

Fig. 5. Generation of recombinant MV mutants

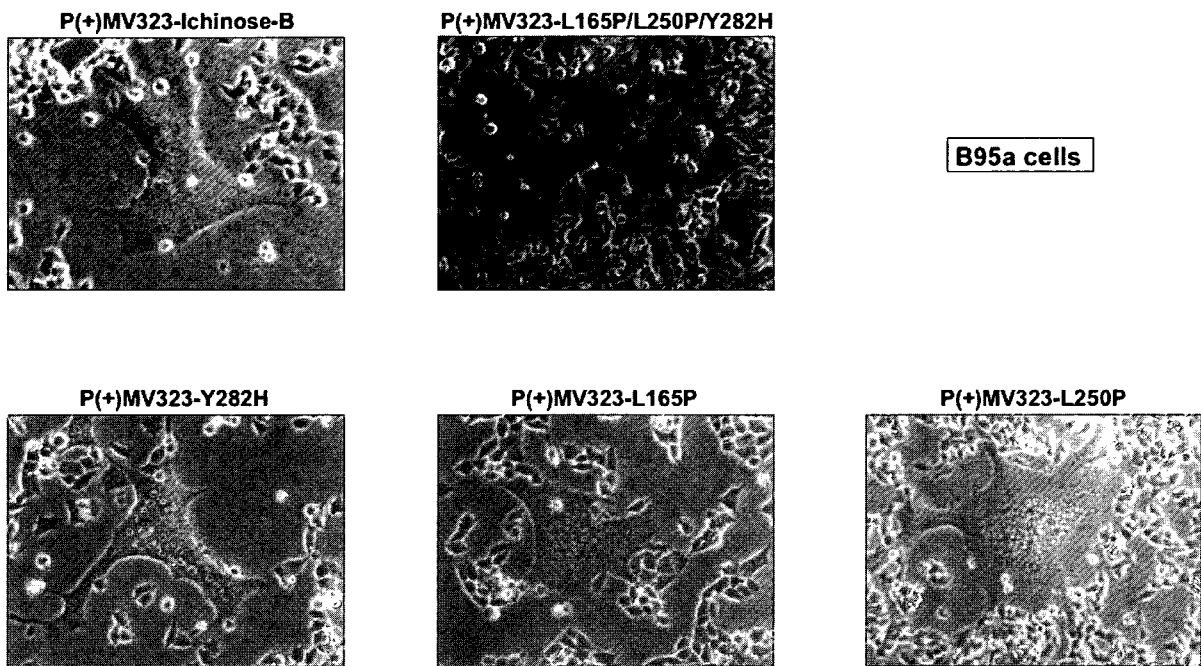


Fig. 6. Comparison of M protein solubility
(Recombinat MV-infected)

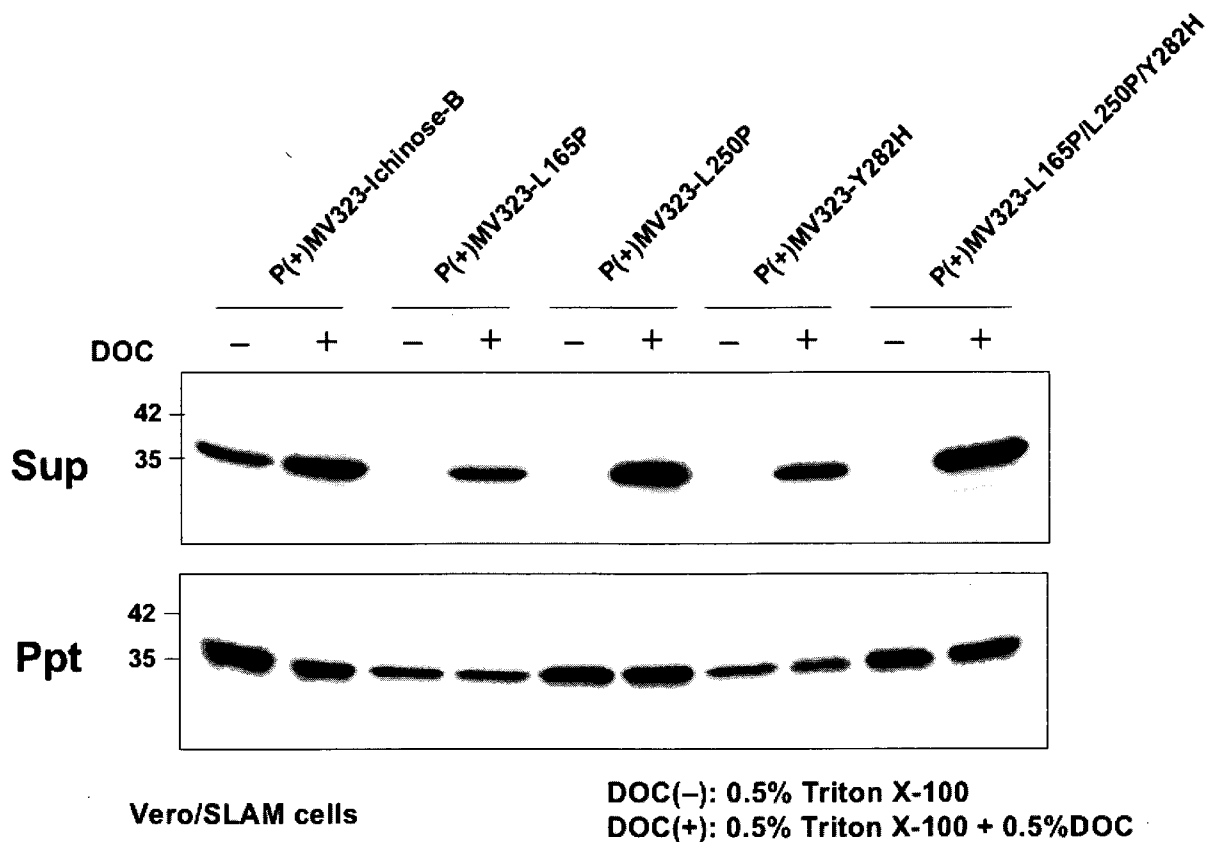


Fig. 7. Comparison of subcellular localization of the M protein of recombinant MV

