

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

研究代表者 高尾昌樹 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター
病院 臨床検査部・部長

研究要旨

指定難病のプリオン病、亜急性硬化性全脳炎（SSPE）、進行性多巣性白質脳症（PML）の研究班（H31-R1）を継続し、各関連学会に所属する専門家から構成される研究班とし、新知見による早期診断等の指針改定、重症度・バイオマーカー・治療実態・感染予防・自然歴の検討、サーベイランスによるデータベース構築、診療ガイドライン（GL）改定等により医療水準向上を目的に調査研究を実施した。特に、3疾患の分科会を分科会長を設定することで強固な体制とし、分化会間の連携も推進し研究を遂行した。以下の成果を得た：①プリオン病：「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」、「プリオン病の早期診断基準の作成を目指した新たなエビデンス創出とその検証に用いる遺伝性プリオン病未発症例の臨床調査と画像・生体材料の収集」（AMED）と連携し、臨床病態、疫学的、感染予防の観点からの解析を行い、新規プリオン病の覚知、画像変化の背景病理、無症候例の感染率、確定例の臨床症候、生体試料による診断法評価などを行った。病理解剖リソース構築が継続され多くの症例が追加された。AMED班とも連携が継続された。また、リソース構築に関して法的観点から整理をした。大幅な改訂を伴う、国際基準の新しい診断基準作成のための準備・審議を2021年1月の合同班会議で行った。次年度以降、診断基準の大幅な変更とガイドライン（GL）へ反映させることとなった。関連学会シンポジウム、ワークショップ、臨床病理カンファレンス、各病院でのカンファレンスなどで、臨床医、検査技師へ診断、感染性、トピックスについての啓発活動を施行した。ホームページの修正、up date を継続し、市民公開講座をふくめて情報公開を進めた。②亜急性硬化性全脳炎（SSPE）：新規発症者数も少ないことから、調査にあたっての調査項目を検討することを3分科会の会議で相談の上、令和3年1月に開催される本研究班の班会議にて、班員に諮り、調査票の調査項目候補を選定した。登録体制、サーベイランス体制の骨子が年度内に決定された。適切な診断のための、脳脊髄液麻疹抗体価の基準指針の評価による一定の結果が得られたので、今後継続的に検討を行い診療ガイドラインに反映させることとなった。また、長期間インターフェロン、リバビリンが投与されたトランジション例が検討された。「プリオン病の早期診断基準の作成を目指した新たなエビデンス創出とその検証に用いる遺伝性プリオン病未発症例の臨床調査と画像・生体材料の収集」（AMED）と連携し、例年通り合同班会議で報告された。SSPE分科会を中心に、SSPEに馴染みの少ない医師へも含めた啓発活動やホームページの

修正などが行われた。③進行性多巣性白質脳症(PML)：診断のための髄液によるウイルス解析を約200例に行うことができ、前期研究班と同様に診断支援を順調に遂行することができた。PMLサーベイランス委員会に定期開催により、登録されたPMLを考慮される症例の診断、確定等をWeb会議による体制を構築し施行した。あわせて病理診断支援も適切に施行した。治療薬に関連が考慮されるPMLの検討を行い、班会議で班員による会議として薬剤関連PMLの定義などを検討することになった。「プリオン病の早期診断基準の作成を目指した新たなエビデンス創出とその検証に用いる遺伝性プリオン病未発症例の臨床調査と画像・生体材料の収集」(AMED)と連携し、例年通り合同研究報告会で報告され、一般医師および脳神経内科医への情報提供を行った。

研究分担者

山田正仁 金沢大学・医薬保健研究域医学系・教授
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
西田教行 長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科(医学系)・教授
佐々木真理 岩手医科大学・医歯薬総合研究所・教授
齊藤延人 東京大学・医学部附属病院・教授
岩崎 靖 愛知医科大学・加齢医科学研究所・教授
坪井義夫 福岡大学・医学部・教授
北本哲之 東北大学・大学院医学系研究科・教授
濱口 毅 金沢大学・医薬保健研究域医学系・講師
佐藤克也 長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科(保健学科)・教授
大平雅之 埼玉医科大学・医学部・准教授
細矢光亮 福島県立医科大学・医学部・主任教授
長谷川俊史 山口大学・大学院医学系研究科・教授
酒井康成 九州大学・大学院医学研究院・准教授
野村恵子 熊本大学・病院・助教
花岡義行 岡山大学・大学病院・助教
鈴木保宏 地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター・病院・主任部長
砂川富正 国立感染症研究所・感染症疫学センター・室長
西條政幸 国立感染症研究所・ウイルス第一部・部長
三浦義治 東京都立駒込病院・脳神経内科・医長
船田信顕 東京都立駒込病院・病理科・非常勤医師
雪竹基弘 国際医療福祉大学・臨床医学研究センター・特任准教授
阿江竜介 自治医科大学・医学部・講師
鈴木忠樹 国立感染症研究所・感染病理部・部長
原田雅史 徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・教授
三條伸夫 東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・プロジェクト教授
野村恭一 埼玉医科大学・医学部・客員教授
高橋和也 独立行政法人国立病院機構医王病院・第1診療部・統括診療部長
中原 仁 慶應義塾大学・医学部・教授

A. 研究目的

本研究班には、対象となる3疾患があり、それぞれの研究目的は以下の通りである。

1) プリオン病

診療ガイドラインを作成(改訂)する他、サーベイランス体制と連携し、臨床病態、疫学的な観点からの解析、診断基準・重症度分類の確立、治療実態評価、啓発活動を併せて行う。各分担者・分科会の研究目的として、プリオン病におけるMRIの拡散強調画像(DWI)高信号と病理所見の関連について解明、プリオン病診断のための拡散強調画像を用いた拡散異常域の自動定量化法を確立、頭皮を用いたプリオン病の診断方法の検討、サーベイランスデータの集約と問題点の洗い出し、プリオン病の脳神経外科手術器具を介した二次感染予防、本邦に多い遺伝性プリオン病V180Iの検討、同様に遺伝性プリオン病Gerstmann-Sträussler-Scheinker(GSS) P102Lの検討、ヒトに感染する孤発性のプリオンがM1プリオンとV2プリオン以外にあるかどうかの検討、学生実習における解剖検体のプリオン病の検出、プリオン病のリソース構築による基礎研究への支援と法的体制の検討が目指された。

2) 亜急性硬化性全脳炎(SSPE)

診療ガイドラインの作成(改定)の他、サーベイランス体制確立と発症状況、発症リスク、長期例、トランジション等の疫学的解明、診断基準・重症度分類の確立、治療実態評価、啓発活動を併せて行う。各分担者および分科会の研究目的として、分科会を中心に診療ガイドラインの作成にむけた問題点の洗い出しとCQ案の準備に加え、麻疹特異抗体の検討、髄液診断法の検討、長期生存例の検討、データベース作成のための準備と疫学調査のための準備、発症例の監視等が目指された。

3) 進行性多巣性白質脳症(PML)

診療ガイドラインを作成(改訂)の他、サーベイランス体制確立と臨床病態、疫学的解明、診断

基準・重症度分類の確立、治療実態評価、啓発活動を併せて行う。各分担者・分科会の研究目的として、国内の医療機関におけるサーベイランスと脳脊髄液中JCV検査を担当することでPMLの実験室サーベイランスを実施、データの集積と主治医への報告、病理診断の検討、薬剤使用に関連するPMLの検討と監視、文献的な検討による最新情報の集積が目指された。

B. 研究方法

1) プリオン病

① ガイドラインのための準備

「プリオン病診療ガイドライン2023」作成のためのロードマップを作成し、研究班に配布した(高尾ら)。2021年9月3,4日に開催された、令和2年度第1回クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)サーベイランス委員会に参加して、プリオン病の二次感染予防リスクのある事例を抽出・検討した(齋藤、高尾、水澤、山田、濱口)。診療ガイドラインの作成および改訂のために、自験例および関連病院でCJD患者について臨床症状、検査所見の検討を開始した。

孤発性プリオン病における新しいプリオンの証明のため、タイプ2の分子量を示し、病的には典型的な海綿状脳症を示し、免疫染色ではシナプス型の沈着を呈し、ヒト型やキメラ型には感染せずKi-bankのみに感染するプリオンにつき検討を行った(北本)。

プリオン病およびブレインバンク制度の社会的・法的問題の検討、データベース構築における法的問題につき現在における対象となるべき法的争点を検討し、把握した(大平)。

プリオン病未発症キャリアのスクリーニング法を確立のため、ホルマリン・パラフィン固定脳組織切片からプリオンを検出することを試みた(西田、高尾、岩崎、佐藤)。

ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病(Gerstman-Sträussler-Scheinker:GSS)に関連した診断指針を診療ガイドラインにむけて策定するため、サーベイランスデータおよびJCOP

からの自然歴データから症例と臨床症状の解析を行った。

② サーベイランス体制との連携及び臨床病態、疫学的、感染予防の観点からの解析

これまでのサーベイランス・自然歴調査、インシデント調査・対策を継続し、年2回のサーベイランス委員会とインシデント委員会を開催した。CJD サーベイランス委員会は、平成11年4月1日から令和2年9月3日までに合計3860例のプリオン病を同定した。サーベイランスに関しては、電子化したサーベイランスの調査書および自然歴調査の調査書（エクセル®による）をクラウド上のデータベースに自動アップロードするシステムを用いてサーベイランス委員会を行い、問題点・改良点に関する意見集約を行った。2回開催されたサーベイランス委員会をペーパーレスかつWeb開催で運営した。自然歴調査参加の同意数が著増した。2017年3月末までの3年間での登録数が65件であったものが、2021年3月末までで計1299例の登録を得ることで連携が継続された。

「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」と連携し、プリオン病サーベイランス調査で得られたデータを解析して臨床病態・疫学的解明を行い、孤発性CJDとして登録されている症例で脳外科手術歴のある症例の中に、最近新たに見出された獲得性プリオン病であるCJD-MMiK型と同様の臨床病型を呈する症例の検討を行った（山田、濱口）。また、硬膜移植後CJDの非プラーク型とプラーク型は異なる頭部MRI拡散強調画像所見を取り、プリオン株による病変パターンとの差異を検討した。（山田、濱口）。

プリオン病症例の画像および病理所見の相関について検討し、孤発性CJDにおける頭部MRI拡散強調画像の脳皮質高信号と病理学的な空胞やグリオシスの程度、浸潤している貪食細胞の量との関連性を検討した（山田、濱口）。

