

Patient No./ 年齢/ 性	Case 1/70 歳/ 男	Case 2/56 歳/ 女	Case 3/58 歳/ 男
発症時期	平成9年7月	平成10年5月	平成10年8月
初発症状	難聴	傾眠	視野狭窄
神経症状	難聴、構音障害、幻覚、 痴呆、意識障害	傾眠、四肢失調、躯幹失 調、幻視、驚愕反射、痴 呆、意識障害	視野狭窄、四肢失調、 痴呆、意識障害
ミオクローヌス	(+)	(+)	(+)
脳波 PSD	(+)	(+)	(+)
髄液細胞数、蛋白	1、49mg/dl、	0、20mg/dl	2、33mg/dl
髄液 NSE (<10 ng/ml)	未検	110 ng/ml	26 ng/ml
プリオン蛋白遺伝子	wild type	codon 232	codon 200
手術歴	(-)	子宮摘出術	(-)
診断	probable	definite	definite
MRI 撮影時期 (発症後)	2ヶ月、6ヶ月	2.5ヶ月、6ヶ月	3ヶ月、4ヶ月

表

クロイツフェルト・ヤコブ病の疫学研究

班 員：中村 好一（自治医大・公衆衛生）
班 員：北本 哲之（東北大学・医・病態神経学）
大木 いずみ（自治医大・公衆衛生）
谷原 真一（自治医大・公衆衛生）
尾島 俊之（自治医大・公衆衛生）
柳川 洋（自治医大・公衆衛生）

Epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in Japan

Yosikazu NAKAMURA, Tetsuyuki KITAMOTO, Izumi OKI, Shinichi TANIHARA, Toshiyuki OJIMA,
and Hiroshi YANAGAWA

Department of Public Health, Jichi Medical School,
and Department of Neuropathology, Tohoku University School of Medicine

ABSTRACT

To observe the epidemiologic features of Creutzfeldt-Jakob disease in Japan, we analyzed 79 patients with the disease reported to the surveillance system in Japan, which has been conducted by the Ministry of Health and Welfare since February 1997. In addition, information on age- and sex-matched controls was collected, and a case-control study was conducted by observing surveillance data together. Of the 79 patients, there were 32 males and 47 females. Geographic distribution of the patients were not clustered in a special areas. The average and standard deviation of age were 63.3 and 11.2 years. Two patients had a family history of prion disease, and another had a mother with dementia. No occupational clustering was observed, nor was a patient with contact with other prion disease patients occupationally. Of the patients, 43 had a history of surgical operation, and 16 cases with cadaveric dura mater transplantation. In the case-control study we used data for 52 cases and 100 controls. Two cases had family histories of the disease concerned with prion, and another had a mother with dementia; no controls, however, had such histories. There were no specific difference of occupation and favorite foods between the two groups. Seven cases had a history of cadaveric dura transplantation but no controls had; The dura transplantation was observed as a significant risk factor of the disease. Neurosurgical operations without using cadaveric dura, histories of blood transfusion and acupuncture were not the risk factors.

A case-control study of Creutzfeldt-Jakob disease was conducted to observe several risk factors, in particular family history, occupation, and past medical history. The cases were patients with the disease that were reported to the surveillance system conducted the Ministry of Health and Welfare. The Research Committee asked physicians reporting the patients to the surveillance to select sex- and age-matched controls and provide their information. We got data for 52 cases and 100 controls. Two cases had family histories of the disease concerned with prion, and another had a mother with dementia; no controls, however, had such histories. There were no specific difference of occupation and favorite foods between the two groups. Seven cases had a history of cadaveric dura transplantation but no controls had; The dura transplantation was observed as a significant risk factor of the disease. Neurosurgical operations without using cadaveric dura, histories of blood transfusion and acupuncture were not the risk factors.

〔はじめに〕

わが国におけるクロイツフェルト・ヤコブ病（以下、CJD）の疫学像は、1996年に実施された全国疫学調査によって明らかにされている¹⁾。この調査は、同年に英国より狂牛病と変異型 CJD の関連が報告されたため、わが国においても同様の症例が存在するかどうかを確認することを目的として開始された。幸いなことに同調査において変異型 CJD は報告されなかったが、ヒト乾燥硬膜移植の既往をもつ患者が 43 例報告され、社会的問題にもなった。この結果を受けて厚生省では引き続きわが国における CJD の発生状況を監視する目的で、サーベイランスを実施している²⁾。

CJD の危険因子として、ヒト由来乾燥硬膜移植術が注目されている。いくつかの症例報告により、硬膜移植術後に CJD を発症したケースが報告されており³⁻¹²⁾、わが国においては 1996 年の全国疫学調査で 43 例が報告されている¹³⁾。CJD における硬膜移植歴の相対危険は諸外国においては例数が少なく計算されていない。わが国では上述の全国疫学調査結果をもとに、年間の硬膜移植例が 2 万件という専門家の意見をもとに相対危険を計算し、最低でも 30 を越える高い数値を示した¹⁴⁾。稀な疾患の危険因子を明らかにする観察疫学研究では通常は症例・対照研究が用いられる。CJD でもいくつかの症例・対照研究が行われており^{15, 19)}、さらにこれらの症例・対照研究のデータを再解析した結果も公表されている²⁰⁾。しかしながら、多くの研究は硬膜移植歴がまだ注目されていない時期のものであり、症例・対照研究による硬膜移植歴のリスクの評価は未だなされていない。

本研究では、わが国における CJD の実態を明らかにする目的で、サーベイランスへ報告された症例の解析を行った。さらに、CJD の危険因子を明らかにする目的で、サーベイランス報告例を症例とする症例・対照研究を行った。

〔方法〕

厚生省が実施している「クロイツフェルト・ヤコブ病及びその類縁疾患調査」²⁾に報告され、公衆衛生審議会成人病難病対策部会クロイツフェルト・ヤコブ病等専門委員会で CJD と判定された者を解析対象とした。この調査は 1997 年 2 月から行われており、CJD と診断された者を主治医が厚生省へ報告するものである。今回の解析は 1998 年 6 月末日までに報告された症例を検討し、疫学像を明らかにした。

