

●文献

- 1) Prusiner SB : Proc Natl Acad Sci USA 95 : 13363-13383, 1998
- 2) Race RE, Fadness LH, Chesebro B : J Gen Virol 68 : 1391-1399, 1987
- 3) Klohn PC, Stoltze L, Flechsig E et al : Proc Natl Acad Sci USA 100 : 11666-11671, 2003
- 4) Prusiner SB, Cochran SP, Groth DF et al : Ann Neurol 11 : 353-358, 1982
- 5) Kitamoto T, Mohri S, Ironside JW et al : Biochem Biophys Res Commun 294 : 280-286, 2002
- 6) Bach S, Talareki N, Andrieu T et al : Nat Biotechnol 21 : 1075-1081, 2003
- 7) Bertsch U, Winklhofer KF, Hirschberger T et al : J Virol 79 : 7785-7791, 2005
- 8) Kawatake S, Nishimura Y, Sakaguchi S et al : Biol Pharm Bull 29 : 927-932, 2006
- 9) Bellon A, Seyfert-Brandt W, Lang W et al : J Gen Virol 84 : 1921-1925, 2003
- 10) Castilla J, Saa P, Soto C : Nat Med 11 : 982-985, 2005
- 11) Trevitt CR, Collinge J : Brain 129 : 2241-2265, 2006
- 12) Caughey B, Race RE : J Neurochem 59 : 768-771, 1992
- 13) Tagliavini F, McArthur RA, Canciani B et al : Science 276 : 1119-1122, 1997
- 14) Forloni G, Iussich S, Awan T : Proc Natl Acad Sci USA 99 : 10849-10854, 2002
- 15) Amyx H, Salazar AM, Gajdusek CD et al : Neurol 34 (Suppl 1), 1984
- 16) Doh-ura K, Ishikawa K, Murakami-Kubo I et al : J Virol 78 : 4999-5006, 2004
- 17) Soto C, Kascasack RJ, Saborio GP et al : Lancet 355 : 192-197, 2000
- 18) Kocisko DA, Caughey WS, Race RE et al : Antimicrob Agents Chemother 50 : 759-761, 2006
- 19) Doh-Ura K, Iwaki T, Caughey B : J Virol 74 : 4894-4897, 2000
- 20) Korth C, May BC, Cohen FE, Prusiner SB : Proc Natl Acad Sci USA 98 : 9836-9841, 2001
- 21) Muller WE, Ushijima H, Schroder HC et al : Eur J Pharmacol 246 : 261-267, 1993
- 22) 山田達夫, 坪井義夫, 中島雅士ほか : 厚生労働省科学研究費補助金こころの健康科学研究事業, 即戦力的クロイツフェルト・ヤコブ病治療法の確立に関する研究(主任研究者 堂浦克美), 平成15年度総括研究報告書, pp11-22
- 23) Rainov NG, Whittle IR, Doh-ura K : Prions—Food and Drug Safety. (Kitamoto T ed) Springer-Verlag, Tokyo, 2005
- 24) Otto M, Cepek L, Ushijima H et al : Neurol 62 : 714-718, 2004

孤発性クロイツフェルトヤコブ病と6種類のサブタイプ

Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease : Clinical and Diagnostic Characteristics of the Rare VV1 Type

Coexistence of Multiple PrP^{Sc} Types in Individuals with Creutzfeldt-Jakob Disease

孤発性クロイツフェルトヤコブ病(sCJD)は、プリオン蛋白質の遺伝子多型と消化断片の電気泳動パターンによって、6つのサブタイプに分類することができる。論文1では、sCJDのサブタイプのなかで最も低頻度でこれまで知見の少なかったVV1タイプの臨床および診断的特徴を調べている。論文2で

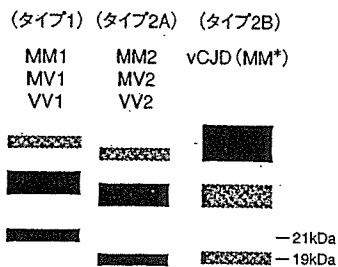
は、6種類のサブタイプは消化断片のサイズで大きくタイプ1とタイプ2の2つのグループに分類できるが、今回、タイプ1に特異的な抗体を用いることによって、これまでタイプ2に分類されてきたサブタイプの多くにタイプ1が混在することを報告している。