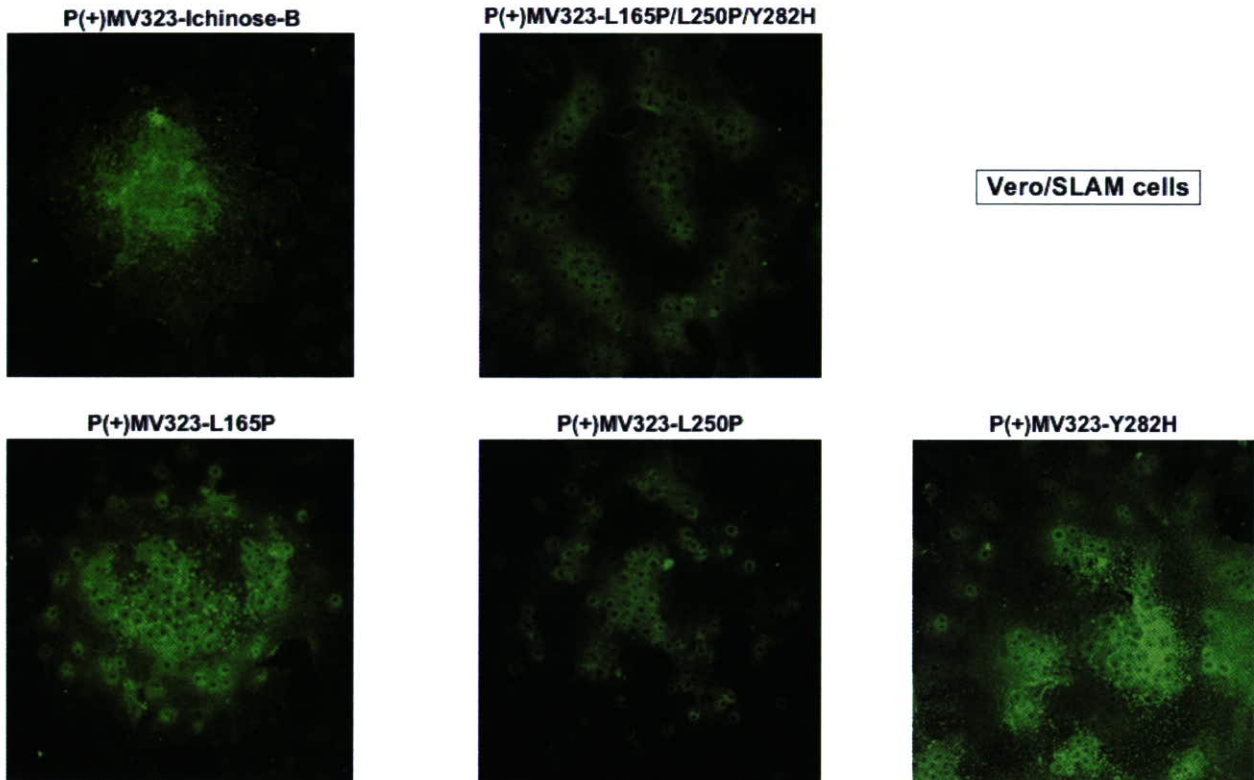
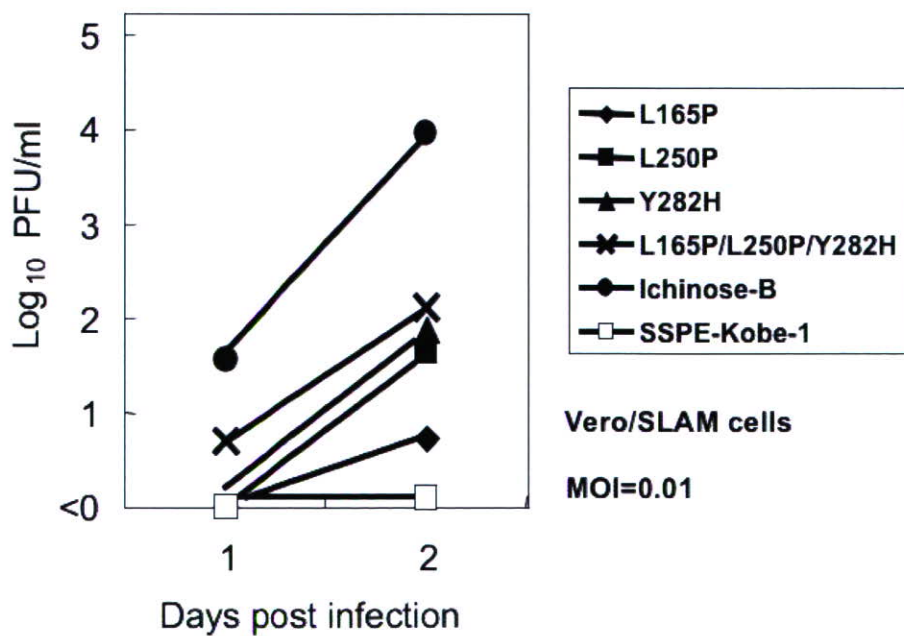


