

## 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

研究代表者 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

**研究要旨** 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）について、疫学・臨床病態の解明に基づき診断基準、重症度分類、診断ガイドラインの作成・整備することを目的に調査研究を実施し以下の成果を得た：

**I. プリオン病：**プリオン病サーベイランデータの検討、二次感染リスクのある症例の抽出・監視、剖検率向上のためのシステム構築等を継続した。プリオン病コンソーシアム（JACOP）におけるプリオン病自然歴登録を推進し、サーベイランス調査と統合することでより充実した臨床疫学調査を目指した。MRI 拡散強調画像（DWI）による診断能向上、プリオン病剖検体制の整備による診断精度の向上などを報告した。『プリオン病診療ガイドライン 2017』を発刊した。

**II. SSPE：**2012 年に行った疫学調査によって抽出された SSPE 81 名の病像、リバビリン治療例 25 例の特徴、沖縄における SSPE 発生状況を報告した。診断・治療法最適化のために麻疹ウイルス抗体価測定法の比較、SSPE 患者由来人工多能性幹細胞作成等を行った。『亜急性硬化性全脳炎（SSPE）診療ガイドライン 2017』を発刊した。

**III. PML：**本邦患者 75 名を診断・調査し、わが国における本症の背景疾患、臨床的特徴等に関する最新情報を得た。我が国で PML が疑われた全症例を検討・登録することを目的とした PML サーベイランス委員会を新たに立ち上げ、3 例の薬剤関連 PML を含む症例の検討を行った。『PML 診療ガイドライン 2017』を発刊した。

### 研究分担者

水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター 理事長	坪井義夫	福岡大学医学部神経内科学教室 教授
小林篤志	北海道大学大学院獣医学研究科 比較病理学教室 准教授	濱口 毅	金沢大学附属病院神経内科 講師
堂浦克美	東北大学大学院医学系研究科 神経化学分野 教授	細矢光亮	福島県立医科大学医学部小児科学講 座 教授
堀内浩幸	広島大学大学院生物圏科学研究科 免疫生物学 教授	長谷川俊史	山口大学大学院医学系研究科小児科 科学分野 教授
西田教行	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 感染分子解析学 教授	楠原浩一	産業医科大学医学部小児科学講座 教授
佐々木真理	岩手医科大学医歯薬総合研究所 超高磁場 MRI 診断・病態研究部門 教授	野村恵子	熊本大学医学部附属病院小児科 助教
齊藤延人	東京大学医学部附属病院脳神経外科 教授	岡 明	東京大学大学院医学系研究科小児科学 教授
岩崎 靖	愛知医科大学加齢医科学研究所 准教授	吉永治美	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 発達神経病態学 准教授
高尾昌樹	埼玉医科大学国際医療センター 神経内科・脳卒中内科 教授	遠藤文香	岡山大学病院小児神経科 助教
		鈴木保宏	大阪府立母子保健総合医療センター 小児神経科 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  
宍戸-原 由紀子 東京医科大学 医師・学生・研究

者支援センター 人体病理学分野  
准教授  
雪竹基弘 佐賀大学医学部内科 部長  
阿江竜介 自治医科大学地域医療学センター  
公衆衛生学 講師  
鈴木忠樹 国立感染症研究所感染病理部第四室  
室長

## A. 研究目的

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)について、疫学・臨床病態の解明に基づき診断基準、重症度分類、診断ガイドラインの作成・整備することを目的とする。

プリオン病は人獣共通感染症であり、牛海綿状脳症からの感染である変異型 Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)や医原性の硬膜移植後 CJD(dCJD)等が社会的問題になっている。有効な治療法や感染・発症予防法はなく、平均18ヶ月で死亡する。わが国では、2005年に初めて変異型 CJD(vCJD)が同定され(Yamada *et al. Lancet* 2006)、また、dCJDの症例数が全世界の約2/3を占め現在も発症が続いている(Nozaki, Yamada *et al. Brain* 2010)。1980年代に硬膜移植を受けリスクが高い約20万人にも及ぶ患者が潜在する。本研究により、我が国のプリオン病の疫学・臨床病態の解明に基づく診断基準、重症度分類、診断ガイドラインの作成・整備を行う。

SSPEについては、わが国は先進国中で唯一の麻疹流行国でありSSPEの発症が持続している。欧米ではSSPE発症がほとんどないため、治療研究は行われていない。SSPEの発症動態を解明し麻疹感染・流行が本症発症に与える影響を明らかにすることはわが国の麻疹予防接種施策に貢献する。また、神経細胞における麻疹ウイルス(MV)の持続感染機序は未だ不明である。本研究により、我が国のSSPEの疫学・臨床病態の解明に基づく診断基準、重症度分類、診断ガイドラインの作成・整備を行う。

PMLはHIV感染者の漸増、血液疾患、自己免疫疾患、それらに対する免疫治療薬、特に生物学的製剤の使用に伴い増加している。PMLの発症動向を把握し、臨床病態の解明に基づく診断基準、重症度分類、診断ガイドラインの作

成・整備を行う。

## B. 研究方法

疾患それぞれに設置した分科会により、サーベイランス及び臨床研究を推進し世界最高水準のデータベースを構築し、臨床病態の解明に基づく診断基準、重症度分類、診断ガイドラインの作成・整備を行う。各分科会の計画は以下の通りである。

### 1. プリオン病：

#### 1) プリオン病のサーベイランスと臨床病態：

「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」指定班(水澤)と連携し、サーベイランス委員会、インシデント委員会により、発症動向調査、2次感染予防活動を行うと共に、サーベイランスデータ、検体を病態解明、診断法開発等に活用する(山田、浜口、水澤、齊藤、坪井)。

#### 2) プリオン病の診断基準についての研究：

独自の信号正規化法・非線形変換法・脳領域マスキング法を用いたDWI異常信号およびその変化の自動検出プログラムを開発した(佐々木)。End-point dilution法とRT-QUIC法を組み合わせることで、プリオンのアミロイド形成能(シード活性)を50% seeding dose(SD<sub>50</sub>)として定量的に評価することが可能となり、孤発性CJD患者より剖検時に採取した臓器(脳・脾臓・肝臓・腎臓・肺・副腎・消化管)のSD<sub>50</sub>を測定した(西田)。ヒトプリオン病におけるH-FABP(FABP3)髄液検査の標準化と新たなバイオマーカーとしてB-FABP(FABP7)に着目し、H-FABPの感度と特異度を明確にし、B-FABPの動態を解析した(堀内)。剖検数の増加を目指すことを目標として、可能な範囲での剖検を継続し、その体制を確立した(高尾)。

#### 3) プリオン病の重症度及び治療法最適化についての研究：

CJD の臨床経過に関する研究として、孤発性 CJD の生存期間に影響する因子の検討、CJD に対する経管栄養についての検討、短期経過の MM1 型孤発性 CJD の剖検例における臨床病理所見の検討を行った（岩崎）。

#### 4) プリオン病診療ガイドライン改訂のための研究：

孤発性 CJD 全体の約 3 割を占める MM1+2C を MM1 や MM2C と区別して分類する必要があるのかを検討した（小林）。ヨーロッパで実施されていた CJD 患者に対するドキシサイクリンによる治験や vCJD 患者に対するペントサンポリサルフェートによる試験的治療の結果に関する情報をまとめた（堂浦）。ガイドラインを完成し Web 上で公開及び冊子として発刊する（プリオン分科会全員）。

## II. SSPE :

### 1) SSPE のサーベイランスと臨床病態：

本研究班が 2012 年に実施した亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) の「診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査」について、引き続き結果を解析し実態把握を行った。また診断群分類包括評価 (DPC) のデータから SSPE についての情報を抽出し患者数の把握などを行った。さらに、前回調査の 5 年後にあたる 2017 年調査について準備を行った（岡、鈴木、吉永、野村、遠藤）。特定疾患治療研究事業による SSPE 臨床調査個人票の分析、沖縄における麻疹罹患患者からの SSPE 発症に関する調査を行った（砂川）。亜急性硬化性全脳炎患者に対しリバビリン治療を実施したことのある施設の主治医宛てに調査票を送付し、患者家族から同意の得られた症例について回答を寄せて頂いた（野村）。

### 2) SSPE の診断基準についての研究：

SSPE サーベイランスの調査個人票における抗体価および測定法の再検討、各種麻疹特異抗体価測定法 (EIA 法、HI 法、NT 法、CF 法) を用いた SSPE 臨床症状スコアとの関連の検討、SSPE 患者検体を用いた酵素免疫法 (EIA 法) での髄液/血清抗体比の検討を実施した（細矢）。

### 3) SSPE の重症度についての研究：

SSPE 患者の髄液を用いて、病勢の把握のためのバイオマーカー検索として、血清および脳脊髄液中 SSPE 患者の MAP2 濃度についての検

討、キヌレニン経路の活性化および代謝産物であるキノリン酸の濃度の検討、プロテオミクスの観点から SSPE 脳脊髄液蛋白の網羅的な解析を行った（長谷川）。

### 4) SSPE の診療ガイドライン改訂のための研究：

SSEP 発症の宿主側要因を解明するために、SSPE 患者における免疫遺伝学的研究を行い、また、麻疹ウイルスへの感受性の亢進を確認するための患者由来人工多能性幹細胞 (iPSC) からの神経細胞の樹立を試みた（楠原）。診療ガイドラインの改訂作業を進める (SSPE 分科会全員)。

## III. PML :

### 1) PML のサーベイランスと臨床病態：

PML サーベイランス委員会を中心とした新規サーベイランスシステムの確立を試みた。平成 26 年 12 月の PML サーベイランス準備委員会で検討、平成 27 年 12 月の PML サーベイランス検討委員会で検討を加え、平成 28 年 6 月 26 日に第 1 回 PML サーベイランス委員会会議を駒込病院にて開催した。次に平成 28 年 12 月 10 日に第 2 回 PML サーベイランス委員会会議を駒込病院にて開催した（三浦、西條、宍戸原、雪竹、阿江、鈴木、濱口）。政府統計データのうち、本邦において PML を原死因として死亡したすべての患者の基本情報を統計法 33 条に基づいて申請・入手し（人口動態統計小票データ）、記述統計を行った（阿江）。本邦で発病したフィンゴリモド治療に起因する PML 患者の発病頻度について、統計学的手法を用いて諸外国との比較・検討を行った（阿江）。定量的リアルタイム PCR 検査による医療機関への診療支援を介して、PML の実験室サーベイランスを行った（西條）。全国の大学および医療機関から依頼される PML の病理組織検体の検査を行い、HE 染色と免疫組織化学による形態学的検索に加え、組織からの JC ウイルス (JCV) ゲノムの遺伝子検索を併用して確度の高い病理組織診断を行った（鈴木）。

### 2) PML の診療ガイドライン改訂のための研究：

全国の施設からコンサルテーションを受けた脳生検検体（8 例）において、HE 染色の他、各種特殊染色、免疫組織化学、in situ

hybridization, PCRなどで解析した(宍戸-原)。PMLの診断・治療に関する論文を中心に検索を行いPML診療に関する最新の知見を収集した(雪竹)。診療ガイドラインの改訂作業を進めた(PML分科会全員)。

#### (倫理面への配慮)

本研究は臨床研究、疫学研究、ヒトゲノム・遺伝子解析研究等を含み感染性疾患を扱うため、当該倫理指針を遵守し、所属施設の倫理審査委員会の承認の上、患者(家族)からインフォームド・コンセントを得て個人情報の守秘に十分留意して実施する。

### C. 研究結果

#### I. プリオン病：

##### 1) プリオン病のサーベイランスと臨床病態：

プリオン病サーベイランスの2013年10月から2014年9月の県別調査票回収率の結果は、調査票集計総数427件、回収総数200件で46.8%であった。集計数の多い都道府県は東京都47件、福岡県29件、千葉県26件、兵庫県25件、大阪府24件、神奈川県22件、埼玉県20件が20件以上の都道府県であった。調査票を送付した数が0の都道府県はなく、1件の都道府県が4都道府県あったが、どれも回収率は0%であった。送付数が20件以上の7都道府県の回収率は12.0%から90.0%と幅があり、送付数が多いところで回収率が悪いとも良いとも言えなかった。全国を10に分割したブロック別では、78.9%、22.2%、63.7%、61.0%、45.8%、72.7%、11.7%、65.4%、43.8%、37.9%と高いところと低いところの差があった。JACOPへの参加施設は2017年3月現在103施設、参加研究者240名である。登録者数は65名であるが、このうち12例が死亡した。サーベイランスの調査書および自然歴調査の調査書をすべて電子化した。プルダウン方式などを取り入れ、記入方法を簡素化した。検査依頼時調査票についても新しく電子化して作成した。主治医がサーベイランス調査時に、自然歴調査を行う症例か否か判定する基準を作成し、直ちに同意取得・調査開始につながるようなアルゴリズムを検討・作成した。

平成26～28年は新規インシデント可能性事

案が7件で、この内、4例で現地調査を行った。平成26年の1件は、MM2C型疑いのpossible CJDの症例で、現地調査を行い12例がフォローアップ対象のリスク保有可能性者と判断された。平成20年に手術を行った症例は、現地調査の結果、アルカリ洗浄剤・ウォッシャーディスインフェクターをガイドライン対応のものを使用していなかったことが判明した。また、オートクレーブは134℃を18分行わないといけないところを、10分しか行っていなかった。CJDが判明した直後から、脳外科手術に使用する器具すべてを、ウォッシャーディスインフェクターを用いて洗浄しており、リスク保有可能性者の拡大を防いだ。各セット(手術セット、バイポーラー等)の使用対象者を確認の上、27例が告知対象者となった。平成28年は2症例の調査をおこなった。1例目は、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。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。

感覚障害で発症したdCJDおよび孤発性CJD(sCJD)の特徴を明らかにすることを目的とし、1999年4月より2014年9月までにCJDサーベイランス委員会によって、ほぼ確実例以上と診断されたsCJD1602例およびdCJD76例を対象とした解析を行った。dCJDについてはブランク型と非ブランク型に分類した。感覚障害を初発症状としたのはsCJD22例(1%)(sCJD群)、dCJD4

例(4%)(プラーク型2例;非プラーク型2例)(dCJD群)でありdCJD群で有意に多かった( $P<0.05$ )。発症年齢の平均はsCJD群  $66 \pm 11$ 歳、dCJD群  $51 \pm 15$ 歳であり、dCJDで有意に若年発症であった( $P = 0.038$ )。ただし、ほぼ確実例以上のsCJDとdCJD全体での検討でもdCJDの発症は有意に若年であった( $69 \pm 10$ 歳vs  $57 \pm 16$ 歳; $P<0.05$ )。感覚障害の部位について、dCJD群では頭部や上肢で出現することが多い傾向が見られた( $P = 0.053$ )。dCJDではsCJDと比較して初発症状として感覚障害を認めることが有意に多く、dCJDの感覚障害は頭部や上肢に認められることが多い傾向があった。

dCJD症例の頭部MRI拡散強調画像(DWI)を用いて、移植部位と発症早期に異常信号を呈した部位の関連を検討した。1999年4月より2015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、発症時のDWIを解析した。dCJDについてはプラーク型と非プラーク型に分類した。2015年9月までに91例がdCJDと判定され、4例についての解析を行った。4例(男性3例、女性1例)の発症時年齢の中央値は40.5歳(33-61)、移植時年齢の中央値は19歳(11-36)、移植から発症までの中央値は23年(18-25)であった。全例が非プラーク型に分類され、プラーク型の症例はなかった。発症からDWI撮影までの中央値は3ヶ月(2-3)であった。DWIでは全例で大脳皮質の高信号が認められ、3例では基底核も高信号を呈していた。

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)、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。そこで、脳外科手術歴を有して、孤発性CJDまたは分類不能のCJDと診断されている症例の臨床像を解析し、硬膜移植後CJDプラーク型と似た臨床症候を持つ症例の有無を確認した。1,153例中27例にCJD発症1年以上前に脳外科手術歴を認めた。脳外科手

術歴のある症例は、脳外科手術歴のない症例と比較して、脳波上の周期性同期性放電(PSD)の頻度が有意に低かった。脳外科手術歴のある27例中5例(18.5%)で脳波上のPSDを認めず、そのうちの1例は病理および生化学的にCJD-MMiKと診断した。また、129MMのsCJDでは、頭部MRI拡散強調画像(DWI)で両側視床に高信号を認めることが少ないが、CJD-MMiKである症例を含む2例は129MMで頭部MRI DWIで両側視床に高信号を認めた。

CJDサーベイランス登録例の114例のGSSのうち約半数が九州地区で発症しており、特に福岡-佐賀地区・鹿児島が多い。九州以外に居住でありながら出生地が九州である者も多く、約7割が九州出身あるいは在住であった。GSS年間発症数は、全国で平均4.6人/年で、九州在住では2.4人/年であった。2003~2011年の9年間では全国で平均5.9人/年で、九州在住では3.3人/年と増加していた。

## 2) プリオン病の診断基準についての研究:

これまでに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(PrP)遺伝子コドン129多型と脳の異常PrP(PrP<sup>tes</sup>)のタイプ、脳病理所見によって病型まで確定された71例と、プリオン病否定例402例を比較検討して、MM2皮質型sCJDの新しい診断基準案を作成し、その診断感度は100%、特異度は98.1%であった。

独自の信号正規化処理と脳マスク処理の組み合わせによって、CJD患者における大脳皮質および線条体の早期病変を安定して自動検出することができた。自動検出された異常域の分布は、視覚的な評価と概ねよく一致していた。通常5mm厚画像と薄切3mm厚画像の比較では、自動検出された病変の分布や体積には明らかな差異を認めず、通常5mm厚画像を対象としても十分な精度が達成可能であることが示された。SPM8による処理にANTsによる非線形変換を加えることによって、2時点間の画像重ね合わせの精度がSPM8単独に比し大幅に向上した。ANTsによる重ね合わせ後の差分画像では、異常信号出現部位、消褪部位をより明瞭に描出するとともに、ミスレジストレーションや擬陽性・偽陰性の箇所が減少した。

End-point dilution法とRT-QUIC法を組み合わせることで、プリオンのアミロイド形成

能（シード活性）を50% seeding dose (SD<sub>50</sub>)として定量的に評価する研究では、脳組織におけるSD<sub>50</sub>は10<sup>9</sup>-10<sup>10</sup>/g tissueであった。非中枢神経系組織においてもシード活性が10<sup>4</sup>-10<sup>7</sup>/g tissueの範囲で検出された。同一臓器でも、症例によって陽性・陰性が分かれたが、全症例とも多臓器で陽性となった。脳組織の異常プリオン蛋白とSD<sub>50</sub>とは明らかに相関関係が認められた。

(R<sub>2</sub>=0.72)。脳組織の乳剤10<sup>-1</sup>~10<sup>-4</sup>を段階希釈し、その納入剤をプリオンヒト化マウスに脳内接種し、発症までの潜伏期間について検討した。脳組織の脳乳剤の10<sup>-1</sup>,10<sup>-2</sup>,10<sup>-3</sup>,10<sup>-4</sup>の潜伏期間は150 ± 5 日,193 ± 7日,197 ± 6日,243 ± 23日であった。

H-FABP の脳脊髄液検査での感度は、t-tauや14-3-3タンパク質の検出及びRT-QUICと比較して最も高いことがわかった。しかし、その特異度は他の3の検出系の中で最低であった。この特異度が低い理由は、H-FABPが脳組織以外にも心臓を中心に広く存在し、他の疾患でも検出されてしまうことにある。そこで、新たなプリオン病のマーカーとして脳組織に特異的に発現するB-FABPの動態の解析に有効な検出系の構築に取り組んだ。ヒトB-FABP特異的マウスモノクローナル抗体 (mAb, HUM2-9) を作製し、その後、ヒトB-FABPを認識するウサギポリクローナル抗体 (pAb) を作出した。作出したHUM2-9をキャプチャー抗体、pAbを検出抗体にサンドイッチELISAの定量系を構築し、CJD患者の脳脊髄液及び血清中のB-FABPの定量を試みたが、検出感度が低く、定量には至らなかった。そこでCJD患者と健常者の脳抽出液を試料に、HUM2-9を用いたウエスタンブロッティング (WB) 解析を行なったところ、CJD患者の脳抽出液でB-FABPが増加していることがわかった。

美原記念病院で平成26-28年度の3年間に剖検を施行したプリオン病は17例であった。当院で剖検を施行したものが15例、研究分担者 (高尾) が外向いて行った剖検が2例であった。15例のうち3例が院内死亡症例であり、残り12例が外部施設からの搬送例であった。ご遺体の搬送に関しては、当院の車で依頼先の施設まで出向き、ご遺体を当院に搬送して剖検を施行した。剖検後は、ご遺族の希望される施設や家までご遺体を搬送する体制を確立した。神経病理組織学的

検索は、免疫染色を含め標準的な方法を確立し、全例の分子生物学的検索を東北大学で施行した。剖検は原則として頭部を限定でガイドラインに沿って施行したが、一般臓器の剖検も状況により施行した。3年間の期間では、年間剖検数は平均6例であった。最終的には当バンクに40例を超えるプリオン病のリソースが構築され、研究施設への供与、研究成果も得られ、さらに研究もすすんでいる。

### 3) プリオン病の重症度及び治療法最適化についての研究:

孤発性 CJD の生存期間に影響する因子を検討し、経管栄養の施行が最も重要な因子であると考えられた。MM1型孤発性 CJD において進行の遅い症例ほど全経過が長くなることを示したが、どのような症例の進行が遅いかは明らかでなかった。CJD に対する経管栄養についての検討では、経鼻経管栄養群と比較して、胃瘻造設群では重篤な合併症により経管栄養を中止するエピソードは有意に少なかったが、比較的軽症の合併症への対応については有意差がなかった。短期経過の MM1 型孤発性 CJD の剖検例における臨床病理所見の検討では、MRI・拡散強調像 (DWI) の高信号は海綿状変化を、ミオクローヌスの出現は肥胖性アストロサイトの出現を反映していることが示唆された。

### 4) プリオン病診療ガイドライン改訂のための研究:

これまで MM1+2C は臨床的、病理学的、生化学的に MM1 や MM2C とは異なる特徴を示すことが報告されているが、感染実験における感染特性 (潜伏期間、プリオン蛋白沈着パターン、異常型プリオン蛋白のタイプ) の点で、MM1+2C は MM1 と全く同じであった。そして、その原因は MM2C の感染力が非常に低いためであることが明らかになった。さらに、硬膜移植に関連した医原性 CJD 症例を検索したところ、感染実験の結果と同様に MM1+2C の感染特性は MM1 と全く同じであることが示唆された。

ヨーロッパで実施されていた CJD 患者に対するドキシサイクリンによる治験や vCJD 患者に対するペントサンポリサルフェートによる試験的治療の結果によると、それぞれに生命予後を改善する効果のある可能性は残されてい

るものの、科学的なエビデンスとしては十分とは言えず、さらにエビデンスを蓄積する必要がある。

『プリオン病診療ガイドライン 2017』を作成し、平成 29 年 3 月に完成版を冊子体で出版し、更にホームページ上に公表した (<http://prion.umin.jp/>)。

## II. SSPE

### 1) SSPE のサーベイランスと臨床病態：

全国の小児神経医療機関 709 施設、神経内科医療機関 761 施設に郵送による一次調査は回収率 60.9%で 81 症例（性別は未調査）が集積された。2007 年の全国サーベイランス調査以降の新規発症者は 13 名であった。調査時の平均年齢は 25.0 歳±8.7 歳、中央値は 24 歳だった。性別は男性 40 名、女性 41 名で性差を認めなかった。地域別の患者分布では、九州・沖縄、関東、中部、北海道の順であった。有病率は全国平均で 100 万人に対し 0.63 人で、沖縄では平均の 11 倍の高い有病率を認めた。二次調査は回収率 51.5%で 40 症例について解析を行った。平均発病年齢は 10 歳 2 か月（2 歳から 22 歳）で、罹病期間長期間になっていた。なお、15 歳以降の発病が 5 例含まれていた。一般に多くの例で発症後は 1 年以内に急速な進行を認めていたが、特に 15 歳以降の発病者全員が発症後に急速な進行を認めていた。DPC データについては、2010 年 7 月から 2013 年 3 月の間に少なくとも 1 回は入院をした SSPE 患者は 74 名（男性 42 名、女性 32 名）であった。年齢は平均年齢が 24.3 歳であった。

特定疾患治療研究事業による SSPE 臨床調査個人票の分析では、1980 年以降は毎年のように発病者が認められていたが、1990 年代後半をピークに新規発症者は減少しており、最新のデータ入手時（2016 年 5 月）時点で 2013-2014 年の SSPE 新規発症者は確認されなかった。2013 年までの発症者の発病年齢中央値は 11 歳、麻疹罹患年齢は全例が 6 歳以下で、1 歳以下が多数を占めた。SSPE 症例の多くは要全面介助の在宅療養の状況であったが、症状は比較的多様であった。沖縄における麻疹罹患患者からの SSPE 発症に関する調査では、沖縄県における 1990 年、1993 年の流行時の SSPE の発症割合は 10

万人あたり 8.33 - 54.5 人（1,833 - 12,000 人に 1 人）と推定され、近年の海外の報告と同様に、従来の国内情報と比較して非常に高い結果となった。

これまでにリバビリン治療を実施した施設に対するアンケート調査の結果の解析では、リバビリン治療は細菌性髄膜炎や血圧低下、呼吸抑制等に注意を必要とするが、一定の効果を認め、早期診断・早期治療が重要と考えられた。

### 2) SSPE の診断基準についての研究：

「SSPE サーベイランスの調査個人票における抗体価および測定法の再検討」では、麻疹抗体価は主に HI 法および CF 法で測定され、近年特異抗体価は EIA 法を用いて測定される傾向にあり、EIA 法も含め各測定法の診断基準を作成する必要があると考えられた。「各種麻疹特異抗体価測定法を用いた SSPE 臨床症状スコアとの関連の検討」では、測定法間では、EIA/HI 間、EIA/NT 間に正の相関を認め、血清/髄液間の比較では血清中 EIA 価は髄液より 10 倍程度高値であり、EIA 法が最も強い相関を認めた。また病状の進行に伴い、EIA 価、HI 価の上昇を認めた。「SSPE 患者検体を用いた酵素免疫法 (EIA 法) での髄液/血清抗体比の検討」では、単純ヘルペス (HSV) 脳炎の病因の診断基準は SSPE においても診断に有用であり、病勢を反映している可能性がある。

### 3) SSPE の重症度についての研究：

SSPE 患者において脳脊髄液中 MAP2 濃度およびキノリン酸濃度が有意に高値であった。またプロテーム解析でも脳脊髄液中 Dermcidin が有意に上昇している可能性があった。

### 4) SSPE の診療ガイドライン改訂のための研究：

近年報告された麻疹ワクチン応答の個人差に関連する遺伝子群が SSPE 発症に関連するかを明らかにするために関連解析を行ったが、これらの遺伝子のバリエーションと SSPE に対する疾患感受性との関連は否定的であった。SSPE 患者の末梢血単核球から作成した患者由来 iPSC の分化誘導を行い、神経幹細胞を樹立した。

『SSPE 診療ガイドライン 2017』を作成し、平成 29 年 3 月に完成版を冊子体で出版し、更にホームページ上に公表した (<http://prion.umin.jp/>)。

### III. PML :

#### 1) PMLのサーベイランスと臨床病態 :

これまで国立感染症研究所での髄液 JCVPCR 検査陽性症例についての臨床情報を収集するという方法と、症例相談の中心である都立駒込病院内 PML 情報センターで多方面からの症例情報収集を行うという方法を併用して、日本国内発症の PML 症例の疫学調査を行い、75 例の症例情報が蓄積された。このシステムの問題点を改善するために、PML サーベイランス委員会を中心とした新規サーベイランスシステムの確立を試みた。平成 26 年 12 月の PML サーベイランス準備委員会で検討、平成 27 年 12 月の PML サーベイランス検討委員会で検討を加え、平成 28 年 6 月 26 日に第 1 回 PML サーベイランス委員会会議を駒込病院にて開催した。次に平成 28 年 12 月 10 日に第 2 回 PML サーベイランス委員会会議を駒込病院にて開催した。新規 PML サーベイランス登録システムにて、近年話題となっている多発性硬化症を基礎疾患としたフィンゴリモード使用後発症 PML の国内発症事例 3 例が登録された。統計学的手法（ポアソン分布）を用いて本邦と諸外国とのフィンゴリモード関連 PML の発病頻度を比較・検討したところ、現段階において、本邦では諸外国と比較してフィンゴリモードに起因する PML の発病頻度が有意に高いことが示された。

人口動態統計小票データを用いた検討では、1979 年から 2014 年までの間に PML を原死因とする死亡者の総数は 184 例であった。男が 6 割を占め、死亡時の平均年齢と中央値はともに 58 歳であった（最小 22 歳、最大 87 歳）。50-60 歳代が全体の約半数を占めた。死亡者数および死亡率は年々状況傾向にあり、直近（2010-2014 年）の死亡率は 0.93（人口 1,000 万あたりに年間）であった。

JCV DNA 定量的リアルタイム PCR 検査による医療機関への診療支援を介した実験室サーベイランスでは、2007 年度から 2016 年度（11 月現在）までに合計 1,659 件の検査が実施され、172 名の PML 患者が確認された。また、2016 年 4 月より、検査受付時に PML サーベイランス委員会における PML 疑い症例登録について主治医から承諾を受け、都立駒込病院内の PML 情報センターにおける臨床情報の収集（41 例分）

を支援した。また、本年度から従来の手法よりも鋭敏な超高感度 PCR 検査を導入した。本研究期間である 2014 年 4 月から 2016 年 11 月までに実施された 555 件の検査実績および患者データを集計し、国内における PML の動向を解析した。同期間において当検査が実施された被検者 426 名中 69 名が CSF 中に JCV 陽性を呈した。陽性患者の基礎疾患については、HIV 感染症、血液腫瘍系疾患、自己免疫疾患、腎疾患、その他の疾患もしくは複数の基礎疾患が、それぞれ 19 名、13 名、12 名、9 名、13 名であった。70 歳以上の高齢者 3 名が JCV 陽性反応を呈したが、基礎疾患は認められなかった。また、フィンゴリモードを長期服用していた多発性硬化症患者 2 名が CSF 中に JCV 陽性を呈したため、本研究班に情報提供した。さらに、超高感度 PCR 検査系（検出下限値 10~50 コピー/mL）を確立し、その検査法を導入したことにより、CSF 中に微量の JCV をより高感度に検出することができるようになった。

国立感染症研究所感染病理部では、平成 3 年から平成 28 年 12 月末までに 54 例の PML の診断を確定した。PML 確定時の年齢は平均 56.3 歳で、基礎疾患では後天性免疫不全症候群と血液系悪性腫瘍がそれぞれ 28% の症例に認められ、続いて自己免疫疾患が 19% に見られた。なお、脳の組織学的検索にて PML と診断確定された症例の中には、脳組織採取前の脳脊髄液からの検索において、JCV ゲノムが検出限界以下であったものも含まれていた。

#### 2) PMLの診療ガイドライン改訂のための研究 :

全国の施設からコンサルテーションを受けた脳生検検体（8 例）において、HE 染色では、小型の脱髄斑が少数、散在性に含まれる症例もあったが、病変が不明瞭なものもあった。病変部には、リンパ球、組織球、反応性の astroglia などが出現していたが、典型的な JC ウイルス封入体を有する細胞を検出できない症例も多くあった。抗 JC ウイルス抗体を用いた免疫組織化学で、陽性が疑われる細胞が僅か 5-6 個の症例や、非特異的な反応のみが得られた症例などがあった。また血管周囲を中心に、CD3 陽性の T 細胞が、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>のバランスを保って出現する症例や、炎症細胞浸潤に極めて乏しい症例などがあった。CD20 陽性細胞の浸潤は何れの

症例でも乏しかったが、CD138 陽性細胞の浸潤は比較的頻繁に認められた。ウイルス量が少なく、免疫組織化学で検出感度以下であっても、感度の高い *in situ hybridization* でウイルス陽性細胞を得ることができた。感染初期の細胞として矛盾のないドット状の核内シグナルが得られた場合、JC ウイルス感染細胞と確定した。脳組織から DNA を抽出し、定量 PCR で JC ウイルス遺伝子を検索した。脳から定量されたウイルス量は、何れの症例でも微量であった。ウイルス量は、免疫組織化学や ISH の検出感度とよく相関していた。

平成 26-28 年度の PML の診断・治療に関する論文を中心に検索を行い PML 診療に関する最新の知見を収集した。薬剤関連 PML に関しては、ナタリズマブやフィンゴリモドなど複数の薬剤で発生していた。平成 28 年度は本邦においても両薬剤関連 PML の発生を認めた。治療においては塩酸メフロキンの評価は特に非 HIV-PML において検討が必要であった。

『PML 病診療ガイドライン 2017』を作成し、平成 29 年 3 月に完成版を冊子体で出版し、更にホームページ上に公表した (<http://prion.umin.jp/>)。

## D. 考察

### I. プリオン病：

#### 1) プリオン病のサーベイランスと臨床病態：

プリオン病サーベイランス調査票の回収率を上げるためには、地域別に対策を練る必要がある。人口数が多い地域で回収率が少ない訳ではない。JACOP の参加施設数と参加研究者数は増加しつつあるが、登録症例数が少ない。サーベイランス委員会の診断を経てからの登録では、すでに無言無動状態になってしまう可能性もあり、登録のスピードアップにつながる方策をたてる必要があるため、昨年度から患者（及びその家族）からの希望で直接登録し、主治医の協力を得て調査を実施するという方策も確立し、国立精神・神経医療研究センター倫理審査委員会による実施の承認を得た。しかし、患者登録の増加は不十分で、今年度はサーベイランスと自然歴調査の連携を計った。これによって 2 つの研究が同時に質・量ともに改善すると期待される。

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

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

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。

感覚障害で発症した sCJD および dCJD の検討では、dCJD で顔面や上肢の感覚障害が多い傾向があったが、dCJD で三叉神経節の異常プリオン蛋白蓄積検討した報告はない。dCJD では硬膜移植部位と神経症状の出現に関連があることが報告され、移植硬膜より異常プリオン蛋白が直接中枢神経系に伝播して dCJD を発症すると推定されている。今後、頭部 MRI 画像などを用いて移植部位と異常プリオン蛋白の中

中枢神経系内での伝播過程の関連を検討する必要がある。

dCJDにおける頭部MRI DWIの検討で検討できた症例では、移植を受けた側で優位にDWI高信号を呈しており、移植された硬膜からPrP<sup>Sc</sup>が移植直下の脳実質に感染し、中枢神経系内を伝播したと考えられた。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感染の可能性が考えられた。しかし、今回の検討では全例が非プラーク型の症例であり、PrP<sup>Sc</sup>の株が異なると考えられているプラーク型の症例での検討が必要である。

「脳外科手術歴を有するCJDの特徴」：今回検討した孤発性または分類不能のCJD1,153例中27例に、CJD発症1年以上前に脳外科手術歴を有した。脳外科手術歴を有するCJD症例は、脳外科手術歴のないCJD症例と比較して有意に脳波上のPSDの出現頻度が低かった。これは、脳外科手術歴を有する症例に非典型的な症例の頻度が多いことを示している可能性がある。脳外科手術歴を有する症例の中で、脳波上のPSDを認めない非典型例は5例存在し、そのうち3例で剖検されており、1例はMM2皮質型、1例はMM2視床型、1例はCJD-MMiK型であった。CJD-MMiK型の頭部MRIでは頭部MRI拡散強調画像で両側被殻、尾状核の高信号に加えて両側視床にも高信号を認めた。コドン129MMの孤発性CJDの病型では視床病変の頻度が少ないことが報告されており、MMiK型の診断に有用となる可能性がある。今回の検討症例の非典型例の中にもMMiK型の症例以外に1例で視床病変を認めており、その症例は歩行障害で始まるなど、CJD-MMiK型の臨床症候に類似しており、この症例が獲得性プリオン病であった可能性は否定できない。

サーベイランスデータからは1999年から現在まで114例のGSS患者が登録され、その居住地別分析では、九州在住がほぼ半数で、出生地が九州である者も含めると約7割が九州出身あるいは在住であった。GSS年間発症数は、全国で平均4.6人/年で、九州在住では2.4人/年であった。2003～2011年の9年間では全国で平均5.9人/年で、九州在住では3.3人/年と増加して

いた。本年はサーベイランスに登録されていない家系の確認を行ったが、それらを含めると九州地区の年間発症GSS患者数はもう少し多いと推測される。今後もサーベイランスデータの集積方法である特定疾患個人票、遺伝子診断依頼、脳脊髄液依頼および感染症法に基づく届け出に加え、個別調査に基づいたデータベースの作成が必要である。

