

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19年度 総括・分担研究報告書

**2007 Annual Report 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**

2008年3月

**March, 2008**

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 19 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	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神経生理学講座	教授	
	桑田 一夫	岐阜大学人獣感染防御研究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食の安全研究センター	助教	
	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	助教	
	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	徳島大学疾患酵素学研究センター神経変性疾患研究部門	教授	
	松田 治男	広島大学大学院生物圏科学研究科生物機能開発学専攻分子生命開発学講座(免疫生物学)	教授	
	横山 隆	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分子解析分野	教授	
	山田 達夫	福岡大学医学部神経内科学	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	東京都高齢者研究福祉振興財団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)分野	助教	
	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	教授	
	楠原 浩一	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野	准教授	
	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村山分室	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	
	岸田 修二	東京都立駒込病院脳神経内科	部長	
	倉根 一郎	国立感染症研究所ウイルス第一部	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 CJD 早期診断・治療法開発分野	教授
		志賀 裕正	仙台富沢病院内科	医師
		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		国立精神・神経センター武蔵病院	院長	
武田 雅俊		大阪大学大学院医学系研究科精神医学講座	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		飯塚病院神経内科	部長	
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学分野	非常勤研究員	
有馬 邦正		国立精神・神経センター武蔵病院臨床検査部	部長	
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創成科学研究科特設遺伝カウンセリングコース	准教授	
新 竜一郎		長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染分子解析学	助教	
田中 元雅		独立行政法人理化学研究所脳科学総合研究センター田中研究ユニット	ユニットリーダー	
高須 俊明		医療法人崇徳会長岡西病院神経内科	顧問	
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		熊本大学大学院医学薬学研究部小児発達学	助教	
愛波 秀男		静岡県立こども病院指導相談室 兼 神経科	室長・医長	
鈴木 保宏		大阪府立母子保健総合医療センター小児神経科	主任部長	
岡 明		東京大学医学部小児科	准教授	
原 由紀子		杏林大学医学部病理学教室	助教	
長嶋 和郎		札幌東徳洲会病院病理	部長	
黒田 康夫		佐賀大学医学部内科学講座	教授	

## 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 19 年度 研究報告会プログラム	21
III. 分担研究報告書	
1. 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病症例を 2 例以上認めた医療機関における手術器具を介した感染の可能性の検討	27
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. 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病における医療行為の実態	31
山田 正仁 (金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (神経内科))	
3. 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 (続報)	38
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) 分野)	
4. プリオン病のカウンセリングと遺伝カウンセリング	41
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)	
5. 新しいプリオン病感染予防ガイドライン作成について	45
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)	
6. 画像診断法を中心としたプリオン病早期診断のためのフローチャート改定案	48
湯浅 龍彦 (国立精神・神経センター国府台病院神経内科)	
7. プリオン病早期診断における標準化拡散強調画像の精度検証	52
湯浅 龍彦 (国立精神・神経センター国府台病院神経内科)	
8. プリオン病の画像診断に関する研究 ー画像診断を加味した早期診断の為の基準作りー	54
湯浅 龍彦 (国立精神・神経センター国府台病院)	
9. わが国の CJD サーベイランスにおける問題例: 変異型 CJD 疑い例の MRI 所見	59
山田 正仁 (金沢大学・大学院医・脳老化・神経病態学 (神経内科))	
10. 髄液中 14-3-3 タンパク質測定用スタンダード作製	64
佐多徹太郎 (国立感染症研究所感染病理部)	

