Yokota T. Depressive disorder is associated with brainstem infarction involving raphe nuclei. *Journal of Affective Disorders* 213: 191-198, 2017
 - 3) Higuma M , Sanjo N, Mitoma H, Yoneyama M, Yokota T. Whole-day gait monitoring in patients with Alzheimer disease: a relationship between attention and gait cycle. *Journal of Alzheimer's Disease Reports* 1(1): 1-8, 2017
 - 4) Yokote H, Kamata T, Toru S, Sanjo N, Yokota T. Serum retinol levels are associated with brain volume loss in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 3(3): 2055217317729688, 2017
 - 5) Niino M, Fukazawa T, Kira JI, Okuno T, Mori M, Sanjo N, Ohashi T, Fukaura H, Fujimori J, Shimizu Y, Mifune N, Miyazaki Y, Takahashi E, Kikuchi S, Langdon D, Hb Benedict R, Matsui M. Validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis in Japan. *Multiple Sclerosis Journal*, 3(4): 2055217317748972, 2017
 - 6) Yoneyama M, Mitoma H, Sanjo N, Higuma M, Terashi H, Yokota T. Ambulatory Gait Behavior in Patients with Dementia: A Comparison with Parkinson's Disease. *Transactions on Neural System and Rehabilitation Engineering* 24(8): 817-826, 2016
 - 7) Minikel EV, Vallabh SM, Lek M, Estrada K, Samocha KE, Sathirapongsasuti JF, McLean CY, Tung JY, Yu LP, Gambetti P, Blevins J, Zhang S, Cohen Y, Chen W, Yamada M, Hamaguchi T, Sanjo N, Mizusawa H, Nakamura Y, Kitamoto T, Collins SJ, Boyd A, Will RG, Knight R, Ponto C, Zerr I, Kraus TF, Eigenbrod S, Giese A, Calero M, de Pedro-Cuesta J, Haïk S, Laplanche JL, Bouaziz-Amar E, Brandel JP, Capellari S, Parchi P, Poleggi A, Ladogana A, O'Donnell-Luria AH, Karczewski KJ, Marshall JL, Boehnke M, Laakso M, Mohlke KL, Kähler A, Chambert K, McCarroll S, Sullivan PF, Hultman CM, Purcell SM, Sklar P, van der Lee SJ, Rozemuller A, Jansen C, Hofman A, Kraaij R, van Rooij JG, Ikram MA, Uitterlinden AG, van Duijn CM, Exome Aggregation Consortium (ExAC), Daly MJ, MacArthur DG. Quantifying prion disease penetrance using large population

control cohorts. *Science Translational Medicine* 8(322): 322R9, 2016

- 8) 三條伸夫. 8. 排尿障害・排便障害（尿失禁・便失禁を含む）の治療はどうするのでしょうか. VIII. 対症療法 In: *神経内科 Clinical Questions & Pearls* 「中枢脱髄性疾患」. 中外医学社 390-394, 2018
- 9) 伊藤陽子、三條伸夫. 遺伝性プリオン病. 特集：プリオン病 その実態に迫る. *Pharma Medica* 35(2): 21-25, 2017
- 10) 宍戸-原由紀子、内原俊記、三條伸夫. 炎症反応を伴った進行性多巣性白質脳症～免疫不全の原因の多様性と病理所見～. *BRAIN and NERVE* 68 (4): 479-88, 2016
- 11) 三條伸夫. Creutzfeldt-Jakob 病. 特集：認知症 1000 万人時代を目前に控えて. *内科* 120(2): 263-266, 2017
- 12) 三條伸夫、宍戸-原由紀子、三浦義治. PML の基礎疾患の多様性: 医原性を含めて. 特集 I / 進行性多巣性白質脳症(PML) 診療の進歩. *神経内科* 87(4): 365-371, 2017
- 13) 平田浩聖、永田哲也、三條伸夫、横田隆徳. 認知症に対する新規治療法の開発：タウを標的にした分子標的治療薬を中心に. *Dementia Japan* 31: 361-369, 2017
- 14) 三條伸夫. Creutzfeldt-Jakob 病. 第 12 章, In: *アルツハイマー病 認知症疾患 臨床医のための実践ガイド*. 朝倉書店 119-123, 2017
- 15) 三條伸夫. 慢性外傷性脳症. 第 13 章, In: *アルツハイマー病 認知症疾患 臨床医のための実践ガイド*. 朝倉書店 124-130, 2017
- 16) 古川迪子、三條伸夫. 孤発性アルツハイマー病の遺伝要因. 特集「アルツハイマー病と新オレンジ・プラン」. *Clinical Neuroscience* 34(9): 980-981, 2016
- 17) 太組一朗、三條伸夫、高柳俊作、斎藤

延人、水澤英洋. プリオン病の感染予防対策 —インシデント事例対策を中心に—. *神経内科* 84(3): 280-284, 2016

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

2. 学会発表

- 1) Tsukamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H, and Prion Disease Surveillance Committee, Japan. Analysis of cases in which prion disease was denied by the Prion disease Surveillance Committee in Japan in 2016. *Asia Pacific Prion Symposium*. Melbourne, Oct 20-21, 2017
- 2) Furukawa F, Ae R, Nakamura Y, Hamaguchi T, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yokota T, Sanjo N. Analysis of clinical features of patients with lower limb muscle weakness in GSS with P102L mutation. *Asia Pacific Prion Symposium*. Melbourne, Oct 20-21, 2017 (Hot topics; oral)
- 3) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Investigation of clinical and pathological features of “sporadic Creutzfeldt-Jakob disease” with history of neurosurgery to identify iatrogenic cases. *XXIII World*

- Congress of Neurology. Kyoto, Sep 16- 21, 2017
- 4) Yokote H, Kamata T, Toru S, Sanjo N, Yokota T. Brain volume loss is present in Japanese patients with multiple sclerosis with no evidence of disease activity. XXIII World Congress of Neurology. Kyoto, Sep 16- 21, 2017
 - 5) Yamada A, Numasawa Y, Hattori T, Ozaki K, Nishida Y, Ishibashi S, Kanouchi T, Sanjo N, Yokota T. Signal changes of skeletal muscle MRI in peripheral nerve disorders. XXIII World Congress of Neurology. Kyoto, Japan, Sep 16- 21, 2017
 - 6) Ichinose K, Ishibashi S, Miyashita A, Sanjo N, Uchida K, Suzuki Y, Sekine M, Kobayashi D, Eishi Y, Yokota T. Clinicopathological features of neuromuscular sarcoidosis and its immunoreactivity profiles of P. acne. XXIII World Congress of Neurology. Kyoto, Japan, Sep 16- 21, 2017
 - 7) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Iwasaki Y, Hamano T, Honma M, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto Y, Mizusawa H, Yamada M. Diffusion-weighted MR images in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. XXIII World Congress of Neurology. Kyoto, Japan, Sep 16- 21, 2017
 - 8) Numasawa Y, Hattori T, Ishiai S, Kobayashi Z, Kamata T, Kotera M, Ishibashi S, Sanjo N, Mizusawa H, Yokota T. Components of depressive disorder due to Raphe-nuclei damage: subclass analysis of patients with brainstem infarction. XXIII World Congress of Neurology. Kyoto, Sep 16- 21, 2017
 - 9) Furukawa F, Kitamoto T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yokota T, Sanjo N. Clinicopathological features of Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with P105L mutation. Prion 2017. Edinburgh, May 23-26, 2017
 - 10) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Clinical and pathological characterization of “sporadic Creutzfeldt-Jakob disease” with histories of neurosurgery to identify iatrogenic cases. Prion 2017. Edinburgh, May 23-26, 2017
 - 11) Yamada M, Hamaguchi T, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Taniguchi Y, Kobayashi A, Takeuchi A, Kitamoto T, Nakamura Y, Sanjo N, Tsukamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Mizusawa H. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease related to dura mater grafts. Prion 2017. Edinburgh, May 23-26, 2017
 - 12) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Iwasaki Y, Hamano T, Honma M, Noguchi-Shinohara M,

- Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Type-dependant diverse extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. Prion 2017. Edinburgh, May 23-26, 2017
- 13) Furukawa F, Sanjo N, Nishida Y, Matsubara E, Akiba H, Kohei T, Saito T, Saido T, Yokota T. Analysis of Anti-amyloid β Oligomer Antibody Immunoreactivity in APP Knock-in Mice. Alzheimer's Association International Conference 2017, London, Jul 16-20, 2017.
- 14) Yamada M, Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H. Possible human-to-human transmission of cerebral β -amyloidosis via cadaveric dura mater grafting. Alzheimer's Association International Conference 2017, London, Jul 16-20, 2017
- 15) Yamada M, Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H. Possible iatrogenic transmission of cerebral amyloid angiopathy and subpialA β deposition via cadaveric dura mater grafting. 5th International CAA Conference 2016, Boston, Sep 8-10, 2016
- 16) Ito Y, Sanjo N, Matsumoto Y, Yokota T. Optimal starting time of cholinesterase inhibitors for amnesic MCI. Alzheimer's Association International Conference 2016, Toronto, Jul 14-28, 2016
- 17) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Takanori Yokota T. Colocalization of A β 42 with PrPSc-plaques in the brain of the Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with the P105L mutation. Alzheimer's Association International Conference 2016, Toronto, Jul 14-28, 2016
- 18) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Takanori Yokota T. Differential association of amyloid- β with PrPSc pathology in each genetic prion disease. Prion 2016. Tokyo, May 10-13, 2016
- 19) Ae R, Nakamura Y, Takumi I, Sanjo N, Kitamoto T, Yamada M, Hamaguchi T, Tsukamoto T, Mizusawa H. Epidemiologic features of human prion diseases in Japan: a prospective 15-year surveillance study. Prion 2016. Tokyo, May 10-13, 2016
- 20) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Noguchi-Shinohara M,

- Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Diffusion-weighted images in patients with dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion* 2016. Tokyo, May 10-13, 2016
- 21) Ishimura Y, Tsukamoto T, Kuwata K, Yamada M, Doh-ura K, Tsuboi Y, Sato K, Nakamura Y, Sanjo N, Tamura C, Mizusawa H. The Japan Consortium of Prion Disease (JACOP) for patients' registration and clinical studies of Prion diseases in Japan. *Prion* 2016. Tokyo, May 10-13, 2016
- 22) Takumi I, Saito N, Sanjo N, Takayanagi S, Tamura C, Tsukamoto T, Kuroiwa Y, Ae R, Nakamura Y, Kitamoto T, Hamaguchi T, Yamada M, Kawada Y, Mizusawa H. CJD incidents in Japan. *Prion* 2016. Tokyo, May 10-13, 2016
- 23) Tsukamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Kitamoto T, Satoh K, Hamaguchi T, Yamada M, Mizusawa H. Human Prion Diseases Surveillance and registration system in Japan. *Prion* 2016. Tokyo, May 10-13, 2016
- 24) Hamaguchi T, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H, Yamada M. Cerebral β -amyloidosis in patients with dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion* 2016. Tokyo, May 10-13, 2016
- 25) 飯嶋真秀、三條伸夫、西田陽一郎、鈴木基弘、横田隆徳. CIDP における Cyclosporine A による IVIg 投与間隔の延長効果の検討. 第 35 回日本神経治療学会総会、2017 年 11 月 16 日、大宮
- 26) 三條伸夫. 学術教育講演.「8. プリオン病」第 36 回日本認知症学会学術集会、2017 年 10 月 25 日、金沢
- 27) 斉藤明日香、三條伸夫、横手裕朗、西田陽一郎、横田隆徳. 病初期から重度の認知機能障害を呈し多発性硬化症と考えられた 3 症例. 第 29 回日本免疫学会学術集会、2017 年 10 月 6-7 日、札幌
- 28) 大谷泰、大久保卓哉、河合ほなみ、佐藤望、石橋哲、三條伸夫、木脇祐子、根木真理子、明石巧、江石義信、飯田真岐、内原俊記、横田隆徳. 脳空気塞栓症 2 例の臨床・画像・病理学的検討. 第 57 回日本神経学会学術大会 (ポスター日本語). 2016 年 5 月 18 日、神戸
- 29) 日熊麻耶、三條伸夫、米山満、三苫博、横田隆徳. アルツハイマー病患者の日常生活歩行における歩行サイクルの変動率について. 第 57 回日本神経学会学術大会 (ポスター日本語). 2016 年 5 月 18 日、神戸
- 30) 古川迪子、三條伸夫、松本裕希子、横田隆徳. Parkinson 病の重症度による非運動症状と高次脳機能の比較解析. 第 57 回日本神経学会学術大会 (ポスター日本語). 2016 年 5 月 18 日、神戸

