

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括研究報告

プリオン病のサーベイランス及び感染予防に関する調査研究

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：H22-難治-指定-002

研究代表者：所属機関 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

氏名 水澤 英洋

研究分担者：所属機関 金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学

氏名 山田 正仁

所属機関 東京大学大学院医学系研究科脳神経外科学

氏名 齊藤 延人

所属機関 東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野

氏名 北本 哲之

所属機関 自治医科大学地域医療センター公衆衛生学部門

氏名 中村 好一

所属機関 国立保健医療科学院健康危機管理部

氏名 金谷 泰宏

所属機関 東京都健康長寿医療センター老年病理学研究チーム・神経病理学

氏名 村山 繁雄

所属機関 長崎大学医歯薬学総合研究科感染分子

氏名 佐藤 克也

所属機関 徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部放射線科学分野

氏名 原田 雅史

所属機関 日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科

氏名 太組 一朗

所属機関 医療法人北祐会北祐会神経内科病院神経内科学

氏名 森若 文雄

所属機関 東北大学大学院医学系研究科神経内科学

氏名 青木 正志

所属機関 新潟大学脳研究所神経内科学分野

氏名 西澤 正豊

所属機関 横浜市立大学大学院医学研究科 神経内科学・脳卒中医学

氏名 田中 章景

所属機関 岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野

氏名 犬塚 貴

所属機関 大阪大学大学院医学系研究科神経医学教室

氏名 武田 雅俊

所属機関 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学

氏名 阿部 康二

所属機関 九州大学大学院医学研究院神経内科

氏名 村井 弘之

所属機関 木場公園クリニック

氏名 田村 智英子

所属機関 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

氏名 古賀 雄一

所属機関 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

氏名 三條 伸夫

## 研究要旨

本研究は、プリオン病のサーベイランス、プリオン蛋白遺伝子解析・髄液検査・画像診断の提供、感染予防に関する調査と研究をより効率よくかつ安定して遂行するために

2010年度にから開始された。プリオン病のサーベイランスによる疫学調査は臨床調査個人票ルート、感染症届け出ルート、遺伝子・髄液検査ルートの三つが確立しており、日本全国を10ブロックに分け、各ブロックに地区サーベイランス委員を配置し迅速な調査を行うと共に、それぞれ遺伝子検査、髄液検査、画像検査、病理検査、脳外科を担当する専門委員を加えて年2回委員会を開催し、2013年9月の時点で84例の硬膜移植後クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)を含む2162例がプリオン病と認定され最新の疫学像が明らかにされた。変異型CJDは2004年度の1例のみでその後は発生していない。髄液中バイオマーカーの検出感度は、14-3-3蛋白が88.9%、総タウ蛋白が85.3%、RT-QUICが78.9%と高感度であった。サーベイランス開始以来10年間のわが国のデータとその分析は2010年に国際誌 **Brain** を通じて世界へ発信され高い評価を受けた。医療を介する感染の予防については**インシデント委員会の調査**では新規インシデント事例がなく、プリオン病における滅菌の必要性が理解されつつあることが推測された。日本医学会、日本病理学会、日本神経病理学会、日本神経学会、日本脳神経外科学会、厚生労働省などの協力による啓発活動の他、今年度に新たな診療ガイドラインを刊行した。これらの成果等はプリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班との合同班会議終了後速やかに開催された**プリオン病のサーベイランスと感染対策に関する全国担当者会議**にて報告されその周知徹底を計った。基礎研究では、超高熱でも作用する金属要求性の低い好熱プロテアーゼの開発を開始し、V2プリオンの消毒・滅菌法の研究も順調に進められている。プリオン病治療薬開発のための治験に向けて、サーベイランス調査症例の担当医師に全国規模での自然歴調査への協力を呼びかけ、コンソーシアム(JACOP)登録施設も増加しつつある。

## A.研究目的

本研究の主な目的は、①我が国におけるプリオン病発生状況や、新たな医原性プリオン病の出現を監視し、②早期診断に必要な診断方法の開発や患者等に対する心理カウンセリング等の支援を提供することにより、診断のみならず、社会的側面もサポートし、③プリオン蛋白対応の滅菌法を含め、感染予防対策を研究し周知することで、プリオン病患者の外科手術を安全に施行できるような指針を提示し、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講じるとともにリスク保有可能性者のフォローアップを行い、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体制をサポートすることである。そのために、全例のサーベイランスという疫学的研究を通じて疾患の実態と現状の把握に