11. 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 ……	66
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)	
12. 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 ……	72
横山    隆 (動物衛生研究所プリオン病研究センター)	
13. 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	
ーヒト FABP 特異的ニワトリモノクローナル抗体の作製と FABP 検出系の構築ー ……	74
松田    治男 (広島大学大学院生物圏科学研究科免疫生物学)	
14. 異常型プリオンタンパク試験管内増幅法を用いたプリオン病の早期診断法の開発 ……	79
新    竜一郎 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染分子解析学)	
15. 末梢組織生検によるプリオン病生前早期診断の試みと骨格筋感染性の検討 ……	81
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/ 特別医療法人栄光会栄光病院神経内科・神経難病センター)	
16. 正常型プリオン蛋白質の細胞内輸送機構の解明 ……	84
金子    清俊 (東京医科大学神経生理学講座)	
17. プリオン蛋白産生に影響する遺伝子の発現解析 ……	87
佐伯    圭一 (東京大学・大学院農学生命科学研究科・食の安全研究センター)	
18. プリオン蛋白による小胞体ストレス誘導神経細胞死の抑制 ……	92
坂口    末廣 (徳島大学疾患酵素学研究センター・神経変性疾患研究部門)	
19. プリオンの凝集体及びアミロイド形成に関する研究 ……	97
桑田    一夫 (岐阜大学 人獣感染防御研究センター)	
20. 酵母を用いた異種間プリオン感染の分子機構解明 ……	100
田中    元雅 (独立行政法人理化学研究所脳科学総合研究センター田中研究ユニット)	
21. 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 ……	102
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)	
22. プリオン感染マウスの脳における骨髄由来間葉系幹細胞の動態 ……	107
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)	
23. プリオン病モデルマウスにおける重合プリオン蛋白形成の経時的解析 ……	113
岩城    徹 (九州大学大学院医学研究院神経病理学分野)	

24. 遺伝子改変モデルマウスによるプリオン伝達試験 (6) ーヒトのコドン 219Lys のモデルマウスはプリオン抵抗性ではないー	116
毛利 資郎 (動物衛生研究所プリオン病研究センター)	
25. 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病プリオンの cross-sequence transmission は新たな プリオン株を生み出す	120
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)	
26. 致死性家族性不眠症の 1 家系 ー咽頭違和感で発症した死亡時 55 歳男性例を中心にー	123
有馬 邦正 (国立精神・神経センター武蔵病院同臨床検査部)	
27. 遺伝性 Creutzfeldt- Jakob 病 V180I の動的神経病理	127
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 老人病のゲノム解析研究チーム・高齢者ブレインバンク)	
28. 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 法に関する検討	132
山田 達夫 (福岡大学医学部神経内科学)	
29. プリオン病に対するアミロイド PET による PrP <sup>Sc</sup> 検出の試み	136
志賀 裕正 (仙台富沢病院内科、国立病院機構宮城病院神経内科)	
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	139
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)	
31. 進行性多巣性白質脳症 (PML) の診療の 1 年間の進歩	144
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 の診断、治療、予後について HAART 導入後の自験 HIV 関連 PML 5 例と今年度のコンサルテーション例から	147
岸田 修二 (東京都立駒込病院脳神経内科)	
33. 進行性多巣性白質脳症 (PML) 脳生検の現状	157
宍戸・原 由紀子 (杏林大学医学部病理学教室) 長嶋 和郎 (札幌東徳洲会病院病理部)	
34. Roscovitine による <i>in vitro</i> での JC ウイルス感染の抑制	162
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 (PML) の診断・治療を目的とした JC ウイルスの定量的検出系の確立および検査体制の整備 .....	166
倉根 一郎 (国立感染症研究所ウイルス第一部)	
36. 我が国における SSPE サーベイランス 2007 .....	170
飯沼 一字 (石巻赤十字病院)	
37. パプアニューギニアにおける麻疹ワクチン受種の SSPE 発生子防効果 .....	174
高須 俊明 (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診断における麻疹抗体価検査の比較検討 .....	179
市山 高志 (山口大学大学院医学系研究科小児科学分野)	
39. SSPE における抑制性副刺激分子の遺伝子多型解析—PD-1 と SSPE との関連— .....	183
楠原 浩一 (九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野)	
40. 劇症型亜急性硬化性全脳炎に関する臨床的検討 .....	187
岡 明 (東京大学大学院医学系研究科小児医学)	
41. 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 .....	191
野村 恵子 (熊本大学医学部附属病院発達小児科)	
42. 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) に対するリバビリン脳室内投与療法 .....	195
細矢 光亮 (福島県立医科大学・小児科)	
43. SSPE ウイルスの M タンパク質のアミノ酸点変異と F タンパク質 C 末端領域の欠失変異により感染性ウイルス粒子産生能がほぼ完全に消失する .....	199
堀田 博 (神戸大学大学院医学系研究科微生物学分野)	
44. 麻疹ウイルスの中樞神経系持続感染成立のメカニズム .....	203
柳 雄介 (九州大学大学院医学研究院ウイルス学分野)	
45. カニクイザル中樞神経における麻疹ウイルス持続感染 .....	206
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>	<b>211</b>
<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 .....	228
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 .....	229
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	230
中村 好一（自治医科大学公衆衛生学）	
4. プリオン病の診断困難例とその対応	233
浜口 毅（金沢大学大学院脳老化・神経病態学）	
5. 医療行為によるプリオン病感染の危険性（輸血を含めて）	234
三條 伸夫（東京医科歯科大学大学院脳神経病態学）	
6. 新しい感染予防ガイドライン—とくに消毒法について—	236
黒岩 義之（横浜市立大学大学院神経内科学）	
7. 新しい感染予防ガイドライン—剖検・病理検査について—	237
村山 繁雄（東京都老人総合研究所高齢者ゲノム解析研究チーム・高齢者ブレインバンク）	
8. 神経難病患者在宅医療支援事業—東京都の取り組み—	238
播磨あかね（東京都福祉保健局保健政策部疾病対策課）	
9. 我が国におけるクロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランスの強化およびハイリスク手技に用いた手術器具を介する CJD 二次感染予防対策について	239
秋野 公造（厚生労働省健康局疾病対策課）	
<b>VI. プリオン病分科会</b>	<b>241</b>
<b>VII. SSPE 分科会</b>	<b>243</b>
<b>VIII. PML 分科会</b>	<b>245</b>
<b>IX. サーベイランス関係資料</b>	<b>247</b>