インシデント事例における、該当施設の現地調査、リスクに関連する手術機器を検討し、令和2年は新規インシデント事案が1例あったため、現

地調査を行った（齊藤、水澤）。

V180I症例の臨床病態を明らかにした。臨床症状の検討項目、検査項目の検討項目を作成し、経過観察中のCJD症例の前方視的観察を開始するため、臨床症状については初発症状、ミオクローヌス、無動性無言状態、検査項目ではMRI・拡散強調像での高信号、脳波での周期性同期性放電を検討項目として設定し、自験例について前方視的観察を開始した（岩崎）。GSS P102Lの臨床病態に関しても検討された（坪井）。

剖検時に採取した組織からの新規診断法の開発のため、剖検時に採取した頭皮からプリオン蛋白の検出につき検討した（佐藤、岩崎、高尾、西田）。

各大学における各種解剖検体のプリオン汚染を評価するため、神経解剖実習に使用する検体や司法解剖の検体に関して検査した（西田）。

③ 診断基準、重症度分類の確立、治療実態評価、啓発活動

「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」と連携し、プリオン病サーベイランス調査で得られたデータを解析して新たな診断基準作成を行うため、現在使用されている診断基準では臨床診断が困難なMM2型孤発性CJDの新たな臨床診断基準案を提案した（濱口、山田、高尾、水澤、北本、佐藤、岩崎、三條、阿江）。

早期プリオン病患者における拡散強調画像と無侵襲灌流強調画像の主観的・客観的診断能を後方視的に比較検討するため、その前提として拡散強調画像の早期診断能の検討を目的として、これまでに開発したプリオン病病変の自動定量解析プログラムに追加する視認性向上のためのレポート作成プログラムを開発した（佐々木）。

プリオン病のリスク保有者の経過観察の支援を行い、発症のリスクを検討するため、各症例のフォローアップを継続した（齊藤、水澤、山田、高尾）。

病理解剖の増加とリソース構築、病理解剖拠点の構築のため、COVID-19のパンデミック下でも、

病理解剖を継続して行った。特殊な病型、遺伝性疾患、あるいはサーベイランスの問題症例も出張病理解剖等により適切に施行した。病理解剖可能な拠点を、6施設追加し、最適な診断体制構築へ貢献した（高尾、水澤、岩崎）。以前に剖検が施行されたCJD確定診断例について、各検討項目を後方視的に検討し、発症から死亡までの臨床経過を明らかにした。

大幅な改訂が行われた国際診断基準に関して合同班会議において検討が行われた。今後、サーベイランス班とも連携して、次年度以降、診断基準の大幅な変更と診療ガイドラインへ反映させることとなった（班員）。

プリオン病に関する様々な啓発活動のため、日本神経病理学会、日本神経学会、日本認知症学会において、班員によるプリオン病に関するシンポジウム、ワークショップ、臨床病理カンファレンス、各病院でのカンファレンスを施行した。臨床医、検査技師へ診断、感染性、トピックスに関する啓発活動を行った（班員）。

2) 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE)

① 診療ガイドラインの準備

「亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) 診療ガイドライン 2023」作成のためのロードマップを作成し、研究班に配布した。

② サーベイランス体制確立と疫学的解明

SSPE サーベイランスの基礎となるコンセンサスの得られる調査票の検討のため、過去の国内のSSPEのサーベイランス、および国内外の学術論文から調査項目の検討を開始した。令和3年1月に開催される本研究班の班会議にて、班員に諮り、調査票の調査項目候補を選定した（高尾、細矢、長谷川、酒井、野村、花岡、鈴木、砂川）。

ガイドラインの改定に向けて、SSPE診断における髄液麻疹抗体価のカットオフ値について検討する前提として、偽陽性判定を避けるため測定法およびカットオフ値が重要であり、髄液麻疹EIA 価 10 以上ではSSPEの可能性が高く、それに

加え髄液血清抗体比 0.05 以上の場合、SSPE と診断できる可能性も指摘された。これらの知見を前提に次年度の継続検討により診療ガイドラインへ繋げる（細矢、長谷川）。

長期経過良好であった自施設症例の免疫・遺伝学的特徴の解析するため、臨床経過の詳細をまとめ、免疫・遺伝学的データを投稿準備中。共著者の了承を得た後、本年中の投稿・次年度内（令和3年6月ころ）の受理を目指している（酒井）。

サーベイランスの体制・患者登録制度の確立へ向けた基本情報の構築のため、具体的な内容に関して、2021年1月の分科会で協議を行った（花岡、SSPE分科会）。

国内におけるSSPEの疫学を流行株による病原性などの違いも含めて明らかにするため、新規発生のデータの取得に、COVID-19の影響もあって時間を要した。潜在SSPEの発掘についても情報が乏しかった。引き続きサーベイランス制度の構築を踏まえながら、情報収集に努力し国内SSPEの疫学情報の分析、好発遺伝子型等の有無・性状に関する解析を継続する（砂川）。

サーベイランス体制確立と発症状況、発症リスク、長期例、トランジション等の疫学的解明の前提として、患者登録サイト設立のため、登録項目を作成し、登録に必要な書類を作成して、SSPE分科会にて検討した。

長期間インターフェロン、リバビリンが投与されたトランジション例を検討するため、臨床的に重要な長期治療例が報告・検討された（酒井）。

③ 診断基準、重症度分類の確立、治療実態評価、啓発活動

診断のための髄液中マーカーの有用性について検討し、SSPE診断時の髄液中YKL-40濃度は対照群に比して有意に高値だった ($p < 0.0001$)。髄液中キノリン酸濃度 ($p < 0.0001$) およびpNF-H濃度 ($p < 0.0001$) も同様に高値だった。YKL-40、キノリン酸およびpNF-H濃度はSSPE群と対照群の鑑別には有用であったが、現在SSPEと疾患対照群との鑑別への有用性について検討を進めてい

る（長谷川）。

SSPE に対する治療の実態検討として、令和 2 年度に、SSPE に対して新たにリバビリン治療を行った新規の施設はないことの確認を行った。リバビリンとインターフェロンの治療効果の事例が示された（鈴木、酒井）。

SSPE の啓発のため、SSPE 分科会を中心に、SSPE に馴染みの少ない医師へも含めた啓発活動が施行された（細矢、野村）。

3) 進行性多巣性白質脳症 (PML)

① 診療ガイドラインのための準備

「進行性多巣性白質脳症 (PML) 診療ガイドライン 2023」作成のためのロードマップを作成し、研究班に配布した。PML 診療ガイドライン 2020 の改訂点などを抽出した。クリニカルクエスチョン (CQ) を作成する準備を整えた。

全国の医療機関から 200 件程度の脳脊髄液中 JCV の PCR 検査の依頼を受け付け、結果を依頼者（主治医）に報告した。

診療ガイドライン作成のための、PML に関する最新の論文等の情報を継続して収集し、最新の情報を合同研究報告会などで公表し、広く意見を集めた（雪竹）。

② サーベイランス体制確立と臨床病態、疫学的解明

検査時に提供された調査票を元に患者情報をデータベース化して解析する一環として、脳脊髄液中 JC ウイルス (JCV) 検査の実施時において匿名化された調査票を収集し、患者情報を分析した。その結果、多発性骨髄腫を背景とした PML が散見されたため、症例報告として論文を発表した（西條）。

検査依頼者の情報を研究班に転送し、PML サーベイランスを支援するため、新規の PML 疑い症例の脳脊髄液中 JCV 検査について依頼のあった医師の連絡先（約 150 件）を研究班に転送し、同意の上で患者のサーベイランス登録を遂行した。

現在のサーベイランス体制を強化、改善し、登

録項目を検討し、登録を継続中であるが、駒込病院事務局には、本年度、国立感染症研究所からの主治医情報転送は 109 件であり、主治医からの相談は 8 件、患者家族からの相談は 3 件、製薬会社からの発症疑い情報は 2 件であった。また、主治医を経由した患者同意取得は 48 件であった。令和 2 年 11 月と令和 3 年 1 月に計 2 回の PML サーベイランス委員会を開催して、43 例の症例検討を行い、症例登録を行った（班員）。疾病登録事業を継続し、患者情報を蓄積しているが、COVID-19 のパンデミックの影響で、PML サーベイランス委員会の実施が遅延した。しかし WEB による委員会を構築し、令和 2 年 11 月に第 1 回目の検討を実施し、症例登録数が増加した。さらに今後各年度内に 2～3 回の PML サーベイランス委員会を予定した。

免疫組織化学や遺伝子検査による病原体診断を組み合わせた確度の高い病理組織検査を行い、サーベイランスに症例を登録、患者背景情報と病理組織診断を照合し診断支援を行うため、国立感染症研究所感染病理部に解析依頼のあった症例につき、免疫組織化学や遺伝子検査による病原体診断を組み合わせた病理組織検査を、令和 2 年度は 11 月末までに 11 例に行い、サーベイランスに症例登録、各依頼機関に結果を報告した（鈴木）。

剖検例や脳生検例のサンプルを免疫学的に精査し、剖検例や脳生検例のサンプルを詳細に精査し、臨床病態の理解を深めた。剖検例の解析では、MRI 画像で未確認の段階で、大脳皮髄境界付近に多数の PML 病変が見られることを明らかにした（三條）。

③ 診断基準、重症度分類の確立、治療実態評価、啓発活動

現在の診断基準項目を検討し、診断基準項目改善案の作成を目指す。

国内で発症した PML 患者の情報を的確に収集できる体制の維持を試みているところ、COVID-19 のパンデミックのため、本年度初めは患者情報の収

集が低下したが、ウイルス検査や病理検査の担当部門（国立感染症研究所）との連携により、PMLが疑われた患者の情報が多く寄せられた。

診断基準と照合して各症例の検討と評価を行うため、国立感染症研究所感染病理部で解析を行った症例の病理につき、令和2年度第1回PMLサーベイランス委員会（同年11月21日）で発表、症例検討と評価を行った。これらの結果をまとめ、令和3年1月19日に開催される令和2年度プリオン班合同研究報告会にて発表し（鈴木）、同日に第2回サーベイランス委員会も開催した。

サーベイランス会議において検討症例の画像供覧システムを構築するため、サーベイランス会議での同作業を開始し、サーベイランス委員会で活用した（原田）。

多発性硬化症治療合併症としてのPML新規発症事例の検討を試みていたところ、COVID-19の感染拡大に伴い、現地調査を含め、困難な部分もあったが、令和2年に新たに発生した多発性硬化症治療合併症としての進行性多巣性白質脳症の事案を覚知した。倫理委員会受審後に情報収集を開始し合同研究報告会で報告した（中原）。

