

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
平成 29～令和元年度 総合研究報告書

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(脳神経内科学) 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スデータの検討、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 2020』を発刊した。

II. SSPE：2018年に新たな全国疫学調査を行い、66名のSSPE患者を報告した。その中で、前回の2012年以降の発症者は7名であった。診断・治療法最適化のために患者レジストリの作成、麻疹ウイルス抗体価測定法の比較等を行った。『亜急性硬化性全脳炎(SSPE)診療ガイドライン 2020』を発刊した。

III. PML：PMLサーベイランス調査を継続し、137例のPML疑い例を検討し、77例をPMLと診断した。それらを含むPML症例を診断・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。『PML診療ガイドライン 2020』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	長谷川俊史	山口大学大学院医学系研究科小児 科学講座 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	遠藤文香	岡山大学病院小児神経科 講師
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	鈴木保宏	大阪府立母子医療センター小児神 経科 主任部長
坪井義夫	福岡大学医学部神経内科学教室 教授	砂川富正	国立感染症研究所感染症疫学セン ター 室長
北本哲之	東北大学大学院医学系研究科 教授	西條政幸	国立感染症研究所ウイルス第一部 部長
濱口 毅	金沢大学附属病院脳神経内科 講師	三浦義治	東京都立駒込病院脳神経内科 医長
細矢光亮	福島県立医科大学医学部小児科学 講座 教授	宍戸-原 由紀子	東京医科大学人体病理学分野 准教授

船田信顕	東京都立駒込病院病理科 非常勤医師
雪竹基弘	国際医療福祉大学福岡保健医療学 部医学検査学科 特任准教授
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 部長
原田雅史	徳島大学大学院医歯薬学研究部 放射線医学分野 教授
三條伸夫	東京医科歯科大学大学院医歯学総合 研究科脳神経病態学分野(神経内科) プロジェクト教授
野村恭一	埼玉医科大学総合医療センター神経 内科 教授
高橋和也	国立病院機構医王病院統括診療部 統括診療部長

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。

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、濱口、水澤、齊藤、坪井)。

2) プリオン病の診断基準についての研究：

MRI 拡散強調画像(DWI)を用いた定量評価法の精度と汎用性の向上を試みた。まず、独自の解析対象領域マスクングを用い、磁化率アーティファクト領域を除去可能な DWI 異常信号の自動検出プログラムを開発した。次いで、これまで開発してきた拡散異常域自動定量化手法の各モジュール(解剖学的標準化、領域分割/抽出、信号ムラ補正、信号値規格化、非線形変換、解析対象領域マスクング、差分抽出)を連携させ、単一実行ファイルとした。さらに、DICOM データの読み込み・受信、拡散強調画像の自動識別などの機能を公開ツールを用いて実装しパッケージ化した(佐々木)。孤発性プリオン病 455 症例について発症時期、検査所見について詳細に検討した。脳脊髄液中のバイオマーカーの検討と異常プリオン蛋白試験管内増幅法(RT-QUIC 法)を行った。また孤発性プリオン病患者 4 症例と遺伝性プリオン 2 症例の消化管組

織のプリオン活性を測定した。孤発性 CJD 患者から作成した 10%脳乳剤(BH)をヒト化プリオンタンパクノックインマウスに接種し終末期に解剖した。マウスの半脳はパラフィン包埋して組織切片を、残りの半脳からは BH を作成した。脳組織切片は脱パラ後、組織からタンパクを抽出し、RT-QUIC 法で PrP^{Sc}を検出した。DTT (200mM)と SDS (2%)を含む溶液に組織を入れて、99°C、500 rpm で 60 分振盪することでパラフィン切片からタンパク質を抽出し、この条件を基に RT-QUIC 法に適したタンパク抽出条件を検討した(西田)。硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病(dCJD)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 斑を特徴とし(MMiK)、その病型を呈することは獲得性プリオン病である可能性が報告されている。そこで、これまで我が国の CJD サーベイランス委員会が孤発性 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脳外科手術歴の有無によって分けて比較を行い、脳外科手術歴を有する症例の中の非典型例について解析し、MMiK 型と同様の臨床症候を持つ医原性 CJD 症例が含まれている可能性について検討した(山田)。dCJD 症例の頭部 MRI DWI を用いて、移植部位と DWI の異常信号を呈した部位との関連および dCJD のタイプ別における画像所見の相違について検討した(山田)。1999 年 4 月から 2019 年 9 月までに CJD サーベイランス委員会に登録された、プリオン蛋白遺伝子や脳の異常プリオン蛋白のタイプ、脳病理所見によって病型まで確定され、臨床症候と頭部画像所見が得られた 254 例のプリオン病確実例(MM2 皮質型 sCJD 9 例、MM2 視床型 10 例を含む)と PrP 遺伝子コドン 129 多型と臨床症候、頭部画像所見が得られたプリオン病否定例 607 例を対象とした(濱口)。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。プリオン病の剖検はできないが、剖検希望がある場合、ご遺体を搬送して病理解剖を施行する体制を継続することも継続した。病理診断の精度を向上するために、通常よく使用されている抗プリオン抗体以外の抗体による組織診断精度を確立した(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 :

無動性無言状態に至る前に死亡した V180I CJD 自験例について、神経所見、臨床経過、画像所見を検討し、病理所見と比較した。V180I CJD の発症早期の病態について、以前の検討結果も加えて考察した(岩崎)。当施設で病理学的検索を施行したプリオン病症例で、PrP 遺伝子解析およびプロテアーゼ抵抗性 PrP (PrP^{Sc})のウエスタンブロット解析も施行した連続 100 例において、患者背景、臨床所見、各解析結果を後方視的に検討した(岩崎)。無動性無言状態で長期延命した MM1 型孤発性 CJD 自験例について、神経所見、臨床経過、画像所見を経時的に観察し、PrP 遺伝子および PrP^{Sc}のウエスタンブロット解析結果、病理学的所見も加えて検討し、CJD における対症療法の効果、生存期間に影響する因子についても、以前の検討結果を加えて考察した(岩崎)。

4) プリオン病の診療ガイドライン改訂のための研究 :

硬膜移植後 CJD の 30%を占める V2 プリオン感染に関して従来からの消毒法が有効か否かを検討するため、サルペトリエール病院から、hGH-CJD と診断された 5 症例の凍結脳を手に入れた。J-43~47 と各症例に番号化した。遺伝子検査では、コドン 129Met/Met が 3 例、コドン 129Met/Val が 2 例であった。それらを用いて感染実験を行った(北本)。さらに、わが国で剖検された視床型 CJD10 例に関して組織学的検討を加え、そのうち 3 症例の感染実験を行った(北本)。ガイドラインを完成し Web 上で公開及び冊子として発刊した(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 :

亜急性硬化性全脳炎(SSPE)患者に関する疫学調査として、全国の神経内科および小児神経の医療機関を対象に、郵送によるサーベイランス調査を実施した。一次調査では、全国の小児科小児神経科医療機関および神経内科医療機関の合計 1,595 施設に一次調査票を送付し、患者数と新規発症患者の調査を行った。二次調査として SSPE 患者を診療していると回答があった全国の小児科・小児神経科医療機関、神経内

科医療機関合計 55 施設のうち 2 次調査にご同意した 50 施設(患者数 62 名)に郵送にて依頼しその回答内容を解析した。調査内容は指定難病の臨床個人調査票に該当する内容(ADL、生活状況、検査結果、治療など)に準じた内容を依頼した(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)。調査用紙を作成し、熊本大学大学院生命科学研究部での倫理委員会の審査で承認を得、SSPE に対して新規にリバビリン治療を実施した施設に、転帰、現在の治療状況、予防接種歴、麻疹罹患歴、発症時期と初発症状、診断時期と症状・病期(Jabbour 分類による)・検査結果、治療開始時期と症状・病期・検査結果、リバビリン治療を開始した経緯、倫理委員会承認の経緯、リバビリン投与方法、脳脊髄液中リバビリン濃度、症状・病期の経過と検査結果の推移、治療効果、治療経過中に見られた有害事象、有害事象に影響を及ぼした他の要因、併用薬、その他について調査を行った。患者レジストリの作成については、既存のレジストリについて調査を行い、亜急性硬化性全脳炎の患者レジストリについて登録方法を検討し、必要書類を作成した(野村)。

2) SSPE の診断基準についての研究 :

平成 30 年度は「SSPE サーベイランス 2007」の個人調査票による 1979 年から 2006 年に発症した SSPE 患者情報 118 例の内、SSPE 診断時に脳脊髄液麻疹 EIA 価を測定していた 10 例、福島県立医科大でリバビリン・インターフェロン α 脳室内持続輸注療法中の SSPE 患者 3 例(初診時 3 検体、経過中 58 検体)、2000 年から 2017 年に株式会社エスアールエル(以下、S 社)に脳脊髄液麻疹 EIA 価測定を依頼された検体を検討した。平成 31 年度(令和元年度)は福島県立医科大で治療した SSPE 患者 3 例の初診時 3 組、経過中 56 組の脳脊髄液および血清検体と、1990 年から 2019 年まで S 社で同一日に血清と脳脊髄液の麻疹 EIA 価測定を依頼された 2,618 組、5,236 検体の脳脊髄液血清抗体比を検討した(細矢)。SSPE 群 30 名、および疾患対照群 30 名を対象として、脳脊髄液麻疹抗体価は酵素抗体法(Enzyme immunoassay: EIA)法、赤血球凝集抑制法(Hemagglutination inhibition: HI)、中和反応

(Neutralization test: NT)を用いて測定し、相関、感度および特異度について検討した。またトルコ共和国では SSPE の診断に Medizinische Labordiagnostika AG (Euroimmun, Germany) の ELISA kit が使用されており、あわせて検討した(長谷川)。

3) SSPE の診療ガイドライン改訂のための研究:

SSPE 発症の宿主側要因を解明するために、SSPE 患者とその母親の血液が得られた 1 家系 2 検体、および SSPE 患者とその両親の血液が得られた 2 家系 6 検体の合計 3 家系 8 検体のエキソーム解析を行った(楠原)。診療ガイドラインの改訂作業を進めた(SSPE 分科会全員)。

III. PML :

1) PML のサーベイランスと臨床病態 :

平成 28 年 1 月より開始した新規 PML サーベイランス登録システム(PML サーベイランス委員会)を継続した。このシステムは複数施設にサーベイランス委員を配置し、PML 症例発症施設からの臨床調査票を使用して駒込事務局を中心に事務局症例登録して情報収集を行い、さらに自治医科大学公衆衛生学部門登録データ解析部門にて解析を行う登録システムである(三浦、西條、雪竹、阿江、鈴木、船田、原田、三條、高橋、野村、濱口)。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:

各施設から収集したサーベイランス症例では、DICOM の個人情報情報を削除して、データベースに集積して閲覧できるシステムを構築した。自験例の 5 症例に、サーベイランスにおける確定症例も追加して解析を行った。多施設における画像評価では、視覚的評価を優先して、画像所見をまとめた。自験例では ADC や CBF 値も含めた定量画像も利用して、経時的変化を含めて評価を行った(原田)。Disease modifying drugs (DMD) 治療を行っている多発性硬化症の症例

における薬剤関連 PML の発生頻度について明らかとすることを目的として、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、DMD による再発予防治療を行っている多発性硬化症の症例における薬剤関連 PML の発生頻度、それにかかわる臨床的特徴について検討した(野村)。一般にフィンゴリモド(FTY)関連 PML は 2 年以上の長期処方例に生じやすいとされているが、FTY によるリンパ球サブセットの変動は主に投与初期について検討されている。今回、長期処方例でのリンパ球サブセットの変動を文献と比較検討を行った。さらに、多発性硬化症(MS)の疾患修飾薬(DMD)である FTY 関連 PML が報告された 2016 年の DMD 処方状況と 2019 年時点の DMD 処方状況を比較検討することで 2018 年以降本邦において FTY 関連 PML の発症が認められていない原因を明らかにした(高橋)。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：

1999 年 4 月より実施しているクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)サーベイランス調査は、2020 年 1 月現在 7,483 件の登録を得、同年 2 月 8 日までに 3,755 人をプリオン病と診断し、各病型の発生数や分布を調査分析するなど、わが国のプリオン病の発生の実態解明に大きく寄与している。このサーベイランスに加え、2013 年よりプリオン病の治験・臨床研究を実施することを旨としたオールジャパン体制でのコンソーシアムである JACOP (Japanese Consortium of Prion Disease)を設立・運営しており、プリオン病と診断された患者の自然歴を調査している。