# 總括研究報告



## 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（神経内科学）分野
- 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 東京医科大学医学部神経生理学講座
- 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プリオン研究部門
- 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食の安全研究センター
- 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 徳島大学疾患酵素学研究センター神経変性疾患研究部門
- 分担研究者：松田 治男 広島大学大学院生物圏科学研究科生物機能開発学  
専攻分子生命開発学講座（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プリオン病研究チーム
- 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 福岡大学医学部神経内科学
- 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  
老人病のゲノム解析研究チーム・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（神経内科学）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病態医学講座  
脳老化・神経病態学（神経内科学）
- 分担研究者：市山 高志 山口大学医学部附属病院小児科
- 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村山分室
- 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：岸田 修二 東京都立駒込病院脳神経内科
- 分担研究者：倉根 一郎 国立感染症研究所ウイルス第一部

## 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、69例の硬膜移植後クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）を含む1051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例のみでその後は発生していない。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、感染予防ガイドラインの改訂を進め、厚労省の二次感染対策委員会に協力して対応方法や専門体制の確立を推進した。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のサーベイランス体制を整備し、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・F蛋白の変異、宿主側遺伝要因の同定、PMLの新たな治療法としてCDK阻害剤の応用の可能性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が我が国に多く存在することなどから、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調査を遂行する。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い統計学的調査を継続的に行った。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、髄液検査・遺伝子検査依頼による調査依頼情報も加え、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を徹底するため、平成14年度に作成された「クロイツフェルト・ヤコブ病感染予防ガイドライン」の大幅な改訂を行なった。更に、個々の事例に対応し、専門体制の一層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抑制作用を有す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

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、異常プリオン蛋白の由来の同定(トレースバック)、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)** 法のシステムを確立することができた。

#### 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、危険因子として PD1 遺伝子を同定した。また、SSPE の予防における麻疹ワクチンによる麻疹罹患予防の重要性を再確認した。

#### 2) SSPE の治療状況の調査

日本における SSPE 患者のうち調査できた 116 例に関し、リハビリ療法の実施状況、有効性、副作用について臨床調査を施行した。更に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ることより、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、神経内科医に配布した。劇症型 SSPE の臨床像を明らかにした。

#### 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における感染性ウイルス粒子非産生性の規定因子を同定した。

#### 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、ヒト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、生検脳の病理学的特徴、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 の診断法の改良