戸

- 31) 戸出のぞみ、石橋哲、西田陽一郎、三條伸夫、横田隆徳. 重症筋無力症における抗アセチルコリン受容体(AchR)抗体低力価群の臨床的検討. 第 57 回日本神経学会学術大会 (ポスター日本語). 2016 年 5 月 18 日、神戸
- 32) 鈴木基弘、叶内匡、三條伸夫、飯田真太郎、西田陽一郎、横田隆徳. 神経伝導検査による典型的・非典型的 CIDP における病変分布. 第 57 回日本神経学会学術大会 (ポスター日本語). 2016 年 5 月 18 日、神戸
- 33) 飯嶋真秀、三條伸夫、飯田真太郎、鈴木基弘、叶内匡、横田隆徳. 運動優位型の CIDP および MMN の臨床経過と治療選択薬に関する検討. 第 57 回日本神経学会学術大会 (ポスター日本語). 2016 年 5 月 18 日、神戸
- 34) 三浦義治、池内和彦、岸田修二、中道一生、西條政幸、高橋健太、鈴木忠樹、三條伸夫、阿江竜介、中村好一、澤洋文、長嶋和郎、奴久妻総一、原由紀子、雪竹基弘、浜口毅、水澤英洋、山田正仁. 本邦発症の進行性多巣性白質脳症患者に対する塩酸メフロキン治療の有効性に関する検討. 第 57 回日本神経学会学術大会 (口演日本語). 2016 年 5 月 19 日、神戸
- 35) 浜口毅、谷口優、坂井健二、北本哲之、岩崎靖、吉田眞理、高尾昌樹、村山繁雄、内木宏延、清水宏、柿田明美、高橋均、鈴木博義、三條伸夫、水澤英洋、山田正仁. 医療行為でプリオン病と同時に Alzheimer 型病理変化が伝播する可能性についての検討. 第 57 回日本神経学会学術大会 (口演日本語). 2016 年 5 月 19 日、神戸
- 36) 伊藤陽子、三條伸夫、堀匠、松本祐希子、横田隆徳. 軽度認知機能障害 (MCI) 患者における記憶障害のパターン別解析. 第 57 回日本神経学会学術大会 (ポスター日本語). 2016 年 5 月 19 日、神戸
- 37) 能勢裕里江、三條伸夫、田中宏明、椎野顯彦、松田博史、横田隆徳. 多発性硬化症における認知機能障害に対する脳萎縮パラメータの有用性の検討. 第 57 回日本神経学会学術大会 (ポスター日本語). 2016 年 5 月 19 日、神戸
- 38) 馬嶋貴正、三條伸夫、横田隆徳. 多発性硬化症 (MS) 患者における経時的な脳容積変化に関わる因子. 第 57 回日本神経学会学術大会 (ポスター日本語). 2016 年 5 月 19 日、神戸
- 39) 浅見裕太郎、三條伸夫、横田隆徳. 多発性硬化症における視神経炎後の視神経径の変化と網膜視神経繊維層の菲薄化の関係. 第 57 回日本神経学会学術大会 (ポスター日本語). 2016 年 5 月 19 日、神戸
- 40) 横手裕明、鎌田智幸、三條伸夫、横田隆徳. 多発性硬化症において血中レチノール結合蛋白値は脳容積減少率と相関する. 第 57 回日本神経学会学術大会 (ポスター日本語). 2016 年 5 月 19 日、神戸
- 41) 橋口愛、三條伸夫、小宮亜弓、前田早紀、畑崎萌衣、中山ちひろ、三浦和香菜、櫻井美穂、沼沢祥行、馬嶋貴正、能勢裕里江、松本祐希子、浅見裕太郎、塚原良子、横田隆徳. 注意障害から見た多発性硬化症、視神経脊髄炎患者に対する看護師に必要な視点の考察. 第

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

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

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

3. その他

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

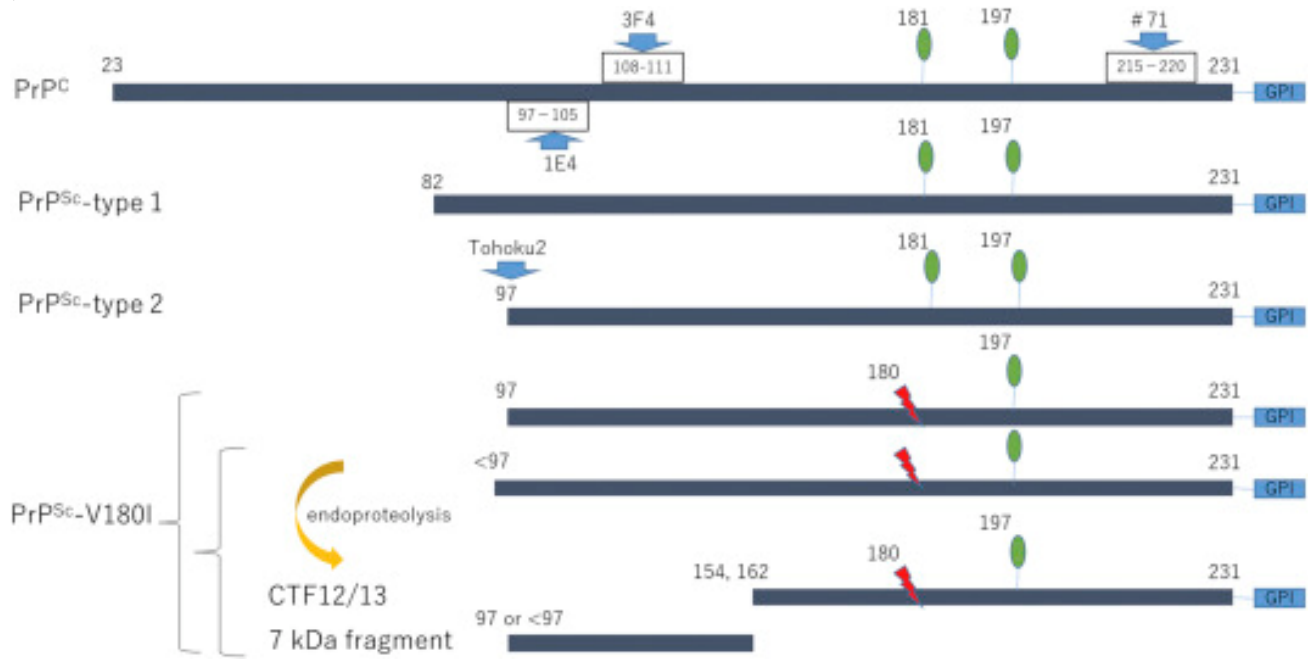
1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

☒



P102L 変異を有する GSS の臨床疫学的検討

研究分担者：村井弘之 国際医療福祉大学医学部 神経内科学
研究協力者：中村好一 自治医科大学 公衆衛生学
坪井義夫 福岡大学医学部 神経内科
松下拓也 九州大学大学院医学研究院 神経内科学

研究要旨

九州に患者が多いコドン 102 の変異を伴う GSS（GSS-P102L）の臨床疫学的特徴を明らかにした。GSS-P102L は九州地方に偏在している。九州在住者と九州出身者を合わせると 76.3%にのぼる。また、九州の中でも北部と南部に二大集積地がある。

また、GSS-P102L の臨床的特徴を、コドン 180 の変異を伴う遺伝性 CJD（CJD-V180I）、および孤発性 CJD（sCJD）と比較することで明らかにした。GSS-P102L は家族歴を有する頻度が高く、発症年齢が他の 2 群と比較すると 10～20 年以上若く、臨床経過が非常に長い。臨床症状としては、小脳失調がきわめて高頻度であり、認知症、ミオクローヌス、錐体外路、精神症状などは比較的低頻度であった。

A. 研究目的

九州に患者が多い、コドン 102 の変異を伴う Gerstmann-Stäussler-Scheinker 病（GSS-P102L）の臨床疫学的検討を行うことを目的とした。1 年目は疫学的な特徴を中心に検討し、2 年目は臨床的特徴をコドン 180 の変異を伴う遺伝性 CJD（CJD-V180I）、および孤発性 CJD（sCJD）と比較検討することを目的とした。

B. 研究方法

1999 年から 2016 年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 を抽出し、その臨床疫学的特徴について検討した。まずその居住地と出身地を調査した。また、その臨床的特徴を本邦でもっとも多い遺伝性プリ

オン病である V180I を有する CJD（CJD-V180I）、および孤発性 CJD 確実例（sCJD）と比較検討した。無動無言状態に至るまでの期間と MRI 所見との関連を調べた。

（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に承諾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

合計 114 例の GSS 症例が集積された。現在の居住地は、北海道 3、東北 1、関東 22、東海 3、近畿 11、中国 2、九州 72 であり、九州在住者が 63.2%を占めた。九州以外に居住している 42 人のうち、出生地が九州であ

る者が 15 人 (35.7%) であったため、九州在住もしくは九州出身者の占める割合は $87/114=76.3\%$ となった。

九州居住者の内訳は、福岡 22、佐賀 15、熊本 1、鹿児島 31、宮崎 3 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。

MRI 拡散強調画像での高信号と無動無言状態になるまでの期間との関連については、高信号あり群で 17.9 ± 17.7 カ月、高信号なし群で 52.7 ± 21.6 カ月であった ($p<0.0001$)。

CJD-V180I (77.2 歳)、sCJD (67.3 歳) と比較すると、GSS-P02L は発症年齢が若く (54.8 歳)、家族歴が 87.7% と高頻度で認められた。全経過は CJD-V180I が 24.2 カ月、sCJD が 18.5 カ月なのに対し GSS-P02L では 61.0 カ月と長かった。ミオクローヌスや認知機能障害の頻度は少なかった一方、小脳症状は 92.1% と著しく高かった。MRI 拡散強調画像における大脳皮質の高信号の頻度は、CJD-V180I が 99.4%、sCJD が 95.8% なのに対し GSS-P02L では 39.4% と低頻度であった。

D. 考察

GSS-102 には脊髄小脳変性症に類似した緩徐な経過をとる典型的な症例と、CJD によく似た急性の経過をとる症例とがある。これら両者は別個に独立している亜型と考えるよりは、その中間型もあること、また同一家系内に両方の型が併存している場合があることなどより、スペクトラムとしてとらえず方が適切なのではないかと考える。

典型例と急速進行例とを比較した場合に、臨床パラメータに差異がないかを調べたところ、頭部 MRI 拡散強調画像での大脳皮質高信号の有無で無動無言状態に陥るまでの期間に有意差が明らかとなった。すなわち、MRI 上高信号を呈する GSS-102 は無動無言状態

になるまでの期間が有意に短いことが示された。

GSS-P02L の臨床的特徴が、同じ遺伝性プリオン病である CJD-V180I、孤発性 CJD との比較において明らかになった。男女比は大きくはかわらなかったが、発症年齢はこの 3 群で大きくことなっていた。GSS-P02L は sCJD よりも 12 年、CJD-V180I と比べると 22 年も若く発症する。GSS-P02L は 87.7% もの高率で家族歴を有することが明らかとなったが、これは遺伝性でありながら実際の家族歴は 1.6% しかない CJD-V180I とは好対照である。

臨床症状も GSS-P02L はきわめて特徴的である。他の 2 群で比較的高頻度で見られる症状である認知症、ミオクローヌス、錐体外路徴候、精神症状などは GSS-P02 では少なく、一方で小脳症状は 92.1% と極めて高かった。

GSS-P102L は九州の北部と南部に二大集積地があることが明らかとなったが、この 2 つの集積地で臨床徴候が異なるかどうか、今後の検討課題である。

E. 結論

GSS-P102L は九州地方に偏在している。九州在住者と九州出身者を合わせると 76.3% にのぼる。また、九州の中でも北部と南部に二大集積地がある。

また、GSS-P102L の臨床的特徴を、CJD-V180I、sCJD と比較することで明らかにした。GSS-P102L は家族歴を有することが多く、発症年齢が若く、臨床経過が長い。小脳失調がきわめて高頻度であり、認知症、ミオクローヌス、錐体外路、精神症状などは比較的低頻度であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 村井弘之. 各種難病の最新治療情. 本邦におけるプリオン病のサーベイランス. 難病と在宅ケア 23: 56-59, 2017
- 2) 村井弘之, 吉良潤一. 453e 章 プリオン病. ハリソン内科学 (日本語版第 5 版) 第 2 巻. 福井次矢, 黒川清 (監修), メディカル・サイエンス・インターナショナル, p.2699, 2017

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

最近の神奈川、静岡、山梨3県のサーベイランス調査結果

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・脳卒中医学
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
研究協力者：児矢野繁 横浜南共済病院 神経内科

研究要旨

本研究では、臨床調査個人票をもとに2015～16年度の2年間における神奈川県・山梨県・静岡県でのCJD患者71例について検討した。孤発性CJD 50例、遺伝性CJD 21例を認め、獲得性CJDは認めなかった。従来の傾向どおり、静岡・山梨両県では、E200K遺伝性CJDの発生頻度が多く、10例を報告した。その臨床経過・検査結果は孤発性CJDとほぼ同様であり、両者を鑑別するには遺伝子検査が必須であると考えられた。

A. 研究目的

クロイツフェルトヤコブ病（以下CJD）のサーベイランスは1999年より開始され、毎年2回のCJDサーベイランス会議で症例報告をおこなっている。本研究では、神奈川県・山梨県・静岡県で臨床調査個人票をもとに2015～16年度の2年間における当該地域でのCJD患者の臨床像を検討した。

B. 研究方法

匿名化された臨床調査票をもとに、当該地域におけるCJD患者あるいはCJDを疑われた患者の臨床情報を収集し、その特徴を解析する。具体的には、発症年齢、性別、死亡までの罹病期間、無動無言状態になるまでの期間、家族歴、既往歴、手術歴（とくに脳神経外科手術歴や硬膜移植歴）、海外渡航歴、嗜好歴、生活歴、輸血歴、献血歴、内視鏡検査歴などの疫学情報、初発症状、診断基準に相当する臨床症状（ミオクローヌス、錐体路徴候、

錐体外路徴候、視覚症状、無動無言など）の出現の有無と出現時期、諸検査結果（MRI拡散強調画像(DWI)の高信号域の有無、脳脊髄液中14-3-3蛋白、総tau蛋白、QUICの結果、脳波での周期性同期性放電(PSD)の有無、プリオン蛋白遺伝子検査結果など）、などの情報についてそれぞれ検討をおこなった。

（倫理面への配慮）

本研究のサーベイランス調査では、担当医が患者あるいはそのご家族に対し、調査の趣旨と概要を説明し書面にて同意をいただくこととなっており、同意を得られた症例に対して全例調査を行っている。患者情報も本疾患の診断に必要な項目のみであり、かつすべて匿名化されており、倫理的問題はないと考えられる。