JACOP への登録症例数を増やすために全国の神経内科専門医・医療機関に向けて複数回のダイレクトメールを送付するなど様々な努力をしたが、登録症例数の増加に結びついていないと言えなかった。2016 年度、1 年間の準備期間を設けて、2017 年 4 月から患者登録であるサーベイランス登録時に自然歴調査研究について主治医から説明をして同意取得をしてもらう方式に変更した。自然歴調査は、定期的な研究事務局 CRC からの主治医・患者家族への電話調査と主治医による診察を実施している。さらに、主治医の労力を軽減するために、複数の調査票を共通化・電子化(エクセル®)した。その結果、自然歴調査参加者は着実に増加し、2020 年 3 月現在の累積で 1,000 名を超えている。一方、転院などに際して調査が中断する例もあり、対応が必要と思われる。また、2018 年度はサーベイランス委員会での紙資料を減量するため、また今後の調査票の電子化データベースに役立てるために、クラウド上に調査票を保管し、サーベイランス委員会をペーパーレスで行う取り組みを開始し、2019 年 2 月からの委員会はペーパーレスで施行している。

平成29年度～令和元年度は新規インシデント可能性事案が8件あったが、その内、7件は、調査して委員会協議を行い、インシデント症例ではないと判断した。新規のインシデント事案が1件あり、現地調査を行った。この症例は、CJD 症例に対して発症後に慢性硬膜下血腫の手術を行った事例が報告された。当該病院に関して、手術器具の滅菌条件の確認が行われたが、感染予防ガイドラインに準拠していない箇所を認めた。従って、本事例は、インシデント事例と判断し、当該病院の訪問調査を行った。継続して、フォローアップ支援の対応中である。

日本における GSS 家系の居住地は九州に偏在し特に北部九州(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た。解析した GSS の遺伝子変異はすべて P102L であったが、地域別で分けた場合に北部九州群と南部九州群は臨床症状がやや異なり、検査所見は類似し、九州外の GSS は九州内に比べて罹病期間が短く小脳性運動失調以外の初発症状が多く、さらに脳脊髄液総タウ濃度が高い傾向にあり、遺伝的背景がそれぞれ異なる可

能性がある。九州におけるGSSの初期診断は脊髄小脳変性症であることが多く、診断の啓蒙が必要である。

2) プリオン病の診断基準についての研究：

DWIを初診時に撮像した早期の孤発性CJD患者4例(55-76才、男性 2例、女性 2例)と健常ボランティアを対象とした。MRIは1.5 Tesla装置(Signa HDxt, GE Healthcare)を用い、DWIは $b=1000\text{s/mm}^2$, matrix 128x128, FOV 22cm, スライス厚は3mm厚と5mm厚で撮像した。今まで我々が開発・最適化してきた、解剖学的標準化法、領域分割/抽出法、信号ムラ補正法、信号値規格化法、非線形変換による重ね合わせ法、差分抽出法、可視化法などの一連の処理に加え、新たにアーティファクト除外を目的とした解析対象領域テンプレートマスキングを開発し、コンパイルして単一実行ファイルを生成するとともに、DICOMデータの読み込み・受信、拡散強調画像の自動識別などの機能を公開ツールを用いて実装し、汎用パッケージ化した。上記パッケージを用いて孤発性CJD患者、健常者の種々のDICOMデータを解析し、良好な定量解析結果を平易に取得可能かどうか検証した。独自の種々の画像処理法と公開ツールによるパイプラインを単一実行ファイルにコンパイルしたパッケージを用いることで、プリオン病早期病変およびその経時変化の高精度かつ平易な定量評価を実現することができた。

平成28年度までにサーベイランス委員会において孤発性プリオン病と診断されたのは533例、非プリオン病が621例で脳脊髄液中のバイオマーカーの14-3-3についてELISA法の感度は78.7%、タウ蛋白は75.4%、RT-QUIC法が70.1%であった。剖検時の主要臓器では、腎臓、肝臓等にも脳の1万分の1程度の活性が見られた。また消化管は食道から大腸までいずれも活性を認めた。シード活性の定量的に評価においてはendpoint RT-QUIC法では $n=8$ 以上のサンプルデータをもとに算出すべきことがわかった。またパラフィン包埋検体からもRT-QUIC法にてプリオン活性を調べることに成功した。

‘孤発性Creutzfeldt-Jakob病’と診断されている症例の中に医原性Creutzfeldt-Jakob病症例が含まれている可能性についての検討では、2016年2月までにCJDサーベイランス委員会に孤発

性CJD(確実例、ほぼ確実例)として登録された1,162例と脳外科手術歴があり硬膜移植の有無が不明なため分類不能のCJDと診断された3例を対象とした。1,165例中36例に脳外科手術歴を認めたが、36例中9例はCJD発症前1年以内または発症後の脳外科手術例で、今回の検討からは除外した。脳外科手術歴のある症例とない症例の2群の比較では、性別、CJD発症年齢、コドン129多型、CJDの罹病期間(CJD発症から無動無言または死亡までの期間)、脳脊髄液14-3-3蛋白陽性率、脳脊髄液タウ蛋白陽性率(cut off 1200 pg/ml)に有意差を認めなかったが、脳波上の周期性同期性放電(PSD)は脳外科手術歴のある症例の81.5%(22例/27例)にみられ、脳外科手術歴のない症例の94.2%(1,057例/1,122例)と比較して有意に低かった($p=0.021$)。脳外科手術歴がありPSDを認めない5例中全例のコドン129多型はMet/Metであった。脳外科手術歴のある非典型例5例中病理解剖をされている症例は3例あり、1例はMM2視床型、1例はMM2皮質型であったが、1例はプラークを伴うMMiK症例であった。MMiK型の症例は頭部MRI拡散強調画像(DWI)にて両側視床に高信号を認めた。病理解剖されていない2例中1例にも頭部MRI DWIにて両側視床に高信号を認める症例が存在した。脳外科手術歴のない症例では、1,122例中4例にコドン129MMで両側視床に高信号病変を認めた。

dCJD の頭部 MRI 拡散強調画像の検討では、1999年4月より2018年2月までにdCJDと判定された症例は96例であった。移植部位に関する情報とDWI画像を収集できた11例について解析を行った。8例は非プラーク型で、3例はプラーク型であった。11例(男性7例、女性4例)の発症時年齢は41歳(中央値)(分布:26-76歳)、移植時年齢は19(10-53)歳、移植から発症までは22(16-29)年であった。発症からDWI撮影までは3(1-22)ヶ月であった。非プラーク型では発症後2.5(1-5)ヶ月で初回の頭部MRIが撮影された。大脳皮質や基底核にDWI高信号が認められ、7例で移植された側とDWI高信号が優位であった側が一致していた。視床に高信号を認めた症例はなかった。経時的なMRIでは、急速に両側の大脳皮質や基底核に高信号の拡大する所見が認められた。プラーク型では発症後10(7-24)ヶ月で初回の頭部MRIが撮影さ

れ、非プラーク型の症例よりも有意に遅かった ($p=0.012$)。1 例では帯状回や基底核、視床に高信号が認められたが、1 例では基底核のみで、1 例では初回の画像で明らかな高信号は認められなかった。プラーク型の経時的画像では異常信号は視床や基底核に局限していた。

WHOまたはEU診断基準では、MM2C sCJD 9 例中4例、MM2T sCJD 10 例中8例は存命中に sCJDと診断出来なかった。他の病型のsCJDと比較すると、MM2C sCJDは罹病期間が長く、頭部MRIの拡散強調画像(DWI)で大脳皮質のみに高信号を認める例が多かった。MM2T sCJDも罹病期間が長く、脳波、脳脊髄液、頭部MRIともにプリオン病で見られる異常所見を認めなかった。MM1+2C/MV1+2C sCJDは、脳波、脳脊髄液、頭部MRIにおいて他の病型のsCJDとほぼ同等の頻度でプリオン病診断で使用している異常所見を認めた。MM2C sCJDの新しい診断基準として、1.進行性の認知症、2.PrP遺伝子に変異がなく、コドン129多型がMM、3.頭部MRI拡散強調画像で大脳皮質のみに高信号を認める、4.発症6ヶ月後の時点で、a.ミオクローヌス、b.錐体路/錐体外路症候、c.視覚異常/小脳症候、d.無動無言、の4項目中2項目以上の症候を認めないを、頭部MRIが行われなかったMM2T sCJD1例を除く今回検討した全症例(全861例：MM2C sCJD 9 例、MM2C sCJD以外 852例)に適用したところ、MM2皮質型の診断感度88.9%、特異度98.5%であった。

3年間の研究終了時点で、凍結脳組織を含むプリオン病のリソースは67例となった。研究班3年の期間で、平成29年度5例、平成30年度5例、平成31年度(10月18日時点)9例のプリオン病の病理解剖を行った。他院での解剖例の診断支援をした。病理診断の技術的な面は、抗プリオン抗体3F4(109-112)と12F10抗体(144-152)をルーチンで行い、病理標本の質的面も安定した。分子生物学的検索を東北大学(北本博士)で行い、病型を確認した。療養型施設等からも病理解剖同意を取得できるようになった。ご遺体の搬送による病理解剖は、静岡、茨城からの依頼も増加した。今後、病理解剖を担当することが決定した施設もある。網膜の採取もほぼ全例で施行した。平成30年度に施行した、医師を除く多職種に対するプリオン病の教育講演の内容に対す

る自由記載のアンケートをテキストマイニングの手法(KH Coder、樋口耕一)を用いて解析した。プリオン病は感染するといった漠然としたとらえ方をされていることが多いことがわかるが、同時に、病理解剖の重要性への理解も深まった。職種による捉えかたの違いも明らかである。

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：

無動性無言状態に至る前に死亡した V180I CJD 自験例は、死亡時 87 歳女性でプリオン病の家族歴はなかった。86 歳時に反応性の低下、認知機能障害で発症した。発症 1 週間後の頭部MRI・拡散強調像(diffusion-weighted image: DWI)で大脳皮質に高信号を認め、同部位は T2 強調像と FLAIR 像では淡い高信号と腫脹像を呈していた。発症 8 ヶ月後に軽度のミオクローヌスを認めたが、経過中に脳波での周期性同期性放電(periodic synchronous discharge: PSD)は認めなかった。発症 9 ヶ月後には、DWI 高信号はより広範囲、高輝度となっていたが、後頭葉内側面は保たれていた。次第に経口摂取量が減少し、無動性無言状態に至る前に全経過 10 ヶ月で衰弱により死亡した。脳重は 1,050g。肉眼的には前頭葉萎縮を軽度に認めたが、小脳、脳幹の萎縮は明らかでなかった。大脳冠状断でも、皮質の萎縮は明らかでなく、白質や基底核、視床、固有海馬は保たれていた。組織学的には大脳皮質に広範な海綿状変化を認めたが、グリオーシスや肥胖性アストロサイトの増生は軽く、神経細胞は比較的残存していた。空胞は大小不同で癒合傾向を示さない特徴的な形態(various-sized and non-confluent vacuole)を示した。比較的病変の軽い部位では、海綿状変化は皮質表層と深層に目立ち、第 3 層は比較的保たれていた。中心前回は比較的保たれ、Betz 巨細胞はよく残存していた。楔前部では明瞭な海綿状変化が見られたが、鳥距溝をはさんだ線条野は保たれ、海綿状変化は内側後頭側頭回に移行するにしたがって、皮質深層に出現し、次いで皮質表層に出現していた。固有海馬、海馬支脚にはほとんど海綿状変化を認めなかったが、海馬傍回に移行すると高度の海綿状変化を認めた。基底核領域では被殻や尾状核に、視床領域では前核や内側核に、軽度の海綿状変化を認めた。小脳はよく保たれ、海綿状変化や神経細胞脱落は認められ

なかった。脳幹にも著変はなく、下オリーブ核は保たれていた。抗 PrP 抗体を用いた免疫染色では、大脳皮質に微細顆粒状のシナプス型沈着を極めて軽度に認めた。PrP 遺伝子解析でバリン(Val)からイソロイシン(Ile)への点変異を認め、codon129 多型は Met/Met、codon219 多型は Glu/Glu を示した。PrP^{Sc} のウエスタンブロット解析では、V180I CJD に特徴的な所見を認めた。