JC ウイルスをより迅速に定量的に検出する方法としてリアルタイム PCR による検査方法の開発を進めている。

#### 3) 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。

#### 4) PML の治療法に関する研究

CDK 阻害剤の PML 治療薬利用の可能性について検索を進めている。

## 5) 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を改訂した。

## 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 1726 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 疑診例についての詳細を報告し、更に我が国では孤発性 CJD 発症前の医療行為が発症と関連性がないことを示した。村山班員は家族性 CJD (V180I) に関して臨床経過と病理所見の対応を調査し、有馬研究協力者は D178N 変異コドン 129MM 多型の致死性家族性不眠症の家系内臨床症状の多様性について調査した。志賀研究協力者は PET によるアミロイドイメージングの早期診断の有用性の可能性を示し、黒岩班員は「プリオン病感染予防ガイドライン」の改訂版を編集した。湯浅班員は画像小委員会において、MRI 拡散強調像の ASIST-Japan 法による表示条件標準化手法が有用であることを示し、画像診断を基にした新たなプリオン病診断基準を提案した。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陽性率の対比研究を行った。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進めている。今年度も、医療行為を介した二次感染可能性のある事例が発生し、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「二次感染予防について」マニュアルを作成した。田村研究協力者はカウンセリングモデルを構築し、三條班員は 2004 年に感染リ

スク保有者として告知を受けた患者の死亡例 2 例にプリオン病発症者がいなかったことを報告した。

#### 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更に明らかにし、坂口班員はプリオン蛋白が小胞体ストレスによる細胞死の抑制に関与することを見いだした。桑田班員はプリオン蛋白の構造解析から複数のアミロイド線維形成があり、各々の性質が異なることを明らかにし、佐伯班員はプリオン蛋白欠損細胞において複数の遺伝子発現の低下が認められることを見いだした。

#### 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

毛利班員はプリオン蛋白コドン 219 のヘテロ性による異常化の抑制性を、小林班員はトレーズバック法によりプリオン蛋白由来の同定が可能であることを示した。堀内班員は Mesenchymal stem cell (MSC) のプリオン病治療への応用の可能性を示し、三好班員は培養細胞にて異常型プリオン蛋白の増殖に関与する遺伝子群の詳細を明らかにしつつあり、岩城班員は異常型プリオン蛋白の蓄積に先行してプリオン蛋白の重合が起こっていることを明らかにした。田中研究協力者は酵母プリオン蛋白のアミロイド構造と感染能の関係を調べている。

#### 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

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、松田班員は新たな生物学的マーカーとして H-FABP の利用の可能性を検討した。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。佐多研究協力者は測定スタンダード用の 14-3-3 蛋白の作製と、検査精度への影響を調査した。新研究協力者はリコンビ

ナント・プリオン蛋白を用いた異常型プリオン蛋白試験管内増幅法の開発を進めている。

#### 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

山田（達）班員はペントサン脳室内持続注入治験の実施状況と安全性を紹介した。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感染マウスへの有効性の確認を行った。

### 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した。市山班員は数種類ある麻疹抗体価測定法の感受性と特異性を検証した。岡研究協力者は劇症型 SSPE の特徴を明らかにした。

#### 2) SSPE の治療状況の調査

野村研究協力者と飯沼研究協力者は、全国のリバビリン治療の現状を調査し、調査可能であった 116 例に関して、その実施状況、有効性、副作用などの実態を明らかにし、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 蛋白や F 蛋白の変異と感染性ウイルス粒子非産生性の関連を調べた。高須研究協力者はパプアニューギニア例について麻疹予防ワクチンの効果と SSPE の発症率を検討した。楠原班員は日本とフィリピンの SSPE 患者の遺伝子多型解析により PD1 遺伝子が有意な相関があることを見いだした。

#### 4) SSPE の革新的治療法の開発

細谷班員はリバビリン脳室内投与療法の効果的な治療プロトコールを作成した。

#### 5) 実験動物モデルの研究

網班員はカン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における抗体価の推移を検討した。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。長嶋研究協力者と原研究協力者は国内症例生検脳の病理像の詳細を報告した。

#### 2) PML の迅速診断法の確立

倉根班員はリアルタイム PCR 法を用いた JC ウイルス検査法の開発を進めている。

#### 3) PML の新たな治療法の開発

澤班員は PML に対する新たな治療法として、CDK 阻害剤の Roscovitine の有用性と安全性について研究を進めている。

#### 4) PML の診療状況

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ている。

### 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整備・確立されつつあり、今後プリオン病に近い効果がえられるものと思われる。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や病理検査体制の整備、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、平成14年のガイドラインの改訂を進めた。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では診療ガイドラインを関係者に送付し、早期診断に利用できるようにした。リバピ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での新たな効果的治療法の開発の進展とあわせ、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、6月の欧州サーベイランス会議への参加、8月のプリオン研究会（津南）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

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Shiga Y, Satoh K, Kitamoto T, Kanno S, Nakashima I, Sato S, Fujihara K, Tkata H, Nobukuni K, Kuroda S, Takano H, Umeda Y, Konno H, Nagasato K, Satoh A, Matsuda Y, Hidaka M, Takahashi H, Sano Y, Kim K, Konishi T, Doh-ura K, Sato T, Sasaki K, Nakamura Y, Yamada M, Mizusawa H, Itoyama Y. Two different clinical phenotypes of Creutzfeldt-Jakob disease with a M232R substitution. *J Neurol* 2007; 254: 1509-1517.
2. Abe Y, Nagasawa T, Monma C, Oka A. Infant botulism due to *Clostridium butyricum* type E toxin. *Pediatr Neurol*.(in press)
3. Doh-Ura K, Kuge T, Uomoto M, Nishizawa K, Kawasaki Y, Iha M. Prophylactic effect of dietary seaweed Fucoidan against enteral prion infection. *Antimicrob. Agents Chemother* 2007; 51(6): 2274-2277.
4. Doh-ura K, Tamura K, Karube Y, Naito M, Tsuruo T, Kataoka Y. Chelating compound, chrysoidine, is more effective in both antiprion activity and brain endothelial permeability than quinacrine. *Cell Mol Neurobiol* 2007;

- 27(3): 303-316.
5. Dong J, Li A, Yamaguchi N, Sakaguchi S, Harris DA. Doppel induces degeneration of cerebellar Purkinje cells independently of Bax. *Am J Pathol* 2007; 171: 599-607.
  6. Fujii F, Horiuchi M, Ueno M, Sakata H, Nagao I, Tamura M, Kinjo M. Detection of prion protein immune complex for bovine spongiform encephalopathy diagnosis using fluorescence correlation spectroscopy and fluorescence cross-correlation spectroscopy. *Anal Biochem* 2007; 370: 131-141.
  7. Fujimi K, Noda K, Sasaki K, Wakisaka Y, Tanizaki Y, Iida M, Kiyohara Y, Kanba S, Iwaki T. Altered Expression of COX-2 in Subdivisions of the Hippocampus during Aging and in Alzheimer's Disease: The Hisayama Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 23(6): 323-333.
  8. Hachiya NS, Kaneko K. Investigation of laser-microdissected inclusion bodies. *Methods Cell Biol* 2007; 82: 355-375.
  9. Hagiwara K, Yamakawa Y, Sato Y, Nakamura Y, Tobiume M, Shinagawa M, Sata T. Accumulation of mono-glycosylated form-rich, plaque-forming PrPSc in the second atypical bovine spongiform encephalopathy case in Japan. *Jpn J Infect Dis* 2007; 60(5): 305-308.
  10. Hao HP, Doh-Ura K, Nakanishi H. Impairment of microglial responses to facial nerve axotomy in cathepsin S-deficient mice. *J Neurosci Res* 2007; 85(10): 2196-2206.
  11. Hashiguchi T, Kajikawa M, Maita N, Takeda M, Kuroki K, Sasaki K, Kohda D, Yanagi Y, Maenaka K. Crystal structure of measles virus hemagglutinin provides insight into effective vaccines. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(49): 19535-19540.
  12. Honda R, Ichiyama T, Maeba S, Sunagawa S, Furukawa S. Male siblings with tibia-metacarpal type of chondrodysplasia punctata without maternal factors. *Brain Dev* 2008; 30(4): 301-304.
  13. Hosoya M, Kawasaki Y, Sato M, et al. Genetic diversity of coxsackievirus A16 associated with hand, foot, and mouth disease epidemics in Japan from 1983 to 2003. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 112-120.
  14. Hotta N, Ichiyama T, Shiraishi M, Takekawa T, Matsubara T, Furukawa S. Nuclear factor- $\kappa$ B activation in peripheral blood mononuclear cells of children with sepsis. *Crit Care Med* 2007; 35: 2395-2401.
  15. Ichiyama T, Kajimoto M, Hasegawa M, Hashimoto K, Matsubara T, Furukawa S. Cysteinyl leukotrienes enhance TNF- $\alpha$ -induced matrix metalloproteinase-9 in human monocytes/ macrophages. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 608-614.
  16. Ichiyama T, Matsushige T, Kajimoto M, Tomochika K, Matsubara T, Furukawa S. Dexamethasone decreases cerebrospinal fluid soluble tumor necrosis factor receptor 1 levels in bacterial meningitis. *Brain Dev* 2008; 30(2): 95-99.
  17. Ichiyama T, Morishima T, Kajimoto M, Matsushige T, Matsubara T, Furukawa



- S. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 in influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 542-544.
18. Ichiyama T, Suenaga N, Kajimoto M, Tohyama J, Isumi H, Kubota M, Mori M, Furukawa S. Serum and CSF levels of cytokines in acute encephalopathy following prolonged febrile seizures. *Brain Dev* 2008; 30: 47-52.
  19. 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.
  20. Kajimoto M, Ichiyama T, Akashi A, Suenaga N, Matsufuji H, Furukawa S. West syndrome associated with mosaic Down syndrome. *Brain Dev* 2007; 29: 447-449.
  21. Kamatari YO, Nakamura HK, Kuwata K. Strange kinetic phase in the extremely early folding process of  $\beta$ -lactoglobulin. *FEBS Lett* 2007; 581: 4463-4467.
  22. Kawasaki Y, Kawagoe K, Chen CJ, Teruya K, Sakasegawa Y, Doh-Ura K. Orally administered amyloidophilic compound is effective in prolonging the incubation periods of animals cerebrally infected with prion diseases in a prion strain-dependent manner. *J Virol* 2007; 81(23): 12889-12898.
  23. Kim CK, Hirose Y, Sakudo A, Takeyama N, Kang CB, Taniuchi Y, Matsumoto Y, Itohara S, Sakaguchi S, Onodera T: Reduced response of splenocytes after mitogen-stimulation in the prion protein (PrP) gene-deficient mouse: PrPLP/Doppel production and cerebral degeneration. *BBRC* 2007; 358: 469-474.
  24. Kim CK, Sakudo A, Taniuchi Y, Shigematsu K, Kang CB, Saeki K, Matsumoto Y, Sakaguchi S, Itohara S, Onodera T. Late-onset olfactory deficits and mitral cell loss in mice lacking prion protein with ectopic expression of Doppel. *Int J Mol Med* 2007; 20(2): 169-176.
  25. Kobayashi A, Asano M, Mohri S, Kitamoto T. Cross-sequence transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease creates a new prion strain. *J Biol Chem* 2007; 282: 30022-30028.
  26. Kobayashi S, Sakurai M, Murayama S, Kanazawa I. A Japanese family with early-onset ataxia with motor and sensory neuropathy. *J Neurol Sci* 2007; 254: 44-48.
  27. Kobune F, Ami Y, Katayama M, Takahashi M, Tuul R, Korukluoglu G, Kiyohara T, Miura R, Sato H, Yoneda M, Kai C. A novel monolayer cell line derived from human umbilical cord blood cells shows high sensitivity to measles virus. *J Gen Virol* 2007; 88: 1565-1567.
  28. Kremer W, Kachel N, Kuwata K, Akasaka K, Kalbitzer HR. Species specific differences in the intermediate states of human and hamster prion protein detected by high pressure NMR spectroscopy. *J Biol Chem* 2007; 282: 22689-22698.
  29. Kuwata K, Nishida N, Matsumoto T,

