

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18年度 総括・分担研究報告書

**Annual Report 2006 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**

2007年3月

March, 2007

主任研究者 水澤英洋

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

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

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

平成 18 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脳神経病態学(神経内科学)分野	教授	
分担研究者	毛利 資郎	農業・食品産業技術総合研究所 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・神経生理学講座	教授	
	桑田 一夫	岐阜大学人獣感染防御センタープリオン研究部門	教授	
	佐伯 圭一	東京大学大学院農学生命科学研究科・応用免疫学研究室	助手	
	小林 篤史	東北大学大学院医学系研究科 CJD 早期診断・治療法開発分野	助手	
	堀内 基広	北海道大学大学院獣医学研究科プリオン病学講座	教授	
	坂口 末廣	徳島大学分子酵素学研究センター分子細胞学部門	教授	
	松田 治男	広島大学大学院生物圏科学研究科分子生命開発学講座(免疫生物学)	教授	
	横山 隆	農業・食品産業技術総合研究所 動物衛生研究所プリオン病研究センタープリオン病研究チーム	チーム長	
	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	教授	
	山田 達夫	福岡大学医学部内科学第五教室	教授	
	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	教授(機構長)	
	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	東京都老人総合研究所老人病のゲノム解析研究チーム・高齢者ブレインバンク	研究部長	
	湯浅 龍彦	国立精神・神経センター国府台病院神経内科・放射線診療部	部長	
	三條 伸夫	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科学)分野	助手	
	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	教授	
	山田 正仁	金沢大学大学院医学系研究科脳病態医学講座脳老化・神経病態学(神経内科学)	教授	
	市山 高志	山口大学医学部附属病院小児科	講師	
	細矢 光亮	福島県立医科大学小児科学講座	講師	
	楠原 浩一	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野	助教授	
	堀田 博	神戸大学大学院医学系研究科微生物学分野	教授	
	網 康至	国立感染症研究所動物管理室	主任研究官	
	柳 雄介	九州大学大学院医学研究院・ウイルス学分野	教授	
	澤 洋文	北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター分子病態・診断部門	教授	
	原 由紀子	杏林大学医学部病理学教室	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 CJD 早期診断・治療法開発分野	教授
		志賀 裕正	東北大学付属病院神経内科	講師
		西澤 正豊	新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野	教授
		佐藤 猛	大和会東大和病院神経内科	顧問
	黒岩 義之	横浜市立大学医学部大学院医学研究科神経内科	教授	
	葛原 茂樹	三重大学大学院医学系研究科神経感覚医学講座神経病態内科学分野	教授	
	武田 雅俊	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学講座精神医学	教授	
	黒田 重利	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経病態学教室	教授	
	村井 弘之	九州大学病院神経内科	講師	
	立石 潤	老人保健施設春風	施設長	
	古川ひさ子	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座感染分子解析分野	客員研究員	
	佐多徹太郎	国立感染症研究所感染病理学部	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	日本大学大学院総合科学研究科	非常勤講師	
	大塚 頌子	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科発達神経病態学講座	教授	
	飯沼 一字	石巻赤十字病院	院長	
	野村 恵子	熊本大学医学部付属病院発達小児学	医員	
	長嶋 和郎	札幌東徳洲会病院病理	部長	
	黒田 康夫	佐賀医科大学医学部内科学講座	教授	
	太田 謙司	日本歯科医師会	常任理事	
	大橋 裕一	愛媛大学眼科学教室	教授	
	落合 直之	筑波大学運動器制御医学(整形外科)	教授	
	児玉南海雄	福島県立医大脳神経外科学	教授	
	坪田 一男	慶應義塾大学眼科学教室	教授	
	信國 圭吾	国立病院機構南岡山医療センター神経内科	第一医長	

## 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)	
II. 平成 18 年度 研究報告会プログラム	31
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	35
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問題例：変異型 CJD および 変異型 CJD が疑われた孤発性 CJD 例の検討	41
山田 正仁 (金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (神経内科))	
3. プリオン病カウンセリングの実際、および、米国 CJD Foundation 家族カンファレンス参加報告	46
田村 智英子 (お茶の水女子大学大学院人間文化創成科学研究科 特設遺伝カウンセリングコース)	
4. クロイツフェルト・ヤコブ病 2 次感染リスク保有者の長期フォロー・アップについて	56
三條 伸夫 (東京医科歯科大学大学院脳神経病態学 (神経内科学))	
5. 脳 MRI で特徴的な皮質腫脹所見を呈し、プリオン蛋白遺伝子に Val180Ile の点変異を認めた Creutzfeldt-Jakob 病の 1 例	59
葛原 茂樹 (三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学分野)	
6. ペントサンポリサルフェート脳室内持続投与後、クロイツフェルトヤコブ病の二剖検例	62
村山 繁雄 (東京都老人総合研究所高齢者ブレインバンク)	
7. 本邦のプリオン病患者の脳脊髄液の診断マーカーと画像検査の検討	75
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)	
8. 孤発性 CJD MM2 皮質型の臨床的特徴と検査の診断的有用性： MM2 皮質型はよい治療対象である	84
山田 正仁 (金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (神経内科))	
9. 特殊な病型の Creutzfeldt-Jakob 病の画像所見とアミロイドイメージングの試み	88
志賀 裕正 (東北大学神経内科)	

10. 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病での拡散テンソル画像の検討	93
黒岩 義之 (横浜市立大学医学部大学院医学研究科神経内科)	
11. プリオン病早期診断のための画像診断の役割： プリオン病画像小委員会 2006 年の活動	95
湯浅 龍彦 (国立精神・神経センター国府台病院神経内科)	
12. プリオン病における MRI 診断のピットフォールとその対策	99
湯浅 龍彦 (国立精神・神経センター国府台病院)	
13. プリオン病診断における 3 Tesla MRI の意義	101
湯浅 龍彦 (国立精神・神経センター国府台病院神経内科)	
14. プリオン病の診断における SPECT 画像の意義について	104
湯浅 龍彦 (国立精神・神経センター国府台病院 神経内科)	
15. プリオン病との鑑別を要する脳 MRI 拡散強調画像の検討	106
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)	
16. 末梢組織生検によるプリオン病生前早期診断の試み	110
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)	
17. 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	116
横山 隆 (動物衛生研究所プリオン病研究センター)	
18. ヒトプリオン病診断のためのモノクローナル抗体の応用	119
松田 治男 (広島大学大学院生物圏科学研究科免疫生物学)	
19. 伝達性海綿状脳症におけるシナプス関連蛋白質の解析	124
岩城 徹 (九州大学大学院医学研究院神経病理)	
20. 正常型プリオン蛋白質の細胞内輸送機構の解明	127
金子 清俊 (東京医科大学神経生理学講座)	
21. 各種動物由来プリオン蛋白のアポトーシス抑制能に関する研究	132
佐伯 圭一 (東京大学・大学院農学生命科学研究科・応用免疫学教室)	
22. Yeast two-hybrid 法よるプリオン蛋白 N 末領域に結合する分子の同定	137
坂口 末廣 (徳島大学分子酵素学研究センター分子細胞学部門)	

23. 遺伝子改変モデルマウスによるプリオン伝達試験 (5) (ノックインマウスによるプリオン伝達性の比較解析) .....	141
毛利 資郎 (動物衛生研究所プリオン病研究センター)	
24. ノックインマウスを用いた変異型クロイツフェルト・ヤコブ病プリオンの感染性の解析 .....	145
小林 篤史 (東北大学大学院医学系研究科 CJD 早期診断・治療法開発分野)	
25. プリオン感染および治療に伴って発現が変動する遺伝子の解析 .....	148
三好 一郎 (名古屋市立大学大学院医学研究科実験動物研究教育センター)	
26. Neuro2a サブクローン間でのプリオンの細胞間伝播効率 .....	154
堀内 基広 (北海道大学大学院獣医学研究科プリオン病学講座)	
27. プリオンの凝集体及びアミロイド形成に関する研究 .....	162
桑田 一夫 (岐阜大学人獣感染防御研究センター)	
28. 霊長類モデルを用いた BSE 発症リスク評価に関する研究 .....	165
佐多 徹太郎 (国立感染症研究所感染病理部)	
29. Creutzfeldt-Jakob 病の治療: 体内埋め込み型微量注入器具を用いたペントサン ポリサルフェート脳室内持続投与療法の効果、および安全性に関する検討 .....	173
山田 達夫 (福岡大学医学部内科学第五教室)	
30. 末梢投与型プリオン病治療予防薬の開発に関する研究 .....	177
堂浦 克美 (東北大学大学院医学系研究科)	
31. 2006 年・PML の診療の進歩 .....	181
黒田 康夫 (佐賀大学医学部内科学講座)	
32. 進行性多巣性白質脳症の病態と治療法の解明 PML の活動性評価による追跡調査 .....	184
岸田 修二 (東京都立駒込病院神経内科)	
33. HAART 療法後の PML の 1 例: IRIS を示唆する症例の解析 .....	191
長嶋 和郎 (北海道大学大学院医学研究科分子細胞病理学・札幌東徳洲会病院病理)	
34. JC virus agnoprotein と細胞側因子の相互作用 .....	196
澤 洋文 (北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター分子病態・診断部門)	
35. 進行性多巣性白質脳症における PML 核体の役割 —細胞周期関連蛋白の発現との関係から— .....	204
宍戸-原 由紀子 (杏林大学医学部病理学教室)	

36. 我が国における SSPE の現状—全例のサーベイランスを目指して—	208
飯沼 一字 (石巻赤十字病院院長)	
37. SSPE の発病リスクとしての乳児期麻疹罹患: 文書記載情報に依拠した場合	212
高須 俊明 (日本大学大学院総合科学研究所生命科学専攻・医療法人崇徳会長岡西病院神経内科)	
38. 亜急性硬化性全脳炎の血清及び髄液中サイトカイン解析に関する研究	218
市山 高志 (山口大学大学院医学系研究科小児科学分野)	
39. フィリピンでの SSPE 患者における MxA, IL-4, IRF-1 および TLR3 の遺伝子解析	223
楠原 浩一 (九州大学・大学院医・成長発達医学)	
40. 亜急性硬化性全脳炎に対するリバビリン療法に関する全国調査	227
野村 恵子 (熊本大学医学部附属病院発達小児科)	
41. RNAi 及び抗ウイルス薬による SSPE ウイルスの増殖抑制	231
堀田 博 (神戸大学大学院医学系研究科微生物学分野)	
42. 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) に対する siRNA による治療を目指した基礎的研究	238
細矢 光亮 (福島県立医科大学)	
43. SSPE ウイルスの特徴である感染性遊離ウイルス粒子非産生性を規定する M タンパク質の単一アミノ酸点変異の同定	247
堀田 博 (神戸大学大学院医学系研究科微生物学分野)	
44. 受容体発現マウスモデルを用いた麻疹ウイルス感染の解析	255
柳 雄介 (九州大学大学院医学研究院ウイルス学分野)	
45. カニクイザル中枢神経における麻疹ウイルス持続感染	261
網 康至 (国立感染症研究所・動物管理室)	
<b>IV. 研究成果の刊行に関する一覧表</b>	265
<b>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</b>	
1. プログラム	285
2. 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	287
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	289
中村 好一（自治医科大学公衆衛生学）	
4. プリオン病におけるMRI診断のピットフォールとその対策	292
佐々木 真理（岩手医科大学放射線科）	
5. BSEの現状とサーベイランス	294
吉川 泰弘（東京大学大学院実験動物学分野、食品安全委員会プリオン専門委員会）	
6. 医療行為によるプリオン病感染の危険性—事例検討—	298
三條 伸夫（東京医科歯科大学大学院脳神経病態学）	
7. 新しいプリオン病診療ガイドラインの概要	300
黒岩 義之（横浜市立大学神経内科）	
8. プリオン病への対策—サーベイランス二次感染予防を含めて—	302
秋野 公造（厚生労働省健康局疾病対策課）	
VI. プリオン病分科会	309
VII. SSPE分科会	311
VIII. PML分科会	313
IX. サーベイランス関係資料	315

# 総括研究報告



## 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  
分担研究者：毛利 資郎 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 東京医科大学神経生理学講座  
分担研究者：桑田 一夫 岐阜大学人獣感染防御研究センター  
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教室  
分担研究者：小林 篤史 東北大学大学院医学系研究科 CJD 早期診断・治療法開発分野  
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講座  
分担研究者：坂口 末廣 徳島大学分子酵素学研究センター分子細胞学部門  
分担研究者：松田 治男 広島大学大学院生物圏科学研究科免疫生物学  
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  
分担研究者：堂浦 克美 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  
分担研究者：山田 達夫 福岡大学医学部内科学第五教室  
分担研究者：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  
分担研究者：岩城 徹 九州大学大学院医学研究院神経病理分野  
分担研究者：村山 繁雄 東京都老人総合研究所高齢者ブレインバンク  
分担研究者：湯浅 龍彦 国立精神・神経センター国府台病院神経内科  
分担研究者：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  
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部門  
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（神経内科）  
分担研究者：市山 高志 山口大学大学院医学系研究科小児科学分野  
分担研究者：細矢 光亮 福島県立医科大学小児科学講座  
分担研究者：楠原 浩一 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野  
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野  
分担研究者：網 康至 国立感染症研究所動物管理室  
分担研究者：柳 雄介 九州大学大学院医学研究院ウイルス学分野  
分担研究者：澤 洋文 北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター分子病態診断部門  
分担研究者：原 由紀子 杏林大学医学部病理学教室  
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大きな発症がみられた。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、63例の硬膜移植後クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)を含む

817例がプリオン病と認定され疫学像が明らかにされた。変異型 CJD は 2004 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数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厚労省の二次感染対策委員会に協力して専門体制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速やかに全国担当者会議を開催し報告され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・改訂、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疫学的実態の解明、治験の推進など成果がみられた。臨床的研究では、プリオン病や SSPE にて尿検査、髄液検査、MRI 検査の標準化・臨床研究を進め、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正常機能の解析、異常化のメカニズム、新しい動物モデルと接種効率の検討、SSPE ウイルス株での M 蛋白の変異、宿主側遺伝要因の同定、JC ウイルスのアグノ蛋白との新規結合分子の同定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ケア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ー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、疫学的情報の収集あるいはフォローアップを行った。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

前年度に引き続きプリオン病全体の全国サーベイランスを推進した。全国を 10 つのブロックに分けて山田班員を委員長として班員および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・協力して行った（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参加）。特定疾患個人調査表を活用し認定患者を中心に、感染症届出情報などによる調査も加え、その臨床的評価を行い、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 CJD の危険因子を同定するとともに WHO や欧州の世界的 CJD サーベイランスに協力した。このサーベイランスの結果に基づき、CJD の診断基準やガイドラインなどを逐次検討した。硬膜症例を中心とする感染性プリオン病に加え、家族性プリオン病についても重点的に調査を行い、それに基づいてカウンセリングなどの体制も充実させた。医療行為を介した二次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構造や機能、細胞内動態を解析し、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した。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

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った。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や、培養細胞を用いて異常プリオン蛋白の感染効率を調べ、感染性規定因子を網羅的発現解析などで検索した。また、プリオン蛋白の異常化や神経変性に関わる領域・その機能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

これまで樹立されてきた多種類のエピトープに対するニワトリ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った。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た。とくに今年度は **Multimer Detection System (MDS)**法について検討した。

### 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

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研究を進めた。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推進した。

## 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やフィリピンにおいて疾患感受性遺伝子や血清中サイトカインの測定を含む実地調査や共同研究を施行し、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。そのためには早期診断が重要でありホームページのガイドラインを冊子体として全小児科医、神経内科医に配布すべく準備を進めた。

### 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。また、麻疹ウイルス受容体を発現する遺伝子改変マウスを作製し神経系への感染を検索した。

## 進行性多巣性白質脳症 (PML)

### 1) 疫学的研究

これまでの全国的疫学調査に基づきそのフォローアップを行うとともに、各種治療法とその免疫状態の特徴について検索を進めた。

### 2) PML の発症機序に関する基礎的な研究

PML の発症機序の解明に向けて、PML 患者脳における JC ウイルスやそれに由来する蛋白の分布を神経病理学的に検討した。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相互作用する分子の同定を進めた。

### 3) 診療ガイドライン

これまで作成した PML の治療法を含む診療ガイドラインについて改訂を進めた。

## **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 817 人を疫学的に検討し本邦におけるプリオン病の実態を明らかにし、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し、vCJD 疑診例と孤発性 CJD 診断困難例を検討し MM2 型や MV2 型の重要性を示した。志賀研究協力者はアミロイドイメージングを試み、黒岩班員は拡散テンソル画像の有用性を検討した。湯浅班員は画像小委員会を組織し 3 テスラ MRI 機の検討、MRI 拡散強調像診断の問題点と解決法を明らかにするとともに、MRI 撮像法の標準化の検討を始めた。調班員は、全国の 14-3-3 蛋白やタウ蛋白等の髄液検査を引き受けるとともに画像検査との対比研究を行った。葛原研究協力者は V180I 家族性 CJD 症例の特徴的画像所見を検討した。このサーベイランスの結果を含め、プリオン病の診療ガイドライン改訂を開始した。今年度も、医療行為を介した二次感染可能のある事例は発生し、その予防のために個々の事例に対応するとともに、厚

労省の二次感染対策委員会と協力して専門体制の準備を進めた。田村研究協力者はカウンセリングモデルを構築し、三條研究協力者は2004年に感染リスク保有者として告知を受けた患者の2年目のフォローアップを行い、大きな混乱なく経過していることを報告した。

## 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細胞内輸送機構の詳細を明らかにし、坂口班員はプリオン蛋白のN末領域結合分子を同定した。桑田班員はプリオン蛋白の構造解析からアミロイド線維形成領域を明らかにし、佐伯班員はアポトーシス抑制におけるプリオン蛋白切断の必要性を示した。

## 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

毛利班員と小林班員はノックインマウスによる様々な病型の感染性を検索しコドン129のM/V多型の意義やvCJDとBSEとの関係を明らかにし、堀内班員は培養細胞間でのプリオンの感染効率・機序を検討した。三好班員は培養細胞にてプリオン感染およびその治療に伴ってPrP<sup>Sc</sup>増殖の変動をもたらす遺伝子群を明らかにした。岩城班員は神経病理学的にシナプス開口分泌の障害がより早期から生じることを明らかにした。

## 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としての鋤鼻器官の検討を完了し、松田班員はニワトリ単クローン抗体の有用性を検討した。横山班員はMultimer Detection System (MDS)法によりスクレーパー感染羊の血漿において多量体PrPの検出を可能にした。

## 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

山田(達)班員はペントサン脳室内持続注入治療の実施状況を紹介し、そのうち2例の剖検所見を村山班員が報告し出血等の危険性を指摘した。堂浦班員は末梢投与型の新規治療薬候補のアミロイド親和性化合物の開発を進めた。佐多研究協力者は霊長類へのBSE伝達実験に成功しリスク評価等に有用なモデルが作製できた。

## 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、本格的全国サーベイランス調査の準備を開始した。早期診断と早期治療を推進するため、これまでホームページで公開してきた診療ガイドラインを改訂しその冊子体を作成して全国の関係者に配布する準備を進めた。

### 2) SSPEの治療状況の調査

野村研究協力者は細矢班員、飯沼研究協力者、大塚研究協力者などとともに、全国のリバビリン治療の現状を調査し、その実施状況、有効性、副作用などの実態を明らかにした。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

堀田班員はSSPEウイルスのM蛋白の変異を同定するとともに、高須研究協力者はパプアニューギニア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。市山班員は日本とパプアニューギニアにおけるSSPEでのサイトカイン異常を検討、楠原班員は日本人で明らかとなったTLR3など疾患感受性遺伝子をフィリピン人と比較検討した

### 4) SSPEの革新的治療法の開発

堀田班員はRNAiによるSSPEウイルス増

殖抑制効果の基礎的検討を行い、細矢班員は様々な siRNA をデザインしそ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し検討を進めた。柳班員は麻疹ウイルスの受容体発現マウスを作製し神経系での感染を検討した。

### 進行性多巣性白質脳症 (PML)

#### 1) 疫学的研究

PML 分科会の協議に基づき、岸田研究協力者は第二次全国疫学調査結果からその追跡調査を行い各種治療の有効性や特徴を明らかにするとともに、免疫再構築症候群における副腎皮質ステロイド薬の適否を考察した。長嶋研究協力者は免疫再構築症候群を来した症例を詳細に検討した。

#### 2) PML の発症機序に関する基礎的な研究

原班員は PML と promyelocytic leukemia 核体関連蛋白との関連を検討した。澤班員は JC ウイルスのアグノ蛋白と結合する新規分子として heterochromatin protein 1 $\alpha$  (HP1 $\alpha$ ) を同定し核膜の安定性に関与していることを明らかにした。

#### 3) 診療ガイドライン

黒田研究協力者は1年間の全世界の研究成果をレビューし治療法を含む診療ガイドラインの改訂を進めた。

### 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さらに向上しつつある。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、プリオン蛋白やJCウイルスの遺伝子検査、髄液14-3-3蛋白やタウ蛋白検査などの診断支援を班員等の協力により全国に無料で提供できる体制を構築し、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。

治療はプリオン病でのペントサン脳室内投与の治験が進捗し、英国の治験との国際比較も可能になると期待されるが、現在のところその効果はまだ不十分である。医療行為を介する二次感染の予防対策は、新たな事例の確認を受け個々に対応するとともに、厚労省の二次感染予防対策委員会と協力して専門体制の確立への準備を進めた。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JCウイルス感染の分子メカニズムの解明の進展とあわせ、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とも期待される。

これらの成果は前述のようにすでに臨床レベルではひろ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。引き続き、5月の欧州サーベイランス会議への参加、9月のプリオン研究会(安

比)の後援、1月のプリオン病の画期的治療法の研究班との合同班会議開催など広く世界への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. Asano M, Mohri S, Ironside JW, Ito M, Tamaoki N, Kitamoto T. vCJD prion acquires altered virulence through trans-species infection. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;342(1):293-239
2. Miyoshi I, Okamura T, Kasai N, Kitamoto T, Ichikawa S, Osuka S, Hirabayashi Y. Conventional/Conditional Knockout Mice. In: Hirabayashi Y, Igarashi Y, Merrill AH Jr. ed: *Sphingolipid Biology*. Springer-Verlag, Tokyo, 2006:443-452.
3. Mototani Y, Miyoshi I, Okamura T, Moriya T, Meng Y, Pei XY, Kameo S, Kasai N. Phenotypic and genetic characterization of the Atp7aMo-Tohm mottled mouse : A new murine model of Menkes disease. *Genomics* 2006;87(2):191-199.
4. Cho A, Uchio-Yamada K, Torigai T, Miyamoto T, Miyoshi I, Matsuda J, Kurosawa T, Kon Y, Asano A, Sasaki N, Agui T. Deficiency of the tensin2 gene in the ICGN mouse, an animal model for congenital nephrotic syndrome. *Mamm Genome* 2006;17(5):407-416.
5. Takahashi RI, Kuramochi T, Aoyagi K, Hashimoto S, Miyoshi I, Kasai N, Hakamata Y, Kobayashi E, Ueda M. Establishment and Characterization of CAG/EGFP transgenic rabbit line. *Transgenic Res* 2007;16(1):115-120.
6. 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* 2006;13:1-5.
7. Furuya K, Kawahara N, Yamakawa Y, Kishida H, Hachiya NS, Nishijima M, Kirino T, Kaneko K. Intracerebroventricular delivery of dominant negative prion protein in a mouse model of iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease after dura graft transplantation. *Neurosci Lett* 2006;402:222-226.
8. Ohnishi Y, Tokunaga K, Kaneko K, Hohjoh H. Assessment of allele-specific gene silencing by RNA interference with mutant and wild-type reporter alleles. *J RNAi Gene silencing* 2006;2:154-160.
9. Hachiya NS, Imagawa M, Kaneko K. The possible role of protein X, a putative auxiliary factor in pathological prion replication, in regulating a physiological endoproteolytic cleavage of cellular prion protein. *Med Hypotheses*. (in press)
10. Hachiya NS, Kaneko K. Investigation of laser microdissected inclusion bodies. In: Berns M and Greulich KO ed. *Methods in Cell Biology* vol 82: Laser

- manipulation of cells and tissues , New York , Academic Press. (in press)
11. Kimura K, Nagaki M, Nishihira J, Kuwata K, Moriwaki H. Role of macrophage migration inhibitory factor for CTL-induced liver injury in hepatitis B transgenic mice. *Clin Vaccine Immunol* 2006;13(3):415-9.
  12. Kimura K, Moriwaki H, Nagaki M, Saio M, Nakamoto Y, Naito M, Kuwata K, Francis V Chisari. Pathogenic role of B cells in anti-CD40 caused necroinflammatory liver disease. *Am J Pathol* 2006;168(3):786-95.
  13. Sukegawa-Hayasaka K, Kato Z, Nakamura H, Tomatsu S, Fukao T, Kuwata K, Orii T, Kondo N. Effect of Hunter Disease(mucopolysaccharidosis type II) mutations on molecular phenotypes of iduronate-2-sulfatase : Enzymatic activity, protein processing and structural analysis. *J Inherit Metab Dis* 2006;29:755-761.
  14. Nakamura I, Xue G, Sakudo A, Saeki K, Matsumoto Y, Ikuta K, Onodera T. Novel Single Nucleotide Polymorphisms in the Specific Protein 1 Binding Site of the Bovine PRNP Promoter in Japanese Black Cattle: Impairment of Its Promoter Activity. *Intervirolog* 2007;50(3):190-196.
  15. Sakudo A, Nakamura I, Lee DC, Saeki K, Ikuta K, Onodera T. Neurotoxic prion protein (PrP) fragment 106-126 requires the N-terminal half of the hydrophobic region of PrP in the PrP-deficient neuronal cell line: *Protein Pept Let* 2007;14(1):1-6.
  16. Onodera T, Sakudo A, Wu G, Saeki K. Bovine spongiform encephalopathy in Japan: history and recent studies on oxidative stress in prion diseases. *Microbiol Immunol* 2006;50(8):565-578.
  17. Sakudo A, Onodera T, Suganuma Y, Kobayashi T, Saeki K, Ikuta K. Recent advances in clarifying prion protein functions using knockout mice and derived cell lines. *Mini Rev Med Chem* 2006; 6(5):589-601.
  18. Lee DC, Sakudo A, Kim CK, Nishimura T, Saeki K, Matsumoto Y, Yokoyama T, Chen SG, Itohara S, Onodera T. Fusion of Doppel to octapeptide repeat and N-terminal half of hydrophobic region of prion protein confers resistance to serum deprivation. *Microbiol Immunol* 2006;50(3):203-209.
  19. Asano M, Mohri S, Ironside J W, Ito M, Tamaoki N, Kitamoto T. vCJD prion acquires altered virulence through trans-species infection. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;342:293-299.
  20. Nakamitsu S, Miyazawa T, Horiuchi M, Onoe S, Ohoba Y, Kitagawa H, Ishiguro, N. Sequence variation of bovine prion protein gene in Japanese cattle (Holstein and Japanese Black). *J Vet Med Sci* 2006;68:27-33.
  21. Yamaguchi S, Nishida Y, Sasaki K, Kambara M, Kim, C-L, Ishiguro N, Nagatsuka T, Uzawa H, Horiuchi M. Inhibition of PrP<sup>Sc</sup> formation by synthetic O-sulfated



- glycopyranosides and their polymers. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;349:485-491.
22. Watanabe Y, Inanami, Horiuchi M, Hiraoka W, Shimoyama Y, Inagaki F, Kuwabara M. Identification of pH-sensitive regions in the mouse prion by the cysteine-scanning spin-labeling ESR technique. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;350:549-556.
  23. Sakaguchi S, Arakawa T. Recent developments in mucosal vaccines against prion diseases. *Expert Rev Vaccines* .(in press).
  24. Ishibashi D, Yamanaka H, Yamaguchi N, Yoshikawa D, Nakamura R, Okimura N, Yamaguchi Y, Shigematsu K, Katamine S, Sakaguchi S. Immunization with recombinant bovine but not mouse prion protein delays the onset of disease in mice inoculated with a mouse-adapted prion. *Vaccine* 2007;25:985-992.
  25. Yoshikawa D, Kopacek J, Yamaguchi N, Ishibashi D, Yamanaka H, Yamaguchi Y, Katamine S, Sakaguchi S. Newly established *in vitro* system with fluorescent proteins shows that abnormal expression of downstream prion protein-like protein in mice is probably due to functional disconnection between splicing and 3' formation of prion protein pre-mRNA. *Gene* 2007;386: 139-146.
  26. Sakaguchi S. Roles of Prion Protein and Prion Protein-Like Protein in Neurodegeneration: Implication in the Pathogenesis of Prion Diseases. In: Bridgette V. Doupher ed. *PRIONS: New Research* . Nova Science Publishers, Inc 2006:53-71.
  27. 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* 2006;29(5):927-932.
  28. 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* 2006;24:2815-2823.
  29. Miyamoto K, Shimamoto T, Aosasa M, Nakamura N, Okubo Y, Yokoyama T, Horiuchi H, Furusawa S, Matsuda H: Development of recombinant chicken IgY from single chain fragment of variable region for diagnosis of BSE. *Biologicals*. (in press)
  30. Yokoyama T, Shimada K, Masujin K, Iwamaru Y, Imamura M, Ushiki Y.K, Kimura K.M, Itohara S, Shinagawa M. Both host prion protein 131-188 subregion and prion strain characteristics regulate glycoform of PrP<sup>Sc</sup>. *Arch Virol*. (in press)
  31. Doh-ura K, Tamura K, Karube Y, Naito M, Tsuruo T, Kataoka Y. Chelating compound, chrysoidine, is more effective in both anti-prion activity and brain endothelial permeability than quinacrine. *Cell Mol Neurobiol* . (in press)
  32. Fukuuchi T, Doh-ura K, Yoshihara S, Ohta S. Metal complexes with

- superoxide dismutase-like activity as candidates for anti-prion drug. *Bioorg Med Chem Lett* 2006;16:5982-5987.
33. Ishikawa K, Kudo Y, Nishida N, Suemoto T, Sawada T, Iwaki T, Doh-ura K. Styrylbenzoazole derivatives for imaging of prion plaques and treatment of transmissible spongiform encephalopathies. *J Neurochem* 2006;99:198-205.
  34. Sasaki K, Doh-ura k, Ironside J, Mabbott N, Iwaki T. Clusterin expression in follicular dendritic cells associated with prion protein accumulation. *J Pathol* 2006;209(4):484-91.
  35. Wakisaka Y, Santa N, Doh-ura K, Kitamoto T, Ibayashi S, Iida M, Iwaki T. Increased asymmertric pulvinar magnetic resonance imaging signals in Creutzfeldt-Jakob disease with florid plaques following a cadaveric dura mater graft. *Neuropathology* 2006;26:82-88.
  36. Shintaku M, Yutani C, Doh-ura K. Brain stem lesions in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: A histopathological and immunohistochemical study. *Neuropathology* 2006; 26:43-49.
  37. 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* 2006;29(5):927-932.
  38. Satoh K, Shirabe S, Eguchi H, Tsujino A, Eguchi K, Satoh A, Tsujihata M, iwa M, Katamine S, Kurihara S, and 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* 2006;26(1):45-52.
  39. Satoh K, Shirabe S, Eguchi K. Chronological changes in MRI and CSF biochemical markers in CJD patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007.(in press)
  40. Ishikawa K, Kudo Y, Nishida N, Suemoto T, Sawada T, Iwaki T, Doh-ura K. Styrylbenzoazole derivatives for imaging of prion plaques and treatment of transmissible spongiform encephalopatheis. *J Neurochem* 2006;99:198-205.
  41. Kawatake S, Nishimura Y, Sakaguchi S, Iwaki T, Doh-ura K. Surface plasmon resonance analysis for the screening of anti-piron compounds. *Biol Pharm Bull* 2006;29:927-932.
  42. Noda K, Sasaki K, Fujimi K, Wakisaka Y, Tanizaki Y, Wakugawa Y, Kiyohara Y, Iida M, Aizawa H, Iwaki T. Quantitative analysis of neurofibrillary pathology in a general population to reappraise neuropathological criteria for senile dementia of the neurofibrillary tangle type(tangle-only dementia):The Hisayama study. *Neuropathology* 2006;26:508-518.
  43. Sasaki K, Doh-ura K, Ironside JW, Mabbott N, Iwaki T. Clusterin expression in follicular dendritic cells associated with prion protein accumulation. *J Pathol* 2006;209:484-491.

44. Harada H, Tamaoka A, Ishii K, Shoji S, Kametaka S, Kametani F, Saito Y, Murayama S. Beta-site APP cleaving enzyme 1 (BACE1) is increased in remaining neurons in Alzheimer's disease brains. *Neurosci Res* 2006;54:24-29.
45. Mitsui J, Saito Y, Momose T, Shimizu J, Arai N, Shibahara J, Ugawa Y, Kanazawa I, Tsuji S, Murayama S. Pathology of the sympathetic nervous system corresponding to the decreased cardiac uptake in <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy in a patient with Parkinson disease. *J Neurol Sci* 2006;243:101-104.
46. Maeda S, Sahara N, Saito Y, Murayama S, Ikai A, Takashima A. Increased levels of granular tau oligomers: an early sign of brain aging and Alzheimer's disease. *Neurosci Res* 2006;54:179-201.
47. Mizuta I, Satake W, Nakabayashi Y, Ito C, Suzuki S, Momose Y, Nagai Y, Oka A, Inoko H, Fukae J, Saito Y, Sawabe M, Murayama S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Toda T. Multiple candidate gene analysis identifies a-synuclein as a susceptibility gene for sporadic Parkinson's disease. *Hum Mol Gen* 2006;15:1151-1158.
48. Umemura K, Yamashita N, Yu X, Arima K, Asada T, Makifuchi T, Murayama S, Saito Y, Kanamaru K, Goto Y, Kohsaka S, Kanazawa I, Kimura H. Autotaxin expression is enhanced in frontal cortex of Alzheimer-type dementia patients. *Neurosci Lett* 2006;400:97-100.
49. Silva R, Lashely T, Strand C, Shiarli AM, Shi J, Tian J, Bailery, KL, Davies P, Higio EH, Arima K, Iseki E, Murayama S, Kretzschmar H, Neumann M, Lippa C, Halliday G, Mackenzie J, Ravid R, Dickson D, Wszolek Z, Iwatsubo T, Pickering-Brosn SM, Hoton J, Lees A, Tavesz T, Mann DMA. An immunohistochemical study of cases of sporadic and inherited frontotemporal lobar degeneration using 3R- and 4R-specific tau monoclonal antibodies. *Acta Neuropathol* 2006;111:329-340.
50. Sawabe M, Arai T, Kasahara I, Hamamatsu A, Esaki Y, Nakahara KI, Harada K, Chida K, Yamanouchi H, Ozawa T, Takubo K, Murayama S, and Tanaka N. Sustained progression and loss of the gender-related difference in atherosclerosis in the very old: A pathological study of 1074 consecutive autopsy cases. *Atherosclerosis*. 2006;186: 374-379.
51. Shiarli AM, Jennings R, Shi J, Bailey K, Davidson Y, Tian J, Bigio EH, Ghetti B, Murrell JR, Delisle MB, Mirra S, Crain B, Zolo P, Arima K, Iseki E, Murayama S, Kretzschmar H, Neumann M, Lippa C, Halliday G, Mackenzie J, Khan N, Ravid R, Dickson D, Wszolek Z, Iwatsubo T, Pickering-Brown SM, Mann DM. Comparison of extent of tau pathology in patients with frontotemporal dementia with Parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17), frontotemporal lobar

- degeneration with Pick bodies and early onset Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2006;32: 374-387.
52. Ishida K, Mitoma H, Wada Y, Oka T, Shibahara J, Saito Y, Murayama S, Mizusawa H. Selective loss of Purkinje cells in a patient with anti-glutamic acid decarboxylase antibody-associated cerebellar ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:190-192.
  53. Kobayashi S, Murayama S, Sakurai M, Kanazawa I. A Japanese family with early-onset ataxia with motor and sensory neuropathy. *J Neurol Sci.* (in press)
  54. Fumimura Y, Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Ito G, Iwatsubo T, Fukayama M, Mizusawa H, Murayama S. Analysis of the adrenal gland is useful for evaluating pathology of the peripheral autonomic nervous system in Lesy body disease. *J Neuropath Exp Neurol.* (in press)
  55. Maeda S, Sahara N, Saito Y, Murayama M, Yuji Y, Kim H, Miyasaka T, Murayama S, Ikai A, Takashima A. Granular Tau Oligomers as Intermediates of Tau Filaments. *Biochemistry.* (in press)
  56. Uchihara T, Sanjo N, Nakamura A, Han K, Song SY, St George-Hyslop P, Fraser PE. Transient abundance of presenilin 1 fragments/nicastrin complex associated with synaptogenesis during development in rat cerebellum. *Neurobiol Aging* 2006;27(1):88-97.
  57. Chen F, Hasegawa H, Schmitt-Ulms G, Kawarai T, Bohm C, Katayama T, Gu Y, Sanjo N, Glista M, Rogaeva E, Wakutani Y, Pardossi-Piquard R, Ruan X, Tandon A, Checler F, Marambaud P, Hansen K, Westaway D, St George-Hyslop P, Fraser P. TMP21 is a presenilin complex component that modulates gamma-secretase but not epsilon-secretase activity. *Nature* 2006;440(7088):1208-12.
  58. Nakamura Y, Watanabe M, Nagoshi K, Yamada M, Mizusawa H. Geographic difference of mortality of Creutzfeldt-Jakob disease in Japan. *J Epidemiol* 2007;17:19-24.
  59. Yamada M. on behalf of the Variant CJD Working Group, CJD Surveillance Committee, Japan. The first Japanese case of variant Creutzfeldt-Jakob disease showing periodic electroencephalogram. *Lancet* 2006;367:874.
  60. Nozaki I, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Ono K, Shirasaki H, Komai K, Kitamoto T, Yamada M. The MM2-cortical form of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with visual disturbance. *Neurology* 2006;67:531-533.
  61. Iwasaki Y, Iijima M, Kimura S, Yoshida M, Hashizume Y, Yamada M, Kitamoto T, Sobue G. Autopsy case of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with signs suggestive of brainstem and spinal cord involvement. *Neuropathology* 2006;26:550-556.
  62. Nakamura Y, Watanabe M, Nagoshi