薬剤に関連すると考慮されるPMLの検討のため、情報を収集すると同時に、報告も行った（西條、濱口、山田、分科会）。

PMLに関する啓発のため、本年度は一般医師および脳神経内科医への情報提供を行った（雪竹、西田）。

（倫理面への配慮）

患者を対象とする臨床研究（診断、治療、遺伝子解析等）、疫学研究等については、各施設の倫理委員会の承認、それに基づく説明と同意を得て研究を実施した。

C. 研究結果

1) プリオン病

① 診療ガイドラインのための準備

「プリオン病診療ガイドライン2023」作成のた

めのロードマップを作成し、研究班に配布した。さらに、2020年9月3、4日に開催された、令和2年度第1回CJDサーベイランス委員会に参加し、プリオン病の二次感染予防リスクのある事例を抽出・検討した。

詳細は次項に記載したが、電子化したサーベイランスの調査書および自然歴調査の調査書（エクセル®による）をクラウド上のデータベースに自動アップロードするシステムを用いてサーベイランス委員会を行い、問題点・改良点に関する意見集約を行った。このように、2017年度にエクセル®ファイルとした調査票・各種書類は、2019年度には問題点の検討を経て、クラウド(Kintone®)上のデータベースにエクセルファイルのデータを入力するシステムを構築・運営し、2019年9月以来の年2回の委員会で、タブレットのみのペーパーレス審議を完遂したが、2020年9月と2021年2月にはWeb開催を成功させ、MRI画像のストレージ化についても、岩手医科大学内のVERIDICOMシステム上に画像データをアップロードし、これによりネット上でMRIなどの画像を確認・判読可能としWeb開催時に画像提示できた。

診療ガイドラインの作成・改訂のために、CJD患者の臨床症状、検査所見を経時的に観察、検討する必要があるところ、典型例では特徴的な臨床症状、検査所見が観察されるが、これらの所見を呈さない非典型例が存在することが明らかとなった。診療ガイドラインの作成および改訂のために、さらなる症例の蓄積、検討が必要であることが明らかとなった。

このような非典型例が認められる一因として孤発性プリオン病における新しいプリオンが存在する可能性が示唆されるため、ヒトに感染する孤発性のプリオンがM1プリオンとV2プリオン以外に存在するのか検討したところ、今回MMの遺伝子型でタイプ1と2の中間型の分子量を示すプリオンがM1プリオンともV2プリオンとも異なる感染性を示すことが判明した。

また、診療ガイドラインの作成およびその研究

の前提として、データベース構築、ブレインバンクが必須のシステムである。これらの法的妥当性についてはいまだ本邦で議論が尽くされないまま現状が優先される実態がある。そのため法的争点につき情報を収集し整理を行い、プリオン病の社会的・法的問題の検討、データベース構築における法的問題につき現在における対象となるべき法的争点を把握した。その上でこれらの法的争点につき令和2年11月、慶應義塾大学法科大学院の2名の教授に対してインタビューを行った。その後もディスカッションを継続し、法的争点の法的側面を整理し、合同研究会で報告した。

プリオン病の病態把握の一端として、同疾患の未発症キャリアのスクリーニング法を確立するため、ホルマリン・パラフィン固定脳組織切片からプリオンを検出することには成功した。

プリオン病のうち、GSSに関連した診断指針を診療ガイドラインにむけて策定するため、昨年度に引き続きサーベイランスデータと検査所見からGSSの地域別臨床症状、検査所見の特徴を検討した。今回、新たに解析したGSSの遺伝子変異はすべてP102Lであり、北部九州群と南部九州群、九州外発症群臨床症状に臨床症状あるいは検査データに違いが明瞭であった。九州外発GSSは罹病期間が短くクロイツフェルト・ヤコブ型臨床症状を示すことが多く、髄液総タウ濃度が高かった。

②サーベイランス体制と連携、臨床病態・疫学的・感染予防の観点からの解析

プリオン病の臨床病態、疫学的な観点からの解析として、これまでのサーベイランス・自然歴調査、インシデント調査・対策を継続し、年2回のサーベイランス委員会とインシデント委員会を開催した。CJDサーベイランス委員会は、平成11年4月1日から令和2年9月3日までに合計3860例のプリオン病を同定した。サーベイランスに関しては、電子化したサーベイランスの調査書および自然歴調査の調査書（エクセル®による）をクラウド上のデータベースに自動アップロードす

るシステムを用いてサーベイランス委員会を行い、問題点・改良点に関する意見集約を行った。2回開催されたサーベイランス委員会をペーパーレスかつWeb開催で運営した。自然歴調査参加の同意数が著増した。2017年3月末までの3年間の登録数が65件であったものが、2021年3月末までで計1299例の登録を得ることで連携が継続された。

これらのプリオン病サーベイランス調査で得られたデータを解析して臨床病態・疫学的解明を行う一環として、プリオン病におけるMRIの拡散強調画像（DWI）高信号と病理所見の関連について解明するために、死亡前日または当日に頭部MRIを撮影した孤発性Creutzfeldt-Jakob病（sCJD）の2症例が病理学的に検討された。症例1は71歳女性で、病理学的にsCJDのMM1+2と診断した。死亡前日の頭部MRIでは、両側前頭葉、頭頂葉、側頭葉、後頭葉、基底核でDWI高信号が認められた。症例2は78歳男性で、病理学的にsCJDのMM1と診断した。死亡当日の頭部MRIでは両側頭頂葉、側頭葉、基底核でDWI高信号を認めた。症例1、症例2ともに空胞の面積率とGFAP、CD68で染色される面積について、DWIの高信号の部位と高信号でない部位で統計学的な有意差は見られなかった。

「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」と連携し、プリオン病サーベイランス調査で得られたデータを解析した一貫として、プリオン病症例の画像および病理所見の相関について検討された。その結果、孤発性CJDにおける頭部MRI拡散強調画像の大脳皮質高信号は、病理学的な空胞やグリオシスの程度、浸潤している貪食細胞の量とは関連しないことを令和3年1月に開催される令和2年度の合同研究報告会で報告した。

さらに、インシデント事例における、該当施設の現地調査、リスクに関連する手術機器を検討しているところ、令和2年は新規インシデント事案が1例あり、現地調査が行われた。本症例は、整

形外科の頸椎手術症例（術中硬膜破損あり）であり一部貸出機器を使用していた事が判明した。貸出機器は、当該手術後に複数の施設で使用されており、二次感染リスクを考慮し令和2年10月9日に厚生労働省宛に健康危険情報（グレードA）の通報をサーベイランス班から施行されることが情報共有された。

診療ガイドラインの策定・改訂のための本邦で極めて頻度が高い V180I 遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) 症例の発症から死亡までの臨床症状、画像・検査所見の経時的な変化が検討された。V180I 遺伝性 CJD 症例の初発症状、ミオクローヌスの出現時期と消失時期、脳波上の周期性同期性放電の出現時期と消失時期、無動性無言状態に至る時期、経管栄養施行の有無、および髄液検査所見、MRI における拡散強調像の高信号の変化や脳萎縮の進展を経時的に観察した。剖検例については、臨床症状、画像・検査所見の推移を後方視的に検討し、全経過や死亡原因も合わせて検討し、経管栄養を含めた対症療法の延命効果、プリオン病治療の可能性を示した。プリオン病治療薬の臨床治験における評価項目についての必要事項を明らかにした。

2011年、微量の異常プリオン蛋白を検出する方法 (RT-QuIC 法) が開発され、今回は孤発性プリオン病患者の患者 7 名からの頭皮からの prion seeding activity について検討された。その検討結果より頭皮からの prion seeding activity は 7 名中 7 名検出できた。さらに剖検時に採取した頭皮から 18 症例を検討し 100% プリオン蛋白を検出することに成功した。これらの手法につき、特許申請を準備中である。

プリオン病の未発症キャリア探索と解剖時の安全性確保の観点から、大学の解剖において、御遺体の脳組織におけるプリオン検出法と検査体制の確立が必要であるところ、51 体の解剖検体に対して RT-QuIC 法を施行した。このうち 1 体で RT-QuIC 陽性であった。同じホモジネートで再検討したが、今度は陰性であった。そこで組織の一

部を新たに切り出してホモジネートを再度作成して RT-QuIC を行った。こちらの結果も陰性であったため、最初の RT-QuIC 時に取り違えもしくはコンタミネーションが起こったと考えられた。ダブルチェックの徹底と組織の一部をホモジナイズせずに保存することで、取り違えか否か判定することができた。

③ 診断基準、重症度分類の確立、治療実態評価、啓発活動

「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」と連携し、プリオン病サーベイランス調査で得られたデータを解析して新たな診断基準作成を行うため、本年度は現在使用されている診断基準では臨床診断が困難な MM2 型孤発性 CJD の新たな臨床診断基準案を提案した。

プリオン病の早期画像診断基準の確立に向け、これまで検討を重ねてきた拡散強調画像を用いた拡散異常域の自動定量化法を確立し、今後各施設での解析を促進するため解析実行環境を整備するため、専用レポートの出力機能とインストラを追加し、各施設で容易に解析が行える環境を整備した。その際、拡散強調画像の任意の断面に、自動抽出した拡散異常域の信号増加部位を暖色系、低下部位を寒色系で重ね合わせ表示した画像をレポートとして出力するプログラムが開発された。本プログラムをこれまでに開発した解析部分と組み合わせてインターフェイスソフトウェアから実行し、DICOM ファイルの読み込みから解析結果の出力が正しく行われている事を確認した。レポート出力結果において、横断・縦断解析ともに視覚的にも妥当であると考えられる拡散異常域が検出・定量されている事を確認した。インストラを加えて一連のソフトウェアをパッケージ化したものを改めて PC にインストールし、一連の解析が正しく行われる事を確認した。

診断基準および重症度確率のためには、その前提となる病理解剖の増加とリソース構築、病理解剖拠点の構築が必須であるところ、本年度も

COVID-19 のパンデミック下でも、病理解剖の拒否を行うことなく、プリオン病の病理リソースは順調に増加した（例えば、代表者で 14 例が追加されている）。特殊な病型、遺伝性疾患、あるいはサーベイランスの問題症例も出張病理解剖等により適切に施行された。病理解剖可能な拠点を、6 施設追加することができ、最適な診断体制構築へ貢献した。

以前に剖検が施行され、CJD の診断が確定された症例についても、各検討項目を後方視的に検討し、発症から死亡までの臨床経過を明らかにする検討を行っているところ、データの収集は順調に進行しており、発症から死亡までの臨床経過の解明に寄与する資料が蓄積しつつある。

プリオン病に関する啓発活動として、日本神経病理学会、日本神経学会、日本認知症学会において、班員によるプリオン病に関するシンポジウム、ワークショップ、臨床病理カンファレンス、各病院でのカンファレンスが施行され、臨床医、検査技師へ診断、感染性、トピックスに関しての啓発活動が施行された。ホームページの修正、up date を継続し、市民公開講座など情報公開を進めた。