症例・対照研究においては、症例は「クロイツフェルト・ヤコブ病及びその類縁疾患調査」²⁾により CJD として報告され、発病が 1996 年以降の者とした。1998 年 9 月末までに報告された 113 例中 83 例が該当した。これらの症例に対して、症例を報告した主治医に依頼し、(1) 性（同一）、(2) 年齢（出生年が症例と前後 2 年以内）、(3) 初診年（同一）の条件をすべて満たす、プリオン病以外の対照を選んでクロイツフェルト・ヤコブ病及びその類縁疾患調査と同じ情報を入手した。当初は症例 1 例に対し対照 1 例で情報収集を開始したが、途中から公衆衛生審議会成人病難病対策部会クロイツフェルト・ヤコブ病等専門委員会の指導により 1 例の症例に対し 3 例の対照を求めた。オッズ比と区間推計は、ペアを考慮しない通常の 2×2 表によるもので Woolf の方法による 95 %信頼区間を算出した。

〔結果〕

全国から 102 例が報告された。このうち 18 例は性・生年月日より 1996 年に実施した全国調査と重複して報告された者と見なした。クロイツフェルト・ヤコブ病等専門委員会では 3 例を CJD ではないとして除外、2 例を診断基準を満たしていないとして判定保留とした。これらの 23 例を除いた 79 例について解析した。79 例の性別内訳は男 32 例、女 47 例であった。性比は従来から指摘されているわが国における疫学像と矛盾していない。出身都道府県、主に生活した都道府県、発病時に居住していた都道府県に特別の集積性はない。発症年および初診年の分布は表 1 に示すとおりである。発症時の年齢は平均 63.3 歳、標準偏差 11.2 歳であった。発症時年齢分布を表 2 に示す。発症時の年齢は 60

歳代が最も多く次いで 70 歳代であり、これも従来からの報告と一致している。CJD の家族歴は 2 例（1 例が父、1 例が兄）にあり、他に 1 例で母の痴呆の家族歴があった。職業歴については特定の傾向はなく、他の CJD 患者と職業的に接触して経験を持つ者もいなかった。手術歴がある者は 43 例（54 %）でこのうち 16 例（20 %）で硬膜移植歴が確認されている。今回報告された 16 例の硬膜移植例はいずれも水酸化ナトリウム処理が開始された 1987 年以前に移植術を受けた者であった。硬膜移植から発病までの平均は 10.6 年で、移植を受けた時期が特定時期以前であるのに対し、発病がその後も続いているため、平均期間は延長傾向にある。その他の既往歴の分布は表 4 に示すとおりである。

症例・対照研究では、対照に関する情報提供を依頼した 83 例のうち、1998 年 11 月までに主治医から情報が得られたのは 52 例であった。対照の人数は、対照 1 例のみの施設が 26（26 例の対照）、対照 2 例の施設が 4（8 例の対照）、対照が 3 例の施設が 22（66 例の対照）であり、合計 100 例の情報が入手できた。症例は男 21 例、女 31 例、対照は男 42 例、女 58 例、症例と対照の発病時年齢の平均と標準偏差はそれぞれ 64.0 ± 10.4 、 62.4 ± 11.7 歳であった。プリオン病の家族歴を持つ者は症例で 2 例（父と兄）に加えて痴呆（母）の家族歴を持つ者がいたが、対照では全くいなかった。職業歴、食品嗜好については症例・対照間で際だった違いは観察されなかった。患者接触歴を持つ者は症例で 1 例（前述の家族歴ありの家族への接触）のみであった。動物との職業的接触のオッズ比は 1.6（95 % CI : 0.3-7.2）であったが、いずれも飲食店や食肉店での接触であった。動物のとの接触のオッズ比は 2.0（95 % CI : 0.6-6.6）で、多くはペットの飼育であった。既往歴のなしに対するありのオッズ比を表に示す。このうち硬膜移植と神経系外科手術の既往は対照群である者がいなかったため、2 × 2 表の各セルに 0.5 を加えた修正法により計算を行った。表 1 に示すように、硬膜を使用した手術歴のオッズ比が高かった。脳の手術のオッズ比も高いが、硬膜使用例を除くとむしろ低くなっていた。神経系の手術歴もオッズ比が高いが、既往を有する者が症例群で 1 例、対照群でなしの結果である。輸血歴、鍼治療歴は危険因子としては観察されなかった。

〔考 察〕

本研究における症例・対照研究の目的として、既往歴、なかんずくヒト乾燥硬膜移植歴と CJD との関連を明らかにするというものがある。これに対して一応の結果を得たが、本研究の問題点も多い。まず第 1 に検討しなければならないのはセレクションバイアスである。1996 年に実施された全国調査では 1994 年、1995 年に発症した CJD 患者は全国で年間 100 名を越えていた。しかし、その後のサーベイランスでは開始された 1997 年 2 月から 1998 年 9 月までの間に 100 例強の報告しかされていない。これから未報告例が存在していることは容易に想像できる。しかも、硬膜移植と CJD の関係が社会的関心を集めていることから、硬膜移植の既往を持つ CJD 患者は積極的に報告されているとすれば、本研究の結果はセレクションバイアスによって大きくゆがめられたものと考えざるを得ない。観察した結果では対照群で硬膜移植歴を持つ者がいないため、単純なオッズ比の計算では無限大となる。そこで、これらの問題を考慮するための資料としていくつかの修正を加えた計算も併せて行った。結果は表 2 に示すとおりである。表 1 で計算されたオッズ比は各セルに 0.5 を加えたもので、これは表 2 の a にも示している。表 2 の b は対照群の 1 例が誤分類であった場合の観察である。実際のオッズ比はここで観察された 15.1 よりも大きいということが出来る。表 2 の c と d はセレクションバイアスの影響が 2 倍、5 倍のケースを想定しているが、いずれも高いオッズ比が観察された。

〔結 論〕

わが国における近年の CJD 発生状況の一端をサーベイランスの手法で明らかにした。また、CJD と家族歴、職業歴、既往歴の関連の観察を症例・対照研究で行った。ヒト乾燥硬膜移植術の既往は CJD のリスクを高めていたが、硬膜を使用しない脳神経外科手術、輸血、鍼治療はリスクと認められなかった。

〔文 献〕

- 1) 厚生省特定疾患調査研究事業「クロイツフェルト・ヤコブ病等に関する緊急全国調査研究班」研究報告書. 1997.
- 2) 厚生省保健医療局疾病対策課監修: クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル. 新企画出版社, 東京. 1997; 27-30.
- 3) CDC: Rapidly progressive dementia in a patient who received a cadaveric dura mater graft. *MMWR*. 36:49-50, 55, 1987.
- 4) CDC: Update: Creutzfeldt-Jakob disease in a patient receiving a cadaveric dura mater graft. *MMWR*. 36:324-325, 1987.
- 5) CDC: Update: Creutzfeldt-Jakob disease in a second patient who received a cadaveric dura mater graft. *MMWR*. 38:37-38, 43, 1989.
- 6) Martinez-Lage JF, Poza M, Tortosa JG: Creutzfeldt-Jakob disease in patients who received a cadaveric dura mater graft: Spain, 1985-1992. *MMWR*. 42:560-563, 1993.
- 7) Martinez-Lage JF, Sola J, Poza M, et al: Pediatric Creutzfeldt-Jakob disease: probable transmission by a dural graft. *Child Nerv Syst*. 9:239-242, 1993.
- 8) Martinez-Lage JF, Poza M, Sola J, et al: Accidental transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by dural cadaveric graft. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 57:1091-1094, 1994.
- 9) Yamada S, Aiba T, Endo Y, et al: Creutzfeldt-Jakob disease transmitted by a cadaveric dura mater graft. *Neurosurgery*. 34:740-744, 1994.
- 10) Lang CJG, Schuler P, Engelhardt A, et al: Probable Creutzfeldt-Jakob disease after a cadaveric dural graft. *Eur J Epidemiol*. 11:79-81, 1995.
- 11) Clavel M, Clavel P: Creutzfeldt-Jakob disease transmitted by dura mater graft. *Eur Neurol*. 36:239-240, 1996.
- 12) Collins S, Masters C: Iatrogenic and zoonotic Creutzfeldt-Jakob disease: the Australian perspective. *Med J Aust*. 164:598-602, 1996.
- 13) Sato T, Hoshi K, Yoshino H, et al: Creutzfeldt-Jakob disease associated with cadaveric dura mater grafts: Japan, January 1979-May 1996. *MMWR*. 46:1066-1069, 1997.
- 14) Bobowick AR, Brody JA, Matthews MR, et al: Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study. *Am J Epidemiol*. 98:381-394, 1973.
- 15) Kondo K, Kuroiwa Y: A case-control study of Creutzfeldt-Jakob disease: association with physical injuries. *Ann Neurol*. 11:377-381, 1982.
- 16) Davanipour Z, Alter M, Sobel E, et al: A case-control study of Creutzfeldt-Jakob disease: dietary risk factors. *Am J Epidemiol*. 122:443-451, 1985.
- 17) Davanipour Z, Alter M, Sobel E, et al: Creutzfeldt-Jakob disease: possible medical risk factors. *Neurology*. 35:1483-1486, 1985.
- 18) Davanipour Z, Alter M, Sobel E, et al: Transmissible virus dementia: evaluation of a zoonotic hypothesis. *Neuroepidemiology*. 5:194-206, 1986.
- 19) Harries-Jones R, Knight R, Will RG, et al: Creutzfeldt-Jakob disease in England and Wales, 1980-1984: a case-control study of potential risk factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 51:1113-1115, 1988.
- 20) Wientjens DPWM, Davanipour Z, Hofman A, et al: Risk factors for Creutzfeldt-Jakob disease: a reanalysis of case-control studies. *Neurology*. 46:1287-1291, 1996.

図1. CJD79例の発症年・初診年分布

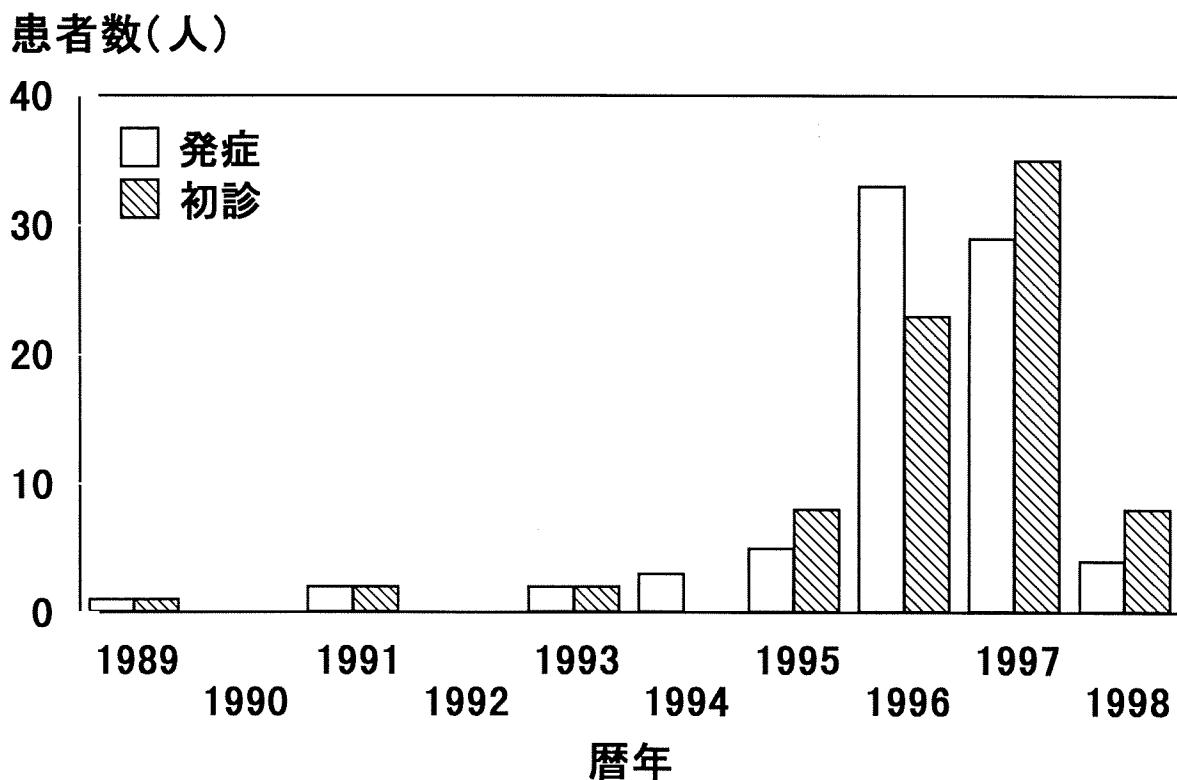


図2. CJD79例の発症時年齢分布

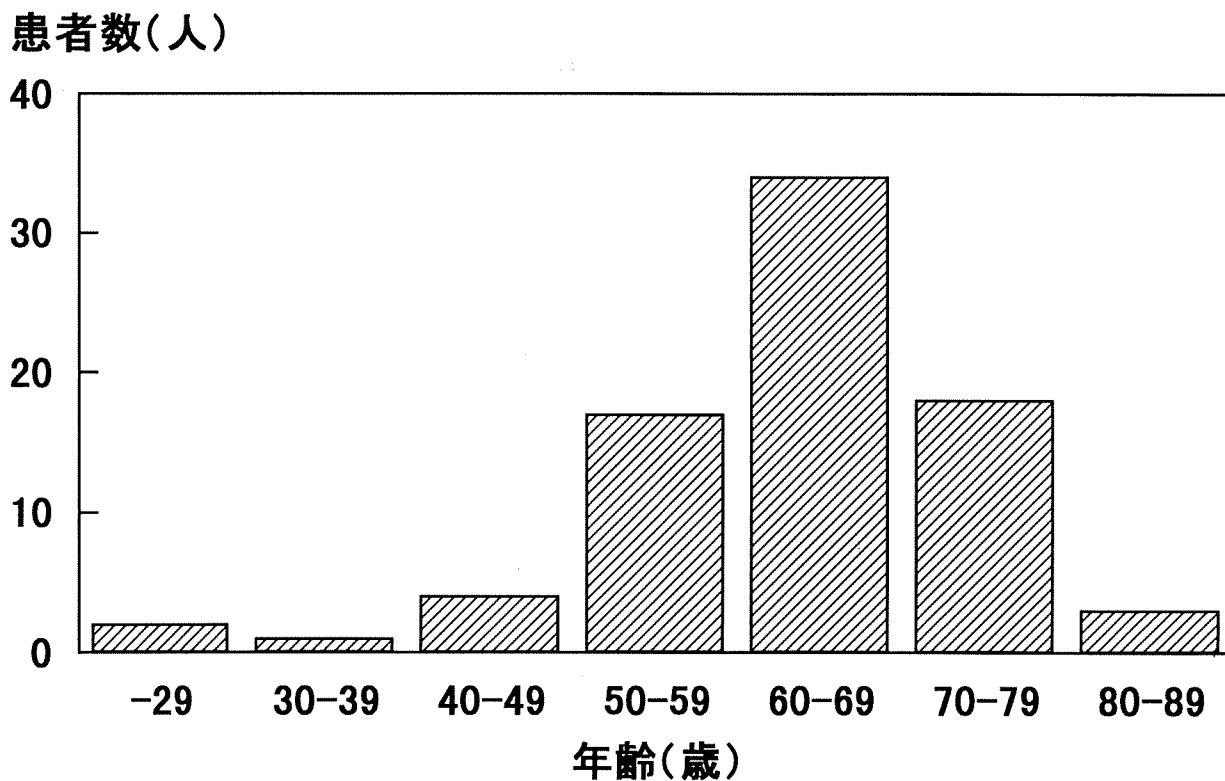


図3. 硬膜移植歴を有するCJD患者の移植年患者数(人)

