

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

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

平成17年度 総括・分担研究報告書

**Annual Report 2005 of the Research Committee on  
Prion disease and Slow Virus Infection,  
Research on Measures for Intractable Diseases  
Health and Labour Sciences Research Grants,  
The Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan**

March, 2006

主任研究者 水澤英洋

**Chairman: Hidehiro Mizusawa, M.D. Ph.D.**

Department of Neurology and Neurological Science,  
Graduate School, Tokyo Medical and Dental University,  
Tokyo, Japan

平成 17 年度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名簿

区分	氏名	所属	役職名
主任研究者	水澤 英洋	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(神経内科学)分野	教授
分担研究者	毛利 資郎	(独立行政法人)農業・生物系特定産業技術研究機構 動物衛生研究所プリオン病研究センター	センター長
	三好 一郎	名古屋市立大学大学院医学系研究科 実験動物研究教育センター	特任教授
	金子 清俊	東京医科大学医学部 生理学第二講座	教授
	村本 環	東北大学大学院医学系研究科附属創生応用医学研究センター プリオン蛋白研究部門 CJD 早期診断・治療法開発分野	助教授
	堂浦 克美	東北大学大学院医学系研究科附属創生応用医学研究センター プリオン蛋白研究部門プリオン蛋白分子解析分野	教授
	堀内 基広	北海道大学大学院獣医学研究科 プリオン病学	教授
	坂口 末廣	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 感染分子病態学	助教授
	古川ひさ子	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 感染分子病態学	助手
	横山 隆	動物衛生研究所プリオン病研究センター病原・感染研究チーム	研究チーム長
	佐伯 圭一	東京大学大学院農学生命科学研究科 応用免疫学	助手
	岩城 徹	九州大学大学院医学研究院 神経病理学	教授
	村山 繁雄	東京都高齢者研究福祉振興財団東京都老人総合研究所 高齢者脳ゲノム(神経病理学)分野	参事研究員
	中村 好一	自治医科大学地域医療学センター 公衆衛生学	教授
	山田 正仁	金沢大学大学院医学系研究科 脳老化・神経病態学	教授
	二瓶 健次	身体障害者療護施設 横浜らいず 丘の上診療所	診療所長
	市山 高志	山口大学医学部附属病院 小児科学	講師
	細矢 光亮	福島県立医科大学 小児科学	講師
	堀田 博	神戸大学大学院医学系研究科 微生物学	教授
	網 康至	国立感染症研究所 動物管理室 村山分室	主任研究官
	長嶋 和郎	北海道大学大学院医学研究科 分子細胞病理学	名誉教授
原 由紀子	杏林大学医学部 病理学	助手	
岸田 修二	東京都立駒込病院 神経内科	部長	
研究協力者	森若 文雄	北海道医療大学心理科学部 言語聴覚療法学科	教授
	北本 哲之	東北大学大学院医学系研究科附属創生応用医学研究センター プリオン蛋白研究部門 CJD 早期診断・治療法開発分野	教授
	志賀 裕正	東北大学医学部附属病院 神経内科	助手
	西澤 正豊	新潟大学脳研究所 神経内科	教授
	佐藤 猛	東大和病院 神経内科	国立精神・神経 センター国府台 病院名誉院長
	三條 伸夫	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(神経内科学)	助手
	黒岩 義之	横浜市立大学大学院医学研究科 神経内科学	教授
	葛原 茂樹	三重大学医学部附属病院 神経内科学	教授
	武田 雅俊	大阪大学大学院医学系研究科 精神医学	教授
	黒田 重利	岡山大学大学院医歯学総合研究科 精神神経病態学	教授
	村井 弘之	九州大学医学部附属病院 神経内科	講師
	立石 潤	老人保健施設 春風	施設長
	調 漸	長崎大学医学部・歯学部病院へき地病院再生支援・教育機構	教授(機構長)
	田中 智之	堺市衛生研究所	所長
	山田 達夫	福岡大学 医学部附属病院 第5内科	教授
	湯浅 龍彦	国立精神神経センター国府台病院 神経内科	部長
	田村智英子	お茶の水女子大学大学院人間文化研究科遺伝カウンセリングコース	助教授
	高須 俊明	医療法人崇徳会長岡西病院神経内科	非常勤
	楠原 浩一	九州大学大学院医学研究院 成長発達医学(小児科学)	助教授
	大塚 頌子	岡山大学大学院医歯学総合研究科発達神経病態学(小児神経科学)分野	教授
飯沼 一字	石巻赤十字病院	院長	
野村 恵子	熊本大学医学部附属病院 発達小児科	医員	
黒田 康夫	佐賀医科大学医学部 内科学	教授	
余郷 嘉明	東京大学医学部附属病院 泌尿器科・男性科	研究員	

## 目 次

I. 総括研究報告	1
水澤 英洋 (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 (神経内科学) 分野)	
II. 平成 17 年度 研究報告会プログラム	23
III. 分担研究報告	
1. サーベイランスによるプリオン病の疫学像に関する研究	73
中村 好一 (自治医科大学地域医療学センター・公衆衛生学部門)	
2. わが国の CJD サーベイランスにおける変異型 CJD (vCJD) および vCJD 疑い例	77
山田 正仁 (金沢大学・大学院医・脳老化・神経病態学 (神経内科))	
3. M232R 家族性 CJD の臨床像	81
志賀 裕正 (東北大学病院・神経内科)	
4. Creutzfeldt-Jakob 病の VEP に関する研究	86
黒岩 義之 (横浜市立大学・神経内科)	
5. プリオン病の画像診断に関する研究 -画像所見を加味した診断基準の作成を目指して-	88
湯浅 龍彦 (国立精神・神経センター国府台病院)	
6. 末梢組織生検によるプリオン病生前早期診断の試み	93
古川 ひさ子 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染分子病態学)	
7. 血液中の分子を指標としたプリオン病の生前診断に関する研究	96
横山 隆 (動物衛生研究所・プリオン病研究センター)	
8. プリオン病患者・家族の心理社会的サポートシステムに対する考察	99
田村智英子 (お茶の水女子大学大学院人間文化研究科遺伝カウンセリングコース)	
9. 脳外科手術後にクロイツフェルト・ヤコブ病感染の可能性について 説明を受けた患者のフォロー・アップ	112
三條 伸夫 (東京医科歯科大学大学院脳神経病態学 (神経内科))	
10. 脊髄部手術後に発症した硬膜移植後クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) の 2 剖検例の病理学的検討	115
葛原 茂樹 (三重大・神経内科)	

11. プリオン病における、プリオンの侵入経路に関する研究	120
村山 繁雄 (東京都老人総合研究所老年病ゲノム・高齢者ブレインバンク)	
12. 伝達性海綿状脳症における病理学的マーカーとしてのシナプス関連蛋白発現の解析	126
岩城 徹 (九州大学大学院医学研究院神経病理学)	
13. 正常型プリオン蛋白質の細胞内輸送機構の解明	128
金子 清俊 (東京医科大学生理学第二講座)	
14. 細胞内に局在する PrP <sup>C</sup> の解析	134
堀内 基広 (北海道大学・大学院獣医学研究科)	
15. アポトーシス抑制におけるプリオン蛋白と STII 蛋白に関する研究	140
佐伯 圭一 (東京大学・大学院農学生命科学研究科・応用免疫学)	
16. オクタペプチド領域はプリオン蛋白の抗神経変性作用に必要でない	145
坂口 末廣 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染分子病態学)	
17. ヒトプリオンの伝達性に関する研究 —自然発症プリオン病モデルマウスの作製—	150
毛利 資郎 (九州大学大学院医学研究院)	
18. GPI アンカー欠損プリオン蛋白発現トランスジェニックマウスおよび Fyn 欠損マウスにおけるプリオン病	154
村本 環 (東北大学・大学院医・CJD 早期診断・治療法開発分野)	
19. プリオン感染および治療に伴う遺伝子発現の解析	159
三好 一郎 (名古屋市立大学大学院医学研究科)	
20. プリオン病及び遅発性ウイルス感染に関する研究クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) —患者におけるキナクリン投与の治療成績とその問題点—	163
調 漸 (長崎大学医学部・歯学部附属病院 へき地病院再生支援・教育機構)	
21. ペントサンポリサルフェート脳室内持続投与による臨床試験	170
山田 達夫 (福岡大学内科学第5教室)	
22. 末梢投与型プリオン病治療予防薬の開発に関する研究	173
堂浦 克美 (東北大学大学院医学系研究科)	
23. 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) 発症前の麻疹抗体価	176
二瓶 健次 (身体障害者療護施設 横浜らいず)	

24. SSPE の発病リスクとしての乳児期麻疹罹患に関する研究	180
高須 俊明 (長岡西病院神経内科)	
25. 亜急性硬化性全脳炎の脳血管閉門機能に関する研究	185
市山 高志 (山口大学医学部附属病院小児科)	
26. SSPE における dsRNA 認識関連分子の遺伝子多型解析	189
楠原 浩一 (九州大学・大学院医・成長発達医学)	
27. 亜急性硬化性全脳炎に対するリバビリン治療に関する研究	193
野村 恵子 (熊本大学医学部発達小児科)	
28. RSV に対する siRNA の in vitro、in vivo における検討 (新たな SSPE 治療法への応用)	198
細矢 光亮 (福島県立医科大学・小児科学)	
29. RNA interference による麻疹ウイルス/亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) ウイルスの 増殖抑制に関する研究	202
堀田 博 (神戸大学大学院医学系研究科)	
30. カニクイザル中枢神経における麻疹ウイルス持続感染	208
網 康至 (国立感染症研究所・動物管理室)	
31. 進行性多巣性白質脳症の病態と治療法の解明 PML の第二次全国疫学調査結果	212
岸田 修二 (東京都立駒込病院神経内科)	
32. 進行性多巣性白質脳症 (PML) の治療ガイドラインの作成 (試案)	219
黒田 康夫 (佐賀大学内科)	
33. PML の PCR 診断サービスと PML に関わる JCV の遺伝学的な変化	222
余郷 嘉明 (東京大学医学部泌尿器科)	
34. JC virus 感染におけるウイルスタンパク質 agnoprotein と FEZ1 の相互作用の 機能解析に関する研究	230
長嶋 和郎 (北海道大学大学院医学研究科分子病理学)	
35. 進行性多巣性白質脳症における oligodendroglia 変性機序の解析 ～PML、SUMO-1、ユビキチンなど PML 核体関連蛋白の発現解析から～	239
原 由紀子 (杏林大学医学部病理学教室)	

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	241
V. プリオン病及びサーベイランスと対策に関する全国担当者会議 研究報告	
1. プログラム	255
2. 難治性疾患克服研究事業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よるプリオン病のサーベイランスと対策	257
水澤 英洋 (東京医科歯科大学大学院脳神経病態学)	
3. プリオン病の疫学：本邦と世界の状況	258
中村 好一 (自治医科大学公衆衛生学)	
4. 医療行為によるプリオン病感染の危険性—事例検討—	261
黒岩 義之 (横浜市立大学神経内科)	
5. 医療行為によるプリオン病感染の危険性—サーベイランスデータから—	263
山田 正仁 (金沢大学大学院脳老化・神経病態学)	
6. 変異型 CJD と牛海綿状脳症の現状	268
金子 清俊 (東京医科大学第二生理学)	
7. 患者・家族への支援—カウンセリングの立場から—	272
田村 智英子 (お茶の水女子大学大学院遺伝カウンセリングコース)	
8. プリオン病のサーベイランスと対策—厚労省の取り組み—	276
野上耕二郎 (健康局疾病対策課)	
VI. PML 分科会	279
VII. SSPE 分科会	281

# 總括研究報告

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)  
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  
総括研究報告書

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

主任研究者：水澤 英洋	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(神経内科学)分野
分担研究者：毛利 資郎	(独立行政法人)農業・生物系特定産業技術研究機構動物衛生研究所プリオン病研究センター
分担研究者：三好 一郎	名古屋市立大学大学院医学系研究科実験動物研究教育センター
分担研究者：金子 清俊	東京医科大学医学部 生理学第二講座
分担研究者：村本 環	東北大学大学院医学系研究科附属創生応用医学研究センター プリオン蛋白研究部門 CJD 早期診断・治療法開発分野
分担研究者：堂浦 克美	東北大学大学院医学系研究科附属創生応用医学研究センター プリオン蛋白研究部門プリオン蛋白分子解析分野
分担研究者：堀内 基広	北海道大学大学院獣医学研究科 プリオン病学
分担研究者：坂口 末廣	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 感染分子病態学
分担研究者：古川ひさ子	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 感染分子病態学
分担研究者：横山 隆	動物衛生研究所プリオン病研究センター病原・感染研究チーム
分担研究者：佐伯 圭一	東京大学大学院農学生命科学研究科 応用免疫学
分担研究者：岩城 徹	九州大学大学院医学研究院 神経病理学
分担研究者：村山 繁雄	東京都高齢者研究福祉振興財団東京都老人総合研究所高齢者脳ゲノム (神経病理学)分野
分担研究者：中村 好一	自治医科大学地域医療学センター 公衆衛生学
分担研究者：山田 正仁	金沢大学大学院医学系研究科 脳老化・神経病態学
分担研究者：二瓶 健次	身体障害者療護施設 横浜らいず 丘の上診療所
分担研究者：市山 高志	山口大学医学部附属病院 小児科学
分担研究者：細矢 光亮	福島県立医科大学 小児科学
分担研究者：堀田 博	神戸大学大学院医学系研究科 微生物学
分担研究者：網 康至	国立感染症研究所 動物管理室 村山分室
分担研究者：長嶋 和郎	北海道大学大学院医学研究科 分子細胞病理学
分担研究者：原 由紀子	杏林大学医学部 病理学
分担研究者：岸田 修二	東京都立駒込病院 神経内科

研究要旨

プリオン病、亜急性硬化性全脳炎(SSPE)、進行性多巣性白質脳症(PML)のいずれにおいても非常に大きな発展がみられた。まず、疫学調査を含む臨床的研究ではプリオン病サーベイランスの感染症届け出ルートを活用したスピードアップや経費提供など剖検率の向上に向けて努力が続けられ、56例の硬膜移植後クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)を含む691例がプリオン病と認定され疫学像が明らか



かにされた。変異型 CJD は一昨年度の 1 例のみでその後は増加していない。医療を介する感染予防については新たに 2 件が認定され英国を参考に事例ごとに対応を進め、医師会や当該学会を介した周知の他、ガイドラインの改定や専門体制の新設の準備を行った。これらの研究班の成果等は班会議終了後に全国担当者会議を開催し報告されいち早くその周知徹底を計った。SSPE や PML もそれぞれ分科会を組織し研究方針を議論し行動計画を策定して診断基準を含むガイドラインの作成、迅速・正確な診断サービス、サーベイランスの徹底と全国の実態の解明、臨床治験の推進など成果があがった。臨床的研究では、プリオン病や SSPE にて尿検査、髄液検査、MRI 検査、キナクリン治療、ペントサン治療、リバビリン治療など診断法や治療研究において世界をリードする研究が多数行われ大きな成果をあげている。また、これらの難治性疾患の克服にはその成因と発症機序の解明が必須であるが、この基礎研究分野でもプリオン蛋白の機能・動態解析、異常化のメカニズム、新しい動物モデルと接種実験の成功、蛋白凝集を溶く新規薬物候補の発見、宿主側遺伝要因の同定、JC ウイルスの感染感受性規定因子の解明など世界の最先端の研究成果が多数得られた。

#### A. 研究目的

プリオン病、亜急性硬化性全脳炎 (SSPE)、進行性多巣性白質脳症 (PML) の 3 疾患はいずれも難治性感染症でいったん感染するとほぼ 100% 死に至る悲惨な疾患である。その原因 (分子) は判明しているものの、感染 (伝播) や発症のメカニズムについて本質的なことはほとんどわかっていないといっても過言ではない。

本研究の目的は、これらのプリオン病及び遅発性ウイルス感染症について、その発症のメカニズムを明らかにし、早期診断、早期治療、発症予防、感染予防などの方法を開発することである。具体的にはサーベイランス調査等の疫学的研究を通じて疾患の実態と現状の把握に努め、疫学的側面から発症の危険因子を検討し、検査法や治療法の有用性の評価や改善に努める。とくに人獣共通感染症であるプリオン病では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の監視、医原性である硬膜移植後クロイツフェルトヤコブ病の存在などから、研究班内にサーベイランス委員会を組織し全国の難病調査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と心理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さらに正確で患者や医療者に有用なものとし診療に寄与する。基礎研究では分子生物学的手法、培養細胞を用いた実験系、病理学的検索、モデル動物の作製等の様々な手法を学際的に駆使して発症機序の解明と予防法・治療法の開発に取り組む。さらに臨床における治験データを集積し、改良を加えより効果的で副作用の少ない治療プロトコルを提供することを目的としている。

#### B. 研究方法

各分担研究者と研究協力者はそれぞれの研究計画に沿って研究を施行することにより研究班の研究目標を推進した。プリオン病研究においてはアミロイドーシス研究班とプリオン病の治療研究班との交流をはかり相互の研究の活性化にも努めた。臨床的研究では 3 疾患はともにサーベイランス調査や専門医に対するアンケート調査を行い、疫学的情報を収集した。さらに実

地調査や診療を通じて疾患の病状・病態の解明や治療法の開発に努めた。基礎研究では複数の研究室が支援し合い協力する体制で班研究の目的の遂行に当たった。具体的には以下に記載した方法により各研究を推進した。なお、このような特殊性と行政からの要請により、本研究班では全国をカバーするサーベイランス担当者を中心として研究協力者を多数有している。

## プリオン病

### 1) 全国サーベイランスの推進とケア体制の充実

前年度に引き続き、全国を10つのブロックに分けて山田委員長を始めとして元班長の立石名誉教授、前班長の北本教授、前サーベイランス委員長の佐藤名誉院長も加わった研究協力者によるサーベイランス委員会を組織して、各都道府県の難病担当専門医と連携・協力して、プリオン病全体の全国サーベイランスを行った。特定疾患個人調査表を中心に、新しく加わった感染症届け出、さらにサーベイランス委員への直接の連絡などの情報に基づき原則実地調査を行い、病型、変異型CJDの有無、硬膜例の把握、遺伝子検索、輸血や他の検査治療手技との関連などを総合的に評価した。必要に応じてカウンセリングを行える体制を整えた。医療行為を介した感染の予防のために個々の事例に対応するとともに、専門体制の確立を目指して努力した。

### 2) 正常プリオン蛋白の代謝過程の解明と機能解析

プリオン蛋白異常化の解明にはまず正常プリオン蛋白の代謝過程やその機能の解析が重要である。このために正常プリオン蛋白の細胞内動態や機能を解析し、異常プリオン蛋白が感染するのに必要と推定される正常プリオン蛋白に対する結合蛋白を同定する。プリオン蛋白遺伝子欠損マウスの解析からプリオン蛋白の機能、とくにアポトーシスとの関連を明らかにする。

### 3) プリオン蛋白異常化の分子機構とそれによる神経変性機序の解明

プリオン蛋白の異常化のメカニズムの解明

を目指して研究を行う。バイオアッセイ法としてすでに確立したヒトプリオン蛋白に高感受性を示すモデルマウスを用いて異常プリオン蛋白の感染性規定因子を網羅的発現解析などで検索する。また、プリオン蛋白の異常化や神経変性に関わる部位を明らかにしそのメカニズムの解明をめざし、ヒト剖検脳にても神経変性機序解明の観点から研究を進める。

### 4) 異常プリオン蛋白の高感度検出法の確立とヒトプリオン病の早期診断法の確立

これまで樹立されてきた多種類のエピトープに対するモノクローナル抗体を用い、ヒトプリオン病やプリオン感染動物の診断の高度化を図る。またヒトや動物のプリオン病の早期診断のために末梢組織の検討や血液や尿などの検体を用いた方法を確立すべく研究を進める。とくに protein misfold cycling amplification (PMCA) 法について検討する。

### 5) プリオン蛋白質不活化法の改良とプリオン病治療法の開発

感染因子プリオンを不活化する処理法の改良や手術室などの医療現場でも使用できる処理法の開発も重要であり、WHOの動きなどと連携して進める。プリオン病治療法の開発は、多少とも効果の期待出来る現在利用可能な薬剤の臨床試験とともに、その不十分な効果を大きく越える革新的な新規薬物の開発も進める。

## 亜急性硬化性全脳炎(SSPE)

### 1) SSPEの実態調査

日本およびSSPEの多発地域であるパプアニューギニアにおいて血清中サイトカインの測定を含む実地調査を施行し、最近の疫学的動向を把握し、危険因子の検索と原因の解明を試みた。

### 2) SSPEの治療状況の調査

日本におけるリバビリン療法の実施状況、有効性、副作用について臨床調査を施行し、実態の把握に努めるとともに治験としてより多くの

症例が参加出来るように工夫した。

### 3) SSPE の発症機序に関する基礎的研究

正常対象、SSPE 患者、麻疹患者の種々の遺伝子発現を比較し発症に関連している分子を同定し、SSPE の発症機序の解明を推進した。SSPE 患者より分離したウイルスと通常の麻疹のウイルスの構造を比較して発症に関連する部位の検討を行った。

### 4) SSPE の革新的治療法の開発

現在注目されている RNAi を用いた基礎的研究を推進した。

### 5) 実験動物モデルの研究

カニクイサルの脳に麻疹ウイルスを持続感染させることにより SSPE のモデル動物を作製し、ここでのウイルスの排除機構を検討して病態の解明を進めた。

## 進行性多巣性白質脳症 (PML)

### 1) 疫学的研究

全国的疫学調査を施行し、エイズ感染者と非感染者における PML の発症状況とその免疫状態の特徴について調査した。

### 2) PML の発症機序に関する基礎的な研究

PML 患者の脳を病理学的に検討し、PML の発症機序の解明に向けて JC ウイルスやそれに由来する蛋白の分布を検討した。PML 患者由来の JC ウイルス遺伝子の配列を解析することにより発症に関連する遺伝子異常について検討した。また、JC ウイルスへの感染感受性を規定している因子を検討するためアグノ蛋白との相互作用因子を同定した。

### 3) 診療ガイドラインの作成

これまでの診断基準から一步進めて PML の治療法を含む診療ガイドラインを作成した。

## C. 研究結果および D. 考察

### プリオン病

#### 1) 全国サーベイランスの推進とケア体制の充実

中村班員は 1999 年より本邦で行われている

サーベイランス調査の対象となった 691 人(男 292 人、女 399 人)を疫学的に検討し孤発性 540 人、遺伝性 64 人、感染性 57 人(変異型 1 人、硬膜移植後 56 人)の確定結果を報告した。山田班員は CJD サーベイランス委員長として班長とともにサーベイランスを推進するとともに、vCJD 疑診例と孤発性 CJD 診断困難例を検討し視床型及び皮質型 MM2 の重要性を示すとともに、硬膜移植例では非典型型あるいはプラーク型が予想以上に多く臨床診断上の問題であることを明らかにした。志賀研究協力者は M232R の遺伝性プリオン病の臨床像を分析し急速進行例と緩徐進行例の二群に分かれることを明らかにし、黒岩研究協力者は CJD における視覚誘発電位が比較的良好に保たれることを報告した。湯浅研究協力者は脳 MRI を詳細に検討し MRI-DWI の有用性ととも問題点もあることを示し、さらなる検討のために画像診断検討小委員会の必要性を訴えた。

医療を介した感染の可能性のある事例が発生し、サーベイランス委員会を中心に個々に対応を行うとともに専門体制の確立に向けて努力を続けた。三條研究協力者は、一昨年に感染リスク保有者として告知を受けた患者のフォローアップを初めて行い、現在のところ大きな問題はなく経過していることを報告した。田村研究協力者はカウンセリングモデルの構築を進め、実際のカウンセリングに大きな意欲をみせた。

#### 2) 正常プリオン蛋白の代謝過程の解明と機能解析

金子班員は正常プリオン蛋白のとくに突起内の細胞内輸送機構の一端を明らかにし、堀内班員は非典型的細胞内分布を呈する正常プリオン蛋白の存在を見出した。坂口班員はプリオン蛋白の抗神経変性作用には 91-124 番のアミノ酸残基が重要であることを示し、佐伯班員はプリオン蛋白のアポトーシス抑制においては ST11 との相互作用が必要であることを明らか

にした。

### 3) プリオン蛋白異常化の分子機構とそれによる神経変性機序の解明

村本班員は GPI アンカー欠損プリオン蛋白発現トランスジェニックマウスのプリオン病ではアミロイド斑が多発するが海綿状変化や神経障害が生じないことを明らかにし、この機序の解明のためにプリオン蛋白からのシグナル受容分子としての *fyn* を欠損したマウスにおけるプリオン病の発症を検索し対象と差がないことを明らかにした。岩城研究協力者はプリオン病におけるシナプトフィジンなどのシナプス関連蛋白の発現状況を報告し、村山班員は孤発性 CJD と変異型 CJD の延髄病変を比較検討したが特別なものは見いだせなかった。葛原研究協力者は脊髄部への硬膜移植後 CJD 症例の病理所見を報告し病変は移植部位から始まるのではないという進展様式を考察した。毛利班員は P101L トランスジェニックマウスの作製に成功し、三好班員はプリオン感染細胞や動物での遺伝子発現の変動をマイクロアレイを用いて網羅的に検討した。

### 4) 異常プリオン蛋白の高感度検出法の確立とヒトプリオン病の早期診断法の確立

古川班員は末梢組織の生検部位を探索し鋤鼻器官の有用性を検討した。横山班員は protein misfolding cyclic amplification (PMCA) 法による PrPsc 検出を種々のプリオン病で比較検討した。

### 5) プリオン蛋白質不活化法の改良とプリオン病治療法の開発

調研究協力者は治療効果判定のためキナクリン治療での各種マーカーの動きを検討した。山田(達)研究協力者はペントサン脳室内持続注入による治験が開始されたことを紹介し、その問題点などや症状の悪化もないが改善がまだはっきりしないことなどを報告した。堂浦班員は培養細胞や動物で発症予防効果のある新しい経口薬候補を発見しその分析結果を報告

した。

## 亜急性硬化性全脳炎(SSPE)

### 1) SSPE の実態調査

SSPE 分科会を開催し研究方針と行動計画を決定、患者家族の会とも提携を進め、全国サーベイランス調査を継続した。二瓶班員は SSPE 発症前から麻疹抗体価が上昇している症例を報告するとともに、患者の知的機能評価を施行し就学・就労との関係を検討した。高須研究協力者はパプアニューギニアでの症例について危険因子である乳児期麻疹罹患の交絡因子を検討した。

### 2) SSPE の治療状況の調査

野村研究協力者は日本におけるリバビリン療法の実施状況、有効性、副作用について臨床調査を施行し、実態の把握に努めるとともに治験としてより多くの症例が参加出来るように工夫することとなった。

### 3) SSPE の発症機序に関する基礎的研究

正常対象、SSPE 患者、麻疹患者の種々の遺伝子発現を比較し、SSPE では toll like receptor 3 遺伝子 L412F の L アリルの頻度が低いことを発見しその機序を検討した。SSPE の発症機序の解明を推進した。市山班員は SSPE での血液脳関門機能を検討、血清の MMP-9、TIMP-1 の上昇がみられた。

### 4) SSPE の革新的治療法の開発

堀田班員は現在注目されている RNAi による SSPE ウイルス増殖抑制効果の基礎的検討を行い、細矢班員は麻疹ウイルスと同じパラミクソウイルスに属するマウス RSV 感染モデルで siRNA の効果を明らかにした。