最もまれなsCJDサブタイプVV1の臨床および診断的特徴

sCJDは、プリオン蛋白質の129番目のアミノ酸多型(メチオニン/バリオン)とプロテアーゼ耐性を示す蛋白質断片の電気泳動パターン(図)によって6種類のサブタイプ(MM1、MM2、MV1、MV2、VV1、VV2)に分類することができる。各サブタイプは、臨床経過や病変部位のパターンなどが異なり、臨床型とよく対応することが知られている(表1)。VV1は最もまれなサブタイプであり、報告も少なくこれまで知見に乏しかった。論文1では、1993年から2003年にドイツにてsCJDと確定された571検体からVV1と確定された9例(男性8例;平均年齢45歳、女性1例;65歳)について、臨床的特徴や神経病理学的な病変部位のパターンを調べた。すべての患者は比較的若

年で発症し、主な初期症状は大脳巣症状、性格変化、緩徐な進行性痴呆であった。脳波検査(EEG)ではsCJDに典型的とされる同期性放電は認められなかった。MRIではすべての症例において大脳皮質にシグナル増強が認められたが、sCJDに典型的な基底核のシグナル増強は7例中2例であった。脳脊髄液中の14-3-3蛋白質はすべての症例で増加していた。MRIでの皮質シグナルの増強と14-3-3蛋白質の増加はVV1症例において最も共通した所見であった。VV1は鑑別診断の際、若年で発症する変異型CJDに疑われる場合もあるが、MRIによる診断によってこれらを区別することができ、初期診断のツールとして有用である。

図① sCJDサブタイプの電気泳動パターン



*: BSEから感染したVCJD患者には現在MMタイプしか見つからない。

表1 ①sCJDのサブタイプ

サブタイプ	頻度	特徴	進行	プリオン蛋白質の沈着	主要な病変部位	臨床症状	有用な検査
MM1 MV1	70%	古典的	亜急性	シナプス型	大脳皮質・小脳	痴呆・ミオクローヌス	14-3-3・脳波・MRI
VV2	25%	痴呆型	亜急性	シナプス型	小脳・基底核・視床	失調・痴呆	14-3-3・MRI
MM2	2%	視床型	緩徐	シナプス型・ブラーク型	視床・下オリーブ核	自律神経異常・不眠	なし
		皮質型	緩徐	シナプス型・ブラーク型	大脳皮質・基底核	痴呆	なし
MV2	2%	失調・痴呆型	緩徐	シナプス型・ブラーク型	大脳皮質・基底核・視床	失調・痴呆	MRI
VV1	1%	痴呆型	緩徐	シナプス型	大脳皮質・基底核	痴呆	14-3-3・MRI

Meissner B, Westner IM, Kallenberg K et al: *Neurology* 65(10): 1544-1550, 2005
Polymenidou M, Stoeckl K, Glatzel M et al: *Lancet Neurol* 4(12): 805-814, 2005

タイプ2型sCJDにはタイプ1型が混在する

プリオン蛋白質は糖鎖修飾を受ける部位を2箇所もち、電気泳動によって、糖鎖の付加を受けないもの、1つ受けたもの、2つ受けたものに相当する3本のバンドとして検出できる。異常感染型プリオン蛋白質(PrP^{Sc})は、プロテアーゼ処理によってN末端側が分解され、C末端側のポリペプチドのみを検出することができるが、~82番目のアミノ酸で切断を受け21kDaの消化断片を生じるもの(タイプ1)と~97番目で切断を受け19kDaの消化断片を生じ

るもの(タイプ2)に大きくグループ分けできる(図)。そのため、82番目から97番目までのアミノ酸配列を認識する抗体は、タイプ1の消化断片のみを認識することになる。そのようなモノクローナル抗体POM2あるいはPOM12を使用して、70人のsCJD患者と3人のバリエーション型CJD(vCJD)患者から得た114の脳ブロックについてウエスタンブロット(WB)法を行った(表2)。今回調べたsCJDおよびvCJDの脳ブロックは従来の抗体(3F4あるいはPOM1)を用いたWB法では、すべてにおいて各々VV2タイプ、vCJDタイプであった。ところが、POM2またはPOM12を用いてWB法を行ったところ、すべての検体においてPrP^{Sc}の沈着の多い部位および小脳にタイプ1のサブタイプが認められた。この同一個体に複数のサブタイプが共存するという結果は、病原因子プリオンの多様な株の区別に消化断片を代用マーカーとして使用することの妥当性と近年CJDのサブタイプ分類の理論的根拠に疑義を呈するものである。

逆瀬川 裕二・教授 堂浦克美 (東北大学大学院 医学系研究科プリオン蛋白質分子解析分野)

表2 ●従来の抗体とタイプ1のみを認識する抗体によるsCJD(大脳皮質)のタイプング

	3F4あるいはPOM1 (タイプ1とタイプ2を認識)	POM2あるいはPOM12 (タイプ1のみを認識)
CJDタイプ1		
MM1	41/41(ポジティブ/全検体)	41/41
MV1	6/6	6/6
CJDタイプ2		
MM2	3/3	2/3*
MV2	11/11	5/11*
VV2	9/9	4/9*

*: 約半数の検体にタイプ1が混在することを示す。

REMARK

現在のサブタイプ分類はプリオン株を説明するのに妥当か?

逆瀬川 裕二・堂浦克美

孤発性クロイツフェルトヤコブ病(sCJD)サブタイプVV1は、比較的若年で発症し、臨床経過もバリエーション型CJD(vCJD)に似ていることから、診断初期に両者を鑑別することは難しい。今回、これまで知見に乏しかったVV1について新たに9例解析することによって、VV1の臨床および診断的特徴が明らかになってきた。現在、vCJDにはVVタイプの感染者は発生し

ていないが、今後、VVタイプの発症例が出た場合に、両者の鑑別診断は大いに役立つであろう。タイプ1とタイプ2が同一個体に混在するという報告はすでに1999年に報告されている(Puoti G et al: *Neurology* 53(9): 2173-2176, 1999)。今回、これまでタイプ2とされていた70検体すべてにタイプ1が検出されたという結果は、すぐにこれまでのサブタイプ分類を否定するものではない。しかしながら、サブタイプを規定する異常感染型プリオン蛋白質は、絶えず同一の構造体を維持して増加するのではなく、異なる構造体をとれるゆらぎ

をもちながら増加し、あるいは複数の構造体が干渉しあって増加し、その結果が臨床症状や診断結果に反映しているとも考えられる。複数のサブタイプが単一株のプリオンをもとに生じたのか、もともと複数株のプリオンが同時に感染したのかは不明である。また、タイプ1検体にタイプ2が混在している可能性については、タイプ2分子の特異的な検出系がないため、現在のところわからない。プリオンの株あるいはサブタイプを規定するメカニズムを明らかにしていくには、いまだ多くの課題が残っており、今後の研究に期待したい。

プリオンイメージングの試み

石川 謙介 堂浦 克美

■ はじめに

近年の我が国や世界各国での BSE 発生により、感染牛由来品の摂取を原因とする変異型 CJD の勃発が危惧されている。多発している汚染脳硬膜移植による医原性 CJD を加えると、潜在的なハイリスク群が少なからず想定され、プリオン病の予防・治療法の確立が急務となっている。現在、臨床研究が加速しており、ペントサン硫酸の脳室内持続投与など、日本発のプリオン病治療法の有効性が日本や海外で検討されている^{1,2)}。

プリオン病治療の臨床試験では、2つの大きな問題に直面する。まず画像検査や生化学的検査による発症前診断が不可能であるため、治療的介入は症状出現後の進行した状態となりやすいこと、さらに、その効果については比較できる客観的な評価に至りがたいことである。治療を早期から開始し患者の生命予後改善を目指すには、現在よりも特異的かつ迅速な診断法の開発が不可欠である。そこで、我々は、プリオン病に特異的である異常なプリオン蛋白の脳組織への沈着を画像化する方法(プリオンイメージング)の開発研究を行っている。

■ プリオンイメージングの試み

プリオン病の画像診断に関しては、頭部 MRI 拡散強調画像(DWI)が早期から異常信号を捉えることが可能で、臨床的に有用であると近年報告されている³⁾。その所見は特異的ではあるものの、病勢の進行とともに信号域や強度が変化し、対応する病理所見は海綿状変化やグリオシスなどとされるが、定説には至っていない。病勢診断には、プリオン病共通の病理所見である異常プリオン蛋白沈着を反映するイメージングが望まれる。

プリオン病のみならず神経変性疾患の治療や診断については展望が開けつつあり、非侵襲的な画像診断に PET(ポジトロン断層撮影)や SPECT(シングルフォトン断層撮影)などの核医学的検査を用いて、脳内の循環代謝や神経伝達機能、神経病理学的変化に関する情報を得ることが有用とされている。特にアルツハイマー病患者の脳内アミロイド沈着(老人斑および神経原線維変化)をモニターする診断用プローブの報告が相次いでいる。プリオン仮説に従えば、プリオン病の病原因子とされる異常型プリオン蛋白は宿主に存在する正常型プリオン蛋白の異性体で、プリオン蛋白内の α ヘリックス構造が β シート構造に高次構造変換されたものである。この異常型プリオン蛋白はアミロイド様線維として存在するため、我々は既存の β アミロイド画像化プローブをプリオン病へ応用し検討を行った⁴⁾。

アルツハイマー病脳に特徴的な病理所見、特に β アミロイドからなる老人斑を標的としたプローブ候補として報告されている化合物は主に、以前からアミロイド染料として使用されてきたチオフラビン T やコンゴレッドに由来する。我々はまず、チオフラビン T 類似化合物 BTA-1(2-[4'-(methylamino)phenyl]-benzothiazole)、およびコンゴレッド類似化合物 BSB[(trans, trans)-1-bromo-2,5-bis-(3-hydroxycarbonyl-4-hydroxy)styrylbenzene]に注目した(図1)。BTA-1はチオフラビン T からメチル基を除き、電荷を中性化して脳内移行性を改善したもので、他方の BSB はコンゴレッドのジアゾ結合による発癌性などの問題をクリアしたうえで、分子量を小さくして脳に入りやすくしたものである。両化合物は患者脳病理組織中のアミロイド病変や、アルツハイマー病モデルマウスの脳内アミロイド病変と結合し、蛍光顕微鏡下ではシグナルを発することが知られている^{5,6)}。特に BTA-1 誘導体を標識した化合物は Pittsburgh Compound-B として既に海外で PET 臨床試験が行われ、アルツハイマー病患者群では病変

いしかわ けんすけ 東北大学/大学院医学系研究科プリオン蛋白分子解析分野
どううら かつみ 同 教授

部位にプローブが集積することが報告されている⁷⁾。特異的なプリオン病診断法が未だ存在しない中で、他の脳アミロイドーシスのために開発されたプローブ化合物をプリオン病モデルに応用することは重要であり、治験過程においてクリアすべき安全性試験などを考慮すると臨床研究に直結しやすいといえる。

まず、化合物溶解液を様々な種類のヒトプリオン病の脳病理組織にふりかけて、病変が描出されるかを検討した。比較検討のために同一標本において抗プリオン蛋白抗体による免疫染色を行った。遺伝性プリオン病である Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) 病、変異型 CJD (vCJD) の標本において、プラーク型の異常プリオン蛋白沈着 (大型のアミロイド斑) を蛍光染色した (図 2, BSB による描出)。一方、散発性 CJD (sCJD) 脳においては、約 10% の症例に認められるアミロイド斑は染色されたが、多くを占めるびまん性の微細顆粒状沈着 (いわゆるシナプス型分布) は描出されなかった。また、硬膜移植後 CJD 症例における空胞周囲の異常プリオン沈着も蛍光染色されなかった。いずれの化合物による組織染色も約 1 時間で終了し、免疫染色に比べると大幅な簡略化が可能であった。

検討したプローブ化合物は、プリオン病モデルマウス脳組織標本においてもプラーク型の異常プリオン蛋白沈着を検出したことから、次に *in vivo* での有用性を検討した。モデルマウスはプリオン蛋白を過剰発現した遺伝子改変マウスにプリオン感染脳乳剤を脳内接種したもので、ほぼ一定期間内に失調などの神経症状を発症し死亡する。実験には、明らかな臨床症状は呈さないが、免疫染色で脳内病変が確認されている時期 (接種して約 6 週後) のマウスを用いて、化合物溶解液を尾静脈より投与した。一定時間後に取り出した脳の凍結切片を作成して蛍光顕微鏡で観察したところ、脳室に沿った白質にプラーク型の異常プリオン蛋白沈着を示す蛍光シグナルが検出され、抗プリオン蛋白抗体を用いた免疫染色で特異性を確認した (図 3)。化合物投与後の様々な経過時間でシグナルを観察すると、直後には髄膜血管などへの非特異的な沈着が強く認められ、18 時間後までは化合物により検出された病変と血管の像を明確に区別

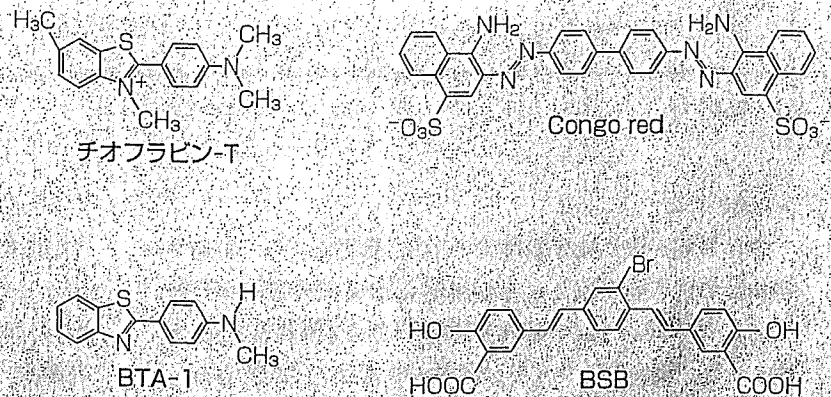


図 1. チオフラビン-T 類似化合物 BTA-1 および Congo red 類似化合物 BSB

することは困難であった。以降は非特異的背景を認めず、化合物のシグナルは投与 42 時間後においても確認された。

さらに我々は検出感度の問題を考慮して、類似のプローブ候補化合物を放射性標識し、病理組織標本およびモデルマウス生体を用いて同様の検討を行ったが、非特異的な結合によるノイズが問題となっている。アミロイド親和的な化合物は脂質にも親和性を有するため、脳白質線維や血管内の沈着物 (アテローム動脈硬化や脳血管アミロイドーシスなど) に結合してしまう可能性が大きい。組織染色では分別 (染色液の洗浄) 条件、マウス実験では化合物投与量と経時的な条件の更なる検討が必要である。

プリオンイメージングの現状および展望

本研究では、*in vitro* および *in vivo* のレベルで β アミロイドプローブ化合物がプリオン病脳のプラーク型異常プリオン蛋白沈着を描出可能であることが明らかになった。しかしプリオン病の多くを占めているのは sCJD であり、その病理所見の中心となるシナプス型のプリオン蛋白沈着を検出することが今後の大きな課題である。プリオンイメージングについては、我々の他には主に UCLA の研究グループからの報告があるが、病理組織標本におけるプラーク型病変の検出に留まっている⁸⁾。今後は脳内移行性のみならず、細胞内への移行性も高い化合物を見つける必要がある。

上述の化合物 BSB では、他のコンフォメーション病の病理組織標本におけるアミロイド染色も報告されてい

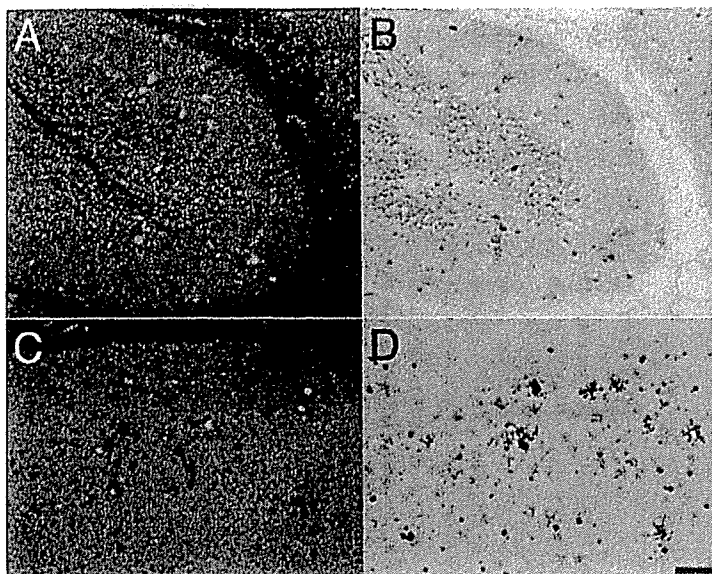


図2 ヒトプリオン病剖検脳組織標本における異常プリオン蛋白沈着のイメージング

プラーク型のプリオン蛋白沈着がBSB溶解液により蛍光染色され(A, C), 続いて免疫染色で比較検討した(B, D). 上段A, BはGSS病患者の小脳, 下段C, DはvCJD患者の大脳皮質. スケールバーは100ミクロン.

る^{9,10}. アルツハイマー病の老人斑や神経原線維変化に加えて, ピック病のピック小体, 進行性核上性麻痺のcoiled bodyなども描出され, 多種類の脳アミロイド蛋白に結合する. イメージングに際しては疾患特異性も今後の課題であるが, 検出された病変の分布によって, 診断に有意義な情報が得られるものと期待される. また, プリオン病治療の評価においても, 病変の縮小など客観的な効果判定には一助となるであろう.

高次脳機能を解明する核医学的画像検査の中心的役割を果たしてきたPETは, 半減期が短いポジトロン標識化合物を使用するために, プロープの安定的供給とサイクロトロン併設が不可欠である. 汎用性や医療経済的な障壁は存在するが, 今後あらかじめ症例を絞り込んだ研究ベースで治験対象の適否や治療効果判定には使用されていくであろう. 近年, プリオン病モデルマウスに対し9.4テスラの超高磁場MRI装置を用いたイメージング¹¹や, アルツハイマー病モデルマウスに対しフッ素による核磁気共鳴に着目したMRI画像化が報告されている¹². PET画像検査での成果は, 着実にSPECTそしてMRIに移行しつつあるが, 微細な構造物の検出や疾患特異性を高めるには, 異常プリオン蛋白沈着を直接の標的としたプロープ化合物の開

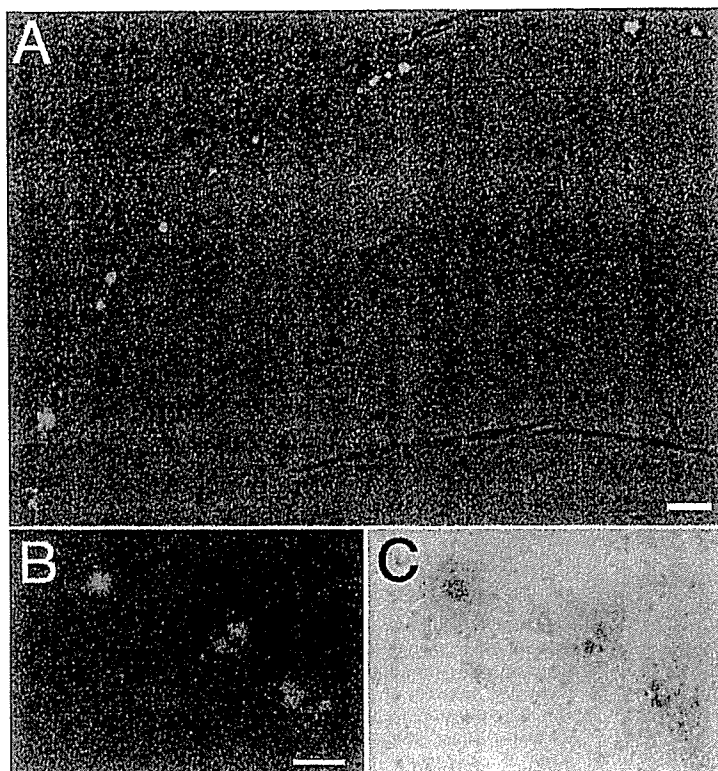


図3 プリオン病モデルマウス脳における病変の生体イメージング (文献4より一部改変)

発症前の罹患マウスにBSB溶解液を静脈内投与し, 24時間後に取り出した脳組織においてプラーク型病変が蛍光顕微鏡下で観察された(A, 冠状断). BTA-1においても同様に大脳皮質と海馬間の大脳白質におけるシグナルを認め(B), 免疫染色で特異性を確認した(C). スケールバーは100ミクロン(A)と25ミクロン(B, C).

発がやはり不可欠となる. 現在, アミロイドイメージングに関しては複数の研究グループから報告が相次いでいるが, コンゴレッド類似化合物は分子量が大きく脳移行性の問題があるため, プロープ候補化合物開発はチオフラビン類似化合物, もしくはまったく新しい骨格を有するものがリードしている.

プロープ化合物のさらなる可能性

ところで, いくつかのアミロイド結合化合物は, 基礎実験レベルにおいてアミロイド凝集を阻害することが以前から知られている. 我々はプリオン病モデル培養細胞を用いて, アミロイドプロープ化合物が異常型プリオン蛋白の産生を阻害することを明らかにし, モデルマウスでも有意な治療効果(延命効果)を確認した⁴. イメージングの結果と合わせると, 異常なプリオン蛋白凝集と直接結合すること

による抗プリオン作用が推定される。プローブ化合物はプリオン病の診断薬のみならず、治療薬としても応用可能であり、その適性は脳内移行性及び滞留時間によって検討される。つまり、診断プローブは脳からのクリアランスは短い方が臨床的に望ましいが、治療薬の場合は脳内滞留が長いほど異常なプリオン蛋白凝集との結合による効果が期待される。

現在におけるプリオン病治療戦略の中心は、異常型プリオン蛋白の産生阻害である。先述のプリオン仮説は未だ直接の実証には至っていないが、病変における異常なプリオン蛋白沈着に注目して、病勢や薬物治療効果を評価することは今後も優先されるであろう。我々は新たな構造をもつ

プローブ候補化合物で同様の検討を行っており、マウス体重当りの投与量はこれまでの1/100以下でプリオンイメージングが可能となった。これらはアルツハイマー病脳組織標本では、老人斑のみならず微細な細胞内アミロイドである神経原線維変化を描出していることから、シナプス型の異常プリオン蛋白沈着の検出も十分に期待される。また、神経系における異常なプリオン蛋白凝集のイメージングのみならず、体液などを用いた体外診断への応用も考えられる。さらに、このプリオンイメージングの試みにより、感染の成立機序などプリオン病の病態に関わる新たな手掛りが得られる可能性も期待される。

文 献

- 1) Doh-ura K, Ishikawa K, Murakami-Kubo I, et al. Treatment of transmissible spongiform encephalopathy by intraventricular drug infusion in animal models. *J Virol.* 2004; 78: 4999-5006.
- 2) Todd NV, Morrow J, Doh-ura K, et al. Cerebroventricular infusion of pentosan polysulphate in human variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J Infect.* 2005; 50: 394-6.
- 3) Shiga Y, Miyazawa K, Sato S, et al. Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology.* 2004; 63: 443-9.
- 4) Ishikawa K, Doh-ura K, Kudo Y, et al. Amyloid imaging probes are useful for detection of prion plaques and treatment of transmissible spongiform encephalopathies. *J Gen Virol.* 2004; 85: 1785-90.
- 5) Mathis CA, Bacskai BJ, Kajdasz ST, et al. A lipophilic thioflavin-T derivative for positron emission tomography (PET) imaging of amyloid in brain. *Bioorg Med Chem Lett.* 2002; 12: 295-8.
- 6) Skovronsky DM, Zhang B, Kung MP, et al. In vivo detection of amyloid plaques in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000; 97: 7609-14.
- 7) Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol.* 2004; 55: 306-19.
- 8) Bresjanac M, Smid LM, Vovko TD, et al. Molecular-imaging probe 2-(1-[6-(2-fluoroethyl) (methyl) amino]-2-naphthyl] ethylidene)malononitrile labels prion plaques in vitro. *J Neurosci.* 2003; 23: 8029-33.
- 9) Schmidt ML, Schuck T, Sheridan S, et al. The fluorescent Congo red derivative, (trans, trans)-1-bromo-2,5-bis-(3-hydroxycarbonyl-4-hydroxy)styrylbenzene (BSB), labels diverse beta-pleated sheet structures in postmortem human neurodegenerative disease brains. *Am J Pathol.* 2001; 159: 937-43.
- 10) Ando Y, Haraoka K, Terazaki H, et al. A novel tool for detecting amyloid deposits in systemic amyloidosis in vitro and in vivo. *Lab Invest.* 2003; 83: 1751-9.
- 11) Sadowski M, Tang CY, Aguinaldo JG, et al. In vivo magnetic resonance imaging signal changes in scrapie infected mice. *Neurosci Lett.* 2003; 345: 1-4.
- 12) Higuchi M, Iwata N, Matsuba Y, et al. 19 F and 1 H MRI detection of amyloid beta plaques in vivo. *Nat Neurosci.* 2005; 8: 527-33.