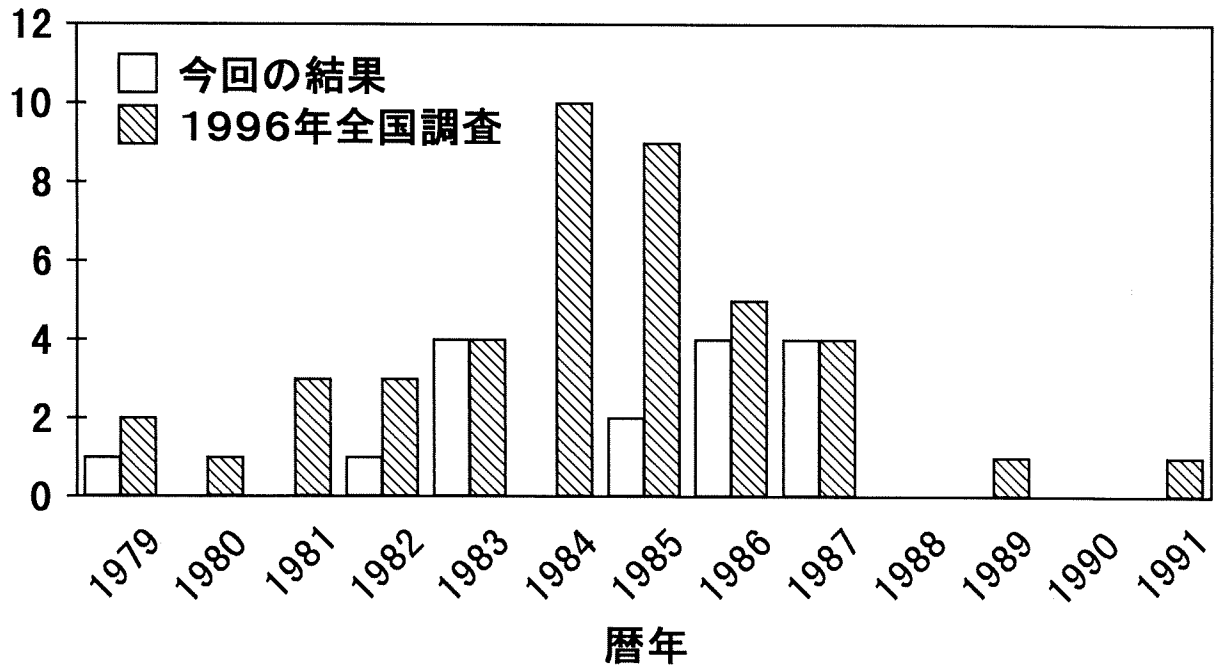


図4. 既往歴を有する者の割合

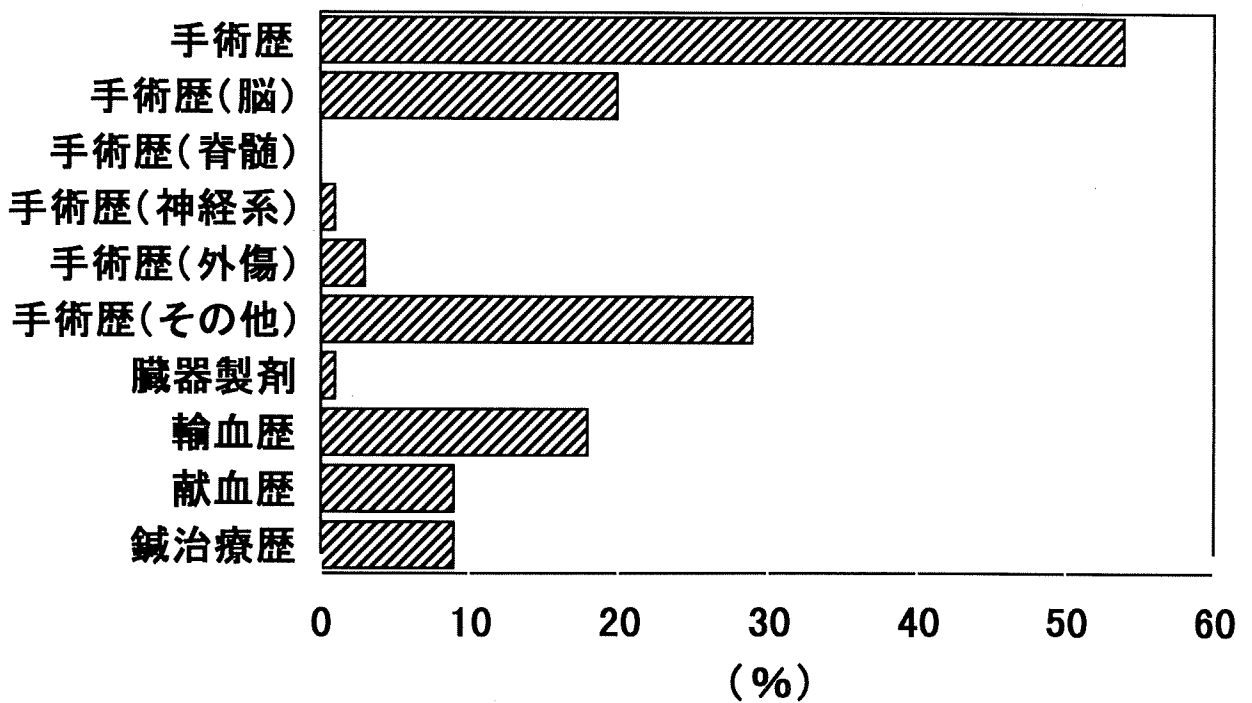


表1. 既往歴のオッズ比 (あり/なし)

既往歴	オッズ比 (95%信頼区間)
手術歴	0.9(0.4-1.8)
手術歴 (硬膜使用)	32.5(2.6-∞) 注1
手術歴 (脳)	2.4(0.7-8.1)
手術歴 (脳, 硬膜非使用)	0.4(0.0-3.4)
手術歴 (神経系)	6.1(0.0-∞) 注1
手術歴 (外傷)	0.0(0.0-4.6)
手術歴 (その他)	1.4(0.6-3.1)
臓器製剤	0.0(0.0-∞)
輸血歴	0.7(0.2-2.5)
献血歴	0.3(0.1-1.2)
鍼治療歴	0.3(0.1-1.2)

注1 : 対照群既往ありが0であるため, すべてのセルに0.5を加えて計算した.

表2. 硬膜移植に関するオッズ比

	硬膜移植歴		オッズ比 (95% C I)
	+	-	
a. 現状			
症例	7	44	32.5(2.6-∞)
対照	0	96	
b. 対照に1例既往あり			
症例	7	44	15.1(1.8-∞)
対照	1	95	
c. 症例で既往なしが半分のみ報告			
症例	7	88	16.4(1.3-∞)
対照	0	96	
d. 症例で既往なしが1/5のみ報告			
症例	7	220	6.6(0.6-∞)
対照	0	96	

医療機器汚染プリオンの不活化法の開発

班 員：品川 森一（帯広大・獣医公衆衛生）
研究協力者：石黒 直隆（帯広大・獣医公衆衛生）
山本 真理（帯広大・獣医公衆衛生）
松尾 宇人（日本製薬・東京研究所）
白藤 拓己（日本製薬・東京研究所）
金子 健二（日本製薬・東京研究所）
梶原 庸生（日本製薬・ライフテック部）

Studies on the inactivation of prion contaminating medical equipments

Morikazu SHINAGAWA, Naotaka ISHIGURO, Mari Yamamoto, Takato MATSUO*, Takumi SHIRAHUJI*,
Kenji KANEKO*, Yousei KAJIWARA*

Laboratory of Veterinary Public Health, Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine, and Nihon
Pharmaceutical Co., LTD*

ABSTRACT

Liquid ethylene oxide (LEO) treatment is an effective method to inactivate prion, however, since LEO is volatile at higher than 10 C and its gas is highly toxic and ignitable, handling of LEO is troublesome. Therefore, we screened β -propiolactone, propylene oxide and glycidol for inactivation of mouse-adapted scrapie prion in 1% brain homogenates. Inactivation was monitored by loss of antigenicity of PrP^{Sc}, which is a major component of prion, in Western blotting. Among the three chemicals, glycidol damaged antigenicity of PrP^{Sc} most efficiently, and caused degradation of PrP. β -propiolactone treatment increased the molecular weight of PrP, but glycidol and propylene oxide seemed not to increase in SDS-polyacrylamide gel electrophoresis.

【はじめに】

硬膜移植に伴うプリオン病の発生にともない、医療機器のプリオン汚染性も関心が持たれるようになった。プリオンは物理化学的抵抗性が高く、その不活化には131℃、数規定の苛性アルカリあるいはSDS中での煮沸など、通常の微生物の不活化法に比べ強力な処理が必要とされる。このような処理は医療機器を汚染したかもしれないプリオンを不活化するには不向きである。医療機器のプリオン汚染は有ったとしてもその感染価は低いと推定される。低濃度にプリオン汚染した医療機器のプリオン除染法を確立することは重要である。我々は液体エチレンオキシド（LEO）が有効であることを、昨年度示したが、LEOは沸点が10.7℃で気化しやすく、発生するガスは毒性が高く引火性であるため危険を伴い、取り扱いが不便である。また10%程度の水溶液でも常温でガス発生がある。このため、プリオンを不活化しかつより容易に取り扱える化合物を検討した。

【材料と方法】

β -propiolactone, propylene oxideおよび glycidolの3化合物 を検討した。プリオンとして、マウス継代スクレイピー帯広株を使用し、最終濃度1%脳乳剤として不活化試験に供した。一部の試験では組

換マウスPrPも使用した。各化合物を0.5、1、3、5%に添加して、25℃で各種時間反応させた後、メタノール沈殿を行って化合物を除去した。PrP^{Sc}の抗原性の消失を不活化の指標とした。抗原性はB-103抗体を用いたウエスタンブロット法¹⁾により調べた。

[結果]

3種の化合物のプリオンの構成蛋白であるPrP^{Sc}の抗原性に与える影響を図1-Aに示した。β-propiolactoneおよびpropylene oxideは、3および5%、12時間の処理で僅かに抗原性の減弱が見られた。一方、glycidolは1%から明らかに抗原性の消失が見られ、3%および5%で完全に消失した。処理時間を5時間まで短縮した場合、1%ではほとんど抗原性に変化はなかったが、3%および5%では12時間とほぼ同様の成績であった(図1-B)。図には示さないが、24時間以上処理すると0.5および1%でも抗原性が消失した。

