

200935023B

厚生労働科学研究費補助金

—こころの健康科学研究事業—

プリオン病における免疫反応の解明とそれに
基づく診断・治療法の開発

平成 19 年度～平成 21 年度
総合研究報告書

主任研究者 片峰 茂

平成 22 (2010) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

—こころの健康科学研究事業—

プリオン病における免疫反応の解明とそれに
基づく診断・治療法の開発

平成 19 年度～平成 21 年度
総合研究報告書

主任研究者 片 峰 茂

平成 22 (2010) 年 3 月

はじめに

平成 19 年度～平成 21 年度の
「プリオン病における免疫反応の解明と
それに基づく診断・治療法の開発」の
研究報告を公表する。

平成 22 (2010) 年 3 月

主任研究者 片峰 茂

研 究 班 構 成

区 分	氏 名	所 属 施 設 名	所 属 施 設 に お け る 職 名	T E L F A X
主任研究者	片 峰 茂	長崎大学	学 長	T 095-819-2000 F 095-844-4243
分担研究者	西 田 教 行	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 感染免疫学講座	教 授	T 095-819-7059 F 095-819-7060
分担研究者	調 漸	長崎大学病院 へき地病院再生支援・ 教育機構	教 授	T 095-819-7774 F 095-819-7775
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	教 授	T 088-633-7438 F 088-633-7440
分担研究者	杉 村 和 久	鹿児島大学 工学部 化学生命工学科	教 授	T 099-285-8345 F 099-258-4706
分担研究者	橋 口 周 平	鹿児島大学 工学部 化学生命工学科	助 教	T 099-285-8347 F 099-258-4706

— 目 次 —

I. 総合研究報告

プリオン病における免疫反応の解明と
それに基づく診断・治療法の開発
(長崎大学 学長) 片 峰 茂

----- 1

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 13

綜合研究報告

プリオン病における免疫反応の解明とそれに基づく診断・治療法の開発

総括責任者：片峰 茂 長崎大学 学長（前長崎大学大学院教授）

要旨

プリオン病の感染予防、発病遅延、治療は未だに有効な手法が確立されていない。プリオンは宿主の正常プリオン蛋白質（PrP^C）の立体構造異性体（PrP^{Sc}）から主に構成されると考えられ、そのため宿主の免疫反応を惹起しないとされてきた。ところが、我々はプリオンの異なる株の重感染において病原体間の“干渉現象”が惹起されることを証明し、弱毒株によるワクチン様の感染防御に免疫反応が関与する可能性を報告した。また異種PrP接種によって誘導される抗PrP抗体がプリオン病発症遅延効果を示すことを明らかにし、プリオンに対するワクチン療法や抗体療法の可能性を報告してきた。本研究ではプリオン病における自然免疫を含む宿主免疫反応の意義を解明し、免疫応答を利用したプリオン病診断、予防・治療法の確立を目指した。宿主の自然免疫の意義を明らかにするために、プリオン感染細胞モデルを用いて自然免疫系因子とプリオン感染の関連性を検討した。プリオン持続感染の成立に伴って自然免疫系因子のうち、TLR3, RIG-I, IRF3といったこれまではRNAウイルス感染に反応するとされてきた宿主因子の発現抑制が起こることを見出した。また、逆にこれらの因子の活性化は異常PrPの産生を抑制した。IRF3遺伝子欠損マウスではプリオンの潜伏期間が短縮されることから、生体内においてもIRF3活性化を伴う自然免疫系経路がプリオン増殖抑制に関与していることが示唆された。このほか、抗プリオン効果の高いPrP抗体の発現系を再構築し、培養ミクログリアを用いた抗プリオン抗体（Sh3.9scFv）の脳内デリバリーシステムを開発した。この抗体産生ミクログリア細胞移植療法はプリオン病の発症遅延に有効であることを見出した。また、新規にヒトPrP特異的ヒト型抗体をファージディスプレイ法を用いて作製し、その中から異常型PrP特異的抗体の分離とそのIgG化に成功した。臨床研究としてはプリオン病患者髄液中のサイトカインの発現解析を行い、IL-8がプリオン病特異的に高値であることを見出し、神経変性疾患の鑑別に有用である可能性を見出した。宿主自然免疫とくにウイルス由来のRNAを認識する機構（MyD88非依存性インターフェロン誘導経路）がプリオン感染に応答し抑制的に作用することは世界初の知見であり驚きに値する。またインターフェロンは従来抗プリオン作用がないとされてきたが、I型IFNは感染抑制に有効である可能性を見だし、その作用機序をさらに解明することであらたな治療戦略が見えてくると思われる。