病理学的検索を施行したプリオン病症例で、PrP 遺伝子解析およびプロテアーゼ抵抗性 PrP(PrP^{Sc})のウエスタンブロット解析も施行した連続100例の内訳は、男性が52例、女性が48例だった。最も若い発症例は32歳発症のMM2-視床型孤発性CJD例、最も高齢の発症例は89歳発症のMM1型孤発性CJD例で、平均は68.1歳だった。全経過は平均18.2ヵ月で、最も経過が短かったのは1ヵ月のMM1型孤発性CJD例、最も経過が長かったのは120ヵ月の Gerstmann-Sträussler-Scheinker病(GSS)例だった。平均脳重は1,021.3gで、最も重かったのは1,770gのプラーク型硬膜移植後CJD例、最も軽かったのは590gのMM1型孤発性CJD例だった。孤発性CJDは83例で、発症年齢は平均68.5歳だった。遺伝性CJDは10例(V180I変異 7例、M232R変異 3例)で、発症年齢は59歳から86歳、平均74.2歳だった。硬膜移植後CJDは5例で、プラーク型が1例、非プラーク型が4例で、発症年齢は38歳から75歳、平均56.2歳だった。GSS例は2例ともP102L変異で、発症年齢は46歳と54歳だった。コドン129多型はMet/Metが96例、Met/Valが4例(孤発性CJD 2例、V180I変異CJD 2例)だった。Met/Val多型を有するV180I変異遺伝性CJD例では、2例ともV180I変異とVal多型は異なるアリル上に存在していた。コドン219多型は99例がGlu/Gluで、GSSの1例がGlu/Lysだった(P102L変異とLys多型は異なるアリル上に存在)。PrP^{Sc}のウエスタンブロット解析は、基本的に前頭葉または側頭葉の1カ所のみから施行していた。孤発性CJD 83例においては、Type 1 PrP^{Sc}のみ検出された例が59例、Type 1 PrP^{Sc} と Type 2 PrP^{Sc}の両方が検出された例が18例(Type 1 PrP^{Sc} > Type 2 PrP^{Sc}が12例、Type 1 PrP^{Sc} = 2 Type 2 PrP^{Sc}が2例、Type 1 PrP^{Sc} < Type 2 PrP^{Sc}が4例)、Type 2 PrP^{Sc}のみ検出された例が5例、Intermediate(19-20kDa)-type PrP^{Sc}が検出された例が1例だった。孤発性CJDはMM型が大部分を

占め、病理学的にも1型PrPと2型PrPの混在例(MM1+2型)が多数存在した。ウエスタンブロット解析でtype 1 PrP^{Sc}と判定されても、病理学的にtype 1 PrPとtype 2 PrPが混在している症例がしばしば存在していた。MV1型とMV2型は各1例で、MV2型例はMV2C+K型に分類された。ApoE遺伝子多型はE2/E3が7例、E2/E4が3例、E3/E3が71例、E3/E4が18例、E4/E4が1例で、E4アリルを保有している症例は22例だった。

無動性無言状態で長期延命した MM1 型孤発性 CJD 自験例は、死亡時 51 歳の男性。48 歳時に精神症状で発症し、急速進行性の認知機能障害を呈した。発症 1 ヶ月後にはミオクローヌス、PSD、DWI で大脳皮質・線条体に高信号を認め、CJD が疑われた。脳脊髄液の総タウ蛋白、14-3-3 蛋白、RT-QuIC (real-time quaking-induced conversion)はいずれも陽性だった。PrP 遺伝子解析では変異を認めず、コドン129多型はMet/Met、コドン219多型はGlu/Gluだった。DWIでの高信号域は、経過とともに拡大、進展、消退し、MRI上は次第に白質病変が出現し、脳萎縮が進行した。発症2ヵ月で無動性無言状態に至ってからは、経管栄養が施行され、胃瘻造設後は安定した全身状態が2年以上続いた。頸部後屈、四肢屈曲拘縮肢位を呈し、中枢性呼吸不全のため全経過30ヵ月で死亡した。末期まで対光反射、嚥下反射、咳嗽反射は保たれていた。脳重は960g。肉眼的に大脳皮質・白質、線条体、視床内側核、小脳皮質・白質は高度の萎縮を呈していたが、淡蒼球や視床外側核、固有海馬、小脳歯状核の萎縮は目立たなかった。脳幹部は橋底部の萎縮と錐体路変性が見られたが、全体的には萎縮は相対的に軽かった。組織学的には、大脳新皮質には広範なグリオシスと高度の神経細胞脱落を認め、肥胖性アストロサイトの増生が強く、深層にinflated neuronを認めた。線条体、視床内側核の変性も強かったが、淡蒼球、視床外側核は比較的保たれていた。固有海馬から海馬支脚には海綿状変化を認めるものの、グリオシスは軽く、神経細胞脱落は明らかでなかった。大脳白質は広範に髄鞘淡明化、グリオシス、粗鬆化を呈していた。脳幹部では、橋核の神経細胞脱落とグリオシス、大脳脚、橋縦束、延髄錐体の髄鞘淡明化とマクローファージの出現が高度だった。小脳は分子層の萎

縮、顆粒細胞層の脱落が高度であったが、プルキンエ細胞、歯状核は比較的保たれていた。小脳白質の髄鞘淡明化も認められたが、歯状核門は保たれる傾向があった。免疫染色では、大脳皮質、基底核、視床に加え、小脳では皮質、歯状核に、脳幹では黒質や上丘、橋核、下オリーブ核にシナプス型 PrP 沈着を認めた。PrP^{Sc} のウエスタンブロット解析では 1 型 PrP を認めた。

4) プリオン病診療ガイドライン改訂のための研究：

hGH-CJD 剖検脳の感染実験の結果は、すべての Ki-129V/V マウスへの感染が成立しており、300 日～400 日の潜伏期間であった。Ki-129M/M マウスも Ki-129V/V より常に遅れた潜伏期間を示している。また、末梢ルートでは圧倒的に VV2 プリオンの感染が成立しやすいことを示すデータであった。視床型 CJD 剖検脳を用いた感染実験では、感染実験に使用した 3 例は、いずれの症例もヒト型ノックインマウスには感染が成立しなかった。また、視床型 CJD が FFI の孤発性と呼ばれるように、典型的 FFI と同様に全ての症例で Ki-ChM に感染が成立した。

『プリオン病診療ガイドライン 2020』を作成し、令和 2 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：

一次調査では患者数と新規発症患者の調査を行ったが、把握することができた全国の患者総数は 66 名で、本研究班による過去の調査結果と比較して漸減傾向にあることが示された。一方で患者の平均年齢は 29 歳であり、罹病期間の長期化と、平均年齢の上昇が認められた。新規発症については、2012 年以降の新規発症は 7 名であり、依然として SSPE の発症が持続している状況であった。二次調査として患者を現在診療している 55 施設に郵送による調査を実施し、現時点で 21 施設 40 名分の回答があった。これまでに回答のあった 40 名の患者のうち、一部に病期がⅡ期の比較的安定した患者がいることが明らかとなったが、残りの患者についてはⅢ期かⅣ期であり、特にⅣ期の進行した病期の

患者が多かった。胃瘻からの経管栄養や気管切開、人工呼吸などの医療的ケアを要する要介護の状態の患者が多く、半数を占める在宅の患者では介護負担が大きいことが示唆された。抗ウイルス治療としては、イノシンプラノブクスの内服治療は継続できている患者がほとんどであったが、インターフェロン髄注およびリバビリン脳室内投与については継続している患者は少なく、今後有効性の高い SSPE ウイルスに特異的な治療法の開発が必要と考えられた。

特定疾患治療研究事業のもとでの医療受給者証を所持している SSPE 症例を対象とした疫学的分析では、SSPE は 1998 年度から特定疾患治療研究事業による医療費受給の対象となり、2001 年度から当該事業において臨床調査個人票(以下、個人票)の内容を自治体が入力し、このデータが厚生労働省に送られるシステムが開始(2003 年度から本格的に実施)されており、本研究では、この個人票データにより、SSPE の疫学および療養状況、臨床情報等を把握し、主に、様式が現在の方式と同じである 2003 年度以降分に絞って解析を行ってきた。2018 末時点で 2015 年の更新例(2014 年は 14 例、2013 年は 36 例)、新規症例の登録について、情報の集計作業が行われていなかったことを確認した。

沖縄県内で把握出来ている SSPE 患者(1994～2005 年発症)15 名のうち、麻疹罹患年が分かっている 14 名について、1986～2005 年 10 年間全体の推計麻疹患者数 63,108 名(95%信頼区間 18,754～111,915 名)のうち、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(麻疹罹患 1,833 人に SSPE 1 人の発症)、1993 年の流行では同様に麻疹罹患 12,000 人に SSPE 1 人の発症と分析された。

平成 31 年 4 月～令和 2 年 1 月の期間に、SSPE の患者の新規発症は確認できなかった。SSPE の患者レジストリについては、研究参加への同意書(患者用、主治医用)と患者登録用紙(新規用、更新用)を作成し、当研究班で承認を得てから、レジストリのサイトを開設し、学会や地域の医師会、患者会などで周知するという手続きが必要と考えられた。実際の新規登録方法としては、研究参加への同意

書と新規患者登録用紙をレジストリのサイトからダウンロードし、記入の上、患者が事務局へ簡易書留で送付する。事務局は患者の個人情報を匿名化してデータを登録する。また更新方法としては、年 1 回、事務局より登録済み患者宛に更新のためのお知らせを出し、患者が更新用患者登録用紙に記入の上、事務局へ簡易書留で送付する。事務局は患者の個人情報を匿名化してデータを登録する。これにより、個人情報の保護に務める。登録用紙の内容としては、氏名、住所、電話番号、メールアドレス、生年月日、性別、麻疹罹患年齢・麻疹の重症度、予防接種歴、亜急性硬化性全脳炎発症年齢、初発症状、診断確定時の年齢・症状・病期・検査結果、治療内容、現在の症状・病期・検査結果などとした。

2) SSPE の診断基準についての研究 :

平成 30 年度の解析において、サーベイランスの SSPE 診断時および福島県立医科大学にて加療の患児の初診時の脳脊髄液麻疹 EIA 価は全て 12 以上であった。福島県立医科大学にて加療した SSPE 患者の経過中の脳脊髄液麻疹 EIA 価はすべて 10 以上であった。S 社に依頼の脳脊髄液麻疹 EIA 価は、S 社基準により 54.3%が陰性、13.4%が判定保留、32.3%が陽性であった。さらに陽性例のうち 10.8%が 12 以上であった。平成 31 年度の解析において、福島県立医科大学でフォローした SSPE3 例のうち初診時の 3 組では脳脊髄液血清抗体比が 0.07 以上、脳脊髄液麻疹 EIA 価が 12.8 以上であった。経過中も全ての脳脊髄液麻疹 EIA 価が 10 以上であったのに対し、S 社検体で脳脊髄液麻疹 EIA 価 10 以上は 45 検体(1.7%, 45/2618)と少数であった。治療中を含む経過中の 56 組では脳脊髄液血清抗体比 0.05 以上は 54/56 組(96.4%)、0.04 以上は 56/56 組(100%)であった。S 社に依頼されたのべ 2618 組のうち EIA 価が確定した 951 組(36.3%)の脳脊髄液血清抗体比は 0.04 以上 0.05 未満で最少 39 組(1.5%)となり、0.05 以上は 94 組(3.6%)であった。

脳脊髄液麻疹抗体価は EIA 法において SSPE 群では検出感度未満 1 名、境界域 1 名、上限以上 24 名、疾患対照群では検出感度未満 28 名、境界域 2 名、HI 法において SSPE 群では検出感度未満 2 名、疾患対照群では検出感度未満 30 名、

NT 法において SSPE 群では検出感度未満 1 名、疾患対照群では検出感度未満 30 名であった。いずれの検査法間でも強い正の相関を示した。EIA 法では SSPE 群の多くは測定上限を超える高値だったが、陰性～境界域が少数おり、臨床経過により再検査が必要と考えられた。また SSPE で境界域を示す症例が含まれていたため、脳脊髄液 IgG が上昇する疾患の偽陽性に注意してカットオフ値を決定する必要があると考えた。また臨床経過から SSPE 診断が確定している群 15 名および疾患対照群 34 名で CSQ_{rel}を検討した。SSPE 群は全例 CSQ_{rel} は >1.5 であった。疾患対照群で脳脊髄液麻疹抗体価が検出されたのは 4 名で、うち 2 名が CSQ_{rel} が >1.5 であった。

3) SSPE の診療ガイドライン改訂のための研究 :

SSPE 患者とその母親の血液が得られた 1 家系 2 検体、および SSPE 患者とその両親の血液が得られた 2 家系 6 検体の合計 3 家系 8 検体のエキソーム解析を行った。うち 2 家系で共通する遺伝子変異は 500 以上となったが、最も可能性が高い責任遺伝子候補として *CCDC150* 遺伝子に複合ヘテロ変異を認めた。本遺伝子を SSPE の疾患感受性候補遺伝子として、フィリピン人 SSPE 患者 60 名の解析を行った。2 家系に共通する複合ヘテロ変異を構成する 3 つの変異は認められず、これらが位置する 3 エクソンに見出された新たな 3 つの変異は複合ヘテロではなかった。また、家系ごとのエキソーム解析を行い、患者にホモ変異もしくは複合ヘテロ変異があり、かつ両親またはいずれかの親にヘテロ変異がある遺伝子を検索した結果、*CCDC150* 遺伝子以外に 20 の SSPE 疾患感受性候補遺伝子を見出した。