Fig. 8. Cell-free virus production by recombinant MV



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

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

研究要旨

SSPE を含む麻疹の研究は、使いやすい小動物モデルがないことが大きな障害となっている。麻疹の小動物モデルとして、麻疹ウイルスの受容体である SLAM(CD150)を発現している SLAM ノックインマウスを作製した。SLAM ノックインマウスは期待されたとおり、免疫系の細胞にヒト型 SLAM を発現していた。また、免疫機能に明らかな異常を認めなかった。野生型マウスの脾臓細胞に麻疹ウイルスは全く感染しなかったが、SLAM ノックインマウス由来の脾臓細胞には感染し、ウイルス増殖を認めた。in vivo の感染では、1 型インターフェロン受容体欠損マウスと交配すると、全身のリンパ組織で麻疹ウイルスの感染、増殖を認めた。また、感染マウスから得られた脾臓細胞はマイトジェン刺激に対する反応が低下し、ヒトで見られる免疫抑制を再現できた。現在、本マウスの神経系における麻疹ウイルス感染について解析を進めている。

A. 研究目的

麻疹の研究は、使いやすい小動物モデルがないことが大きな障害となっている。SSPE の研究においても、麻疹ウイルスの持続感染を再現できる動物モデルが不可欠である。われわれは、麻疹ウイルスの受容体が免疫系細胞に発現している SLAM(CD150)であることを先に明らかにした^{1,2}。マウスの培養細胞にヒト SLAM を発現させると麻疹ウイルスはマウス細胞に感染できるようになる。SLAM は免疫グロブリン・スーパーファミリーに属する分子であり、その V ドメインが受容体機能に重要である³。そこで、SLAM の V ドメインをコードするエクソンを、対応するヒトのエクソンで置き換えた SLAM ノックインマウスを作製し、麻疹の小動物モデルになるか検討した⁴。

B. 研究方法

マウス ES 細胞の SLAM 遺伝子の V ドメインをコードするエクソンを、相同組換えに

より対応するヒトのエクソンで置換え、それを用いてキメラマウスを作製した。キメラマウスを C56/BL6 マウスと交配することにより、ヒト型 SLAM 遺伝子を持つ遺伝子改変マウスを作製した。GFP（緑色蛍光蛋白）発現組換え麻疹ウイルスによる細胞の感染は、フローサイトメトリーあるいは蛍光顕微鏡により検出した。ウイルスの増殖はプラーク法により測定した。

（倫理面への配慮）

動物実験については、必要な許可（遺伝子組換え実験に関する大臣確認および学内の動物委員会）を受けている。

C. 研究結果

SLAM ノックインマウスは期待されたとおり、免疫系の細胞にヒト型 SLAM を発現していた。また、免疫機能に明らかな異常を認めなかった。野生型マウスの脾臓細胞に麻疹ウイルスは全く感染しなかったが、SLAM ノ

ックインマウス由来の脾臓細胞には感染し、ウイルス増殖を認めた。しかし、*in vivo* では、腹腔内、経鼻、静脈内のいずれの経路からの接種でも感染が成立しなかった。そこで、ウイルス抵抗性に重要な役割をしているインターフェロン系に欠陥のある1型インターフェロン受容体欠損マウスと交配し、麻疹ウイルスを感染させた。その結果、全身のリンパ組織で麻疹ウイルスの感染、増殖を認めた。また、感染マウスから得られた脾臓細胞はマイトジェン刺激に対する反応が低下し、ヒトで見られる免疫抑制を再現できた⁴。

D. 考察

SLAM ノックインマウスは、1型インターフェロン受容体欠損マウスと交配させることにより、人の感染における麻疹ウイルスの免疫系細胞へのトロピズム、免疫抑制作用、ビルレンスを再現できる良い小動物モデルになることが分かった。神経系における持続感染については、現在解析を進めている。また、SLAM ノックインマウスの中枢神経系の細胞を培養し、*in vitro* で麻疹ウイルス感染実験を行い、感受性を示す細胞の同定を進める予定である。

E. 結論

麻疹ウイルス感染の小動物モデルとして、受容体を発現する遺伝子改変マウスを作製した。このマウスは麻疹ウイルスの持続感染の解析を行うための有用な材料となることが期待できる。

[参考文献]

1. Tatsuo H, Ono N, Tanaka K, Yanagi Y. SLAM (CDw150) is a cellular receptor for measles virus. *Nature* 2000;406:893-897.
2. Yanagi Y, Takeda M, Ohno S. Measles virus: cellular receptors, tropism and

pathogenesis. *J Gen Virol* 2006;87:2767-2779.

3. Ono N, Tatsuo H, Tanaka K, Minagawa H, Yanagi Y. V domain of human SLAM (CDw150) is essential for its function as a measles virus receptor. *J Virol* 2001;75: 1594-1600.
4. Ohno S, Ono N, Seki F, Takeda M, Kura S, Tsuzuki T, Yanagi Y. Measles virus infection of SLAM (CD150) knock-in mice reproduces tropism and immunosuppression in human infection. *J Virol.* (in press).