2) SSPE

① 診療ガイドラインのための準備

「亜急性硬化性全脳炎（SSPE）診療ガイドライン 2023」作成のためのロードマップが作成され、研究班に配布された。

SSPE サーベイランスの基礎となるコンセンサスの得られる調査票の検討のため、過去の国内の SSPE のサーベイランス、および国内外の学術論文から調査項目の検討が開始された。令和 3 年 1 月に開催された本研究班の班会議にて、これらが班員に諮られ、調査票の調査項目候補を選定した。具体的には SSPE 分科会の委員の協力のもと、「SSPE 診療ガイドライン 2023」のクリニカルクエスチョン (CQ)、「SSPE サーベイランス・データベース」の構築のための調査票の調査項目候補を選定した。。

SSPE 患者のサーベイランスの調査を行い、新規

の発症状況を把握し、全症例の現在の状況（ADL、治療）を調査しつつ、長期生存症例の実態と問題点を検討しているところであるが、今回の疫学調査では調査対象を医療機関に限定せずに、全国の重症心身障害者施設を含めて行った。また、得られた新規発症患者を登録するシステムの構築にも着手した。

診療ガイドラインの改定に向けて、SSPE 診断における髄液麻疹抗体価のカットオフ値について検討していたところであるが、株式会社エスアールエルの協力のもと、髄液、および血清中の麻疹抗体 EIA 価の検討を行い、ROC 解析により、髄液麻疹 IgG (EIA 価) 10 以上、かつ髄液血清比 0.05 以上が SSPE 診断の基準として妥当であると判断した。

診療ガイドラインが SSPE の疫学的特徴を正確に反映したものとするためには、今後も疫学調査により新規発症や長期罹患に伴う病像変化などを明らかにする必要があるところ、今後も漏れなく調査するため、これまでの調査対象施設であった脳神経内科および小児神経科の医療機関に加え、今年度からは重症心身障害者の入所施設も調査の対象に加えた。そのため、調査対象施設が大幅に変更されるため、まず患者の有無を確認し、患者が確認できた施設に対して追加の調査を行う予定であり、今年度は二次調査で用いる詳細な調査票を新たに作成した。

さらに、国内における SSPE の疫学を流行株による病原性などの違いも含めて明らかにするため、2001 年度からの特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票（以下、個人票）について、2003 年度以降分に絞って SSPE の疫学・臨床情報等を把握し、特に新規発生を監視してきた。しかし、2019 年度より申請方式の変更以降、十分な情報が得られておらず、特に沖縄県内で把握出来ている SSPE 患者(1994～2005 年発症)15 名について、国内の従来推定より多いため、未診断症例に関する積極的症例探査を継続した。

② サーベイランス体制確立と発症状況、発症リスク、長期例、トランジション等の疫学的解明

患者登録サイト設立のため、登録項目を作成し、登録に必要な同意書などの書類を準備した。SSPE 分科会において内容の協議を行った。

長期経過良好であった症例の免疫・遺伝学的特徴の解析のため、インターフェロン α およびリバビリンの定期脳室内投与により良好な経過をたどった症例において、免疫学的プロファイルおよび免疫・自己炎症性疾患に関連するエクソーム解析が行われ、SSPE の発症および予後に関与する宿主因子が調査された。今回は発症時 10 歳男児で、インターフェロン α およびリバビリンの定期脳室内投与が施行されており、現在病期の進行なく、23 歳の現在、頭部 MRI で脳萎縮の進行はわずかであった。本症例とコントロールにおいて、T 細胞 B 細胞分画に有意な差はなかった。そのなかで Th17 に注目したサブセット解析を行った。コントロールと比較して症例の Th17 細胞は有意に高いことが示された。健常コントロールと本患者をふくめた神経炎症疾患患者の Th17 細胞の割合を比較すると、神経炎症性疾患患者群では、Th17 細胞の割合が高い傾向にあった。エクソーム解析では過去に報告されている SSPE 感受性遺伝子に関して、リスクアレルを一部認めた。原発性免疫不全症パネルに病原性バリエーションは認めなかった。

サーベイランス、疫学調査として、悉皆的調査とするため、これまでの調査対象施設であった脳神経内科および小児神経科の医療機関に加え、今年度からは重症心身障害者の入所施設も調査の対象に加える方針とした。そのため、調査対象施設が大幅に変更されるため、改めて全国の該当施設に調査を行う予定ある。調査票の基本型は構築された。SSPE は 2001 年度からの特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票（以下、個人票）について、2003 年度以降分に絞って SSPE の疫学・臨床情報等を把握し、特に新規発生を監視してきた。2019 年度より申請方式の変更以降、十分な情報が得られていない。沖縄県内で把握出来ている

SSPE 患者(1994~2005 年発症)15 名について、流行時(年)である 1990 年の流行では 16,500 人の推計麻疹患者数に対して SSPE の発症が 9 人(麻疹 1,833 人に SSPE 1 人の発症)と分析され国内の従来の推定より多い。今後、未診断症例に関する積極的症例探査を行う。

③ 診断基準、重症度分類の確立、治療実態評価、啓発活動

SSPE 診断のための髄液中マーカーの有用性の検討のため、SSPE 診断時の髄液中 YKL-40 濃度を検討したが、同濃度は対照群に比して SSPE 群が有意に高値だった ($p < 0.0001$)。髄液中キノリン酸濃度 ($p < 0.0001$) および pNF-H 濃度 ($p < 0.0001$) も同様に高値だった。

SSPE に対する治療の実態把握を進めているところ、令和 2 年度に、SSPE に対して新たにリバビリン治療を行った新規の施設はないことの確認がされた。

SSPE に関する啓発活動として、SSPE 分科会を中心に、SSPE に馴染みの少ない医師へも含めた啓発活動が施行された。ホームページの修正、up-date も継続、患者会 SSPE 青空の会へのリンクも併せて行った。

3) PML

① 診療ガイドラインのための準備

「進行性多巣性白質脳症(PML)診療ガイドライン 2023」作成のためのロードマップを作成し、研究班に配布した。さらに診療ガイドライン作成のための既存診療ガイドラインの改訂点などを評価、抽出した。今後早急にクリニカルクエスション (CQ) を作成する。

全国の医療機関から PML の診療のための脳脊髄液中 JC ウイルス (JCV) 検査依頼を受け、診断支援が行われているが、本年度は 200 件程度の脳脊髄液中 JCV の PCR 検査の依頼を受け付け、結果が依頼者(主治医)に報告された。

診療ガイドライン作成の前提として、PML の現

在の診断・治療を把握し、より効率の良い治療法の検討/新規治療法への現時点での可能性を検討するため、令和2年度に発表されたPMLの論文がレビューされた。ナタリズマブ関連PMLは2020年7月31日現在、全世界で839名のPML発生(多発性硬化症MS:836, クローン病:3)が認められた(本邦2例)。フィンゴリモドは2020年5月31日現在、全世界で38名のPMLが発生していた(本邦5例, 1例死亡)。フマル酸は2020年6月30日現在、全世界でMS患者の11名に発症を認めるが本邦での報告はなかった。治療に関しては、免疫チェックポイント阻害薬(PD-1阻害薬)の報告の他、filgrastimやinterleukin-7による報告があった。

② サーベイランス体制確立と臨床病態、疫学的解明

国内の医療機関における脳脊髄液中JCV検査施行時に提供された調査票を元に患者情報をデータベース化して解析がなされた。このような日本における本疾患の発生状況およびその背景の把握を平成19年度より継続して実施しているが、本年度においても検査を介したPMLの実験室サーベイランスを継続した。本年度は医療機関の主治医より約180件の脳脊髄液中JCV検査を受け付け、31名の新規陽性者を確認し、PMLが疑われた患者の情報を元にデータベースを構築・解析した。

なお、このような新規のPML疑い症例の脳脊髄液中JCV検査について、依頼のあった医師の連絡先(約150件)を研究班に転送し、同意の上で患者のサーベイランス登録を行った。

全国規模で日本国内発症PML患者の発症状況、診断、治療経過の調査を行い、情報を集積し検証、解析するため、本年度は令和3年2月にPML病理小委員会を開催して9例の症例検討を行い、令和2年11月と令和3年1月に計2回のPMLサーベイランス委員会を開催して、43例の症例検討を行い、症例登録を行った。また事務局症例相談が11件、病理相談が10件であった。

PMLの全国サーベイランス事業(疾病登録事業)で蓄積したデータベースを解析するため、引き続き、担当医が事務局に直接情報提供する、あるいは国立感染症研究所に依頼されるPMLの特異的検査(JCV検査)を経由してPMLの発症情報を収集されている。具体的には、事務局から担当医に患者調査票を送付し、郵送で回収した。収集された患者情報を「PMLサーベイランス委員会」で検討し、PMLと認定された段階でデータベースに登録した。

国立感染症研究所感染病理部にて、免疫組織化学や遺伝子検査による病原体診断を組み合わせた確度の高い病理組織検査を行い、患者背景情報と病理組織検査の照合を行っているが、令和2年、同院には11例の検索依頼があり、5例でPMLと確定された。PML症例の基礎疾患は血液系悪性疾患、後天性免疫不全症候群、サルコイドーシス、慢性腎不全、ネフローゼ症候群の各1例であった。現在まで、登録されたPMLの内訳は、男が46例(48%)、女が49例(52%)で、発病年齢の平均(中央値、最大-最小)は60(64、19-87)歳だった。血液疾患が34例(36%)と最も多く、膠原病が23例(24%)、HIV感染症が12例(13%)、固形がんが12例(13%)、人工透析が11例(12%)、臓器移植が7例(7%)であった。7例(7%)は、基礎疾患が特定されなかった。多発性硬化症治療薬の副作用によりPMLを発病した者が5例(5%)登録されており、5例すべてにFingolimodが投与されていた。症例数の増加とともに、より正確な疫学像が把握できる。

また、脳の組織学的検索でPMLと確定された症例には、脳組織採取前の脳脊髄液からのPCR検索でJCVゲノムが検出限界以下であったものも含まれた。なお今年のこれらの検索依頼がなされた11例全例でPMLサーベイランスシステムへの登録協力が得られた。

さらに、PMLの我が国における疫学的研究を行い、倫理面に配慮しながら、必要に応じて現地調査、可能な範囲で病理学的な解析を行った。剖検

例の解析では、MRI 画像で未確認の段階で、大脳皮髄境界付近に多数の PML 病変が見られることを明らかにした。定期のサーベイランス委員会で、各症例のデータを検討した。