C. 研究結果

2015～16年度の2年間に調査した症例数

は 109 件で、うちプリオン病患者は 71 例 (65.2%) だった。そのうち、全体会議でプリオン病が否定された症例は 38 例 (34.8%) であり、その内訳は、てんかん (11 例)、脳炎 (5 例)、アルツハイマー病 (3 例)、ミトコンドリア病 (2 例)、脊髄小脳変性症 (2 例)、正常圧水頭症 (2 例)、などだった。

プリオン病患者 71 例の地域分布は、それぞれ神奈川 37 例、静岡 29 例、山梨 5 例だった。男女比は、31 : 40 (女性 54.3%)、発症年齢 : 40~90 (平均 70.8±10.8) 歳だった。病型は、sporadic CJD 50 例 (70.4%)、genetic CJD 21 例 (29.6%) であり、acquired CJD の発生はなかった。死後、病理解剖を施行した症例はなかった。

sporadic CJD (sCJD) の診断グレードは、definite 1 例、probable 35 例、possible 14 例であり、剖検率は低かった。またプリオン遺伝子検査を施行されている sporadic CJD は、27 例 (54%) だった。遺伝子多型については、コドン 129 は全例で Met/Met であり、コドン 219 は Glu/Glu が 26 例 (96.3%)、1 例のみ Glu/Lys を認めた。

genetic CJD (gCJD) の genotype は、V180I 変異が 11 例 (52.4%)、E200K 変異が 10 例 (47.6%) で、その他の変異を認めなかった。日本のほかの地域と比較しても、E200K 変異遺伝性 CJD (E200K-gCJD) の割合が多かった。遺伝子多型としては、全例でコドン 129 は Met/Met、コドン 219 は Glu/Glu だった。E200K-gCJD 10 例の平均発症年齢は 59.1 歳と sCJD に比べて若かったが、全例とも急速進行型で、脳 MRI-DWI 高信号、脳波上 PSD、髄液 14-3-3 蛋白/総 tau/QUIC とも陽性だった。

D. 考察

我々は、2010 年度の本研究班班会議で静岡・山梨両県で E200K-gCJD の発生が多いことを報告したが、今回も同様の傾向が継続していた。E200K-gCJD は発症年齢がやや若年であること以外は、臨床上の特徴で sCJD と鑑別することは困難であった。そのため、CJD を疑った場合、正確な病型診断のためにプリオン蛋白遺伝子検査が必須であると考えられる。

プリオン病は strain によって異なる臨床症状、進行を呈する。全国規模のサーベイランス調査体制が確立し、症例の蓄積がなされるようになってきている。稀少疾患であるからこそ、個々の症例での詳細な病型分類がなされた上での自然歴調査、病理学的検索が新規の診断・治療法の開発においても重要と考える。今回の検討でも、sCJD と臨床診断された症例でプリオン蛋白遺伝子検査を施行されていたのは、約半数であった。また病理解剖がなされた症例は 1 例もなかった。今後も、本疾患の診療において遺伝子検査や病理解剖の重要性を啓蒙していくことがさらに重要と考えられた。

E. 結論

神奈川・静岡・山梨 3 県で 2015~16 年に行なった 71 例のプリオン病患者のサーベイランス調査の結果をまとめた。sCJD 50 例、gCJD 21 例で、E200K-gCJD を 10 例認めた。従来の傾向どおり、静岡・山梨両県ではほかの地域に比して、E200K-gCJD の発生頻度が多かった。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

RT-QUIC 法偽陽性を呈し、脳生検にてシヌクレイノパチーと考えられた非プリオン病 症例

研究分担者：道勇 学	愛知医科大学医学部	神経内科学
研究協力者：安藤宏明	愛知医科大学医学部	神経内科学
福岡敬晃	愛知医科大学医学部	神経内科学
吉田真理	愛知医科大学	加齢医科学研究所
間所佑太	名古屋市立大学医学部	神経内科学
松川則之	名古屋市立大学医学部	神経内科学
佐藤克也	長崎大学大学院医歯薬総合研究科運動障害リハビリテーショ ン分野	
北本哲之	東北大学医学系研究科病態神経学分野	

研究要旨（RT-QUIC 法偽陽性を呈し、脳生検にてシヌクレイノパチーと考えられた非 プリオン病症例）

Creutzfeldt-Jakob 病（CJD）の診断において、脳脊髄液の異常型プリオン蛋白高感度増幅法である Real-time quaking-induced conversion（RT-QUIC）法が開発され、CJD 診断に活用されている。非常に特異度が高い検査と考えられているが、他方、近年の検査実施症例が増えていく過程で、痙攣重積などで偽陽性を示したとされる症例なども報告されるようになってきている。我々は、RT-QUIC 法が陽性だったものの脳生検で異常プリオン蛋白が検出されず、多数のシヌクレイン陽性細胞を認めシヌクレイノパチーと考えられた症例を経験した。プリオン病の診断は、RT-QUIC 法が陽性であっても臨床情報を総合して慎重に行う必要があり、可及的に脳生検や剖検を実施して確診を得るべきである。

A. 研究目的（プリオン病の診断）

Creutzfeldt-Jakob 病（CJD）の診断において、脳脊髄液の異常型プリオン蛋白高感度増幅法である Real-time quaking-induced conversion（RT-QUIC）法が開発され、CJD 診断に活用されている。非常に特異度が高い検査と考えられているが、他方、近年の検査実施症例が増えていく過程において、痙攣重積などで偽陽性を示したとされる症例なども報告されるようになってきている。今回、我々

は RT-QUIC 法が陽性だったものの、脳生検で異常プリオン蛋白が検出されず、多数のシヌクレイン陽性細胞を認めシヌクレイノパチーと考えられた症例を経験したので報告する。

B. 研究方法

症例は 39 歳女性。某年、職場のストレスでうつ症状となり、同時期に四肢振戦が出現した。その 4 か月後に歩行困難、5 か月後に食事摂取困難、7 月後に寝たきり、8 か月後

には全失語となった。頭部 MRI 拡散強調画像で辺縁系、基底核、脳幹などに広範な異常高信号域と左辺縁系を含む左右非対称性萎縮を認めた。抗 NMDA 受容体抗体、抗 LGI-1 抗体を含め検索した抗神経抗体は全て陰性であった。脳脊髄液検査では、総 Tau 蛋白陽性、14-3-3 蛋白陰性で、RT-QUIC 法は陽性であった。プリオン遺伝子解析ではコドン 129 は Met/Met、コドン 219 は Glu/Glu で、変異は認めなかった。この時点で確定診断に到らなかったため、家族の同意のもとに脳生検を行った。

(倫理面への配慮)

家族の同意を得て脳生検を行い、報告の際は、個人の特定につながる住所、生年月日、名前を削除した。

C. 研究結果

脳生検では、プリオン蛋白の免疫染色は陰性であり、大脳皮質には多数のシヌクレイン陽性細胞を認め、シヌクレイノパチーと病理診断された。これらの病理所見、および本例の父親が類似の経過で、60 歳で死亡していることから、家族性シヌクレイノパチーやその類縁疾患が疑われた。発症から 2 年 9 か月経過した現在、寝たきり・無動性無言の状態療養型病院にて療養中である。

D. 考察

本例は、脳脊髄液 RT-QUIC 法が陽性だったものの、脳生検で異常プリオン蛋白が検出されず、多数のシヌクレイン陽性細胞を認め、シヌクレイノパチーと考えられた。プリオン病の診断において RT-QUIC 法は非常に特異度が高い検査と考えられているが、これまでも RT-QUIC 法偽陽性を呈する非プリオン病症例の報告が散見される。その疾患としては

痙攣重積例が多く、また平成 28 年度に当地区から報告した FTLD-TDP 症例も偽陽性であったが、我々の渉猟した範囲内ではシヌクレイノパチーでの報告はなかった。RT-QUIC 法が偽陽性となる機序は未だ不明であり、今後さらに症例を蓄積し、詳細に検討を加える必要がある。

E. 結論

RT-QUIC 法は陽性であったものの、脳生検の結果でプリオン病が否定的となり、家族性が疑われるシヌクレイノパチーの症例を報告した。プリオン病において RT-QUIC 法は非常に特異度が高い検査ではあるが、その診断には、RT-QUIC 法が陽性であっても臨床情報を総合して慎重に行う必要があり、可及的に脳生検や剖検を実施して確診を得るべきである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hayashi Y, Iwasaki Y, Takekoshi A, Yoshikura N, Asano T, Mimuro M, Kimura A, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Inuzuka T. An autopsy-verified case of FTLD-TDP type A with upper motor neuron-predominant motor neuron disease mimicking MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Prion 10: 492-501, 2016
- 2) Hayashi Y, Yoshikura N, Takekoshi A, Yamada M, Asano T, Kimura A, Satoh K, Kitamoto T, Inuzuka T. Preserved

regional cerebral blood flow in the occipital cortices, brainstem, and cerebellum of patients with V180I-129M genetic Creutzfeldt-Jakob disease in serial SPECT studies. J Neurol Sci 370: 145-151, 2016

2. 学会発表

- 1) 安藤宏明、丹羽淳一、泉 雅之、中尾直樹、道勇 学. 発症早期の MRI 拡散強調画像(DWI)で異常を認めなかった孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病(sCJD)の 1 例. 日本神経感染症学会、2017年10月13日、北九州

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

プリオン病患者宅への同行訪問及び Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病（GSS）症例の経験と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：小仲 邦 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学
研究協力者：奥野龍禎 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学
研究協力者：山寺みさき 大阪警察病院病理診断科 神経内科学
研究協力者：藤村晴俊 国立病院機構刀根山病院神経内科
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
研究協力者：隅 寿恵 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学

研究要旨

（プリオン病患者宅への同行訪問と今年度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）

大阪府からの委託事業である難病患者への同行訪問事業を通じて経験した、孤発性プリオン病の在宅療養について報告する。症例は 70 代男性。妻、子供 2 人あり。2 か月前から異常行動あり、慣れた道が分からなくなった。在宅療養を希望され、在宅療養支援者を交えて会議を行い自宅退院したが、介護状況は非常に過酷であった。問題点として、介護力不足と在宅療養支援体制の不十分さがあげられた。本症例に限らず、急速に認知症が進行するプリオン病患者における在宅療養支援について解決すべき問題が多い。

（Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病（GSS）症例の経験と今年度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）

GSS は浸透率の高い疾患であり、遺伝子検査には慎重を要し、MRI の他有用な補助診断が望まれる。我々の GSS 患者症例の脳血流検査との比較では MRS が有用である可能性が示唆される。また GSS に対する内視鏡検査の感染予防を明確化することを考慮する必要がある。剖検例からは CJDconversion が疑われ、GSS 症例の急な病状変化にも注意が必要であることや病態を急速に変化させる要因について今後明らかにされる必要性がある問題点が挙げられた。

各府県の調査依頼数はほぼ人口分布と一致しており、近畿ブロック各府県での発生数の把握状況はほぼ同等と考えられた。今後も調査結果未回収を低減するための体制を継続・構築していきたいと考えている。

A. 研究目的

（近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス）

近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況について、2018 年 1 月までの状況と現状の問題点について検討する。

(プリオン病患者宅への同行訪問)

大阪府からの委託事業である難病患者の同行訪問事業を通じて、孤発性 CJD 患者宅へ同行訪問した。急速に認知症が進行する過酷な神経難病に対する在宅療養について検討する。

(GSS の症例の経験)

研究の目的：当院神経内科・脳卒中科及び関連施設において経験した GSS の画像、臨床経過、剖検報告より臨床上の問題点、感染予防における問題点を明らかにする。

B. 研究方法

(近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス)

2015 年 4 月以降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について報告し、現状での課題について検討する。

(プリオン病患者宅への同行訪問)

在宅療養支援と要となる訪問診療医、訪問看護師、ケアマネージャーと退院前会議を行い、退院後に患者自宅を同行訪問した。プリオン病患者の在宅療養について検討する。

(GSS の症例の経験)

過去の診療録より近隣の関連病院も含めて当科でかかわりを持った GSS3 症例について情報収集を行った。

(倫理面への配慮)

今回の報告に関しては個人情報保護の観点から、個人が特定できるような情報に関しては一切開示しないように配慮を行っている。

C. 研究結果

(近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス)

2015 年 4 月以降 2018 年 1 月末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についても報告する。合計 233 例についての調査依頼があり、大阪府 101 例、兵庫県 56 例、京都府 37 例、滋賀県 17 例、奈良 13 例、和歌山県 9 例であった。このうち 102 例から調査結果の回答が得られている。また、2011 年より前年度末までに、近畿ブロックでは 190 例分の調査結果が未回収であったが、今年度、改めて都道府県担当専門医を通じて各施設への働きかけを行った結果、2018 年 1 月末までの時点で 130 例から調査結果の回答が得られた。

(プリオン病患者宅への同行訪問)

症例は 70 代男性。妻、子供 2 人あり。2 か月前から、薬箱に食べ物を入れるなど異常行動あり翌月には慣れた道が分からなくなった。大阪の長男宅へ転居。

入院時、多動傾向だが易怒性はなかった。自発性の低下、作話、保続、会話内容の理解困難あり。MMSE22/30 (場所-1、計算-5、再生-1、模写-1) であった。検査の結果、孤発性プリオン病と診断された。自宅での療養を希望され退院した。保健師、在宅療養の関係者を交えて退院前会議を行った。

退院して 1 か月後の同行訪問時には、意思疎通不可能で ADL はほぼ全介助であった。座ることが理解できず、家の中を徘徊した。妻は患者の動作が常に気になり専門医からの生活指導が耳に入らない様子であった。在宅療養支援や認知症患者への対応について在宅療養関係者と情報共有し同行訪問を終了した。家族は強く入所を希望したが、2 カ月間の在宅療養を継続せざるをえなかった。問題点として、急速に進行する認知症のため介護が非常に困難であった

に関わらず、介護者が妻のみであったこと、在宅療養支援体制が十分でなかったことがあげられた。

(GSS の症例の経験)

症例は 54 歳男性。妻、子供が二人あり。歩行障害が出現し、家族歴を有していたため妻がプリオン病の可能性について心配となり遺伝子検査も含めて精査を希望され受診。筋力低下を認めず、指鼻試験は正常であるが膝腫試験では左軽度拙劣であった。歩行は少し開脚気味でつぎ足は何とか可能であった。頭部 MRI で小脳の萎縮は明らかではなかったが脳血流 SPECT にて小脳の血流低下が指摘され、GSS が疑われた。遺伝子検査については躁うつ病の既往があることや 20 代の子供が二人いることより行わず、最終的には妻にのみ GSS の可能性を告知した。受診から 4 年後、嚥下障害が出現し、歩行障害が進行した。ゼリーを少量摂取する程度となり、屋内は手すり歩行となった。胃瘻増設目的に入院したが GSS の感染予防が確立していないことより内視鏡的処置を行わず、経鼻胃管で対応することとした。2 例目は 23 歳女性。歩行困難に続いて徐々に下肢のつっぱり、下肢の異常感覚、嚥下障害、構音障害が加わった。家族歴よりプリオン病が疑われ、遺伝子検査にてコドン 102 (P102L) を認め、GSS と診断された。脳血流は小脳で保たれていたが両側後頭葉の MR スペクトロスコピーでは小脳の N-acetylaspartate の低下が示唆された。3 例目は 67 歳の女性でプリオン蛋白遺伝子 コドン 102 Pro→Leu の変異を認め、GSS と診断された。脂肪され、剖検では小脳の Purkinje 細胞が比較的保たれ、granular cell がより強く減少、多数のクールー斑が散在してみられる典型

所見と後頭葉含む大脳皮質においてクールー斑主体の変化であるが、蜂巢様変化が加わっている点が非典型的で CJDconversion が疑われた。

D. 考察

(近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス)

各府県の調査依頼数はほぼ人口分布と一致しており、近畿ブロック各府県での発生数の把握状況はほぼ同等と考えられた。今後も調査結果未回収を低減するための体制を継続・構築していきたいと考えている。

(プリオン病患者宅への同行訪問)

急速に認知症の進行するプリオン病における在宅療養については、症状変化が早く支援体制がニーズに追いつかないことを退院前から念頭に置き退院後調整をする必要がある。今回、同行訪問を通してプリオン病の在宅療養状況を経験し本問題点が明らかとなった。

(GSS の症例の経験)

GSS は浸透率の高い疾患であり、遺伝子検査には慎重を要し、MRI の他有用な補助診断が望まれる。我々の GSS 患者症例の脳血流検査との比較では MRS が有用である可能性が示唆される。また GSS に対する内視鏡検査の感染予防を明確化することを考慮する必要がある。剖検例からは CJDconversion が疑われ、GSS 症例の急な病状変化にも注意が必要であることや病態を急速に変化させる要因について今後明らかにされる必要がある点などの問題点が挙げられた。

E. 結論

急速に認知症の進行する孤発性プリオン病

の在宅療養に当たっては、退院前に家族・在宅療養者へ十分に情報提供し、退院後も専門医として在宅療養を支援する体制が重要である。

経験症例より GSS における臨床上の問題点について検討した。

引き続き各都道府県担当専門医と連携して、プリオンサーベイランス調査結果を効率的に回収する体制を構築していきたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

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 17 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。

2015 年 10 月から 2017 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 37 例、うち孤発性 CJD 32 例、遺伝性 CJD 4 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 13 例であった。当該地区における 1999 年 4 月から 2017 年 9 月の通算では、296 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、弧発性 CJD 240 例（81.1%）、遺伝性 CJD 50 例（16.9%）、獲得性 CJD（硬膜移植後）6 例（2.0%）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。一方、遺伝性 CJD の PRNP 蛋白遺伝子の変異別頻度は、V180I 38 例（76.0%）、M232R 9 例（18.0%）、E200K 1 例（2.0%）、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（P102L）1 例（2.0%）、家族性致死性不眠症 1 例（2.0%）、D178N 1 例（2.0%）の順であった。

2013 年 10 月から 2017 年 9 月に限ると V180I 変異症例が 10 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調査を通じて、中国・四国地区におけるプリオン病の疫学的・地誌的特徴について明らかにし、本邦の疫学データとの比較を行い、地域的な特徴を明らかにする。また当該地域で多く報告されている V180I PRNP 遺伝子変異を伴う家族性プリオン病についての疫学的、地誌的および臨床的特徴についても明らかにする。

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 418 例（1999 年 4 月から 2016 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、定期的にか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国立精神・神経医療研究センター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

2015年10月から2017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37例、うち孤発性CJD32例、遺伝性CJD4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13例であった。当該地区における1999年4月から2017年9月の通算では、296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、弧発性CJD240例(81.1%)、遺伝性CJD50例(16.9%)、獲得性CJD(硬膜移植後)6例(2.0%)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、V180I38例(76.0%)、M232R9例(18.0%)、E200K1例(2.0%)、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病(P102L)1例(2.0%)、家族性致死性不眠症1例(2.0%)、D178N1例(2.0%)の順であった(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、2013年10月から2017年9月に限るとV180I変異症例が10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

中国四国地区においては、遺伝性プリオン病の発生率が本邦全体および欧米とは異なった傾向を示していた。

[参考文献]

- 1) Nozaki I, Hamaguchi T, Yamada M et al. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. *Brain*. 133; 3043-57, 2010
- 2) 山田正仁、篠原もえ子、浜口 毅、野崎一朗、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、16-21, 2010

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Honda H, Matsuzono K, Fushimi S, Sato K, Suzuki SO, Abe K, Iwaki T. C-Terminal-Deleted Prion Protein Fragment Is a Major Accumulated Component of Systemic PrP Deposits in Hereditary Prion Disease With a 2-Bp (CT) Deletion in PRNP Codon 178. *J*

2. 学会発表

- 1) Sato K, Abe K. Prospective surveillance data of human prion disease in the Chugoku and Shikoku regions of Japan. Prion 2016 Tokyo. Poster No. P-108, May. 2016
- 2) 佐藤恒太、商敬偉、武本麻美、菱川望、太田康之、山下徹、阿部康二. 中国四国地域におけるプリオン病の実態. 第 15 回日本臨床医療福祉学会、2017 年 9 月 1 日、倉敷
- 3) 佐藤恒太、商敬偉、武本麻美、菱川望、太田康之、山下徹、阿部康二. 中国四国地域におけるプリオン病の実態. 第 7 回日本認知症予防学会学術集会、2017 年 9 月 23 日、岡山

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

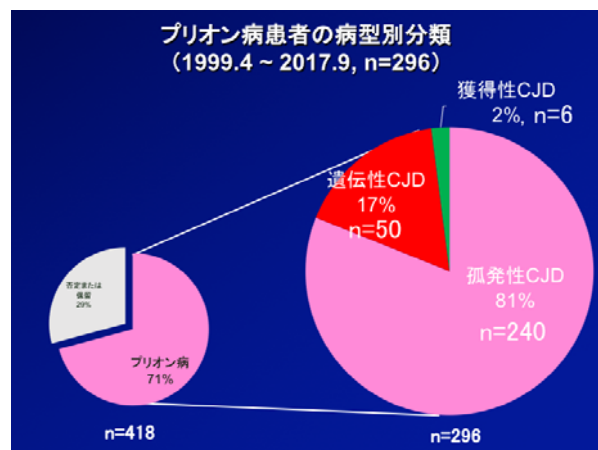
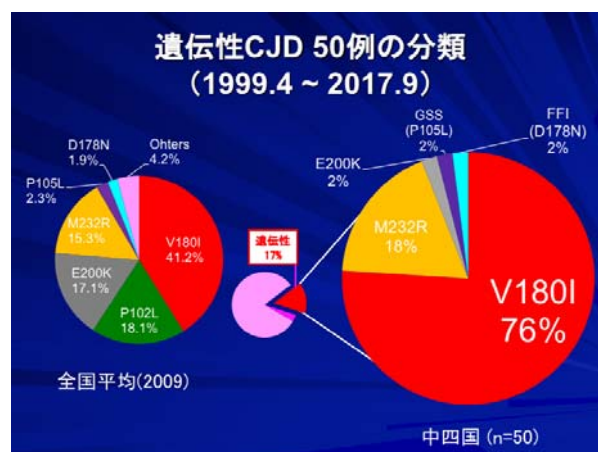


図 2. 遺伝性プリオン病の全国調査との比較



九州・山口・沖縄地区のプリオン病サーベイランスの特徴

研究分担者：松下拓也 九州大学病院神経内科
研究協力者：村井弘之 国際医療福祉大学医学部神経内科
中村好一 自治医科大学公衆衛生学

研究要旨

直近 5 年間における九州・山口・沖縄ブロックでのクロイツフェルト・ヤコブ（CJD）病サーベイランスによりプリオン病と判定された症例について統計し、その特徴を明らかにした。ブロック全体での 5 年間で把握されたプリオン病症例は 215 例、年間把握率は 100 万人あたり 2.71 であった。孤発性 CJD は 137 例で、そのうち遺伝子検査は 78 例で行われており、県によってその施行率にばらつきが見られた。各県の孤発性 CJD の年間把握率はブロック全体では 100 万人あたり 1.73 であったが、大分県、沖縄県は年間の疾患把握率が 2.57、2.51 と比較的高く、一方で山口県や宮崎県では 1.09 と低かった。孤発性 CJD における遺伝子検査施行率や疑い例の診断が不十分な可能性はあるが、プリオンタンパク遺伝子以外の遺伝的影響や環境要因の影響が存在する可能性がある。

A. 研究目的

直近 5 年間の九州・山口・沖縄地区のクロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス解析結果を報告する。

B. 研究方法

2012 年から 2016 年までの期間に九州・山口・沖縄地区ブロック担当者が調査を施行した症例のうち、CJD サーベイランス委員会にてプリオン病と判定された症例を解析した（否定例は解析から除外した）。

（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に承諾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

この 5 年間に調査した症例のうち、プリオン病と判定された症例は、計 215 例であった。この地区の総人口は 2017 年の国勢調査では 1,585 万人であるため、年間の患者把握率は人口 100 万人当たり 2.71 人と推定された。ただし、今回は鹿児島県で古いゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（GSS）症例を多数登録したために、鹿児島県で 5.22 と高い年間疾患把握率になっている。215 人のうち、孤発性 CJD が 137 人、遺伝性 CJD が 35 人、GSS が 41 人、硬膜移植後 CJD が 1 例、分類不能が 1 例であった。孤発性 CJD のうち遺伝子検査が施行されていた 78 例のコードン 129 の内訳をみると、MM が 73 例（94%）、MV が 4 例（5%）、VV が 1 例（1%）であった。遺伝性プリオン病の内訳は、P102L

(GSS) が 41 例、V180I が 24 例、E200K が 5 例、M232R が 6 例であった。V180I はすべての地域にまんべんなく分布していたのに対し、P102L は九州北部と南部に 2 大集積地があった。孤発性 CJD のうち遺伝子検査を施行されていたのは $78/137=56.9\%$ であったが、その実施率は都道府県でかなりの差があった。70%を超えていたのは山口・福岡・沖縄の 3 県であり、40%未満の実施率は、長崎県、熊本県、宮崎県の 3 県であった。

孤発性 CJD のブロック全体の年間把握率は 100 万人あたり 1.73 であったが、もっとも低い山口県の 0.57 から最も高い大分県の 2.57 とブロック内でも差異が見られた。

D. 考察

鹿児島県からの GSS 症例の追加が多くなったため、把握された遺伝性プリオン病に占める GSS の割合が極端になったが（遺伝性プリオン病 76 例中 41 例）、鹿児島県や佐賀県、福岡県の症例が多く、北部九州と南部九州に GSS 症例は集積している。

九州・山口・沖縄各県における孤発性 CJD の年間把握率では、沖縄や大分で高く（それぞれ 100 万人あたり 2.57、2.51）、山口県や宮崎県で低かった（それぞれ 0.57、1.09）。沖縄県や大分県では孤発性 CJD に対する遺伝子検査施行率も比較的高く（それぞれ 60%、72%）、診断されていない遺伝性 CJD が混入している可能性は低いと考えられる

県によるプリオン病の年間把握率の違いは症例集計タイミングの偏りにより短期的に見られている可能性や、年間把握率が低い県では、プリオン病疑い症例に対する鑑別検査が不十分である可能性もある。このため、今後も継続的に調査を継続し、プリオン病鑑別を積極的に行うように十分な周知が必要であ

る。

こうした孤発性 CJD 罹患率の差異は、CJD 発症に影響する環境因子やプリオンタンパク遺伝子以外の遺伝因子の存在を反映している可能性がある。今後の長期的な孤発性 CJD 罹患率のフォローにより地域差の存在の有無が明らかになると考えられる。

E. 結論

GSS 症例が北部、南部九州に集積していた。孤発性 CJD 症例における遺伝子検査の実施率には県により差異が見られ、遺伝子検査の必要性を周知する必要がある。孤発性プリオン病の年間疾患把握率には地域差が見られたが、プリオン病検査が徹底されることにより、孤発性 CJD 罹患率に地域差が真に存在するか、明確になると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

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

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）

国立精神・神経医療研究センター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 28、29 年は新規インシデント事案が 2 件あり、ともに現地調査を行った。

（1 例目の調査概要）

本症例は、当該病院で、2014 年 3 月に、両側慢性硬膜下血腫の手術を施行し、2014 年 12 月、進行性認知障害などで発症し、CJD と診断されたケースであった。手術器械の滅菌方法を確認したところ、Washer disinfecter で洗浄していない器械でも、その後のオートクレーブ滅菌が 135℃ 8 分しか行われていなかった。リスク保有可能性者としては、23 人がピックアップされた。

（2 例目の調査概要）

本症例は、遺伝性 CJD（P102L 変異）の症例で、2014 年 7 月に、当該病院で脳動脈瘤に対するクリッピング術を行い、2015 年 9 月に、CJD が発症したケースであった。手術器械の滅菌方法を確認したところ、Washer disinfecter で洗浄していない器械でも、その後のオートクレーブ滅菌が 134℃ 8 分しか行われていなかったなど、不十分な状況であった。リスク保有可能性者としては、10 人がピックアップさ

れた。

- 2) これまでに 17 事例がフォローアップの対象となっている。このうち今年度末までに 4 事例の 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、二次感染の発生はない。

D. 考察

近年、多くの神経変性疾患の原因蛋白が、プリオンとしての性質を有していて、動物の脳へ伝達可能である事が判明してきている。そのため、今回、アルツハイマー病やパーキンソン病の患者が、脳深部刺激療法や脳腫瘍の手術を受ける事で、手術器具の汚染とそれを介した感染を起こす可能性があるかという事に関して、多方面から、文献などの情報収集を行い、検討を行った。その結果、現時点では、病気自体が、感染・発症する、明らかなデータはない事が判明した。今後も、この点に関しては、最新の文献などに注意して、適宜、検討を行っていく予定である。

E. 結論

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。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 太組一郎、三條伸夫、高柳俊作、齊藤延人、水澤英洋. プリオン病の感染予防対策インシデント事例対策を中心に 神経内科 84(3): 280-284, 2016

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

CJD インシデント事例発生を未然に防ぐための検証とリスク保有可能性者への周知

研究分担者：太組一朗 聖マリアンナ医科大学脳神経外科

研究要旨

CJD ハイリスク手技の一つである DBS 手術器械の添付文書を検討したところ、添付文書にはプリオン病感染予防ガイドライン 2008(2008GL)遵守によらない滅菌方法の記載が見られた。CJD ハイリスク手技に供される手術器械のうち、今後新たに新規に製造販売承認される医療機器は 2008GL を充足する記載とされるようチェック機構が必要であると共に、GL のアップデートが必要であると考えた。一方、CJD インシデント調査を通じてリスク保有可能性者に対して個別に事例周知させる必要があるが、インシデント調査困難事例が存在する。事例調査では過去に発せられた通知文書の有効性に対する疑問が呈された。効率の良い周知方法として当該病院に協力いただくためには、国や県からの指導等を通じて、通知内容をアップデートすることも圏域公衆衛生の確保の観点から重要であると考えた。

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(以下、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。その結果、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。

多くの病院において手術器械を管理しているのは、医師・看護師その他の医療スタッフから構成される「手術部スタッフ」であり彼らを中心として洗浄滅菌が行われているが、これまでの CJD インシデント事例現地調査においても、ほぼどこの施設においても、手術部スタッフは 2008GL と手術器械添付文書の両方を参考に行っている。2008GL に推奨されている方

法と同様の方法が添付文書に正確に記載されない限り、有効とされる滅菌法が実施されない。本研究期間の初年度には「神経変性疾患の原因タンパクの感染性とその予防について」での検討対象疾患であるパーキンソン病（CJD ハイリスク手技でもある）に対して行われる DBS(deep brain stimulation: 深部脳刺激)手術に供される手術器械の滅菌状況を改めて調査すべく、添付文書記載内容と共に検討を行った。

CJD インシデント調査の目的の一つには、調査を通じてリスク保有可能性者に対してリスク保有の事実を連絡してフォローアップを受けることを促すことにある。厚労研究班調査の体で、患者とまでは言えないリスク保有可能性者に個別の情報提供を行い、必要なフォローアップを当該病院が主体となった行い、フォローアップ状況について研究テーマとして追跡することである。しかしながら、これま

でに CJD インシデント事例発生病院における調査が進まない、CJD インシデント調査困難事例に遭遇した。

そこで次年度には、なぜ CJD インシデント調査が進まないのか、調査事例を再度検討することにした。

B. 研究方法

(平成 28 年度)

(1)自施設ならびに他施設で使用されている DBS 手術器械の添付文書が 2008GL を遵守しうるかを検証した。

(2)当該手術器械の添付文書が 2008GL 内容を満たした記載がないものに対して、手術器械の製造販売業社に対して聞き取りを行った。

(平成 29 年度)

CJD インシデント調査困難事例について、後ろ向きに事例検討を行った。

(倫理面への配慮)

すでに臨床現場で実施されている方法並びに添付文書の検討なので、倫理面に対する特段の配慮は不要である。また既存のインシデント調査であり、新規に配慮すべき点はない。

C. 研究結果

(平成 28 年度)

(1)自施設における DBS 手術は、すべて 2008GL を満たしていた。これは現行の製造販売製品による安全な手術が可能であることを意味する。他施設の DBS 手術では現在販売終了の製品が使用されている実態もあり、添付文書の改訂は望めない状況であった。さらに頭蓋内電極を滅菌再使用している状況が窺われ、滅菌条件の調査が必要であると考えられた。一方、DBS 手術に供される手術器械の添付文書には 2008GL に必ずしも即していない

記載が見られた。これは以下の 2 通りであった。

① 2008GL を満たしているものと満たしていないものが併記されている事例(Leksell Frame エレクタ株式会社)

② 2008GL を満たした記載が見受けられない事例 (マイクロターゲティングドライブ 日本メドトロニック社)

(2)上記(1)②の製造販売業社に対して、平成 28 年 12 月「添付文書の記載内容を 2008GL 準拠されるよう自主的変更いただけないか」という目的で聞き取りを行った。これに対して同社から同年同月寄せられた回答は『「マイクロターゲティングドライブをプリオン病感染防止ガイドラインに記載してある方法にて滅菌した場合、製品の機能、精度に対して著しい影響が出る可能性があるため、添付文書に記載している滅菌方法の変更は技術的観点より、難しい。ご指摘を頂いた点を弊社内の安全管理部、薬事部にて検討した結果である。」「後継機種では脳内に直接触れる部分についてはディスプレイ製品を採用している』であった。

(平成 29 年度)

当該事例は、CJD サーベイランス調査の結果遺伝性 CJD ほぼ確実例であり、発症 2 年前以降に脳神経外科手術歴があるものである。手術器械の術後滅菌方法が一部 2008GL を充足しておらず、この点で現地調査においても異論はなく、CJD インシデント事例であることが確認された。本事例では、(1)調査以前に研究班から依頼のあった調査内容の事前提出が、個人情報保護法の観点からという説明により得られなかった点 (2) CJD リスク保有可能性者情報は調査後に寄せられたが、算出方法について疑念があり根拠提出を求めているとこ

ろである。現地調査後 1 年が経過したにも係わらず、研究班に対する個票提出がないこと（『個票の提出は知らなかった』）、個人情報部分は不要であると再三の説明・連絡を行っているにも係わらず『手術に関する件については教えられない』と研究班に通告している点、などから、調査困難事例と判断した。

厚生労働省担当課長補佐の同行する現地調査において、担当課長補佐からは「調査が適正に行われているか見届ける」と冒頭ご挨拶いただいた。現地施設責任者（現地調査において病院長と同等の権限をもつ者）から以下の質問が寄せられた。

- ① 「調査協力に関する法的根拠は何か」
- ② 「これまで、プリオン病二次感染対策に関する行政からの具体的指導はない」
- ③ 「(当該病院が存在する)同県における大学病院で CJD 二次感染対策をおこなっている施設はない」

このような認識により調査困難となっているものと推測された（考察後述）。

なお手術室・滅菌室・滅菌設備等は非常に清潔・整然と保たれており、現場で対応がなされている滅菌工程の殆どは、今回の調査結果から自ずと完璧な対応とまでは言えないものの 2008GL を強く意識されたものであり、ここに明示させていただくものである。

D. 考察

（平成 28 年度）

今年度の調査では、手術器械の数が多いため DBS 手術は現在製造販売されている製品により 2008GL 条件を充足する方法で行うことが改めて認識された一方、手術器械の添付文書という観点からは必ずしも 2008GL を充足されないことが判明した。現在製造販売が行われている製品においては医療現場の混乱

をきたさないためにも、2008GL を充足した記載変更されるよう添付文書改訂が強く望まれるが、医療機器添付文書は一旦承認されたあとは特段の見直しの機会が設けられていないこともあり、改訂は容易でないことが判明した。少なくとも、今後あたりに販売承認する医療機器については、CJD ハイリスク手技に供される医療機器添付文書が 2008GL に即した記載となっているか、PMDA にてチェックされる等、なんらかの仕組みが作られることが望ましいものと考えられた。また、販売終了製品に対する対策と共に、今後策定されるガイドラインにも繰り返し 2008GL 遵守の重要性を盛り込むことが必要であると考えられた。

（平成 29 年度）

本事例の問題点は、調査困難により、リスク保有可能性者の適切数算出に至らず、必要な周知およびフォローアップが行われなかった可能性がある点にある。リスク保有可能性者に対しては、当該病院が個別に告知するというのが現在の方法であり今後もこの方法が望ましいと考えられる。仮に万が一当該病院の協力が得られない場合はインシデント発生事実（事例発生病院所在地等）を公表するという方法もあるが、いたずらな混乱を招くことが容易に想像できるので全く望ましくない。

厚生労働省研究班調査の根拠は、通知行政による準法律行為的行政行為に関わる任意協力依頼であると考えられるが、その任意性を越えた調査に立ち入ることは困難である。一方前記②については当該事例病院の全くの誤解であり、平成 20 年に発せられた課長通知に対する認識度合いを高める努力が必要であると考えた。また③について、今回調査事例においては、現場では 2008GL への対応姿勢が明確にみられたものの、病院当局の認識がないため、この乖離により 2008GL 浸透が進まない恐れがある。

圏域全体の公衆衛生に関わる論点でもあり、事実関係を調査のうえ対応が必要であるが、この事実関係調査等については厚労研究班任意調査の枠組みを超えたものであると考えられた。

この問題を解決するために重要なものは過去（平成 20 年）に発せられた課長通知である。今後は当該施設に対する行政指導等の対応を通じた圏域全体の医療機関に対する通知アップデートや、過去に発せられた課長通知等の周知度合いについて国から県に対してお尋ねいただくなど、国・県双方の行政からのアプローチが望まれると考えた。

E. 結論

（平成 28 年度）

CJD ハイリスク手技に供される手術器械において、新しく製造販売される医療機器については添付文書が 2008GL を充足していることが求められる。現状では添付文書の即時改訂は容易でないことから、ガイドラインの継続的アップデートが望まれる。

（平成 29 年度）

CJD インシデント調査を通じてリスク保有可能性者に対して個別に事例周知させる必要があるが、インシデント調査困難事例が存在する。過去に発せられた通知文書の有効性に対する疑問が呈された。効率の良い周知方法として当該病院に協力いただくためには、国や県からの指導等を通じて、通知内容をアップデートすることも圏域公衆衛生の確保の観点から重要であると考えた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) Kuroiwa Y, Takumi I, Murai H, Kasuga K, Nakamura Y, Sato K, Harada M, Kitamoto T, Tsukamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Periodic Encephalographic Study in Nation-wide Creutzfeldt Jakob Disease Surveillance in Japan. WCN2017, Kyoto, Sep.16-21, 2016
- 2) 太組一朗 高柳俊作 森田明夫 齋藤延人. 手術器械トラッキングシステムの有用性-脳神経外科手術における予見不能な CJD インシデントへの対応-第 26 回脳神経外科手術と機器学会 2017 年 4 月 14 日、山梨

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

プリオン病患者・家族の心理社会的支援、および、 遺伝カウンセリングのあり方に関する検討

研究分担者：田村 智英子 FMC 東京クリニック

研究要旨

重篤で予後不良であるプリオン病患者・家族の心理的負担は大きい。そうした人々の心理社会的状況について人々の不安や疑問などの情報を収集、支援のあり方をまとめた。遺伝性プリオン病に関しては、発症前診断、着床前診断についての論点を整理した。また、新たな当事者団体の設立に向けて、支援を開始した。今後も、プリオン病患者・家族にかかわる医療者が人々の気持ちを理解することができるように情報を整理し、医療者向けに支援のポイントを発信していくとともに、患者・家族に対するより充実した支援を目指していきたい。

A. 研究目的

重篤で予後不良、根本的な治療法のないプリオン病の患者・家族の心理的負担は計り知れない。さらにプリオン病の約15%を占める遺伝性プリオン病家系の人々には、疾患が遺伝していて将来発症するかもしれない不安が加わる。こうした人々の心理的負担を減らすことは容易ではないが、患者・家族の状況を理解し、支援のあり方を検討することは重要と考えられるため、本研究では過去に引き続き、患者・家族の心理社会的状況の情報を収集、支援の方向性を探ることを目的としている。

B. 研究方法

患者・家族からの相談として、面談、電話相談、メールでのやりとりなどを行う中で、人々が抱えている疑問、不安、心配事、悩みなどを抽出、一般化して整理し、支援のあり方を検討した。

また、学術集会や文献からの情報も加えるとともに、海外の患者・家族会の人々からの

意見、思いも聴取し、日本の患者・家族からの調査内容に加える形でまとめた。

（倫理面への配慮）

本研究では特に倫理審査を必要とするような事項はないが、個別の事例を材料として支援の方向性を探る際に、個人を特定できる情報は削除し、一般化した形で情報をまとめている。