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takeda M, Nakatsu Y, Ohno S, Seki F, Tahara M, Hashiguchi T, Yanagi Y: Generation of measles virus with a segmented RNA genome. *J Virol* 2006;80(9):4242-4248.
2. Seki F, Takeda M, Minagawa H, Yanagi Y. Recombinant wild-type measles virus containing a single N481Y substitution in its haemagglutinin cannot use receptor CD46 as efficiently as that having the haemagglutinin of the Edmonston laboratory strain. *J Gen Virol* 2006;87:1643-1648.
3. Nakatsu Y, Takeda M, Kidokoro M, Kohara M, Yanagi Y. Rescue system for measles virus from cloned cDNA driven by vaccinia virus Lister vaccine strain. *J Virol Methods* 2006;137:152-155.
4. Nakatsu Y, Takeda M, Ohno S, Koga R, Yanagi Y. Translational inhibition and increased interferon induction in cells

infected with C protein-deficient measles virus. *J Virol* 2006;80:11861-11867.

5. McCausland MM, Yusuf I, Tran H, Ono N, Yanagi Y, Crotty S. SAP Regulation of Follicular Helper CD4 T Cell Development and Humoral Immunity Is Independent of SLAM and Fyn Kinase. *J Immunol* 2007;178:817-828.
6. Ohno S, Ono N, Seki F, Takeda M, Kura S, Tsuzuki T, Yanagi Y: Measles Virus Infection of SLAM (CD150) Knockin Mice Reproduces Tropism and Immunosuppression in Human Infection. *J Virol.* (in press)
7. Tahara M, Takeda M, Seki F, Hashiguchi T, Yanagi Y: Multiple amino acid substitutions in hemagglutinin are necessary for wild-type measles virus to acquire the ability to use receptor CD46 efficiently. *J Virol.* (in press)

2. 学会発表

1. 大野真治、小野伸之、関文緒、竹田誠、

柳雄介. ヒト SLAM ノックインマウスの麻疹ウイルス感染の解析. 第 54 回日本ウイルス学会,名古屋,2006. 11. 21

2. 中津祐一郎、竹田誠、大野真治、柳雄介. ウイルス感染における麻疹ウイルスCタンパク質の役割. 第 54 回日本ウイルス学会,名古屋,2006. 11. 19
3. 田原舞乃、竹田誠、柳雄介. 麻疹ウイルスマトリックス (M) 蛋白質によるウイルス伝播様式の制御機構. 第 54 回日本ウイルス学会,ワークショップ,名古屋,2006. 11. 19
4. Ohno S, Ono N, Seki F, Takeda M, Yanagi Y. Analysis of measles virus infection using human SLAM knockin mice. The 6th Awaji International Forum on Infection and Immunity. Hyogo ,Sep 5, 2006.

H. 知的財産権の出願・登録状況

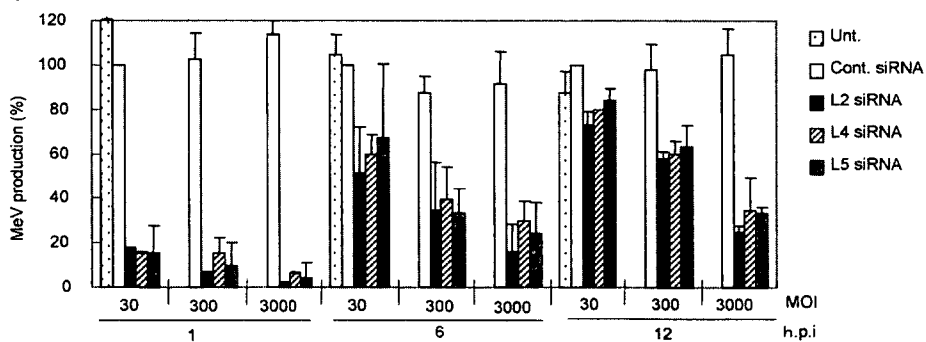
1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

Table 1.
Virus titers of siRNA-expressing recombinant adenoviruses (siRNA-rAd)

siRNA-rAV	Virus titer (ffu/ml)
MV-L2	2.9×10^8
MV-L4	1.7×10^8
MV-L5	3.3×10^8
HCV-NS3	2.5×10^7
pcPUR(-)	4.4×10^8

Fig. 1. Efficient inhibition of MV replication by siRNA-rAV

(A) MV → siRNA-rAV



(B) siRNA-rAV → MV

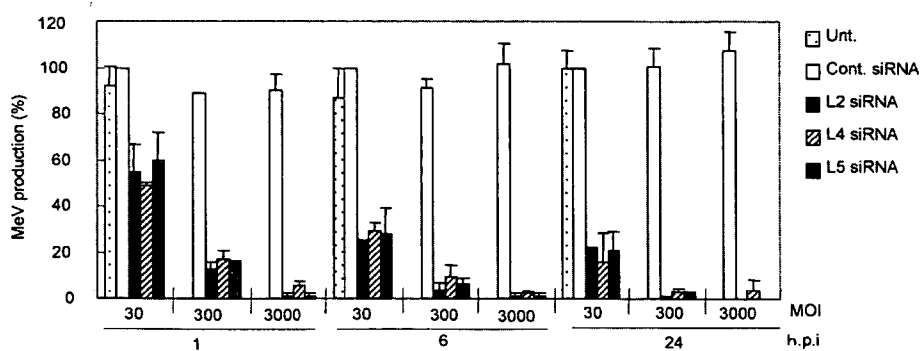
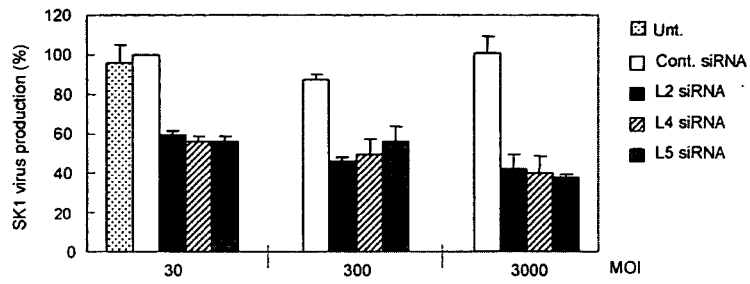