## 2) プリオン病の診断基準についての研究：

「MM2皮質型孤発性CJDの臨床診断基準案の作成」では、今回の検討でも、これまでの報告と同様、WHOのsCJD診断基準(1998)では診断が困難で、死亡までsCJDと診断が出来ないか、sCJDと出来たとしても発症から1年以上経過する必要であった。現在、CJDサーベイランス委員会で使用しているMM2皮質型の診断基準は、感度は良いが、MM2皮質型sCJD以外のsCJDの33.3%、プリオン病否定例の13.7%がMM2皮質型sCJDと診断され、特異度がやや低かった。今回新たに提案した診断基準案では、感度100%、特異度98.1%と、感度・特異度ともに高値であった。

今回開発した手法によって、DWIにおけるプリオン病早期病変の自動検出が可能となった。DWIは他の撮像法に比し基本画質が不良なため、従来の手法では異常信号域の自動解析は困難である。今回、独自の信号正規化法、非線形変換法、脳領域マスク法を組み合わせることで、安定かつ正確な横断・縦断自動解析を実現することができた。一般に、薄いスライスほど病変の検出能や定量性は向上するが、今回の検討では通常の5mm厚画像であっても十分な病変検出能を達成することができ、本手法は日常診療でも広く使用することが可能と思われた。

ヒトの孤発性CJD患者の各末梢臓器におおのSD<sub>50</sub>は動物試験によるLD<sub>50</sub>に相関し、かつ検出能は100倍ほど高いと考えられ、孤発性CJD患者の臓器には微量ではあるが、感染性プリオンが存在する可能性が示唆された。プリオンヒト化マウスの潜伏期間と脳組織の異常プリオン蛋白とSD50と3つには明らかな相関があり、SD50を測定することには感染価の指標になりえる。

現在、CJDの脳脊髄液における検査系は、

14-3-3 タンパク質、t-tau 及び RT-QUIC 法により、国際的な標準化が行なわれようとしているが、いずれの手法も陰性を示す CJD 試料が存在する。本研究グループが行なった H-FABP の検出系を利用すれば、CJD 検出の感度が 90%以上であり、また RT-QUIC 法の特異度は 90%以上であることから、H-FABP の検出と RT-QUIC 法の組み合わせが CJD の検出に最も適していると考えられた。しかし、この組み合わせにおいても検出できない CJD の脳脊髄液試料は存在しており、さらに高感度かつ高特異度をもつバイオマーカーの発見は、CJD の診断に重要である。

3 年間の研究期間において、美原記念病院院内剖検例と他院からの剖検依頼に対しての、神経病理診断を含む剖検システムの体制はほぼ確立したと考えられる。プリオン病の剖検が困難な状況が継続する現在、剖検可能な施設が協力して本邦の剖検体制を確立することが必要である。

### 3) プリオン病の重症度及び治療法最適化についての研究：

本邦 CJD 症例におけるミオクロオススの出現時期、PSD の出現時期は欧米例のそれと比べて差がないことを我々は以前に指摘した。今回の検討では、ミオクロオススの出現時期、PSD の出現時期、無動性無言状態に至った時期が遅い症例ほど、全経過が長い傾向があることが統計学的に示された。経管栄養を施行した群の方が、施行しなかった群よりも有意に長期生存していたが、経管栄養施行群の中で、経鼻経管栄養群と胃瘻造設群では全経過に有意差はなかった。本邦における CJD 患者に対する経管栄養施行率に関する疫学データは過去にないが、本検討では 68.6%であった。今回の検討では、プリオン病患者において、胃瘻は経鼻経管栄養と比較して、重篤な合併症により経管栄養を中止するエピソードが有意に少なかったが、比較的軽症の合併症による抗生剤の点滴投与および抗生剤の経管投与については有意差を指摘できなかった。

発症早期の死亡例の病理所見から PrP 沈着が海綿状変化の出現に先行していること、海綿状変化の出現はグリオシスの出現に先行していることが示唆された。海綿状変化を認めるもののグリオシスを認めなかった部位(島葉な

ど)でも DWI 高信号はみられ、DWI 高信号はグリオシスや神経線維網の粗鬆化ではなく、海綿状変化を反映していることが推定された。大脳新皮質では軽度の肥性アストロサイトの増生を認めるものの神経線維網の粗鬆化や神経細胞脱落はなく、ミオクロオスの出現は肥性アストロサイトの増生を反映していることが推定された。CJD 発症前から DWI 高信号を呈した症例の報告が散見され、CJD における前駆期 (prodromal stage) の存在が指摘されている。前駆期は PrP 沈着と海綿状変化があり、DWI 高信号を呈するが臨床症候が未出現の状態をとらえていると推定される。それ以前には PrP 沈着があるものの海綿状変化が出現しておらず、DWI 高信号も示さない前臨床段階 (preclinical stage) の存在も推定される。

### 4) プリオン病診療ガイドライン改訂のための研究：

MM1+2C の感染特性は動物への感染実験でもヒトの医原性感染でも MM1 の感染特性と同じであることが明らかになった。そして、その原因は MM2C の感染力が非常に弱いためであることも示された。MM1+2C と MM1 は臨床病理像が異なることから現在は別のグループに分類されているが、感染特性には差がみられず、感染予防という観点からは両者を区別して考える必要はないことが明らかになった。

ドキシサイクリンやペントサンポリサルフェートは、CJD 患者の生命予後を改善する可能性があるが、科学的なエビデンスとしては十分とは言えず、さらにエビデンスを蓄積する必要がある。

『プリオン病診療ガイドライン 2017』はわが国におけるプリオン病の医療水準向上に寄与する。

## II. SSPE :

### 1) SSPE のサーベイランスと臨床病態：

SSPE の患者数などの実態調査としては、1990 年から 2007 年までに 3 回の全国規模での調査が行われている。方法が異なっており単純な比較はできないが、今回の調査で初めて把握された患者数は 100 名以下の 81 名となっていた。また同時期の、DPC でデータでは入院を要し 2

年 8 か月の間に退院をした患者数が 74 名あったことから、漸減傾向にあると考えた。二瓶は 1990 年での報告で、1981 年以前に発症した患者では男女の性比が 2.1 対 1 であったのに対して、1982 年以降では 1.4 対 1 と、男児優位の傾向が減少していることを報告している。今回の調査では男女比は認められておらず、以前は何らかの原因で男児に多いとされた本症であるが、現在ではその傾向は認めらなくなっている。2007 年に本研究班による全国調査サーベイランス 2007 では、患者さんの調査時年齢は 4～39 歳で、平均年齢は 21 歳 8 か月となっている。2007 年の時点で、すでに成人が多く経過の慢性化が指摘されていたが、今回は、さらに平均年齢が 25.0 歳と上昇してきており、罹病期間の長期化がうかがえた。現在診療を行っている医療機関の分布から見た患者の分布については、近畿、中四国に少ない傾向が見られた。人口から有病率の比較をすると、沖縄県で突出して高い有病率が見られている。回答からは 2007 年時調査以降の発症例は 5 年間で 13 例となっていた。1995 年以前は年間 5～10 例の発症があり、それ以降は 1～5 例と減少傾向にあることが指摘されているが、引き続き同程度の発症が続いている状況にある。麻疹撲滅の取り組みによって麻疹発症数は激減してきており、二次調査で麻疹の感染から SSPE 発症までの潜伏期間は平均 8 年 6 か月（3 年から 20 年）であり非常に幅があることから、今後、さらに発生数の減少傾向があると予測されるが、2012 年調査時点ではまだその傾向が明らかではないと判断された。

特定疾患治療事業データからは、2013-2014 年の SSPE 新規発症者は確認されなかった。診療や家族支援等の基礎データとして、個人票のデータは有用であり、入力率の更なる向上と分析の継続が重要である。これらの情報について詳細は不明だが、日常生活が正常とするものが少数ながら複数あったことは注目される。ウイルスの性質の違いやリハビリ等を含む治療の影響などについての注意深い分析が重要である可能性がある。国内では 2015 年 3 月に WHO 西太平洋事務局より、麻疹排除達成の認定を受け、今後は、その排除状態の維持が必要となってくる。最終的には、麻疹の排除に伴い、SSPE

の患者の発生が確認されなくなることも重要な点であり、WHO は麻疹排除状態においても、SSPE は麻疹最終症例から 20-30 年は発生する可能性があるとして、麻疹排除後の SSPE の疫学状況を把握することが必要としている。

今回、沖縄における麻疹患者数の推計を行うに当たり、医療機関の外来患者数を利用し、比推定としてその精度を高めた。その上で得られた情報からは麻疹罹患患者からの SSPE 患者発症割合はこれまでの国内報告（10 万人当たり約 1 人）より多い結果となった。しかも、流行年ごとに検討した場合、1990 年の麻疹流行下では麻疹 1,833 人に 1 人が SSPE を発症していたとの結果となり（10 万人当たり 54.5 人）、この数値は国内のこれまでの常識とされる情報と大きく異なる。最近の海外の報告、例えばドイツからの報告では、10 万人当たり 30.3-58.8 人でこの数値は 1,700-3,300 人の麻疹に 1 人の SSPE が発症する可能性を示したものであり、2016 年には米国 IDWEEK2016 においても同様な報告が続いた。沖縄における 1990 年の次の流行（1993 年）では麻疹 12,000 人に SSPE は 1 人の発症となっており、一連の情報が正しいのであれば、流行ごとに SSPE 発生頻度が異なる要因が興味深い。ただし、これらの情報には、大きな制約が複数存在する。今後の情報の精査（再調査を含む）が重要である。

日本における麻疹の発生は減少しており、SSPE に対するリハビリ治療の開始例も年間 1 例以下が続いている。しかし、SSPE が難治であることに変わりはなく、治療の確立が望まれる。SSPE に対するリハビリ治療の評価としては、その常に進行して行く病態を考えると、改善例と不変例を合わせた 7 例に明らかな効果があると考えられ、またスコアが比較的低いまま維持できている 4 例についても何らかの効果が伺えた。治療開始時の NDI 臨床症状スコアが 40 以上の症例では、治療によるスコアの著明な低下は認めていないが、各主治医の印象の中には、NDI スコアが高く病期が進行しても、治療を継続することで自発呼吸を維持できているなど、緊張が改善する等の意見があった。一方、治療に伴う有害事象としては、脳室リザーバーからの頻回の注射が影響していると考えられる細菌性髄膜炎や、血圧低下、呼吸抑制に十分

注意する必要があると考えられた。

## 2) SSPE の診断基準についての研究：

2007 年に実施された SSPE サーベイランス (1966 年-2006 年に SSPE と診断) において、麻疹抗体価は主に HI 法および CF 法で測定されている。一方で EIA 法は IgM、IgG が測定できるという特徴があり、近年麻疹診断においては世界的に EIA 法を用いて測定される傾向にある<sup>4)</sup>。今回の我々の測定法による血清/髄液間の検討では、EIA 法が最も強い相関を認めた。さらに、ほぼ全ての SSPE 患者由来の検体において、髄液血清抗体比 0.05 以上を満たしており、HSV 脳炎の病因診断に用いている髄液/血清抗体比  $\geq 0.05$  という基準は SSPE においても有用であると思われた。また、髄液/血清抗体比は、髄液抗体価と比較して、病勢とより一致した挙動を示しており、病勢把握・治療効果の指標として有用である可能性が示唆された。

## 3) SSPE の重症度についての研究：

SSPE 患者における脳脊髄液中 MAP2 濃度の上昇は、樹状突起の変性・脱落を間接的に示唆するものと考えられる。また治療開始後の脳脊髄液中 MAP2 濃度の低下は、治療効果により病勢が落ち着いていることを意味すると考えた。さらに脳脊髄液中 MAP2 濃度の上昇はその後の神経学的な進行と関連している傾向がみられ、脳脊髄液中 MAP2 濃度の推移をみることは SSPE の病勢把握、治療効果判定の指標として有用である可能性が示唆された。病期の進行に伴って脳脊髄液中キノリン酸の増加が認められ、SSPE の病態に関与している可能性が示唆された。代謝産物であるキノリン酸の増加はキヌレニン経路の活性化を示唆する。キヌレニン経路の活性化は、妊娠時の免疫寛容やがん細胞の免疫抑制能獲得に関与するとされ、SSPE における変異型麻疹ウイルスの持続感染に関与している可能性もあるため興味深い。さらにキノリン酸は NMDA 型グルタミン酸受容体アゴニストとして興奮性神経毒性をもつため、SSPE における神経症状との関係が示唆された。過去の SSPE 患者における髄液プロテオーム解析の報告は 1 つのみで、4 から 5 のスポットが認められたが、同定には至っていない。Dermcidin はエクリン汗腺から分泌される anti-microbial peptide として報告された。C 末端が抗菌および

抗真菌作用を有し、皮膚の感染防御機構を担っている。N 末端は diffusible survival evasion peptide として酸化ストレス下での神経細胞生存に関わる。本研究では SSPE 患者の髄液では疾患対照に比して Dermcidin の有意な上昇が考えられたが、今回検体数が SSPE および疾患対照とも各 1 例であったため、今後 SSPE の病態における Dermcidin の関与について検体数を増やし、検討を行う。

## 4) SSPE の診療ガイドライン改訂のための研究：

TICAM1 (TIR domain-containing adapter molecule 1) は、別名 TRIF と呼ばれ、ウイルスゲノムを認識する TLR3 の下流に存在している。IFN- $\beta$  遺伝子のプロモーターを活性化する。単純ヘルペスウイルス脳炎の 4 番目の原因遺伝子としても報告されている。ADAR1 (adenosine deaminase, RNA-specific 1) は、麻疹ウイルスの複製を促進し、感染細胞のアポトーシスを抑制することが報告されている。また、SSPE でみられる A-to-I hypermutation にも関与している。

CD209 は、ウイルス糖タンパクのマンノースを認識する機能がある。麻疹ウイルスの樹状細胞への感染に関与しているとされている。今回および過去の我々の結果と麻疹ワクチン応答の個人差を報告した論文を比較検討した。麻疹ワクチン応答の個人差には関連していたが、SSPE 発症との関連が認められなかった遺伝子として、*CD46*、*IL12RB*、*IL10*、*RIGI*、*TICAM1*、*ADAR1*、*CD209* があつた。一方、麻疹ウイルス応答の個人差と SSPE 発症の両方に関連している遺伝子としては、*TLR3* が挙げられた。麻疹ワクチン応答の個人差に関連していた遺伝子としては、*CD46*、*IL12RB*、*IL10*、*RIGI*、*TICAM1*、*ADAR1*、*CD209*、*TLR3* があるが、このうち *RIGI*、*TICAM1*、*ADAR1*、*CD209*、*TLR3* は、自然免疫に関与する遺伝子であり、ウイルスゲノムや糖タンパクを認識し、IFN 応答を誘導する機能がある。麻疹ワクチン応答の個人差の検討は、末梢血単核球を用いた検討であり、中枢神経系での免疫応答とは違いがある可能性がある。TLR3 は中枢神経系でも発現しており TLR3 経路が重要な役割を果たしていることも考えられる。

SSPE 患者の疾患感受性の解析に関して、中枢神経では、末梢血球と異なる intrinsic な自然

免疫応答が起こっている可能性があり、患者由来 iPSC を神経細胞に分化させた検討が必要と思われる。今後は、最終段階として、今回 iPSC から樹立した神経幹細胞を神経系細胞に分化させる予定である。さらに、この iPSC 由来の神経系細胞に麻疹ウイルスを感染させ、麻疹ウイルスへの感受性を健常対照由来のものと比較する予定である。

『SSPE 診療ガイドライン 2017』はわが国における SSPE の医療水準向上に寄与する。

### III. PML :

#### 1) PML のサーベイランスと臨床病態 :

新規サーベイランス PML 症例登録の多く(78%)は国立感染症研究所髄液 PCR 検査経由の情報であり、有効かつ迅速な情報収集が可能であった。また、基礎疾患が多発性硬化症である PML に関する症例情報も登録され、製薬企業経由の匿名発症情報との照合に難渋した。

PML は致死的な疾患であり、発病から死亡までの期間が短いため、罹患率と死亡率はほぼ等しいと仮定できる。本研究より、わが国における PML の死亡率(=罹患率)は人口 1,000 万人あたり年間 1 人であることが明らかとなり、過去の知見とほぼ等しいことが示された。PML は免疫不全者に発病する特性があることから、たとえば AIDS 患者が PML を発病するケースは少ない。この場合、人口動態統計における原死因は PML ではなく AIDS として集計されることになる。このことから、人口動態統計データを用いた分析では AIDS に合併して発病した PML の患者数が除外されていることが推察できる。したがって、PML の発病者は本研究で示した総数よりも多くなることが推察できる。患者数および死亡率が年々上昇している背景には、近年の診断技術の進歩が影響していると考えられる。MRI による診断技術のほか、髄液中の JC ウィルス量の測定技術の向上は近年きわめてめざましい。これまでは診断が困難であった PML 患者が近年では適切に診断されるようになってきたことが患者数の増加に大きく影響していると推察できる。

一方で、本邦におけるフィンゴリモド関連 PML の発病が諸外国と比較して有意に頻度が高いことが示された。フィンゴリモドに起因し

て PML を発病する確率(発病率)はきわめて低く、かつそれが偶然に発生し、互いに独立した事象であるため、その発病率はポアソン分布に従うと仮定できる。そのため本研究ではポアソン分布に準じた本邦でのフィンゴリモドに起因する PML の発病率を算出した。現段階において確認されている 3 例は諸外国と比較して頻度が有意に高いことが示された。本邦が諸外国と比較してフィンゴリモド治療に起因する PML の発病頻度が高い理由を特定するためには、今後も本邦で発病する PML 患者の動向を注視していく必要がある。そのためにも、本邦で PML の発病を的確に察知できるサーベイランスシステムの構築が必要である。サーベイランスにより蓄積された PML の患者情報を詳細に分析し、新たなガイドラインの策定に寄与できるような知見の発信が期待される。

本研究期間の実験室サーベイランスにおける大きな変更点としては、超高感度 PCR 検査系の確立とその導入が挙げられる。当研究室において 2015 年度まで用いられてきた CSF 中 JCV の PCR 検査は、日本国内で一般的に実施可能なコマーシャルベースの検査と同様に検出下限値が約 200 コピー/mL であった。超高感度 PCR 検査系は、高度濃縮精製が可能な核酸抽出カラムおよび独自のプロトコールを用いる検査であり、最小量の検体を用いる簡便なルーチン検査の場合には検出下限値 50 コピー/mL、さらに感度を高めた検査では 10 コピー/mL の JCV-DNA を検出することができる。超高感度 PCR 検査系を用いることで CSF 中の極微量の JCV を検出することが可能となった。そのため、従来の検査法では PCR において微量のシグナルが検出されたにも関わらず、陽性判定に至らないケースが散見されたが、超高感度 PCR 検査系導入により、より高感度に PML 診断に寄与することが可能となった。近年、ナタリズマブ投与中に PML を発症した 20 名の患者の CSF を対象として米国 NIH における超高感度 PCR 検査の結果を解析したところ、①患者 14 名において JCV のコピー数が 100 コピー/mL 未満であり、うち 8 名では 50 コピー/mL 未満であったこと、②これらの検体は、一般的な感度を有するローカルラボラトリーの PCR 検査において JCV が検出できず陰性と判定されていたことが、

海外の研究グループによって報告されている。さらに、American Academy of Neurology の Neuroinfectious Disease Section による PML の診断基準においても超高感度 PCR 検査の有用性が記載されている。2016 年に日本国内で初めて確認されたフィンゴリモド投与中の多発性硬化症患者 2 名の検査においては、この超高感度 PCR 検査系が用いられ、米国 NIH での超高感度 PCR 検査と同程度の感度で CSF 中の JCV-DNA を検出することが可能であった。また、PML と診断される前に抗レトロウイルス療法が施行された患者の場合には、CSF 中の JCV 量が減少し、PCR 検査において陰性を呈することが珍しくない。しかし、本検査系を用いた場合には同療法を受けた HIV 陽性者においても CSF 中 JCV が検出された。超高感度 PCR 検査系は、様々な基礎疾患を有する PML 疑い患者を対象とした検査においても有用であることが確認された。また、PML の診断後に定期的に行われるフォローアップ検査においても、本検査を用いることで微細なウイルス量の変動を把握することが可能となった。特筆すべき点として、本研究期間における JCV-DNA 陽性者のうち、15 名の患者でコマーシャルベースの PCR 検査が実施されていたが、約 47% の患者においては陰性であり、当研究室の超高感度 PCR 検査において陽性を呈したことが挙げられる。国内において一般的に実施されるコマーシャルベースの CSF 中 JCV のリアルタイム PCR 検査は、検出下限値が 200 コピー/mL 前後であることが知られており、これらの検査において陰性であったとしても PML の可能性を否定せず、超高感度検査を実施することの重要性が示された。本研究期間において確認された 69 名の CSF 中 JCV-DNA 陽性者のデータベースを解析した。これまでの研究期間におけるサーベイランスの結果と同様に、日本国内では様々な基礎疾患を背景として PML が発生していることが示唆された。高齢者においては、免疫能の低下に関わる基礎疾患を有していないにも関わらず CSF 中 JCV が陽性を呈する場合があります。頭部 MRI 画像や神経学的所見においても PML と考えて矛盾のないデータが認められていた。これらのケースでは、CSF 中に微量の JCV-DNA しか検出されないことが多く、今後、超高感度 PCR

検査を継続することで新たな知見が得られる可能性が考えられた。

国立感染症研究所感染病理部で病理学的に診断確定された 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た。また組織学的に診断確定された PML 症例の中には、脳組織採取前の脳脊髄液検索において JCV ゲノムが検出感度以下であった症例も認められたが、脳脊髄液の採取時期や病変部位との関係、脳脊髄液検査で陰性とされたため脳生検に至った症例が多く含まれること等の要素が関与する可能性が考えられた。

## 2) PML の診療ガイドライン改訂のための研究:

病理組織学に、典型的な JC ウイルス封入体を有するグリア細胞が認められない場合でも、PML の初期病変である場合がある。ウイルス量が少なく、免疫組織化学で検出感度以下であっても、感度よい ISH で JC ウイルス陽性細胞が検出され、感染初期の細胞として矛盾ないドット状の核内シグナルと周囲の組織反応を確認できれば、PML と確定診断することが可能である。また、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> のバランスがとれた T 細胞浸潤を伴う場合には、宿主の免疫応答が幾分保たれている可能性があり、今後、予後評価の一助にならないか検討している。症例数を重ねた検討が必要だと考えられた。

ナタリズマブ関連 PML はその特徴・治療指針、発症予見のデータなど対応がすすみ、抗 JCV 抗体指数による新しいリスク層別化解析の使用、リスク管理や早期発見につながる所見の蓄積がなされてきている。特に平成 28 年度は本邦においても NAT-PML が発生した。また、薬剤関連 PML としてフィンゴリモド関連 PML も本邦で複数例の発生をみた。今後も PML の最新情報を収集していくことは重要と考えられる。新規治療薬に関して、メフロキンの評価は非 HIV-PML への効果など検討課題がある。非 HIV-PML は本邦に多く、また、原疾患次第では予後不良のことも多い。PML サーベイランス委員会で症例が集積されてきており、非 HIV-PML に関するメフロキンの効果に関するデータの集積が望まれる。

『PML 診療ガイドライン 2017』はわが国における PML の医療水準向上に寄与する。

## E. 結論

I. **プリオン病**：プリオン病のサーベイランスと臨床病態についての研究、プリオン病の診断基準についての研究、プリオン病の重症度及び治療法最適化についての研究、プリオン病診療ガイドライン改訂のための研究に成果を得た。『プリオン病診療ガイドライン 2017』を作成した。

II. **SSPE**：SSPE のサーベイランスと臨床病態についての研究、SSPE の診断基準についての研究、SSPE の重症度についての研究、SSPE の診療ガイドライン改訂のための研究に成果を得た。『SSPE 診療ガイドライン 2017』を作成した。

III. **PML**：PML のサーベイランスと臨床病態についての研究、PML の診療ガイドライン改訂のための研究に成果を得た。『PML 診療ガイドライン 2017』を作成した。

## F. 研究発表

(各年度の主要原著論文を下に示す。)

平成 26 年度

1) Eisele YS, Fritschi SK, Hamaguchi T, Obermüller U, Füger P, Skodras A, Schäfer C, Odenthal J, Heikenwalder M, Staufenbiel M, Jucker M. Multiple factors contribute to the peripheral induction of cerebral  $\beta$ -amyloidosis. *J Neurosci* 34:10264-10273, 2014.

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

3) Homma T, Ishibashi D, Nakagaki T, Fuse T, Sano K, Satoh K, Sano K, Atarashi R, Nishida N. Persistent prion infection disturbs the function of Oct-1, resulting in the down-regulation of murine interferon regulatory factor-3. *Sci Rep* 4:6006, 2014.

4) Homma T, Ishibashi D, Nakagaki T, Satoh K, Sano K, Atarashi R, Nishida N. Increased expression of p62/SQSTM1 in prion diseases and its association with pathogenic prion protein. *Sci Rep* 4:4504, 2014.

5) Nishizawa K, Oguma A, Kawata M, Sakasegawa Y, Teruya K, Doh-ura K. Efficacy and

mechanism of a glycoside compound inhibiting abnormal prion protein formation in prion-infected cells: implications of interferon and phosphodiesterase 4D interacting protein. *J Virol* 88:4083-4099, 2014.

6) Sano K, Atarashi R, Ishibashi D, Nakagaki T, Satoh K, Nishida N. Conformational properties of prion strains can be transmitted to recombinant prion protein fibrils in real-time quaking-induced conversion. *J Virol* 88:11791-11801, 2014.

7) Ishikawa K, Saiki S, Furuya N, Yamada D, Imamichi Y, Li Y, Kawajiri S, Sasaki H, Koike M, Tsuboi Y, Hattori N. P150glued-associated disorders are caused by activation of intrinsic apoptotic pathway. *PLoS One* 9:e94645, 2014.

8) Shishido-Hara Y, Yazawa T, Nagane M, Higuchi K, Abe-Suzuki S, Kurata M, Kitagawa M, Kamma H, Uchihara T. JC virus inclusions in progressive multifocal leukoencephalopathy: scaffolding promyelocytic leukemia nuclear bodies grow with cell cycle transition through an S-to-G2-Like state in enlarging oligodendrocyte nuclei. *J Neuropathol Exp Neurol* 73:442-453, 2014.

9) Shirai S, Yabe I, Kano T, Shimizu Y, Sasamori T, Sato K, Hirotani M, Nonaka T, Takahashi I, Matsushima M, Minami N, Nakamichi K, Saijo M, Hatanaka KC, Shiga T, Tanaka S, Sasaki H. Usefulness of  $^{11}\text{C}$ -methionine-positron emission tomography for the diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurol* 261:2314-2318, 2014.

10) Kasai T, Tokuda T, Ishii R, Ishigami N, Tsuboi Y, Nakagawa M, Mizuno T, El-Agnaf OM. Increased  $\alpha$ -synuclein levels in the cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol* 261:1203-1209, 2014.

11) Mabbott NA, Kobayashi A, Sehgal A, Bradford BM, Pattison M, Donaldson DS. Aging and the mucosal immune system in the intestine. *Biogerontology* 16:133-145, 2015.