- Kamatari OY, Muto HJ, Kodama K, Nakamura KH, Kimura K, Kawasaki M, Takakura Y, Shirabe S, Takata J, Kataoka Y, Katamine S. Hot spots in prion protein for pathogenic conversion. *PNAS* 2007; 104(29): 11921-11926.
30. Kuwata K, Nishida N, Matsumoto T, Kamatari YO, Hosokawa-Muto J, Kodama K, Nakamura HK, Kimura K, Kawasaki M, Takakura Y, Shirabe S, Takata J, Kataoka Y, Katamine S. Hot spots in prion protein for pathogenic conversion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 11921-11926.
31. Masujin K, Matthews D, Wells GA, Mohri S, Yokoyama T. Prions in the peripheral nerves of bovine spongiform encephalopathy-affected cattle. *J Gen Virol* 2007; 88: 1850-1858.
32. Masujin K, Shimada K, Kimura KM, Imamura M, Yoshida A, Iwamaru Y, Mohri S, Yokoyama T. Applicability of current bovine spongiform encephalopathy (BSE) diagnostic procedures for chronic wasting disease (CWD). *Microbiol Immunol* 2007; 51: 1039-1043.
33. Matoba T, Orba Y, Suzuki T, Makino Y, Shichinohe H, Kuroda S, Ochiya T, Itoh H, Tanaka S, Nagashima K, Sawa H. An siRNA against JC virus (JCV) agnoprotein inhibits JCV infection in JCV-producing cells inoculated in nude mice. *Neuropathology*. (in press)
34. Miyazawa K, Kanaya T, Tanaka S, Takakura I, Watanabe K, Ohwada S, Kitazawa H, Rose MT, Sakaguchi S, Katamine S, Yamaguchi T, Aso H. Immunohistochemical characterization of cell types expressing the cellular prion protein in the small intestine of cattle and mice. *Histochem Cell Biol* 2007; 127: 291-301.
35. Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T, Shiomi M. Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurol Scand* 2007; 115: 45-56.
36. Murakami M, Ohba T, Wu TW, Fujisawa S, Suzuki T, Takahashi Y, Takahashi E, Watanabe H, Miyoshi I, Ono K, Sasano H, Ito H, Iijima T. Modified sympathetic regulation in N-type calcium channel null-mouse. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 354(4): 1016-1020.
37. Nagasawa T, Kimura I, Abe U, Oka A. HHV-6 encephalopathy with clusters of convulsions during eruptive stage. *Pediatr Neurol* 2007; 33: 98-104.
38. Nakamura HK, Takano M, Kuwata K. Modeling of a propagation mechanism of infectious prion protein; a hexamer as the minimum infectious unit. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 361: 789-793.
39. Nanba Y, Matsui K, Aida N, Sato Y, Toyoshima K, Kawataki M, Hoshino R, Ohyama M, Itani Y, Goto A, Saito, Y, Oka A. Detection of T1 hyperintensity in region of the corona radiata connecting with posterior limb of the internal capsule on magnetic resonance imaging at near term is sensitive in predicting gross motor problems in premature infants *Pediatrics*. 2007; 120: e10-19.
40. Nishimura T, Sakudo A, Hashiyama Y, Yachi A, Saeki K, Matsumoto Y, Ogawa M, Sakaguchi S, Itohara S, Onodera T.