LEOでは化合物が付加することによってPrP^{Sc}の分子量が増加した。同様の現象がpropylene oxide処理によっても観察されたがβ-propiolactoneでは観察されなかった(図1-A)。glycidol処理では、図1-Bの1%のバンドの位置が変化しないことから変化はおきないことが推定されるが、結論できなかった。LEO処理によってPrP^{Sc}の分解がおきる。glycidol処理でもおきるか否か、組換マウスPrPを用いて調べた(図2)。抗原性の消失と共にPrPのバンドが銀染色によって検出できなくなった。即ち、glycidol処理によってもペプチドの分解がおきることが分かった。

[考察]

医療機器の除染の目的には、取り扱いが容易でかつ処理時間の短いことが望ましい。これまでに検討したLEOは一般の蛋白、とりわけアルブミンには比較的温和に作用したが、取り扱いが容易ではないことと処理が40時間と長い欠点がある。今回検討した化合物の内、glycidolはPrP^{Sc}の抗原性の消失という判定基準では、LEOに近い効力を持ち、濃度を上げると短時間で抗原性が消失した。LEOでは抗原性の消失と共に感染性が低下したが、glycidolの場合も感染性がやはり低下しているか否かは、パイオアッセイの成績が未だないため、現在結論できない。ただ、抗原性の消失に伴ってPrP自身が分解することから、感染性も低下することが推定される。LEOに比べglycidolは取り扱いが容易でかつ濃度を高めることも可能であった。また分解した最終産物が、毒性の無いグリセリンである点は、実用化の上で利点である。一方、LEOによる医療機器の損傷に着いて検討中であるが、glycidolについては未だ検討を始めていない。もし医療機器の損傷が無いあるいは軽微であればglycidolは有効なプリオン不活化剤として使用可能であろう。

[文献]

- 1) Grathwohl, K-U. D., Horiuchi, M., Ishiguro, N. and Shinagawa, M.: Improvement of PrP^{Sc}-detection in mouse spleen early at the preclinical stage of scrapie with collagenase-completed tissue homogenization and Sarkosyl-NaCl extraction of PrP^{Sc}. Arch Virol. 141: 1863-1874, 1996.

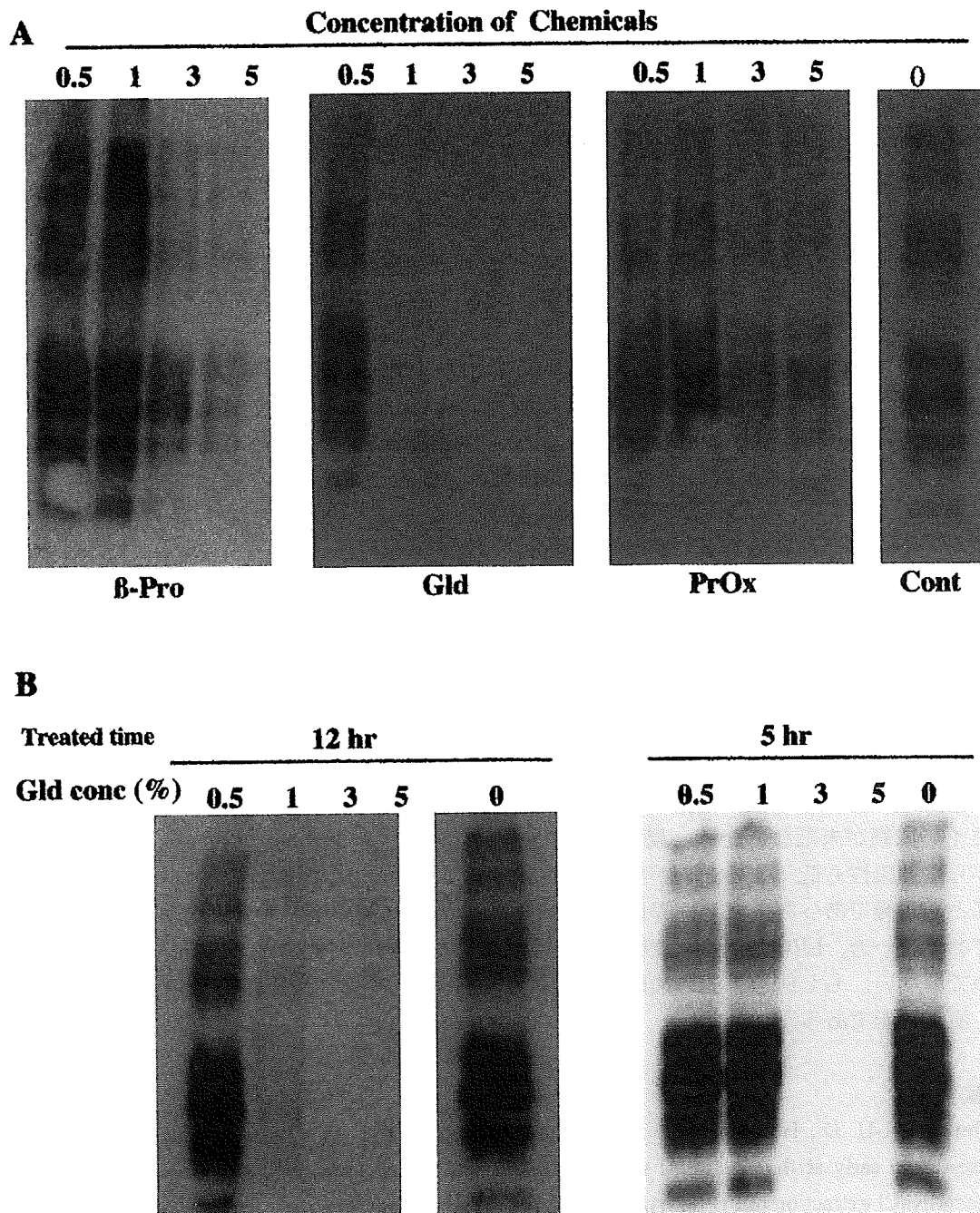


Fig. 1. Effects of chemicals on antigenicity of PrP^{Sc}. One per cent scrapie-mouse brain homogenates containing respective chemicals at indicated concentrations were incubated for 12 hr (A) and 5 or 12 hr (B) at 25 C. Remaining antigenicity of PrP^{Sc} was examined by Western blotting using B-103 antiserum (1). β-Pro: β-Propiolactone, Gld: Glycidol, PrOx: Propylene Oxide, Cont: no chemical control.

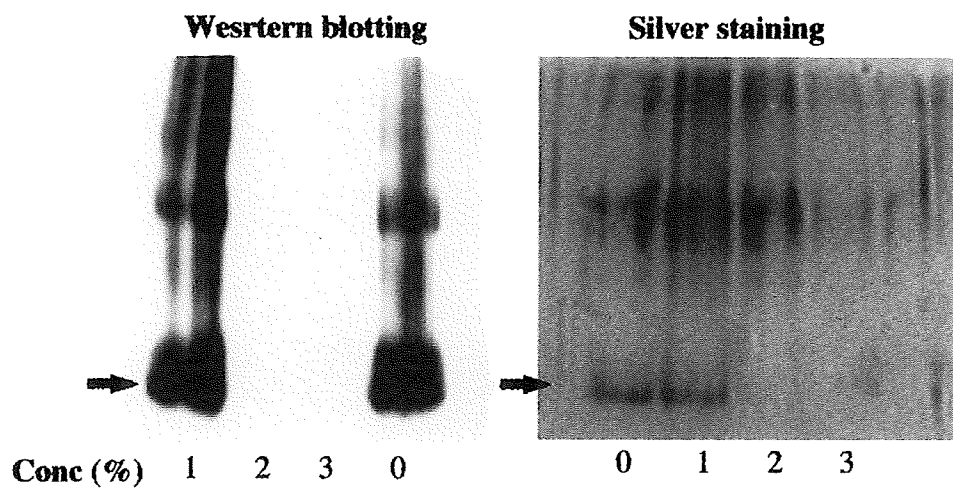


Fig. 2. Effect of glycidol on recombinant mouse PrP peptide. Recombinant mouse PrP was incubated with various concentration of glycidol at 25C for 5 hr and antigenicity of PrP was examined by Western blotting and polypeptide of PrP was stained by silver staining. Arrows indicate recombinant mouse PrP.

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

著者名	論文題名	雑誌名	巻：頁、西暦年号
Takeda M, Kato A, Kobune F, Sakata H, Yan LI, Shinoda T, Sakai Y, Asakawa M, Nagai Y	Measles Virus Attenuation Associated with Transcriptional Impediment and a Few Amino Acid Changes in the Polymerase and Accessory Proteins	J Virology	72: 8690-8696, 1998
Katayama Y, Kohso K, Nishimura A, Tatsuno Y, Homma M, Hotta H	Detection of measles virus mRNA from autopsied human tissues	J Clin Microbiol	36: 299-301, 1998
Sugimoto C, Ito D, Tanaka K, Matsuda H, Saito H, Sakai H, Fujihara K, Itoyama Y, Yamada T, Kira J, Matsumoto R, Mori M, Nagashima K, Yogo Y	Amplification of JC virus regulatory DNA sequences from cerebrospinal fluid: diagnostic value for progressive multifocal leukoencephalopathy	Arch Virol	143: 249-262, 1998
Itoh S, Nukuzuma S, Nukuzuma C, Tanaka S, Nagashima K	Involvement of cell membrane factors in JC virus infection	Neuropathology	18: 67-72, 1998
Furuta Y, Fukuda S, Chida E, Takasu T, Ohtani F, Inuyama Y, Nagashima K	Reactivation of herpes simplex virus type 1 in patients with Bell's palsy	J Med Virol	54: 162-166, 1998
Nagashima K, Kobayashi Y, Kojima H, Hasegawa H, Kurata T	Herpes encephalitis and paraneoplastic limbic encephalitis	Neuropathology	18:215-221, 1998

著者名	論文題名	雑誌名	巻：頁、西暦年号
Wakutani Y, Shimizu Y, Miura H, Nakashima K, Nakano T, Ohama E, Sugimoto C, Yogo Y, Kobayashi Y, Nagashima K	A case of brain-biopsy proven progressive multifocal leukoencephalopathy: Pathologic findings and analysis of JC virus regulatory region	Neuropathology	18: 347-351, 1998
Higaki M, Takase T, Igarashi R, Suzuki Y, Aizawa C, Mizushima Y	Enhancement of immune response to intranasal influenza HA vaccine by microparticle resin	Vaccine	16: 741-745, 1998
Terajima S, Higaki M, Igarashi Y, Nogita T, Kawashima M	An important role of tumor necrosis factor- α in the induction of adhesion molecules in psoriasis	Arch Dermatol Res	290: 246-252, 1998
Takahashi S, Inoue T, Higaki M, Mizushima Y	Suppressive effects of the new antirheumatic drug KE-298 on TNF- α - induced production of matrix metalloproteinases but not of tissue inhibitor-1 of metalloproteinases in human rheumatoid synovioocytes	Drugs Exptl Clin Res	24: 67-71, 1998
Matsushita K, Horiuchi H, Furusawa S, Horiuchi M, Shinagawa M, Matsuda H	Chicken monoclonal antibodies against synthetic bovine prion protein peptide	J Vet Med Sci	60: 777-779, 1998
Matsuda H, Mitsuda H, Nakamura N, Furusawa S, Mohri S, Kitamoto T	A chicken monoclonal antibody with specificity for the N-terminal of human prion protein	FEMS Immunol Med Microbiol	(in press)
Honda H, Oda H, Nakamoto T, Honda Z, Sakai R, Suzuki T, Saito T, Nakamura K, NakaoK, Ishikawa T, Katsuki M, Yazaki Y, Hirai H.	Cardiovascular anomaly, impaired actin bundling and resistance to Src-induced transformation in mice lacking p130Cas	Nat Genet	19(4): 361-365, 1998

著者名	論文題名	雑誌名	巻：頁、西暦年号
Sugihara K, Nakatsuji N, Nakamura K, Nakao K, Hashimoto R, Otani H, Sakagami H, Kondo H, Nozawa S, Aiba A. and Katsuki, M.	Rac1 is required for the formation of three germ layers during gastrulation	Oncogene	in press
Shida N, Ikeda H, Yoshimoto T, Oshima M, Taketo M M, Miyoshi I	Estrogen-induced tumorigenesis in the pituitary gland of TGF- β (+/-) knockout mice	Biochimica et Biophysica Acta	1407:79-83,1998
Yamazaki H, Kunisada T, Ishizu A, Ikeda H, Miyoshi I, Sudo T, Hayashi SI, Yoshiki T	Promotion of early osteoclastogenesis and B lymphopoiesis in the bone marrow of transgenic rats with the env-pX gene of human T-cell lymphotropic virus type I	Oncogene	17:2955-2960,1998
Shimizu S, Hoshi K, Muramoto T, Homma M, Ironside JW, Kuzuhara S Sato T, Yamamoto T, Kitamoto T	Creutzfeldt-Jakob disease with florid plaques after cadaveric dural grafting	Arch. Neurol	(in press) 1998
Sibuya S, Higuchi J, Shun R-W, Tateishi J, Kitamoto T	Codon 219Lys allele of PRNP is not found in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease	Ann Neurol	43:826-828,1998
Shibuya S, Higuchi J, Shun R-W, Tateishi J, Kitamoto T.	Protective prion protein polymorphisms against sporadic Creutzfeldt-Jakob disease	Lancet	351:419,1998
Furukawa H, Doh-ura K, Kikuchi H, Tateishi J, Iwaki T	A comparative study of abnormal prion protein isoforms between Gerstmann-Sträusler-Scheinker syndrome and Creutzfeldt-Jakob disease	J Neurol Sci	158:71-75,1998