12) Qina T, Sanjo N, Hizume M, Higuma M, Tomita M, Atarashi R, Satoh K, Nozaki I, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kobayashi A,

- Kitamoto T, Murayama S, Murai H, Yamada M, Mizusawa H. Clinical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation in the prion protein gene. *BMJ Open* 4:e004968, 2014.
- 13) Nakamura Y, Ae R, Takumi I, Sanjo N, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Descriptive epidemiology of prion disease in Japan: 1999-2012. *J Epidemiol* 25:8-14, 2015.
- 14) Akasaka K, Maeno A, Murayama T, Tachibana H, Fujita Y, Yamanaka H, Nishida N, Atarashi R. Pressure-assisted dissociation and degradation of "proteinase K-resistant" fibrils prepared by seeding with scrapie-infected hamster prion protein. *Prion* 8:314-318, 2014.
- 15) Komatsu J, Sakai K, Hamaguchi T, Sugiyama Y, Iwasa K, Yamada M. Creutzfeldt-Jakob disease associated with a V203I homozygous mutation in the prion protein gene. *Prion* 8:336-338, 2014.
- 16) Nakamichi K, Tajima S, Lim CK, Saijo M. High-resolution melting analysis for mutation scanning in the non-coding control region of JC polyomavirus from patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Arch Virol* 159:1687-1696, 2014.
- 17) Ohara H, Kataoka H, Nakamichi K, Saijo M, Ueno S. Favorable outcome after withdrawal of immunosuppressant therapy in progressive multifocal leukoencephalopathy after renal transplantation: case report and literature review. *J Neurol Sci* 341:144-146, 2014.
- 18) Iwasaki Y, Tatsumi S, Mimuro M, Kitamoto T, Hashizume Y, Yoshida M. Relation between clinical findings and progression of cerebral cortical pathology in MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: Proposed staging of cerebral cortical pathology. *J Neurol Sci* 341:97-104, 2014.
- 19) Araki K, Nakano Y, Kobayashi A, Matsudaira T, Sugiura A, Takao M, Kitamoto T, Murayama S, Obi T. Extensive cortical spongiform changes with cerebellar small amyloid plaques: the clinicopathological case of MV2K+C subtype in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology* 34:541-546, 2014.
- 20) Iwasaki Y, Tatsumi S, Mimuro M, Mori K, Ito M, Kitamoto T, Yoshida M. Panencephalopathic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with circumscribed spongy foci. *Clin Neuropathol* 33:160-164, 2014.
- 21) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Nokura K, Tatsumi S, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with P102L prion protein gene mutation presenting with rapidly progressive clinical course. *Clin Neuropathol* 33:344-353, 2014.
- 平成 27 年度
- 1) 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, Poggi 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* 8:322ra9, 2016.
- 2) Kobayashi A, Teruya K, Matsuura Y, Shirai T, Nakamura Y, Yamada M, Mizusawa H, Mohri S, Kitamoto T. The influence of *PRNP* polymorphisms on human prion disease susceptibility: an update. *Acta Neuropathol* 130:159-170, 2015.
- 3) 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.

- 4) Kobayashi A, Parch P, Yamada M, Brown P, Saveroni D, Matsuura Y, Takeuchi A, Mohri S, Kitamoto T. Transmission properties of atypical Creutzfeldt-Jakob disease: a clue to disease etiology? *J Virol* 89:3939-3946, 2015.
- 5) Takatsuki H, Satoh K, Sano K, Fuse T, Nakagaki T, Mori T, Ishibashi D, Mihara B, Takao M, Iwasaki Y, Yoshida M, Atarashi R, Nishida N. Rapid and quantitative assay of amyloid-seeding activity in human brains affected with prion diseases. *PLoS One* 10:e0126930, 2015.
- 6) Kimura T, Nishizawa K, Oguma A, Nishimura Y, Sakasegawa Y, Teruya K, Nishijima I, Doh-ura K. Secretin receptor involvement in prion-infected cells and animals. *FEBS Lett* 589:2011-2018, 2015.
- 7) Hamanaka T, Nishizawa K, Sakasegawa Y, Teruya K, Doh-ura K. Structure-activity analysis and antiprion mechanism of isoprenoid compounds. *Virology* 486:63-70, 2015.
- 8) Nakamura Y, Ae R, Takumi I, Sanjo N, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Descriptive epidemiology of prion disease in Japan: 1999-2012. *J Epidemiol* 25:8-14, 2015.
- 9) Teruya K, Wakao M, Sato M, Hamanaka T, Nishizawa K, Funayama Y, Sakasegawa Y, Suda Y, Doh-ura K. Heparinase I-specific disaccharide unit of heparin is a key structure but insufficient for exerting anti-prion activity in prion-infected cells. *Biochem Biophys Res Commun* 460:989-995, 2015.
- 10) Iwasaki Y, Akagi A, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. Factors influencing the survival period in Japanese patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 357:63-68, 2015.
- 11) Hayashi Y, Iwasaki Y, Yoshikura N, Asano T, Hatano T, Tatsumi S, Satoh K, Kimura A, Kitamoto T, Yoshida M, Inuzuka T. Decreased regional cerebral blood flow in the bilateral thalami and medulla oblongata determined by an easy Z-score (eZIS) analysis of <sup>99m</sup>Tc-ECD-SPECT images in a case of MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 358:447-452, 2015.
- 12) Yoshida T, Kawamoto M, Togo M, Kohara N, Ito T, Nakamichi K, Saijo M, Mizuno T. Progressive multifocal leukoencephalopathy developing after liver transplantation showing marked neurological symptom improvement and arrest of further deterioration of imaging findings: A case report. *J Neurol Sci* 359:1-3, 2015.
- 13) Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Mohri S, Kitamoto T. Neuropathological and biochemical criteria to identify acquired Creutzfeldt-Jakob disease among presumed sporadic cases. *Neuropathology* 36:305-310, 2016.
- 14) Shishido-Hara Y. Progressive multifocal leukoencephalopathy: Dot-shaped inclusions and virus-host interactions. *Neuropathology* 35:487-496, 2015.
- 15) Sanjo N, Kina S, Shishido-Hara Y, Nose Y, Ishibashi S, Fukuda T, Maehara K, Eishi Y, Mizusawa H, Yokota T. A case of progressive multifocal leukoencephalopathy with balanced CD4/CD8 T-cell infiltration and good response to mefloquine treatment. *Intern Med* 55:1631-1635, 2016.
- 16) Sano Y, Nakano Y, Omoto M, Takao M, Ikeda E, Oga A, Nakamichi K, Saijo M, Maoka T, Sano H, Kawai M, Kanda T. Rituximab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy derived from non-Hodgkin lymphoma: neuropathological findings and results of mefloquine treatment. *Intern Med* 54:965-970, 2015.
- 17) Hamanaka T, Nishizawa K, Sakasegawa Y, Kurahashi H, Oguma A, Teruya K, Doh-ura K. Anti-prion activity found in beetle grub hemolymph of *Trypoxylus dichotomus septentrionalis*. *Biochem Biophys Res Commun* 3:32-37, 2015.

#### 平成 28 年度

- 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 $\beta$  deposition and meningeal amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol*

132:313-315, 2016.

2) 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* 11:2233-2242, 2016.

3) 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. *Ann Neurol* 80:160-165, 2016.

4) Teruya K, Oguma A, Nishizawa K, Kawata M, Sakasegawa Y, Kamitakahara H, Doh-ura K. A single subcutaneous injection of cellulose ethers administered long before infection confers sustained protection against prion diseases in rodents. *PLoS Pathogens* 12:e1006045, 2016.

5) 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. *Mol Neurobiol* 53:1896-1904, 2016.

6) 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* 53:2189-2199, 2016.

7) 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* 26:95-101, 2016.

8) 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* 26:24993, 2016.

9) Teruya K, Doh-ura K. Insights from therapeutic studies for PrP prion disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*, in press.

10) Hamanaka T, Nishizawa K, Sakasegawa Y, Oguma A, Teruya K, Kurahashi H, Hara H, Sakaguchi S, Doh-ura K. Melanin or melanin-like substance interacts with the N-terminal portion of prion protein and inhibits abnormal prion protein formation in prion-infected cells. *J Virol*, in press.

11) Takahashi K, Sekizuka T, Fukumoto H, Nakamichi K, Suzuki T, Sato Y, Hasegawa H, Kuroda M, Katano H. Deep-sequence identification and role in virus replication of a JC virus quasispecies in patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Virol* 91:e01335-1416, 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) Kawasaki M, Fuchigami T, Kobashi N, Nakagaki T, Sano K, Atarashi R, Yoshida S, Haratake M, Nishida N, Nakayama M. Development of radioiodinated acridine derivatives for in vivo imaging of prion deposits in the brain. *Bioorg Med Chem* 25:1085-1093, 2017.

14) Mizusawa H, Kuwata K, Simpson D, Sodeno N, Deslys JP, Doh-ura K, Solvyns S, Takahara K. PRION 2016 Tokyo Declaration. *Prion* 10:267-268, 2016.

15) 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.

16) 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.

17) Takao M, Kimura H, Mihara B. How can we increase the number of autopsies for prion diseases? A model system in Japan. *J Neurol Sci* 373:58-59, 2017.

18) Yokokawa K, Hisahara S, Matsuura Y, Ikeda K, Tsuda E, Saitoh M, Nakamichi K, Saijo M, Kamihara Y, Sato T, Kawamata J, Shimohama S. Progressive multifocal leukoencephalopathy after autologous peripheral blood stem cell transplantation in a patient with multiple myeloma treated with combination therapy. *J Neurol Sci* 368:304-306, 2016.

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