A. 研究目的

プリオン病の感染予防、発病遅延あるいは治療法は未だに有効な手段が確立されていない。本研究ではプリオン病における自然免疫を含む宿主免疫反応の意義を解明し、免疫応答を利用したプリオン病診断、予防・治療法の確立を目指した。我々はプリオンの異なる株の重感染において病原体間の“干渉現象”が惹起されることを証明し、また異種 PrP 接種によって誘導される抗 PrP 抗体がプリオン病発症遅延効果を示すことを明らかにし、プリオンに対するワクチン療法や抗体療法の可能性を報告してきた。そこで、本研究事業において、宿主の自然免疫の意義を明らかにするためにプリオン感染細胞等モデル系を用いて自然免疫系因子とプリオン感染の関連性を検討した。またヒトプリオン病におけるサイトカインの変動解析等を行った。さらに抗プリオン抗体の作製、その脳内デリバリーシステムの構築を行った。具体的には以下の 5 項目を目標と定めた。

A-1: プリオン感染における自然免疫系因子の病態への関与を明らかにする。そして IFN 等の因子によるプリオン病治療の可能性を探る。(長崎大学 片峰、西田担当)

A-2: ヒトプリオン病における宿主免疫系の病態への関与を明らかにするために、プリオン病および類似疾患患者の髄液中サイトカイン濃度を比較検討し、クロイツフェルト・ヤコブ病の病態における宿主免疫系の役割を明らかにする。(長崎大学 調担当)

A-3: ヒト型抗プリオン蛋白抗体の作製し、

抗プリオン効果を示すヒト型抗体を樹立する。また異常型特異的抗体を検索し、実験室診断への応用を検討する。(鹿児島大学 杉村担当)

A-4: 抗プリオン活性を持つ抗 PrP 抗体を安定産生するミクログリア細胞を樹立し、脳内への抗体デリバリーシステムを構築する。そしてその感染予防効果を評価する。(徳島大学 坂口担当)

A-5: 抗体誘導能の高いワクチンの作製とその効果検討を行う。(長崎大学 西田・山中担当)

B 研究方法

自然免疫反応の解析: プリオン感染マウスモデル、培養感染細胞における宿主自然免疫関連因子の発現を RT-PCR 法等にて解析した。IRF3 遺伝子欠損マウスを用いてプリオン感染実験を行い、病理学および分子生物学的解析を行った。

抗体療法とワクチン: リコンビナントヒト型 PrP の β -PrP ファイバーに結合する scFv 抗体ファージ及び Fab 抗体ファージを単離し、プリオン蛋白への結合性、構造特異性、さらに抗プリオン効果を調べた。抗プリオン抗体 Sh3.9 発現レンチウイルスベクターを作製し、ミクログリア細胞株 (Ra2) に遺伝子導入後、マウス脳内に移植し感染実験を行った。サイトカイン (IL-12 または TGF β) と PrP を同時に発現する DNA ワクチンを作製し、マウスでの抗体産生誘導能を調べた。

髄液中サイトカイン測定: クロイツフェルト・ヤコブ病患者の髄液検査については長崎大学附属病院倫理委員会の承認を経て、インフォームドコンセントを取り実施し

た。クロイツフェルト・ヤコブ病患者（41例）、アルツハイマー型認知症等（53例）、正常コントロール（18例）の髄液を用いて、髄液内の INF- α 、 β 、 γ 、TNF- α 、IL1 β 、IL-6、IL-8、IL-10 について ELISA 法にて定量した。IL-1 β 、IL-6、TNF- α については血清中の濃度も同時に測定した。

C. 結果及び考察

(1) プリオン感染は TLR3, RIG-I といったウイルス由来 dsRNA センサー分子に認識され、IRF3-IFN-I の活性化を引き起こした。しかし同時に IRF3 系の発現抑制がおり、持続感染が成立することが示唆された。(2) IRF3 欠損マウスを用いた感染実験では潜伏期間が4週間ほど短縮し、プリオン感染早期に IRF3 を介する自然免疫系が抑制的に関与していると思われた。このことから I 型 IFN 投与によるプリオン病治療の可能性が示唆される。(3) ファージ抗体のうち異常型特異的抗体 PRB7 単鎖抗体が持続感染細胞の異常型プリオン蛋白を減少させた。(4) Sh3.9scFv 産生 microglia 細胞を脳内移植後チャンドラー株感染を行ったところ生存期間の延長が見られた。(5) IL-12 と PrP 発現 DNA ワクチンベクターを作製し PrP 欠損細胞に導入し、PrP の発現と IL-12 の発現を確認した。Balb/c マウスに投与し抗体産生 (IgG1) が有意に上昇していた。(6)クロイツフェルト・ヤコブ病患者脊髄液におけるサイトカイン等の発現を他の類似疾患と比較検討した結果、IL8、IL10 が有意に上昇していることを見いだした。患者髄液中の IL-8 が特異的に高値であることは、アストログリアの活性化に伴

う現象と思われるが、その分子機序と病態への影響については今後の検討課題である。

D. 結論

プリオン感染、増殖における自然免疫系の抑制作用を明らかにした。宿主自然免疫とくにウイルス由来の RNA を認識する機構がプリオン感染にも応答していることは世界初の知見であり、驚きに値する。またインターフェロンは従来、抗プリオン作用はないとされてきたが、今回 I 型 IFN は有効である可能性を見だし、その作用機序をさらに解明することであらたな治療戦略が見えてくると思われる。マイクログリアをベクターとして用いる抗体遺伝子導入法の治療効果を証明し、臨床応用の可能性を見いだした。宿主の IRF3 系自然免疫応答がプリオン感染に抑制的に作用することが判明した。抗プリオン活性を持つ異常型 PrP 特異的ヒト型抗体を得た。マイクログリアを用いた PrP 抗体デリバリー法は発症予防に有用である可能性が見出された。IL-12-PrP-DNA ワクチンは抗体産生誘導をし、予防効果が期待された。患者髄液中の IL-8 は鑑別診断の補助マーカーとして有意義であると考えられる。

E. 健康危険情報

なし

F. 発表論文および学会発表

1 論文発表

1. 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(1-2):139-46.
2. 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(6):985-92.
 3. 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. *Histochemistry Cell Biology* 2007 127(3) :291-301.
 4. Yamada K, Moriuchi R, Mori T, Okazaki E, Kohno T, Nagayasu T, Matsuyama T, Katamine S. Tgat, a Rho-specific guanine nucleotide exchange factor, activates NF-kappaB via physical association with IkappaB kinase complexes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007 ,355(1):269-74.
 5. Mori T, Moriuchi R, Okazaki E, Yamada K, Katamine S. Tgat oncoprotein functions as a inhibitor of RECK by association of the unique C-terminal region. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007 , 355(4):937-43.
 6. 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*. 2007 , 104(29):11921-6.
 7. 新竜一郎、片峰茂：プリオン病：保健の科学 10月号 vol.49 杏林書院、2007
 8. 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*. 2007:Nov 2;1509-1517.
 9. 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.
10. 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.
11. 佐藤克也, 調 漸, 江口勝美: 孤独性プリオン病 (孤発性古典型 CJD, 視床型 CJD, MM2 皮質型 CJD) 日本臨床. 2007;65(8); 1423-1432.
12. Sakaguchi S: Molecular biology of prion protein and its first homologous protein. *J. Med. Invest*. 2007; 54; 211-223.
13. 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.
14. 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.
15. 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 Zrch I prion protein (PrP) gene-deficient neuronal cell line is suppressed by PrP, independent of Doppel. *Microbiol Immunol* 2007; 51; 457-66.
16. Sakaguchi S, Arakawa T: Recent developments in mucosal vaccines against prion diseases. *Expert Rev Vaccines* 2007; 6; 75-85.
17. Hamasaki T, Uchida S, Yoshihara T, Hashiguchi S, Ito Y, Sugimura K: Biopanning of antibody-phage clones using immunoplates coated with gel slices of electrophoresis: immunogel-biopanning. *Biol. Pharm. Bull.* 30: 1361-1364, 2007
18. 橋口周平, 吉原智樹, 杉村和久: 抗体医薬の現状と未来、低分子化抗体: ヒト抗体と小分子医薬品の間をつなぐ, *細胞工学*, 26: 263-267, 2007
19. Yoshikawa D, Yamaguchi N, Ishibashi D, Yamanaka H, Okimura N, Yamaguchi Y, Mori, T Miyata H, Shigematsu K, Katamine S, Sakaguchi S. Dominant-negative Effects of the

- N-terminal Half of Prion Protein on Neurotoxicity of Prion Protein-like Protein/Doppel in Mice. *The Journal of Biological Chemistry*. 283(35). 2008.
20. Takakura Y, Yamaguchi N, Nakagaki T, Satoh K, Kira J, Nishida N. Bone marrow stroma cells are susceptible to prion infection. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 377:957-961,2008
 21. Sakaguchi S: Antagonistic roles of the N-terminal domain of prion protein to doppel. *Prion* 2(3), 107-111, 2008
 22. Nasu-Nishimura Y, Taniuchi Y, Nishimura T, Sakudo A, Nakajima K, Ano Y, Sugiura K, Sakaguchi S, Itohara S, Onodera T: Cellular prion protein prevents brain damage after encephalomyocarditis virus infection in mice. *Archives of Virology* 153(6): 1007-1012, 2008.
 23. Sakaguchi S: Recent development in therapeutics for prion diseases. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 18(1): 35-59, 2008
 24. Fujihara A, Atarashi R, Fuse T, Ubagai K, Nakagaki T, Yamaguchi N, Ishibashi D, Katamine S, Nishida N. Hyperefficient PrP^{Sc} amplification of mouse-adapted BSE and scrapie strain by protein misfolding cyclic amplification technique. *FEBS J*. 2009 May;276(10):2841-8.
 25. Shigematsu K, Nishida N, Sakai H, Igawa T, Toriyama K, Nakatani A, Takahara O, Kawai K. Synaptophysin immunoreactivity in adrenocortical adenomas: a correlation between synaptophysin and CYP17A1 expression. *Eur J Endocrinol*. 2009 Dec;161(6):939-45.
 26. Shigematsu K, Nishida N, Sakai H, Igawa T, Suzuki S, Kawai K, Takahara O. Primary aldosteronism with aldosterone-producing adenoma consisting of pure zona glomerulosa-type cells in a pregnant woman. *Endocr Pathol*. 2009 Spring;20(1):66-72.
 27. Sakaguchi S, Ishibashi D, Matsuda H. Antibody-based immunotherapeutic attempts in experimental animal models of prion diseases. *Expert Opin Ther Pat*. 2009 Jul;19(7):907-17.
 28. Sakaguchi S: Prospects for Preventative Vaccines Against Prion Diseases. *Protein and Peptide Letters* 16(3), 260-70, 2009.
 29. 坂口未廣：プリオン病と治療戦略の最近の動向. *BRAIN and NERVE* 第61巻 第8号 929-938, 2009
 30. 坂口未廣：プリオン病予防ワクチン

の開発の試み。「バイオ医薬の開発技術とシーズ」.山本重夫監修.pp373-384.シーエムシー出版. 2009

31. Satoh K, Kawakami A, Shirabe S, Tamai M, Sato A, Tsujihata M, Nagasato K, Eguchi K. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody (anti-CCP antibody) is present in the sera of patients with dementia of Alzheimer's type in Asian. *Acta neurologica Scandinavica*. 2009. [published online]
 32. Satoh K, Tobiume M, Mutsukura M, Nishida N, Shiga Y, Eguchi K, Shirabe S and Sata T. Establishment of a standard 14-3-3 protein assay of cerebrospinal fluid as a diagnostic tool for Creutzfeldt-Jakob disease. *Laboratory Investigation* [2010 in press]
 33. Ida H, Aramaki T, Nakamura H, Fujikawa K, Arima K, Tamai M, Kamachi M, Satoh K, Origuchi T, Kawakami A, Furuichi I, Kawabe Y, Eguchi K Different expression levels of TNF receptors on the rheumatoid synovial macrophages derived from surgery and a synovectomy as detected by a new flow cytometric analysis. *Cytotechnology*. 2009;60:161-164.
 34. Mutsukura K, Satoh K, Shirabe S, Tomita I, Fukutome T, Morikawa M, Iseki M, Sasaki K, Shiaga Y, Kitamoto T, Eguchi K. Familial Creutzfeldt-Jakob disease with a V180I mutation: comparative analysis with pathological findings and diffusion-weighted images. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2009;28:550-557
 35. Nakamura H, Okada A, Kawakami A, Yamasaki S, Ida H, Masuda T, Fukuda T, Satoh K, Yoshimura T, Nakashima M, Hayashi T, Eguchi K. Rheumatoid vasculitis of crural muscles confirmed by muscle biopsy in the absence of inflammatory myopathy: histologic and MRI study. *Rheumatology international*. 2009 [published online]
- ## 2 学会発表
1. 布施隆行, 西田教行, 中垣岳大, 高倉由佳, 山口尚宏, 石橋大輔, 新竜一郎, 片峰 茂 「異常型プリオンタンパク質高産生感染細胞の樹立」 第55回日本ウイルス学会学術集会 平成19年10月21-23日 札幌
 2. 石橋大輔, 山口尚宏, 布施隆行, 高倉由佳, 中垣岳大, 新竜一郎, 西田教行, 片峰 茂 「ウイルス感染に対して働く自然免疫機構関連因子とプリオン感染との関与」 第55回日本ウイルス学会学術集会 平成19年10月21-23日 札幌
 3. 石橋大輔, 山口尚宏, 布施隆行, 高倉由佳, 中垣岳大, 新竜一郎, 西田教行, 片峰 茂 「プリオン感染成立における自然免疫機構の関与」

- 日本免疫学会総会 平成 19 年 11 月
20-22 日 東京
4. 佐藤克也 他 「プリオン感染腎特異的遺伝子発現とヒトプリオン病での意義」 第 48 回日本神経学会総会 平成 19 年 5 月 6-18 日 愛知
 5. 調 漸, 佐藤克也, 江口勝美, 志賀裕正, 浜口 毅, 山田正仁, 三條伸夫, 水澤英洋 「日本のプリオン病患者における脳脊髄液マーカーと画像検査の検討」 第 48 回日本神経学会総会 平成 19 年 5 月 16-18 日 愛知
 6. 佐藤克也, 中桶了太, 西浦義博, 辻野 彰, 福田 卓, 江口博人, 福島直美, 本村政勝, 調 漸, 江口勝美, 吉村俊朗 「脳ドッグにて発見されたクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)患者に対する quinacrine 投与経験」 第 25 回日本神経治療学会総会 平成 19 年 6 月 21-22 日 宮城
 7. 佐藤克也, 調 漸, 江口勝美 「日本における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」 第 12 回 日本神経感染症学会総会 平成 19 年 10 月 12-13 日 福岡
 8. 坂口末廣 教育講演「プリオン病：その発症から治療、そして予防まで」 第 18 回日本臨床微生物学会総会 平成 19 年 2 月 17-18 日 長崎ブリックホール
 9. 坂口末廣 特別講演「プリオン病におけるプリオン蛋白の役割」 第 23 回中国四国ウイルス研究会平成 19 年 6 月 16-17 日 松山市道後 にぎたつ会館
 10. 坂口末廣 「プリオン病におけるプリオン蛋白の役割」 第 4 回公開シンポジウム 蛋白質機能制御と疾患治療戦略 平成 19 年 11 月 22 日 長井記念ホール (徳島大学蔵本キャンパス)
 11. Hashiguchi S, Kubota T, Kurokawa M, Nakashima T, Kato I, Ito Y, Sugimura K. “In vitro selection and characterization of scFvs and Fab fragments specific for the conformational structure of Prion Proteins using phage libraries.” 日本免疫学会 平成 19 年 11 月 横浜
 12. 久保田俊也, 黒川 恵, 橋口周平, 中島敏博, 加藤郁之進, 西田教行, 片峰 茂, 伊東祐二, 杉村和久 「ヒト抗体ファージライブラリによる全長ヒトプリオンタンパクの β オリゴマーのスナップショット」 第 30 回日本分子生物学会年会, 第 80 回日本生化学大会合同大会, 平成 19 年 12 月 横浜
 13. 橋口周平, 久保田俊也, 黒川 恵, 赤坂一之, 片峰 茂, 中島敏博, 伊東祐二, 杉村和久 「ファージディスプレイ法によるプリオン蛋白 β オリゴマー中間体のスナップショット

- ト」 プリオン研究会 平成 19 年新潟
14. 石橋大輔 「プリオン持続感染細胞におけるウイルス感染に対して働く自然免疫機構関連因子の関与」 第32回長崎感染症研究会 平成20年3月29日 長崎大学医学部(良順会館)
 15. 佐藤克也, 調 漸, 江口勝美 「プリオン病患者脳脊髄液中診断マーカーの比較検討」 日本神経学会総会 平成20年5月15-17日 横浜
 16. 六倉和生, 佐藤克也, 辻野 彰, 本村政勝, 調 漸, 江口勝美 「クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)患者における簡易診断キットの有効性」 日本神経学会総会平成20年5月15-17日 横浜
 17. 坂口末廣 「プリオン病におけるプリオン蛋白の役割 シンポジウム「急性脳炎・脳症」 第56回日本ウイルス学会学術集会 平成20年10月26-28日 岡山 岡山コンベンションセンター
 18. 坂口末廣 「タンパク質・プリオン」 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部市民講座、日本農芸化学会中四国支部第11回市民フォーラム「なにをどれだけ食べるべきか？」—栄養素・食品の機能と安全性の科学—平成20年12月6日 徳島大学蔵本キャンパス臨床第2講堂
 19. 久保田俊也, 朝田俊秀, 濱添勇太, 田原春菜, 橋口周平, 玉田太郎, 正山祥生, 黒木良太, 片峰 茂, 赤坂一之, 中島敏博, 伊東祐二, 杉村和久 「ヒト β プリオン蛋白特異的なヒト抗体の確立の試み」 第31回日本分子生物学会年会 第81回日本生化学大会合同大会 平成20年12月神戸
 20. 濱添勇太, 田原春菜, 朝田俊秀, 久保田俊也, 橋口周平, 赤坂一之, 片峰 茂, 中島敏博, 伊東祐二, 杉村和久 「全長プリオン遺伝子発現で作製した α 型と β 型プリオンの電気泳動分離条件検討」 第31回日本分子生物学会年会, 第81回日本生化学大会合同大会 平成20年12月 神戸
 21. 橋口周平, 濱添勇太, 田原春菜, 朝田俊秀, 久保田俊也, 黒木良太, 片峰 茂, 赤坂一之, 中島敏博, 伊東祐二, 杉村和久 「ヒト β プリオン蛋白特異的なヒト抗体と直接検出法」 プリオン研究会 平成20年8月 北海道
 22. 西田教行 「プリオン感染における株多様性の存在と株間干渉現象の意義」 第47回日本生物物理学シンポジウム 平成21年10月30日 徳島
 23. 石橋大輔, 布施隆行, 山口尚宏, 中垣岳大, 佐野和憲, 松原岳大, 新 竜一郎, 西田教行 「プリオン感染に

- における TLR3-IRF3 signaling pathway の役割」文部科学省 人獣共通感染症研究クラスター支援事業 2009 年プリオン研究会 平成 21 年 8 月 29-30 日 宮城県刈田群蔵王町
24. 新 竜一郎, 佐藤克也, 佐野和憲, 布施隆行, 山中仁木, 山口尚宏, 石橋大輔, 松原岳大, 中垣岳大, 山田正仁, 水澤英洋, 北本哲之, 調 漸, 片峰 茂, 西田教行 「Real-time QUIC(QUaking-Induced Conversion)によるクロイツフェルトヤコブ病患者由来髄液中の PrP^{Sc} の検出」 2009 年プリオン研究会 平成 21 年 8 月 30 日 宮城県刈田郡 ラフォーレ蔵王
25. 佐野和憲, 新 竜一郎, 石橋大輔, 山口尚宏, 布施隆行, 西田教行 「リコンビナントプリオンタンパクのアミロイド線維形成反応と構造解析」文部科学省 人獣共通感染症研究クラスター支援事業 プリオンシンポジウム 平成 21 年 8 月 29-30 日 宮城県刈田群蔵王町
26. 藤原愛子, 新 竜一郎, 布施隆行, 祖母井香織, 中垣岳大, 山口尚宏, 石橋大輔, 片峰 茂, 西田教行 「PMCA 法によるマウスプリオン株の高効率の増幅」 第 62 回日本ウイルス学会九州支部総会 平成 21 年 9 月 4-5 日 佐賀大学 医学部
27. 中垣岳大, 佐藤克也, 鎌足雄司, 新竜一郎, 石橋大輔, 山口尚宏, 西田教行 「プリオン病におけるタクロリムスの治療効果」 第 62 回日本ウイルス学会九州支部総会 平成 21 年 9 月 4-5 日 佐賀大学 医学部
28. 佐野和憲, 新 竜一郎, 石橋大輔, 山口尚宏, 布施隆行, 西田教行 「リコンビナントプリオンタンパクのアミロイド線維形成反応と構造解析」 第 82 回日本生化学会大会 平成 21 年 10 月 22 日 神戸 神戸ポートアイランド
29. 中垣岳大, 佐藤克也, 鎌足雄司, 新竜一郎, 石橋大輔, 山口尚宏, 西田教行 「プリオン病におけるタクロリムスの治療効果」 第 57 回日本ウイルス学会学術集会 平成 21 年 10 月 25-27 日 東京(都市センターホテル)
30. 布施隆行, 西田教行 「プリオン病における感染特異的分子の探索」 第 57 回日本ウイルス学会学術集会 平成 21 年 10 月 25-27 日 東京(都市センターホテル)
31. 中垣岳大, 石橋大輔, 西田教行 「タクロリムスはプリオン感染マウスの生存期間を延長させる」 第 39 回日本免疫学会総会 平成 21 年 12 月 2-4 日 大阪国際会議場
32. 布施隆行, 中垣岳大, 西田教行 「プリオン株における細胞指向性と感染機構の解明」 第 34 回長崎感染症研

究会 平成 22 年 3 月 6 日 長崎大
学 医学部 ポンペ会館

33. 藤田浩司, 松田治男, 坂口未廣 「抗
プリオン scFv 抗体を発現する脳移
行性ミクログリア細胞株の樹立
/Establishment of a brain-migratory
microglial cell line expressing
therapeutic anti-prion scFv antibody.」
第 39 回日本免疫学会総会・学術集会
平成 21 年 12 月 2-4 日 大阪
34. 杉村和久, 橋口周平 「プリオン特
異的ヒト抗体の特異性に及ぼす IgG
定常領域の影響の検討」 第 82 回日
本生化学会大会 平成 21 年 10 月
兵庫
35. ポスター : 柘田智子, 本村政勝, 徳
田昌紘, 立石洋平, 石飛進吾, 福田
卓, 佐藤克也, 辻野 彰, 吉村俊朗,
江口勝美 「重症筋無力症の嚥下機
能評価に関する検討」 第 106 回日
本内科学会総会・講演会 平成 21 年
4 月 10-12 日 岡 芳知, 東京
36. 六倉和生, 佐藤克也, 福田 卓, 辻
野 彰, 吉村俊朗, 中村龍文, 本村
政勝, 今西大介, 波多智子, 江口勝
美 「進行性の認知機能障害で発症
し, 骨髄生検にて診断しえた血管内
悪性リンパ腫症(IVL)の 1 例」 第 285
回日本内科学会九州地方会.平成 21
年 5 月 30 日 辻 貞俊, 北九州
37. 柘田智子, 本村政勝, 徳田昌紘, 福田
卓, 石飛進吾, 佐藤克也, 辻野 彰,
吉村俊朗, 江口勝美, 辻畑光宏 「ア
セチルコリン受容体・ $\alpha 67-76$ 抗体は
重症筋無力症の重症度と相関する」
第 21 回日本神経免疫学会 平成 21
年 3 月 12-13 日 楠 進, 大阪
38. 立石洋平, 辻野 彰, 福田 卓, 佐
藤克也, 中村龍文, 本村政勝, 吉村
俊朗, 江口勝美, 北川直毅, 永田 泉
「当院における Stroke Care Unit と
地域医療連携が脳卒中診療に与える
影響」 第 34 回日本脳卒中学会総会.
平成 21 年 3 月 20-22 日 小林祥泰,
島根
39. 辻野 彰, 立石洋平, 六倉和生, 徳
田昌紘, 坂井無二子, 柘田智子, 福
田 卓, 佐藤克也, 本村政勝, 江口
勝美 「他の疾患に合併した急性期
無症候性脳梗塞の症例検討」 第 34
回日本脳卒中学会総会 平成 21 年 3
月 20-22 日 小林祥泰, 島根
40. 徳田昌紘, 本村政勝, 柘田智子, 坂
井無二子, 立石洋平, 福田 卓, 佐
藤克也, 辻野 彰, 中村龍文, 江口
勝美, 吉村俊朗, 福島直美
「seminoma を合併した Isaacs 症候
群の 1 例」 第 185 回日本神経学会
九州地方会 平成 21 年 3 月 28 日 山
田達夫, 福岡
41. 六倉和生, 佐藤克也, 江口勝美, 調
漸, 長郷国彦, 岸田日帯, 黒岩義之,
三條伸夫, 水澤英洋 「クロイツフ

エルト・ヤコブ病(CJD)における血液脳関門(BBB)についての検討」第 50 回日本神経学会総会 平成 21 年 5 月 20-22 日 糸山泰人, 仙台

42. 佐藤克也, 調 漸, 六倉和生, 江口勝美, 新竜一郎, 西田教行 「CJD 患者における髄液中の異常プリオン蛋白の検出」 第 50 回日本神経学会総会 平成 21 年 5 月 20-22 日 糸山泰人, 仙台
43. 辻野 彰, 吉浦孝一郎, 三嶋博之, 坂井無二子, 立石洋平, 吉村俊朗, 佐藤 聡, 辻畑光宏, 佐藤克也, 本村政勝, 江口勝美 「孤発性若年性パーキンソン病におけるホモ接合マッピング」 第 50 回日本神経学会総会 平成 21 年 5 月 20-22 日 糸山泰人, 仙台
44. 本村政勝, 石飛進吾, 栞田智子, 徳田昌紘, 福田 卓, 六倉和生, 佐藤克也, 辻野 彰, 吉村俊朗, 江口勝美 「アセチルコリン受容体 $\alpha 67-76$ 抗体と MG 嚥下障害に関する検討」 第 50 回日本神経学会総会 平成 21 年 5 月 20-22 日 糸山泰人, 仙台
45. 佐藤克也, 福田 卓, 六倉和生, 徳田昌紘, 立石洋平, 坂井(加用)無二子, 栞田智子, 辻野 彰, 吉村俊朗, 中村龍文, 本村政勝, 江口勝美 「当科における重症筋無力症(MG)・胸腺腫に合併した赤芽球癆(PRCA)の 5 症例」 第 27 回日本神経治療学会総会

平成 21 年 6 月 11-12 日 内野 誠, 熊本

46. 佐藤克也, 調 漸, 六倉和生, 江口勝美, 新 竜一郎, 西田教行 「CJD 患者における髄液中の異常プリオン蛋白の検出」 第 14 回日本神経感染症学会総会 平成 21 年 10 月 16-17 日 中野今治

G. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録；なし

その他：なし

H. マスコミ等での報告

なし

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

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
橋口周平 吉原智樹 杉村和久	抗体医薬の現状と未来、低分子化抗体：ヒト抗体と小分子医薬品の間をつなぐ		細胞工学	秀潤社	東京	2007	263-267
山口尚宏 布施隆行 石橋大輔 新 竜一郎 西田教行	ヒトのプリオン病の病態		最新医学 新興・再興感染症（前篇）	最新医学社	東京	2008 3月号 増刊	77-96
坂口末廣	プリオン病予防ワクチンの開発の試み	山本重夫	バイオ医薬の開発技術とシーズ	シーエムシー出版	東京	2009	373-384

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
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(6)	985-992	2007
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.	Histochemistry Cell Biology	127(3)	291-301	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