③ 診断基準、重症度分類の確立、治療実態評価、啓発活動

現在の診断基準項目を検討し、診断基準項目改善案を作成した。今後、重症度分類についても現在の分類の見直し、治療については頻度の高い治療法からその効果を検討する前提とした。

国内で発症した PML 患者の情報を的確に収集できる体制を維持するため、本年度は COVID-19 のパンデミックのため、年度初めは患者情報の収集が低下したものの、ウイルス検査や病理検査の担当部門（国立感染症研究所）との連携により、PML が疑われた患者の情報を収集した。

併せて、国立感染症研究所感染病理部で解析を行った症例の病理につき、令和 2 年度第 1 回 PML サーベイランス委員会（同年 11 月 21 日）で発表、症例検討と評価を行った。これらの結果をまとめ、令和 3 年 1 月 19 日に開催された令和 2 年度プリオン班合同研究報告会にて発表を行い、同日に第 2 回サーベイランス委員会も開催した。

PML サーベイランス会議での画像供覧システムを構築し、データベース化する作業を開始し、サーベイランス委員会で活用しているところであるが、そのための前提として、PML における新たな非典型的画像所見などの特徴から、サーベイランス症例の画像をスコア化する方法を考案して定量的評価を行い、診断能向上を図ることを試みた。PML の古典的画像所見と非典型的画像所見について検討した結果、スコア項目として 1)FLAIR 高信号、2)T2WI 高信号(すりガラス状/微小嚢胞)、3)T2WI 病変内 graduation、4)T1WI 低信号(虫食い状/空胞化)、5)T1WI 病変内 graduation、6)DWI 辺縁高信号、7)ADC 低下、8)mass effect、9)Gd 増強効果、10)浮腫、11)大脳皮質下白質病変、12)深部白質側の辺縁不明瞭化、13)病変の不整形、

14)多発病変、15)左右非対称性、16)経時的病変の拡大、17)経時的病変融合を抽出した。

多発性硬化症 (MS) の治療における合併症としての PML 新規発症事例を検討した。具体的には、2020 年にサーベイランス委員会で確定された本邦 5 例目のフィンゴリモド関連 PML 症例の現地調査を行った。MS の罹病期間は 20 年で二次進行型であったことが判明した。フィンゴリモド投与期間は 82 ヶ月で投与期間 2 年以上であった。発症前リンパ球数は $400/\mu\text{L}$ 程度を維持していたが、発症時のリンパ球数は $119\sim 206/\mu\text{L}$ であった。髄液検査は正常であった。MRI は典型的な PML 像を呈していた。

フィンゴリモド以外でも、薬剤に関連すると考慮される PML として、HIV 感染症などが背景となって発症するほか、ナタリズマブといった薬剤が原因で発症する場所があるとされているところ、多発性骨髄腫 (MM) に対するレナリドミド及びエロツズマブの併用療法中に発症した PML の 1 例を検討した。症例は 73 歳男性で MM に対してボルテゾミブが開始されたが、治療反応性が不良であり、レナリドミドに変更され、その後、エロツズマブが追加された。2 剤併用療法中に進行性の左片麻痺、構音障害、高次脳機能障害が出現した。進行性の神経症状を認めた点、頭部 MRI で広範な白質病変を認めた点、脳脊髄液中の変異型 JC ウイルス DNA コピー数の上昇を認めた点より、PML と診断した。薬剤関連 PML を疑い、被疑薬 (レナリドミド、エロツズマブ) を中止したが、神経症状は進行性に増悪した。体内に残存する薬剤の除去を目的に単純血漿交換療法を実施したところ、神経症状の進行は抑制されていた。

PML に関する啓発活動を継続し、本年度は一般医師および脳神経内科医への情報提供を行った。

D. 考察

プリオン病、亜急性硬化性全脳炎 (SSPE)、進行性多巣性白質脳症 (PML) の研究班を継続し、各関連学会に所属する専門家らの協力を得て、新知見による早期診断等の指針改定、重症度・バイ

オマーカー・治療実態・感染予防・自然歴の検討、サーベイランスによるデータベース構築、診療ガイドライン（GL）改定等により医療水準向上を目的に調査研究を実施・推進しているところであるが、以下、各疾患に分けて本年度の研究成果につき具体的な考察を加える。

1) プリオン病

まず、プリオン病のサーベイランスに関わる資料のデジタル化としては、2017 年度にエクセル®ファイルとした調査票・各種書類は、2019 年度には問題点の検討を経て、クラウド(Kintone®)上のデータベースにエクセルファイルのデータを入力するシステムを構築・運営し、2019 年 9 月以来の年 2 回の委員会で、タブレットのみのペーパーレス審議を完遂していた。さらに 2020 年 9 月と 2021 年 2 月には Web 開催を成功させ、MRI 画像のストレージ化についても、岩手医科大学内の VERIDICOM システム上に画像データをアップロードし、これによりネット上で MRI などの画像を確認・判読可能とし Web 開催時に画像提示できた。このように、プリオン病のサーベイランスに関わる資料のデジタル化が成功し、今後、膨大な紙資料から解放され貴重なデータの管理運営がより安全かつ効率的に行われることが期待される。同時にデータが活用し易くなり、これによって多くの研究成果も期待される。今後は、画像データベース構築も推進すると共に、より良いシステムの開発に努めることとし、例えば、脳波ストレージの構築にも取り掛かっている。

頭部 MRI 所見と病理所見の関連に関する検討としては、sCJD における頭部 MRI の大脳皮質における DWI 高信号は、病理学的な空胞やグリオシスの程度、浸潤している貪食細胞の量とは関連しなかったことが判明した。本研究の結果は、頭部 MRI の DWI 高信号と病理所見の関連について明らかにし、今後のプリオン病診療ガイドライン改訂に活用しうる。

従来からヒト型プリオン蛋白ノックインマウ

スを用いた感染実験により、全てのプリオンがヒトに感染するわけではないと考えられていたが、今回 MM の遺伝子型でタイプ 1 と 2 の中間型の分子量を示すプリオンが M1 プリオンとも V2 プリオンとも異なる感染性を示すことを見出した。MM の遺伝子型で、ヒト型マウスに高い感染性を示し、しかも従来分類とは異なる感染性を示した sporadic form のプリオン病が存在することが明らかとなった。これは、ヒトからヒトへの感染に注視すべきプリオンであると考えられる。

わが国では年間 2 万件以上の通常の解剖が行われている。解剖検体はプリオンの不活化に有効な滅菌消毒法は行われておらず、術者や学生はプリオン感染の危険にさらされている可能性があるところ、本年度の 51 体の解剖検体の検討では、1 体で RT-QuIC 陽性であった。同じホモジネートで再検討したところ、陰性であったため、組織の一部を新たに切り出してホモジネートを再度作成して RT-QuIC が行われた。こちらの結果も陰性であったため、最初の RT-QuIC 時に取り違えもしくはコンタミネーションが起こったと考えられた。病理的検討を進めるうえで、今後は検体が多くなるため、このような取り違えは今後も想定されることから、ダブルチェックの徹底と組織の一部をホモジナイズせずに保存することで、取り違えか否か判定することができることが示唆された。このような検討の対象は、現時点では長崎大学医学部および歯学部だけであるが、今後は全国の大学へ参加を呼びかけ、検査を継続して実施することで、プリオンキャリアの動態を明らかにするだけでなく術者や学生の安全を守ることができると考えられる。

RT-QUIC 法を応用した方法で髄液検査より安全でかつ確定診断に近い新規診断法の開発が求められているところ、本年度の検討では、孤発性プリオン病患者の頭皮からの prion seeding activity は 7 名中 7 名検出できた。このため、孤発性プリオン病患者の頭皮は極めて重要な検査の 1 つになる可能性が示唆された。脳生検を行う

症例など頭皮の採取にて検査を行うことが今後考えられる。

愛知医科大学・加齢医科学研究所およびその関連施設において V180I 遺伝性 CJD 症例の臨床所見および画像所見、検査所見の経時的観察が行われ、自然経過および生存期間に影響する因子を明らかにしつつ、さらなる新規症例の蓄積を行っているところ、本年度は V180I 遺伝性 CJD の特徴的な臨床所見の出現時期や消失時期、各検査所見の変化から、その自然経過を明らかにし、孤発性 CJD との違いも示すことができた。これらのデータは診断基準や診療ガイドライン改訂への活用が期待され、さらには生前診断の向上につながることを期待される。また、有効性が期待される抗プリオン病薬投与時には、治療効果判定の際に利用する基礎データとなることが期待される。

コドン 102 変異を有する Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) は、日本では九州に偏在しており、特に北部九州（佐賀・福岡）および南部九州（鹿児島・宮崎）に 2 大集積地があることが判明しているところ、本年度に新たに解析した GSS の遺伝子変異はすべて P102L であり、北部九州群と南部九州群、九州外発症群臨床症状に臨床症状あるいは検査データに違いが明瞭であった。九州外発 GSS は罹病期間が短くクロイツフェルト・ヤコブ型臨床症状を示すことが多く、髄液総タウ濃度が高かった。これらの検討により、診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを策定するにあたり基本のデータを集積することができた。このような GSS の臨床疫学的解析から、日本の GSS 病の「診断基準・重症度分類策定・改訂」および「重症度基準」の策定に結びつけることが期待される。

プリオン病の早期画像診断基準の確立に向け、拡散強調画像の任意の断面に、自動抽出した拡散異常域の信号増加部位を暖色系、低下部位を寒色系で重ね合わせ表示した画像をレポートとして出力するプログラムが開発された。このプログラムをコンパイルして実行ファイルを作成し、専用

のインターフェイスソフトウェアから実行して解析結果が正しく出力される事が確認され、拡散異常域自動定量手法にレポートの出力機能が加わった事で解析結果の確認が容易となった。また、一連のプログラムにインストーラを加えてパッケージ化した事によって今後の各施設での解析環境の構築が簡便に行えるようになり、これによって今後ガイドライン改定に向けた知見の蓄積が促進されると期待される。

脳神経外科手術機器を介したプリオン病の発症に関して、令和 2 年度は新規インシデント事案が 1 例あったが、二次感染リスクを考慮し令和 2 年 10 月 9 日に厚生労働省宛に健康危険情報（グレード A）の通報がなされた。その後、対象となる病院群に対して訪問調査やアンケート調査を行い、二次感染リスクのある症例がない事が確認された。上記以外にこれまでに 18 事例がフォローアップの対象となっているが、同様にプリオン病の二次感染事例はない。引き続き、プリオン病の二次感染予防リスクのある事例について、現地調査を含めてフォローを行い、日本脳神経外科学会などで啓発活動を行う予定とされた。

2) SSPE

SSPE 患者のサーベイランスの調査を行い、SSPE の新規の発症状況を把握し、全 SSPE 症例の現在の状況（ADL、治療）を調査し、SSPE 長期生存症例の実態と問題点を検討しているところであるが、今年度の疫学調査では調査対象を全国の重症心身障害者施設を含めて行い、得られた新規発症患者を登録するシステムの構築も開始された。2017 年の疫学調査では SSPE の新規発症状況は 2016 年以後にはなく、麻疹ワクチンの普及の効果と思われた。一方、長期生存患者は治療法（イソプリノシン、インターフェロン等）の進歩により生存可能となった。しかし、生存例の多くは臨床病気分類 IV 期が占め、寝たきり状態で医療的ケアを要しておることが判明しており、今回の疫学調査ではその後の変化を確認し、診療ガイドライン

の策定・改訂の重要な資料となる予定である。

SSPE 分科会の委員の協力のもと、「SSPE 診療ガイドライン 2023」のクリニカルクエスション (CQ)、「SSPE サーベイランス・データベース」の構築のための調査票をそれぞれ確定するとともに、髄液、および血清中の麻疹抗体 EIA 価の基準が検討されたところ、「SSPE 診療ガイドライン 2023」の改訂に考慮されると思われる。さらに、今後の麻疹特異抗体の基準値の確定により、SSPE 診療において医療の質を向上させることが期待される。

SSPE の症例のうち、今回、長期予後が良好の例として発症時 10 歳男児について検討された。FCM では症例とコントロールにおいて、T 細胞 B 細胞分画に有意な差はなかったが、Th17 に注目したサブセット解析ではコントロールと比較して症例の Th17 細胞は有意に高いことが示され、コントロールの中でも、健常コントロールと本患者をふくめた神経炎症疾患患者の Th17 細胞の割合を比較すると、神経炎症性疾患患者群では、Th17 細胞の割合が高い傾向にあった。過去に報告されている SSPE 感受性遺伝子に関して、リスクアレルを一部認めた。原発性免疫不全症パネルに病原性バリエーションは認めなかった。本症例の検討により、抗ウイルス薬の脳室内投与法は、SSPE 発症後早期に導入・継続すると効果を示す可能性が示唆された。そこで、今後更に SSPE 発症・治療予後に関連する遺伝的因子および免疫学的プロファイルに関する情報蓄積が必要となった。

SSPE の新規発症や長期罹患に伴う病像変化などを明らかにし、漏れなく各症例を調査する必要があるところ、これまでの調査対象施設であった脳神経内科および小児神経科の医療機関に加え、今年度からは重症心身障害者の入所施設も調査の対象に加え、本年度は調査で用いる詳細な調査票が新たに作成された。来年度以降は実際に各施設に依頼し、SSPE 患者の把握を進めていく予定であるが、これまでの調査で、成人期発症が確認されており、SSPE が小児期特有ではないことが明らかとなっているため、今回の重症心身障害者の入

所施設の調査対象追加により、来年度以降、これまで把握していなかった症例が今後見つかリ、新たな知見を得ることが期待される。

SSPE は、特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票の 2019 年度からの申請方式の変更以降、十分な情報が得られていない。特に、沖縄県内で把握出来ている SSPE 患者 (1994~2005 年発症) 15 名が国内の従来の推定より多いことから、沖縄県内における SSPE 患者掘り起こし調査を予定したが、本年度は新型コロナウイルス感染症への対応のために予定通り行えなかった。一部疑い患者について臨床情報の確認を行ったが亜急性の経過ではなかったことから、検査の実施を見送った。このように、本年度についてはこの点についての基礎調査は実施不十分であったと言わざるを得ないが、今後これらを明らかにすることは、診断基準・重症度分類を含む診療ガイドラインに寄与する新規発生や発症割合の情報を積極的に確立し、本疾患に対する医療水準の向上に必須であると思われるため、来年度以降の確実な実施が期待される。

3) PML

国内の医療機関における脳脊髄液中 JCV 検査を国立感染症研究所が担当する際、同時に PML の実験室サーベイランスを実施し、平成 19 年度より継続されている。今まで 2555 件の脳脊髄液 JCV 検査を実施することで 329 名の脳脊髄液 JCV 陽性者を確認しているが、本年度には約 180 件の脳脊髄液中 JCV 検査を受け付け、31 名の新規陽性者を確認した。PML が疑われた患者の情報を元にデータベースを構築し、日本国内では PML が幅広い年齢層および様々な基礎疾患を有する患者において発生していたことが判明した。とりわけ血液疾患 (悪性リンパ腫) および自己免疫疾患 (SLE) を背景とした PML において明確な特徴が認められた。今後も実験室サーベイランスによって PML の臨床的および疫学的な特徴を明らかにするとともに、得られたデータを臨床の場に還元し、同時に検査

依頼者の連絡先を本研究班のサーベイランス委員会に転送することで臨床面での分析を支援した。

PMLの全国サーベイランス事業(疾病登録事業)で蓄積したデータベースを解析し、PMLの疫学像を概観するため、平成27年度に発足した同サーベイランス事業を維持・継続中である。2016年12月から2021年1月までの期間に201例の患者情報を収集し、そのうち95例をPMLと判定しており、症例数の増加とともに、より正確な疫学像を把握しつつある状態である。本事業で得られたデータを解析することにより、本邦のPMLの疫学像をさらに明確にしていくことが期待される。

このように、全国規模で日本国内発症PML患者の発症状況、診断、治療経過の調査が行われているが、令和元年度から疫学解析部門を自治医科大学公衆衛生学に移行し、施設連携を強化した新PMLサーベイランス委員会登録システムが成立している。駒込病院PMLサーベイランス委員会事務局で、今年度新たに覚知した症例数は146件であり、計569件となった。また2021年2月にPML病理小委員会、および2020年11月と2021年1月の2回のPMLsサーベイランス委員会を開催し、症例検討および登録を完了した。これらの手続により登録された症例は引き続き自治医科大学公衆衛生部門にて解析された。また、疫学調査により得られた治療経過情報、発症関連因子等も解析され、診断基準、重症度分類を鑑みながら調査票、臨床個人調査票の改訂へと今後寄与することが期待される。

平成28年度以降、本邦でもナタリズマブ関連PMLおよびフィンゴリモド関連PMLが発生しているところ、特に後者は本邦での発生が有意に高頻度である。PMLの現在の診断・治療を把握し、より効率の良い治療法の検討・新規治療法への可能性を模索するため、令和2年度に発表されたPMLの論文を検討したところ、ナタリズマブ関連PMLは2020年7月当時、全世界で839名のPML発生(MS:836, クロウン病:3)が認められた(本邦

2例)。フィンゴリモドは2020年5月31日現在、全世界で38名のPMLが発生していた(本邦5例, 1例死亡)が、フマル酸は本邦での報告はなかった。このようなPML関連論文収集及び単年度レビューはガイドライン作成にむけ最新の知見を反映できることに必須であると考えられ、今後も継続される予定である。

特に、MS治療に合併する本邦第5例目の症例に関する情報が、2020年春に発出され、本症例に関する情報を踏まえると、フィンゴリモドの長期投与(発症者の平均投与期間は4年4ヶ月)がPML発症に関与する可能性している可能性が想起される。今後、本邦の既報4例と詳細に本症例の比較検討を行うこととしており、これはフィンゴリモド関連PMLのリスク要因の解明に寄与するものと考えられる。現時点でフィンゴリモド投与によるPML発症を予測するリスク因子は明らかではないが、少なくとも原因となるJCウイルス既感染で一定期間以上フィンゴリモドを投与している患者については、ナタリズマブに準じた定期的なMRIモニタリングを検討しても良いと考えられる。さらに新規症例について詳細な臨床データを集積解析することで次期PML診療ガイドラインの薬剤関連PMLの項目改訂の一助となることが期待できる。

国立感染症研究所感染病理部で臨床的にPMLが疑われ解析依頼のあった脳組織検体としては、令和2年は11例の検索依頼があり、5例でPMLと確定され、それぞれの基礎疾患としては血液系悪性疾患、後天性免疫不全症候群、サルコイドーシス、慢性腎不全、ネフローゼ症候群の各1例であった。そして、本年の検索依頼11例全例でPMLサーベイランスシステムへの登録協力が得られた。従前より国立感染症研究所感染病理部では、全国の医療機関からPMLの病理組織検索についてコンサルテーションを受けており、これまでに組織形態学だけでなく、免疫組織化学と遺伝子検査を組み合わせた病理検査系を確立している。この検査系によるPML症例のレビューは本邦におけるPMLの疫

学的背景を反映するもので、臨床調査において重要な情報になると考えられるところ、今後も確度の高い病理学的解析を継続し、本疾患の診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査の一端を担うものといえ、今後とも重要である。

当研究班が作成した「PML 診療ガイドライン」では、原疾患にかかわらず、PML の発症時に保険適応外薬であるメフロキンの使用を推奨しているが、メフロキンは臨床研究でその Proof Of Concept (POC) が否定されている薬剤であり、エビデンスに乏しいことより、長期の使用は避けるべきと考えられたため、中止基準やフォロー方針の提示が必要と考えられた。そこで、本邦における PML 症例の疫学的検討および自験例の経験を基に、「中止基準として、髄液中 JCV-PCR が連続 2 回陰性、かつ臨床症状と MRI 病変の悪化が無い」「終了後のフォロー方針として、3 ヶ月、または 6 ヶ月ごとの MRI と、1 年ごとの髄液中 JCV-PCR の確認」が提案された。このようにガイドラインのさらなる改善に寄与しうる知見の集積に役立つ症例の病理学的解析などにより、予後因子や治療法との関連を明らかにすることとし、これにより今後ともガイドラインの修正・加筆に関する提案を継続しうる。

PML で認められる古典的な画像所見以外の免疫再構築炎症反応症候群 (IRIS) 等による新たな非典型的画像所見を利用し、サーベイランス症例の画像をスコア化する方法を考案して定量的評価を行い、診断能向上を図ることは有用であると思われる。この前提として PML の古典的画像所見と非典型的画像所見について検討した結果、スコア項目として FLAIR 高信号、T2WI 高信号(すりガラス状/微小嚢胞)などの 17 項目を抽出し、スコアシステムが作成された。スコアシステムにより definite 症例を中心に PML と診断できるスコアの閾値を検討することが可能となり、PML サーベイランス症例についてこのスコアシステムにて評価を行い、今後のサーベイランス症例において診断精度を検討することが期待しうることになっ