『SSPE 診療ガイドライン 2020』を作成し、令和 2 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 :

平成 29 年度第 1 回 PML サーベイランス委員会(8 月)では 22 例、第 2 回 PML サーベイランス委員会(12 月)では 23 例の症例検討を行った。第 2 回 PML サーベイランス委員会では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 例目の症例検討を行い、(Clinical) Definite PML の診断であった。平成 29 年度第 3 回 PML サーベイランス委員会(1 月)では、多発性硬化症を基礎疾患としたフィンゴリモド使用後発症 PML の国内発症事例 4 例目の症例検討を行い、(Clinical) Probable PML の診断であった。平成 30 年度第 1 回 PML サーベイランス委員会(8 月)では 29 例、第 2 回 PML サーベイランス委員会(12 月)では 25 例の症例検討を行った。平成 30 年度 PML 病理小委員会(6 月)では 8 症例の検討を行った。令和元年度は計 3 回の PML サーベイランス委員会と 1 回の PML 病理小委員会を開催した。令和元年度第 1 回 PML サーベイランス委員会(8 月)では 25 例、第 2 回 PML サーベイランス委員会(12 月)では 22 例、第 3 回 PML サーベイランス委員会では 10 例の症例検討を行った。また令和元年度 PML 病理小委員会では 12 症例の検討を行った。令和 2 年 3 月までに計 407 件の PML 疑い症例(疑いや最終診断否定症例を含む。)の事務局覚知があり、計 228 例の事務局症例登録となった。

サーベイランス方法についても検討を行い、改訂した。①現在の臨床調査票は PC 画面上での入力、閲覧を前提としたものであり、字サイズが小さいこともあり、平成 30 年度より新たな調査票の改訂、令和元年度に部分改訂となった。②また、サーベイランス事務局が症例相談窓口を兼ねており、複数回にわたるメールのやりとりや情報請求など時間と労力を要し、効率が良くないことから、相談業務と登録業務を分離し、自治医科大学公衆衛生学を登録データ管理部門とした。③各地域ブロック別に担当委員を配置し、事務局からの依頼および転送にて調査・症例発表を行うシステムとした。④委員会開催に際し、開催 1 か月前に集計し、資料を事前製本配布をする方向となった。また令和元年度より PDF 化し、配布とした。

健康長寿医療センター(石橋ら)にてグリアイメージング 18F-THK5351 が新たに開発され、これまでにすでに開発・使用されている 11C-CB184(ミクログリアイメージング)、11C-4DST(DNA 合成イメージング)とともに、今後 PML 患者への検査応用が期待された。新規に患者血清抗 JCV IgM or IgG 抗体測定および感染中和活性測定が可能な抗 JCV 抗体検査系が開発中であり、

今後のサーベイランスへの応用が期待された。SLE を基礎疾患とした PML で、SLE の治療薬の一つであるヒドロキシクロロキン併用療法の有用性が報告された。原発性免疫不全症のうち Good 症候群を基礎疾患とした PML では高ウイルス量を呈して治療抵抗性であることを確認し、リンパ球幼若化反応が低下していることを確認した。ホジキンリンパ腫を基礎疾患として骨髄移植した PML 疑い症例では脳 PET のうち 18F-THK5351 が有用であることが示唆された。

2016 年 12 月から 2019 年 11 月までの期間に収集された 137 例の患者情報が PML サーベイランス委員会で検討され、77 例が PML としてデータベースに登録された。PML として登録された 77 例のうち、男が 38 例(49%)、女が 39 例(51%)だった。発病年齢の平均(中央値)は 60 歳(63 歳)だった。発病者の年次推移を観察すると、発病者は 2018 年が 24 例(31%)で最も多く、2016 年の 16 例(21%)、2017 年の 14 例(18%)、2019 年の 13 例(17%)が続いた。発病者の居住地を都道府県別に集計すると、最も発病者が多かったのは東京都の 10 例(13%)だった。神奈川県、千葉県、大阪府、北海道の 6 例(8%)、千葉県の 3 例(8%)が続いた。診断の確実度は、「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」の診断基準に基づく診断の確実度は、確実例が 69 例(90%)、ほぼ確実例が 4 例(5%)、疑い例が 4 例(5%)だった。確実例とほぼ確実例で 90%以上を占めていた。脳生検は 29 例(38%)で、剖検は 9 例(12%)で施行されていた。PML 発病者の基礎疾患は、HIV 感染症が 9 例(12%)、血液疾患が 27 例(35%)、多発性硬化症が 4 例(5%)、膠原病が 17 例(23%)、人工透析が 11 例(14%)、固形がんが 10 例(13%)、臓器移植 7 例(9%)だった。免疫不全を来すその他の疾患は 9 例(12%)に認めた。血液疾患のうち、15 例(血液疾患全体の 56%)が悪性リンパ腫であった。また多発性硬化症を基礎疾患に持つ 4 例全てに Fingolimod が投与されていたが、Natalizumab を投与されていた症例はなかった。免疫不全を来すその他の疾患では、特発性 CD4 陽性リンパ球減少症を 4 例(その他の疾患全体の 44%)に認めた。

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、平成 19 年度より定量的リア

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ている。平成 19 年度から令和元年度(12 月現在)までに合計 2,344 件の検査を実施し、296 名の PML 患者を確認した。また、平成 28 年 4 月より、検査受付時に主治医に対して本研究班の PML 疑い症例登録について説明し、PML サーベイランス委員会に主治医の連絡先を転送している。登録開始から現在までに、370 名以上の情報を同委員会に転送し、当研究班の PML サーベイランスを支援した。本研究期間においては、CSF-JCV を標的とした 619 件の超高感度 PCR 検査を実施して PML の診療を支援するとともに、調査票を介して提供された情報に基づいて国内における PML の動向を解析した。当検査を実施した被検者 391 名のうち、116 名が CSF-JCV 陽性を呈した。陽性者は、HIV 感染症(16 名)、血液腫瘍系疾患(31 名)、自己免疫疾患(23 名)、およびその他の疾患等(34 名)の様々な基礎疾患を有した。また、70 代以上の高齢者を中心として、明らかな基礎疾患が認められない患者 12 名が陽性反応を呈した。自己免疫疾患を有する JCV 陽性者は、全身性エリテマトーデスを有する女性を中心として確認され、患者数は増加傾向にあった。フィンゴリモドの投与を受けた患者 3 名が CSF-JCV 陽性を呈したが、PML の確定診断がなされた患者は 1 名であった。さらに、本研究期間においては、これまで発生がほとんど認められなかった多発性骨髄腫患者 7 名において CSF-JCV 陽性者が確認され、治療薬との関連性が示唆された。

国立感染症研究所感染病理部では、1988 年から 2019 年 12 月末までの全 135 例を検討し、83 例の PML の診断を確定した。2017-2019 年は 48 例の検索依頼があり、27 例で PML と確定された。2017-2019 年の 48 例については、脳生検検体からの解析が 32 例、剖検検体からの解析が 6 例で、PML 確定時の年齢は平均 63.0 歳であり、血液系悪性疾患が 10 例、自己免疫性疾患が 5 例、後天性免疫不全症候群、腎移植後が各 2 例に認められたが、多発性硬化症での natalizumab あるいは fingolimod 使用症例は認めなかった。また、脳の組織学的検索で PML の確定に至った症例の中には、脳組織採取前の脳脊髄液からのリアルタイム PCR 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。なお、研究実施期間の依頼症例中 47 例全例で PML 症例登録システムへの登録協力が得られた。

予後良好例と予後不良例の解析では、病理学的解析では CD4 陽性 T 細胞数、CD138 陽性細胞数が GP グループで有意に多く、CD4:CD8 比が維持されていた。回帰分析では、CD138 陽性形質細胞数と PD-1 陽性細胞数に強い相関性がみられた($R^2=0.80$)。70 歳の HTLV-1 陽性の女性の剖検例の一部を病理学的に解析した。皮髄境界を中心に、小型の脱髄斑が多数見られ、HE 染色では脱髄斑周囲に核の腫大したグリア細胞が散在し、dot 状の封入体を有する細胞見られた。脱髄斑は皮質付近まで広がっており、細胞には JC ウイルス・VP2/3 抗体による免疫染色性陽性の細胞があり、in situ hybridization で JC ウイルス陽性であった。

2) PML の診療ガイドライン改訂のための研究:

徳島大学病院症例については、経時的な変化を含めて検討した。テント上の白質に異常信号を認めたものが多いが、小脳に異常信号を認めた症例が少数あった。背景疾患は、多発性骨髄腫、血管内リンパ腫症、サルコイドーシス及び胸腺癌であった。非造影灌流 MRI である ASL 法が施行され、辺縁に高信号を認めた。また、FDG-PET が施行され、病変の低集積を認め、1 例にメチオニン-PET が行われて低集積が認められた。経時的な画像所見の変化では、拡散強調像や FLAIR で皮質下白質から深部白質を中心に高信号を認め、次第に拡大や移動しながら、経時的に信号の緩徐な低下を認めた。信号低下に伴って、脳実質の萎縮傾向が増強した。造影では、ほとんど増強効果を認めないか、辺縁の淡い増強を認めた。サーベイランス症例で、免疫再構築症候群における非典型的と考えられた症例では、小脳や基底核の病変が多く認められ、浮腫や mass effect を認めることが多かった。さらに造影では、比較的明瞭な増強を認めることがあり、特徴と考えられた。Punctate pattern と呼ばれる造影効果を伴う小さな病変も特徴的である。

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、「PML 診療ガイドライン 2020」のうち、「CQ4-3. 薬剤関連 PML の治療はどうするのか？」をまとめ、以下が示された。

1) Natalizumab 関連 PML の治療：薬剤中止と血液浄化療法 (PP) が有効、2) Fingolimod 関連 PML の治療：治療は薬剤投与の中止、塩酸メフロキン、ミルタザピンによる有効性の報告がある、3) 無症候性 PML の段階で治療を開始することが望まれる、4) PP は免疫再構築症候群を来し、機能障害が増悪する可能性がある。

24 ヶ月以上 FTY の投与を継続されている 8 例からの血液検体 22 サンプルを解析し、リンパ球数、CD4 陽性 T 細胞数、CD4/CD8 細胞比は欧米からの論文や九州大学からの報告と差はなかったが、CD8 細胞数に関しては九州大学からの報告と異なり FTY 開始前と有意な差は認めなかった。FTY 開始後早期に減量された場合比較的速度やかにリンパ球数が回復するが、投与開始後 24 ヶ月以上経過後に減量された場合一部の患者ではリンパ球数の回復が抑制されていた。

多数の神経免疫を専門としている医師が参加している「神経と免疫を語る会」に e-mail アドレスを登録している医師の所属している 49 施設に向けて 2016 年 4 月時点と 2019 年 4 月時点の MS 患者数及び使用している DMD について e-mail でのアンケート調査を行い、23 施設より回答を得た。2016 年 4 月時点の総患者数は、1801 名、2019 年 4 月時点で 2168 名であった。そのうち FTY 投与患者は 2016 年で 376 名 (20.9%)、2019 年で 386 名 (17.8%) であった。またなんらかの形で FTY の減量投与を行われていたのは 2016 年で 86 名 (FTY 投与患者の 22.9%)、2019 年で 101 名 (同 22.3%) であった。ナタリズマブ (NTZ) 投与患者は 2016 年で 36 名 (2.0%)、2019 年で 71 名 (3.3%) であった。またなんらかの形で NTZ の減量投与を行われていたのは 2016 年で 5 名 (NTZ 投与患者の 15.1%)、2019 年で 38 名 (同 53.5%) であった。また 2016 年時点で未発売であったフマル酸ジメチル (BG12) は、2019 年時点で 393 名 (18.1%)、うち減量投与患者 31 名 (BG12 投与患者の 7.9%) に投与されていた。

平成 29-令和 1 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、MS の新規の疾患修飾療法に伴う PML は、ナタリズマブ、フィンゴリモドおよびフマル酸のどの薬剤においても発生しており、その

動向は注目していく必要がある。前 2 者においては国内の発生も認めており、PML の最新情報を今後も収集することは重要である。治療においては引き続き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り、PML サーベイランス委員会で症例が集積されている。その他の薬剤ではマラビロクのほか、ペムブロリズマブの報告があった。

『PML 病診療ガイドライン 2020』を作成し、令和 2 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と自然歴調査の連携で、後者の登録者数が増加した。今後は質を改善する工夫が必要である。電子化で情報活用が容易になったが、過去の紙の調査票の電子化も重要課題である。データ活用の簡便化と画像データベース構築により多くの研究成果が期待される。今後も、サーベイランス委員・分担者等の意見を集約し、システムを使いやすいものに改善する。

孤発性 CJD 症例に対して、発症後に、慢性硬膜下血腫の手術を行った事例が報告された。当該病院に関して、手術器具の滅菌条件の確認が行われた。ウォッシュャーディスインファクターとして、サクラ精機の WUS-3100 が使用されていたが、サクラ精機に問い合わせ、熱水処理が 93 度 10 分行われており、感染予防ガイドラインに準拠している事が確認された。CJD 症例のルンバルに関しての問い合わせがあった。ルンバルで使用した圧棒がガラス棒であり、当該症例後も、別の症例で使用していたとの事であった。同様のケースに関しては、過去にもインシデント委員会で協議された事があり、脳脊髄液が逆流する事は考えにくいいため、このようなケースは、インシデントには該当しないという結論であった。従って、本症例も、インシデント事例ではない事が確認された。CJD 疑い患者に対して、発症 11 か月前に、正常圧水頭症疑いで VP シャント術が行われた事案に関して、協議された。当該手術の手術機器の滅菌条件を確認すると、ほとんどすべて感染予防ガイドラ

インに準拠されていることが確認された。一つだけ、バーホールエコーのみ、ガイドラインに準拠しない条件で滅菌されていたが、当該手術で使用していないことが、確認された。以上より、本事案は、インシデント事案ではないと判断された。1980 年台に、髄膜腫手術に対して、Lyodura が使用された症例で、最近、髄膜腫が再発したために、手術を行う予定で、問い合わせがあった事案が協議された。当初、オートクレーブ滅菌出来ない、CUSA を使用して、腫瘍吸引する予定であった。しかし、本症例は、他の病院に移り、CUSA を使用せず、腫瘍摘出術を行った。出血量が多く、輸血を行ったが、神経所見は改善して独歩退院をする事ができた。本会議で、過去に Lyodura が使用されたとわかっている症例に対して、インシデント委員会としての対応が協議された。過去に、Lyodura が使用されたのが、約 10 万人ぐらいおり、その中から、dCJD が 100 人以上発生している。従って、当委員会としては、過去に Lyodura が使用されたとわかっている症例にたいしては、可能な限り、プリオン病患者と同様の滅菌対応を行うことをすすめていく方針となった。

九州の 2 大集積地、他の地域で発症した GSS の臨床症状、検査データはそれぞれ特徴があることが判明した。これら研究をもとに論文作成と新診断基準・重症度分類策定の段階まで到達を目指す。さらに発症素因 (at risk) 家族調査と早期診断の倫理的体制構築を模索しているが、遺伝カウンセリング等の整備が困難であり倫理的同意を得るに至っていない。

2) プリオン病の診断基準についての研究：

今回開発した DWI を用いた定量評価法パッケージによって、複雑な高度画像処理を意識せず、プリオン病早期病変の自動検出と定量評価を極めて平易に実施することが可能となった。DWI は、原理上画質不良でありアーティファクトや歪みも大きいため、通常的手法ではプリオン病早期病変の客観評価が極めて困難である。今回確立したパッケージを用いることで、高精度で簡便な自動定量評価が多くの施設で実施可能となり、早期診断基準の均てん化に寄与することが期待される。

脳脊髄液検査におけるバイオマーカーの感度特異度を正確に把握した。実臨床にマーカー

検索の意味を正確に理解してもらう可能になったと考える。特に RT-QUIC の特異度は非常に高いものの感度は 70%にとどまることからより高感度な手法の開発が望まれる。末梢臓器において比較的高いシード活性を定量的に評価できることから診断検査における有用性があるかもしれない。また患者臓器や生体サンプルの取り扱いにおける危険性をより正しく評価できると考えられる。将来的には発症前のプリオンキャリア探索も可能になると考えられる。基礎実験ではホルマリン固定しパラフィン包埋した脳からも固定前の臓器同様の活性を検出できることが確認されたことから、今後発症早期での各種生検サンプルを用いた RT-QUIC 診断が可能になると考えられる。

脳外科手術歴のある症例では、無い症例と比較して脳波上の PSD の頻度が少なかった。以前の我々の研究では、MMiK 型 CJD を呈するプラーク型硬膜移植後 CJD 症例では脳波上の PSD の頻度が少なく、本研究の脳外科手術歴のある症例の特徴と類似していた。27 例の脳外科手術歴のある症例中の 5 例で脳波上の PSD を認めず、それらは全例プリオン蛋白遺伝子コドン 129MM であった。その 5 例中 3 例で剖検が行われ、2 例は MM2 型孤発性 CJD で、1 例は以前に報告した MMiK 型 CJD であった。MMiK 型 CJD 症例の頭部 MRI では、両側視床に DWI で高信号を認めた。剖検が行われていない 2 例中 1 例でも両側視床に DWI で高信号を認めた。

dCJD における非プラーク型とプラーク型では頭部 MRI の DWI で異なる進展形式をとることが明らかとなった。非プラーク型の 8 例中 7 例で移植された側の大脳皮質および基底核で優位な DWI 高信号が認められ、経過の DWI 画像では大脳皮質や基底核に広範囲な DWI 高信号の拡大が認められた。プリオン病における DWI 高信号は、PrP^{Sc} の沈着や海綿状変化、神経細胞脱落やグリオシスの程度といったプリオン病における病理学的変化と関連していると考えられており、非プラーク型では、移植直下の脳実質に PrP^{Sc} が感染し、その後脳全体に伝播した可能性が考えられた。プラーク型では今回検討した症例を含め、初回の DWI で異常信号を認めない報告があり、異常信号を認めた症例では異常信号は基底核や視床に概ね限局

していた。プラーク型の DWI 高信号は経過でも視床や基底核に概ね限局し、大脳皮質などへの異常信号の拡大は認められなかった。このような DWI 高信号のパターンはプラーク型の診断や硬膜の移植歴が不明である場合にプラーク型である事を臨床的に疑うために有用な所見であると考えられた。プラーク型は V2 prion や Mi prion が 129MM に感染して生じたと考えられており、孤発性 CJD の MV2 や VV2 といった V2 prion が認められる病型では視床に高信号を認めることが報告されている。Cross-sequence transmission で新たに生じた PrP^{Sc} は以前の性質を保持していることが証明されており (traceback phenomenon)、プラーク型では孤発性 CJD の MV2 や VV2 と類似の画像所見を呈していると考えられた。

MM2C 型および MM2T 型 sCJD の病型は他の病型の sCJD とは異なり、特に病初期には WHO や EU 診断基準では臨床診断が困難であった。MM2C 型 sCJD は以前の報告と同様に認知機能障害以外の神経症候に乏しく、頭部 MRI DWI にて大脳皮質にのみ高信号を認める症例が多かった。それらの特徴をもとに、MM2C 型 sCJD を診断するための新たな臨床診断基準を作成し、今回検討した症例をその新たな臨床診断基準で診断を行ってみると 'probable' MM2C 型 sCJD と診断する感度は 77.8%で、特異度は 98.5%であった。MM2T 型 sCJD については、頭部 MRI、脳波、脳脊髄液検査など sCJD の診断に有用とされている検査の全てで異常を認めなかった。今回の研究では、MM2T 型 sCJD に特異的な所見を見出すことが出来ず、MM2T 型 sCJD の新たな臨床診断基準を作成することは出来なかった。

3 年間で、順調にプリオン病の病理解剖を継続することで、目的であるリソース構築を継続できた。また、病理診断の体制などが構築したことから、安定した病理診断が可能となった。プリオン病の病理解剖には、依然として医師の抵抗感が存在し、多くの施設における解剖体制は進んでいない。この点に関して、引き続き病理医に対して、理解を求めていく必要がある。また、医師だけではなく、様々な医療職種に対して、適切な内容での啓発活動を継続することも重要であると考えられた。リソースの活用と

しても、論文発表をふまえ、順調の活用できているものと考えられる。

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 :

無動性無言状態に至る前に死亡した V180I CJD 自験例の臨床的特徴は、高齢発症、家族歴を認めない、比較的緩徐な進行、ミオクローヌスは軽度、PSD を認めない、DWI で大脳皮質の広範な高信号(輝度が高く長期間継続、後頭葉の内側面は保たれる)と T2 強調像・FLAIR 像での大脳皮質の腫脹像を認めた点であり、これらは V180I CJD 既報告の指摘と合致していた。DWI で高信号を認めなかった後頭葉内側面には海綿状変化は認められず、DWI での輝度の高い大脳皮質高信号、T2 強調像と FLAIR 像での腫脹像は、特徴的な海綿状変化に対応していると考えられた。またミオクローヌスが目立たない点や、PSD を認めなかった点は、グリオーシスや肥胖性アストロサイトの増生が軽く、神経細胞が比較的残存していた病理所見に対応していると思われた。V180I CJD においても、臨床所見と病理所見はよく相関していた。

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ー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ー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 高信号はグリオー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胖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、ミオクローヌスの出現は肥胖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。

病理学的検索を施行したプリオン病症例で、PrP 遺伝子解析およびプロテアーゼ抵抗性

PrP (PrP^{Sc})のウェスタンブロット解析も施行した連続 100 例の検討では、PrP 遺伝子解析およびプロテアーゼ抵抗性 PrP (PrP^{Sc})のウェスタンブロット解析も施行した連続 100 例の検討では、MM1+2 型の症例では、1 型 PrP と 2 型 PrP の混在程度は症例によって様々だった。少量の凍結サンプルを解析するウェスタンブロット解析よりも、広範に病変を観察可能な病理学的検索の方が混在例の診断に有用と思われる。また、孤発性 CJD の MM 型症例においては、ウェスタンブロット解析で Type 2 PrP^{Sc} と判定されても、視床型か皮質型か皮質+視床型かは神経病理所見を見ないと判定できなかった。

無動性無言状態で長期延命した MM1 型孤発性 CJD 自験例は、大脳新皮質や線条体、小脳皮質は高度の変性を示したが、固有海馬や淡蒼球、視床外側核は比較的保たれ、長期経過にもかかわらず病変は系統変性像を維持していた。大脳白質病変や錐体路変性を伴う本邦に多い全脳型(panencephalopathic-type)の病理像を示した。灰白質には広範に PrP 沈着を認め、異常 PrP に対する神経細胞変性や病変の進展に対して抵抗性を呈する部位と、脆弱性を呈する部位、灰白質病変による二次変性を呈する部位があることが示唆された。病理学的に終末期の中樞性呼吸不全の責任病変を指摘することは困難だった。

4) プリオン病診療ガイドライン改訂のための研究 :

現時点での感染実験の結果は、フランスの成長ホルモン製剤投与後 CJD はすべて V2 プリオンとして矛盾しないという結果である。途中経過ながら、感染実験の結果と、2017 年報告された英国での成長ホルモン製剤による CJD の報告から M1 プリオンに相当する症例はごく少なく、ほとんどの症例が V2 プリオン感染であることが明らかとなった。成長ホルモン製剤も硬膜もヨーロッパの CJD がその感染源である。我が国の硬膜移植症例は 70%が M1 プリオン、30%が V2 プリオンとヨーロッパの孤発性 CJD の頻度とほぼ同じ頻度である。しかし、成長ホルモン製剤による医原性 CJD では、この頻度を反映せず圧倒的に V2 プリオンが多いことが明らかになりつつある。成長ホルモン製剤と硬膜の違いは、その使用(投与)場所である。成長ホルモン製剤は、筋肉内注射か皮下注射という末梢ル

トからの投与であるのに比較して、硬膜は頭蓋内で直接使用されれば脳内投与と考えてよい。さらに V2 プリオンと M1 プリオンの感染性を末梢ルートによって感染成立の比率を比較した。圧倒的に V2 プリオンの感染が成立しやすいことが明らかとなった。

さらにもう 1 つの研究では、従来、視床型 CJD と診断された症例の中にも、FFI の非典型例で検出された新しいプリオンをもつ症例が存在することが明らかとなった。今後は、この新しいプリオンが視床型 CJD 以外にも検出できるかを検討する必要がある。

『プリオン病診療ガイドライン 2020』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 :

平成 24 年の本研究班の調査と同様に、全国の SSPE 症例についてサーベイランス調査を神経疾患の成人および小児の専門診療科に対して郵送での調査を行った。65%の回答を得ることができた。把握することができた患者数は 66 名で、前回の調査結果 81 名と比較してやや減少をしていた。過去の調査結果と比較しても、調査方法は異なるが 1990 年の 151 名(二瓶等)、2003 年の 125 名(中村等)、さらに今回と基本的に同じ方法での本研究班での調査である 2007 年の 118 名(細矢等)と比較して漸減傾向にあると考えられた。調査時の年齢については、調査とともに平均年齢が上昇している傾向が認められた。前回の調査以降の発症者について回答を求めたところ 7 名の新規発症者の報告が得られた。2012 年以降も、新規発症がまだ持続していることがうかがわれた。注目すべき点として、調査時の年齢は 15 歳から 31 歳であり、SSPE の発症年齢としては高い傾向にあり、乳幼児期の麻疹罹患後とすると 1990 年代を中心とした麻疹罹患に引き続く SSPE の発症と想定された。新規発症の 7 名のうち 5 名が関東の医療施設からの報告であり、今後二次調査で一次麻疹罹患時の状況などについて調査する必要がある。本研究班での 2012 年のサーベイランス調査では、2007 年の調査以降の発症例数を質問し、15 例が報告されている。6 年間で 7 名の新規発症であり、

新規発症は年間 1 名程度と漸減傾向にあった。

2018 年 1 月に施行した医療機関を対象としたサーベイランス調査の二次調査を行った。患者を現在診療している 55 施設のうち、現時点で 21 施設 40 名分の回答があった。SSPE の発症に関し、麻疹の罹患年齢および発症時期については、過去の調査と同様の結果であり、生後 12 か月未満での麻疹のリスクが多く、SSPE の発症は多くが 6 歳から 15 歳であった。ただし、麻疹の発生状況が抑制されてきており、今後、年齢の高い 16 歳以降の発症に注意が必要と考えられる。病期分類では、今回の調査ではⅡ期との回答が 4 名あり、約 10% の患者が安定した状態で推移していることが分かった。一方で、残りの患者についてはⅢ期かⅣ期であり、特にⅣ期の進行した病期の患者が多かった。それを反映して身体状態に関する回答でも、寝たきりで介助を要する患者がほとんどであった。また、精神状態に関する質問で痛みがあると回答した患者は約 3 分の 1 であり、本症に特異的な筋緊張に伴う痛み症状の負担が強いことが示唆された。療養場所としては約半数が在宅であり、進行した状態で在宅での療養を行っていた。必要とする医療的ケアとしては栄養に関するものとして 75% が経管栄養を要し、多くは胃瘻からの栄養法を使用していた。また、約 60% が気管切開後であり、30% に人工呼吸器管理が必要となっており、医療的ケアの必要度が高い状態にあった。抗ウイルス治療としては、イノシンプラノベクスの内服治療は継続できている患者がほとんどであったが、インターフェロン髄注およびリバビリン脳室内投与については継続している患者は少なく、特にリバビリン脳室内投与については 1 名のみであった。リバビリン使用患者の減少の背景として医療倫理の規則の変更により、未承認薬の使用が困難になっている背景が示唆された。なお、治療薬の効果についても質問をして回答を得たが、あくまでも現在の主治医の主観的な判断であり、その解釈については慎重に行う必要がある。しかし今後有効性の高い SSPE ウイルスに特異的な治療法の開発が必要と考えられた。その他の治療としては、てんかん発作に対する抗てんかん薬の治療および抗痙縮薬などが使用されていた。

わが国では体系的・網羅的に SSPE 新規発生

を把握する仕組みがない。SSPE に関する特定疾患治療事業データに関する個人票データは診療や家族支援等の基礎データとして有用であり、事業の継続、及び入力率低下の現状や理由についての分析が重要である。

我が国の SSPE 発症率は、最近の海外の報告にほぼ匹敵、あるいはそれよりも高い発生頻度となる結果である。流行ごとに発生頻度が異なっている要因の分析が必要である一方、制限について十分考慮する必要がある。すなわち、分母となる麻疹患者数推計精度について、麻疹患者報告はあくまで臨床診断であること、推計の元となる麻疹患者数報告が保健所ごとであること、幾つかの年次では推定の近似が良くないこと(信頼下限が定点報告数より低く推定されている部分がある)について、さらに検討を行う必要がある。

SSPE 患者レジストリについては、サイトの安全性を高める程、維持管理費用が高くなり、サイト上で直接登録を行う方法は個人情報保護の点で危険性が高いと言える。

2) SSPE の診断基準についての研究 :

S 社に依頼された検体の脳脊髄液麻疹 EIA 価は、0.2 以下に大きなピークを、12.8 以上に小さなピークを作った。サーベイランス例と福島県立医科大学にて加療中の SSPE 患者の初診時、経過中脳脊髄液麻疹 EIA 価はすべて 10 以上であったことを合わせると、S 社に依頼された検体の患者背景は不明ではあるが、陽性例のうち脳脊髄液麻疹 EIA 価 10 以上の検体は SSPE 患者由来の可能性が高い。また、S 社の検体では脳脊髄液血清麻疹抗体比は 0.01 以上 0.02 未満に大きなピークを、0.05 以上に小さなピークを認めた。一方、福島県立医科大学で治療した SSPE 患者の初診時治療前の脳脊髄液血清抗体比は全て 0.07 以上であり、経過中の脳脊髄液血清抗体比は 0.05 以上が 96.4% と高率であった。従って、S 社検体の大きなピークは抗体の血液から脳脊髄液への移行を、0.05 以上の場合には髄腔内での麻疹特異抗体産生を示すと考えられた。以上の結果より脳脊髄液麻疹 EIA 価 10 以上では SSPE の可能性が高く、それに加え脳脊髄液血清麻疹抗体比 0.05 以上の場合、髄腔内での麻疹特異抗体産生が示唆され、SSPE と診断して良いのではないかと考えられた。今後、国

内の SSPE 患者情報を集積し、SSPE 診断のための脳脊髄液麻疹 IgG EIA 価および脳脊髄液血液抗体比の参考基準値を確定したい。

EIA 法では SSPE 群の多くは測定上限を超える高値だが、陰性～境界域が少数おり、臨床経過により再検査が必要と考えられる。また今回は急性散在性脳脊髄炎で境界域を示す症例が含まれていたが、多発性硬化症で脳脊髄液麻疹抗体価が軽度の上昇を示すという報告があり、脳脊髄液 IgG が上昇する疾患の偽陽性に注意してカットオフ値を決定する必要があると考えた。またトルコ共和国では SSPE の診断に Medizinsche Labordiagnostika AG の ELISA kit による CSQ_{rel} 値が用いられている。この診断法により SSPE 群では全例基準値(>1.5)を超えていた。一方疾患対照群では脳脊髄液麻疹抗体価が検出感度以下の場合、CSQ_{rel} 基準値を用いることはできないが、SSPE は否定的であった。また疾患対照群で脳脊髄液麻疹抗体価が検出された 4 名のうち、2 名は SSPE 診断の基準(>1.5)を超えており、偽陽性と考えられた。

3) SSPE の診療ガイドライン改訂のための研究:

SSPE 患者とその両親のエキソーム解析では、解析した 3 家系中 2 家系で *CCDC150* 遺伝子に複合ヘテロ変異を認め、SSPE 疾患感受性に関わる最も可能性が高い候補遺伝子と考えられた。しかし、フィリピン人 SSPE 患者 60 名の *CCDC150* 遺伝子解析では、複合ヘテロ変異は認められず、本遺伝子と SSPE 発症との関連を明らかにすることはできなかった。家系ごとのエキソーム解析により、*CCDC150* 以外に 20 個の SSPE 疾患感受性候補遺伝子を見出した。

『SSPE 診療ガイドライン 2020』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 :

PML サーベイランスシステムにて多数の症例情報の収集が可能となり、より有効な症例情報収集が可能となった。引き続き本サーベイランスシステムの問題点を検討ながら改善し、調査票の改訂も検討してゆく。また自治医科大学での疫学解析が可能となり、現在進んでいる。事務局覚知 PML 疑い症例数と登録症例数までの差異が問題であるが、これについてはフォロー

アップ・重複症例の確認等を行ってゆく方針とした。また追跡調査症例についても追跡調査が重要な症例を重点的にフォローする方針とした。また初期の集計結果から PML および疑い症例の基礎疾患では多発性硬化症(フィンゴリモード使用後)の増加と HIV 感染症の減少が目立ってきている。これは MS を基礎疾患とした PML の発症に対して注意を喚起した結果が反映されており、今後も PML 発症の可能性について言及してゆく。脳 PET 検査もミクログリア活性化およびアストログリアイメージングが可能となり、PML を中心としてグリオーシスの評価へと結びついてゆく可能性がある。また、患者血清抗 JCV 抗体の測定と Index の計算により、現在ナタリズマブ使用検討中の MS 症例に限られていた抗体検査および Index 計算が他の多発性硬化症患者や他の基礎疾患とした PML 患者でも測定、検討が可能となる可能性があり、現在すすめている。SLE を基礎疾患とした PML ではヒドロキシクロロキン併用療法が有用である可能性が見いだされた。Good 症候群を基礎疾患とした PML では PML 発症に T リンパ球の機能低下が重要である可能性があり、PML 病態の一部を形成している可能性があり、引き続き症例の解析が重要であると考えられた。

新たに構築された PML サーベイランス事業から得られたデータベースを解析し、2019 年 11 月時点での本邦の PML の疫学像を明らかにした。本邦で 1999 年から 2003 年に行われた疫学調査では、52 例の PML 発病者が確認され、PML の罹患率は約 0.9(人口 1000 万人対年間)だった。基礎疾患は HIV 感染症が 21 例と 40%を占めており、血液系悪性腫瘍の 13 例、膠原病の 7 例が続いた。本研究において最も PML 発病者が多かった 2018 年の患者数を 2015 年の本邦の人口(平成 27 年国勢調査)で除して求めた罹患率は 1.9(人口 1000 万人対年間)であり、以前の調査の値を上回った。ただし本サーベイランス委員会は発足して間もないため、全国からの報告例が過小評価されている可能性はある。今後も患者情報の収集を継続することによって(全国の患者主治医への認知向上に伴って)、患者数および罹患率も本研究で報告した値よりも増加すると予想される。基礎疾患の分布も以前の調査と概ね類似しているが、過去の調査と比較

すると HIV 感染症の占める割合が減少していた。これは PML 発病者が増加しているという予想と併せて考えると、分子標的薬や免疫抑制薬の使用の増加を反映して、薬剤の副作用としての PML が相対的に増加している可能性を示唆する結果と考えられる。しかし、前述のように現時点で本サーベイランスが本邦の PML の発症を十分に補足できているとは考えがたく、PML の基礎疾患の変遷を評価するためにはさらなる症例の蓄積が必要である。近年注目されている多発性硬化症治療薬の副作用としての PML に関しても、現時点の症例数では薬剤の影響を評価するには不十分であるため、症例の蓄積が待たれる。本研究の強みは第一に診断の妥当性が高い点にある。PML サーベイランス委員会では収集された患者情報を複数の分野の専門家が同一の診断基準に基づいて議論し、診断を確定している。患者情報が不足している場合は診断を保留し、追加情報を収集している。この方法により、診断については高い妥当性が保証されている。第二に特定の医療機関を対象とせず、全国の医療機関から患者情報を収集している点である。このため、本サーベイランスは対象とした医療機関の特性による選択バイアスの少ないデータを収集できていると考えられる。本研究にはいくつかの限界がある。第一にサーベイランス事業が発足して間もないため、登録症例数が少なく、本邦の疫学像を正確に反映していない可能性が高いという点である。この点については今後もサーベイランスを継続することで、症例を蓄積していくことで解決できよう。ただ以前の疫学調査と比較して、登録された患者数は概ね同じであり、本研究でも本邦の PML の疫学像の概観は可能と考えている。第二に経過や予後について十分な解析が出来ていない点である。PML サーベイランス事業は実質的には疾病登録事業であり、PML の発症以外にも経過や予後を含めた追跡調査を行う体制を整えている。しかし現時点では登録された症例について、経過や予後を解析できる程には追跡データが収集できていない。この点に関しては、今後も該当患者の担当医に継続的に連絡をとり、患者情報を収集していく必要がある。

CSF-JCV の検査支援を介した PML の実験室サーベイランスは、その調査研究において検査

の労力や費用を要するが、PML 疑い患者の発生をリアルタイムで把握することができるという利点を有する。また、PML 患者だけでなく疑い患者を含めた広範な情報が集積されるため、基礎疾患や治療歴といった様々な角度から PML 発生の背景を解析することが可能である。さらに、実験室サーベイランスを起点として受け付けた症例は、本研究班の PML サーベイランス委員会において多面的な分析ならびにデータの共有がなされている。令和元年度の本実験室サーベイランスにおいては、平成 28 年度に導入した超高感度 PCR 検査を継続した。一般的な CSF-JCV の PCR 検査(検出下限値 200 コピー/mL)と比較した場合、本検査は下限値 10 コピー/mL までの JCV-DNA を検出することが可能である。超高感度検査の導入前の平成 27 年度までは被検者に占める陽性者の割合が 15%程度であったが、平成 28 年度以降は約 30%を占めている。本検査では超高感度化を目的として多くの工程を手作業で実施しているため、その実施数には限界がある。しかしながら、実験室サーベイランスが 13 年目を迎えた現在では、医療機関の担当医から民間検査会社に CSF が提出されて迅速検査が実施された後、陽性であればフォローアップ検査が、陰性であれば確認検査が研究分担者所属施設(国立感染症研究所)に依頼されるケースが増えてきた。つまり、民間検査が本実験室サーベイランスにおける一次スクリーニングとして機能していることが推察された。前年度までの実験室サーベイランスに引き続き、本研究期間においても血液腫瘍系疾患や HIV 感染症、自己免疫疾患、臓器移植等の様々な背景を有する患者において CSF-JCV 陽性者が認められた。ただし、例年と異なる特徴としては、①陽性者全体において HIV 感染症を有する患者の割合が減少傾向にあり(平成元年度では 3 名のみ)、本研究の範囲内では国内の PML における主たる背景になっていないこと、②自己免疫疾患(SLE、関節リウマチ、皮膚筋炎、落葉天疱瘡、ANCA 関連血管炎等)を有する患者の割合が増加傾向にあること、③前年度までの 10 年間で 3 名しか確認されていなかった多発性骨髄腫を有する陽性者が直近 3 年間で増加傾向にあることが挙げられる。上記①の HIV 関連 PML については、そのリスクや診

療における対応が周知されるとともに、一般的なリアルタイム PCR 検査によっても検出することが可能なコピー数の JCV が脳脊髄液中に放出されることが多いため、民間企業において検査が完結している可能性を否定しえない。ただし、抗レトロウイルス療法が施行された状態で PML を発症した場合には一般的なリアルタイム PCR 検査では JCV を検出することが困難な場合があるため、超高感度検査による確認の重要性を説明する必要がある。上記②の自己免疫疾患を背景とした PML については、フィンゴリモドの長期投与を受けた患者 3 名が CSF-JCV 陽性を呈したが、PML の確定診断に至ったのは 1 名のみであった。残りの 2 名では極微量の JCV が CSF 中に検出された後、速やかに消失し、以後は陰性を維持し続けた。また臨床及び画像の所見は PML として非典型的であった。この現象の背景や機序の多くは不明であるが、PML の診断における CSF-JCV 検査の意義についてさらなる検討の必要性が示唆された。また、自己免疫疾患を有し CSF-JCV 陽性を呈した患者の半数程度は SLE に対して治療を受けており、国内症例の集積と分析、および医師や患者への情報の伝達の重要性が明示された。上記③の多発性骨髄腫を背景とした PML については、実験室サーベイランスを開始した平成 19 年度からの 13 年間において同疾患を有した CSF-JCV 陽性者は 10 名であり、うち 7 名 (70%) が本研究期間において確認された。多発性骨髄腫を有する CSF-JCV 陽性者の治療歴等について解析したところ、平成 29 年度以降に確認された陽性者においてはレナリドミドやポマリドミド、エロツヅマブといった免疫調節薬の投与を受けていたことが分かった。レナリドミドおよびポマリドミドはサリドマイド誘導体であり、エロツヅマブは Signaling lymphocytic activation molecule family member 7 (SLAMF7) に対するモノクローナル抗体製剤である。これらの免疫調節薬が使用され始めたのは平成 21 年以降であり、平成 29 年以降からの多発性骨髄腫を背景とした PML の増加傾向との間で時間的な相違が認められる。同疾患を有する陽性者について臨床面からのより詳細な分析等が必要である。また、これらの薬剤の添付文書において PML のリスクが記載され始めている。PML は免疫の異

常や抑制を生じる様々な疾患を背景として引き起こされる疾患であり、長期間のサーベイランスにおいては動向や特徴を把握することが重要である。また、本研究期間はその必要性を示唆する事象が多く認められた。多発性硬化症に対する疾患修飾薬に関連した PML の場合には欧米が先行する形でその発生が報告されたが、多発性骨髄腫に対する免疫調節薬に関連した PML の場合には日本国内と海外での発生の時間的相違が小さく、ほぼ同時期に発生していることが推察された。加えて、前年度までの研究に引き続き、本研究期間においても PML のリスクとして明らかな基礎疾患が認められない高齢者における CSF-JCV 陽性者が確認された。高齢者における PML の発生要因についても分析する必要性がある。

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、脳脊髄液検査で陰性とされたため脳生検に至った症例も含まれたこと、また、脳脊髄液の採取時期や病変部位との関係等の要素が関与する可能性が考えられた。

脳脊髄液中の JC ウイルス量、CD4・CD8 陽性細胞によりコントロールされた炎症反応、形質細胞数が PML の予後に関連していた。さらに、CD138 陽性の制御性形質細胞が PD-1/PD-L1 免疫チェックポイント系を介して過度の炎症反応の拡大を抑制している可能性が考えられた。無症候の高齢者の脳の JCV 感染に関して、解析した既報はないが、今回の研究結果で、臨床症状で PML 様の症状を呈しておらず、脳 MRI 上 PML 病変を呈していない場合でも、病理学的解析にて神経細胞への感染が確認できることがあることが明らかとなった。

2) PML の診療ガイドライン改訂のための研究:

PML の診断には MRI が有用であり、中でも FLAIR と SE 法 T2 強調像は必須である。PML の典型的な画像は下記の通りである。大脳を主体とした皮質下白質を含む白質の大小不同・癒合した不整形高信号であるが、時に小脳や脳幹のテ

ント下病変や灰白質病変を認めることがあるが、必ず白質病変を伴う。通常、浮腫やmass effectを示さず、白質方向の辺縁は不鮮明造影で、通常増強されないことが多いが、一部は淡く増強効果を伴う。微小嚢胞病変(milky way appearance)や空洞化を伴う病変もある。DWIでの高信号は急性や活動性の脱髄を反映する所見と考えられ、慢性的な多発性硬化症の病変と新規PML病変の鑑別に役立つ。FDGやメチオニンの代謝は病変では低下している。一方でPMLの治療に伴う免疫再構築(IRIS)や生物由来製品によって生じた場合には、造影による増強効果やmass effectを伴うことが多く、深部灰白質病変や脳幹部の病変が増加する傾向が認められる。

FTYを長期投与してもリンパ球数の変動はあまりなく、投与初期同様の値を推移している。しかし、FTY投与を2年以上継続した場合、フィンゴリモード減量後のリンパ球数回復が抑制されている患者が海外文献と比較しても日本人のほうが多いと考えられる。これはFTYの蓄積効果による可能性がある。一方、2018年以降本邦においてFTY関連PMLの発症が認められていない原因として上記結果を踏まえ、日本人ではFTYが過量投与になっている可能性を考え減量投与が行われていたり、PMLリスク軽減のため多剤への変更されている可能性を考えたが、FTY投与患者数や減量投与患者数は大きな変化を認めなかった。NTZやBG12の投与患者数増加は新規投与患者またはインターフェロン製剤などからの切り替えが多かったと思われる。多くのFTY投与患者が継続維持されていると考えるとPML発症リスクである2年以上の長期投与となっていると考えられる。2年以上の長期投与はFTY関連PML発症のリスク要因であるにもかかわらず、FTY関連PML患者の新規登録は2018年以降なく、PML感受性の低い患者はPMLを引き起こしにくい可能性がある。

MSにおけるPMLは本邦で上梓されている新規病態修飾薬のどれもが引き起こす可能性があり、その使用頻度の増加から今後も注目していく必要がある。治療薬に関しては塩酸メフロキシン、ミルタザピンのほか、マラビロクやペムブロリズマブの報告があった。

『PML診療ガイドライン 2020』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 2020』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 2020』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 2020』を作成した。

F. 健康危険情報

1. 通報日時：令和元年5月15日

2. 通報者：山田正仁(「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)

3. 報告内容：2016年6月に多発性骨髄腫と診断され、レナリドミド(抗悪性腫瘍薬)およびエロツズマブ(生物由来製剤)で治療を受けていた患者において、2019年1月より急速に進行する顔面を含む左半身の麻痺、構音障害、高次機能障害を認めた。進行性の神経症状を認めた点、頭部MRIにおいて拡大する広範囲の白質病変を認めた点、脳脊髄液中よりJCウイルス(JCV)-DNAを検出し、そのJCV-DNAはPML型の変異を有していた点から「進行性多巣性白質脳症(PML)診療ガイドライン 2017」の診断基準により、definite PMLと診断した。治療によって多発性骨髄腫は部分寛解の状態で、レナリドミドおよびエロツズマブの使用中に発症したPMLであったため、レナリドミドまたはエロツズマブが発症に関与した可能性を疑った。レナリドミド投与中にPMLを発症した多発性骨髄腫患者が報告され添付文書に「重大な副作用」として記載されているが、エロツズマブ投薬多発性骨髄腫患者において、PMLを発症した報告はなく添付文書にも重大な副作用

用として PML は記載されておらず、健康危険情報として通報する。本報告はグレード A に分類され、緊急性の高い状況であると考え。

G. 研究発表

(各年度の主要原著論文を下に示す。)

平成 29 年度

- 1) Lionnet A, Leclair-Visonneau L, Neunlist M, Murayama S, Takao M, Adler CH, Derkinderen P, Beach TG. Does Parkinson's disease start in the gut? *Acta Neuropathol* 135:1-12, 2018.
- 2) Fernández-Borges N, Espinosa JC, Marín-Moreno A, Aguilar-Calvo P, Asante EA, Kitamoto T, Mohri S, Andréoletti O, Torres JM. Protective effect of val₁₂₉-PrP against bovine spongiform encephalopathy but not variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Emerg Infect Dis* 23:1522-1530, 2017.
- 3) Sano K, Atarashi R, Satoh K, Ishibashi D, Nakagaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Murayama S, Mishima K, Nishida N. Prion-like seeding of misfolded α -synuclein in the brains of dementia with Lewy body patients in RT-QUIC. *Mol Neurobiol* 55:3916-3930, 2017.
- 4) Ishibashi K, Miura Y, Imamura A, Toyohara J, Ishii K. Microglial activation on ¹¹C-CB184 PET in a patient with cerebellar ataxia associated with HIV Infection. *Clin Nucl Med* 43:e82-e84. 2018.
- 5) Ito Y, Sanjo N, Hizume M, Kobayashi A, Ohgami T, Satoh K, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Biochemical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with valine-to-isoleucine substitution at codon 180 on the prion protein gene. *Biochem Biophys Res Commun* 496:1055-1061, 2018.
- 6) Akagi A, Iwasaki Y, Mimuro M, Kitamoto T, Yamada M, Yoshida M. Pathological progression of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with a PrP V180I mutation. *Prion* 12:54-62, 2018.
- 7) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Kawai Y, Hoshino K, Kawabata Y, Mimuro M, Yoshida M. Gastrostomy in patients with prion disease. *Prion* 11:186-194, 2017.
- 8) Hayashi Y, Iwasaki Y, Yoshikura N, Asano T, Mimuro M, Kimura A, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Inuzuka T. An autopsy-verified case of steroid-responsive encephalopathy with convulsion and a false-positive result from the real-time quaking-induced conversion assay. *Prion* 11:284-292, 2017.
- 9) Hayashi Y, Yamada M, Kimura A, Asano T, Satoh K, Kitamoto T, Yoneda M, Inuzuka T. Clinical findings of a probable case of MM2-cortical-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with antibodies to anti-N-terminus of α -enolase. *Prion* 11:454-464, 2017.
- 10) Ishibashi K, Miura Y, Toyohara J, Ishii K, Ishiwata K. Comparison of imaging using ¹¹C-ITMM and ¹⁸F-FDG for the detection of cerebellar ataxia. *J Neurol Sci* 375:97-102, 2017.
- 11) Munesue Y, Shimazaki T, Qi Z, Isoda N, Sawa H, Aoshima K, Kimura T, Mohri S, Kitamoto T, Kobayashi A. Development of a quick bioassay for the evaluation of transmission properties of acquired prion diseases. *Neurosci Lett* 668:43-47, 2018.
- 12) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsied case of MM1 + MM2-cortical with thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with hyperintensities on diffusion-weighted MRI before clinical onset. *Neuropathology* 37:78-85, 2017.
- 13) Iwasaki Y. Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology* 37:174-188, 2017.
- 14) Iwasaki Y, Saito Y, Aiba I, Kobayashi A, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsied case of MV2K + C-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with widespread cerebral cortical involvement and Kuru plaques. *Neuropathology* 37:241-248, 2017.
- 15) Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with 1-month total disease duration and early pathologic indicators.