努め、遺伝子検査技術、髄液検査技術、画像読影の改良、新規の診断技術の開発を推進し、各プリオン病の病型における自然歴を解明する。とくに牛海綿状脳症からの感染である変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)、わが国で多発した医原性である硬膜移植後CJDを念頭に、**研究班内にサーベイランス委員会を組織し全国都道府県のプリオン病担当専門医と協力してサーベイランスを遂行**する。さらに実地調査によって患者や家族の抱えている問題点を明確にし、患者や家族に対する医療・介護と心理ケアの両面からの支援を推進する。

臨床の側面からは各病型や個々の症例の臨床的問題や特異な点、新しい知見を検証することにより、疾患の病態に関する情報をより正確で患者や医療者に有用なものとし診療に寄与する。また、脳外科手術を介した二次感

染予防対策として、インシデント委員会を組織し、手術後にプリオン病であることが判明した事例に対して、サーベイランス委員会と協力して迅速に調査を行い、早期に感染拡大予防対策を講じる。現行より効果的な消毒・滅菌法の改良や新規開発をおこない、V2 プリオンにも対応可能な消毒滅菌法開発など、基礎研究を含めて感染予防策の発展に努める。このために、医療関係者と一般国民の双方への啓発も積極的に進める。

## B.研究方法

全国を 10 のブロックに分けて各々地区サーベイランス委員を配置し、脳神経外科、遺伝子検索、髄液検査、画像読影、病理検査の担当者からなる専門委員を加えてサーベイランス委員会を組織して、各都道府県のプリオン病担当専門医と協力して全例調査を行った。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、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。関連学会に働きかけプリオン病の理解と感染予防を諮ると共に、新たな「プリオン病診療ガイドライン 2013 年度版」を、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と共同で作成し、一層の普及に努めた。

## C.研究結果および D.考察

1999 年 4 月より 2013 年 10 月までに 4281 件を調査し、本邦患者の約 90%に達すると思われる 2162 人（男：922 人、女：1240 人）

をプリオン病と認定し詳細な検討を行い、本邦におけるプリオン病の実態を明らかにした。中村研究分担者は、これまでに確認されている硬膜移植歴を有する CJD 患者 147 例を含む調査対象例全体を解析し、高齢者のプリオン病患者が増加している点について、診断技術の向上による見かけ上の増加の可能性を指摘した (**Clinical Neuroscience 2013; 31(9): 1035-1038**)。三條研究分担者は、本邦にほぼ特有な遺伝性プリオン病であるコドン 180 変異の症例の剖検脳を詳細に調査し、一部の症例で MM2C 型の孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の病理像に類似していることを見いだした (投稿準備中)。佐藤分担研究者は髄液検査の感度について、14-3-3 蛋白が 88.9%、総タウ蛋白が 85.3%、RT-QUIC が 78.9%と報告した (**Autophagy 2013; 9(9): 1386-1394**)。原田分担研究者は、近年普及しつつある 3 Tesla 装置では、1.5Tesla 装置と比較して、大脳皮質の異常高信号の検出感度は低いものの、総合診断能には有意差を認めないことを明らかにした。北本研究分担者は 1 年間で 297 例の遺伝子検索を全国から依頼され、51 例で既知の変異を確認した。さらに、VV2 または MV2 プリオンがコドン 129MM のヒトに感染した場合に、MMi 型のプリオンがみられることを明らかにした (**PLoS Pathog. 2013;9(6):e1003466**)。金谷研究分担者は現行のサーベイランス情報の流れから、2006 年度以降の診断精度が向上しつつあることを明らかにし、今後の疾病登録の法制度化に向けて、臨床所見と検査所見の統合に向けたシステムの構築の検討を行った (**医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2013 ; 44(2) : 123-126**)。村山分担研究者は小脳に小型の kuru 斑を認めた MV2K+C 型孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の詳細な病理検索結果を報告した (**Clinical Neuroscience 2013; 31(9): 1015-1018** ほか)。山田研究分担者は MM2 型孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病

の臨床診断基準案を作成し、今後のプリオン病サーベイランスで検討を行うことを提案した (**Acta Neuropathol Commun 2013; 1: 74**)。森若分担研究者は北海道のサーベイランス調査状況を分析し、稀な変異である 120db の 5 オクタペプチド挿入変異兄弟例を報告した。青木分担研究者は東北地方のサーベイランス調査状況を解析し、8 例をプリオン病と診断した。西澤研究分担者は新潟・長野・群馬 3 県のプリオン病を調査し、3 例をプリオン病と診断した。田中研究分担者は 6 年の経過で死亡した MM2C 型孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の剖検例の病理像を詳細に報告した。犬塚研究分担者は、抗 NAE 抗体陽性を呈し、橋本脳症との鑑別が困難であった症例に関する死亡までの詳細を報告した。武田研究分担者は近畿ブロックで認められるプリオン病患者のタイプの比率が全国のものと同じしていることと、大阪府では P102L 変異が多く報告されている事を報告した。阿部研究分担者は中国四国地方のサーベイランス調査状況を解析し、全国平均に比較して V180I が高頻度 (77.8%) であることを明らかにした (**Eur J Neurol. 2013 May; 20(5): e67-9**)。村井研究分担者は九州・山口・沖縄地区のサーベイランス調査において、コドン 180 変異がコドン 129Val とリンクしているまれな遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病 (V180I-129MV-V) を発見し、臨床像を報告した (**ハリソン内科学 (日本語版第 4 版) 第 2 巻他**)。斉藤研究分担者は、今年度の新たなインシデント事例がないことと、これまでに 2 次感染発症例がないことを報告した。太組研究分担者はプリオン病感染予防ガイドライン 2008 年版の、脳外科領域における徹底の必要性を報告した。古賀研究分担者は好熱性プロテアーゼ TK サチライシンが EDTA により阻害される可能性があるとして、金属要求性の低い酵素の解析を開始した (**Appl Microbiol Biotechnol. 2013 in press**)。田村

研究分担者はプリオン病の遺伝性プリオン病のリスク保因者の支援の困難さについて報告した。水澤研究代表者は、本研究全体を統括するとともに、プリオン病治療薬開発のための治験を行うために、サーベイランスを通じて全国規模での自然歴調査へ登録を広く呼びかけ、コンソーシアム登録施設を順次増やしており、現在登録施設数 9、登録手続き中施設 6 となっている。また、P105L の GSS についてパーキンソニズムを呈する家系の紹介を行った。

## E. 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、統計学的にも診断精度の向上が明らかとなった。また、昨年度は新たなインシデント事例がなく、プリオン病感染のリスクに対する認識が広まっていることが推測された。リスク保因可能性者の総数は 286 名で、発症者は出現していない。今後フォローアップ期間である 10 年が経過する事例が順次出現するが、引き続き注意が必要である。これらの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、新たなプリオン病診療ガイドラインを作成し発刊した。

研究班の得た最新情報は、すぐさまプリオン病のサーベイランスと感染対策に関する全国担当者会議、市民公開講座、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、学術情報の発信のみならず、5月のPrion2013への参加推進、6月のEuroCJDへの参加、7月のアジア・大洋州・プリオン・シンポジウム APPS2013（長崎）の共催、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（2013年度活動状況参照）。

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治験に向けて、全国規模での自然歴調査体制へ患者の登録の必要性を各会議で訴え、コンソーシアム登録施設も順調に増加しつつある。

## F.健康危険情報

なし

## G.研究発表

### 1.論文発表

- 1) 三條 伸夫, 日熊 麻耶, 北本 哲之, 佐藤 克也, 新 竜一郎, 西田 教行, 山田 正仁, 水澤 英洋: プリオン病の最近の進歩 遺伝性プリオン病における病型と髄液所見. NEUROINFECTION(1348-2718)18 巻 1 号 Page35-40(2013.08)
- 2) Maya Higuma, Nobuo Sanjo, Katsuya Satoh, Yusei Shiga, Kenji Sakai, Ichiro Nozaki, Tsuyoshi Hamaguchi, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Susumu Shirabe, Shigeo Murayama, Masahito Yamada, Jun Tateishi, Hidehiro Mizusawa. Relationships between Clinicopathological Features and Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Japanese Patients with Genetic Prion Diseases. PLoS One 8(3): e60003, 2013.
- 3) Sano K, Satoh K, Atarashi R, Takashima H, Iwasaki Y, Yoshida M, Sanjo N, Murai H, Mizusawa H, Schmitz M, Zerr I, Kim YS, Nishida N. Early Detection of Abnormal Prion Protein in Genetic Human Prion Diseases Now Possible Using Real-Time QUIC Assay. PLoS One 8(1). e54915, 2013
- 4) Tsuyoshi Hamaguchi, Kenji Sakai, Moeko Noguchi-Shinohara, Ichiro Nozaki, Ichiro Takumi, Nobuo Sanjo, Atsuko Sadakane, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Nobuhito Saito, Hidehiro Mizusawa, Masahito Yamada. Insight into the frequent occurrence of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in Japan. J Neurol Neurosurg Psychiatry, in press, 2013.
- 5) Kenji Sakai, Tsuyoshi Hamaguchi, Moeko Noguchi-Shinohara, Ichiro Nozaki, Ichiro Takumi, Nobuo Sanjo, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Nobuhito Saito, Hidehiro Mizusawa, Masahito Yamada. Graft-related disease progression in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: a cross-sectional study. BMJ Open 2013; 3: e003400.
- 6) Zen Kobayashi, Miho Akaza, Yoshiyuki Numasawa, Shoichiro Ishihara, Hiroyuki Tomimitsu, Kazuo Nakamichi, Masayuki Saijo, Tomohiro Morio, Norio Shimizu, Nobuo Sanjo, Shuzo Shintani, Hidehiro Mizusawa. Failure of mefloquine therapy in progressive multifocal leukoencephalopathy: report of two Japanese patients without human immunodeficiency virus infection. Journal of the Neurological Sciences 324, 190-194, 2013
- 7) Matsuzono, K.; Ikeda, Y.; Liu, W.; Kurata, T.; Deguchi, S.; Deguchi, K.; Abe, K. A novel familial prion disease causing pan-autonomic-sensory neuropathy and cognitive impairment. Eur J Neurol. 2013 May;20(5):e67-9.
- 8) 金谷泰宏, 武村真治, 富田奈穂子. わが国におけるオーファンドラッグ開発の促進に向けて. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2013 ; 44(2) : 123-126.

- 9) Koga Y, Tanaka SI, Sakudo A, Tobiume M, Aranishi M, Hirata A, Takano K, Ikuta K, Kanaya S. Proteolysis of abnormal prion protein with a thermostable protease from *Thermococcus kodakarensis* KOD1. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2013 in press.
- 10) Nakamura T, Satoh K, Nakamura H, Yamasaki H. Intracellular cAMP Regulates the Efficiency of Intercellular Transmission of Human T-Lymphotropic Virus Type I. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. In Press.
- 11) Nakagaki T, Satoh K, Ishibashi D, Fuse T, Sano K, Kamatari YO, Kuwata K, Shigematsu K, Iwamaru Y, Takenouchi T, Kitani H, Nishida N, Atarashi R. FK506 reduces abnormal prion protein through the activation of autolysosomal degradation and prolongs survival in prion-infected mice. *Autophagy* 2013;9(9):1386-1394.
- 12) Higuma M, Sanjo N, Satoh K, Shiga Y, Sakai K, Nozaki I, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Shirabe S, Murayama S, Yamada M, Tateishi J, Mizusawa H. Relationships between clinicopathological features and cerebrospinal fluid biomarkers in Japanese patients with genetic prion diseases. *PLoS One*. 2013;8(3):e60003.
- 13) 佐藤 克也、西田 教行、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病、感染症症候群（第2版）—症候群から感染性単一疾患までを含めて— 上 病原体別感染症編、株式会社日本臨牀社、大阪府、2013年；24:pp792-797
- 14) 六倉 和生、佐藤 克也、西田 教行、致死性家族性不眠症、感染症症候群（第2版）—症候群から感染性単一疾患までを含めて— 上 病原体別感染症編、株式会社日本臨牀社、大阪府、2013年；24:pp798-801
- 15) 佐藤 克也、新 竜一郎、西田 教行、髄液 14-3-3蛋白とタウ蛋白増加の鑑別診断、*Clinical Neuroscience* 別冊、株式会社 中外医学社、東京都、2013年；31(7):pp850-851
- 16) 佐藤 克也、新 竜一郎、西田 教行、プリオン病の髄液診断の可能性、最新医学、株式会社最新医学社、大阪府、2013年；68(9):pp126(1950)-133(1957)
- 17) 佐藤 克也、新 竜一郎、西田 教行、髄液検査のポイントと鑑別診断、*Clinical Neuroscience* 別冊、株式会社 中外医学社、東京都、2013年；31(9):pp1080-1082
- 18) 西田 教行、佐藤 克也、急速進行性認知症の鑑別診断、長崎市医師会報、長崎市医師会、長崎県、2013年；47(11):pp17-20
- 19) 髄液によるプリオン病の診断と鑑別診断 佐藤 克也 *臨床神経*, 53 : 1252-1254, 2013
- 20) プリオン病の最近の進歩 ヒトプリオン病患者における髄液中の生化学的バイオマーカーと異常プリオン蛋白の検出について(解説) Author : 佐藤 克也(長崎大学 医歯薬学総合研究科感染分子解析学分野) Source : *NEUROINFECTION*(1348-2718)18巻1号 Page41-43(2013.08)
- 21) プリオン病の最近の進歩 遺伝性プリオン病における病型と髄液所見(解説) Author : 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)), 日熊 麻耶, 北本 哲之, 佐藤 克也, 新 竜一郎, 西田 教行, 山田 正仁, 水澤 英洋 Source : *NEUROINFECTION*(1348-2718)18巻1号 Page35-40(2013.08)
- 22) Hamada S, Soma H, Homma S, Hamada K, Takei A, Moriwaka M, Tashiro K, Kitamoto T, Sato K: A family of

- hereditary progressive dementia with five-octapeptide repeat insertion in prion protein gene : An unique case of genetic Creutzfeldt-Jakob disease, Asian Pacific Prion Symposium 2013、Nagasaki, 7.21-22. 2013
- 23) Hamaguchi T, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Sadakane A, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, and Yamada M. Insight into the frequent occurrence of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84: 1171-1175, 2013.
- 24) Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, and Yamada M. Graft-related disease progression in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: a cross-sectional study. *BMJ Open* 3(8): e003400, 2013.
- 25) 斉藤延人、太組一朗. インシデント対策と2次感染予防. プリオン病—up to date. *Clinical Neuroscience*. 31:1044-1047, 2013
- 26) 斉藤延人、太組一朗. 医原性クロイツフェルト・ヤコブ病. In: 別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ No.26 神経症候群(第2版) I. 大阪, 日本臨床社, pp700-702, 2013
- 27) Sano K, Satoh K, Atarashi R, Takashima H, Iwasaki Y, Yoshida M, Sanjo N, Murai H, Mizusawa H, Schmitz M, Zerr I, Kim YS, Nishida N: Early detection of abnormal prion protein in genetic human prion diseases now possible using real-time QUIC assay. *PLoS One* 8: e54915, 2013
- 28) 村井弘之 : 遺伝性プリオン病 — オクタリピート挿入変異など. *Clinical Neuroscience* 31: 1069-1070, 2013
- 29) 村井弘之 : 致死性家族性不眠症. 神経症候群 I (第2版) —その他の神経疾患を含めて — 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ 26: 692-695, 2013
- 30) 村井弘之 : クールー. 神経症候群 I (第2版) —その他の神経疾患を含めて— 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ 26: 711-713, 2013
- 31) 村井弘之, 吉良潤一 : 383章 プリオン病. ハリソン内科学 (日本語版第4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*, pp.2978-2985, 2013
- 32) Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. Graft-related disease progression in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2013 Aug 23;3(8):e003400. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003400.
- 33) Hamaguchi T, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Sadakane A, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. Insight into the frequent occurrence of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Oct;84(10):1171-5. doi: 10.1136/jnnp-2012-304850. Epub 2013 Apr 17.
- 34) 斉藤延人 太組一朗. I. 医原性クロイツフェルト・ヤコブ病 pp700-702 II. 感染性疾患 プリオン病 感染性 (獲得型) プリオン病神経症候群 (第2版) —その他の神経疾患を含めて—別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No 26 (2013年12月20日発行)
- 35) 斉藤延人 太組一朗 【プリオン病-up to date】ヒトのプリオン病 インシデント対策と2次感染予防 *Clinical Neuroscience* 31巻9号 Page1044-1047(2013.09)
- 36) 中村好一. わが国と世界におけるプリオン病の疫学. *Clinical Neuroscience* 2013 ;

- 31(9) : 1035-1038.
- 37) 岸田日帯, 田中章景, 黒岩義之. プリオン病の感染予防. *Neuroinfection* 18:48-53, 2013.
- 38) 岸田日帯, 黒岩義之, 田中章景. ヒトのプリオン病 洗浄・滅菌法の現状と展望. *Clinical Neuroscience* 31:1041-43,2013.
- 39) 児矢野繁. 獲得性(感染性)プリオン病 Kuru. *Clinical Neuroscience* 31:1078-79,2013
- 40) Higuma M, Sanjo N, Satoh K, Shiga Y, Sakai K, Nozaki I, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Shirabe S, Murayama S, Yamada M, Tateishi J, Mizusawa H. Relationships between Clinicopathological Features and Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Japanese Patients with Genetic Prion Diseases. *PLoS One*. 2013;8(3):e60003.
- 41) Xiao X, Yuan J, Haik S, Cali I, Zhan Y, Moudjou M, Li B, Laplanche JL, Laude H, Langeveld J, Gambetti P, Kitamoto T, Kong Q, Brandel JP, Cobb BA, Petersen RB, Zou WQ. Glycoform-selective prion formation in sporadic and familial forms of prion disease. *PLoS One*. 2013;8(3):e58786.
- 42) Matsuura Y, Ishikawa Y, Bo X, Murayama Y, Yokoyama T, Somerville RA, Kitamoto T, Mohri S. Quantitative analysis of wet-heat inactivation in bovine spongiform encephalopathy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013 Mar 1;432(1):86-91.
- 43) Iwasaki Y, Yokoi F, Tatsumi S, Mimuro M, Iwai K, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsied case of Creutzfeldt-Jakob disease with mutation in the prion protein gene codon 232 and type 1+2 prion protein. *Neuropathology*. 2013 Jan 16 ; 33(5) : 568-75.
- 44) Takeuchi A, Kobayashi A, Ironside JW, Mohri S, Kitamoto T. Characterization of variant Creutzfeldt-Jakob disease prions in prion protein-humanized mice carrying distinct codon 129 genotypes. *J Biol Chem*. 2013 Jul 26;288(30):21659-66.
- 45) Kobayashi A, Iwasaki Y, Otsuka H, Yamada M, Yoshida M, Matsuura Y, Mohri S, Kitamoto T. Deciphering the pathogenesis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with codon 129 M/V and type 2 abnormal prion protein. *Acta Neuropathol Commun*. 2013 Nov 13;1(1):74.
- 46) Shirai T, Saito M, Kobayashi A, Asano M, Hizume M, Ikeda S, Teruya K, Morita M, Kitamoto T. Evaluating prion models on comprehensive mutation data of mouse PrP. *Structure* (in press)
- 47) Barria MA, Balachandran A, Morita M, Kitamoto T, Barron R, Manson J, Knight R, Ironside JW, Head MW. Molecular barriers to zoonotic transmission of prions. *Emerg Infect Dis*. 2014 Jan;20(1):88-97.
- 48) 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*. 2013 Oct 16.
- 49) Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. Graft-related disease progression in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2013 Aug 23;3(8):e003400.
- 50) Taguchi Y, Mistica AM, Kitamoto T, Schätzl HM. Critical significance of the region between Helix 1 and 2 for efficient dominant-negative inhibition by conversion-incompetent prion protein. *PLoS Pathog*. 2013;9(6):e1003466.
- 51) Hamaguchi T, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Sadakane A, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. Insight into the frequent occurrence of dura mater graft-associated



Creutzfeldt-Jakob disease in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Oct;84(10):1171-5.

## 2.学会発表

- 1) 浜口 毅、坂井健二、篠原もえ子、野崎一朗、太組一朗、三條伸夫、中村好一、北本哲之、齊藤延人、水澤英洋、山田正仁：わが国の硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の特徴：海外例との比較。第 54 回日本神経学会学術大会、東京、5.29-6.1、2013.
- 2) Nobuo Sanjo, Maya Higuma, Masaki Hizume, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Masahito Yamada, Kenji Sakai, Ichiro Nozaki, Moeko Noguchi-Shinohara, Tsuyoshi Hamaguchi, Fumio Morikawa, Masashi Aoki, Yoshiyuki Kuroiwa, Shigeru Koyano, Masatoyo Nishizawa, Akio Yokoseki, Masatoshi Takeda, Kenji Yoshiyama, Takashi Inuzuka, Yuichi Hayashi, Koji Abe, Hiroyuki Murai, Shigeo Murayama, Masaki Takao, Katsuya Satoh, Masafumi Harada, Nobuhito Saito, Ichirou Takumi, Hidehiro Mizusawa. Human prion diseases in Japan: a prospective surveillance from 1999. XXI World Congress of Neurology. Vienna, Austria, Sep 21-26, 2013
- 3) 古川迪子、三條伸夫、工藤俊介、中道一生、西條政幸、鈴木忠樹、吉岡光太郎、石橋賢士、石原正一郎、石橋哲、大久保卓哉、森尾友宏、江石義信、横田隆徳、水澤英洋. BK ウイルス感染による後根神経節炎が疑われた原発性無ガンマグロブリン血症の 30 歳男性. 第 18 回日本神経感染症学会総会学術集会. 2013 年 10 月 11・12 日、宮崎
- 4) 浜口 毅、坂井健二、野崎一朗、篠原もえ子、太組一朗、三條伸夫、中村好一、北本哲之、齊藤延人、水澤英洋、山田正仁. わが国と海外の硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の比較. 第 18 回日本神経感染症学会総会学術集会. 2013 年 10 月 11・12 日、宮崎
- 5) 工藤俊介、三條伸夫、古川迪子、吉岡耕太郎、一條真彦、石原正一郎、石橋哲、横田隆徳、北川昌伸、水澤英洋. 後根神経節に CD8 陽性 T リンパ球浸潤を伴った原発性無ガンマグロブリン血症の 30 歳男性. 第 25 回日本神経免疫学会学術集会. 2013 年 11 月 27-29 日、山口
- 6) Hamaguchi T, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. Comparison of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease between Japan and Other countries. Asian Pacific Prion Symposium 2013, Nagasaki, July 21-22, 2013.
- 7) Hizume M, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Hamaguchi T, Moriwaka F, Aoki M, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Takeda M, Inuzuka T, Abe K, Murai H, Murayama S, Satoh K, Harada M, Saito N, Takumi I, Mizusawa H. Human prion disease in Japan a prospective surveillance from 1999. APPS 2013, Nagasaki, July 21, 2013.
- 8) Fujita K, Harada M, et al. Thin-slice diffusion-weighted imaging and arterial spin labeling for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Asian Pacific Prion Symposium 2013, Nagasaki, July 21-22, 2013
- 9) 浜口 毅、坂井健二、篠原もえ子、野崎一朗、太組一朗、三條伸夫、中村好一、北本哲之、齊藤延人、水澤英洋、山田正仁：わが国と海外の硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の比較。第 18 回日本神経感染症学会総会学術集会、宮崎、10.11-12、2013.
- 10) Mizusawa H, Nakamura Y, Takumi I, Yamada M. CJD Surveillance in Japan. European CJD Surveillance Network, Oslo, June 6-7, 2013.
- 11) Sanjo N, Higuma M, Hizume M, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Hamaguchi T, Moriwaka F, Aoki M, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Takeda M, Inuzuka T, Abe K, Murai H, Murayama S, Satoh K, Harada M, Saito N,

- Takumi I, Sakai K, Nozaki I, Noguchi-Shinohara M, Koyano S, Yokoseki A, Yoshiyama K, Takao M, Hayashi Y, Mizusawa H, Prion disease Surveillance Committee, Japan Human prion diseases in Japan: A prospective surveillance from 1999 21st World Congress of Neurology, 2013.9.21-16, Vienna
- 12) Kota Sato, Koji Abe. Prospective surveillance data of human prion disease in Chugoku and Shikoku region in Japan. Asian Pacific Prion Symposium 2013, Nagasaki, 21-22, July. 2013.
- 13) Kota Sato, Koji Abe. Prospective surveillance data of human prion disease in Chugoku and Shikoku region in Japan. International Association of Gerontology and Geriatrics 2013, Soeul, 23-27, June, 2013.
- 14) Yumiko Nakano, Yuko Kozai, Yoshio Omote, Motonori Takamiya, Yoshio Ikeda, Koji Abe. The youngest patient with a sporadic CJD in Japan. International Association of Gerontology and Geriatrics 2013, Soeul, 23-27, June, 2013.
- 15) Kosuke Matsuzono, Yoshio Ikeda, Wentao Liu, Tomoko Kurata, Shoko Deguchi, Kentaro Deguchi, Koji Abe. A novel familial prion disease causing pan-autonomic-sensory neuropathy and cognitive impairment. International Association of Gerontology and Geriatrics 2013, Soeul, 23-27, June, 2013.
- 16) I. Hayashi Y, Iwasaki Y, Yoshikura N, Hatano T, Tatsumi S, Satoh K, Kitamoto T, Kimura A, Yoshida M, Inuzuka T. Clinicopathological findings of an autopsy case of MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. APPS 2013, Sasebo, 7/21-22, 2013.
- 17) Hizume M, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Nishizawa M, Takeda M, Inuzuka T, Aoki M, Kuroiwa Y, Murayama S, Satoh K, Harada M, Saito N, Takumi I, Mizusawa H. Human prion diseases in Japan: a prospective surveillance from 1999. APPS 2013, Sasebo, 7/21-22, 2013.
- 18) 林 祐一、岩崎 靖、吉倉延亮、波田野 琢、辰己新水、北本哲之、木村暁夫、吉田眞理、犬塚 貴. 純粋な視床型の病像を呈した MM2 視床型 Creutzfeldt-Jakob 病の 1 剖検例. 第 54 回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京, 4/25, 2013.
- 19) 林 祐一、岩崎 靖、吉倉延亮、波田野 琢、辰己新水、佐藤克也、北本哲之、木村暁夫、吉田眞理、犬塚 貴. ECD-SPECT eZIS 解析により延髄、両側視床に血流低下を認めた MM2-thalamic Creutzfeldt-Jakob disease の 1 剖検例. 第 18 回日本神経感染症学会総会, 宮崎, 10/11, 2013.
- 20) Fujita K, Harada M, et al. Thin-slice diffusion-weighted imaging and arterial spin labeling for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Asian Pacific Prion Symposium 2013, Nagasaki, July 21-22, 2013
- 21) 佐藤克也. 髄液によるプリオン病の診断と鑑別診断. 第 54 回 日本神経学会学術大会, 東京, 5/29-6/1.
- 22) Satoh K, Sensitivity and specificity of RT-QuIC and novel biomarkers (14-3-3 protein and total tau protein) in CSF of patients with sporadic DJC. the second JPND meeting. バルセロナ. 9/4-5.
- 23) Satoh K. EARLY DETECTION OF ABNORMAL PRION PROTEIN IN GENETIC HUMAN PRION DISEASES NOW POSSIBLE USING REAL-TIME QUIC(RT-QUIC) ASSAY. XX I WORLD CONGRESS OF NEUROLOGY. ウィーン. 9/21-26.
- 24) 佐藤克也. プリオン病の新しい診断法. 第 32 回日本認知症学会. 松本. 11/8-10.
- 25) Murayama S, Saito Y, Takao M, Sumikura H, Itoh S: Neuropathologic Analysis of

- Alzheimer's disease and related disorders. 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Australia Sydney, June 16-20 2013
- 26) Morimoto S, Kokubo Y, Hatsuta H, Kuzuhara S, Murayama S: Immunohistochemical Study of the Cerebellum in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)/Parkinson-Dementia Complex (PDC) in Kii Peninsula (ALS/PDC Kii, Muro Disease) . Alzheimer's Association International Conference. Boston, Massachusetts, July 13-18, 2013
- 27) Kanemaru K, Kanemaru I, Murayama S: nCSF SAPPβ, Bata-Amyloid 42, Tau and P-Tau Levels in Alzheimer's Disease and Dementia With Lewy Bodies. Alzheimer's Association International Conference 2013. Boston, Massachusetts, July 13-18, 2013
- 28) Sanjo N, Higuma M, Hizume M, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Sakai K, Nozaki I, Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Moriwaka F, Aoki M, Kuroiwa Y, Koyano S, Nishizawa M, Yokoseki A, Takeda M, Yoshiyama K, Inuzuka T, Abe K, Murai H, Murayama S, Takao M, Satoh K, Harada M, Saito N, Takumi I, Mizusawa H. Human prion diseases in Japan: a prospective surveillance from 1999. The XXIIth World Congress of Neurology, 9/21-9/26, 2013, Vienna, Austria
- 29) Hidehiro Mizusawa, Masahito Yamada, Ichiro Takumi, Yoshikazu Nakamura CJD surveillance in Japan European CJD Surveillance Network, 7th June 2013, Holmenkollen, Norway
- 30) 太組一朗 森田明夫脳神経外科手術器械の滅菌法 -定位手術器械に関する考察- 第53回日本定位・機能神経外科学会総会 20140208 大阪
- 31) 多田美紀子、岸田日帯、児矢野繁、山中正二、北本哲之、田中章景. 家族性 Creutzfeldt-Jakob 病(M232R-129V)の1剖検

例. 第54回日本神経病理学会, 東京, 4月24-26日, 2013年

- 32) Mikiko Tada, Hitaru Kishida, Shigeru Koyano, Tetsuyuki Kitamoto, Fumiaki Tanaka. An autopsy case of familial Creutzfeldt-Jakob disease with M232R-129M/V, Asian Pacific Prion Symposium (APPS) 2013, 21-22th July, 2013

## 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

## J.2013年度活動状況一覧

2013年4月24日(水): 2013年度第1回日本神経病理学会、プリオン剖検・病理検査推進委員会(東京)

2013年5月26-29日(木-土): Prion2013(後援, バンフ)

2013年5月29日-6月1日(木-土): 日本神経学会(展示, 東京)

2013年6月6,7日(木, 金): EuroCJD(オスロ)

2013年7月21,22日(日, 月): アジア太平洋プリオンシンポジウム (APPS)、アジア太平洋プリオン研究会 (APSPR) (後援, 長崎)

2013年7月22日(月): アジア太平洋プリオンシンポジウム (APPS)、アジア太平洋プリオン研究会 (APSPR) (後援, 長崎)

2013年7月22日(月): プリオン病関連班連絡会議、画像合同委員会(長崎)

2013年9月12日(木): CJDサーベイランス委員会、インシデント委員会(東京)

2013年10月11,12日(金, 土): 日本神経感染症学会(後援, 宮崎)

2014年1月20,21日(月, 火): プリオン病関連

班連絡会議、画像合同委員会（東京）

2014年2月8日（土）：2013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（東京）

2014年2月13, 14日（木, 金）：CJDサーベイランス委員会、インシデント委員会（東京）

2014年2月14日（金）：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する全国担当者会議（東京）