### 5) 実験動物モデルの研究

網班員はカニクイザルを用いて麻疹ウイルスの中枢神経内持続感染モデルを作製、ここでウイルスの排除機構を検討して病態の解明を進めた。

## 進行性多巣性白質脳症(PML)

### 1) 疫学的研究と診療ガイドラインの作成

PML分科会での協議にもとづき緊密な連携のもとで種々の研究が遂行された。岸田研究協力者は第二次全国疫学調査の結果32例の詳細を報告し、12例の1年以上の長期生存例が注目された。これらを参考に黒田研究協力者が中心となって治療法を含む診療ガイドラインを作成した。

### 2) PMLの発症機序に関する基礎的な研究

原班員はPML患者の脳を病理学的に検討し、病巣のオリゴデンドログリアの変性とpromyelocytic leukemia核体関連蛋白との関連を報告した。余郷研究協力者は、PML患者由来のJCウイルス遺伝子のVP1ループ変異を解析しそれが生物学的に重要で病態進行と関係することを明らかにした。また、長嶋班員はJCウイルスのアグノ蛋白と神経軸索伸長因子FEZ1の相互作用がウイルスに対する感受性を規定することを発見した。

## E. 結論

本研究班が対象としているプリオン病、SSPE、PMLの3分野において、本年度はいずれも大きな研究の進展が見られた。プリオン病の新しいサーベイランス体制により迅速性と正確度が向上し、発症率の変化の有無といった世界的な課題から地域性といった国内問題まで、また適切な対策の立案と実施にも大きく寄与するものと期待される。SSPEとPMLについても全国調査体制が改善され今後プリオン病に近い効果を期待している。診断では診断基準やガイドラインの改訂や新規作成がなされ、prion蛋白やJCウイルスの遺伝子検査、髄液14-3-3蛋白などの診断支援が班員等の協力により全国に無料で提供され、検査所見の信頼性向上とその意義の解明が進むなどその効果は非常に大きいと思われる。治療はプリオン病でのキナクリン投与の工夫とともにペントサン脳室内投与の治験が開始され、英国の治験との

国際比較も可能になると期待される。医療行為を介する感染の予防対策は新たな事例の確認を受け個々に対応するとともに専門体制の確立の方針が決まった。これらの情報は全国担当者会議により迅速に周知され、適切な診断法や治療法の普及に大きく貢献している。SSPEではリバビリンの治験が進行中であるが診療ガイドラインが完成しさらなる効果が期待される。基礎研究としては、正常プリオン蛋白の機能や代謝、プリオン蛋白異常化に係わる知見、異常蛋白の検出方法の開発、新しい動物モデルの作製などで大きな成果があがっており、神経障害機序の解明、最終的な発症機序の解明、根本的な治療法の開発に大いに役立つと期待される。SSPEでのウイルスゲノムの特徴と宿主側の反応性とくに遺伝的要因の同定がなされ、PMLでの感染の感受性決定の分子メカニズムの解明とあわせ、発症機序の解明と治療法や予防法の開発に大きく貢献するもの期待される。

これらの成果は前述のようにすでに臨床レベルでは広く周知され活用されているが、基礎研究の成果も大いに活用されることが望ましい。対外的には引き続きアミロイドーシス研究班と連携を継続するとともに、8月のプリオン研究会(天童)を後援し、10月の日本神経感染症学会ではフランスのプリオン病についてのHauw教授の特別講演、変異型CJDについての会長講演、本研究班員によるPMLのシンポジウムが行われ広く情報発信と研究協力を推進した。今後もプリオン病、SSPE、PMLの3疾患を克服するためにそれぞれの分野のさらなる発展に向けて努力する必要がある。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T,

- Mizusawa H, Nakamura Y, Noguchi M, Furukawa Y, Ishida C, Kuji I, Mitani K, Murayama S, Kohriyama T, Katayama S, Yamashita M, Yamamoto T, Udaka F, Kawakami A, Ihara Y, Nishinaka T, Kuroda S, Suzuki N, Shiga Y, Arai H, Maruyama M, Yamada M : Clinical diagnosis of MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*, **64** : 643-648, 2005
- 2) Hamaguchi T, Okino S, Sodeyama N, Itoh Y, Takahashi A, Otomo E, Matsushita M, Mizusawa H: Association of a polymorphism of the transforming growth factor- $\beta$ 1 gene with cerebral amyloid angiopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **76** : 696-699, 2005
  - 3) Tsuchiya K, Murayama S, Mitani K, Oda T, Arima K, Mimura M, Nagura H, Haga C, Akiyama H, Yamanouchi H, Mizusawa H : Constant and severe involvement of Betz cells in corticobasal degenerarion is not consistent with pyramidal signs : a clinicopathological study of ten autopsy cases. *Acta Neuropathol*, **109** : 353-366, 2005
  - 4) Hachiya N S, Ohkubo T, Kozuka Y, Yamazaki M, Mori O, Mizusawa H Sakasegawa Y, Kaneko K : More than a 100-fold increase in immunoblot signals of laser-microdissected inclusion bodies with an excessive aggregation property by oligomeric actin interacting protein 2/D-lactate dehydrogenase protein 2. *Anal Biochem*, **347** : 106-111, 2005
  - 5) Ishida C, Okino S, Kitamoto T, Yamada M : Involvement of the peripheral nervous system in human prion diseases including dural graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **76** : 325-329, 2005.
  - 6) Variant CJD Working Group, CJD Surveillance Committee, Japan. : The first Japanese case of variant Creutzfeldt-Jakob disease showing periodic electroencephalogram. *Lancet*. (in Press)
  - 7) Shiga Y, Wakabayashi H, Miyazawa K, Kido H, Itoyama Y : 14-3-3 protein levels and isoform patterns in the cerebrospinal fluid of Creutzfeldt-Jakob disease patients in the progressive and terminal stages, *J Clin Neurosci*. (in Press)
  - 8) Yokoyama T, Shimada K, Tagawa Y, Ushiki YK, Iwamaru Y, Hayashi HK, Shinagawa M : Western blot assessment of prion inactivation by alkali treatment in the process of horticultural fertilizer production from meat meal. *Soil Sci. Plant Nutr.* (in press)
  - 9) Shimada K, Hayashi HK, Ookubo Y, Iwamaru Y, Imamura M, Takata M, Schmerr MJ, Shinagawa M, Yokoyama T : Rapid PrP<sup>Sc</sup> detection in lymphoid tissue and application to scrapie surveillance of fallen stock in Japan : variable PrP<sup>Sc</sup> accumulation in palatal tonsil in natural scrapie. *Microbiol Immunol*, **49** : 801-804, 2005.
  - 10) Yokoyama T, Kimura, KM, Shinagawa, M : Bovine spongiform encephalopathy (BSE) in Japan. In Kitamoto T (Ed) *Prions food and drug safety*, Springer-Verlag Tokyo. 99-108, 2005
  - 11) Saito Y, Murayama S, Shimizu J, Hoshino M, Takatsu, M, Komatsuzaki Y,

- Nakano S, Arima K, Sasaki K, Takahashi M, Hara Y, Hirayasu Y, Yamada M, Kanazawa I : Familial Creutzfeldt–Jakob disease with five octapeptide repeat insert. In *Prion, Food and Drug Safety*, ed. by Kitamoto T, Springer, 249–250, 2005.
- 12) Sasaki K, Doh-ura K, Wakisaka Y, Tomoda H, Iwaki T : Fatal familial insomnia with an unusual prion protein deposition pattern : An autopsy report with an experimental transmission study. *Neuropathol Appl Neurobiol*, **31** : 80–87, 2005.
  - 13) Nakagawa Y, Kawashima T, Yamada T, Harano M, Monji A, Yuzuriha T, Iwaki T : Aluminum chloride does not facilitate deposition of human synthetic amyloid  $\beta$  1–42 peptide in the rat ventricular system of a short-term infusion model. *Neuropathology*, **25** : 195–200, 2005.
  - 14) Ohyagi Y, Asahara H, Chui D, Tsuruta Y, Sakae N, Miyoshi K, Yamada T, Kikuchi H, Taniwaki T, Murai H, Ikezoe K, Furuya H, Kawarabayashi T, Shoji M, Checler F, Iwaki T, Makifuchi T, Takeda K, Kira J, Tabira T : Intracellular A $\beta$  42 activates p53 promoter : a pathway to neurodegeneration in Alzheimer's disease. *The FASEB Journal*, **19** : 255–257, 2005.
  - 15) Hachiya NS, Yamada M, Watanabe K, Jozuka A, Ohkubo T, Sano K, Takeuchi Y, Kozuka Y, Sakasegawa Y, Kaneko K : Mitochondrial localization of cellular prion protein (PrP<sup>C</sup>) invokes neuronal apoptosis in aged transgenic mice overexpressing PrP<sup>C</sup>. *Neurosci Lett*, **74** : 98–103, 2005.
  - 16) Hachiya NS, Watanabe K, Kawabata MY, Jozuka A, Ohkubo T, Kozuka Y, Sakasegawa Y, Kaneko K : Prion protein with Y145STOP mutation induces mitochondria-mediated apoptosis and PrP-containing deposits *in vitro*. *Biochem Biophys Res Commun*, **327** : 894–899, 2005.
  - 17) Tamura Y, Sakasegawa Y, Omi K, Kishida H, Asada T, Kimura H, Tokunaga K, Hachiya NS, Kaneko K, Hohjoh H : Association study of the chemokine, CXC motif, ligand 1 (CXCL1) gene with sporadic Alzheimer's disease in a Japanese population. *Neurosci Lett*, **379** : 149–151, 2005.
  - 18) Noma T, Ikebukuro K, Sode K, Ohkubo T, Sakasegawa Y, Hachiya NS, Kaneko K : Screening of DNA aptamers against multiple proteins in tissue. *Nucleic Acids Symposium Series*, **49** : 357–358, 2005.
  - 19) Omi K, Hachiya NS, Tokunaga K, Kaneko K : siRNA-mediated inhibition of endogenous Huntington disease gene expression induces an aberrant configuration of the ER network *in vitro*. *Biochem Biophys Res Commun*, **338** : 1229–1235, 2005.
  - 20) Kaneko K, Hachiya NS. Hypothesis : Gut as source of motor neuron toxin in the development of ALS. *Med Hypotheses*, **66** : 438–9, 2006.
  - 21) Ohkubo T, Sakasegawa Y, Toda H, Kishida H, Arima K, Yamada M, Takahashi H, Mizusawa H, Hachiya NS, Kaneko K : Three-repeat tau 69 is a major tau isoform in laser-microdissected Pick bodies. *Amyloid*. (in press).

- 22) Furuoka H, Yabuzoe A, Horiuchi M, Tagawa Y, Yokoyama T, Yamakawa Y, Shinagawa M, Sata T : Effective antigen-retrieval method for immunohistochemical detection of abnormal isoform of prion proteins in animals. *Acta Neuropathol*, **109** : 263-271, 2005.
- 23) Kataoka N, Nishimura M, Horiuchi M, Ishiguro N : Surveillance of chronic wasting disease in sika deer, *Cervus nippon*, from Tokachi district in Hokkaido. *J Vet Med Sci*, **67** : 349-351, 2005.
- 24) Kurosaki Y, Ishiguro N, Horiuchi M, Shinagawa M : Polymorphisms of caprine PrP gene detected in Japan. *J Vet Med Sci*, **67** : 321-323, 2005.
- 25) Inanami O, Hashida S, Iizuka D, Horiuchi M, Hiraoka W, Shimoyama Y, Nakamura H, Inagaki F, Kuwabara M : Conformational change in full-length mouse prion : A site-directed spin-labeling study. *Biochem Biophys Res Commun*, **335** : 785-792, 2005.
- 26) Horiuchi M, Furuoka H, Kitamura N, Shinagawa M : Gut-associated lymphoid tissues are essential for prion infection via the oral route. *Jpn J Vet Res* (in press).
- 27) Sakudo A, Lee DC, Nakamura I, Taniuchi Y, Saeki K, Matsumoto Y, Itohara S, Ikuta K, Onodera T : Cell-autonomous PrP-Doppel interaction regulates apoptosis in PrP gene-deficient neuronal cells. *Biochem Biophys Res Commun*, **333** (2) : 448-454, 2005.
- 28) Vassallo N., Herms J, Behrens C, Krebs B, Saeki K, Onodera T, Windl O, Kretzschmar HA : Activation of phosphatidylinositol 3-kinase by cellular prion protein and its role in cell survival. *Biochem Biophys Res Commun*, **332** (1) : 75-82, 2005.
- 29) Shyu WC, Chen CP, Saeki K, Kubosaki A, Matusmoto Y, Onodera T, Ding DC, Chiang MF, Lee YJ, Lin SZ, Li H : Hypoglycemia enhances the expression of prion protein and heat-shock protein 70 in a mouse neuroblastoma cell line. *J Neurosci Res*, **80** (6) : 887-894, 2005.
- 30) Inoue Y, Yamakawa Y, Sakudo A, Kinumi T, Nakamura Y, Matsumoto Y, Saeki K, Kamiyama T, Onodera T, Nishijima M : Infection route-independent accumulation of splenic abnormal prion protein. *Jpn J Infect Dis*, **58** (2) : 78-82, 2005.
- 31) Sakudo A, Lee DC, Lee S, Nakamura T, Matsumoto Y, Saeki K, Itohara S, Ikuta K, Onodera T : PrP cooperates with STI1 to regulate SOD activity in PrP-deficient neuronal cell line. *Biochem Biophys Res Commun*, **328** (1) : 14-19, 2005.
- 32) Sakudo A, Lee DC, Nishimura T, Li S, Tsuji S, Nakamura T, Matsumoto Y, Saeki K, Itohara S, Ikuta K, Onodera T : Octapeptide repeat region and N-terminal half of hydrophobic region of prion protein (PrP) mediate PrP-dependent activation of superoxide dismutase. *Biochem Biophys Res Commun*, **26** (3) : 600-606, 2005.
- 33) Yamanaka H, Ishibashi D, Yamaguchi N, Yoshikawa D, Nakamura R, Okimura N, Arakawa T, Tsuji T, Katamine S, Sakaguchi S : Enhanced



- mucosal immunogenicity of prion protein following fusion with B subunit of *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin. Vaccine (in press)
- 34) Sakurai-Yamashita Y, Sakaguchi S, Yoshikawa D, Okimura N, Masuda Y, Katamine S, Niwa M : Female-specific neuroprotection against transient brain ischemia observed in mice devoid of prion protein is abolished by ectopic expression of prion protein-like protein. *Neuroscience*, **136** : 281-287, 2005.
- 35) Sakaguchi S : Prion protein, prion protein-like protein, and neurodegeneration. *Neurodegeneration and Prion Disease* edited by David R. Brown. Springer, USA 167-193, 2005.
- 36) Arima K, Nishida N, Sakaguchi S, Shigematsu K, Atarashi R, Yamaguchi N, Yoshikawa D, Yoon J, Watanabe K, Kobayashi N, Mouillet-Richard S, Lehmann S, Katamine S : Biological and biochemical characteristics of prion strains conserved in persistently-infected cell cultures. *J Virol*, **79** : 7104-7112, 2005.
- 37) Shibata A, Tokunaga T, Asai D, Koizumi O, Mohri S, Nakai M, Yakabe Y, Nose T, Shimohigashi Y : Ligand-inducing conformation changes in the estrogen receptor C-terminal tail moiety and their sensing by polyclonal antibodies. *Peptide Science* 2004. 351-354, 2005.
- 38) Kobayashi A, Satoh S, Ironside J W, Mohri S, Kitamoto T : Type 1 and type 2 human PrP<sup>Sc</sup> have different aggregation sizes in methionine homozygotes with sporadic, iatrogenic and variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J Gen Virol*, **86** : 237-240, 2005
- 39) Satoh K, Shirabe S, Eguchi H, Tsujino A, Eguchi K, Satoh A, Tsujihata M, Niwa M, Katamine S, Kurihara S, Matsuno H : 14-3-3 protein, total tau and phosphorylated tau in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease and neurodegenerative disease in Japan. *Cell Mol Neurobiol*. (in press).
- 40) Shirabe H : Therapeutic Trial and Diagnostic Markers of Human Prion Diseases. 21 COE Hokkaido University The 9<sup>th</sup> International Symposium for Zoonosis Control Pathogenesis and Etiology of Zoonoses Causing Encephalitis and / or Encephalopathy 5, 2005.
- 41) Hasegawa T, Ukai W, Jo DG, Xu X, Mattson MP, Nakagawa M, Araki W, Saito T, Yamada T : Homocysteic acid induces intraneuronal accumulation of neurotoxic Aβ<sub>42</sub> : implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Neurosci Res*, **80** : 869-876, 2005.
- 42) Hirata K, Yamaguchi H, Takamura Y, Takagi A, Fukushima T, Iwakami N, Saitoh A, Nakagawa M, Yamada T : A novel neurotrophic agent, T-817MA [1-{3-[2-(1-benzothiophen-5-yl)ethoxy]propyl}-3-azetidinol maleate], attenuates amyloid-beta-induced neurotoxicity and promotes neurite outgrowth in rat cultured central nervous system neurons. *J Pharmacol Exp Ther*, **314** : 252-259, 2005.
- 43) Tsuboi Y, Baba Y, Doh-ura K, Imamura A, Fujioka S, Yamada T : Diffusion-weighted MRI in familial

- Creutzfeldt-Jakob disease with the codon 200 mutation in the prion protein gene. *J Neurol Sci*, **232** : 45-49, 2005.
- 44) Matsunaga Y, Yamada T : Hydrolytic Activity of Amyloid-beta and its Inhibition with Short Peptides. *Curr Med Chem*, **5** : 165-170, 2005.
- 45) Satoh K, Hata M, Shimizu T, Yokota H, Akatsu H, Yamamoto T, Kosaka K, Yamada T : Lib, transcriptionally induced in senile plaque-associated astrocytes, promotes glial transmigration through extracellular matrix. *BBRC*, **335** : 631-636, 2005.
- 46) Nakano S, Yamashita F, Matsuda H, Kodama C, Yamada T : Relationship between Delusions and Regional Cerebral Blood Flow in Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, **21** : 16-21, 2006.
- 47) Kawatake S, Nishimura Y, Sakaguchi S, Iwaki T, Doh-ura K : Surface plasmon resonance analysis for the screening of anti-prion compounds. *Biol Pharm Bull*. (in press).
- 48) Rainov NG, Whittle IR, Doh-ura K : Treatment options in patients with prion disease-the role of long term cerebroventricular infusion of pentosan polysulphate. In : *Prions-Food and Drug Safety*. (ed. Kitamoto T) Springer, 41-66, 2005.
- 49) Todd NV, Morrow J, Doh-ura K, Dealler S, O'Hare S, Farling P, Duddy M, Rainov NG : Cerebroventricular infusion of pentosan polysulphate in human variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J Infect Dis*, **50**(5) : 394-396, 2005.
- 50) Tsuboi Y, Baba Y, Doh-ura K, Imamura A, Fujioka S, Yamada T : Diffusion-weighted MRI in familial Creutzfeldt-Jacob disease with the codon 200 mutation in the prion protein gene. *J Neurol Sci*, **232** : 45-49, 2005.
- 51) Sasaki K, Doh-Ura K, Wakisaka Y, Tomoda H, Iwaki T : Fatal familial insomnia with an unusual prion protein deposition pattern : an autopsy report with an experimental transmission study. *Neuropathol Appl Neurobiol*, **31**(1) : 80-87, 2005.
- 52) Ichiyama T, Ueno Y, Hasegawa M, Ishikawa Y, Matsubara T, Furukawa S : Intravenous immunoglobulin does not increase FcγRIIB expression in monocytes/ macrophages during acute Kawasaki disease. *Rheumatology*, **44** : 314-317, 2005.
- 53) Ichiyama T, Maeba S, Suenaga N, Saito K, Matsubara T, Furukawa S : Analysis of cytokine levels in cerebrospinal fluid in mumps meningitis : comparison with echovirus type 30 meningitis. *Cytokine*, **30** : 243-247, 2005.
- 54) Maeba S, Ichiyama T, Ueno Y, Makata H, Matsubara T, Furukawa S : Montelukast inhibits NF-κB activation and proinflammatory molecules. *Ann Allergy Asthma Immunol*, **94** : 670-674, 2005.
- 55) Matsubara T, Ichiyama T, Furukawa S : Immunological profile of peripheral blood lymphocytes and monocytes/ macrophages in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol*, **141** : 381-387, 2005.
- 56) Ozawa H, Toba M, Nakamoto M, Noma S, Ichiyama T, Takahashi H : Increased cytokine levels in a cerebral mycotic

- aneurysm in a child with Down's syndrome. *Brain Dev*, **27** : 434-436, 2005.
- 57) Ichiyama T, Hasegawa M, Ueno Y, Makata H, Matsubara T, Furukawa S : Cysteinyl leukotrienes induce monocyte chemoattractant protein 1 in human monocytes/macrophages. *Clin Exp Allergy*, **35** : 1214-1219, 2005.
- 58) Hirai R, Ayabe M, Shoji H, Kaji M, Ichiyama T, Sakai K : Herpes simplex encephalitis presenting with bilateral hippocampal lesions on magnetic resonance imaging, simultaneously complicated by small cell lung carcinoma. *Intern Med*, **44** : 1006-1008, 2005.
- 59) Ichiyama T, Morishima T, Suenaga N, Kajimoto M, Matsubara T, Furukawa S : Analysis of serum soluble CD40 ligand in patients with influenza virus-associated encephalopathy. *J Neurol Sci*, **239** : 53-57, 2005.
- 60) Sato R, Ayabe M, Shoji H, Ichiyama T, Saito Y, Hondo R, Eizuru Y : Herpes simplex virus type 2 recurrent meningitis (Mollaret's meningitis) : a consideration for the recurrent pathogenesis. *J Infect*, **51** : e217-e220, 2005.
- 61) Matsufuji H, Ichiyama T, Isumi H, Furukawa S : Low-dose carbamazepine therapy for benign infantile convulsions. *Brain Dev*, **27** : 554-557, 2005.
- 62) Imaizumi T, Nishizaka S, Ayabe M, Shoji H, Ichiyama T, Sugita Y : Probable chronic viral encephalitis with microglial nodules in the entire brain : a case report with necropsy. *Med Sci Monit*, **11** : CS23-26, 2005.
- 63) Ichiyama T, Kajimoto M, Suenaga N, Maeba S, Matsubara T, Furukawa S : Serum levels of matrix metalloproteinase-9 and its tissue inhibitor (TIMP-1) in acute disseminated encephalomyelitis. *J Neuroimmunol*. (in press).
- 64) Ichiyama T, Siba P, Suarkia D, Reeder J, Takasu T, Miki K, Maeba S, Furukawa S : Analysis of serum and cerebrospinal fluid cytokine levels in subacute sclerosing panencephalitis in Papua New Guinea. *Cytokine*. (in press).
- 65) Takemoto M, Kira R, Kusuhara K, Torisu H, Sakai Y, Hara T : Gene expression profiles in peripheral blood mononuclear cells from patients with subacute sclerosing panencephalitis using oligonucleotide microarrays. *J Neurovirol*, **11** : 299-305, 2005.
- 66) Otaki M, Sada K, Kadoya H, Kato S, Nagano-Fujii M, Hotta H. : Inhibition of measles virus and subacute sclerosing panencephalitis virus by RNA interference. *Antiviral Res*. (in press)
- 67) Takeuchi K, Takeda M, Miyajima N, Ami Y, Nagata N, Suzaki Y, Shahnewaz J, Kadota S, Nagata K : Stringent requirement for the C protein of wild-type measles virus for growth both *in vitro* and in macaques. *J Virol*, **79**(12) : 7838-44. 2005.
- 68) Ikegaya H, Iwase H, Zheng HY, Nakajima M, Sakurada K, Takatori T, Fukayama M, Kitamura T, Yogo Y : JC virus genotyping using formalin-fixed, paraffin-embedded renal tissues. *J Virol Methods*, **126** : 37-43, 2005.
- 69) Zheng HY, Takasaka T, Noda K, Kanazawa A, Mori H, Kabuki T, Joh K,

- Oh-ishi T, Ikegaya H, Nagashima K, Hall WW, Kitamura T, Yogo Y : New sequence polymorphisms in the outer loops of the JC polyomavirus major capsid protein (VP1) possibly associated with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Gen Virol*, **86** : 2035-2045, 2005.
- 70) Zheng HY, Ikegaya H, Takasaka T, Matsushima-Ohno T, Sakurai M, Kanazawa I, Kishida S, Nagashima K, Kitamura T, Yogo Y : Characterization of the VP1 loop mutations widespread among JC polyomavirus isolates associated with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Biochem Biophys Res Commun*, **333** : 996-1002, 2005.
- 71) Takasaka T, Goya N, Ishida H, Tanabe K, Toma H, Fujioka T, Omori S, Zheng HY, Chen Q, Nukuzuma S, Kitamura T, Yogo Y : Stability of the BK polyomavirus genome in renal-transplant patients without nephropathy. *J Gen Virol*, **87** : 303-306, 2006.
- 72) Henmi C, Sawa H, Iwata H, Orba Y, Tanaka S, Nagashima K : Isolation of a monoclonal antibody recognizing a cell-surface molecule as a receptor for JC virus. *Biochem Biophys Res Commun*, **327** : 242-251, 2005.
- 73) Khalili K, White MK, Sawa H, Nagashima K, Safak M : The agnoprotein of polyomaviruses : A multifunctional auxiliary protein. *J Cell Physiol*, **204** : 1-7, 2005.
- 74) Suzuki T, Okada Y, Semba S, Orba Y, Yamanouchi S, Endo S, Tanaka S, Fujita T, Kuroda S, Nagashima K, Sawa H : Identification of FEZ1 as a protein that interacts with JC virus agnoprotein and microtubules : role of agnoprotein-induced dissociation of FEZ1 from microtubules in viral propagation. *J Biol Chem*, **280** : 24948-24956, 2005.
- 75) 渡邊 至, 中村好一 : 本邦におけるプリオン病の疫学像. *神経内科*, 2005.
- 76) 山田正仁 : 変性疾患の治療に向けて : プリオン病. *内科*, **95** : 889-895, 2005.
- 77) 浜口 毅, 山田正仁 : 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病等の現状. *Virus Report*, **2** : 28-33, 2005.
- 78) 山田正仁 : 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病. *臨床精神医学*, **34** : 1586-1588, 2005.
- 79) 山田正仁, 浜口 毅 : 変異型 Creutzfeldt-Jakob 病 - わが国および世界における最近の発生動向と今後の課題. *医学のあゆみ*, **215** : 895-900, 2005.
- 80) 志賀裕正 : CJD の画像診断. *医学のあゆみ*, **213** : 210-211, 2005.
- 81) 志賀裕正 : プリオン病の診断基準・病型分類・重症度. *内科*, **95** : 1521-1523, 2005.
- 82) 志賀裕正 : プリオン病の MRI 画像診断. *神経内科*, **63** : 435-440, 2005.
- 83) 志賀裕正 : その他の医原性 Creutzfeldt-Jakob 病. *Clin Neurosci*. (印刷中).
- 84) 金子清俊 : クロイツフェルト・ヤコブ病. *臨床と微生物*, **32** : 69-72, 2005.
- 85) 八谷如美, 金子清俊 : 新しいシャペロンの発見 - 神経難病の治療へ -. *科学*, **75** : 283-285, 2005.
- 86) 八谷如美, 金子清俊 : プリオン研究の進展. *Virus Report*, **2** : 14-19, 2005.
- 87) 金子清俊 : vCJD (変異型クロイツフェルト・ヤコブ病). 日本評論社「からだの科学」, **244** : 95, 2005.
- 88) 金子清俊 : BSE と食の安全. *日本薬剤師会雑誌*, **57** : 81-84, 2005.