- Serum Withdrawal-Induced Apoptosis in ZrchI Prion Protein (PrP) Gene-Deficient Neuronal Cell Line Is Suppressed by PrP, Independent of Doppel. *Microbiol Immunol* 2007; 51(4): 457-466.
41. Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, Nakamura Y, Mizusawa H, Yamada M. Clinical features and diagnosis of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2007; 69: 360-367.
  42. Ohara J, Tokari T, Kurokawa A, Maeda J, Ishiguro N, Furuoka H, Horiuchi, M. Frequencies of PrP genotypes in meat breeds of Japanese sheep and trail of selective breeding in experimental sheep flock. *J Vet Med Sci* 2007; 69: 1325-1329.
  43. Okoshi Y, Mizuguchi M, Itoh M, Oka A, Takashima S. Altered nestin expression in the cerebrum with periventricular leukomalacia. *Pediatr Neurol* 2007; 36: 170-174.
  44. Orba Y, Sunden Y, Suzuki T, Nagashima K, Kimura T, Tanaka S, Sawa H. Pharmacological cdk inhibitor R-Roscovitine suppresses JC virus proliferation. *Virology* 2008; 370: 173-183.
  45. Otaki M, Jiang DP, Sasayama M, Nagano-Fujii M, Hotta H. Generation of recombinant adenovirus expressing siRNA against the L mRNA of measles virus and subacute sclerosing panencephalitis virus. *Microbiol Immunol* 2007; 51: 985-991.
  46. Sakaguchi S, Arakawa T. Recent developments in mucosal vaccines against prion diseases. *Expert Rev Vaccines* 2007; 6: 75-85.
  47. Sakaguchi S. Molecular biology of prion protein and its first homologous protein. *J Med Invest* 2007; 54: 211-223.
  48. Sasaki N, Hosoda Y, Nagata A, Ding M, Cheng JM, Miyamoto T, Okano S, Asano A, Miyoshi I, Agui T. A mutation in tpst2 encoding tyrosylprotein sulfotransferase causes dwarfism associated with hypothyroidism. *Mol Endocrinol* 2007; 21(7): 1713-1721.
  49. Sato H, Kobune F, Ami Y, Yoneda M, Kai C. Immune responses against measles virus in cynomolgus monkeys. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2008; 31: 25-35.
  50. Satoh K, Shirabe S, Eguchi H, Tsujino A, Motomura M, Satoh A, Tsujihata M, Eguchi K. Chronological Changes in MRI and CSF Biochemical Markers in Creutzfeldt-jakob Disease Patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 23: 372-381.
  51. Satoh K, Shirabe S, Tsujino A, Eguchi H, Motomura M, Honda H, Tomita I, Satoh A, Tsujihata M, Matsuo H, Nakagawa M, Eguchi K. Total tau protein in cerebrospinal fluid and diffusion-weighted MRI as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24: 207-212.
  52. Shiga Y, Satoh K, Kitamoto T, Kanno S, Nakashima I, Sato S, Fujihara K, Tkata H, Nobukuni K, Kuroda S, Takano H, Umeda Y, Konno H, Nagasato K, Satoh A, Matsuda Y, Hidaka M, Takahashi H, Sano Y, Kim K, Konishi T, Doh-ura K, Sato T,

- Sasaki K, Nakamura Y, Yamada M, Mizusawa H, Itoyama Y. Two different clinical phenotypes of Creutzfeldt-Jakob disease with a M232R substitution. *J Neurol* 2007; 254: 1509-1517.
53. Shiihara T, Watanabe M, Honma A, Kato M, Morita Y, Ichiyama T, Maruyama K. Rotavirus associated acute encephalitis/encephalopathy and concurrent cerebellitis: report of two cases. *Brain Dev* 2007; 29: 670-673.
54. Shishido-Hara Y, Higuch K, Ohara S, Duyckaerts C, Hauw J-J, Uchihara T. Promyelocytic leukemia nuclear bodies (PML-NBs) provide a scaffold for JC virus progeny production, and are disrupted after development of viral inclusions; the role of PML-NBs in progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), *J Neuropathol and Exp Neurology*. (in press)
55. Suenaga N, Ichiyama T, Kubota M, Isumi H, Tohyama J, Furukawa S. Roles of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 in acute encephalopathy following prolonged febrile seizures. *J Neurol Sci*. (in press)
56. Takahashi K, Saitoh M, Hoshino H, Mimaki M, Yokoyama Y, Takamizawa M, Mizuguchi M, Lin Z-M, Yang Y, Igarashi T. A case of primary erythralgia, wintry hypothermia and encephalopathy. *Neuropediatrics* 2007; 38: 157-159.
57. 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.
58. Takeda M, Tahara M, Hashiguchi T, Sato TA, Jinnouchi F, Ueki S, Ohno S, Yanagi Y. A human lung carcinoma cell line supports efficient measles virus growth and syncytium formation via a SLAM- and CD46-independent mechanism. *J Virol* 2007; 81(21): 12091-12096.
59. Uryu M, Karino A, Kamihara Y, Horiuchi M. Characterization of prion susceptibility in Neuro2a mouse neuroblastoma cell subclones. *Microbiol. Immunol* 2007; 51: 661-667.
60. Watanabe Y, Hiraoka W, Shimoyama Y, Horiuchi M, Kuwabara M. Instability of familial spongiform encephalopathy-related prion mutants. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 366: 244-249.
61. Yokoyama T, Masujin K, Yamakawa Y, Sata T, Murayama Y, Shu Y, Okada H, Mohri S, Shinagawa M. Experimental transmission of two young and one suspended bovine spongiform encephalopathy (BSE) cases to bovinized transgenic mice. *Jpn J Infect Dis* 2007; 60: 317-320.
62. 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.
63. 岸田修二. ウイルス感染症 : (4)HIV 脳