た。今後はこれらにより得られた結果を次期の PML 診断のガイドラインにも反映することが可能となると思われる。

E. 結論

1) プリオン病

データベース構築への協力などの観点から、サーベイランス体制との連携により、プリオン病のサーベイランスに関わる資料のデジタル化が成功し、今後、膨大な紙資料から解放され貴重なデータの管理運営がより安全かつ効率的に行われる。またデータが活用し易くなり多くの研究成果が期待される。画像データベース構築も推進すると共により良いシステムの開発に努める。脳波ストレージの構築にも取り掛かっている。さらにインシデント例に関しても、連携を継続することで、18 事例をフォローアップしているが、プリオン病の二次感染事例はない。引き続き、プリオン病の二次感染予防リスクのある事例について、現地調査を含めてフォローを行い、日本脳神経外科学会などで啓発活動を行う。

感染防御の観点からは、献体例の検討によりプリオンキャリアの動態を明らかにするだけでなく術者や学生の安全を守ることができる。MM の遺伝子型で、ヒト型マウスに高い感染性を示し、しかも従来分類とは異なる感染性を示した sporadic form のプリオン病が存在することを明らかとした。ヒトからヒトへの感染に注視すべきプリオンである。

診療ガイドラインの作成のために重要な適切な診断方法の観点からは、sCJD における頭部 MRI の大脳皮質における DWI 高信号の意義が明らかになりつつあることで、今後のプリオン病診療ガイドライン改訂に活用できる。さらに、拡散異常域自動定量化手法にレポートの出力機能が加わった事で解析結果の確認が容易となった。また、一連のプログラムをインストーラを加えてパッケージ化した事によって今後の各施設での解析環境の構築が簡便に行えるようになった。今後ガイ

ドライン改定に向けた知見の蓄積が促進されると期待される。

本邦に多い、V180I 遺伝性 CJD の特徴的な臨床所見の出現時期や消失時期、各検査所見の変化から、その自然経過を明らかにし、孤発性 CJD との違いも明確になった。GSS の臨床疫学的解析も継続された。AMED 研究班（プリオン病の早期診断基準の作成を目指した新たなエビデンス創出とその検証に用いる遺伝性プリオン病未発症例の臨床調査と画像・生体材料の収集）との連携も含め、孤発性プリオン病患者の頭皮は極めて重要な診断方法の 1 つになる可能性も示された。

プリオン病の確定診断に必須である病理解剖には関しては、その組織の保管の観点から、ブレインバンクとの連携が欠かせない。令和 3 年度から、AMED 研究班（日本ブレインバンクネット (JBBN) による精神・神経疾患死後脳リソース基盤の強化に関する研究開発）とも連携しプリオンのリソースを充実させる。そのための整備に関して、医事法専門家も含めて患者および家族の信頼を得るためのブレインバンクの後ろ盾となりうる法的解釈の検討がすすめられる。

2) SSPE

データベース構築の観点から、SSPE サーベイランス・データベースの構築により本邦における SSPE の実態が明らかになる。「SSPE 診療ガイドライン 2023」の改訂、SSPE における麻疹特異抗体の基準値の確定により、SSPE 診療において医療の質を向上させることが期待される。麻疹ワクチンの普及の効果がみられる。これまでの調査で成人期発症が確認されており、SSPE が小児期特有ではないことが明らかとなった。その点を踏まえ、重症心身障害者の入所施設も調査対象に加えた。これまで把握していなかった症例が今後見つかри、新たな知見を得ることが期待できた。

また、長期生存患者は治療法（イソプリノシン、インターフェロン等）の進歩により生存可能となった。しかし、生存例の多くは臨床病気分類Ⅳ期

が占め、寝たきり状態で医療的ケアを要していることが判明し、今後の課題と考えられる。IFN α およびリバビリンの脳室内投与を継続した SSPE 男児を経験した。抗ウイルス薬の脳室内投与法は、SSPE 発症後早期に導入・継続すると効果を示す可能性が示唆された。SSPE 発症・治療予後に関連する遺伝的因子および免疫学的プロファイルに関する情報蓄積が必要である。

SSPE の診断において髄液麻疹抗体価が境界域の症例に対し、感度の良好な YKL-40 や pNF-H を追加で測定することにより、SSPE と他の疾患を鑑別可能と考えられた。しかし治療効果判定に用いるためにはデータが不足しており、さらなる検討が必要である。

3) PML

本研究において日本国内の医療機関における脳脊髄液中 JCV 検査を実施した。また、実験室サーベイランスによって PML の臨床的および疫学的な特徴を明らかにするとともに、得られたデータを臨床の場に還元した。加えて、検査依頼者の連絡先を本研究班のサーベイランス委員会に転送することで臨床面での分析を支援した。登録された症例は引き続き自治医科大学公衆衛生部門にて解析された。また、疫学調査により得られた治療経過情報、発症関連因子等も解析され、診断基準、重症度分類を鑑みながら調査票、臨床個人調査票の改訂へと役立てることとなった。

特に、PML サーベイランス事業では、収集した患者情報について PML サーベイランス委員会で議論し、委員会での判定結果を該当患者の担当医に郵送で送付している。これにより PML の診断支援を行っている。さらに、本事業で得られたデータを解析することにより、本邦の PML の疫学像をより明確にしていく。加えて、国立感染症研究所感染病理部で病理学的に検索された PML 症例のレビューは本邦における PML の疫学的背景を反映するもので、臨床調査において重要な情報になると考えられ、今後も確度の高い病理学的解析を継続し、

「PML の診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査」として情報を共有していくことが可能である。PML サーベイランス症例についてスコアシステムにて評価を行い、今後のサーベイランス症例において診断精度を検討するとともに、得られた結果を時期のPML診断のガイドラインにも反映させる。

DMDを含む薬剤関連PMLについて症例報告、文献レビューを行いながら症例を蓄積し頻度・病態・治療の実態について検討し、ガイドライン等に反映させるものである。じっさい、本邦の既報4例と詳細に比較検討を行い、フィンゴリモド関連PMLのリスク要因の解明を行なわれている。現時点でフィンゴリモド投与によるPML発症を予測するリスク因子は明らかではないが、少なくとも原因となるJCウイルス既感染で一定期間以上フィンゴリモドを投与している患者については、ナタリズマブに準じた定期的なMRIモニタリングを検討しても良いと考えられる。今後も、継続して、新規症例について詳細な臨床データを集積解析することで次期PML診療ガイドラインの薬剤関連PMLの項目を改訂を目指す。PML関連論文収集及び単年度レビューは「PML診療ガイドライン2023」作成にむけ最新の知見を反映できるものである。

以上、プリオン病、SSPE、PMLの3疾患に関する成果は、一部ではすでに成果として臨床医、基礎研究者による活用がはじまっているが、今後の研究班の最終的成果が適切に活用されるよう、研究を継続する。

[参考文献]

- 1) プリオン病診療ガイドライン2020
- 2) 亜急性硬化性全脳炎診療ガイドライン2020
- 3) 進行性多巣性白質脳症診療ガイドライン2020
- 4) プリオン病感染予防ガイドライン(2020年版)

F. 健康危険情報

「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」で明らかになった、LI (Loan instruments, 貸出手術道具, 以後、LIと略)のプリオン病患者の手術後の滅菌・不活化が不十分なケースがあり、厚労省難病対策課とともに対処し、今後の予防を議論したことが情報として共有された。(本研究班自体の健康危険情報ではないが、代表も会議に陪席したことから記載する)。状況は、整形外科の頸椎手術症例(術中硬膜破損あり)であり一部LIを使用していた事が判明した。またそのLIは6つのセットに分かれており、多数の病院で当該手術後も使用されていた事が判明した。従って、多数の患者において二次感染リスクを有する可能性がでてきたために、サーベイランス班代表者の山田より、令和2年10月9日、厚労省宛に健康危険情報通報(グレードA)を行われた。その後、インシデント委員会事務局と厚労省難病対策課で10月22日Zoomによる協議を行い、11月6日当該病院に対して訪問調査を行った。その後、対象となる病院群に対して訪問調査やアンケート調査を行い、二次感染リスクのある症例がない事を確認された。

ヒトに獲得性プリオン病を引き起こす可能性の高い、新しいプリオンを孤発性CJDの中から見出した。今後の症例蓄積を含め十分な注意を要する。

日本国内で多発性硬化症の疾患修飾薬であるフィンゴリモド使用患者において2例新規にPML患者が発症した(2019年1月以降6例となった)。

G. 研究発表(主要論文のみを示す。学会発表を含めた詳細は各分担研究者報告および研究成果の一覧表を参照)

- 1) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Characterization of sporadic Creutzfeldt-Jakob

- disease and history of neurosurgery to identify potentially iatrogenic cases. *Emerg Infect Dis.* 26: 1140-1146, 2020
- 2) Hamaguchi T, Sanjo N, Ae R, Nakamura Y, Sakai K, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Satoh K, Murai H, Harada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. MM2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: new diagnostic criteria for MM2-cortical type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 91: 1158-1165. 2020
 - 3) Matsubayashi T, Akaza M, Hayashi Y, Hamaguchi T, Yamada M, Shimohata T, Yokota T, Sanjo N. Focal sharp waves are a specific early-stage marker of the MM2-cortical form of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion.* 14: 207-213. 2020
 - 4) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Iwasaki Y, Hamano T, Honma M, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Harada M, Mizusawa H, Yamada M. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci.* 418: 117094. 2020
 - 5) Usui Y, Nakano H, Komatsu J, Nakamichi K, Saijo M, Takano S, Kamiya K-I, Hamaguchi T, Yamada M. Progressive multifocal leukoencephalopathy during treatment with lenalidomide and elotuzumab for multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 61: 2234-2237. 2020
 - 6) Matsubara T, Satoh K, Homma T, Nakagaki T, Yamaguchi N, Atarashi R, Sudo Y, Uezono Y, Ishibashi D, Nishida N. Prion protein interacts with the metabotropic glutamate receptor 1 and regulates the organization of Ca²⁺ signaling. *Biochem Biophys Res Commun.* 525(2): 447-454. 2020
 - 7) Ubagai K, Fukuda S, Mori T, Takatsuki H, Taguchi Y, Kageyama S, Nishida N, Atarashi R. Discrimination between L-type and C-type bovine spongiform encephalopathy by the strain-specific reactions of real-time quaking-induced conversion. *Biochem Biophys Res Commun.* 526(4): 1049-1053. 2020
 - 8) Adachi T, Adachi T, Nakagaki T, Ono S, Hidaka M, Ito S, Kanetaka K, Takatsuki M, Nishida N, Eguchi S. Difference in driver gene expression patterns between perihilar and peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma in an experimental mouse model. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 27(8): 477-486. 2020
 - 9) Altieri A, Spiridonov EA, Sivtzev SI, Ishibashi D, Biggi S, Nishida N, Biasini E, Kurkin AV. Generation, optimization and characterization of novel anti-prion compounds. *Bioorg Med Chem.* 28(21): 115717. 2020
 - 10) Fuchigami T, Kawasaki M, Watanabe H, Nakagaki T, Nishi K, Sano K, Atarashi R, Nakaie M, Yoshida S, Ono M, Nishida N, Nakayama M. Feasibility studies of radioiodinated pyridyl benzofuran derivatives as potential SPECT imaging agents for prion deposits in the brain. *Nucl Med Biol.* 90-91: 41-48. 2020
 - 11) Nakagaki T, Ishibashi D, Mori T, Miyazaki Y, Takatsuki H, Tange H, Taguchi Y, Satoh K, Atarashi R, Nishida N. Administration of FK506 from Late Stage of Disease Prolongs Survival of