著者名	論文題名	雑誌名	巻：頁、西暦年号
Katamine S, Nishida N, Sugimoto T, Noda T, Sakaguchi S, Shigematsu K, Kataoka Y, Nakatani A, Hasegawa S, Moriuchi R, Miyamoto T	Impaired motor coordination in mice lacking prion protein	Cell Mol Neurobiol	18: 731-742, 1998
Tashiro H, Doh-ura K, Iwaki T	Differential expression of transforming growth factor- β isoforms in human prion diseases	Neuropathol Applied Neurobiol	24: 284-292, 1998
Kawashima T, Kikuchi H, Takita M, Doh-ura K, Ogomori K, Oda M, Iwaki T	Skein-like inclusions in the neostriatum from a case of amyotrophic lateral sclerosis with dementia	Acta Neuropathol	96: 541-545, 1998
Satoh J-I, Kurohara K, Yukitake M, Kuroda Y.	Interleukin-15, a T-cell growth factor, is expressed in human neural cell lines and tissues	J Neurol Sci	155: 170-177, 1998
Satoh J-I, Kurohara K, Yukitake M, Kuroda Y.	Constitutive and cytokine-inducible expression of prion protein gene in human neural cell lines	J Neuropathol Exp Neurol	57: 131-139, 1998
Satoh J-I, Yukitake M, Kurohara K, Nishida N, Katamine S, Miyamoto T, Kuroda Y.	Cultured skin fibroblasts isolated from mice devoid of the prion protein gene express major heat shock proteins in response to heat stress	Exp Neurol	151: 105-115, 1998
Satoh J-I, Yukitake M, Kuroda Y.	Constitutive and heat-inducible expression of HSP105 in neurons and glial cells in culture	Neuroreport	9: 2977-2983, 1998
Nakamura Y, Yanagawa H, Hoshi K, Yoshino H, Urata J, Sato T	Incidence rate of Creutzfeldt-Jakob disease in Japan	Int J Epidemiol	28: (in press), 1999
Komatsu Y, Horiuchi M, Ishiguro N, Matsui T, Shinagawa M	Characterization of the sheep apolipoprotein E (Apo E) gene and allelic variations of the ApoE gene in scrapie Suffolk sheep	Gene	208: 131-138, 1998

著者名	論文題名	雑誌名	巻：頁、西暦年号
Horiuchi M, Ishiguro N, Nagasawa H, Toyoda Y, Shinagawa M	Genomic structure of the bovine PrP gene and complete nucleotide sequence of bovine PrP cDNA	Animal Genetics	29: 37-40, 1998
Ishiguro N, Shinagawa M, Onoe S, Yamanouchi K, Saito T	Rapid analysis of allelic variants of the sheep PrP gene by oligonucleotide probes	Microbiol Immunol	42: 579-582, 1998
Nemoto T, Horiuchi M, Ishiguro N, Shinagawa M	Detection methods of possible prion contaminants in collagen and gelatin	Arch Virol	144: 177-184, 1999

著者名	論文名	雑誌名	巻：頁、西暦年号
小田 富美夫、 竹田 誠	ワクチン開発の現状と問題点1 麻疹ワクチン	治療学	32: 8-12, 1998
片山 友子、 堀田 博	はしか	からだの科学	198: 43-46, 1998
高須 俊明、 西村 樹太、 河川 竜泰、 吉川 宏	パプアニューギニアの亜急性硬化性全脳炎、麻疹、および麻疹予防接種—学術調査、共同研究、およびNGO活動— (その1)	熱帯	31: 251-258, 1998
檜垣 恵子、 野島 美知子、 水島 裕	リウマチ性疾患におけるラテックス凝集免疫比濁法を用いた血清アミロイドAの測定	炎症	18: 123-126, 1998
浜田 由佳、 水島 裕	慢性関節リウマチ患者末梢血単核球移入 SCID マウスの抗体産生に対する KE-298 の影響	薬理と治療	26: 175-180, 1998
毛利資郎	プリオン病の動物モデル	感染症	28: 31-40, 1998
立石 潤	プリオン病	菌界展望	91: 234-239, 1998
菊池 仁志、 有馬 彦郎、 久富 智郎、 酒井 徳徳、 岩城 浩徹	急速な多発脳神経障害後クモ膜下出血で死亡した rhino-orbito-cerebral mucormycosis の1剖検例	臨床神経学	38: 252-255, 1998
堂浦 克美	プリオン病—最近の話題—	Current Insights in Neurological Science	6: 3-5, 1998
川島 敏郎、 堂浦 克美	プリオンタンパクの異常と神経疾患	老年精神医学雑誌	9: 260-264, 1998
田代 博史、 堂浦 克美	プリオン病	Pharma Medica	16: 67-71, 1998
田代 博史、 堂浦 克美	プリオン病	Clinical Neuroscience	16: 364-365, 1998

著者名	論文題名	雑誌名	巻：頁、西暦年号
堂浦克美	ヒト・プリオン病 —最近の統計と診断マーカー—	医学のあゆみ	185: 370-374, 1998
堂浦克美	プリオン病	福岡医学雑誌	89: 187, 1998
川島敏郎、堂浦克美	伝達性海綿状脳症とプリオン仮説	脳の科学	20: 1023-1026, 1998
堂浦克美	クロイツフェルト・ヤコブ病 (プリオン病)	診断と治療	86: 1789-1793, 1998
佐藤猛	硬膜移植とクロイツフェルト・ヤコブ病最新の知見	LABEAM (感染症ニューズレター)	10(7): 1-2, 1998
佐藤猛	クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD)	感染症	28: 179-186, 1998
佐藤猛	新たな医原性プリオン病患者を出さぬ努力が必須の課題	Infection Now	No.3: 5-7, 1999

研究成果の刊行に関する一覧表

単行本

著者	題名	発行社名	発行西暦年号
立石潤	プリオンとプリオン病	共立出版KK、東京	1998