C. 研究結果／D. 考察

（1）近年の患者・家族の相談内容
プリオン病患者・家族の心理的負担が大きいことはかねてより変わらないが、インターネット情報の普及などにより、近年は、新薬開発の状況についていち早く察知して治療ができないだろうかと質問される方が散見されるようになってきた。疾患情報についての質問は、インターネット普及によりかなり減ってきている印象がある。一方で、プリオン病と診断された患者の家族の不安、絶望感、悲嘆などの感情は相変わらず大きい。そうした心

情に対する特効薬はないが、心理カウンセリング理論から考えると、患者・家族に接する医療者が、重篤で予後不良な疾患であるプリオン病と診断された患者・家族がどのような気持ちでいるか、少しでも理解を深め、患者・家族の様々な感情は当然のことであると認めながら、どうしようもなさにつきあっていく姿勢をもつことが最大の支援になると考えられた。

(2) 遺伝性プリオン病患者の血縁者に対する遺伝カウンセリングのあり方の検討

近年、発症前遺伝学的検査についての相談が増えている。遺伝性プリオン病は変異（バリエーション）の場所によって浸透率に差があり、浸透率が非常に低い遺伝性プリオン病と、浸透率がかなり高いものとは、不安や心配の内容が異なり、当然ではあるが、前者では不確かな将来に対するもやもやした気持ちがあり、後者ではたとえば50%近い確率で疾患が発症するかもしれないアットリスク者の将来の発症に対する大きな不安がある。発症前遺伝学的検査を受ける、受けないの話し合いには、疾患の情報や、発症前診断の遺伝カウンセリングの一般的な事項だけでなく、それぞれの家族の状況に合った様々な論点をあげての話し合いが必要になるが、発症前遺伝子検査を受ける前に考えておくべき点に関して、多くの人はあまり知識がないため、十分な時間をとって話し合うことが必要になる。しかし、すべての人で有意義な話し合いができるとは限らない。ある程度は自己責任であろうが、発症前遺伝学的検査の経験の少ない日本では、サポートする側のノウハウの蓄積も重要と考えられた。

また、未発症だがプリオン病が遺伝しているとわかった人が子をもうけようとする場合に、着床前診断に関しても話し合うことがあ

るが、日本では実施例がない。今後、患者・家族のニーズを探り、実施可能性について検討していく必要があると思われた。

(3) プリオン病患者・家族会立ち上げ支援当研究班、班長の水澤先生のお声がけにより、新たな当事者団体を設立する方向性が決まったが、その創設メンバーとなる方と面談、話し合いを行い、様々な異なるプリオン病の患者・家族の状況、それぞれを尊重しながら、当事者団体として活動を行っていくための方向性を探るお手伝いをさせていただいた。当事者の方はご自身がプリオン病患者の介護にあたって多忙であったり、患者さんが亡くなった後はプリオン病との関わりが減って患者家族会の活動のモチベーションが下がったりすることがあるので、そうした背景を考慮しつつ、個人の負担が大きくなる形では、複数の方がかかわりながら、継続的な活動ができることを目指すことが重要と思われる。ハンチントン病の当事者団体の方々から、会の運営のノウハウなども聞く機会をもつことができるよう、今後橋渡しする予定である。

E. 結論

プリオン病患者・家族の支援について、情報を収集、支援のあり方をまとめた。遺伝性プリオン病を含め、プリオン病の患者・家族の心理的負担は非常に大きく、簡単に支援ができるものではないが、医療者が人々の気持ちを理解することができるように、情報を整理し、医療者向けに発信するとともに、患者・家族に対するより充実した支援の方向性を探りたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 田村智英子. Presymptomatic genetic testing for genetic prion disease: what should we consider and how should we deal with it? PRION 2016 / APPS 2016、2016年5月10-13日、東京
- 2) 田村智英子、新川裕美、中村靖.
Predictive genetic testing for genetic prion disease: lessons learned from experiences. APPS 2017、2017年10月20-21日、メルボルン

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

プリオンタンパク質天然構造の安定性を向上させるための一般的手法

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

研究要旨

プリオンタンパク質天然構造の安定性を向上させるための一般的手法を、理論及び実験の両面から確立した。タンパク質の天然構造を安定化させる方法として、低分子化合物をリガンドとして結合させる方法があるが、まずこれを熱力学に従い一般的に理論づけた。次に、プリオンタンパク質の異常化は凝集体形成反応を伴っているが、この凝集体形成を抑える方法として、抗体を用いる方法はあったが、今回我々は、プリオンタンパク質のアミロイド形成反応を速度論的に調べることにより、プリオンタンパク質の天然構造がプリオンタンパク質の凝集体形成を抑制することをはじめて見出した。このことは、プリオンタンパク質の天然構造をミミックするペプチドが、抗プリオン作用を有することを示唆した。

A. 研究目的

プリオンタンパク質天然構造の安定性を向上させるための一般的手法を、理論及び実験の両面から確立する。まず、低分子シャペロンの作動原理を確立する。さらに、プリオンタンパク質は、異常化すると凝集するため、その凝集反応を解析し、制御機転を解明する。これにより、抗体以外のペプチドであっても、凝集反応を制御できる可能性を突き止める。

B. 研究方法

天然構造に結合するリガンドは、結合自由エネルギー分だけ天然構造を安定化するが、非天然構造（中間構造、変性構造）に結合する場合は、その分だけ天然構造が不安定化されることになる。これを、AKRを用いて実証する。実験的には、構造安定化に際して、エントロピーの寄与を評価する。また、リコンビナントプリオンタンパク質に超音波を照射

し、自己複製能力を持つアミロイド線維を試験管内で生成する。次にアミロイド線維と正常型プリオンを混合し、アミロイド線維の複製速度をThioflavinTを用いて測定する。さらに、平衡点と速度との相関を264点変化させ、それを酵素反応速度論を用いて解析する。

（倫理面への配慮）

該当なし

C. 研究結果

天然構造に結合するリガンドは、結合自由エネルギー分だけ天然構造を安定化するが、非天然構造（中間構造、変性構造）に結合する場合は、その分だけ天然構造を不安定化する。これを、AKRを用いて実証した。実験的には、構造安定化に際し、エントロピーの寄与が大きいことが分かった。また、リコンビナントプリオンタンパク質に超音波を照射し、

自己複製能力を持つアミロイド線維を試験管内で生成した。次にアミロイド線維と正常型プリオンを混合し、アミロイド線維の複製速度を ThioflavinT を用いて測定した。さらに、平衡点と速度との相関を 264 点変化させ、それを酵素反応速度論を用いて解析した。その結果、プリオンタンパク質の天然構造は、アミロイド形成を抑制することが分かった。

D. 考察

低分子シャペロンの設計方法として、天然構造に特異的に結合し、中間構造や変性構造に非特異的に結合するものを除外することが、戦略上重要である。また、凝集体形成を抑制するためには、これまで抗体のみが考えられていたが、天然構造をミミックするペプチドも凝集体形成を抑制する可能性があり、本知見は、今後の抗プリオンペプチドのデザインに応用可能である。

E. 結論

低分子シャペロンは、プリオンタンパク質の天然構造に特異的に結合し、中間構造や変性構造に非特異的に結合しないことが重要であり、その際にエントロピーが重要な役割を果たす。また、凝集反応を抑制するのは、抗体のみでなく、天然構造をミミックするペプチドでもよく、今後の治療薬開発の標的となるだろう。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ohhashi Y, Yamaguchi Y, Kurahashi H, Kamatari YO, Sugiyama S, Uluca B, Piechatzek T, Komi Y, Shida T, Müller H, Hanashima S, Heise H, Kuwata K, Tanaka M. Molecular basis for diversification of yeast prion strain conformation. Proc Natl Acad Sci U S A. 115(10): 2389-2394, 2018
- 2) Yamaguchi KI, Honda RP, Elhelaly AE, Kuwata K. Acceleration of nucleation of prion protein during continuous ultrasonication. J Biochem. 2018 Feb 2. doi: 10.1093/jb/mvy015. [Epub ahead of print]
- 3) Honda R, Kuwata K. Evidence for a central role of PrP helix 2 in the nucleation of amyloid fibrils. FASEB J. 1: fj201701183RR, 2018
- 4) Endo S, Xia S, Suyama M, Morikawa Y, Oguri H, Hu D, Ao Y, Takahara S, Horino Y, Hayakawa Y, Watanabe Y, Gouda H, Hara A, Kuwata K, Toyooka N, Matsunaga T, Ikari A. Correction to Synthesis of Potent and Selective Inhibitors of Aldo-Keto Reductase 1B10 and Their Efficacy against Proliferation, Metastasis, and Cisplatin Resistance of Lung Cancer Cells. J Med Chem. 61(3): 1380, 2018
- 5) Yamaguchi KI, Kuwata K. Formation and properties of amyloid fibrils of prion protein. Biophys Rev. 10(2): 517-525, 2017
- 6) Tran DP, Takemura K, Kuwata K, Kitao A. Protein-Ligand Dissociation Simulated by Parallel Cascade Selection Molecular Dynamic. J Chem Theory Comput. 14(1): 404-417, 2018
- 7) Endo S, Xia S, Suyama M, Morikawa Y, Oguri H, Hu D, Ao Y, Takahara S, Horino Y, Hayakawa Y, Watanabe Y,

- Gouda H, Hara A, Kuwata K, Toyooka N, Matsunaga T, Ikari A. Synthesis of Potent and Selective Inhibitors of Aldo-Keto Reductase 1B10 and Their Efficacy against Proliferation, Metastasis, and Cisplatin Resistance of Lung Cancer Cells. *J Med Chem.* 60(20): 8441-8455, 2017
- 8) Tahoun A, Masutani H, El-Sharkawy H, Gillespie T, Honda RP, Kuwata K, Inagaki M, Yabe T, Nomura I, Suzuki T. Capsular polysaccharide inhibits adhesion of *Bifidobacterium longum* 105-A to enterocyte-like Caco-2 cells and phagocytosis by macrophages. *Gut Pathog.* 9:27, 2017
- 9) Honda RP, Kuwata K. The native state of prion protein (PrP) directly inhibits formation of PrP-amyloid fibrils in vitro. *Sci Rep.* 7(1):562, 2017
- 10) Endo S, Takada S, Honda RP, Müller K, Weishaupt JH, Andersen PM, Ludolph AC, Kamatari YO, Matsunaga T, Kuwata K, El-Kabbani O, Ikari A. Instability of C154Y variant of aldo-keto reductase 1C3. *Chem Biol Interact.* 276: 194-202, 2017
- 11) Kabir A, Endo S, Toyooka N, Fukuoka M, Kuwata K, Kamatari YO. Evaluation of compound selectivity of aldo-keto reductases using differential scanning fluorimetry. *J Biochem.* 161(2): 215-222, 2017
- 12) Kabir A, Honda RP, Kamatari YO, Endo S, Fukuoka M, Kuwata K. Effects of ligand binding on the stability of aldo-keto reductases: Implications for stabilizer or destabilizer chaperones. *Protein Sci.* 25(12): 2132-2141, 2016
- 13) Mizusawa H, Kuwata K PRION 2016 Tokyo Declaration. *Prion.* 10(4): 265-6, 2016
- 14) Ali F, Yamaguchi K, Fukuoka M, Elhelaly AE, Kuwata K. Logical design of an anti-cancer agent targeting the plant homeodomain in *Pygopus*. *Cancer Sci.* 107(9): 1321-8, 2016
- 15) Sriwilaijaroen N, Magesh S, Imamura A, Ando H, Ishida H, Sakai M, Ishitsubo E, Hori T, Moriya S, Ishikawa T, Kuwata K, Odagiri T, Tashiro M, Hiramatsu H, Tsukamoto K, Miyagi T, Tokiwa H, Kiso M, Suzuki Y. A Novel Potent and Highly Specific Inhibitor against Influenza Viral N1-N9 Neuraminidases: Insight into Neuraminidase-Inhibitor Interactions. *J Med Chem.* 59(10): 4563-77, 2016

2. 学会発表

- 1) Kuwata K. A quantum clinic to revolutionize the internal medicine and surgery based on the thermodynamical principles, The 9th International Meeting on Biomolecules under Pressure(IMBP 2017), 青蓮会館 Kyoto, Japan. August 21-24, 2017
- 2) 桑田一夫、プリオン病治療薬の開発、日本アミロイドーシス研究会学術集会、2016年8月19日、東京

- 3) Yamaguchi K, Honda R, Elhelaly AE, Kuwata K. Continuous ultrasonic irradiation induces rapid aggregations of MoPrP depending on pH 第 16 回日本蛋白質科学会年会、2016 年 6 月 7-9 日、福岡〈ポスター発表〉
- 4) Kuwata K, Logical design of a therapeutic agent for prion diseases, PRION 2016 Tokyo, Tokyo, May 10-13, 2016
- 5) Honda RP, Yamaguchi K, Kuwata K, Folding and misfolding pathways of prion protein, PRION 2016 Tokyo, Tokyo, May 10-13, 2016
- 6) Shida T, Kamatari YO, Kuwata K, Tanaka M. A local conformation of natively disordered yeast prion monomer determines interspecies prion transmissibility, PRION 2016 Tokyo, Tokyo, May 10-13, 2016
- 7) Yamaguchi K, Hosokawa-Muto J, Kamatari YO, Kuwata K. Calibration of ultrasonic power and conformational analysis of MoPrP amyloid fibrils, PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016 〈ポスター発表〉
- 8) Ma B, Yamaguchi K, Fukuoka M, Kuwata K. Discovery of anti-prion agents using PyMOL plugin-based logical drug design platform NAGARA, PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016 〈ポスター発表〉
- 9) Kamatari YO, Kuwata K. Classification of anti-prion compounds based on the binding properties to prion proteins, PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016 〈ポスター発表〉
- 10) Tanaka M, Ohhashi Y, Yamaguchi Y, Kamatari YO, Kuwata K. Latent structural variation in a yeast prion monomer determines strain phenotypes, PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016 〈ポスター発表〉
- 11) Endo S, Takada S, Honda R, Müller K, Kamatari YO, Matsunaga T, Kuwata K, Weishaupt J, Ikari A. Instability of C154Y variant of aldo-keto reductase 1C3 found in familial amyotrophic lateral sclerosis, 18th International Workshop on the Enzymology and Molecular Biology of Carbonyl Metabolism, Costa Brava, July 12-17, 2016 〈ポスター発表〉
- 12) Yamaguchi K, Kamatari YO, Honda RP, Kuwata K. Real-Time In vitro Conversion of Prion Protein Detected by NMR, XXVIIth International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems, Kyoto, August 21-26, 2016 〈ポスター発表〉

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

Kazuo Kuwata: MALEIC ACID SALT OF ANTI-PRION COMPOUND, METHOD FOR PRODUCING THE SAME AND PHAMACEUTICAL COMPOSITION OF THE SAME ; Nov. 7, 2017(US 9,809,563 B2)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

(総合) 研究成果の刊行に関する一覧

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻	ページ	出版年
Ito Y, Sanjo N, Hizume M, Kobayashi A, Ohgami T, Satoh K, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T	Biochemical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with valine-to-isoleucine substitution at codon 180 on the prion protein gene.	Biochem Biophys Res Commun	496	1055-1061	2018
Akagi A, Iwasaki Y, Mimuro M, Kitamoto T, Yamada M, Yoshida M	Pathological progression of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with a PrP V180I mutation.	Prion	12(1)	54-62	2018
Cali I, Cohen ML, Haik S, Parchi P, Giaccone G, Collins SJ, Kofsky D, Wang H, McLean CA, Brandel JP, Privat N, Sazdovitch V, Duyckaerts C, Kitamoto T, Belay ED, Maddox RA, Tagliavini F, Pocchiari M, Leschek E, Appleby BS, Saffar JG, Schonberger L B, Gambetti P	Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease with Amyloid- β pathology: a multinational study.	Acta Neuropathol Commun	6(1)	5	2018
Munesue Y, Shimazaki T, Qi Z, Isoda N, Sawa H, Aoshima K, Kimura T, Mohri S, Kitamoto T, Kobayashi A	Development of a quick bioassay for the evaluation of transmission properties of acquired prion diseases.	Neurosci Lett	668	43-47	2018
Kuroiwa Y, Yokota S, Nakamura I, Nakajima T, Nishioka K	Human papilloma virus vaccination (HPV)-associated neuro-immunopathic syndrome (HANS): a comparative study of the symptomatic complex occurring in Japanese and Danish young females after HPV.	The Autonomic Nervous System	55(1)	21-30	2018
Ryusuke Ae, Tsuyoshi Hamaguchi, Yosikazu Nakamura, Masahito	Update: Dura Mater Graft-Associated Creutzfeldt-Jakob Disease	MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report	67(9)	274-278	2018

Yamada, Tadashi Tsukamoto, Hidehiro Mizusawa, Ermias D. Belay, Lawrence B. Schonberger	-Japan, 1975-2017	rt			
Saito N, Ishihara T, Kasuga K, Nishida M, Ishiguro T, Nozaki H, Shimohata T, Onodera O, Nishizawa M.	Case Report: A patient with spinocerebellar ataxia type 31 and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.	Prion	Epub ahead of print		2018
Ohhashi Y, Yamaguchi Y, Kurahashi H, Kamatari YO, Sugiyama S, Uluca B, Piechatzek T, Komi Y, Shida T, Müller H, Hanashima S, Heise H, Kuwata K, Tanaka M.	Molecular basis for diversification of yeast prion strain conformation. Molecular basis for diversification of yeast prion strain conformation.	Proc Natl Acad Sci U S A	115(10)	2389-2394	2018
Yamaguchi KI, Honda RP, Elhelaly AE, Kuwata K.	Acceleration of nucleation of prion protein during continuous ultrasonication.	J Biochem.	in press		2018
Honda R, Kuwata K.	Evidence for a central role of PrP helix 2 in the nucleation of amyloid fibrils.	FASEB J	fj201701183RR		2018
Endo S, Xia S, Suyama M, Morikawa Y, Oguri H, Hu D, Ao Y, Takahara S, Horino Y, Hayakawa Y, Watanaabe Y, Gouda H, Hara A, Kuwata K, Toyooka N, Matsunaga T, Ikari A.	Correction to Synthesis of Potent and Selective Inhibitors of Aldo-Keto Reductase 1B10 and Their Efficacy against Proliferation, Metastasis, and Cisplatin Resistance of Lung Cancer Cells.	J Med Chem.	61(3)	1380	2018
Tran DP, Takemura K, Kuwata K, Kitao A.	Protein-Ligand Dissociation Simulated by Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics.	J Chem Theory Comput.	14(1)	404-417	2018
Ohyagi M, Ishibashi S, Ohkubo T, Kobayashi Z, Emoto H, Kiyosawa M, Mizusawa H, Yokota T	Subacute supranuclear palsy in anti-human paraneoplastic encephalitis.	The Canadian Jour Neuro Sci	44(4)	444-446	2017
Hattori T, Ito K, Nakazawa C, Numasawa Y, Watanabe M, Aoki S, Mizusawa H, Ishiai	Structural connectivity in spatial attention network: reconstruction from left hemispheric	Brain Imaging Behav.	12(2)	309-323	2017

S, Yokota T	al neglect.				
Numasawa Y, Hattori T, Ishiai S, Kobayashi Z, Kamata T, Kotera M, Ishibashi S, Sanjo N, Mizusawa H, Yokota T	Depressive disorder may be associated with raphe nuclei lesions in patients with brainstem infarction.	J Affect Disord.	213	191-198	2017
Ishiguro T, Sato N, Ueyama M, Fujikake N, Sellier C, Kanegami A, Tokuda E, Zamiri B, Gall-Duncan T, Mirzeta M, Furukawa Y, Yokota T, Wada K, Taylor JP, Pearson CE, Charlet-Berguerand N, Mizusawa H, Nagai Y, Ishikawa K	Regulatory Role of RNA Chaperone TDP-43 for RNA Misfolding and Repeat-Associated Translation in SCA31.	Neuron.	94(1)	08-124.e7	2017
Araki W, Hattori K, Kanemaru K, Yokoi Y, Omachi Y, Takao H, Sakata M, Yoshida S, Tsukamoto T, Murata M, Saito Y, Kunugi H, Goto Y, Nagaoka U, Nagao M, Komori T, Arima K, Ishi K, Murayama S, Matsuda H, Tachimori H, Arai M.Y, Mizusawa H.	Re-evaluation of soluble APP- α and APP- β in cerebrospinal fluid as potential biomarkers for early diagnosis of dementia disorders.	Biomark Res.	5	28	2017
Anraku Y, Kuwahara H, Fukusato Y, Mizoguchi A, Ishii T, Nitta K, Matsumoto Y, Toh K, Miyata K, Uchida S, Nishina K, Osada K, Itaka K, Nishiyama N, Mizusawa H, Yamasoba T, Yokota T, Kataoka K.	Glycaemic control boosts glucosylated nanocarrier crossing the BBB into the brain.	Nat Commun.	8(1)	1001	2017
Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M.	An autopsied case of MM1 + MM2-cortical with thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with hyperintensities on diffusion-weighted MRI before clinical onset.	Neuropathology	37(1)	78-85	2017

Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M.	MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with 1-month total disease duration and early pathologic indicators.	Neuropathology	37(5)	420-425	2017
Iwasaki Y, Saito Y, Aiba I, Kobayashi A, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M.	An autopsied case of MV2K + C-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with widespread cerebral cortical involvement and Kuru plaques.	Neuropathology	37(3)	241-248	2017
Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Akagi A, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M.	An autopsy case of Creutzfeldt-Jakob disease with a prion protein gene codon 180 mutation presenting with pathological laughing and an exaggerated startle reaction.	Neuropathology	37(6)	575-581	2017
Hayashi Y, Iwasaki Y, Yoshikura N, Asano T, Mimuro M, Kimura A, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Inuzuka T.	An autopsy-verified case of steroid-responsive encephalopathy with convulsion and a false-positive result from the real-time quaking-induced conversion assay.	Prion	11(4)	284-292	2017
Fernández-Borges N, Espinosa JC, Marín-Moreno A, Aguilar-Calvo P, Asante EA, Kitamoto T, Mohri S, Oletti O, Torres JM.	Protective Effect of Val ¹²⁹ -PrP against Bovine Spongiform Encephalopathy but not Variant Creutzfeldt-Jakob Disease.	Emerg Infect Dis	23(9)	1522-1530	2017
Harada R, Ishiki A, Kai H, Sato N, Furukawa K, Furumoto S, Tago T, Tomita N, Watanuki S, Hiraoka K, Ishikawa Y, Funaki Y, Nakamura T, Yoshikawa T, Iwata R, Tashiro M, Sasano H, Kitamoto T, Yanai K, Arai H, Kudo Y, Okamura N.	Correlations of ¹⁸ F-T _{HK5351} PET with post-mortem burden of tau and astrogliosis in Alzheimer's disease.	J Nucl Med	59(4)	671-674	2017
Takeuchi A, Kobayashi A, Morita M, Kitam	Application of protein misfolding cyclic am	Medical Research Archives	Vol. 5	1-11	2017

oto T	plification for the rapid diagnosis of acquired Creutzfeldt-Jakob disease.				
Kobayashi A, Kitamoto T, Mizusawa H.	Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease.	Handb Clin Neurol	(in press)		2017
Hayashi Y, Yamada M, Kimura A, Asano T, Satoh K, Kitamoto T, Yoneda M, Inuzuka T	Clinical findings of a probable case of MM2-cortical-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with antibodies to anti-N-terminus of α -enolase.	Prion	11(6)	454-464	2017
Kanatani Y, Tomita N, Sato Y, Eto A, Omoie H, Mizushima H.	National Registry of Designated Intractable Diseases in Japan: Present Status and Future Prospects.	Neurologia medico-chirurgica	57	1-7	2017
Usui C, Soma T, Hattaya K, Aratani S, Fujita H, Nishioka K, Machida Y, Kuroiwa Y, Nakajima T, Nishioka K	A study of brain metabolism in fibromyalgia by positron emission tomography.	Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry	75	120-127	2017
Omoto S, Kuroiwa Y, Fujino S, Fujino K, Kurokawa T, Baba Y	Greater N1 potential during centrifugal saccades as compared to centripetal saccades in humans: a scalp-recorded electroencephalographic study.	The Autonomic Nervous System	54(4)	306-315	2017
Sano K, Atarashi R, Satoh K, Ishibashi D, Nakagaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Murayama S, Mishima K, Nishida N.	Prion-Like Seeding of Misfolded α -Synuclein in the Brains of Dementia with Lewy Body Patients in RT-QUIC.	Mol Neurobiol	55(5)	3916-3930	2017
Yaguchi H, Takeuchi A, Horiuchi K, Takahashi I, Shirai S, Akimoto S, Satoh K, Moriwaka F, Yabe I, Sasaki H	Reply to: The Letter to be published with the Letter, Amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia (ALS-FTD) syndrome as a phenotype of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD)? A case report.	J Neurol Sci	375	490-491	2017
Sabbagh MN, Schauble B, Anand K, Richar	Histopathology and Florbetaben PET in pa	J Alzheimers Dis.	56	441- 446	2017

ds D, Murayama S, Akatsu H, Takao M, Rowe CC, Masters CL, Barthel H, Gertz HJ, Peters O, Rasgon N, Jovalekic A, Sabri O, Schulz-Schaeffer WJ and Seibyl J	tients incorrectly diagnosed with Alzheimer's disease.				
Yaguchi H, Takeuchi A, Horiuchi K, Takahashi I, Shirai S, Akimoto S, Satoh K, Morioka F, Yabe I, Sasaki H	Amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia (ALST-FTD) syndrome as a phenotype of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD): A case report.	J Neurol Sci	372	444-446	2017
Hishikawa N, Fukui Y, Sato K, Yamashita T, Ohta Y, Abe K	Clinical features of incidental mild cognitive impairment and dementia in a population-based study	Geriatr Gerontol Int.	17(5)	722-729	2017
Yamaguchi KI, Kuwata K.	Formation and properties of amyloid fibrils of prion protein.	Biophys Rev.	10(2)	517-525	2017
Endo S, Xia S, Suyama M, Morikawa Y, Oguri H, Hu D, Ao Y, Takahara S, Horino Y, Hayakawa Y, Watanaabe Y, Gouda H, Hara A, Kuwata K, Toyooka N, Matsunaga T, Ikari A.	Synthesis of Potent and Selective Inhibitors of Aldo-Keto Reductase 1B10 and Their Efficacy against Proliferation, Metastasis, and Cisplatin Resistance of Lung Cancer Cells	J Med Chem	60(20)	8441-8455	2017
Tahoun A, Masutani H, El-Sharkawy H, Gillespie T, Honda RP, Kuwata K, Inagaki M, Yabe T, Nomura I, Suzuki T.	Capsular polysaccharide inhibits adhesion of Bifidobacterium longum 105-A to enterocyte-like Caco-2 cells and phagocytosis by macrophages.	Gut Pathog	9	27	2017
Honda RP, Kuwata K.	The native state of prion protein (PrP) directly inhibits formation of PrP-amyloid fibrils in vitro.	Sci Rep	7(1)	562	2017
Endo S, Takada S, Honda RP, Müller K, Weishaupt JH, Andersen PM, Ludolph AC,	Instability of C154Y variant of aldo-keto reductase 1C3.	Chem Biol Interact	276	194-202	2017

Kamatari YO, Matsunaga T, Kuwata K, El-Kabbani O, Ikari A.					
Kabir A, Endo S, Toyooka N, Fukuoka M, Kuwata K, Kamatari YO.	Evaluation of compound selectivity of aldo-keto reductases using differential scanning fluorimetry.	J Biochem	161(2)	215-222	2017
Hayashi Y, Inuzuka T.	A multidisciplinary medical network approach is crucial for increasing the number of autopsies for prion disease Reply to: How can we increase the numbers of autopsies for prion disease? A model system in Japan.	J Neurol Sci	377	95-96	2017
Hayashi Y.	Pathological examination is required for the case of rapid progressive dementia with only positive result of RT-QUIC assay.	Prion	11(6)	469-470	2017
Cescatti M, Saverioni D, Capellari S, Tagliavini F, Kitamoto T, Ironside J, Giese A, Parchi P	Analysis of Conformational Stability of Abnormal Prion Protein Aggregates across the Spectrum of Creutzfeldt-Jakob Disease Prions.	J Virol	90(14)	6244-54	2016
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	56(1)	223-30	2016
Hayashi Y, Yoshikura N, Takekoshi A, Yamada M, Asano T, Kimura A, Satoh K, Kitamoto T, Inuzuka T.	Preserved regional cerebral blood flow in the occipital cortices, brainstem, and cerebellum of patients with V180I-129M genetic Creutzfeldt-Jakob disease in serial SPECT	J Neurol Sci	370	145-151	2016

	studies.				
Nakatani E, Kanatani Y, Kaneda H, Nagai Y, Teramukai S, Nishimura T, Zhou B, Kojima S, Kono H, Fukuhima M, Kitamoto T, Mizusawa H.	Specific clinical signs and symptoms are predictive of clinical course in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.	Eur J Neurol	23(9)	1455-62	2016
Hayashi Y, Iwasaki Y, Takekoshi A, Yoshikura N, Asano T, Mimuro M, Kimura A, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Inuzuka T.	An autopsy-verified case of FTLN-TDP type A with upper motor neuron-predominant motor neuron disease mimicking MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.	Prion.	10(6)	492-501	2016
Takatsuki H, Fuse T, Nakagaki T, Mori T, Mihara B, Takao M, Iwasaki Y, Yoshida M, Murayama S, Atarashi R, Nishida N, Satoh K.	Prion-Seeding Activity Is widely Distributed in Tissues of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Patients.	EBioMedicine.	12	150-155	2016
Schmitz M, Cramm M, Llorens F, Müller-Cramm D, Collins S, Atarashi R, Satoh K, Orrù CD, Groveman BR, Zafar S, Schulz-Schaeffer WJ, Caughey B, Zerr I.	The real-time quaking-induced conversion assay for detection of human prion disease and study of other protein misfolding diseases.	Nat Protoc.	11(11)	2233-2242	2016
Nakano Y, Akamatsu N, Mori T, Sano K, Satoh K, Nagayasu T, Miyoshi Y, Sugio T, Sakai H, Sakae E, Ichimiya K, Hamada M, Nakayama T, Fujita Y, Yanagihara K, Nishida N.	Sequential Washing with Electrolyzed Alkaline and Acidic Water Effectively Removes Pathogens from Metal Surfaces.	PLoS One.	11(5)	e0156058	2016
McGuire LI, Poggioli A, Poggiolini I, Suardi S, Grznanova K, Shi S, de Vil B, Sarros S, Satoh K, Cheng K, Cramm M, Fairfoul G, Schmitz M, Zerr I, Casas P, Equestre M, Ta	Cerebrospinal fluid real-time quaking-induced conversion is a robust and reliable test for sporadic creutzfeldt-jakob disease: An international study.	Ann Neurol.	80(1)	160-5	2016

gliavini F, Atarashi R, Knox D, Collins S, H aik S, Parchi P, Pocch iari M, Green A.					
Mori T, Atarashi R, Furukawa K, Takatsuki H, Satoh K, Sano K, Nakagaki T, Ishibashi D, Ichimiya K, Hamada M, Nakayama T, Nishida N.	A direct assessment of human prion adhered to steel wire using real-time quaking-induced conversion.	Sci Rep.	26(6)	24993.	2016
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	53(3)	2189-99.	2016
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	53(4)	1896-904	2016
Saito Y, Shioya A, Sano T, Sumikura H, Murata M, Murayama S.	Lewy body pathology involves the olfactory cells in Parkinson's disease and related disorders.	Mov Disord.	31(1)	135-8	2016
Yoneyama M, Mitoma H, Sanjo N, Higuma M, Terashi H, Yokota T.	Ambulatory Gait Behavior in Patients with Dementia: A Comparison with Parkinson's Disease.	Transactions on Neural System and Rehabilitation Engineering	24(8)	817-826	2016
Fukui Y, Hishikawa N, Shang J, Sato K, Nakano Y, Morihara R, Ohta Y, Yamashita T, Abe K	Peripheral arterial endothelial dysfunction of neurodegenerative diseases	J Neurol Sci	366	94-99	2016
Honda H, Matsuzono K, Fushimi S, Sato K, Suzuki SO, Abe K, Iwaki T	C-Terminal-Deleted Prion Protein Fragment Is a Major Accumulated Component of Systemic PrP Deposits	J Neuropathol Exp Neurol	pii: nlw077		2016

	in Hereditary Prion Disease With a 2-Bp (CT) Deletion in PRN P Codon 178				
Kabir A, Honda RP, Kamatari YO, Endo S, Fukuoka M, Kuwata K.	Effects of ligand binding on the stability of ald-keto reductase s: Implications for stabilizer or destabilizer chaperones.	Protein Sci	25(12)	2132-2141	2016
Mizusawa H, Kuwata K	PRION 2016 Tokyo Declaration	Prion	10(4)	265-6	2016
Ali F, Yamaguchi K, Fukuoka M, Elhelaly AE, Kuwata K.	Logical design of an anti-cancer agent targeting the plant homeodomain in Pygopus 2.	Cancer Sci	107(9)	1321-8	2016
Sriwilaijaroen N, Magesh S, Imamura A, Ando H, Ishida H, Sakai M, Ishitsubo E, Hori T, Moriya S, Ishikawa T, Kuwata K, Odagiri T, Tashiro M, Hiramatsu H, Tsukamoto K, Miyagi T, Tokiwa H, Kiso M, Suzuki Y.	A Novel Potent and Highly Specific Inhibitor against Influenza Viral N1-N9 Neuraminidases: Insight into Neuraminidase-Inhibitor Interactions.	J Med Chem	59(10)	4563-77	2016
黒岩義之、平井利明、藤野公裕、黒川隆史、馬場泰尚	Parkinson病の手指振戦(丸薬丸め運動)	神経内科	88(1)	77-81	2018
黒岩義之、平井利明、横田俊平、中村郁朗、西岡久寿樹	自律神経科学からみた視床下部の生理学的役割と制御破綻(視床下部症候群)	神経内科	88(2)	142-146	2018
平井利明、黒岩義之	神経内科学から見た視床下部。	神経内科	88(2)	147-158	2018
黒岩義之	ISAN2017 & JSNR2017を終えて	自律神経	55(1)	59-61	2018
濱口 毅、山田正仁	プリオン病	Neuroinfection	22	94-100	2017
濱口 毅、山田正仁	獲得性プリオン病	Pharma Medica	35	27-32	2017
山田正仁	医原性Creutzfeldt-Jakob病におけるプリオン及びプリオン様タンパク質の伝播。	Neuroinfection	22	1-5	2017
黒岩義之、藤野公裕、藤野菜花、黒川隆史、馬場泰尚	抗ウイルス薬・抗菌薬による精神症状	神経内科	86(2)	215-219	2017

平井利明、黒岩義之、井口保之	インフルエンザワクチン接種後のナルコレプシー	神経内科	86(2)	225-231	2017
平井利明、黒岩義之	脳脊髄液減少症における脳脊髄液の動態	神経内科	87(3)	277-283	2017
黒岩義之、平井利明、横田俊平、中村郁朗、西岡久寿樹	脳室周囲器官の臨床的意義：脳室周囲器官制御破綻症候群(CODS)の提唱	神経内科	87(3)	284-292	2017
黒岩義之、横田俊平、平井利明、中島利博、中村郁朗、西岡久寿樹	ヒト・パピローマ・ウイルスワクチン接種後の多彩な神経症候に関する病態考察：視床下部L1プロテノパチー仮説	自律神経	54(2)	96-108	2017
黒岩義之	ポートレート、黒岩義五郎	BRAIN and NEURVE	69(8)	949-956	2017
伊藤陽子、三條伸夫	遺伝性プリオン病	Pharma Medica	35(2)	21-25	2017
村井弘之	各種難病の最新治療情。本邦におけるプリオン病のサーベイランス	難病と在宅ケア	23	56-59	2017
太組一朗、三條伸夫、高柳俊作、齋藤延人、水澤英洋	プリオン病の感染予防対策インシデント事例対策を中心に	神経内科	84(3)	280-284	2016
黒岩義之、太組一朗、田中章景、山田正仁、水澤英洋	プリオン病の脳波検査	神経内科	84(3)	236-245	2016
古川迪子、三條伸夫	孤発性アルツハイマー病の遺伝要因	Clinical Neuroscience	34(9)	980-981	2016
太組一朗、三條伸夫、高柳俊作、齋藤延人、水澤英洋	プリオン病の感染予防対策-インシデント事例対策を中心に-	神経内科	84(3)	280-284	2016
古川迪子、永田哲也、三條伸夫、横田隆徳	革新的新規核酸医薬による神経疾患の治療	Dementia Japan	30	9-19	2016

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

研究成果の刊行に関する一覧

書籍

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
Satoh K, Atarashi R, Nishida N	Real-Time Quaking- Induced Conversion for Diagnosis of Prion Disease.	Byron Caughey	Methods Mol Biol	Springer	Americ a	2017	1658: 305- 310
三條伸夫	VIII. 対症療法 8. 排尿障害・排 便障害（尿失禁 ・便失禁を含む ）の治療はどう するのでしょうか	吉良潤一、 鈴木則宏	神経内科 Clinical Questions & Pearls 「中枢脱髄性疾 患」	中外医学 社	東京	2018	390- 394
塚本 忠、 水澤英洋	8-33プリオン病	猿田享男、北 村惣一郎	私の治療 2017- 18年度版	日本時事 新報社	東京	2017	628- 630
塚本 忠、 水澤英洋	Creutzfeldt- Jakob病はどの ように診断する のですか？	鈴木則宏、亀 井 聡	神経内科Clinical Questions & Pearls 神経感染 症	中外医学 社	東京	2017	263- 270
濱口 毅、 山田正仁	プリオン病	浦上克哉、北 村 伸、小川 敏英	図説 神経機能解 剖テキスト	文光堂	東京	2017	154- 156
濱口 毅、 山田正仁	プリオン病	山田正仁	認知症診療実践 ハンドブック	中外医学 社	東京	2017	324- 333
濱口 毅、 山田正仁	プリオン病には どのような疾患 があり、どのく らいの頻度でみ られるのですか	鈴木則宏、亀 井 聡	神経内科Clinical Questions & Pearls: 神経感 染症	中外医学 社	東京	2017	255- 262
濱口 毅、 山田正仁	Creutzfeldt- Jakob病は、ど のように診断す るのですか？	鈴木則宏、亀 井 聡	神経内科Clinical Questions & Pearls: 神経感 染症	中外医学 社	東京	2017	263- 276
山田正仁	プリオン病	日本感染症学 会	感染症専門医テ キスト：第I部 解説編 改訂第2 版	南江堂	東京	2017	1229- 1236
金谷泰宏、 市川 学	超スマート社会 (Society 5.0)に おける医療サー ビス	西村周三	医療白書 2017-2018年版	日本医療 企画	東京	2017	34-39

黒岩義之、 尾本 周、 藤野菜花、 藤野公裕、 平井利明、 山崎敏正	視覚誘発電位 VEP	宇川義一	臨床神経生理学 入門	中山書店	東京	2017	192- 210
三條伸夫	第12章 アルツハイマー 病	小野賢二郎	アルツハイマー 病 認知症疾患 臨床医のための 実践ガイド	朝倉書店	東京	2017	119- 123
三條伸夫	第13章 慢性外傷性脳症	小野賢二郎	アルツハイマー 病 認知症疾患 臨床医のための 実践ガイド	朝倉書店	東京	2017	124- 130
村井弘之、 吉良潤一	453e章 プリオ ン病	福井次矢, 黒 川清	ハリソン内科学 (日本語版第5版) 第2巻	メディカル・サイ エンス・インター ナショナル	東京	2017	2699
岸田日帯、 児矢野繁、 田中章景	プリオン病の感 染予防にはどの ようにするの ですか？	亀井聡	神経内科Clinical Questions & Pearls 神経感染 症	中外医学 社	東京	2017	271- 273
濱口 毅、 山田正仁	プリオン病の新 規診断法と新規 治療法	鈴木則宏, 祖 父江元, 荒木 信夫, 宇川義 一, 川原信隆	Annual Review 2016神経	中外医学 社	東京	2016	113- 121
山田正仁	クロイツフェル ト・ヤコブ病	樋口輝彦, 市 川宏伸, 神庭 重信, 朝田 隆, 中込和幸	今日の精神疾患 治療指針 第2版	医学書院	東京	2016	381- 382
山田正仁	遅発性ウイルス 感染症とプリオ ン病	田村 晃, 松 谷雅生, 清水 輝夫, 辻 貞 俊, 塩川芳昭, 成田善孝	EBMに基づく脳 神経疾患の基本 治療指針 第4版	メジカル ビュー社	東京	2016	461- 462