

令和 3 年 6 月 8 日現在

機関番号：82603

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K09768

研究課題名(和文) 進行性多巣性白質脳症等の幅広い神経感染症に対応する超高感度PCR検査技術の実用化

研究課題名(英文) Development of ultra-sensitive PCR testing technology for a wide range of neuroinfections including progressive multifocal leukoencephalopathy

研究代表者

中道 一生 (Kazuo, Nakamichi)

国立感染症研究所・ウイルス第一部・主任研究官

研究者番号：50348190

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：進行性多巣性白質脳症(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: PML)は主にT細胞系の免疫能の低下を背景として発症する重篤な脱髄疾患であり、JCウイルス(JCV)が脳の白質で増殖することで引き起こされる。PMLの診断には脳脊髄液中のJCVのゲノムDNAを標的としたPCR検査が有効である。本研究では、検体中のJCV粒子の濃縮によって検出感度を飛躍的に向上させた超高感度PCR検査系を実用化させた。また、JCV以外の神経系ウイルスを標的としたマルチプレックスPCRを本検査系に応用することで、他の神経感染症を対象とした超高感度PCR検査の有用性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳脊髄液中の病原ウイルスを標的とした一般的なPCR検査の検出下限値は約200コピー/mLである。対して、本研究で開発および実用化した超高感度PCR検査は、検体中のウイルス粒子を濃縮することで10コピー/mLまでの標的を捕捉することができる。従来の検査と比較して約20倍の検出感度を有する超高感度検査を用いることで、これまでは検出しえなかった患者の体内におけるJCVおよび他の神経系ウイルスの動態の解析が可能となった。加えて、本研究では、臨床情報と紐付けられた多数の臨床検体を用いて検査系の信頼性を確認している。以上の成果は、神経感染症の病態機序の解明ならびにそれらの早期診断において意義を有する。

研究成果の概要(英文)：Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) is a fatal demyelinating disease that occurs mainly in patients with impaired T-cell immunity and is caused by the infection of JC virus (JCV) in the white matter of the brain. A PCR examination targeting genomic DNA of JCV in cerebrospinal fluid is effective in the diagnosis of PML. In this study, we developed an ultra-sensitive PCR test system that dramatically improved the detection sensitivity by concentrating JCV particles in the specimen. In addition, by applying multiplex PCR targeting neurological viruses other than JCV to this system, we demonstrated the usefulness of the ultra-sensitive PCR test for other neurological infections.

研究分野：神経感染症学

キーワード：ウイルス 中枢神経系 感染症 臨床検査 脱髄疾患 脳

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 進行性多巣性白質脳症 (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: PML) は主として T 細胞系の免疫能の低下を背景に生じる重篤な脱髄疾患であり、その病原体は JC ウイルス (JCV) である。JCV はポリオーマウイルス科に属する DNA ウイルスであり、多くの健常成人ではウイルスゲノムに変異のないアーキタイプの JCV が無症候性に持続感染している。一方、エイズ等の免疫不全患者、もしくは免疫抑制療法を受けた患者等においては、変異を生じたプロトタイプの JCV が大脳白質等のオリゴデンドログリアに感染および増殖することで PML を引き起こす。

(2) PML の診断では、侵襲性や感度、特異度の点から脳脊髄液中の JCV のゲノム DNA を標的としたリアルタイム PCR 検査が一般的に用いられている。しかしながら、脳組織検査と比較した場合、脳脊髄液を用いた PCR 検査の感度は 70 ~ 80% 程度であり、より鋭敏な超高感度検査系の実用化が臨まれる。また、PML 疑い症例では他の神経感染症との鑑別を要する場合があるため、超高感度検査においては JCV を含む病原体を広範囲に検出しうる検出系の適用が有用である。

### 2. 研究の目的

(1) 上記を踏まえ、本研究では、「検査支援を介して集積された PML 疑い患者の脳脊髄液検体および臨床情報を後方視的に解析し、神経感染症の早期診断において有用な超高感度 PCR 検査系を実用化する」ことを目的とし、下記を体系的に遂行した。

脳脊髄液中の JCV 粒子を限外濾過デバイスによって濃縮することで検出感度を向上させた超高感度 PCR 検査系を開発した。

多数の PML 疑い患者から採取された脳脊髄液検体を用いて超高感度検査の感度や信頼性を評価した。

JCV 以外の神経系ウイルスを標的としたマルチプレックス PCR を確立し、これを超高感度検査に組み込むことで診断技術としての汎用性を高めた。

### 3. 研究の方法

#### (1) PML 疑い患者の情報および脳脊髄液検体

研究代表者らは、平成 19 年度より日本国内における PML のサーベイランスの一環として医療機関からの脳脊髄液中 JCV の PCR 検査を支援している。この活動を通じて多数の脳脊髄液検体が冷凍保存されている。また、検査時に調査票を介して提供された患者情報を集積したデータベースを有している。

#### (2) 臨床検体の取り扱いおよび倫理的配慮

上記(1)の検体および情報については、患者もしくは代諾者からの書面での説明と同意がなされている。また、これらのリソースを本研究の内容において用いることについて、国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会にて審査がなされ、承認を受けた。

#### (3) 脳脊髄液中のウイルス粒子の濃縮条件の至適化

様々な分画分子量を有する限外濾過フィルターのカセットに既知のコピー数の JCV をスパイクした脳脊髄液を注入し、遠心後の濃縮液から核酸を抽出した。得られた抽出液中に存在する JCV のコピー数を、T 遺伝子を標的としたリアルタイム PCR を用いて定量した。また、ウイルス浮遊液を限外濾過しない条件においても同様の解析を行い、両者の検出感度を比較した。

#### (4) 臨床検体を用いた超高感度 PCR 検査系のバリデーション

上記(1)の脳脊髄液を対象として上記(3)の超高感度 PCR 検査を実施することで、検査系の感度および信頼性を評価した。また、JCV の定量的 PCR 検査において一般的に用いられる T 遺伝子に加えて、調節領域(神経病原性を示す JCV において欠損等の変異が生じる)を標的としたデュプレックス PCR を本検査系に組み込むことで、JCV のコピー数と変異の有無を同時に解析しうるかを解析した。

#### (5) JCV 以外の神経系ウイルスを標的とした超高感度マルチプレックス PCR 検査系の構築

一部の患者の脳脊髄液を対象とした次世代シーケンサー等による解析の結果、PML 疑い症例の検体ではヘルペスウイルス属が検出されることが分かった。そこで、水痘帯状疱疹ウイルス、エプスタイン-バーウイルスならびにサイトメガロウイルスのゲノム DNA を単一の反応系で同時に検出することが可能なトリプレックス PCR 検査系を至適化した。上記(4)と同様に臨床検体を用いて PCR 検査のバリデーションを行った。

#### 4. 研究成果

##### (1) 研究の主な成果

###### 脳脊髄液中の JCV を標的とした超高感度 PCR 検査系の実用化

脳脊髄液中に放出された極微量の JCV ゲノム DNA をより鋭敏かつ確実に検出するために、PCR 検査系の改良を行った。JCV の T 遺伝子上の必須領域において、通常のリアルタイム PCR よりも短い塩基配列を標的とすることで、増幅効率を高めることに成功した。次に、脳脊髄液中に存在する JCV のウイルス粒子を限外濾過によって濃縮した後、専用の抽出カラムによって高度に濃縮した核酸をテンプレートとして用いることで定量的 PCR の検出感度が向上することを示した。また、これら一連の作業工程を統合することで超高感度 PCR 検査系を確立した。約 100 名の PML 疑い患者の脳脊髄液を対象として超高感度 PCR 検査系の感度および信頼性を評価したところ、従来の PCR 検査(検出下限値 200 コピー/mL)では JCV 陰性と判定された患者群の検体の一部に JCV が検出され、陽性と判定された。また、超高感度 PCR 検査において JCV 陽性を呈した患者の臨床情報を後方視的に解析したところ、PML として矛盾のない基礎疾患および各種所見を有していた。加えて、超高感度 PCR 検査を実施した場合には、基礎疾患が認められない後期高齢者においても脳脊髄液 JCV 陽性者が散見されたことから、加齢に伴う中枢神経病変と JCV との関連性が示唆された。

###### デュプレックス PCR による脳脊髄液中 JCV の定量的検出と変異タイピング

脳脊髄液中のウイルス粒子、および検体中の核酸を高度に濃縮することで感度を向上させる本検査系の課題としては、最終的に得られる核酸溶液の回収量が限られており、多数回の PCR を実施することが難しいという点が挙げられる。また、多くの健常人において神経病原性のない JCV(アーキタイプ)が持続感染していることから、検体中に微量のウイルスが検出された際には PML 症例において特徴的な変異を示すプロトタイプか否かを判別する必要がある。しかしながら、超高感度検査において定量検査と変異解析を独立して実施する場合には、十分量の脳脊髄液検体および核酸溶液の確保が困難であることが想定された。そこで、検体中の JCV を定量的に検出しつつ、ウイルス DNA の変異の有無を同時にタイピングするためのデュプレックス PCR を確立した。本検査系を用いることで、可能な限り少ない検体量を用いて超高感度 PCR 検査を実施することが可能となった。

###### ヘルペスウイルス属を標的としたマルチプレックス PCR の至適化と超高感度検査への応用

JCV ウイルスは小型(直径 45nm 程度)の粒子を形成することから、本研究において決定された限外濾過によるウイルス濃縮の条件は、JCV よりも大きな粒子を有するウイルスの濃縮においても適応が可能であると考えられる。予備的に実施した研究において PML 疑い患者の脳脊髄液にヘルペスウイルス属の病原体が出現しうることが示唆されたことから、複数のヘルペスウイルスを同時に検出するためのマルチプレックス PCR を組み込んだ超高感度検査系の有用性を評価した。特異的なプライマーセット、ならびに異なる蛍光色素で標識した加水分解プローブを用いて、水痘帯状疱疹ウイルス、エプスタイン-バーウイルスならびにサイトメガロウイルスを同一の反応液中で検出するための PCR を確立した。その後、上記 によって得られた脳脊髄液 DNA 等を対象として、ヘルペスウイルスの有無およびコピー数を定量的に測定した。その結果、PML 疑い患者の脳脊髄液中には微量のヘルペスウイルスが検出されることがあり、これらの病原体による神経感染症が PML との鑑別において重要であることが明らかになった。

##### (2) 得られた成果の国内外における位置づけとインパクト

国内外における神経系ウイルスを標的とした検査においては、PCR 自体の鋭敏化およびロボットを用いたハイスループット化が進められている。しかしながら、PCR の反応系自体の検出感度を過度に高めた場合には、臨床検体同士のキャリアオーバー等の汚染による偽陽性のリスクが増大する。また、ロボットを用いたハイスループット化においては核酸抽出液を極限まで濃縮することが難しく、その実現のためには手動による作業が必要になる。これらの背景から、脳脊髄液中に極微量に存在するウイルスの出現頻度や患者体内での動態については解析されていない点が多い。本研究において実用化された超高感度 PCR 検査系は、これまで検出しえなかった微量のウイルスを捕捉することが可能であり、ウイルス性の神経感染症の病態の解明、ならびに早期の診断に貢献することが期待される。

##### (3) 今後の展望

本研究においては、脳脊髄液中の神経系ウイルスを標的とした超高感度 PCR 検査の開発および臨床検体を用いたバリデーションがなされた。今後は、実際の臨床検査だけでなく、より多くの患者群を対象とした前方視的もしくは後方視的な臨床研究における本技術の活用が望まれる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Nishimura Kazutaka, Iwai Yuta, Yabuki Mariko, Fuse Hiroe, Nakamichi Kazuo, Takahashi Kenta, Suzuki Tadaki, Saijo Masayuki, Fukushima Takeshi, Kuwabara Satoshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Lenalidomide associated progressive multifocal leukoencephalopathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Neuroimmunology	6. 最初と最後の頁 63 ~ 65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cen3.12606	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nakayama Kentaro, Nakamura Masataka, Konishi Akiko, Kaneko Satoshi, Nakamichi Kazuo, Saijo Masayuki, Yakushiji Yusuke, Kusaka Hirofumi	4. 巻 21
2. 論文標題 JC virus granule cell neuronopathy associated with Ruxolitinib: A case report and review of the literature	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 eNeurological Sci	6. 最初と最後の頁 100269 ~ 100269
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ensci.2020.100269	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Usui Yuta, Nakano Hiroto, Komatsu Junji, Nakamichi Kazuo, Saijo Masayuki, Takano Seiichiro, Kamiya Ken-ichi, Hamaguchi Tsuyoshi, Yamada Masahito	4. 巻 61
2. 論文標題 Progressive multifocal leukoencephalopathy during treatment with lenalidomide and elotuzumab for multiple myeloma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Leukemia & Lymphoma	6. 最初と最後の頁 2234 ~ 2237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10428194.2020.1765237	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ueno Hiroki, Kikumto Mai, Takebayashi Yoshiko, Ishibashi Haruka, Takahashi Tetsuya, Yasutomi Hiroko, Umemoto Kasane, Nakamichi Kazuo, Saijo Masayuki, Ichinohe Tatsuo, Maruyama Hirofumi	4. 巻 26
2. 論文標題 Pomalidomide-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple myeloma: cortical susceptibility-weighted imaging hypointense findings prior to clinical deterioration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of NeuroVirology	6. 最初と最後の頁 452 ~ 455
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13365-020-00845-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Katsuse Kazuto, Akiyama Kaho, Ishida Tadao, Kitayama Chigusa, Ishibashi Yoshitaka, Ochi Mieko, Kumasaka Toshio, Takahashi Kenta, Suzuki Tadaki, Nakamichi Kazuo, Saijo Masayuki, Hashida Hideji	4. 巻 192
2. 論文標題 Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with primary amyloid light-chain amyloidosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Neurology and Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 105709 ~ 105709
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clineuro.2020.105709	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hamaguchi Mai, Suzuki Keisuke, Fujita Hiroaki, Uzuka Takeo, Matsuda Hadzki, Shishido-Hara Yukiko, Arai Satoko, Nakamura Toshiki, Kikuchi Shigeru, Nakamichi Kazuo, Saijo Masayuki, Hirata Koichi	4. 巻 267
2. 論文標題 Successful treatment of non-HIV progressive multifocal leukoencephalopathy: case report and literature review	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neurology	6. 最初と最後の頁 731 ~ 738
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00415-019-09629-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishigori Ryusei, Warabi Yoko, Shishido-Hara Yukiko, Nakamichi Kazuo, Nakata Yasuhiro, Komori Takashi, Isozaki Eiji	4. 巻 58
2. 論文標題 Inflammatory Cerebellar PML with a CD4/CD8 Ratio of 2.9 Showed a Favorable Prognosis in a Patient with Rheumatoid Arthritis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 3323 ~ 3329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.3038-19	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishii Kazuhiro, Yamamoto Fumiko, Homma Shinsuke, Okada Yoshinori, Nakamichi Kazuo, Saijo Masayuki, Tamaoka Akira	4. 巻 19
2. 論文標題 Probable progressive multifocal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome with immunosuppressant dose reduction following lung transplantation: a case report and literature review	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Neurology	6. 最初と最後の頁 263 ~ 263
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12883-019-1493-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakamichi Kazuo, Kawamoto Michi, Ishii Junko, Saijo Masayuki	4. 巻 19
2. 論文標題 Improving detection of JC virus by ultrafiltration of cerebrospinal fluid before polymerase chain reaction for the diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Neurology	6. 最初と最後の頁 252 ~ 252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12883-019-1476-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nosaki Yasunobu, Ohyama Ken, Watanabe Maki, Yokoi Takamasa, Nakamichi Kazuo, Saijo Masayuki, Miura Yoshiharu, Iwai Katsushige	4. 巻 58
2. 論文標題 Simultaneous Development of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy and Cryptococcal Meningitis during Methotrexate and Infliximab Treatment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 2703 ~ 2709
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.2570-18	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishii Junko, Shishido-Hara Yukiko, Kawamoto Michi, Fujiwara Satoru, Imai Yukihiko, Nakamichi Kazuo, Kohara Nobuo	4. 巻 57
2. 論文標題 A Punctate Magnetic Resonance Imaging Pattern in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus Is an Early Sign of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: A Clinicopathological Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 2727 ~ 2734
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.0696-17	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kinoshita Hitomi, Nakamichi Kazuo, Lim Chang-Kweng, Takayama-Ito Mutsuyo, Wang Lixin, Iizuka Itoe, Kurane Ichiro, Saijo Masayuki	4. 巻 15
2. 論文標題 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	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Virology Journal	6. 最初と最後の頁 136 ~ 136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12985-018-1046-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sasaki Fuyuko, Oyama Genko, Fujimaki Motoki, Yokoyama Kazumasa, Ogasawara Michihiro, Nakamichi Kazuo, Saijo Masayuki, Takasaki Yoshinari, Hattori Nobutaka	4. 巻 6
2. 論文標題 Progressive multifocal leukoencephalopathy with immune reconstitution inflammatory syndrome following treatment for granulomatosis with polyangiitis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurology and Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 83 ~ 85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ncn3.12192	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ueno Tatsuya, Sato Nobuyuki, Kon Tomoya, Haga Rie, Nunomura Jin-ichi, Nakamichi Kazuo, Saijo Masayuki, Tomiyama Masahiko	4. 巻 18
2. 論文標題 Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with thymoma with immunodeficiency: a case report and literature review	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Neurology	6. 最初と最後の頁 37 ~ 37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12883-018-1041-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nishiyama Shuhei, Misu Tatsuro, Shishido-Hara Yukiko, Nakamichi Kazuo, Saijo Masayuki, Takai Yoshiki, Takei Kentarou, Yamamoto Naoki, Kuroda Hiroshi, Saito Ryuta, Watanabe Mika, Tominaga Teiji, Nakashima Ichiro, Fujihara Kazuo, Aoki Masashi	4. 巻 5
2. 論文標題 Fingolimod-associated PML with mild IRIS in MS	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation	6. 最初と最後の頁 e415 ~ e415
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/NXI.0000000000000415	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishibashi Kenji, Miura Yoshiharu, Matsumura Ken, Kanemasa Yusuke, Nakamichi Kazuo, Saijo Masayuki, Toyohara Jun, Ishii Kenji	4. 巻 56
2. 論文標題 PET Imaging of <sup>18</sup> F-FDG, <sup>11</sup> C-methionine, <sup>11</sup> C-flumazenil, and <sup>11</sup> C-4DST in Progressive Multifocal Leukoencephalopathy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 1219 ~ 1223
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.56.8080	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ikeda Junji, Matsushima Akira, Ishii Wataru, Goto Tetuya, Takahashi Kenta, Nakamichi Kazuo, Saijo Masayuki, Sekijima Yoshiki, Ikeda Shu-ichi	4. 巻 56
2. 論文標題 Brain Biopsy Is More Reliable than the DNA test for JC Virus in Cerebrospinal Fluid for the Diagnosis of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 1231 ~ 1234
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.56.7689	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計25件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 江頭泰平、角元利行、久保田暁、作石かおり、岩田淳、裴成寛、赤松延久、中道一生、西條政幸、三浦義治、長谷川潔、藤尾圭志、戸田達史
2. 発表標題 HIV/ナタリズマブ非関連進行性多巣性白質脳症に対するメフロキン、ミルタザピン療法
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 根岸奈央、池口亮太郎、宗勇人、小林正樹、吉澤浩志、飯嶋睦、清水優子、中道一生、高橋健太、北川一夫
2. 発表標題 臓器移植患者における進行性多巣性白質脳症について：症例報告と文献的レビュー
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三浦義治、小佐見光樹、阿江竜介、中村好一、濱口毅、中道一生、高橋健太、鈴木忠樹、高橋和也、雪竹基弘、野村恭一、原田雅史、三條伸夫、船田信頭、岸田修二、西條政幸、水澤英洋、山田正仁
2. 発表標題 日本国内発症進行性多巣性白質脳症の疫学調査と解析
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 徳井啓介、丹羽淳一、林未久、比嘉智子、中道一生、西條政幸、吉田真理、道勇学
2. 発表標題 成人T細胞白血病を背景に入院時頭部MRIで急性炎症性脱髄性疾患が疑われたが、脳生検にて進行性多巣性白質脳症と診断された1例
3. 学会等名 第60回日本神経病理学会総会学術研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 碓井雄大、中野博人、小松潤史、中道一生、高野誠一郎、神谷健一、浜口毅、山田正仁
2. 発表標題 多発性骨髄腫に対するレナリドミド及びエロツズマブの併用療法中に発症した進行性多巣性白質脳症(PML)の1例
3. 学会等名 第24回日本神経感染症学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 春日一希、星野優美、池田淳司、大橋信彦、中道一生、関島良樹
2. 発表標題 メフロキン、ミルタザピン、リスベリドン併用療法で良好な経過をとった非AIDS-PMLの3例
3. 学会等名 第24回日本神経感染症学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 水本悠希、大石真莉子、清水文崇、田中信一郎、中道一生、神田隆
2. 発表標題 慢性リンパ性白血病に対するリツキシマブ/ベンダムスチン治療終了から半年後に進行性多巣性白質脳症(PML)を発症した82歳男性例
3. 学会等名 第24回日本神経感染症学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 江頭柊平、角元利行、作石かおり、久保田暁、岩田淳、中道一生、西條政幸、戸田達史
2. 発表標題 抗ドナー抗体陽性の生体肝移植後に発症した進行性多巣性白質脳症の1例
3. 学会等名 第24回日本神経感染症学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中道一生
2. 発表標題 Meet the experts of NIID 6: PMLについて
3. 学会等名 第24回日本神経感染症学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三浦義治、中道一生、小佐見光樹、阿江竜介、濱口毅、中村好一、西條政幸、山田正仁
2. 発表標題 日本国内発症PMLサーベイランス疫学調査と解析
3. 学会等名 第24回日本神経感染症学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 奴久妻聡一、奴久妻智代子、亀岡正典、杉浦重樹、中道一生、田崎隆史、日高興士、竹上勉
2. 発表標題 培養細胞内のPML型JCポリオーマウイルスの複製
3. 学会等名 第67回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中道一生、西條政幸
2. 発表標題 自己免疫疾患を背景として生じる進行性多巣性白質脳症の実験室サーベイランス
3. 学会等名 第67回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 下田学、矢崎夏美、廣瀬友城、中野滋文、諸井文子、高杉知明、堀場昌英、芳賀孝之、太田康男、末廣大知、高尾昌樹、中道一生、西條政幸
2. 発表標題 頭部MRIで小脳、脳幹部に病変が局在し肺泡低換気を生じた進行性多巣性白質脳症の1剖検例
3. 学会等名 第33回日本エイズ学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中道一生、西條政幸
2. 発表標題 進行性多巣性白質脳症が疑われた自己免疫疾患患者の脳脊髄液におけるJCウイルスゲノムDNAの検出
3. 学会等名 第23回日本神経感染症学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中道 一生、西條政幸
2. 発表標題 進行性多巣性白質脳症の原因と診断
3. 学会等名 第36回日本神経治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中道一生、西條政幸
2. 発表標題 脳脊髄液中JCウイルスの超高感度リアルタイムPCR検査におけるCLIA認定プライマーおよびプローブの有用性
3. 学会等名 第22回日本神経感染症学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 三浦義治、中道一生、西條政幸、高橋健太、鈴木忠樹、阿江竜介、濱口毅、原由紀子、三條伸夫、雪竹基弘、岸田修二、澤洋文、奴久妻聡一、水澤英洋、山田正仁
2. 発表標題 本邦における進行性多巣性白質脳症（PML）サーベイランスの現状 - PMLサーベイランス委員会報告 -
3. 学会等名 第22回日本神経感染症学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 穴戸・原由紀子、松林純、中道一生、西條政幸、相澤仁志、秋元治朗、長尾俊孝
2. 発表標題 画像・病理・遺伝子解析で悪性リンパ腫が疑われた、高度リンパ球浸潤を伴った進行性多巣性白質脳症の1例
3. 学会等名 第22回日本神経感染症学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐藤翔紀、白井慎一、高橋育子、加納崇裕、矢部一郎、遠藤知之、豊嶋崇徳、東海林菊太郎、宝金清博、松野吉宏、太田雅之、三浦義治、中道一生、西條政幸、佐々木秀直
2. 発表標題 脳生検により診断した進行性多巣性白質脳症の長期生存例
3. 学会等名 第22回日本神経感染症学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Souichi Nukuzuma, Chiyoko Nukuzuma, Masanori Kameoka, Shigeki Sugiura, Kazuo Nakamichi, Takafumi Tasaki, Tsutomu Takegami
2. 発表標題 CPT11 prevents virus replication in JCI cells persistently infected with JC polyomavirus.
3. 学会等名 第65回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kenta Takahashi, Tsuyoshi Sekizuka, Hitomi Fukumoto, Kazuo Nakamichi, Tadaki Suzuki, Yuko Sato, Hideki Hasegawa, Makoto Kuroda, Harutaka Katano
2. 発表標題 Deep-sequence identification and role in virus replication of a JCV quasispecies in PML patients.
3. 学会等名 第106回日本病理学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高橋健太、関塚剛史、福本瞳、中道一生、鈴木忠樹、佐藤由子、長谷川秀樹、黒田誠、片野晴隆
2. 発表標題 次世代シーケンサーが明らかにしたJCウイルスのゲノム変異とPMLの病態
3. 学会等名 第58回日本神経病理学会総会学術研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Junko Ishii, Michi Kawamoto, Satoru Fujiwara, Yukihiro Imai, Kazuo Nakamichi, Kenta Takahashi, Yukiko Shishido-Hara, Nobuo Kohara
2. 発表標題 Punctate lesions demonstrated as an early sign of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with systemic lupus erythematosus: a clinico-pathological study.
3. 学会等名 XXIII World Congress of Neurology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Jin Nakahara, Kenji Kufukihara, Mariko Tanikawa, Kazuo Nakamichi, Masayuki Saijo, Yoshiharu Miura, Hirokazu Fujiwara, Masahiro Jinzaki, Takahito Yoshizaki, Shigeaki Suzuki, Shinichi Takahashi, Norihiro Suzuki
2. 発表標題 Third Japanese case of fingolimod-associated PML in natalizumab naive MS: Coincidence or alarm bell?
3. 学会等名 7th JointECTRIMS ACTRIMS Meeting 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Jin Nakahara, Kenji Kufukihara, Mariko Tanikawa, Kazuo Nakamichi, Masayuki Saijo, Yoshiharu Miura, Hirokazu Fujiwara, Masahiro Jinzaki, Takahito Yoshizaki, Shigeaki Suzuki, Shinichi Takahashi, Norihiro Suzuki
2. 発表標題 Third Japanese case of fingolimod-associated PML in natalizumab naive MS: Coincidence or alarm bell?
3. 学会等名 7th JointECTRIMS ACTRIMS Meeting 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------