- Neuropathology* 37:420-425, 2017.
- 16) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Akagi A, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsy case of Creutzfeldt-Jakob disease with a prion protein gene codon 180 mutation presenting with pathological laughing and an exaggerated startle reaction. *Neuropathology* 37:575-581, 2017.
 - 17) Ishibashi K, Miura Y, Wagatsuma K, Ishiwata K, Ishii K. Changes in brain amyloid- β accumulation after donepezil administration. *J Clin Neurosci* 45:328-329, 2017.
 - 18) Ohyagi M, Ishibashi S, Ohkubo T, Kobayashi Z, Emoto H, Kiyosawa M, Mizusawa H, Yokota T. Subacute supranuclear palsy in anti-hu paraneoplastic encephalitis. *Can J Neuro Sci* 44:444-446, 2017.
 - 19) Ishibashi K, Miura Y, Matsumura K, Kanemasa Y, Nakamichi K, Saijo M, Toyohara J, Ishii K. PET imaging of 18F-FDG, ^{11}C -methionine, ^{11}C -flumazenil, and ^{11}C -4DST in progressive multifocal leukoencephalopathy: a case report. *Intern Med* 56:1219-1223, 2017.
 - 20) Ikeda J, Matsushima A, Ishii W, Goto T, Takahashi K, Nakamichi K, Saijo M, Sekijima Y, Ikeda SI. Brain biopsy is more reliable than the DNA test for JC virus in cerebrospinal fluid for the diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Intern Med* 56:1231-1234, 2017.
- 平成 30 年度
- 1) Kobayashi A, Matsuura Y, Takeuchi A, Yamada M, Miyoshi I, Mohri S, Kitamoto T. A domain responsible for spontaneous conversion of bank vole prion protein. *Brain Pathol* 29:155-163, 2019.
 - 2) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Specific amyloid- β 42 deposition in the brain of a Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease patient with a P105L mutation on the prion protein gene. *Prion* 12:315-319, 2018.
 - 3) Ae R, Hamaguchi T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Belay ED, Schoenberger LB. Update. dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease-Japan, 1975-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 67:274-278, 2018.
 - 4) Sano K, Atarashi R, Satoh K, Ishibashi D, Nakagaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Murayama S, Mishima K, Nishida N. Prion-like seeding of misfolded α -synuclein in the brains of dementia with Lewy body patients in RT-QUIC. *Mol Neurobiol* 55:3916-3930, 2018.
 - 5) Taguchi Y, Lu L, Marrero-Winkens C, Otaki H, Nishida N, Schatzl HM. Disulfide-crosslink scanning reveals prion-induced conformational changes and prionstrain-specific structures of the pathological prion protein PrPSc. *J Biol Chem* 293:12730-12740, 2018.
 - 6) Taguchi Y, Lu L, Marrero-Winkens C, Otaki H, Nishida N, Schatzl HM. Correction: Disulfide-crosslink scanning reveals prion-induced conformational changes and prion strain-specific structures of the pathological prion protein PrPSc. *J Biol Chem* 293:14925, 2018.
 - 7) Miyazaki Y, Ishikawa T, Kamatari YO, Nakagaki T, Takatsuki H, Ishibashi D, Kuwata K, Nishida N, Atarashi R. Identification of alprenolol hydrochloride as an anti-prion compound using surface plasmon resonance imaging. *Mol Neurobiol* 56:367-377, 2019.
 - 8) Iwasaki Y, Imamura K, Iwai K, Kobayashi Y, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. Autopsied case of non-plaque-type dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease presenting with extensive amyloid- β deposition. *Neuropathology* 38:549-556, 2018.
 - 9) Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. Autopsy case of V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with early disease pathology. *Neuropathology* 38:638-645, 2018.
 - 10) Iwasaki Y, Hashimoto R, Saito Y, Aiba I, Inukai A, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsied case of MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with pathology of Wernicke encephalopathy. *Prion* 13:13-20, 2019.

- 11) Kobayashi A, Kitamoto T, Mizusawa H. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Handb Clin Neurol*, 153:207-218, 2018.
 - 12) Takao M, Kimura H, Kitamoto T, Mihara B. PrP^{res} deposition in the retina is a common finding of sporadic, familial and iatrogenic Creutzfeldt-Jakob diseases(CJD). *Acta Neuropathol Commun* 6:78, 2018.
 - 13) Ishizawa K, Mitsufoji T, Shioda K, Kobayashi A, Komori T, Nakazato Y, Kitamoto T, Araki N, Yamamoto T, Sasaki A. An autopsy report of three kindred in a Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease P105L family with a special reference to prion protein, tau, and β -amyloid. *Brain Behav* 8:e01117, 2018.
 - 14) Miyake K, Hara T, Oshima E, Kawada K, Ishizu H, Yamauchi Y, Satoh K, Kitamoto T, Takenoshita S, Terada S, Yamada N. Creutzfeldt-Jakob disease with Alzheimer pathology, presenting with status epilepticus following repeated partial seizures: a case report and literature review. *BMC Neurol* 18:54, 2018.
 - 15) Kobayashi A, Kitamoto T, Mizusawa H. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Handb Clin Neurol* 153:207-218, 2018.
 - 16) Teruya K, Nishizawa K, Oguma A, Sakasegawa Y, Kitamoto T, Doh-Ura K. Intermolecular crosslinking of abnormal prion protein is efficiently induced by a primuline-sensitized photoreaction. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 1863:384-394, 2019.
 - 17) Ishiki A, Harada R, Kai H, Sato N, Totsune T, Tomita N, Watanuki S, Hiraoka K, Ishikawa Y, Funaki Y, Iwata R, Furumoto S, Tashiro M, Sasano H, Kitamoto T, Kudo Y, Yanai K, Furukawa K, Okamura N, Arai H. Neuroimaging-pathological correlations of [¹⁸F]THK5351 PET in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol Commun* 6:53, 2018.
 - 18) Kobayashi A, Qi Z, Shimazaki T, Munesue Y, Miyamoto T, Isoda N, Sawa H, Aoshima K, Kimura T, Mohri S, Kitamoto T, Yamashita T, Miyoshi I. Ganglioside synthase knock-out reduces prion disease incubation time in mouse models. *Am J Pathol* 189:677-686, 2019.
 - 19) Wang Z, Yuan J, Shen P, Abskharon R, Lang Y, Dang J, Adornato A, Xu L, Chen J, Feng J, Moudjou M, Kitamoto T, Langeveld J, Appleby B, Ma J, Kong Q, Petersen RB, Zou WQ, Cui L. In vitro seeding activity of glycoform-deficient prions from variably protease-sensitive prionopathy and familial CJD associated with PrP^{V180I} mutation. *Mol Neurobiol* 35:55-58, 2019.
 - 20) Kinoshita H, Nakamichi K, Lim CK, Takayama-Ito M, Wang L, Iizuka I, Kurane I, Saijo M. A loop-mediated isothermal amplification assay for the detection and quantification of JC polyomavirus in cerebrospinal fluid: a diagnostic and clinical management tool and technique for progressive multifocal leukoencephalopathy. *Virol J* 15:136, 2018.
- 令和元年度
- 1) Ishibashi D, Homma T, Nakagaki T, Fuse T, Sano K, Satoh K, Mori T, Atarashi R, Nishida N. Type I interferon protects neurons from prions in in vivo models. *Brain* 142:1035-1050, 2019.
 - 2) Minikel EV, Vallabh SM, Orseth MC, Brandel JP, Haik S, Laplanche JL, Zerr I, Parchi P, Capellari S, Safar J, Kenny J, Fong JC, Takada LT, Ponto C, Hermann P, Knipper T, Stehmann C, Kitamoto T, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Collins SJ, Chiesa R, Roiter I, de Pedro-Cuesta J, Calero M, Geschwind MD, Yamada M, Nakamura Y, Mead S. Age at onset in genetic prion disease and the design of preventive clinical trials. *Neurology* 93:e125-e134, 2019.
 - 3) 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 CJD” with history of neurosurgery to identify potentially iatrogenic cases. *Emerg Infect Dis*, in press.
 - 4) Ishibashi K, Miura Y, Hirata K, Toyohara J, Ishii K. 18F-THK5351 PET can identify

- astrogliosis in multiple sclerosis plaques. *Clin Nucl Med* 45:e98-100, 2020.
- 5) Hamaguchi M, Suzuki K, Fujita H, Uzuka T, Matsuda H, Shishido-Hara Y, Arai S, Nakamura T, Kikuchi S, Nakamichi K, Saijo M, Hirata K. Successful treatment of non-HIV progressive multifocal leukoencephalopathy: case report and literature review. *J Neurol* 267:731-738, 2020.
 - 6) Kobayashi A, Iwasaki Y, Takao M, Saito Y, Iwaki T, Qi Z, Torimoto R, Shimazaki T, Munesue Y, Isoda N, Sawa H, Aoshima K, Kimura T, Kondo H, Mohri S, Kitamoto T. A novel combination of prion strain co-occurrence in patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Am J Pathol* 189:1276-1283, 2019.
 - 7) Satoh K, Fuse T, Nonaka T, Dong T, Takao M, Nakagaki T, Ishibashi D, Taguchi Y, Mihara B, Iwasaki Y, Yoshida M, Nishida N. Postmortem quantitative analysis of prion seeding activity in the digestive system. *Molecules* 24:4601, 2019.
 - 8) Inoue H, Matsushige T, Ichiyama T, Okuno A, Takikawa O, Tomonaga S, Anlar B, Yüksel D, Otsuka Y, Kohno F, Hoshide M, Ohga S, Hasegawa S. Elevated quinolinic acid levels in cerebrospinal fluid in subacute sclerosing panencephalitis. *J Neuroimmunol* 339:577088, 2020.
 - 9) Yamada M, Hamaguchi T, Sakai K. Acquired cerebral amyloid angiopathy: an emerging concept. *Prog Mol Biol Transl Sci* 168:85-95, 2019.
 - 10) 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* 101:136-142, 2020.
 - 11) 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*, in press.
 - 12) Hamaguchi T, Komatsu J, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Aoki S, Ikeuchi T, Yamada M. Cerebral hemorrhagic stroke associated with cerebral amyloid angiopathy in young adults about 3 decades after neurosurgeries in their infancy. *J Neurol Sci* 399:3-5, 2019.
 - 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) Akagi A, Iwasaki Y, Hashimoto R, Aiba I, Inukai A, Mimuro M, Riku Y, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. A case of M232R genetic Creutzfeldt-Jakob disease with Lewy bodies. *J Neurol Sci* 409:116605, 2020.
 - 15) Nakamichi K, Kawamoto M, Ishii J, Saijo M. Improving detection of JC virus by ultrafiltration of cerebrospinal fluid before polymerase chain reaction for the diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *BMC Neurol* 19:252, 2019.
 - 16) Ishii K, Yamamoto F, Homma S, Okada Y, Nakamichi K, Saijo M, Tamaoka A. Probable progressive multifocal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome with immunosuppressant dose reduction following lung transplantation: a case report and literature review. *BMC Neurol* 19:263, 2019.
 - 17) Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kobayashi A, Kitamoto T, Yoshida M. Autopsied case of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease classified as MM1+2C-type. *Neuropathology* 39:240-247, 2019.
 - 18) Iwasaki Y, Hiraga K, Ito S, Ando T, Akagi A, Riku Y, Mimuro M, Miyahara H, Kobayashi A, Kitamoto T, Yoshida M. Autopsy case of MV2K-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with spongiform changes of the cerebral cortex. *Neuropathology* 39:452-460, 2019.
 - 19) Katsuse K, Akiyama K, Ishida T, Kitayama C, Ishibashi Y, Ochi M, Kumasaka T, Takahashi K, Suzuki T, Nakamichi K, Saijo M, Hashida H.

- Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with primary amyloid light-chain amyloidosis. *Clin Neurol Neurosurg* 192:105709, 2020.
- 20) Iwasaki Y, Hashimoto R, Saito Y, Aiba I, Inukai A, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsied case of MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with pathology of Wernicke encephalopathy. *Prion* 13:13-20, 2019.
- 21) Hayashi Y, Iwasaki Y, Waza M, Shibata H, Akagi A, Kimura A, Inuzuka T, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Shimohata T. Clinicopathological findings of an MM2-cortical-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patient with cortical blindness during a course of glaucoma and age-related macular degeneration. *Prion* 13:124-131, 2019.
- 22) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Kawai Y. A case of V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with conspicuous facial mimicry. *Prion* 13:151-155, 2019.
- 23) 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.
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
1. 特許取得
- 1) 発明の名称：プリオン病治療薬
出願人：長崎大学
発明者：石橋大輔, 西田教行
出願番号(出願年月日)：特願 2018-177224 (2018.9.21)
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし