

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

プリオン病に対する診断・治療技術開発に関する研究

平成19年度 総括研究報告書

主任研究者 堂浦 克美

平成20年（2008年）4月

目 次

ページ

I. 総括研究報告書

- プリオン病に対する診断・治療技術開発に関する研究 1
堂 浦 克 美 (東北大学大学院医学系研究科)

II. 分担研究報告書

- 末梢投与可能な次世代型治療予防薬開発に関する研究 11
堂 浦 克 美 (東北大学大学院医学系研究科)
- 末梢投与型プリオン病治療予防薬の開発に関する研究 16
堂 浦 克 美 (東北大学大学院医学系研究科)
- 抗プリオン作用を持つ生薬類の探索 18
堂 浦 克 美 (東北大学大学院医学系研究科)
- 治療薬開発の標的候補となるプリオン増殖複製関連因子候補に関する研究 20
堂 浦 克 美 (東北大学大学院医学系研究科)
- 新規治療薬開発を目指したプリオン蛋白構造変換因子の解析に関する研究 22
堂 浦 克 美 (東北大学大学院医学系研究科)
- カクテル療法を目指した抗プリオン化合物の薬物動態学的研究 25
片 岡 泰 文 (福岡大学薬学部)
- 異常型プリオン蛋白検出プローブの開発 28
工 藤 幸 司 (東北大学先進医工学研究機構)
- プリオン病の治療研究：体内埋め込み型ポンプ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 31
坪 井 義 夫 (福岡大学医学部)
- 海外で実施されている治験に関する調査分析 34
堂 浦 克 美 (東北大学大学院医学系研究科)

| | |
|--|---------|
| CJDに対するミノサイクリン・シンバスタチン併用療法の試みと BF-PETに関する研究 志賀裕正（宮城病院） | ．．．． 39 |
| プリオン病剖検脳の病理学的および蛋白生化学的定量解析の試み 佐々木健介（九州大学大学院医学研究院） | ．．．． 42 |
| 医療従事者・研究者の針刺し等事故時の処置に関する考察 坪井義夫（福岡大学医学部） | ．．．． 44 |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 | ．．．． 50 |
| IV. 研究成果の刊行物・印刷 | ．．．． 54 |

総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
平成19年度 総括研究報告書

プリオン病に対する診断・治療技術開発に関する研究

主任研究者：堂浦 克美 東北大学大学院医学系研究科・教授

研究要旨

（1）現行の実験的治療法（ペントサンポリサルフェート（PPS）脳室内持続投与方法）の改善の可能性検討と、多剤併用療法実施に向けてのパイロット試験を含む環境整備、（2）新たな予防治療薬の臨床応用の可能性検討と治療化合物の開発、（3）新たな病勢診断技術の有用性検討と新規診断薬の開発について研究を進めた。

（1）については、PPS 脳室内持続投与方法の有効性や安全性に影響する宿主要因の分析、海外で実施中の治験の調査分析、シンバスタチン・ミノサイクリン併用療法のパイロット試験、治療効果判定のための病理学的・蛋白生化学的な定量的解析法の標準化、針刺し等事故時の発症予防処置に関する考察を行い、地道にエビデンスを積み上げた。

（2）については、優れた治療予防薬候補である化合物の安全性試験、経口投与で効くアミロイド親和性化合物 CompB のプリオン株依存的治療効果の分析、抗プリオン活性を発揮する生薬の探索、治療薬開発の新たな標的となる受容体関連蛋白についての解析、プリオン蛋白代謝および異常型プリオン蛋白産生へのヒートショック蛋白質の関与解析、治療候補化合物 GN8 および siRNA の最適化を行った。代表的成果として、治療予防薬候補化合物の安全性が確認でき臨床応用に一步近づいた。

（3）については、 $[^{11}\text{C}]$ BF-227 による PET プローブの探索的臨床研究、より臨床有用性の高い $[^{18}\text{F}]$ 標識 PET プローブの探索、近赤外線蛍光プローブの探索を行った。 $[^{18}\text{F}]$ FACT の発見や近赤外線蛍光プローブの基本化学構造の発見など、大きな成果があった。

分担研究者

| | |
|--------|------------------------------------|
| 片岡 泰文 | 福岡大学薬学部・教授 |
| 工藤 幸司 | 東北大学先進医工学研究機構・教授 |
| 坪井 義夫 | 福岡大学医学部・准教授 |
| 志賀 裕正 | 東北大学大学院医学系研究科・准教授（年度途中で宮城病院・部長に異動） |
| 佐々木 健介 | 九州大学大学院医学研究院・助教 |

A. 研究目的

多数の後天性プリオン病の発生や発病リスク保因者の存在を背景に、実効性のある予防治療法が求められている。本研究では、

(1) 現行の実験的治療法の改善の可能性検討と、多剤併用療法実施に向けてのパイロット試験を含む環境整備、(2) 新たな予防治療薬の臨床応用の可能性検討と治療化合物の開発、(3) 新たな病勢診断技術の有用性検討と新規診断薬の開発について研究を進めた。

B. 研究方法

(1) 現行の治療手段の改善と新たな治療手段の整備

坪井は、ペントサンポリサルフェート (PPS) 脳室内投与法を実施中の症例のフォローアップと解析を行い、この治療法の効果が期待できる症例についての共通要因の抽出を行った。また、症例の解析より合併症発生に影響する要因について臨床的に検討した。志賀は抗プリオン活性を持つ臨床薬剤 (ミノサイクリン、シンバスタチン) による多剤併用療法のパイロット試験を2名の患者に実施し、その効果と安全性について検討した。堂浦は、海外で行われているプリオン病治療について情報収集を行い、得られた情報を分析した。佐々木は治療実施症例の剖検脳において治療効果を判定するための定量解析の方法について検討を進めた。一方、基礎研究の立場からPPS療法の改良点を探るため動物でのPPS動態解析を計画しているが、抗PPS抗体や蛍光標識PPSは動態解析に必要であり、片岡は抗体作製に、堂浦は蛍光標識化合物作製に取り組んだ。

ところで、医療従事者や研究者がプリオンに汚染された器具等で過って事故を起こす可能性があるものの、その際の発症予防を前提とした処置に関してマニュアルが整備されていないため、坪井、片岡、堂浦は具体的な処置方法について考察を行った。

(2) 新規治療候補薬の実用化準備とリード化合物の展開研究

堂浦は治療予防効果に優れた化合物の静脈内投与や皮下投与による安全性につい

て、げっ歯類あるいは非げっ歯類での安全性試験と動態試験を実施し試験結果について分析した。また、堂浦は経口型治療リード化合物であるアミロイド親和性化合物 CompB について、in vivo 実験にてプリオン株依存的な治療効果の解析を進めた。また、RNA 干渉による遺伝子スクリーニングで得られた新たな治療開発のターゲットとなる宿主因子について解析を進めた。さらに、生薬類での新たな治療候補化合物の探索を行った。片岡はコンピューター支援による合理的創薬探索で発見した治療リード化合物 GN8 について構造最適化研究を行うとともに、新たな治療開発研究として脳指向型 siRNA の研究を進めた。

(3) 新規画像診断技術の評価と次世代診断薬の開発

志賀、堂浦、工藤はプリオン病患者に [^{11}C]-BF227 による PET イメージング検査を実施して鑑別診断・病勢診断に有用であるかどうか検討した。工藤は、臨床有用性が高い [^{18}F] 標識アミロイド PET プローブの開発と次世代型の画像診断技術として近赤外線分光法に応用できる近赤外線蛍光プローブの開発を行った。

(倫理面への配慮)

患者に対する臨床試験は、患者が入院中の各施設における倫理審査委員会の承認を得て行われ、患者・家族にインフォームドコンセントを行い、同意を得た場合にのみ治療研究が開始された。動物実験は、研究者所属施設の動物実験委員会の指針の範囲内で行われた。

C. 研究結果

(1) 現行の治療手段の改善と新たな治療手段の整備

- これまで PPS 脳室内持続投与法を実施した 11 例 (孤発性 CJD6 例、硬膜移植後医原性 CJD2 例、家族性 CJD2 例、GSS 1 例) において、治療前後の神経学的評価、日常生活動作、同治療に関連する可能性がある副作用を検討した。治療開始からの経過 7~31 ヶ月で modified Rankin Scale は平均 3.5 →

5.2 と全例に症状の進行があり、治療開始後 3 ヶ月以降に 11 例中 10 例にさまざまな程度の硬膜下水腫が認められた。この治療法の効果が期待できる患者側の要因や硬膜下水腫発生に影響する要因については、臨床的には明らかではなかった。

- 海外で実施されているプリオン病に対する治療は、二重盲検法が主流であり、患者数は 60 名程度で、診断は早期治療介入を目的とした診断基準に依っていた。エンドポイントは投与開始からの生存期間であった。
- ミノサイクリン・シンバスタチンの 2 剤併用療法を実施した 2 名の患者は、治療開始時すでに進行した状態にあったため 1 ヶ月間の投与では明らかな治療効果を認めなかった。また、この期間の投与では重大な副作用を認めなかった。
- 実験的治療を行った患者の剖検脳において、治療的効果を病理学的に評価する指標を検討したところ、反応性アストロサイトの増生を定量化する方法や異常型プリオン蛋白の発現量あるいは重合度を見る方法が、病期の進行を反映する定量的指標になりうる事が判明した。これらの指標を用いて、PPS 脳室内持続投与治療例 3 例を検討したところ、明らかな治療効果を示す所見は得られなかった。
- 医療従事者、研究者にとって安全管理上必要である発症予防のための針刺し等事故時の処置マニュアルの整備を前提に、処置方法等について具体的な考察を行い、次亜塩素酸ナトリウムによる局所の処置に加えて PPS 投与を行う処置例を挙げた。ドキシサイクリン使用の可能性についても明らかにした。

(2) 新規治療候補薬の実用化準備とリード化合物の展開研究

- サルにおいて治療予防候補化合物の催不整脈評価検討試験、単回投与毒性試験、2 週間反復投与毒性試験及び 2 週

間回復性試験を実施し、2000 mg/kg あるいは 1000 mg/kg までの高用量投与で異常を認めなかった。一方、マウスを用いた動態試験で、単回皮下投与後 336 時間までに投与量の 58.0% が尿中に、20.0% が糞便中に、0.2% が呼気中に排泄され、17.6% が体内に残留することが明らかとなった。

- 経口投与で治療効果を認めるアミロイド親和性化合物 CompB について、そのプリオン株依存的な治療効果は、二糖鎖優位型パターンを示すプリオンに対して本化合物が効きにくいことに起因している可能性が、明らかとなった。
- 101 種類の生薬類について抗プリオン活性の有無を調べたところ、13 種類の生薬に ScN2a 細胞で抗プリオン活性を示す成分が見つかった。この内の 6 種類の生薬は N167 細胞でも抗プリオン活性を示した。
- 新たな治療薬開発の標的となるプリオン複製・増殖に関連する宿主因子候補として発見した受容体関連蛋白について、プリオン蛋白遺伝子発現に影響せず、受容体蛋白遺伝子発現ノックダウンと異常型プリオン蛋白の産生抑制が相関すること、この蛋白の特異的阻害剤で同様な異常型プリオン蛋白産生の抑制が起こることを確認した。
- 正常型プリオン蛋白の構造維持に関与する蛋白質 Hsp90 について、その阻害剤が、プリオン持続感染細胞等で正常型プリオン蛋白の一次代謝産物 C1 ペプチドの産生や、異常型プリオン蛋白の産生を抑制することを明らかにした。
- プリオン病治療候補化合物である GN8 の構造最適化を、プリオン蛋白とのドッキングシミュレーションにより行い、数種の GN8 誘導体を合成した。プリオン持続感染細胞において複数の化合物は GN8 よりも強力な抗プリオン活性を示した。また、脳指向型 siRNA 開発を目指して合成したプリオン蛋白遺伝子 siRNA は、250~1000nM の濃度範囲で強

力なプリオン蛋白発現抑制を示した。

(3) 新規画像診断技術の評価と次世代診断薬の開発

- $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PET を 2 例の患者で実施し、孤発性 CJD 症例では大脳皮質、視床で取り込み亢進を認めたが、小脳では取り込み亢進は認めなかった。P102L GSS 症例でも大脳皮質、視床での取り込み亢進は認めたものの、小脳での取り込み亢進は認めなかった。
- $[^{18}\text{F}]$ 標識プローブとして $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ を発見した。静脈内投与 $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ は脳移行性および脳からのウォッシュアウトに優れるとともに、 $[^{18}\text{F}]$ 標識プローブにしばしば見られる脱フッ素による $[^{18}\text{F}]$ イオンの骨集積を全く認めなかった。Tg マウスにおける検討では、静脈内投与 $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ は特異的に脳内アミロイド斑に結合した。
- 近赤外線蛍光プローブ候補として、励起および蛍光波長とも 600nm 以上で β シート構造をとったアミロイドとの結合性を有するいくつかの基本化学構造を得た。同構造を有する化合物群は GSS 患者脳の異常型プリオン蛋白に結合した。

D. 考察

(1) 現行の治療手段の改善と新たな治療手段の整備

- PPS 脳室内持続投与法に高率に合併する硬膜下水腫は、神経症状を悪化させるものではないが、原因は萎縮に伴う脳脊髄液の硬膜下への漏出の可能性が考えられる。今後も経過を注意深く観察し、生命予後改善効果に影響する宿主要因、硬膜下水腫の発生に関与する宿主要因の抽出に努める。
- 我が国のプリオン病の治療試験においても二重盲検法を導入するのが望ましいが、「医師主導の治験」で行うか、「臨床研究」で行うか検討する必要がある。
- 進行した 2 例の症例ではシンバスタチン・ミノサイクリン併用療法の有効性

は確認できず、安全性では問題を認めなかった。さらに、発症早期例で多剤併用療法のパイロット試験を繰り返し、有効性と安全性を確認する必要がある。

- 今回の病理学的検討では PPS 脳室内投与の明らかな治療効果を証明することはできなかったが、病期の進行を抑止できたか正確に判定するためには、多数例の解析によって得られる病型診断と臨床経過に基づく標準化モデルと比較する必要があると考えられる。
- 針刺し等事故時の発症予防を目指した処置として文献的に考察した内容については、様々な条件での効果と安全性について動物実験での検証が必要である。

(2) 新規治療候補薬の実用化準備とリード化合物の展開研究

- 予防治療候補化合物は 1000 mg/kg の高用量でも極めて安全であったが、動態試験では残留性があることが明らかとなった。今後、本化合物がどのような組織に局在し、どのような代謝を受けて尿中や糞便中に排泄されるのか明らかにする必要があるとともに、体内残留による生体への影響をさらに検討する必要がある。
- CompB が、なぜ二糖鎖優位パターンを示すプリオンに効果が乏しいのか、その機序解明は今後の課題である。CompB の実用化には毒性や物性の改善による最適化が必要であるものの、これまでに経口投与でプリオン病の予防や治療が行える化合物は発見されていないことより、CompB の発見はプリオン病の化学療法剤開発において大きな励みとなるものである。
- 多数の生薬の成分に抗プリオン活性が存在することが明らかとなった。今後、抗プリオン活性を発揮する成分の特定や in vivo での有効性を検証する必要がある。
- 受容体関連蛋白は、遺伝子発現抑制実験だけでなく特異的阻害剤を用いた実

験から異常型プリオン蛋白産生が抑えられたことより、十分に創薬の対象になり得る。今回確認できなかった蛋白質レベルでの評価や、遺伝子抑制効果のレスキュー実験による確認がさらに必要がある。

- Hsp90 が正常型プリオン蛋白の代謝および異常型プリオン蛋白への構造変換に関与する可能性が示唆された。今後は、化合物 A の基質特異性や阻害作用のメカニズムを明らかにすることによって、この可能性を検証する必要がある。
- 抗プリオン活性を有する新規 GN8 誘導体化合物について、更なる構造最適化を行うと共に、in vivo で治療効果を検証する必要がある。脳移行型としてデザインした RVG-9R 結合型 siRNA を合成し、異常型プリオン蛋白産生阻害効果や脳移行性を検討する必要がある。

(3) 新規画像診断技術の評価と次世代診断薬の開発

- [¹¹C]BF-227 の探索的臨床研究ではこれまでに 4 例のプリオン病患者を経験した。今回の 2 症例は病型に係らず大脳皮質、視床で BF-227 の取り込みが亢進しており、他の 2 症例 (CJD、P102L GSS) の所見 (小脳の取り込み亢進) と異なる。この差異の原因は明らかではなく、さらに症例を重ねて検討する必要がある。
- より臨床有用性が高い [¹⁸F]FACT は 2008 年度内に探索的臨床研究を実施できるよう準備を進める。
- 近赤外線蛍光プローブとして得られた基本化学構造は、今後さらに化合物を最適化し、3-5 年後には探索的臨床研究の実施を目指す。

E. 結論

(1) 現行の治療手段の改善と新たな治療手段の整備

- PPS 脳室内持続投与方法の有効性や安全性に影響する宿主要因について考察し

たが、明らかな要因を抽出するには至らなかった。

- 海外で実施されている治験に関する情報と実際の治験プロトコルを入手し、内容を分析した。
- シンバスタチン・ミノサイクリン併用療法のパイロット試験を実施したが、有効性は確認できなかった。
- 治療効果を判定する手段としてプリオン病剖検脳における病的変化を定量的に解析する手法を標準化した。
- 針刺し等事故時の発症予防を目指した処置に関して具体的な考察を行った。

(2) 新規治療候補薬の実用化準備とリード化合物の展開研究

- 優れた治療予防薬候補である化合物の安全性試験を実施し、残留性があるものの短期間投与では安全であることを確認した。
- 経口投与で効くアミロイド親和性化合物 CompB のプリオン株依存的な治療効果と異常型プリオン蛋白タイプとの関係を明らかにした。
- プリオン持続感染細胞において抗プリオン活性を発揮する生薬を多数発見した。
- 治療薬開発の新たな標的となるプリオン増殖複製に関与する宿主因子候補としての受容体関連蛋白について、解析を進めエビデンスを積み上げた。
- ヒートショック蛋白質 Hsp90 が正常型プリオン蛋白の代謝および異常型プリオン蛋白の産生に関与する可能性を明らかにした。
- 合成した GN8 誘導体および siRNA は、プリオン持続感染細胞において優れた抗プリオン活性を示した。

(3) 新規画像診断技術の評価と次世代診断薬の開発

- [¹¹C]BF-227 の探索的臨床研究を 2 症例で実施し、有効性と安全性を調査した。
- [¹¹C]標識体に比し臨床有用性の高い

[¹⁸F] 標識 PET プローブとして
[¹⁸F]FACT を発見した。

- ・ 近赤外線蛍光プローブとして有望な
いくつかの基本化学構造を得た。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Shiga Y, Satoh K, Kitamoto T, Kanno S, Nakashima I, Sato S, Fujihara K, Takata 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.*, 254:1509-1517, 2007
- 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.*, 81(23):12889-12898, 2007
- Hao HP, Doh-Ura K, Nakanishi H: Impairment of microglial responses to facial nerve axotomy in cathepsin S-deficient mice. *J. Neurosci. Res.*, 85(10):2196-2206, 2007
- 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.*, 51(6):2274-2277, 2007
- 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.*, 27(3):303-316, 2007
- Rainov NG, Tsuboi Y, Krolak-Salmon P, Vighetto A, Doh-Ura K: Experimental treatments for human transmissible spongiform encephalopathies: is there a role for pentosan polysulfate? *Expert Opin. Biol. Ther.*, 7: 713-726, 2007
- Nakagawa S, Deli MA, Nakao S, Honda M, Hayashi K, Nakaoke R, Kataoka Y., Niwa M. Pericytes from brain microvessels strengthen the barrier integrity in primary cultures of rat brain endothelial cells. *Cell Mol Neurobiol.* 27:687-694, 2007
- 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 U S A.* 104:11921-11926, 2007
- Takata F, Dohgu S, Yamauchi A, Sumi N, Nakagawa S, Naito M, Tsuruo T, Shuto H, Kataoka Y. Inhibition of transforming growth factor-beta production in brain pericytes contributes to cyclosporin A-induced dysfunction of the blood-brain barrier. *Cell Mol Neurobiol.* 27:317-328, 2007
- Yamauchi A, Dohgu S, Nishioku T, Shuto H, Naito M, Tsuruo T, Sawada Y, Kataoka Y. An inhibitory role of nitric oxide in the dynamic regulation of the blood-brain barrier function. *Cell Mol Neurobiol.* 27:263-270, 2007
- Nishioku T, Takata F, Yamauchi A, Sumi N, Yamamoto I, Fujino A, Naito M, Tsuruo T, Shuto H, Kataoka Y. Protective action of indapamide, a

- thiazide-like diuretic, on ischemia-induced injury and barrier dysfunction in mouse brain microvascular endothelial cells. *J Pharmacol Sci.* 103:323-327, 2007
- Kudo Y, Okamura N, Furumoto S, Tashiro M, Furukawa K, Maruyama M, Itoh M, Iwata R, Yanai K, Arai H: 2-(2-[2-Dimethylamino-5-yl] ethenyl)-6-(2-[fluoro]ethoxy) benzoxazole: A novel PET agent for in vivo detection of dense amyloid plaques in Alzheimer's disease patients. *J Nucl Med.* 48. 553-561. 2007.
- Furumoto S, Okamura N, Iwata R, Yanai K, Arai H, Kudo Y: Recent advances in the development of amyloid imaging agents. *Current Topics in Medicinal Chemistry.* 7. 1773-1789. 2007.
- Okamura N, Furumoto S, Funaki Y, Suemoto T, Kato M, Ishikawa Y, Ito S, Akatsu H, Yamamoto T, Sawada S, Arai H, Kudo Y, Yanai K: Binding and safety profile of novel benzoxazole derivative for in vivo imaging of amyloid deposits in Alzheimer's disease. *Japan Geriatrics Society.* 7. 393-400. 2007.
- Shiga Y. Imaging. In *Handbook of human prion diseases.* eds by Monaco S, Zanusso G, Gambetti P. in press.
- 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); 323-331
- 堂浦克美: 神経感染症の治療の進歩と将来の展望 プリオン病への治療アプローチ。神経治療学、24(6):647-650、2007
- 逆瀬川裕二, 堂浦克美: プリオン病の診断支援・治療へ試み。日本臨床、65(8):1417-1422、2007
- 逆瀬川裕二, 堂浦克美: プリオン病の分子標的治療。神経研究の進歩、59(4):405-414、2007
- 工藤幸司, 古本祥三, 岡村信行: アミロイド イメージングによるアルツハイマー病の診断。非侵襲・可視化技術ハンドブック、編者 小川誠司, 上野照剛、N T S社、562-566、2007、東京
- 古本祥三, 岡村信行, 工藤幸司: アミロイド イメージングによるアルツハイマー病の早期診断。臨床医のためのクリニカル PET-病期・病態診断のためのガイドブック、編者 伊藤正敏、先端医療技術研究所、205-210、2007、東京
- 工藤幸司, 古本祥三、岡村信行: アミロイド イメージング「アミロイド画像化用プローブ」、日本臨床、2008, 66Suppl. 1, 300-306
- 岡村信行、谷内一彦、古川勝敏、荒井啓行、工藤幸司: アミロイド イメージング「PET」、日本臨床、2008, 66Suppl. 1, 288-292
- 岡村信行、古本祥三、工藤幸司、谷内一彦: 脳の分子イメージング「アルツハイマー病」、日本臨床、2007, 65, 320-326
- 荒井啓行、工藤幸司: 病理像を画像化する分子神経イメージング法による Alzheimer 病の早期診断-日本での BF-227 の開発と臨床応用.、医学のあゆみ、2007, 220, 404-408
- 坪井義夫, 山田達夫. 【治療の最前線 脳の感染症】 クロイツフェルト・ヤコブ病 *Brain Medical* 2007; 19: 267-272
- 坪井義夫, 山田達夫. 病気のはなし プリオン病 検査と技術 2007; 35: 426-430
- 志賀裕正. 臨床的特徴と検査所見. 日本臨床、2007, 65, 1407-1415.
- 志賀裕正. 感染症の検査方法: ジュロイツフェルト・ヤコブ病. 感染制御、2008, 印刷中
- 佐々木健介, 岩城徹. プリオン病の病理解剖と標本作製の留意点. 病理と臨床 2007: 25; 1124-1130

2. 学会発表

- Doh-ura K: Amyloidophilic chemicals for therapeutics of prion diseases. CJD2007, Vancouver, November 5-6, 2007
- Teruya K, Yamada Y, Nishimura T, Suda Y, Doh-ura K: Characterization of the interaction between prion protein and heparin. Prion2007, Edinburgh, September 26-28, 2007
- Kimura T, Ishikawa K, Nishimura Y, Schatzl HM, Doh-ura K: Screening for endogenous factors involved in the formation of protease resistant prion protein. Prion2007, Edinburgh, September 26-28, 2007
- Sakasegawa Y, Hachiya NS, Kaneko K, Doh-ura K: HSP90 family proteins modify the conformation of copper-loaded prion protein in a nucleotide-dependent manner. Prion2007, Edinburgh, September 26-28, 2007
- Doh-ura K: Development of potential therapeutics for prion diseases. CJD Foundation Family Conference, Washington DC, July 6-9, 2007
- Okamura N, Kudo Y, Furumoto S, Furukawa K, Tashiro M, Kato M, Funaki Y, Yanai K, Arai H: Noninvasive detection of amyloid deposits in the patients with Alzheimer's disease using [11C]BF-227 PET、第26回認知症学会学術集会・第13回国際老年精神医学会、大阪国際会議場、10月14日-18日、2007年
- Arai H, Okamura N, Tashiro M, Yanai K, Kudo Y: In Vivo Detection of Amyloid Deposits in Normals, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease Patients Using [11C]BF-227 and PET, Human Amyloid Imaging・Boston2007, Boston Back Bay Hilton Hotel, 5月4日、2007年
- Okamura N, Kudo Y, Furumoto S, Tashiro M, Furukawa K, Funaki Y, Kato M, Ito S, Ishikawa Y, Maruyama M, Arai H, Fukuda H, Iwata R, Itoh M, Yanai K: In vitro detection of amyloid deposits in Alzheimer's disease using [11C]BF-227 PET, Brain'07 & Brain PET'07, 大阪国際コンベンションセンター, 5月20日-24日, 2007年
- Tashiro M, Kumagai K, Okamura N, Furumoto S, Furukawa K, Funaki Y, Maruyama M, Kimura Y, Itoh M, Iwata R, Kudo Y, Arai H, Yanai K: Quantitative analysis of detection of amyloid deposition in human brain using PET and a new imaging probe [11C]BF-227, Brain'07 & Brain PET'07, 大阪国際コンベンションセンター, 5月20日~24日, 2007年
- Shiga Y, Kitamoto T, Yamada M, et al. Japanese genetic transmissible spongiform encephalopathy: comparison with European subtypes. The 59th annual meeting of the American Academy of Neurology. Boston, Apr 28 - May 5, 2007.
- Shiga Y. Spongiform changes cause high intensity lesions in diffusion-weighted MRI. PRION 2007. Edinburgh, Sep 26-28, 2007.
- Sasaki K, Minaki H, Iwaki T. Time course of the development of PrP aggregates in a mouse model of prion disease. Prion 2007. Edinburgh, September 26-28, 2007
- 堂浦克美: ヤコブ病克服プロジェクトの成果と残されている課題—治療・発症機序研究。食と医療の安全に関する市民講座「プリオンから見た食の安全と医療の安全: プリオンはもう怖くないの? ウシ海綿状脳症(BSE)とヤコブ病(CJD)」、東京、2007年12月16日
- 堂浦克美: プリオン病—診断・治療研究の最近の進歩と課題—。第12回SRL感染症フォーラム、東京、2007年12月15日
- 篠原正将、海野昌喜、照屋健太、酒井隆一、

- 堂浦克美、佐々木 誠、齋藤正男：ヒト由来のグルタミン酸受容体 GluR5 リガンド結合部位の結晶構造解析。第 80 回日本生化学会大会、横浜 2007 年 12 月 11～15 日
- 照屋健太、山田有希、西澤桂子、堂浦克美：C 末端をコレステロールで修飾した蛋白質の半合成と細胞膜への結合。第 44 回ペプチド討論会、富山市、2007 年 11 月 7-9 日
- 堂浦克美：プリオン病の治療の試み。第 55 回日本ウイルス学会学術集会、札幌、2007 年 10 月 21 日～23 日
- 木村朋寛、石川謙介、西村有起、Schatzl HM、堂浦克美：プロテアーゼ抵抗性プリオン蛋白産生に関与する内因性因子のスクリーニング。2007 年プリオン研究会、津南（新潟）、2007 年 8 月 25 日、26 日
- Sakasegawa Y, Hachiya NS, Kaneko K, Doh-ura K: The C-terminal chaperone domain of heat shock protein 90 kDa is responsible for the conformational modification of copper-loaded recombinant prion protein. 2007 年プリオン研究会、津南（新潟）、2007 年 8 月 25 日、26 日
- 篠原正将、海野昌喜、照屋健太、酒井隆一、堂浦克美、佐々木 誠、齋藤正男：ヒト由来のグルタミン酸受容体 GluR5 リガンド結合部位の結晶構造解析。第 22 回生体機能関連化学シンポジウム「若手フォーラム」、仙台、2007 年 9 月 28-29 日
- 照屋健太、山田有希、隅田泰生、堂浦克美：ヘパリンとプリオン蛋白質相互作用のキャラクタリゼーション。2007 年プリオン研究会、津南（新潟）、2007 年 8 月 25 日、26 日
- 濱中大一、堂浦克美：抗プリオン活性を持つ担子菌成分に関する研究。2007 年プリオン研究会、津南（新潟）、2007 年 8 月 25 日、26 日
- 坪井義夫、山田達夫、堂浦克美：ペントサンポリサルフェート脳室内持続投与療法の臨床研究－11 例の臨床経過と問題点。2007 年プリオン研究会、津南（新潟）、2007 年 8 月 25 日、26 日
- 末吉 真、樋口隆一、堂浦克美、宮本智文：フェオフィチン類の異常型プリオンタンパク質産生阻害機構の解明。2007 年プリオン研究会、津南（新潟）、2007 年 8 月 25 日、26 日
- 川崎ゆり、河原佐智代、宮澤正顕、堂浦克美：末梢で異常型プリオン蛋白の形成に関与するリンパ球サブセット。2007 年プリオン研究会、津南（新潟）、2007 年 8 月 25 日、26 日
- 野村幸子、宮庄 拓、戸邊美智子、志賀康弘、前田尚之、堂浦克美、横田 博：ウシ海綿状脳症罹患牛血清に検出されたグリア線維性酸性蛋白質に対する自己抗体。2007 年プリオン研究会、津南（新潟）、2007 年 8 月 25 日、26 日
- 堂浦克美：プリオン病への治療アプローチ。第 25 回日本神経治療学会総会、仙台、2007 年 6 月 21 日、22 日
- 照屋健太、魚本 幸、藤田智司、堂浦克美：プリオン感染細胞からの迅速な PrPres 回収法。第 7 回日本蛋白質科学会年会、仙台、2007 年 5 月 24-26 日
- 山口恭史、三浦隆史、照屋健太、堂浦克美、竹内英夫：銅イオンにより誘起されるプリオンタンパク質の構造変化。第 7 回日本蛋白質科学会年会、仙台、2007 年 5 月 24-26 日
- 神田英里、廣田剛、児玉耕太、武藤淳二、鎌足雄司、松本友治、中村寛則、西田教行、桑田一夫、片岡泰文：抗プリオン活性をもつケミカルシャペロンの構築。第 81 回日本薬理学会年会、横浜、2008 年 3 月
- 中川慎介、Deli Maria A、中尾しのぶ、林健太郎、中桶了太、片岡泰文、丹羽 正美：BBB キットの完成：血液脳関門 in vitro 再構成モデル。第 80 回日本薬理学会年会、名古屋、2007 年 3 月
- 志賀裕正、佐藤 滋、遠藤 実、他。宮城県内発症の Creutzfeldt-Jakob 病に関する疫学調査。第 48 回日本神経学会総会、名古屋、5 月 16 - 18 日 2007
- 志賀裕正、北本哲之、森若文雄、他。日本

- | | |
|--|--------------------|
| <p>の遺伝性プリオン病－欧州症例との相違. 2007年プリオン研究会、津南(新潟)、2007年8月25、26日</p> | <p>2. 実用新案登録なし</p> |
| <p><u>志賀裕正</u>、日本のプリオン病の現状－サーベイランス調査から. 第17回東北老年期痴呆研究会、仙台、2007年11月10日</p> | <p>3. その他なし</p> |
| <p><u>佐々木健介</u>、皆木晴彦、岩城徹. 伝達性海綿状脳症におけるシナプス関連蛋白発現の経時的解析. 第48回日本神経病理学会. 東京、2007.5.30-6.1</p> | |
| <p>皆木晴彦、<u>佐々木健介</u>、岩城徹. プリオン蛋白オリゴマーの簡便な検出法. プリオン研究会2007. 津南(新潟)、2007.8.25-26</p> | |

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

堂浦克美：コンフォメーション病医薬組成物。PCT/JP2007/058566、2007年4月20日、東北大学、伊藤ハム株式会社

堂浦克美、照屋健太、隅田泰生：プリオン病治療薬及びそのスクリーニング方法。特願2007-102005、2007年4月9日、東北大学、鹿児島大学

宮田直樹、鈴木孝禎、中川秀彦、太田茂、堂浦克美、福内友子：抗プリオン活性剤及び異常型プリオン蛋白質生成の阻害方法。PCT/JP2007/70748、2007年10月23日、名古屋市立大学

桑田一夫、木村公則、鎌足雄司、松本友治、中村寛則、高田二郎、西田教行、片峰茂、片岡泰文、児玉耕太：プリオンタンパク質構造変換抑制剤。特願2007-178247、2007年7月6日、岐阜大学、福岡大学、長崎大学

工藤幸司、古本祥三、岡村信行：ベンゾキサゾール誘導体。出願番号PCT/JP2007/063350、2007年7月4日、東北大学

工藤幸司、古本祥三、岡村信行：フッ素およびヒドロキシ基で置換されたアルコキシ基を有するPETプローブ。特願2007-176366、2007年7月4日、東北大学

分 担 研 究 報 告

末梢投与可能な次世代型治療予防薬開発に関する研究

主任研究者 堂浦 克美 東北大学大学院医学系研究科・教授
研究協力者 小熊 歩、西澤 桂子、赤間 寛人、川崎 ゆり、鈴木 美砂子、
木村 朋寛、照屋 健太、逆瀬川 裕二 東北大学大学院医学系研究科

研究要旨

末梢投与において優れた治療予防効果を発揮する化合物について、安全性試験を実施した。催不整脈評価検討試験、単回投与毒性試験、2週間反復投与毒性試験及び2週間回復性試験のいずれにおいても異常は認めなかった。一方、放射性同位元素標識体を用いた動態試験では、皮下投与後2週間で尿中に58.0%、糞中には20.0%、呼気中には0.2%排泄され、体内には17.6%残留した。本化合物は残留性があるものの安全であることが推測された。

A. 研究目的

末梢投与で優れた効果を発揮する治療予防薬の開発を目指して *in vitro/in vivo* アッセイで有効であった化合物・薬剤の中から、臨床応用が可能なものについて検討を行い、ある化合物が極めて期待できることを発見した。本年度は、前臨床試験として、その化合物の安全性について検討した。

B. 研究方法

催不整脈評価検討試験

カニクイザルの完全房室ブロックモデル（雄、2匹、株式会社イナリサーチで作製）に14日間隔で漸増的（0（溶解液のみ）、200、600、2000 mg/kg）に化合物溶解液を背部皮下に単回投与し、投与前後（投与前1日目から投与後2日目まで）の一般状態観察及びホルター心電図測定を実施した。

単回投与毒性試験

カニクイザル（雄、3匹）を低用量群（200 mg/kg）、中用量群（600 mg/kg）、高用量群（2000 mg/kg）の3群に分け、化合物溶解液を背部皮下に単回投与した。一般状態観察（投与前8日目から投与後15日目まで、1回/日の頻度で。ただし、投与日は投与前、投与後0.5、1、2、3、5時間目に）、体重測定（投与前7、1日目、投与後2、8、

15日目）、血液学的検査および血液生化学的検査（投与前7日目、投与後2、8、14日目）を実施した。さらに、投与後15日目に剖検を行い、肉眼的観察、器官重量測定、病理組織学的検査を実施した。

2週間反復投与毒性試験及び2週間回復性試験

カニクイザル（雄、6匹）を陰性対照群（溶解液のみ）、低用量群（500 mg/kg）、高用量群（1000 mg/kg）の3群に分け、化合物溶解液を背部皮下に1回/日で2週間連日投与を行い、その後2週間休薬した。一般状態観察（投与開始前7日から休薬2週目まで、1回/日の頻度で連日）、体重測定（投与開始前7日から休薬2週目まで、1回/週の頻度で）、血液学的検査および血液生化学的検査（投与開始前、投与2週目、休薬2週目）を実施した。さらに、休薬2週間後に剖検を行い、肉眼的観察、器官重量測定、病理組織学的検査を実施した。

動態試験

[¹⁴C]で標識した化合物をマウス（Tg7、雄、3匹）の背部皮下に単回投与し、代謝ケージで飼育を行い投与後24時間毎に尿、糞便、呼気を採取した。採取した尿試料・糞便試料（組織溶解剤 SOLUENE-350 による溶解液）・呼気（モノエタノールアミンによ

る捕集液)にシンチレーター-HIONIC-FLUOR液を加え、液体シンチレーションカウンターを用いて放射能の計測を行い、得られた値より排出率を算出した。投与後2週目に動物を安楽死させ、屍体を水酸化ナトリウム溶液とトルエンで加温還流して溶解後、シンチレーター-HIONIC-FLUOR液を加え、同様に放射能の計測を行い、残存率を算出した。

(倫理面への配慮)

動物の取扱いについて、施設の動物倫理委員会の承認を受けたのち、動物の愛護及び管理に関する法律を遵守し実施した。

C. 研究結果

催不整脈評価検討試験

ホルター心電図測定を実施してQT延長及びTorsade de Pointes (TdP)の誘発能によって催不整脈リスクの評価を行ったが、心拍数・QT間隔及びQTc間隔に、いずれの用量においても変動を認めなかった。また、TdPおよびTdP類似波形も、いずれの用量においても認めなかった。

単回投与毒性試験

一般状態観察においていずれの動物にも全身性の変化は認められなかった。投与局所の変化として、投与直後から投与部位に投与液滞留による隆起が見られたが、200および600 mg/kgを投与した動物では投与後2時間までに消失し、2000 mg/kgでは投与翌日に投与部位の隆起が消失した。体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的検査において、化合物投与に起因すると考えられる変化を認めなかった。

2週間反復投与毒性試験及び2週間回復性試験

一般状態観察においていずれの動物にも全身性の変化は認められなかった。投与局所の変化として、投与直後から投与部位に投与液滞留による隆起が見られたが、500 mg/kgを投与した動物では投与後2時間までに消失し、1000 mg/kgを投与した動物で

は投与翌日に投与部位の隆起が消失した。体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的検査において、化合物投与に起因すると考えられる変化を認めなかった。

動態試験

尿中には単回皮下投与後24時間までに投与量の39.1%、投与後48時間までに49.0%、投与後72時間までに52.9%、投与後336時間までに58.0%が排泄された。糞便中には投与後24時間までに7.5%、投与後48時間までに15.2%、投与後72時間までに17.1%、投与後336時間までに20.0%が排泄された。呼気中には投与後336時間までに0.2%が排泄された。投与後336時間目における体内には投与量の17.6%が認められた。

D. 考察

催不整脈評価検討試験、単回投与毒性試験においては、2000 mg/kgの高用量においても異常は観察されなかった。また、2週間反復投与毒性試験及び2週間回復性試験においては、1000 mg/kgの高用量においても異常は観察されなかった。したがって、本化合物はこの程度の高用量の投与でも極めて安全であることが推察された。一方、放射性同位元素標識体を用いた動態試験では、皮下投与後の本化合物は主に尿中に排泄され、一部は糞便中にも排泄されることが判明した。投与後2日で投与量の約50%が尿中、約15%が糞便中に排泄されるものの、その後の排泄は極めて緩徐であり、2週間目の体内には17.6%が残留していたことより、本化合物は残留性があることが明らかとなった。今後、本化合物の作用機序を解明する上でも、本化合物がどのような組織に局在し、どのような代謝を受けて尿中や糞便中に排泄されるのか明らかにする必要があり、体内残留による生体への影響をさらに検討する必要がある。

E. 結論

治療予防薬候補である化合物の安全性試験を実施し、残留性があるものの短期間投与では安全であると推察された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Shiga Y, Satoh K, Kitamoto T, Kanno S, Nakashima I, Sato S, Fujihara K, Takata 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.*, 254:1509-1517, 2007

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.*, 81(23):12889-12898, 2007

Hao HP, Doh-Ura K, Nakanishi H: Impairment of microglial responses to facial nerve axotomy in cathepsin S-deficient mice. *J. Neurosci. Res.*, 85(10):2196-2206, 2007

Doh-Ura K, Kuge T, Uomoto M, Nishizawa K, Kawasaki Y, Iha M: Prophylactic effect of dietary seaweed Fucoïdan against enteral prion infection. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 51(6):2274-2277, 2007

Doh-ura K, Tamura K, Karube Y, Naito M, Tsuruo T, Kataoka Y: Chelating compound, chrysoïdine, is more

effective in both antiprion activity and brain endothelial permeability than quinacrine. *Cell. Mol. Neurobiol.*, 27(3):303-316, 2007

Rainov NG, Tsuboi Y, Krolak-Salmon P, Vighetto A, Doh-Ura K: Experimental treatments for human transmissible spongiform encephalopathies: is there a role for pentosan polysulfate? *Expert Opin. Biol. Ther.*, 7: 713-726, 2007

堂浦克美: 神経感染症の治療の進歩と将来の展望 プリオン病への治療アプローチ。神経治療学、24(6):647-650、2007

逆瀬川裕二, 堂浦克美: プリオン病の診断支援・治療への試み。日本臨床、65(8):1417-1422、2007

逆瀬川裕二, 堂浦克美: プリオン病の分子標的治療。神経研究の進歩、59(4):405-414、2007

2. 学会発表

Doh-ura K: Amyloidophilic chemicals for therapeutics of prion diseases. CJD2007, Vancouver, November 5-6, 2007

Teruya K, Yamada Y, Nishimura T, Suda Y, Doh-ura K: Characterization of the interaction between prion protein and heparin. Prion2007, Edinburgh, September 26-28, 2007

Kimura T, Ishikawa K, Nishimura Y, Schatzl HM, Doh-ura K: Screening for endogenous factors involved in the formation of protease resistant prion protein. Prion2007, Edinburgh, September 26-28, 2007

Sakasegawa Y, Hachiya NS, Kaneko K, Doh-ura K: HSP90 family proteins modify the conformation of copper-loaded prion protein in a nucleotide-dependent manner. Prion2007, Edinburgh, September 26-28, 2007

Doh-ura K: Development of potential

- therapeutics for prion diseases. CJD Foundation Family Conference, Washington DC, July 6-9, 2007
- 堂浦克美：ヤコブ病克服プロジェクトの成果と残されている課題ー治療・発症機序研究。食と医療の安全に関する市民講座「プリオンから見た食の安全と医療の安全：プリオンはもう怖くないの？ ウシ海綿状脳症(BSE)とヤコブ病(CJD)」、東京、2007年12月16日
- 堂浦克美：プリオン病ー診断・治療研究の最近の進歩と課題ー。第12回SRL感染症フォーラム、東京、2007年12月15日
- 篠原正将、海野昌喜、照屋健太、酒井隆一、堂浦克美、佐々木 誠、齋藤正男：ヒト由来のグルタミン酸受容体 GluR5 リガンド結合部位の結晶構造解析。第80回日本生化学会大会、横浜 2007年12月11~15日
- 照屋健太、山田有希、西澤桂子、堂浦克美：C末端をコレステロールで修飾した蛋白質の半合成と細胞膜への結合。第44回ペプチド討論会、富山市、2007年11月7-9日
- 堂浦克美：プリオン病の治療の試み。第55回日本ウイルス学会学術集会、札幌、2007年10月21日~23日
- 木村朋寛、石川謙介、西村有起、Schatzl HM、堂浦克美：プロテアーゼ抵抗性プリオン蛋白質産生に関与する内因性因子のスクリーニング。2007年プリオン研究会、津南(新潟)、2007年8月25日、26日
- Sakasegawa Y, Hachiya NS, Kaneko K, Doh-ura K: The C-terminal chaperone domain of heat shock protein 90 kDa is responsible for the conformational modification of copper-loaded recombinant prion protein. 2007年プリオン研究会、津南(新潟)、2007年8月25日、26日
- 篠原正将、海野昌喜、照屋健太、酒井隆一、堂浦克美、佐々木 誠、齋藤正男：ヒト由来のグルタミン酸受容体 GluR5 リガンド結合部位の結晶構造解析。第22回生体機能関連化学シンポジウム「若手フォーラム」、仙台、2007年9月28-29日
- 照屋健太、山田有希、隅田泰生、堂浦克美：ヘパリンとプリオン蛋白質相互作用のキャラクター化。2007年プリオン研究会、津南(新潟)、2007年8月25日、26日
- 濱中大一、堂浦克美：抗プリオン活性を持つ担子菌成分に関する研究。2007年プリオン研究会、津南(新潟)、2007年8月25日、26日
- 坪井義夫、山田達夫、堂浦克美：ペントサンポリサルフェート脳室内持続投与療法の臨床研究ー11例の臨床経過と問題点。2007年プリオン研究会、津南(新潟)、2007年8月25日、26日
- 末吉 真、樋口隆一、堂浦克美、宮本智文：フェオフィチン類の異常型プリオンタンパク質産生阻害機構の解明。2007年プリオン研究会、津南(新潟)、2007年8月25日、26日
- 川崎ゆり、河原佐智代、宮澤正顕、堂浦克美：末梢で異常型プリオン蛋白質の形成に関与するリンパ球サブセット。2007年プリオン研究会、津南(新潟)、2007年8月25日、26日
- 野村幸子、宮庄 拓、戸邊美智子、志賀康弘、前田尚之、堂浦克美、横田 博：ウシ海綿状脳症罹患牛血清に検出されたグリア線維性酸性蛋白質に対する自己抗体。2007年プリオン研究会、津南(新潟)、2007年8月25日、26日
- 堂浦克美：プリオン病への治療アプローチ。第25回日本神経治療学会総会、仙台、2007年6月21日、22日
- 照屋健太、魚本 幸、藤田智司、堂浦克美：プリオン感染細胞からの迅速な PrPres 回収法。第7回日本蛋白質科学会年会、仙台、2007年5月24-26日
- 山口恭史、三浦隆史、照屋健太、堂浦克美、竹内英夫：銅イオンにより誘起されるプリオンタンパク質の構造変化。第7回日本蛋白質科学会年会、仙台、2007年5月24-26日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

堂浦克美：コンフォメーション病医薬組成物。PCT/JP2007/058566、2007年4月20日、東北大学、伊藤ハム株式会社

堂浦克美、照屋健太、隅田泰生：プリオン病治療薬及びそのスクリーニング方法。特願2007-102005、2007年4月9日、東北大学、鹿児島大学

宮田直樹、鈴木孝禎、中川秀彦、太田茂、堂浦克美、福内友子：抗プリオン活性剤及び異常型プリオン蛋白質生成の阻害方法。PCT/JP2007/70748、2007年10月23日、名古屋市立大学

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし