

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

プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班

平成 27 年度 総括研究報告書

研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究

課題番号：H26－難治等（難）－指定－002

研究代表者：所属機関	国立精神・神経医療研究センター病院
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
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
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運動障害リハビリテーション分野
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
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
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
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
氏名	犬塚 貴
所属機関	大阪大学大学院医学系研究科神経内科
氏名	望月 秀樹
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学
氏名	村井 弘之
所属機関	大阪大学大学院工学研究科極限生命工学
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
所属機関	国立精神・神経医療研究センター病院神経内科
氏名	塚本 忠
研究協力者 所属機関	FMC 東京クリニック
氏名	田村 智英子

研究要旨（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）

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、電気生理検査、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、1999年4月1日から2015年8月までの時点で5041症例の情報を獲得し、86例の硬膜移植後クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)を含む2596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。孤発性プリオン病の髄液中バイオマーカーの検出感度は、14-3-3蛋白が73.9%、総タウ蛋白が78.3%、RT-QUICが72.2%と高感度であった。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平成27年度は新規インシデント可能性事案が1件あった。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・プリオン病及び遅発性ウイルス感染症の分子病態解明・治療法開発に関する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、プリオンの二次感染予防を目的として、熱安定性の高いプロテアーゼによる試作洗浄剤を用いて、その感染性低減効果の定量的評価を行った。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・登録医師数も増加しつつある。

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、画像検査、電気生理検査、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目指している。東北大学ではプリオン蛋白遺伝子検索と病理検索、徳島大学ではMRI画像読影解析、長崎大学では髄液中14-3-3蛋白・タウ蛋白の測定、real time Quaking-Induced Conversion (RT-QUIC)法による髄液中の異常プリオン蛋白の検出法、東京都健康長寿医療センターでは病理検索などの診断支援を積極的に提供し、感度・特異度の解析も行った。感染予防に関しては、カウンセリング専門家を含むインシデント委員会を組織して、各インシデントの評価を行い、新たな事例に対する対策とリスク保有可能性者のフォローを行った。

(倫理面への配慮) 当研究は国立精神・神経

医療研究センターの倫理審査委員会によって認可されている。

C. 研究結果

1999年4月より2015年8月までに5041件を調査し、2596人(男1110人、女1486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、サーベイランス結果に基づく我が国のプリオン病の実態を明らかにし、プリオン病の罹患率は年々増加しているが、この背景には、プリオン病の患者が真に増加しているのではなく、全国の神経内科医の間でプリオン病の認知度が向上しているためと解釈するのが自然であることを報告した。金谷研究分担者は、迅速に新規症例を電子化し、登録するとともに情報を都道府県と共有できる疾患登録システムを構築した。森若研究分担者は本人に病名告知を行った症例をもとに、病名告知に関する検討を行った。青木研究分担者は東北地方におけるサーベイランス状況を報告した。望月研究分担者は近畿ブロックのプリオン病疑い患者の疫学的実態を解析し、近畿ブロックのサーベイランス状況と、GSSの血縁者(未発症者)が遺伝子検査を求めてきた例を報告し、at risk者への検査・報告の問題点を検討した。阿部分担研究者は中国四国地方におけるプリオン病の実態について、同地区でV180I変異の頻度が高いばかりでなく、近年増加していることを明らかにした。水澤研究代表者・サーベイランス委員長はプリオン病サーベイランスにおいて地域別に調査書の回収率に違いがあることから、今後のサーベイランスの在り方について考察し、治験にむけたプリオン病コンソーシアム(JACOP)への患者登録の実態について報

告した。犬塚研究分担者は医療連携に関する問題点を指摘し、問題症例の解析、その解決方法について提言した。インシデント委員長の齊藤研究分担者は平成 27 年度に新規インシデント事例が 1 件あったことを報告した。佐藤研究分担者は RT-QUIC 法の感度について報告し、その感度は孤発性プリオン病では 72.2%、さらなる症例の蓄積と特異度を高める改良が必要であると報告した。原田研究分担者は 3Tesla による DWI 単独評価と DWI+ASL(Arterial Spin Labeling)総合評価とで診断能を比較検討し、CJD に対する ASL 法の有用性と特徴について検討した。太組研究分担者はプリオン病感染予防ガイドラインが 2008 年に上梓されてから新しい滅菌器具の登場などがあり、ガイドラインアップデートの必要性が提起された。北本研究分担者は、硬膜移植後 CJD のような頭蓋内投与と比較して、(皮下投与による成長ホルモン製剤、経口投与による kuru などの)末梢投与の感染では V2 プリオンの感染である可能性が高く、M1 プリオンが末梢投与で発病しにくいという可能性を提起した。田村研究協力者は、遺伝子研究の倫理的問題について、米国での現状と比較して報告した。三條研究分担者は、P105L 変異による Gerstmann-Sträussler-Scheinker 症候群 (GSS) の P105L 変異の剖検例でアミロイド β 42 の沈着パターンを検討した。また、CJD2 次感染リスク保有可能性者 10 年間のフォロー結果を発表した。村井研究分担者は、九州地方のサーベイランス状況を報告し、正確な臨床像を把握するためには実施調査によるサーベイランスが望ましいことを報告した。田中研究分担者は、E200K 変異を有する遺伝性 CJD の剖検例で、type intermediate PrP^{Sc} と type2 PrP^{Sc} が蓄積

した初めての例を報告した。塚本研究分担者は、プリオンサーベイランス事業の悉皆検査のためには未回収の調査票をいかに減少するかが重要であることを報告した。山田研究分担者は、病理学的に sCJD MM1+2 型と診断された症例について、病理所見と MRI 画像所見の比較検討をした。村山研究分担者は、神経放射線医師が CJD と診断した症例の剖検脳の病理診断がプリオンでなく、結果として痙攣後脳症であることを確認した症例を提示し、剖検の重要性を確認した。西澤研究分担者は、新潟・群馬・長野の 3 県におけるプリオン病の発生状況を調査・報告した。古賀研究分担者は、耐熱性プロテアーゼ Tk-subtilisin のプリオン蛋白の分解には高熱と界面活性剤の併用が望ましいことを発見し、同酵素を有効成分とする試作洗浄剤での PrP^{Sc} の不活能の定量的評価を行った。桑田研究分担者は、プリオン蛋白で pH2.0 という酸性下でモルテングロビュール状態 (A 状態) をとるものが β オリゴマーの前駆体であることを明らかにし、A 状態を直接の標的とする予防薬開発の可能性について考察した。

D. 結果と考察

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、平成27年は新規インシデント可能性事案が1件あった。この1件は現地調査

を行い、インシデント事例と判明した。平成27年末までに15のインシデント事例が確認されている。このうち昨年度までに4事例で10年間のフォローアップ期間が終了している。これまでのところ、プリオン病の二次感染事例はない。なお、関係するプリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班にはサーベイランス委員長とインシデント委員長が研究分担者として参加すると共に、合同班会議やプリオン病関連班連絡会議を共同で開催し連携を進めた。

研究班の得た最新情報は、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あるいはホームページなどを通じて周知され、適切な診断法、治療・介護法、感染予防対策の普及に大きく貢献している。

国際的にも、論文による学術情報の発信のみならず、Prion2015(米国フォートコリンズ)やアジア・大洋州・プリオン・シンポジウム APPS2015(金沢)への参加の推進、アジア大洋州プリオン研究会(APSPR)の後援など広く情報発信と研究協力を行った(2015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コンソーシアム JACOP に協力し、全国規模での自然歴調査体制へ患者登録と施設登録を推進した。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Mizutani S, Usui N, Yokota T, Mizusawa H, Taira M, Katsuyama N. Depth perception from moving cast shadow in macaque monkey.