- Human Prion-Inoculated Mice. *Neurotherapeutics*. 17(4): 1850-1860. 2020
- 12) Ishibashi D, Ishikawa T, Mizuta S, Tange H, Nakagaki T, Hamada T, Nishida N. Novel Compounds Identified by Structure-Based Prion Disease Drug Discovery Using In Silico Screening Delay the Progression of an Illness in Prion-Infected Mice. *Neurotherapeutics*. 17(4): 1836-1849. 2020
- 13) Ikeda T, Iwasaki Y, Sakurai K, Akagi A, Riku Y, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Matsukawa N, Yoshida M. Correlating diffusion-weighted MRI intensity with type 2 pathology in mixed MM-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci*. 408: 116515. 2020
- 14) Iwasaki Y. The Braak hypothesis in prion disease with a focus on Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology*. 40: 436-449. 2020
- 15) Hayashi Y, Iwasaki Y, Waza M, Kato S, Akagi A, Kimura A, Inuzuka T, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Shimohata T. Clinicopathological findings of a long-term survivor of V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion*. 14: 109-117. 2020
- 16) Akagi A, Iwasaki Y, Hashimoto R, Aiba I, Inukai A, Mimuro M, Riku Y, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. case of M232R genetic Creutzfeldt-Jakob disease with Lewy bodies. *J Neurol Sci*. 409: 116605. 2020
- 17) Akagi A, Iwasaki Y, Yamamoto A, Matsuura H, Ikeda T, Mimuro M, Riku Y, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. Identification of intracerebral hemorrhage in the early-phase of MM1+2C-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: A case report. *Neuropathology*. 40: 399-406. 2020
- 18) Matsuura Y, Ishikawa Y, Murayama Y, Yokoyama T, Somerville RA, Kitamoto T, Mohri S. Eliminating transmissibility of bovine spongiform encephalopathy by dry-heat treatment. *J Gen Virol*. 101(1): 136-142. 2020
- 19) Matsuzono K, Kim Y, Honda H, Anan Y, Tsunoda M, Amano Y, Fukushima N, Iwaki T, Kitamoto T, Fujimoto S. Prion gene PRNP Y162X truncation mutation can induce a refractory esophageal achalasia. *Am J Gastroenterol*. doi: 10.14309/ajg.0000000000001044. Online ahead of print. 2020
- 20) Nomura T, Iwata I, Naganuma R, Matsushima M, Satoh K, Kitamoto T, Yabe I. A patient with spastic paralysis finally diagnosed as V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease 9 years after onset. *Prion*. 14(1): 226-231. 2020
- 21) Kobayashi A, Hirata T, Nishikaze T, Ninomiya A, Maki Y, Takada Y, Kitamoto T, Kinoshita T. α 2,3 linkage of sialic acid to a GPI anchor and an unpredicted GPI attachment site in human prion protein. *J Biol Chem*. 295(22): 7789-7798. 2020
- 22) Cali I, Puoti G, Smucny J, Curtiss PM, Cracco L, Kitamoto T, Occhipinti R, Cohen ML, Appleby BS, Gambetti P. Co-existence of PrPD types 1 and 2 in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease of the VV subgroup: phenotypic and prion protein characteristics. *Sci Rep*. 10(1): 1503. 2020

- 23) Takahashi-Iwata I, Yabe I, Kudo A, Eguchi K, Wakita M, Shirai S, Matsushima M, Toyoshima T, Chiba S, Tanikawa S, Tanaka S, Satoh K, Kitamoto T, Sasaki H. MM2 cortical form of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease without progressive dementia and akinetic mutism: A case deviating from current diagnostic criteria. *J Neurol Sci.* 412: 116759. 2020
- 24) Fukuda Y, Horie N, Satoh K, Yamaguchi S, Morofuji Y, Hiu T, Izumo T, Hayashi K, Nishida N, Nagata I. Correction to: Intra-Arterial Transplantation of Low- Dose Stem Cells Provides Functional Recovery Without Adverse Effects After Stroke. *Cell Mol Neurobiol.* 40: 1057. 2020
- 25) Maeda H, Hashimoto K, Miyazaki K, Kanno S, Go H, Suyama K, Sato M, Kawasaki Y, Hosoya M. Utility of enzyme immunoassays for diagnosis of subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatr Int.* 62: 920-925. 2020
- 26) Ueno H, Kikumto M, Takebayashi Y, Ishibashi H, Takahashi T, Yasutomi H, Umemoto K, Nakamichi K, Saijo M, Ichinohe T, Maruyama H. Pomalidomide-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple myeloma: cortical susceptibility-weighted imaging hypointense findings prior to clinical deterioration. *J Neurovirol.* 26(3): 452-455. 2020
- 27) Nakayama K, Nakamura M, Konishi A, Kaneko S, Nakamichi K, Saijo M, Yakushiji Y, Kusaka H. JC virus granule cell neuronopathy associated with Ruxolitinib: A case report and review of the literature. *eNeurologicalSci.* 21: 100269. 2020
- 28) Nishimura K, Iwai Y, Yabuki M, Fuse H, Nakamichi K, Takahashi K, Suzuki T, Saijo M, Fukushima T, Kuwabara S. Lenalidomide-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Exp Neuroimmunol.* 12(1): 63-65. 2020
- 29) Takahashi K, Sato Y, Sekizuka T, Kuroda M, Suzuki T, Hasegawa H, Katano H. High Expression of JC Polyomavirus-Encoded microRNAs in Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Tissues and Its Repressive Role in Virus Replication. *PLoS Pathog.* 16(4): e1008523. 2020
- 30) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Kawai Y, Akagi A, Riku Y, Miyahara H, Kobayashi A, Kitamoto T, Yoshida M. System degeneration in an MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease case with an unusually prolonged akinetic mutism state. *Prion.* 15(1): 12-20. 2021
- 31) Shintaku M, Nakamura T, Kaneda D, Shinde A, Kusaka H, Takeuchi A, Kitamoto T. Genetic Creutzfeldt-Jakob disease-M232R with the cooccurrence of multiple prion strains, M1 + M2C + M2T: Report of an autopsy case. *Neuropathology.* doi: 10.1111/neup.12722. Online ahead of print. 2021
- 32) Hermann P, Appleby B, Brandel JP, Caughey B, Collins S, Geschwind MD, Green A, Haïk S, Kovacs GG, Ladogana A, Llorens F, Mead S, Nishida N, Pal S, Parchi P, Pocchiari M, Satoh K, Zanusso G, Zerr I. Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet Neurol.* 20: 235-246. 2021

- 33) Dong TT, Satoh K. The Latest Research on RT-QuIC Assays-A Literature Review. *Pathogens*. 10: 305. 2021
- 34) Shimoda W, Murata J, Nakatani A, Satoh K. Concurrent Validity of the ABC Dementia Scale with Other Standard Scales: A New Comprehensive Instrument for Assessing Dementia in Japan. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 12: 1-11. 2021
- 35) Fujita H, Ogaki K, Shiina T, Onuma H, Sakuramoto H, Satoh K, Suzuki K. V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease with cardiac sympathetic nerve denervation masquerading as Parkinson's disease: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 100: e24294. 2021
- 36) Nakashima A, Moriuchi T, Matsuda D, Hasegawa T, Nakamura J, Anan K, Satoh K, Suzuki T, Higashi T, Sugawara K. Corticospinal excitability during motor imagery is diminished by continuous repetition-induced fatigue. *Neural Regen Res*. 16(6): 1031-1036. 2021
- 37) Hashimoto K, Hosoya M. Advances in Antiviral Therapy for Subacute Sclerosing Panencephalitis. *Molecules*. 26:427. 2021
- 38) Yokote H, Toru S, Nishida Y, Hattori T, Sanjo N, Yokota T. Serum amyloid A level correlates with T2 lesion volume and cortical volume in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 351: 577466. 2021
- 39) Takahashi S, Sanjo N, Miyamoto S, Hattori T, Oyama J, Tateishi U, Yokota T. Width of the third ventricle as a highly-sensitive biomarker in chronic progressive neuro-Behçet's disease. *J Neurol Sci*. 421: 117284. 2021
- 40) Sanjo N, Nose Y, Miyamoto S, Shishido-Hara Y, Saito T, Fukuda T, Yamamoto K, Kobayashi D, Yokota T. Early pathological JC virus lesions in a patient without MRI-based indication. *Int Med*. 60(8): 1279-1282. 2021
- 41) Fuse T, Nakagaki T, Homma T, Tange H, Yamaguchi N, Atarashi R, Ishibashi D, Nishida N. Dextran sulphate inhibits an association of prions with plasma membrane at the early phase of infection. *Neurosci Res*. S0168-0102(21)00018-3. Online ahead of print. 2021
- 42) Tange H, Ishibashi D, Nakagaki T, Taguchi Y, Kamatari YO, Ozawa H, Nishida N. Liquid-liquid phase separation of full-length prion protein initiates conformational conversion in vitro. *J Biol Chem*. 100367. Online ahead of print. 2021
- 43) Honda H, Mori S, Watanabe A, Sasagasako N, Sadashima S, Đòng T, Satoh K, Nishida N, Iwaki T. Abnormal prion protein deposits with high seeding activities in the skeletal muscle, femoral nerve, and scalp of an autopsied case of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology*. doi: 10.1111/neup.12717. Online ahead of print. 2021
- 44) Honda H, Matsuzono K, Satoh K, Fujisawa M, Suzuki SO, Furuyama C, Kitamoto T, Fujimoto S, Abe K, Iwaki T. Detection of cutaneous prion protein deposits could help diagnose GPI-anchorless prion disease with neuropathy. *Eur J Neurol*. doi: 10.1111/ene.14720. Online ahead of print. 2021

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

なし