Fig. 2. Inhibition of SSPE virus replication by siRNA-rAV

(A) Coculture → siRNA-rAV



(B) siRNA-rAV → Coculture

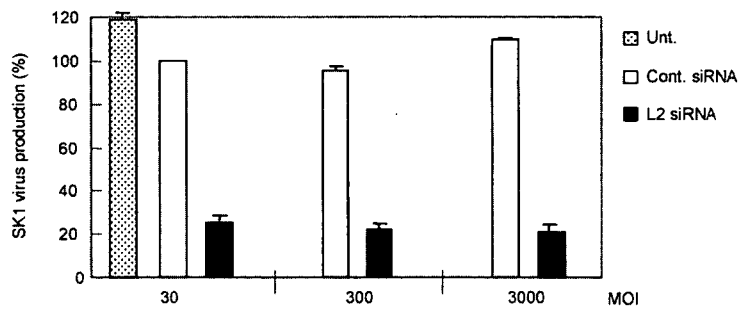


Fig. 3. Inhibition of MV replication by Ribavirin or Mizoribine

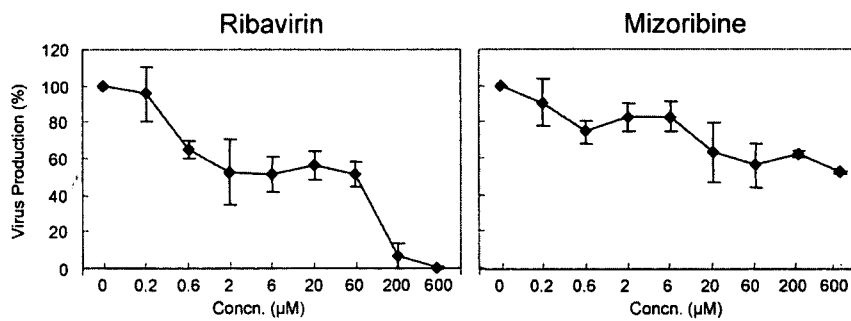
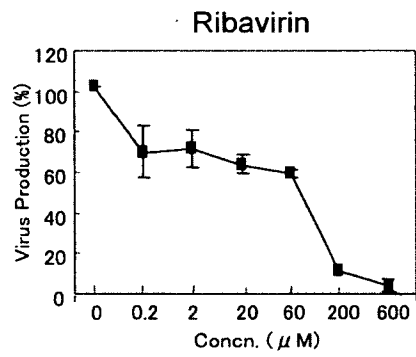


Fig. 4. Inhibition of SSPE virus replication by Ribavirin



カニクイザル中枢神経における麻疹ウイルス持続感染

分担研究者：網 康至 国立感染症研究所動物管理室

研究協力者：須崎百合子 国立感染症研究所動物管理室

研究協力者：小船富美夫 東京大学医科学研究所実験動物研究施設

研究要旨

麻疹ウイルスの脳内侵入経路を明らかにする目的で、麻疹ウイルスを経鼻接種後、ウイルス血症の極期である感染 7 日後に、末梢血より単核細胞を分離し、同一個体の視床に接種したカニクイザル 2 頭について、脳内における麻疹ウイルスの持続感染について検討を行っている。感染後約 200 週においても、そのうちの 1 頭においては、高力価の血清中麻疹ウイルス中和抗体、脳脊髄液中の麻疹ウイルス中和抗体が持続して検出され、麻疹ウイルス特異的抗原刺激が持続しているものと考えられ、これは中枢神経内に麻疹ウイルスが持続感染していることを示唆するものと考えられる。しかし、感染後 102 週で高値に検出された、麻疹ウイルス特異的刺激における細胞内 γ IFN の産生 T 細胞反応は、対照サルと比較して高いが減少した。SSPE 発症要因の解明にはさらなる観察が必要と考えられる。

A. 研究目的

麻疹ウイルスの脳内における持続感染が SSPE 発症要因のひとつであると考えられている。昨年度、中枢神経への持続感染成立を目的として、感染自己末梢血単核球を同一個体の視床に接種した 2 頭のカニクイザルについて長期間にわたる観察を行い、その 1 頭において抗麻疹ウイルス液性免疫・細胞性免疫の持続的な賦活化を呈し、かつ、脳脊髄液中に中和抗体を有し、中枢神経に持続感染していると考えられる個体について、脳脊髄液中の IgG の性状について報告した。中枢神経への持続感染の直接的な証明は、同組織からのウイルス分離あるいはウイルス遺伝子の検出によると考えられるが、持続感染と SSPE の関連について明らかにするため、この個体の長期にわたる観察は不可欠なものと考えられる。通常、SSPE の臨床においてもウイルス学的

な麻疹ウイルスの証明は、脳のバイオプシー以外は剖検時に得られる組織材料から行われるのが一般的であり、残念ながら発症までは間接的な証明にならざるを得ない。

SSPE では、その発症期に多くのウイルス感染で報告されている様な Th1 細胞系のサイトカインの産生が認められないことが知られている。しかしながらこの個体については、麻疹ウイルス特異的刺激における細胞内 γ IFN の産生 T 細胞反応が高い状態を維持している。これら、中枢神経に麻疹ウイルスが持続感染していると考えられる個体を含む 3 頭のカニクイザルについて、長期間にわたる麻疹ウイルス特異的免疫の変動について観察することを目的とする。

B. 研究方法

麻疹ウイルス HL-MoBr3 株 10^5 TCID₅₀ を経鼻接種し、感染 7 日後に末梢血より分離

した単核球 10^6 個を、同一個体の大脳視床に接種した 3 頭のうち 2 頭、対照として培養液を接種した 2 頭のうち 1 頭、合計 3 頭のカニクイザルについて臨床症状の観察を行った。また、経時的に末梢血液、脳脊髄液を採材し、抗麻疹ウイルス中和抗体価を測定した。

中和抗体価の測定は、血漿あるいは脳脊髄液を 4 倍希釈から 2 倍段階希釈し、攻撃ウイルスには、麻疹ウイルス野外分離株 IC-B 株、細胞には B95a 細胞を用いて行った。また、これらの EIA 価 (ELISA 抗体価) をデンカ生研キットを用いて測定を行った。

麻疹ウイルス特異的な T 細胞反応は、Nanan R らの方法を改良した方法を用いた。採取した末梢血単核球 10^6 個に moi 0.1 で麻疹ウイルス IC-B 株を 37°C 、30 分吸着感染させ、10% FCS RPMI1640 培地中で、 37°C 5% CO_2 存在下で 45 時間培養後、通常の方法で、細胞表面抗原 CD8, CD4, 細胞内 γIFN を標識抗体で染色し、Flowcytometer (EPICS elite) で測定、リンパ球中におけるそれぞれの細胞比率を winMDIver2.8 で解析した。産生細胞率は、ウイルス未接種 PBMC の同時間培養における値との差により算出した。

(倫理面への配慮)

本実験は、国立感染症研究所動物実験委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

実験群 2 頭および対照 1 頭の、感染後 209 週までの脳脊髄液中の中和抗体価、血漿中の中和抗体価の推移を図 1 に示した。対照群の 1 頭 (no.4561) および実験群の 1 頭 (no.4564) では、脳脊髄液中に中和抗体価を認めることはなく、血漿中の中和抗体価は、減少傾向を示した。感染細胞を視床に

接種した 1 頭のカニクイザル (no.4565) については、いずれの値についても他の 2 頭に比べ高値でありかつその値を持続的に維持した。(図 1)

カニクイザル (no.4565) における脳脊髄液の性状を明らかにする目的で、市販のキットを用いて ELISA 抗体価の推移を測定した。脳脊髄液中の中和抗体価と ELISA OD 値の変化はほぼ一定の相関が認められた。(図 2) また、感染 209 週における血漿中の中和抗体価と OD 値の間にも相関が認められた。

麻疹ウイルス特異的の刺激における CD8 陽性細胞内 γIFN の産生については、持続感染していると考えられる個体 (no.4565) では、他に比較して高値を示したが、感染後 102 週に比較して、0.71% から 0.50% に減少していた。

観察期間を通じて、臨床症状は実験群、対照群ともに観察されなかった。また、カニクイザル (no.4565) PBMC から麻疹ウイルスが分離されることはなかった。

D. 考察

カニクイザル (no.4565) は、脳脊髄液中に抗麻疹ウイルス中和抗体価を示し、かつ麻疹ウイルス特異的液性免疫が賦活化されている状態を約 4 年にわたり維持しており、中枢神経内における麻疹ウイルスの持続感染を示唆しているものと考えられた。

他の 2 頭は、血漿中のウイルス中和抗体は、減少傾向にあり、麻疹ウイルスの抗原刺激は無いものと考えられる。一方、no.4565 では高い中和抗体価を維持しており、明らかにその傾向は他の 2 頭とは異なっており、持続感染を裏付ける結果と考えられる。

脳脊髄液中の麻疹ウイルス中和抗体の存在は、SSPE の臨床症状の一つとして重要であり、カニクイザル (no.4565) が同様の

臨床所見を示すことは、これが SSPE のモデルになりうる可能性を示唆するものと考えられるが、昨年度報告したように SSPE に特徴的な臨床所見である脳脊髄液中の oligoclonal IgG の存在、IgG index の上昇は、認められていない。SSPE のウイルス学的要因の一つは、持続感染する麻疹ウイルスが変異することも重要なことが知られており、H 蛋白に変異が起こることも知られている。H 蛋白の変異は、中和活性に影響を与えるため、本研究で用いている中和活性の測定法では抗体価の変化を反映していない可能性を考えて、EIA 抗体価を測定したが、その変動は中和抗体価の変動と相関しており、中和抗体価は抗麻疹ウイルス抗体価を反映しているものと考えられる。

観察期間を通じて臨床症状も観察されず、発症には至っていない。しかしながら、感染後 102 週において観察された高い麻疹ウイルス特異的刺戟における CD8(+), γ IFN(+)細胞頻度は低下する傾向にあり、ヒトの SSPE 患者では、麻疹ウイルス特異的細胞性免疫はむしろ低下しているという報告からも、このような細胞性免疫の低下が発症要因の一つかもしれない。

E. 結論

感染自己末梢血単核球の脳内接種したカニクイザルの 1 頭で、感染約 200 週後においても脳脊髄液中に麻疹ウイルス中和抗体が検出され、血漿中には抗麻疹ウイルス中和抗体が持続して検出された。これらの結果は、この個体において麻疹ウイルスが中枢神経に持続感染していることを示唆するものと考えられた。しかし、特異的細胞性免疫は、低下する傾向にあると考えられる。

[参考文献]

1. Schumacher H.P, Albrecht P, Clark

R.G, Kirschstein R, Tauraso N.M. Intracerebral inoculation of rhesus monkeys with a strain of measles virus isolated from a case of subacute sclerosing panencephalitis. *Infect Immun* 1971;4:419-424.

2. Dhib-Jalbut S, Jacobson S, McFarlin DE, McFarland HF. Impaired human leukocyte antigen-restricted measles virus-specific cytotoxic T-cell response in subacute sclerosing panencephalitis. *Ann Neurol* 1989;25:272-80.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

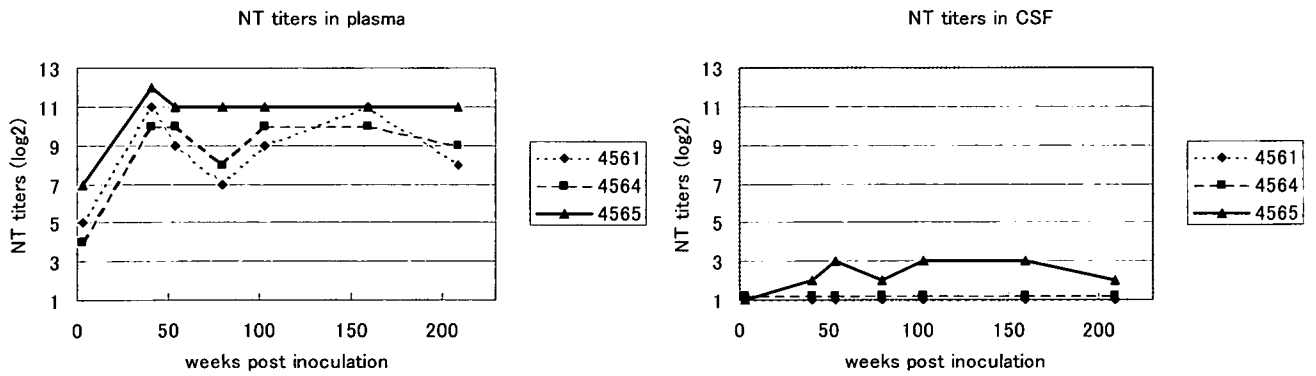


図1 血漿中および脳脊髄液中の抗麻疹ウイルス中和抗体価

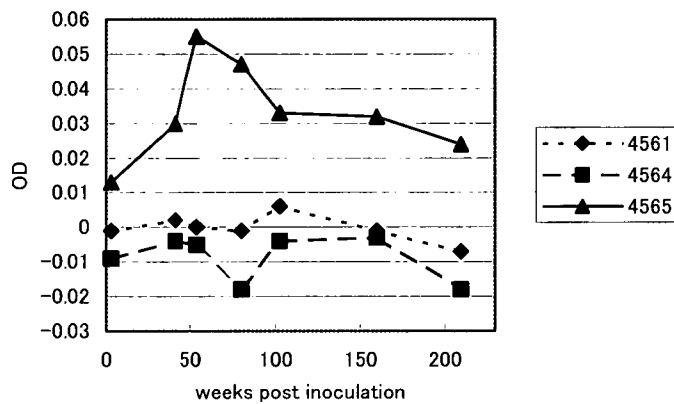


図2 脳脊髄液中の EIA 抗体価 (OD 値) の変化

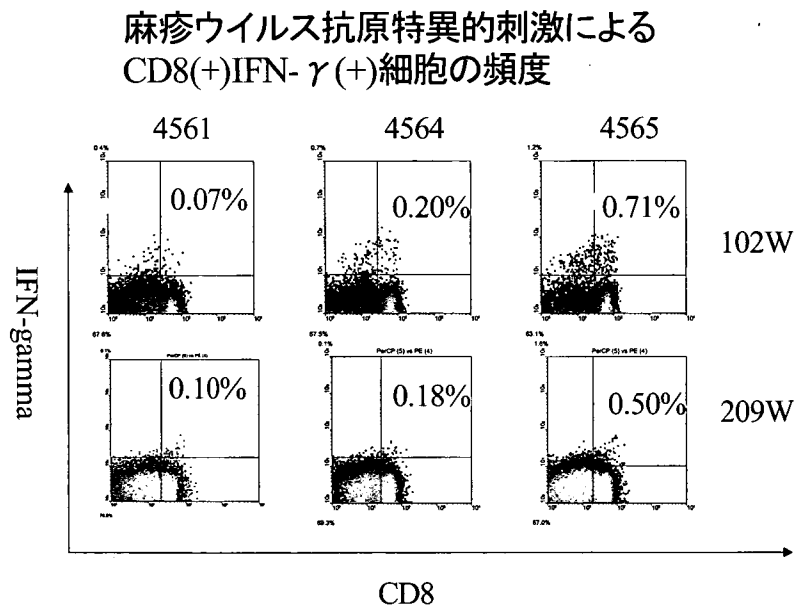


図3 麻疹ウイルス特異的抗原刺激に対する CD8(+)IFN(+)細胞頻度

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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Asano M, Mohri S, Ironside JW, Ito M, Tamaaki N, Kitamoto T.	vCJD prion acquires altered virulence through trans-species infection.	Biochem Biophys Res Commun	342(1)	293-299	2006
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	87(2)	191-199	2006
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	17(5)	407-416	2006
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	16(1)	115-120	2007
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	13	1-5	2006
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	402	222-226	2006
Noma T, Ikebukuro K, Sode K, Ohkubo T, Sakasegawa Y, Hachiya NS, Kaneko K	Selection of DNA aptamers toward a specific protein in complex targets	Biotechnol Lett	28	1377-1381	2006

発 表 者 氏 名	論 文 タ イ ト ル 名	発 表 誌 名	巻 号	ペ ー ジ	出 版 年
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		2007
Kimura K, Moriwaki H, Nagaki M, Masanao Saio, Nakamoto Y, Naito M, Kuwata K, Francis V Chisari	Pathogenic role of B cells in anti-CD40 caused necroinflammatory liver disease	Am J Pathol	168(3)	786-795	2006
Sukegawa-Hayasaka K, Kato K, 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	29	755-761	2006
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 PrP ^{Sc} Promoter in Japanese Black Cattle: Impairment of Its Promoter Activity.	Intervirology	50(3)	190-196	2007
Sakudo A, Nakamura I, Lee DC, Saeki K, Ikuta K, Onodera T	Neurotoxic prion protein (PrP ^{Sc}) fragment 106-126 requires the N-terminal half of the hydrophobic region of PrP ^{Sc} in the PrP ^{Sc} -deficient neuronal cell line	Protein Pept Let	14(1)	1-6	2007
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	50(8)	565-578	2006

発 表 者 氏 名	論 文 タ イ ト ル 名	発 表 誌 名	巻 号	ペ ー ジ	出 版 年
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	50(3)	203-209	2006
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	68	27-33	2006
Yamaguchi S, Nishida Y, Sasaki K, Kambara M, Kim, C-L, Ishiguro N, Nagatsuka T, Uzawa H, Horiuchi M	Inhibition of PrP ^{Sc} formation by synthetic O-sulfated glycopyranosides and their polymers.	Biochem Biophys Res Commun	349	485-491	2006
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	350	549-556	2006
Sakaguchi S, Arakawa T	Recent developments in mucosal vaccines against prion diseases.	Expert Review of Vaccines	in press		
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	25	985-992	2007
Yoshikawa D, Kopacek J, Yamaguchi N, Ishibashi D, Yamanaka H, Yamaguchi Y, Katamine S, Sakaguchi S:	Newly established <i>in vitro</i> 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	386	139-146	2007

発 表 者 氏 名	論 文 タ イ ト ル 名	発 表 誌 名	巻 号	ペ ー ジ	出 版 年
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	29(5)	927-932	2006
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	24	2815-2823	2006
Nishimichi N, Kawashima T, Hojyo S, Horiuchi H, Furusawa S, Matsuda H	Characterization and expression analysis of a chicken interleukin-6 receptor alpha	Dev Com Immunol	30	419-429	2006
Nishibori N, Horiuchi H, Furusawa S, Matsuda H	Humanization of chicken monoclonal antibody using phage display system	Mol Immunol	43	634-642	2006
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		
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		
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	16	5982-5987	2006
Ishikawa K, Kudo Y, Nishida N, Suemoto T, Sawada T, Iwaki T, Doh-ura K	Styrylbenzazole derivatives for imaging of prion plaques and treatment of transmissible spongiform encephalopathies	J Neurochem	99	198-205	2006

発 表 者 氏 名	論 文 タ イ ト ル 名	発 表 誌 名	巻 号	ペ ー ジ	出 版 年
Sasaki K, Doh-ura k, Ironside J, Mabbott N, Iwaki T	Clusterin expression in follicular dendritic cells associated with prion protein accumulation	J Pathol	209(4)	484-491	2006
Wakisaka Y, Santa N, Doh-ura K, Kitamoto T, Ibayashi S, Iida M, Iwaki T	Increased asymmetric pulvinar magnetic resonance imaging signals in Creutzfeldt-Jakob disease with florid plaques following a cadaveric dura mater graft	Neuropathol	26	82-88	2006
Shintaku M, Yutani C, Doh-ura K	Brain stem lesions in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: A histopathological and immunohistochemical study	Neuropathol	26	43-49	2006
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	29(5)	927-932	2006
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	26(1)	45-52	2006
Ishikawa K, Kudo Y, Nishida N, Suemoto T, Sawada T, Iwaki T, Doh-ura K	Styrylbenzazole derivatives for imaging of prion plaques and treatment of transmissible spongiform encephalopathies	J Neurochem	99	198-205	2006
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	29	927-932	2006
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	26	508-518	2006

発 表 者 氏 名	論 文 タ イ ト ル 名	発 表 誌 名	巻 号	ペ ー ジ	出 版 年
Sasaki K, Doh-ura K, Ironside JW, Mabbott N, Iwaki T	Clusterin expression in follicular dendritic cells associated with prion protein accumulation	J Pathology	209	484-491	2006
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	54	24-29	2006
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 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy in a patient with Parkinson disease.	J Neurol Sci	243	101-104	2006
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	54	179-201	2006
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	15	1151-8	2006
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	400	97-100	2006

発 表 者 氏 名	論 文 タ イ ト ル 名	発 表 誌 名	巻 号	ペ ー ジ	出 版 年
Silva R, Lashely T, Strand C, Shiarli AM, Shi J, Tian J, Bailey KL, Davies P, Higio EH, Arima K, Iseki E, Murayama S, Kretschmar H, Neumann M, Lippa C, Halliday G, Mackenzie J, Ravid R, Dicskon 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.	Acat Neuropathologica	111	329-40	2006
Sawabe M., Arai T, Kasahara I, Hamamatsu A, Esaki Y, Nakahara K, Harada K, Chida K, Yamanouchi H, Ozawa T, Takubo K, Murayama S, 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	186	374-379	2006
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, Kretschmar 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	32	374-387	2006
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	78	190-192	2007