Behavioural Brain Research. 2015 Jul 15, 288:63-70(BBR9527) doi: 10.1016/j.bbr.2015.04.005. Epub 2015 Apr 13

- 2) Minikel EV, Vallabh SM, Lek M, Estrada1 K, Samocha KE, Sathirapongsasuti JF, McLean CY, Tung JY, Yu LP, Blevins J, Zhang S, Cohen Y, Chen W, Yamada M, Hamaguchi T, Sanjo N, Mizusawa H, Nakamura Y, Kitamoto T, Collins SJ, Boyd A, Will RG, Knight R, Ponto C, Zerr I, Kraus TF, Eigenbrod S, Giese A, Calero M, de Pedro-Cuesta J, Haik S, Laplanche JL, Bouaziz-Amar E, Brandel JP, Capellari S, Parchi P, Pologgi A, Ladogana A, O'Donnell-Luria AH, Karczewski KJ, Marshall JL, Boehnke M, Laakso M, Mohlke KL, Kähler A, Chambert K, McCarroll S, Sullivan PF, Hultman CM, Purcell SM, Sklar P, van der Lee SJL, Rozemuller A, Jansen C, Hofman A, Kraaij R, van Rooij JG, Ikram MA, Uitterlinden AG, van Duijn CM, Exome Aggregation Consortium (ExAC), Daly MJ and MacArthur DG Quantifying prion disease penetrance using large population control cohorts. Sci Trans Med 20 Vol. 8, Issue 322, pp.322 ra9
- 3) 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.
- 4) 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.
 - 5) 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.
 - 6) Kobayashi A, Matsuura Y, Iwaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Takahashi H, Murayama S, Takao M, Kato S, Yamada M, Mohri S, Kitamoto T. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease MM1+2 and MM1 are identical in transmission properties. *Brain Pathol* 26(1) : 95-101,2016
 - 7) 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*. 2015 Dec 15. doi: 10.1111/neup.12270. [Epub ahead of print] Review.
 - 8) Oshita M, Yokoyama T, Takei Y, Takeuchi A, Ironside JW, Kitamoto T, Morita M Efficient propagation of variant Creutzfeldt-Jakob disease prion protein using the cell-protein misfolding cyclic amplification technique with samples containing plasma and heparin. *Transfusion*. 2015 Sep 8. doi: 10.1111/trf.13279.
 - 9) 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*. 2015 Jun 30. pii: S0022-510X(15)004165.doi:10.1016/j.jns.2015.06.065.
 - 10) Kon T, Miki Y, Arai A, Funamizu Y, Ueno T, Haga R, Nishijima H, Suzuki C, Nunomura J, Baba M, Oyama Y, Shiga Y, Kitamoto T, Tomiyama M. Creutzfeldt-Jakob disease with homozygous M232R mutation: A case report. *J Neurol Sci*. 2015 : 352(1-2) : 108-9.
 - 11) Sato Y, Nakatani E, Watanabe Y, Fukushima M, Nakashima K, Kannagi M, Kanatani Y, Mizushima H. Prediction of prognosis of ALS: Importance of active denervation findings of the cervical-upper limb area and trunk area. *Intractable & Rare Diseases Research*. 4(4) : 181-189, 2015.
 - 12) Takatsuki H, Satoh K, Sano K, Fuse T, Nakagaki T, Mori T, et al. Rapid and Quantitative Assay of Amyloid-Seeding Activity in Human Brains Affected with Prion Diseases. *PLoS One*. 2015 ; 10(6) : e0126930.
 - 13) Schmitz M, Ebert E, Stoeck K, Karch A, Collins S, Calero M, et al. Sato K. Validation of 14-3-3 Protein as a

