

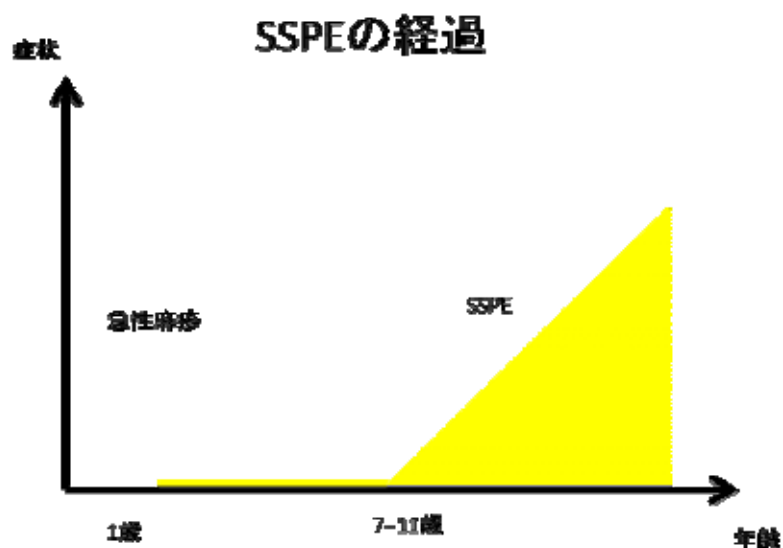
< 亜急性硬化性全脳炎とは >

亜急性硬化性全脳炎（SSPE：subacute sclerosing panencephalitis，以下 SSPE）は、乳幼児期に麻疹に罹患した後に脳内で麻疹ウイルスの持続感染が生じ、6-8 年を経て発症する極めて予後不良の疾患である（図 1）。脳内にのみ限られた cell to cell 感染（樹状突起などを介して隣り合う神経細胞間で感染が拡大していくこと）であるため、ヒトへの感染性はない。報告では自然麻疹罹患者の 2-10 万人に約 1 人の割合で発生がみられ、我が国では 1978 年からの麻疹ワクチン接種の定期化に伴い SSPE 発症者は減少している。

このように SSPE は比較的稀な病気ではあるが、大阪市立大学小児科学教室では長きにわたって 10 名近くの SSPE の患者の診断と治療にかかわってきた。また、単に治療面だけでなく、患者家族の会「SSPE 青空の会」を通してご家族との交流も積み重ねてきた。

研究面ではウイルス学教室と協力しながら、これまでに 5 名の患者から SSPE 株（大阪 1-5 株）の分離に成功した（それまで日本における SSPE 患者から得られた分離株の報告はわずかに 5 株のみであった。そのことからすると自分たちの手で SSPE 株を複数分離できたことは当大学の小児科とウイルス学において研究面でたいへん大きなメリットであった）。これらの我々が分離した SSPE 株は大阪 1 株～5 株と名付けられ、SSPE 株の分子生物学的な性状の解析に大きな貢献を果たしている。この項ではこれまでの臨床経験と分離株の研究結果を踏まえて、SSPE の臨床と、ウイルス学教室とともにやってきた研究成果をふまえて最近の知見を簡単に紹介する。

図 1



< SSPE の臨床 >

厚生労働省の 2006 年度調査研究報告によると、現在、国内には 150 人程度の SSPE 患者がいるといわれている。麻疹ワクチンの普及によって SSPE 症例が減少しているが、未だに麻疹罹患の少ない日本ではしばらく年間数例の発症の可能性がある。一方、パキスタン、パプアニューギニア、トルコを始め、東南アジア諸国、アフリカでは SSPE の発症が多く、先進国においても妊婦などに非典型例の報告がみられている。二瓶らの報告では最近の SSPE の特徴として、成人発症、乳児期発症、急性例、免疫抑制状態における発症、麻疹ワクチン接種後の発症を挙げている。

初発症状は、学力や記憶力の低下、性格変化、転倒しやすい、失立発作などである。初診時はてんかん、心因反応、精神病、脳腫瘍などと診断されることも少なくない。症状は進行性であり、臨床的に Jabbour の病期分類がよく用いられている(表 1)。無治療であれば数ヶ月のうちに転帰を迎える場合もある。

診断は血清および脳脊髄液中の麻疹ウイルス抗体価の特異的上昇、髄液 IgG index の上昇および脳波上の周期性同期性高振幅徐波結合(主に II 期から III 期にかけて出現)によってなされる。我々が経験した SSPE 患者の頭部 MRI の検討では、比較的早期から白質病変が見られ、病状の進行とともに脳室拡大や脳萎縮が悪化している。

治療は Inosine pranobex 内服、interferon (または) の髄腔内または脳室内投与が保険適応となっている。側脳室へのインターフェロン反復投与は、通常、頭皮下に留置したオンマヤリザーバーを通して 100-300 万単位を週に 1-3 回行われる。これらは短期的にはあるが進行の抑制が期待される。最近では細矢によって抗ウイルス薬である ribavirin の脳室内投与が試みられ、早期の ribavirin 投与開始によって重篤な副作用なく明らかな症状の改善と髄液中麻疹ウイルス抗体価の減少が報告されている。早期の診断と治療開始が重要であることは言うまでもない。

III 期以上になると在宅を中心とした種々の介護が必要となる。けいれんのみならず、不随意運動や筋硬直に対する管理、経口摂取が困難な場合には胃瘻造設術、舌根沈下など呼吸状態の悪化がみられる場合は気管切開なども考慮しなければならない。種々の治療法が開発されてきた現在では SSPE は急な転機を迎えることは少なくなっている。また、医療的ケアの発達に伴って経過は長期化する傾向にあるため、SSPE は感染症というより、神経変性疾患として対処しなければならないことが多い。また経済的にも(小児および難病)特定疾患をはじめとした種々の助成に留意する必要がある。

また、「SSPE 青空の会」という患者・親の会が組織されており、医師や患者家族間の情報交換や援助活動に役立っている。当科も医師と看護師が青空の会のキャンプなどに

参加してきた。キャンプで実際に SSPE 患者の介助を行ったり、夜を徹してご家族の話を聞く等の経験を重ねることができた。病院では知ることのできない患者・家族の姿を垣間見て、小児科医として SSPE を包括的に理解する一助となってきた。

表 1

第 期：	大脳機能低下による症状。学力低下、性格変化、無関心や意欲低下、転倒しやすいなどの歩行異常で発症。
第 期：	運動障害とけいれん徴候。四肢体幹のミオクローヌス、不随意運動、歩行障害などが出現。知的障害も次第に進行。
第 期：	知能、運動の障害はさらに進行して、臥位のみとなる。意思疎通が困難となる。経口摂取も不能。体温の不規則な上昇、唾液分泌の亢進、発汗異常などの自律神経の症状が著明となる。ミオクローヌスが強くなる。
第 期：	意識消失（昏睡状態）、除脳もしくは除皮質肢位をとる。全身の筋肉の緊張は著明に亢進し、ミオクローヌスは消失。

< SSPE 株の研究 >

1, SSPE 株の分子生物学的特徴

SSPE 発症は乳幼児期の麻疹の急性感染に源を有する。麻疹ウイルスはエンベロープ内に遺伝子ゲノムがカプシド蛋白で包まれたヌクレオカプシドを含有した球状のウイルス粒子をしている(図 2)。ウイルス遺伝子は一本直鎖状の RNA で 6 つの構造遺伝子が直列している。ゲノムがマイナス鎖であることから直接 mRNA が転写される(図 3)。

それに対して、SSPE 患者脳から分離培養されたウイルスは、最近麻疹ウイルスの一変異株であるという考えから SSPE 株(これまで SSPE ウイルスと呼ばれていた)と表現されている。

SSPE 株は、SSPE 患者が乳幼児期に麻疹罹患した頃の流行株に由来していることが我々のウイルスのゲノム構造を基にした分子疫学的解析により明らかにされている。このような SSPE 株は、乳児期に感染した麻疹ウイルスと比較すると、全くと言っていいほど性状が変化している。麻疹ウイルス野生株と比較した SSPE ウイルスの特徴を表 2 に示す。

SSPE 株は野生株と比較して高頻度に遺伝子変異が認められる。我々の行った大阪 1 株、2 株などを中心とした遺伝子解析結果では、塩基置換による変異頻度はおよそ M > F > H P の順で変異が蓄積している。このように M 遺伝子に集中する遺伝子変異は、特に uridine から cytosine に偏っていることから biased hypermutation と呼ばれている。この原因として 1986 年に報告された A-to-I RNA エディティング酵素である ADAR (Adenosine Deaminases that Act on RNA) との関係が疑われている。しかし、具体的に麻疹ウイルスの脳内変異にどのように関わっているのかは未だに不明である。

M 蛋白はウイルスが感染細胞内で増殖した後にウイルス粒子を形成して出芽する過程で必要であると考えられている。SSPE 株は、通常の麻疹ウイルスのように球状のウイルス粒子を形成することができない。この原因として、我々が確認してきた SSPE 株に特徴的な M 遺伝子の biased hypermutation, それに伴う M 蛋白の発現・機能異常, M mRNA 量の極端な減少 (P-M 遺伝子間の変異によって MmRNA 遺伝子の開始を認識できない “read-through 現象” などによる), あるいは合成された変異 M 蛋白の分解亢進・粒子形成不全などが考えられている。最近では endosome 形成に関わる宿主タンパク質複合体 ESCRT (Endosomal Sorting Complex Required for Transport) の存在が知られるようになり、エンベロープウイルスの増殖の最終段階となる集合と出芽に対する M 蛋白やエンベロープ糖蛋白 (F および H) の機能ドメインが、積極的に解析されている。この未同定機能ドメインと SSPE 株の M 及び F 遺伝子変異部位との関連性に興味を持たれている。

图 2

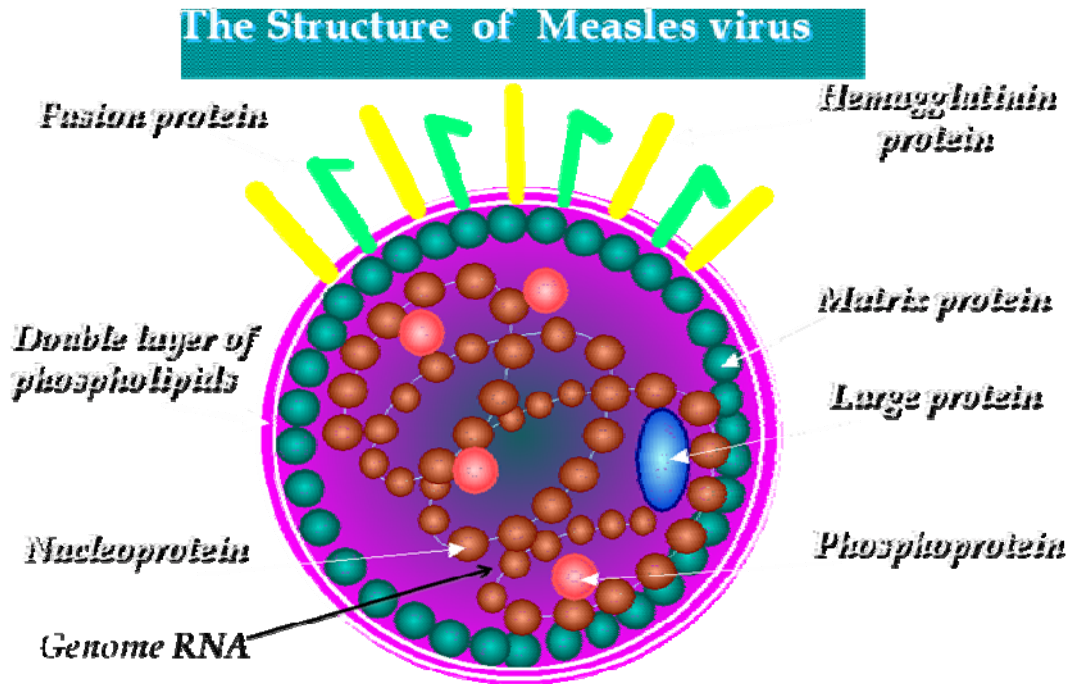
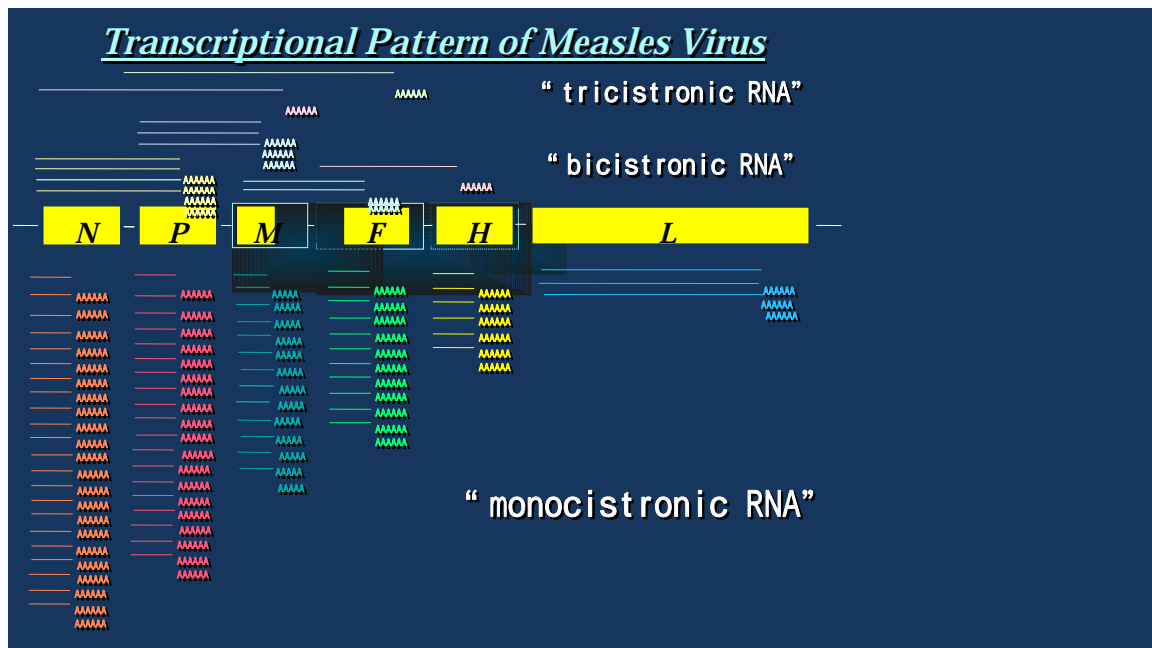


图 3



2, SSPE 株と細胞リセプターの関係

麻疹ウイルスが細胞内に侵入するときに用いる細胞レセプターの研究は欠かせない。麻疹ウイルスのレセプター結合にはH蛋白が関与している。

麻疹ウイルス野外株のレセプターはヒト CD150 (SLAM: signaling lymphocyte activation molecule) である。実験室株やワクチン株は、CD150 に加えてヒト CD46 も利用している。CD46 はアフリカミドリザル赤血球の表面に発現しており、ワクチン株などの感染細胞はアフリカミドリザル赤血球を吸着することができる。野外株分離が困難であった当初、SSPE 株感染細胞のもつ赤血球吸着陰性は SSPE 株の H 遺伝子の特徴的変異とみなされていた。後に分離が容易になった野外株ウイルスの赤血球吸着陰性から、実験室株継代株と異なり、SSPE 株は野外株の性質を維持していると考えられるようになった。吸着と侵入(合わせてエントリーとも表現される)に関して水疱性口内炎ウイルスのエンベロープ内に SSPE 株ゲノムを組み込んだ人工ウイルス(VSV シュードタイプウイルス)を用いたリセプター利用実験やサイトカラシン D によるウイルス様粒子感染実験により我々は、SSPE 株は野外株同様、CD150 発現細胞には侵入できるが CD46 発現細胞には侵入できないことを明らかにした。一方、CD46 発現・CD150 非発現のアフリカミドリザル腎臓由来 Vero 細胞や他のヒト神経系由来細胞を用いた実験で SSPE 株はわずかだが侵入可能であった。実際、ヒト正常脳内において CD150 は血管内皮細胞を含む脳細胞で検出されないが、CD46 は神経細胞、稀突起膠細胞や星状細胞で低レベルであるものの認められている。以上から、我々は SSPE 脳内においては CD46 や CD150 以外の第 3 のレセプターを利用して感染拡大が行われていると考えている。

