

Table 1. Filtration of scrapie ME7—Without detergent

Sample dilution	No. mice inoculated and used for assessment*	No. mice infected †	Positive rate (%)	Incubation M±SD (days)
Feed solution				
10 ³	10	10	100	197±4
10 ⁴	10	10	100	248±33
10 ⁵	10	6	60	306±36
10 ⁶ -10 ⁹	21	0	0	
Filtrate				
35N undiluted	7	5	71	320±61
10 ¹	5	0	0	
10 ²	5	0	0	
15N undiluted	6	0	0	
10 ¹	8	0	0	
10 ²	6	0	0	

* Mice not showing clinical scrapie infection and died before 20 month were not included

† Confirmed clinically and/or pathologically.

Table 2. Filtration of scrapie ME7— With detergent

Sample dilution	No. mice inoculated and used for assessment*	No. mice infected †	Positive rate (%)	Incubation M±SD (days)
Feed solution				
10 ³	10	10	100	246±18
10 ⁴	10	4	40	316±46
10 ⁵	4	1	25	335
10 ⁶	5	1	20	430
10 ⁷ -10 ⁹	9	0	0	
Filtrate				
35N				
10 ¹	10	10	100	226±29
10 ²	8	8	100	249±31
10 ³	6	2	33	268±14
10 ⁴ - 10 ⁹	36	0	0	
15N				
10 ¹ - 10 ⁹	56	0	0	
10N				
10 ¹ - 10 ⁹	48	0	0	

* Mice not showing clinical scrapie infection and died before 20 month were not included

† Confirmed clinically and/or pathologically.

Table 3. Titer ($\log_{10} \text{ID}_{50}$) and reduction factor (RF)

Sample filtration	detergent	Titer ($\log_{10} \text{ID}_{50}$)	RF*
Feed solution (prefiltration)	-	8.13	
	+	7.32	
Filtrate (postfiltration) 35N	-	3.20	4.93
	+	5.71	1.61
15N	-	< 2.26	> 5.87
	+	< 3.11	> 4.21
10N	+	< 3.52	> 3.80

* Reduction factor (RF) = $\log_{10}(\text{Feed solution ID}_{50} / \text{Filtrate ID}_{50})$

硬膜例 CJD のバリエーション

班 員：北本 哲之（東北大学・大学院医・病態神経）
班 員：毛利 資郎（九州大学・大学院医・実験動物学）
班 員：立石 潤 （老人保健施設・春風）
班 員：佐藤 猛 （国立精神・神経センター・国府台病院）
班 員：長嶋 和郎（北大・医・分子細胞病理）
研究協力者：山田 正仁（金沢大・医・神経内科）
班 員：田中 智之（和歌山県立医・微生物学）

〔研究要旨〕

硬膜例 CJD の約 10% の症例に硬膜例バリエーション型として分類すべき病型の存在することを示した。硬膜例バリエーション型は、臨床症状の進行が遅く、古典的 CJD で特徴的と考えられているミオクロームスや脳波での PSD がほとんど見られないという非典型的な CJD である。また、病理像では症例の遺伝子型からは考えられないことであるが、多数のアミロイド斑を有しその一部に英国の新変異型 CJD で認められる florid plaque も認める。硬膜例バリエーション型からの伝播実験では、硬膜例の古典型と異なり伝播に成功することが希であり、異常プリオン蛋白の Western blot 解析では、孤発例 CJD や硬膜例古典型に見られる fragmented PrPres が認められないという特徴をもつ。この硬膜例バリエーション型は従来の本邦の CJD では考えられないような特徴を多数示し、今後明確に区分して検索すべきである。

Dura-associated variant type CJD

Tetsuyuki KITAMOTO¹, Shirou MOHRI², Jun TATEISHI³, Takeshi SATO⁴, Kazuo NAGASHIMA⁵,
Masahito YAMADA⁶, Tomoyuki TANAKA⁷

¹ Department of Neurological Science, Tohoku University School of Medicine ² Laboratory Animal Center, Faculty of Medicine Kyusyu University ³ Brain Research Laboratory Geriatric Health Care Facilities, Harukaze ⁴ Kohonodai Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry

⁵ Laboratory of Molecular and Cellular Pathology, Hokkaido University School of Medicine

⁶ Department of Neurology, Kanazawa University ⁷ Department of Microbiology, Wakayama Medical College

ABSTRACT

We reported already 3 atypical cases with many florid plaques among cadaveric dura-grafting CJD cases. Now, we recognized 6 cases in total. This means atypical cases take up about 10% of dura-grafting CJD cases in Japan. The transmission experiment of 2 atypical cases is not successful until now. In Western blot analysis, we can find some differences between atypical and typical cases of dura-grafting CJD. Therefore, it is better to classify atypical cases as dura-associated variant type CJD, and we have to differentiate it from typical cases (dura-associated classic type CJD) in the epidemiological and basic studies of prion diseases.

〔はじめに〕

1999年に、我が国の硬膜例 CJD のなかには、その症例の遺伝子的な背景とは異なり脳内に多数の florid plaque を有する CJD が存在する 3 症例を報告した¹⁾。その後、この特殊例の存在が明らかになってから、現時点で臨床病理像をもとに 6 症例が確認されている。これは、硬膜例 CJD の約 10% に相当し従来本邦の CJD では確認されなかったタイプの CJD である。本年度は、これらの症例が硬膜例のバリエーション型として分類する価値があるのかどうかを検討した。

（倫理面への配慮）

動物実験に際しては、動物実験委員会の審査を受け行われた。

〔材料及び方法〕

1) 感染実験

平成 9 年度に報告した硬膜例の 2 症例の感染実験を行った。1 例は郡山症例、もう 1 例は、国府台症例である。感染実験に用いたマウスは、ヒト型のトランスジェニック・マウスを用いた。今回は、系統名 ChW#30、129#12 を主に使用した。

2) 異常プリオン蛋白

異常プリオン蛋白の検出としては、Western blot 法を用いた。PrPSc の検出には、様々な酵素で処理した後 Western blot を行う方法、尿素処理をした後に Proteinase K 処理をする方法を行った。Western blot で用いた抗体としては、3F4、TNT#41、TNT#71（仮称）を使用した。TNT#41、TNT#71 に関しては、本年度の報告書で田中らが樹立した新しいヒト・プリオン蛋白の C 末近くを認識する抗体である。

〔結果及び考察〕

臨床病理学的には、すでにほとんどの硬膜例が従来の日本の孤発例の特徴である、synaptic 型に分類され、臨床的には緩徐な進行と PSD、ミオクローヌスの低頻度が上げられるので臨床・病理像からは明らかに分類可能である。

1) 感染実験

郡山症例に関しては、ChW#30・W/W（野生型バックグラウンドのトランスジェニック）では、700 日以上経過（0 匹／4 匹）しても発病は認められなかった。孤発例の CJD では、平均 367 日で（10 匹／10 匹）で発病が見られるトランスジェニック・マウスの条件である。また、ChW#30・0/0（ノックアウトバックグラウンドのトランスジェニック）を用いても 340 日以上経過（0 / 9 匹）しているが、発病は見られていない。この条件のマウスでは、孤発例 CJD では平均 154 日（8 / 8 匹）発病が認められる。トランスジェニックのタイプを変えてコドン 129Val の系統である 129#12 でも、基本的な結果は同様である。野生型バックグラウンドでは、700 日を越えても発病せず（0 / 5 匹）、ノックアウトバックグラウンドでは、340 日を越えても発病が認められない（0 / 5 匹）。

次に、国府台症例ではまだ観察期間が十分とはいえないが、ノックアウトバックグラウンドで、ChW#30（0 / 5 匹）、129#12（0 / 4 匹）ともに 210 日の観察期間では発病は見られていない。

一方、従来からの孤発例 CJD と類似の硬膜例では、立石らの報告ですでに孤発例 CJD での経験と同様に野生型マウスへの伝播実験に成功している²⁾。この報告例とは違う、孤発例類似の硬膜例（コドン 129Met/Met、コドン 219Glu/Glu）をヒト型の遺伝子導入マウスへ伝播したところ、約 150 日で発病が認められている。いまだ十分な観察期間とは言えないが、いままでの結果からだけでも、硬膜例のなかには、伝播可能な症例と伝播実験が困難な症例が存在することは明らかである。

2) 異常プリオン蛋白

Western blot による、異常プリオン蛋白の検出を行った。まず、はじめに試みた方法は、各種のプロテアーゼによって florid plaque の存在する硬膜例と、孤発例 CJD の異常プリオン蛋白にプロテアーゼ抵抗性に差がないかという事であった。用いたプロテアーゼは、Proteinase K、パパイン、トリプシン、キモトリプシン、ペプシン、サチライシン、プロネース、エラスターゼである。コントロール

として、非 CJD 剖検脳を使用したところペプシン以外は完全に PrPC を消化できる条件が見つかった。これらの酵素で、孤発例 CJD と florid plaque をもつ硬膜例 CJD を比較したが、それぞれの酵素処理によって明らかに異なる分子量の PrPSc を検出することはできなかった。

次に、尿素処理 (0M から 6M) を行い PrPSc をある程度変性させてから後、Proteinase K で処理したところ、ほとんどの PrPSc は 3M 尿素まで少しずつ変性しながらもプロテアーゼ耐性の PrPSc のバンドが検出できることが明らかとなった。florid plaque をもつ硬膜例 CJD の PrPSc は、比較的尿素処理には耐性で 4M 処理でも検出する症例が存在したが、総じて症例によらず、PrPSc は 2M 処理までは変性しても軽度であり、3M 処理によって劇的に PrPSc の量が低下することが明らかとなった。

各種プロテアーゼ、尿素処理であまり有効な鑑別ができなかったが、TNT#41、#71 を用いた Western blot の結果、新しい低分子量の PrP の存在が明らかになった。この PrP は分子量 12 - 13KDa で、Proteinase K 耐性であり、3F4 とは反応しないことより、少なくとも PrP のコドン 105 より C 末の PrP fragment から構成されている。この PrP fragment は、現時点の解析では、孤発例 CJD と孤発例に類似した硬膜例 CJD で存在し、florid plaque を有する硬膜例 CJD や英国の new variant CJD では存在しないか、存在するとしてもごく少量であることが明らかとなった。この新しい PrP の分子 (fragmented PrPres) の存在によって硬膜例が 2 つの種類に分けることが可能となった。そこで、従来からの孤発例に類似した硬膜例を Dura-associated classic type CJD (Dura-Classic、硬膜例古典型) と呼び、florid plaque をもつ特殊例を Dura-associated variant type CJD (Dura-variant、硬膜例バリエーション型) と呼び今後明確に区別して疫学調査、基礎的研究をしなければならないことを提唱する。

〔まとめ〕

硬膜例バリエーション型の診断基準 (案)

- 1) 硬膜使用例に見られる CJD のなかで、臨床症状が緩徐に進行する症例が約 10%に見られる。発病から akinetic mutism まで一年以上の経過で徐々に進行する。
- 2) ミオクローヌス、脳波での PSD の出現率が低い。
- 3) CT などの画像での、脳萎縮の進行も緩徐である。
- 4) 病理所見は、硬膜例バリエーション型の確定診断に必要である。コドン 129Met/Met という遺伝子型にも関わらず、多数の florid 型の PrP plaque をもつ。また、synaptic type の異常プリオン蛋白の沈着も顕著である (特に、小脳歯状核・下オリーブ核には孤発例 CJD では見られないほどのプリオン蛋白の沈着を認める)。現時点では、コドン 129Val の遺伝子型のバリエーション型の報告は存在しないが、129Val の遺伝子型によってバリエーション型の診断が排除されることはない。
- 5) Western blot による異常プリオン蛋白の検査では、異常プリオン蛋白が孤発例より多く検出され、孤発例や硬膜例の古典型に見られるような低分子量の fragmented PrPres はほとんど検出できない。また、新変異型で見られる di-glycoform PrP が最も多い PrPSc の分子種であることはなく、mono-glycoform が最も多い。

〔補足〕

- a) 現時点で異常プリオン蛋白が、一般臓器で検出されていない。
- b) ヒト化マウスへの、伝播が困難である。

〔研究発表〕

- 1) 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. 56:357-362,1999
- 2) Yamada H, Itoh Y, Inaba A, Wada Y, Takashima M, Satoh S, Kamata T, Okeda R, Kayano T, Suematsu N, Kitamoto T, Otomo E, Matsushita M, Mizusawa H. : An inherited prion disease with PrP P105L mutation:

clinicopathological and PrP heterogeneity. *Neurology*.53:181-188,1999

- 3) Hainfellner JA, Parchi P, Kitamoto T, Jarius C, Gambetti P, Budka H. :A novel phenotype in familial Creutzfeldt-Jakob disease: Prion protein gene E200K mutation coupled with Valine at codon 129 and type 2 protease-resistant prion protein. *Ann. Neurol.* 45:812-816,1999
- 4) Murayama J, Shin R-W, Higuchi J, Shibuya S, Muramoto T, Kitamoto T : Interaction of Aluminum with PHFt in Alzheimer's disease neurofibrillary degeneration evidenced by desferrioxamine-assisted chelating autoclave method. *Am. J. Pathol.*155:877-885,1999
- 5) Yamasaki M, Oyanagi K, Mori O, Ohyama M, Terashi A, Kitamoto T, Katayama Y. :Variant Gerstmann-Sträussler syndrome with the P105L prion protein gene mutation: an unusual case with nigral degeneration and widespread neurofibrillary tangles. *Acta Neuropathol.* 98:506-511,1999

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
Shishido-Hara Y, Hara Y, Larson T, <u>Yasui K</u> , Nagashima K, Stona G. L	Analysis of capsid formation of human polyomavirus JC (Tokyo-1 strain) by a eukaryotic expression system : Splicing of late RNAs, translation and nuclear transport of major capsid protein VP1, and capsid assembly.	J. Virol.	in press
Nagashima T, Okawa M, Kitamoto T, Takahashi H, Ishihara Y, Ozaki Y, <u>Nagashima K</u>	Wernicke encephalopathy-like symptoms as an early manifestation of Creutzfeldt-Jakob disease in a chronic alcoholic	J Neurol Sci	163 : 192-198, 1999
Takahashi H, Takahashi RH, Hasegawa H, Horiuchi M, Shinagawa M, Yokoyama T, Kimura K, Haritani M, Kurata T, <u>Nagashima K</u>	Characterization of antibodies raised against bovine- PrP- peptides	J Neurovirolog	5 : 300-307, 1999
Takahashi H, Iwata T, Kitagawa Y, Takahashi RH, Sato Y, Wakabayashi H, Takashima M, Kido H, Nagashima K, Kenney K, Gibbs C.J.,JR, Kurata T	Increased Levels of ϵ and γ Isoforms of 14-3-3 Proteins in Cerebrospinal Fluid in Patients with Creutzfeldt-Jakob Disease	Clin. Diagn. Lab. Immunol.	6 : 983-985, 1999
<u>Nakamura Y</u> , Yanagawa H, Hoshi K, Yoshino H, Urata J, Sato T.	Incidence rate of Creutzfeldt-Jakob disease in Japan.	Int J Epidemiol	28 : 130-134, 1999
<u>Nakamura Y</u> , Aso E, Yanagawa H,	Relative risk of Creutzfeldt-Jakob disease with cadaveric dura transplantation in Japan.	Neurology	53 : 218-220, 1999

著者名	論文題名	雑誌名	巻：頁、西暦年号
Nemoto, T, Horiuchi, M, Ishiguro, N, Shinagawa, M	Detection methods of possible prion contaminants in collagen and gelatin	Arch Virol	143:1-8, 1999
Ono E, Tasaki T, Kobayashi T, Tharaguchi S, Nikami H, Miyoshi I, Kasai N, Arikawa J, Kida H, Shimizu Y	Resistance to pseudorabies virus infection in transgenic mice expressing the chimeric transgene that represses the immediate-early gene transcription	Virology	262 : 72-78, 1999
Doh-ura K., Mohri S., Tashiro H., Kawashima T., Kikuchi H. and Iwaki T.	Brain injury does not modify transmissible spongiform encephalopathy caused by intraperitoneal inoculation with Fukuoka-1 strain	J.Gen. Virol.	80 : 1551-1556, 1999
Matsuda H., Mitsuda H., Nakamura N., Furusawa S., Mohori S. and Kitamoto T.	A chicken monoclonal antibody with specificity for the N-terminal of human prion protein.	FEMS Immuno. Med. Microbiol.	13 : 189-194, 1999
K. Kaneko, H. L. Ball, H. Wille, H. Zhang, D. Groth, M. Torchia, P. Tremblay, J. Safar, S. B. Prusiner, S. J. DeArmond, M. A. Baldwin, and F. E. Cohen.	A Synthetic Peptide Initiates Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) Disease in Transgenic Mice. Running title: A peptide causes Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease.	Journal of Molecular Biology	in press.
L. Zulianello, K. Kaneko, M. Scott, S. Erpel, D. Han, F. E. Cohen, and S.B. Prusiner.	Dominant negative inhibition of prion formation diminished by deletion mutagenesis of the prion protein	J.Virology	in press.
Kawashima T, Doh-ura K, Iwaki T	Argyrophilic grains in late-onset Creutzfeldt-Jakob diseased brain	Pathology International	46 : 369-373, 1999
Kawashima T, Adachi T, Tokunaga Y, Furuta A, Suzuki OS, Doh-ura K, Iwaki T	Immunohistochemical analysis in a case of idiopathic Lennox-Gastaut syndrome	Clin Neuropathol	18 : 286-292, 1999

著者名	論文題名	雑誌名	巻：頁、西暦年号
Kikuchi H, <u>Doh-ura K</u> , Kira J, Iwaki T	Preferential neurodegeneration in the cervical spinal cord of progressive supranuclear palsy	Acta Neuropathol	97 : 577-584, 1999
Kikuchi M, <u>Doh-ura K</u> , Kawashima T, Kira J, Iwaki T	Immunohistochemical analysis of spinal cord lesions in amyotrophic lateral sclerosis using microtubule associated protein 2 (MAP2) antibodies	Acta Neuropathol	97 : 13-21, 1999
Kawashima T, <u>Doh-ura K</u> , Torishu M, Uchida Y, Furuta A, Iwaki T	Differential expression of methallothioneins in human prion diseases	Dementia and Geriatric Cognitive Disorders,	in press
Kawashima T, Furuta A, <u>Doh-ura K</u> , Kikuchi H, Iwaki T	Ubiquitin-immunoreactive skein like inclusions in the neostriatum are not restricted to amyotrophic lateral sclerosis, but are rather aging-related structures	Acta Neuropathol	in press
Kawashima M, Suzuki SO, <u>Doh-ura K</u> , Iwaki T	α - Synuclein is expressed in a variety of brain tumors showing neuronal differentiation	Acta Neuropathol	in press.
Nishida, N., Tremblay, P., Sugimoto, T., Shigematsu, K., Shirabe, S., Petromilli C., Erpel S.P., Nakaoko, R., Atarashi, R., Houtani, T., Torchia, M., Sakaguchi, S., DeArmond, S.J., Prusiner, S.B., and <u>Katamine, S.</u>	A mouse prion transgene rescues mice deficient for the protein gene from Purkinje cell degeneration and demyelination	Lab. Invest.	79 : 689-697, 1999

著者名	論文題名	雜誌名	卷：頁、西曆年号
Moore, R.C., Lee, I.Y., Silverman, G.L., Harrison, P.M., Strome, R., Heinrich, C., Karunarantne, A., Pastermak, S.H., Christhi, M.A., Liang, Y., Mastrangelo, P., Wang, K., Smit, A.F.A., <u>Katamine, S.</u> , Carlson, G.A., Cohen, F.E., Prusiner, S.B., Melton, D.W., Tremblay, P., Hood, L.E., and Westaway, D.	Ataxia in prion protein (PrP) deficient mice associated with upregulation of the novel PrP-like protein doppel.	J. Mol. Biol.	292(4):797-817, 1999
Deli, M. A., Niwa, M., <u>Katamine, S.</u> , and Abraham, C. S.	Pentosan in transmissible spongiform encephalopathies.	Lancet	353 : 1272, 1999
Kopacek, J., Sakaguchi, S., Shigematsu, K., Nishida, N., Atarashi, R., Nakaoka, R., Moriuchi, R., Niwa, M., and <u>Katamine, S.</u>	Upregulation of the genes encoding lysosomal hydrolases, a perforin-like protein, and peroxidases in the brains of mice affected with an experimental prion disease.	J. Virol.	74 : 411-417, 2000
Fukushima K, Murrata Y, Seto T, Furusawa S, <u>Matsuda H</u>	In vitro system for immunoglobulin class switching using BHK cells transfected with murine recombinant CD40 ligand	J Vet Med Sci	61 : 615-619, 1999
Nakamura N, Aoki Y, Horiuchi H, Furusawa S, Yamanaka H, <u>Kitamoto T.</u> , <u>Matsuda H</u>	Construction of recombinant monoclonal antibodies from a chicken hybridoma line secreting specific antibody	Cytotechnol	2000
Boellaard, J.W., Brown, P., <u>Tateishi, J.</u>	Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease — The dilemma of molecular and clinical correlations	Clin Neuropathol	18 : 271-285, 1999

著者名	論文題名	雜誌名	卷：頁、西曆年号
Shimizu S, Hoshi K, Muramoto T, Homma M, Ironsides JW, Kuzuhara S, Sato T, Yamamoto T, Kitamoto T	Creutzfeldt-Jakob disease with florid-type plaques after cadaveric dural grafting.	Arch. Neurol.	56 : 357-362, 1999
Yamada H, Itoh Y, Inaba A, Wada Y, Takashima M, Satoh S, Kamata T, Okeda R, Kayano T, Suematsu N, Kitamoto T, Otomo E, Matsushita M, Mizusawa H.	An inherited prion disease with PrP P105L mutation: clinicopathological and PrP heterogeneity.	Neurology	53 : 181-188, 1999
Hainfellner JA, Parchi P, Kitamoto T, Jarius C, Gambetti P, Budka H.	A novel phenotype in familial Creutzfeldt-Jakob disease: Prion protein gene E200K mutation coupled with Valine at codon 129 and type 2 protease-resistant prion protein.	Ann. Neurol.	45 : 812-816, 1999
Murayama J, Shin R-W, Higuchi J, Shibuya S, Muramoto T, Kitamoto T	Interaction of Aluminum with PHF τ in Alzheimer's disease neurofibrillary degeneration evidenced by desferrioxamine-assisted chelatin autoclave method.	Am. J. Pathol	155 : 877-885, 1999
Yamasaki M, Oyanagi K, Mori O, Ohyama M, Terashi A, Kitamoto T, Katayama Y.	Variant Gerstmann-Sträussler syndrome with the P105L prion protein gene mutation: an unusual case with nigral degeneration and widespread neurofibrillary tangles.	Acta Neuropathol.	98 : 506-511, 1999

著者名	論文題名	雑誌名	巻：頁、西暦年号
高須俊明、三木健太司 駒瀬勝啓、河西竜裕 吉川國敏、樹敏	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INGO活動—(その2)	熱帯	32: 149-161, 1999
保井孝太郎	DNAワクチン	感染・炎症・免疫	29: 86-92, 1999
中村好一、尾島俊之 谷原真一、柳洋	日本におけるクロイツフェルト・ヤコブ病患者数の年次推移に関する一考察.	日本衛生学雑誌	54: 534-538, 1999
佐藤猛、星野一英 増田真之、田重治郎	医原生プリオン病：ヒト硬膜移植後に発症したクロイツフェルト・ヤコブ病	神経研究の進歩	43: 145-154, 1999
佐藤猛	プリオン騒動記	順天堂医学	45: 116-117, 1999
品川森一	動物のプリオン病	宮城獣医師会報	52: 121-131, 1999
川島敏郎、堂浦克美	クロイツフェルト・ヤコブ病	精神科治療学	14: 95-100,
古川ひさ子、堂浦克美	プリオン病	臨床検査	43: 567-572, 1999
田代博史、堂浦克美	プリオン病	カレントトセラピー	17: 122-125, 1999
菊池仁志、河野村田城 堂浦克美、山岩博一 谷脇孝元、藤博一 加藤良潤	一過性に抗GM1抗体陽性となりγ-グロブリン静注療法にて電気生理学的所見に改善が見られた下位運動ニューロン疾患の男性例	BRAIN and NERVE	51: 455-464, 1999
堂浦克美	癩性対麻痺と特異な形態の老人斑を有するプレセニン1第9エクソン欠失を伴う家族性アルツハイマー病	Medical Briefs in Brain & Nerve	19: 11-12, 1999
堂浦克美	プリオン病研究とプリオン仮説の行方	実験医学	17: 503-509, 1999

著者名	論文題名	雑誌名	巻：頁、西暦年号
堂浦克美	プリオン病 (Creutzfeldt-Jakob病とGerstmann-Sträussler-Scheinker症候群)	化学療法の領域	14: 5-9, 1999
堂浦克美	Gerstmann-Sträussler-Scheinker症候群	Clin Neurosci	17: 112, 1999
堂浦克美	プリオン病—コンフォメーション病の代表的疾患	別冊医学のあゆみ	Ver.1: 510-513, 1999
片峰 茂	クロイツフェルト—ヤコブ病	生体の科学	50巻5号「病気の分子細胞生物学」 : 502-503, 1999

研究成果の刊行に関する一覧表

単行本

著者名	単行本名	論文題名、巻：頁	発行社名	発行西暦年号
Laplanche, J.-L., Hunter, N., Shinagawa, M., Williams, E.	Prion Biology and Diseases (Prusiner, S. B. ed)	Scrapie, Chronic Wasting Disease, and Transmissible Mink Encephalopathy Monograph 38	Cold Spring Harbor Laboratory Press	1999
S. B. Prusiner, P. Peters, K. Kaneko, A. Taraboulos, V. Lingappa, F. E. Cohen, and S. J. DeArmond.	Prion Biology and Diseases (S. B. Prusiner ed.)	Cell Biology of Prions. Chapter 9, 349-391	Cold Spring Harbor Laboratory Press	1999
S. B. Prusiner, K. Kaneko, F. E. Cohen, J. Safar and D. Riesner.	Prion Biology and Diseases (S. B. Prusiner ed.)	Some Strategies and Methods for the Study of Prions. Chapter 15, 653-715.	Cold Spring Harbor Laboratory Press, (Cold Spring Harbor, New York)	1999,
片峰 茂	微生物学 (畑中正一、嶋田甚五郎編集)	プリオン 608-616	文光堂	1999