- Marker in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Diagnostic. *Mol Neurobiol.* 2015 ; 53(4) : 2189-99.
- 14) Homma T, Ishibashi D, Nakagaki T, Fuse T, Mori T, Satoh K, et al. Ubiquitin-specific protease 14 modulates degradation of cellular prion protein. *Sci Rep.* 2015; 5: 11028.
 - 15) Cramm M, Schmitz M, Karch A, Mitrova E, Kuhn F, Schroeder B, et al. Stability and Reproducibility Underscore Utility of RT-QuIC for Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob Disease. *Mol Neurobiol.* 2015 ; 3(3) : 896-904
 - 16) 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 ^{99m}Tc-ECD-SPECT images in a case of MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 2015 ; 358 : 447-452
 - 17) Matsuzono K, Honda H, Sato K, Morihara R, Deguchi K, Hishikawa N, Yamashita T, Kono S, Ohta Y, Iwaki T, Abe K. 'PrP systemic deposition disease': clinical and pathological characteristics of novel familial prion disease with 2-bp deletion in codon 178. *Eur J Neurol.* 2016 ; 23(1) : 196-200.
 - 18) Amano Y, Kimura N, Hanaoka T, Aso Y, Hirano T, Murai H, Satoh K, Matsubara E. Creutzfeldt-Jakob Disease with a prion protein gene codon 180 mutation presenting asymmetric cortical high-intensity on magnetic resonance imaging. *Prion.* 2015 ; 9 : 29-33.
 - 19) Hosokawa-Muto J, Yamaguchi KI, Kamatari YO, Kuwata K. Synthesis of double-fluorescent labeled prion protein for FRET analysis. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2015 ; 79(11) : 1802-9
 - 20) Oroguchi T, Sekiguchi Y, Kobayashi A, Masaki Y, Fukuda A, Hashimoto S, Nakasako M, Ichikawa Y, Kurumizaka H, Shimizu M, Inui Y, Matsunaga S, Kato T, Namba K, Yamaguchi K, Kuwata K, Kameda H, Fukui N, Kawata Y, Kameshima T, Takayama Y, Yonekura K, Yamamoto M. Cryogenic coherent X-ray diffraction imaging biological non-crystalline particles using the KOTOBUKI-1 diffraction apparatus at SACLA. *J. Phys. B.* 2015 ; 48(18) : 184003.
 - 21) Honda RP, Xu M, Yamaguchi KI, Roder H, Kuwata K. A native-like intermediate serves as a branching point between the folding and aggregation pathways of the mouse prion protein. *Structure.* 2015 ; 23(9) : 1735-42.
 - 22) Ma B, Yamaguchi K, Fukuoka M, Kuwata K. Logical design of anti-prion agents using NAGARA. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016 ; 469(4) : 930-5
 - 23) Yoneyama M, Mitoma H, Sanjo N, Higuma M, Terashi H, Yokota T.

Ambulatory Gait Behavior in Patients with Dementia : A Comparison with Parkinson's Disease. Trans Neural Syst Rehabil Eng. 24(8) : 817-26, 2016

- 24) Sanjo N, Kina S, Shishido-Hara Y, Nose Y, Ishibashi S, Fukuda T, Maehara T, 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(12) : 1631-5, 2016
- 25) 水澤英洋 プリオン病 (BSE と変異型 CJD) . 公衆衛生情報 45(2) : 20-21, 2015
- 26) 水澤英洋 プリオン病の現状とその克服への展望. 日本内科学会雑誌 104(9) : 1783-1801, 2015
- 27) 水澤英洋 プリオン病のサーベイランスと臨床研究. 医薬品医療機器 レギュラトリーサイエンス 46(10) : 658-666, 2015
- 28) 水澤英洋 プリオン病. プリオン病とは. Clinical Neuroscience 33 : 252-255, 2015
- 29) 黒岩義之、太組一朗、田中章景、山田正仁、水澤英洋 プリオン病の脳波検査～特集プリオン病並びに遅発性ウイルス感染症-最近の知見. 神経内科 84(3) : 236-245, 2016
- 30) 塚本 忠、水澤英洋 日本におけるプリオン病サーベイランス～特集プリオン病並びに遅発性ウイルス感染症-最近の知見. 神経内科 84(3) : 209-211, 2016
- 31) 太組一朗、三條伸夫、高柳俊作、齋藤

延人、水澤英洋 プリオン病の感染予防対策-インシデント例対策を中心に～特集プリオン病並びに遅発性ウイルス感染症-最近の知見. 神経内科 84(3) : 280-284, 2016

- 32) 阿江竜介、中村好一 わが国のプリオン病の疫学. 神経内科 84 (3) ; 212-218, 2016
- 33) 金谷泰宏 難病制圧に向けてーアカデミアにおけるイノベーション創出の現状と展望. ビオフィリア 7 7-12, 2015.
- 34) 金谷泰宏 わが国における難病とは. 日医雑誌 144(6):1137-1139, 2015.
- 35) 原田雅史 プリオン病の脳画像診断 神経内科 84 (3) : 246-253, 2016
- 36) 太組一朗、三條伸夫、高柳俊作、齋藤延人、水澤英洋 プリオン病の感染予防対策-インシデント事例対策を中心に-. 神経内科 84(3) : 380-284, 2016
- 37) 太組一朗 人工硬膜. 南山堂 医学大辞典第 20 版. 2015, 東京, p1217

2. 学会発表

【国際学会】

- 1) 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. Asian Pacific Prion Symposium 2014 in Jeju. Jeju International Convention Center, Korea 20140706-20140707
- 2) Tsukamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Prion Disease

Surveillance Committee, Japan: CJD with M232R:Its clinicopathological features. Asian Pacific Prion Symposium 2015 Kanazawa, Japan, 20150904

- 3) Sanjo N, Hamaguchi T, Tsukamoto T, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Yokota T, Mizusawa H. Prion Disease Surveillance Committee, Japan : Surveillance of prion diseases in Japan. Asian Pacific Prion Symposium 2015 Kanazawa, Japan, 2015 0904(symposium)
- 4) Hamaguchi T, Sakai K, Nozaki I, Noguchi-Shinohara M, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Murayama S, Satoh K, Harada M, Mizusawa H, Yamada M. Proposal of new diagnostic criteria for MM2-cortical type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. European CJD Surveillance Experts Meeting, Butapest, September 18, 2015.
- 5) Furukawa F, Sanjo N, Higuma M, Kitamoto T, Hizume M, Nakamura Y, Tsukamoto T, Murayama S, Koshi K, Matsukawa T, Tsuji S, Goto J, Yamada M, Mizusawa H, Yokota T. Clinical features in Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with P105L mutation. PRION 2015, Fort Collins, May 26-29, 2015.
- 6) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Amyloid β 42 deposition in the brain of the GSS with the P105L mutation. Asian Pacific Prion Symposium 2015, Kanazawa, September 4-5, 2015.
- 7) Hamaguchi T, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. A comparative study of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease between Japan and other countries. PRION 2015, Fort Collins, May 26-29, 2015.
- 8) Hamaguchi T, Sakai K, Nozaki I, Noguchi-Shinohara M, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Murayama S, Satoh K, Harada M, Mizusawa H, Yamada M. Clinical diagnosis of MM2-cortical type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Asian Pacific Prion Symposium 2015, Kanazawa, September 4-5, 2015.
- 9) Kobayashi A, Yamada M, Matsuura Y, Mohri S, Kitamoto T : Neuropathological and biochemical criteria to identify acquired Creutzfeldt-Jakob disease among presumed sporadic cases. Asian Pacific Prion Symposium 2015, Kanazawa, September 4-5, 2015.
- 10) Sanjo N, Tsukamoto T, Furukawa F, Higuma M, Hizume M, Nakamura Y, Satoh K, Kitamoto T, Yamada M, Yokota T, Mizusawa H. Human prion disease in Japan: A prospective surveillance from 1999. XXII World Congress of Neurology, Santiago, October 31-November 5, 2015.
- 11) Minikel EV, Vallabh SM, Lek M, Estrada KO, Samocha E,