麻疹ウイルスがリセプターへ吸着した後は、F 蛋白の働きによりウイルスエンベロープと細胞膜の融合が生じる。SSPE 株では細胞膜の融合異常が認められており、実際 SSPE 株では F 遺伝子の変異が確認された。この変異は細胞質ドメインに集中してみられるため、この変異ドメインが膜融合能の増強に関わっていると考えられていた。我々の解析で野外株あるいは SSPE 株 H 遺伝子と F 遺伝子との共発現で、野外株 F 遺伝子が Vero 細胞に細胞融合を誘導できないのに対し、SSPE 株 F 遺伝子は大きな融合細胞の誘導が可能であった。この強い融合活性は SSPE 株 F 遺伝子の細胞質ドメインだけでなく、むしろ細胞外ドメインにより大きく担われていることが判明した。

3, モデル動物を用いた神経病原性の解析

麻疹ウイルス野外株はげっ歯類へ脳内接種しても何ら症状を示さない。しかし、SSPE 株を接種するとハムスターはけいれん等の神経症状を示す。強い場合は全数が短期間で死亡する。我々は SSPE 株のハムスター脳内接種により現れる神経病原性を目安に、SSPE 株の各遺伝子と野外株の組換えウイルスを作成し、SSPE 株の神経病原性を担う責任変異遺伝子及びその変異部位の同定を試みている。今のところ、SSPE 株 F 遺伝子が神経病原性発現に大きく関わっていることが明らかになりつつある。

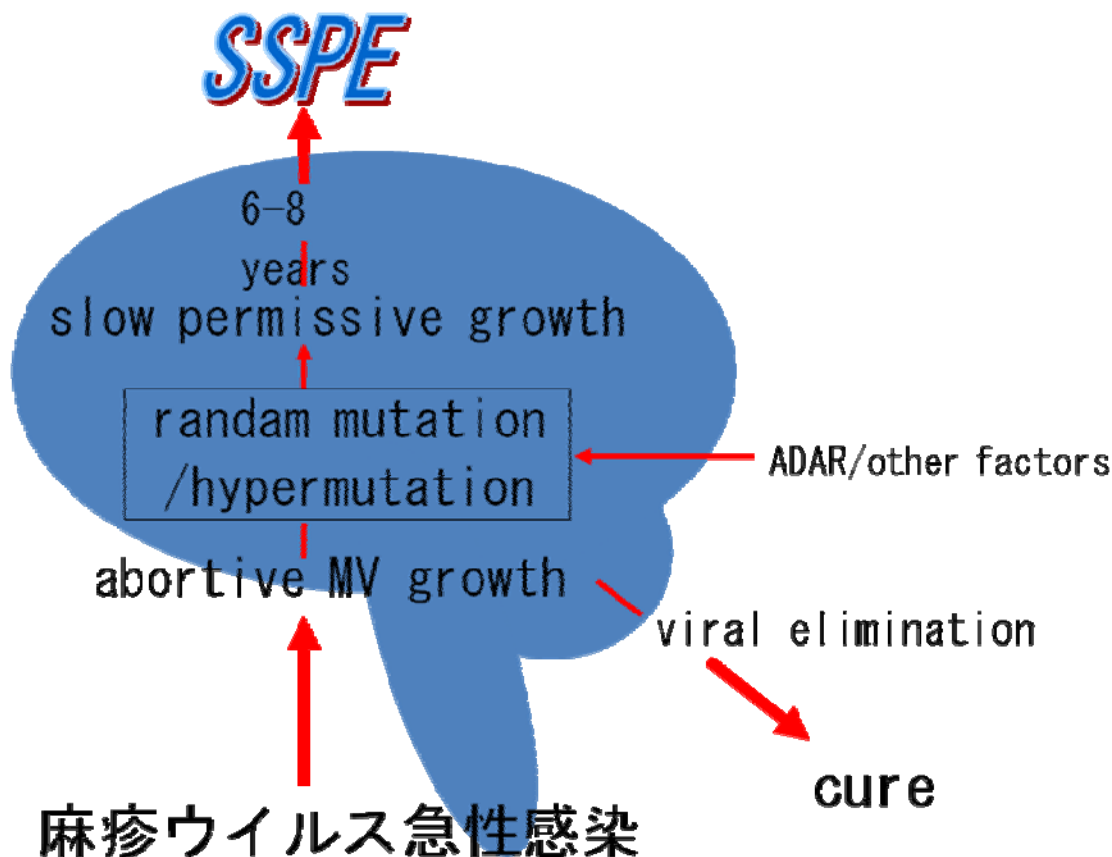
先に述べた SSPE 株のハムスター脳内接種法は単にウイルスの神経病原性の検出系であり、決して発症モデルではない。これまでの SSPE のウイルス学的研究は、極少数例での生検組織にあるいは剖検時の組織に限定されてきたのが現状である。麻疹ウイルスの脳内侵入、持続感染化、SSPE の発症及び進展機構を解析するには麻疹野外株を接種して脳内持続感染後に神経症状を発症し、やがて死亡するというモデル動物系の開発が望まれている。

4. SSPE の発症機構（仮説）

以上のような研究結果と過去の報告に基づいて、我々は、現在のところ、SSPE 発症のメカニズムを下記のように考えている。

- 1) 発疹後 2-4 日のヒト髄液からのウイルス分離やゲノムの検出が可能であること、野外株急性感染時で脳実質からウイルス分離が可能であるというサルへの感染実験の報告から、たいていの症例で急性麻疹時にウイルスは中枢神経系内に侵入する。
- 2) 通常は脳内でのウイルス増殖はほとんど起こらず、非特異的あるいは特異的免疫反応によりウイルスは排除される。しかしながら、極まれに、不十分な細胞性免疫応答や高い ADAR 活性等の宿主要因が加わることにより、ウイルスのわずかな増殖とそれに伴う変異が加わってしまうと、脳内でのウイルスの長期の存続が可能となってしまう。
- 3) その後 6-8 年の歳月をかけて変異を蓄積しつつ、樹状突起を介した徐々なる感染拡大（SSPE 株の粒子形成不能と細胞融合能の増強および SSPE 脳病理所見で融合細胞が観察されないことから）を起こし、やがて、SSPE を発症するのではないかと推論している（図 4）。

図 4



<まとめ>

大阪市立大学小児科学教室神経グループが行ってきたSSPEの臨床とウイルス学教室との共同によるウイルス学的解析研究について紹介した。SSPE発症のメカニズムについては不明なことが多く、研究すべき事柄はまだ残されている。SSPEは乳幼児期の麻疹感染から成人期にまで及ぶ慢性の神経症状まで、長期にわたって多彩な側面を呈する疾患である。SSPEの臨床と研究は、麻疹を通してウイルス感染症の動態を、SSPEを通して中枢神経の病理を深く考察させてくれるものだと考えている。

参考文献(当科の業績)

1) 小倉 壽、瀬戸俊之、綾田 稔. 亜急性硬化性全脳炎(SSPE)に関する最近の知見. 臨床と微生物 2008年. 35巻41-46頁.

2) Ayata M, Shingai M, Ning X, Matsumoto M, Seya T, Otani S, Seto T, Ohgimoto S, Ogura H. Effect of the alterations in the fusion protein of measles virus isolated from brains of patients with subacute sclerosing panencephalitis on syncytium formation. *Virus Res.* 2007 Dec;130(1-2):260-8.

3) Ishida, M., Ayata, M., Shingai, M., Katayama, Y., Matsunaga, I., Seto, Y., Katayama, Y. Iritani, N., Seya, T., Yanagi, Y., Matsuoka, O., Yamano, T., and Ogura, H. Infection of different cell lines of neural origin with subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) virus. *Microbiol Immunol* 2004;48(4):277-87.

4) Shingai, M., Ayata, M., Ishida, H., Matsunaga, I., Katayama, Y., Seya, T., Tatsuo, H., Yanagi, Y., and Ogura, H. Receptor use of by vesicular stomatitis virus pseudotypes with glycoproteins of defective variants of measles virus isolated from brains of patients with subacute sclerosing panencephalitis. *J General Virol* 84 (8), 2133-2143, 2003

5) Ning, X-J., Ayata, M., Kimura, M., Komase, K., Furukawa, K., Seto, T., Ito, N., Shingai, M., Matsunaga, I., Yamano, T., and Ogura, H. Alterations and diversity in the cytoplasmic tail of the fusion protein of subacute sclerosing

panencephalitis virus strains isolated in Osaka, Japan. *Virus Res* 86 (1-2), 123-131, 2002

6) Ito, N., Ayata, M., Shingai, M., Furukawa, K., Seto, T., Matsunaga, I., Muraoka, M., and Ogura, H.

Comparison of the neuropathogenicity of two SSPE sibling viruses of the Osaka-2 strain isolated with Vero and B95a cells. *J Neurovirol* 8 (1), 1-8, 2002.

7) Furukawa, K., Ayata, M., Kimura, M., Seto, T., Matsunaga, I., Murata, R., Yamano, T., and Ogura, H.

Hemadsorption expressed by cloned H genes from subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) viruses and their possible progenitor measles viruses isolated in Osaka, Japan. *Microbiol Immunol* 45 (1), 59-68, 2001

8) Ogura, H., Matsunaga, I., Takano, Y., Ning X-J, Ayata, M., Tanaka, K., Seto, T., Furukawa, K., Ito, N., Shingai, M., Kimura, T., Ichihara, K., Kubo, H., and Murakami, T.

Cell surface expression of immature H glycoprotein in measles virus-infected cells. *Virus Res* 66 (2), 187-196, 2000

9) Seto, T., Ayata, M., Hayashi, K., Furukawa, K., Murata, R. and Ogura, H

Different transcriptional expression of the matrix gene of the two sibling viruses of the subacute sclerosing panencephalitis virus (Osaka-2 strain) isolated from a biopsyspecimen of patient brain *J Neurovirol* 5(2), 151-160, 1999

10) Ayata M, Hayashi K, Seto T, Murata R, Ogura H.

The matrix gene expression of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) virus (Osaka-1 strain): a comparison of two sibling viruses isolated from different lobes of an SSPE brain. *Microbiol Immunol*. 1998;42(11):773-80.

11) Ayata M, Kimoto T, Hayashi K, Seto T, Murata R, Ogura H.

Nucleotide sequences of the matrix protein gene of subacute sclerosing panencephalitis viruses compared with local contemporary isolates from patients with acute measles. *Virus Res*. 1998 Mar;54(1):107-15.

12) Ogura H, Ayata M, Hayashi K, Seto T, Matsuoka O, Hattori H, Tanaka K, Tanaka K, Takano Y, Murata R.

Efficient isolation of subacute sclerosing panencephalitis virus from patient brains by reference to magnetic resonance and computed tomographic images. *J Neurovirol.* 1997 Aug;3(4):304-9.

13) Hattori H, Murata R, Matsuoka O, Tanaka K, Minamiura Y, Ogura H.

Subacute sclerosing panencephalitis aggravated during the intraventricular interferon administration therapy. *Osaka City Med J.* 1995 Jul;41(1):11-8.

14) Shintaku H, Murata R, Hattori H, Matsuoka O, Nakajima T, Imamura T, Sawada Y.

Neopterin in subacute sclerosing panencephalitis. *Adv Exp Med Biol.* 1993;338:247-50.

15) Murata R, Hattori H, Matsuoka O, Nakajima T, Shintaku H.

Ferritin, creatine kinase, and neopterin in subacute sclerosing panencephalitis. *Brain Dev.* 1992 Nov;14(6):391-5.

16) Murata R, Matsuoka O, Nakajima S, Kawawaki H, Hattori H, Isshiki G, Inoue Y, Maekubo K.

Serial magnetic resonance imaging in subacute sclerosing panencephalitis.

Jpn J Psychiatry Neurol. 1987 Jun;41(2):277-81