- Sathirapongsasuti JF, McLean CY, Tung JY, Yu LPC, 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 TFJ, Eigenbrod S, Giese A, Calero M, de Pedro-Cuesta J, Haik S, Laplanche JL, Bouaziz-Amar E, Brandel JP, Capellari S, Parchi P, 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 JGJ, Iklam MA, Uitterlinden AG, van Duijn CM, Exome Aggregation Consortium (ExAC), Daly MJ, MacArthur DG. Assessing the pathogenicity of rare PRNP variants by comparing case and control allele frequency. *Prion* 2015, Fort Collins , USA, May 26-29, 2015
- 12) Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. Sensory disturbance in Creutzfeldt-Jakob disease: a comparative study of the sporadic and dura mater graft-associated cases. Asian Pacific Prion Symposium 2015, Kanazawa, September 4-5, 2015.
- 13) Takeuchi A, Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Morita M, Uno S, Kitamoto T. Cell-PMCA of acquired Creutzfeldt-Jakob disease. Asian Pacific Prion Symposium 2015, Kanazawa, September 4-5, 2015.
- 14) Takumi I, Saito N, Ae R, Nakamura Y, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H. Incident cases and other issues on prion diseases in Japan. EuroCJD expert meeting, 20150918, Budapest, Hungary.
- 15) Kishida H, Koyano S, Tada M, Kudo Y, Kimura K, Ueda N, Kitamoto T, Tanaka F. Atypical familial CJD with E200K and 129MV polymorphism. Asian Pacific Prion Symposium 2015. Kanazawa, Sep 4, 2015.
- 16) Hayashi Y, Yoshikura N, Takekoshi A, Harada N, Yamada M, Kimura A, Inuzuka T. SPECT findings during end-stage V180I gCJD. Asian Pacific Prion Symposium 2015. Kanazawa, Japan, 2015/9/4.
- 17) Murai H, Nakamura Y, Kitamoto T, Tsuboi Y, Sanjo N, Yamada M, Mizusawa H, Kira J. Clinical and epidemiological survey of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with codon 102 mutation in Japan. The 22nd World Congress of Neurology. Santiago, Chile, 2015.11.4
- 18) Hirata A, Hirata A , Sakudo A , Takano K, Kanaya S and Koga Y. Effects of Surfactant and a Hyperthermostable Protease on Infectivity of Scrapie-Infected Mouse Brain Homogenate. *Journal of Biotechnology and Biomaterials* 2015, 5, 3 1000194

- 19) Kuwata K. Therapeutic approaches to prion disease and other neurodegenerative conditions associated with protein misfolding. Toward a first in human trial of a medical chaperone for prion diseases. Cold Spring Harbor Laboratory, America. Sep15-18,2015
- 20) Yamaguchi K, Honda RP, Elhelaly AE, Kuwata K. Continuous ultrasonication induces the rapid formation of mPrP aggregates, Kanazawa, September 4-5,2015
- 21) Honda RP, Kuwata K. 'A-state' of PrP a branching point between the folding and misfolding pathways. APPS2015, Kanazawa, September 4-5, 2015.
- 22) Kamatari YO, Hosokawa-Muto J, Yamaguchi K, Kuwata K. Strategy for elucidating abnormal structure of prion proteins using the double-fluorescent labeling method and FRET analysis. APPS2015, Kanazawa, September 4-5, 2015.
- Prion codon 129 Val/Met で QUIC 法陽性を呈した亜急性進行性認知障害の 76 歳男性例。第 215 回日本神経学会関東・甲信越地方会、2015 年 12 月 5 日、東京
- 4) 金谷泰宏 我が国の健康危機管理対策の現状と課題。第 74 回日本公衆衛生学会総会、2015 年 11 月、長崎。 [日本公衆衛生雑誌. 2015 ; p62 (10 特別付録)]
- 5) 桑田一夫 戦略的 in silico 創薬によるプリオン病治療薬開発。日本医療研究開発機構革新的医療技術創出拠点プロジェクト統合戦略会議 2015 年 11 月 6 日、東京
- 6) 林 祐一、堀田みゆき、山田 恵、吉倉延亮、村上宗玄、竹腰 颯、木村暁夫、犬塚 貴 プリオン病患者の医療連携に関する 10 年間の試み。日本難病医療ネットワーク学会。仙台、2015/11/13。金谷泰宏。わが国の難病登録の現状と今後の展開。第 74 回日本脳神経外科学会学術総会、2015 年 10 月、札幌
- 7) 浜口 毅、坂井健二、野崎一朗、篠原もえ子、三條伸夫、中村好一、北本哲之、村山繁雄、佐藤克也、原田雅史、水澤英洋、山田正仁 MM2 皮質型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床診断への試み。第 20 回日本神経感染症学会総会・学術大会、2015 年 10 月 23 日、長野

【国内学会】

- 1) 阿江竜介、中村好一、古城隆雄、他 全国サーベイランスデータに基づくわが国のプリオン病の疫学像。第 26 回日本疫学会学術総会、2016 年 1 月 21~23 日、米子
- 2) 太組一朗 プリオン病のインシデントと感染予防対策。平成 27 年度プリオン病のサーベイランスと対策に関する全国担当者会議。20160205、東京
- 3) 本山りえ、仙石鍊平、仁科裕史、金田大太、金丸和富、石井賢二、村山繁雄
- 8) Shida T, Kamatari Y, Yamaguchi Y, Kuwata K, Tanaka M. Structural Characterization of Two Distinct Yeast Prion Protein Interaction. 第 15 回日本蛋白質科学会年会 2015 年 6 月 24 日~26 日、徳島
- 9) Yamaguchi K, Honda RP, Kuwata K. Molten globule state and misfolding of a prion protein. 第 15 回

日本蛋白質科学会年会 2015年6月24日～26日、徳島

10) Kuwata K. Elucidation of the pathogenic conversion mechanism of a prion protein, diagnosis and treatment. 第15回日本蛋白質科学会年会 2015年6月24日～26日、徳島

11) 古川迪子、三條伸夫、日詰正樹、小林篤史、北本哲之、山田正仁、水澤英洋、横田隆徳 V180I 変異遺伝性

Creutzfeldt-Jakob 病の病理学的、生化学的特徴解析の解析. 第56回日本神経学会学術大会、2015年5月22日、新潟

12) 浜口 毅、坂井健二、野崎一朗、篠原もえ子、三條伸夫、中村好一、北本哲之、村山繁雄、佐藤克也、原田雅史、水澤英洋、山田正仁 MM2 皮膚型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床診断基準案の作成. 第56回日本神経学会学術大会、2015年5月22日、新潟

13) 佐藤 克也、高月英恵、新竜一郎、西田教行 異常型プリオン蛋白試験管内増幅法と バイオマーカーを用いたプリオン病の髄液診断法. 第56回日本神経学会学術大会、5月20日～23日、新潟

14) 林 祐一、堀田みゆき、安西将大、竹腰 颯、吉倉延亮、原田芥子、香村彰宏、木村暁夫、犬塚 貴 クロイツフェルト・ヤコブ病患者の医療連携に関する検討. 日本神経学会学術大会. 2015年5月20日、新潟

15) 桑田一夫 Toward the First in Human Clinical Trial of Medical Chaperone for Prion Diseases. 第56回日本神経学会学術大会、2015年5月20日～23日、新潟

16) 古川迪子、三條伸夫、日詰正樹、小林篤史、北本哲之、山田正仁、水澤英洋、横田隆徳 V180I 変異遺伝性クロイツフェ

ルト・ヤコブ病の病理学的、生化学的特徴の解析. 第56回日本神経学会学術大会、2015年5月21日、新潟

17) 桑田一夫 新しい in-silico 創薬の方法と実際、一網打尽創薬への挑戦、希少難病治療から始まる真の個別医療の未来へ. 先端医療振興財団臨床研究情報センター (TRI) 講演会、2015年5月12日、神戸