

200936005B

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～21年度 総合研究報告書

研究代表者 堂浦 克美

平成22年（2010年）3月

目 次

ページ

I. 総合研究報告書

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

..... 1

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

..... 19

總 合 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）
総合研究報告書

プリオン病に対する診断・治療技術開発に関する研究

研究代表者：堂浦 克美 東北大学大学院医学系研究科・教授

研究要旨

プリオン病患者に還元できる成果を目指し、現行の治療手段の改善と新たな治療手段の検討、新規治療候補薬の実用化準備と新規治療開発、新規診断技術の評価と次世代診断技術の開発、について研究を実施した。

現行の PPS 療法の効果・安全性、新規候補薬である糖誘導体の安全性、新規診断技術であるプリオンアミロイド画像化技術、次世代画像診断薬である近赤外線蛍光プローブ、現行の髄液 14-3-3 蛋白診断検査の改良商品化などでは、実用的な成果あるいは実用化に直結する成果が得られた。一方、PrPsc oligomer の病態関連、糖誘導体の治療予防効果と実用化可能性、シナミック酸誘導体の抗プリオン活性、Gabbr1・LRP1・Hevin のプリオン複製関与、抗プリオン蛋白抗体や間葉系幹細胞の治療効果、プリオンアミロイド画像化 PET の有用性、近赤外線蛍光プローブ最適化、プリオン病における脳血液関門機能などにおいては、学術的に優れた成果が得られた。

研究分担者

片岡 泰文	福岡大学薬学部・教授
工藤 幸司	東北大学未来医工学治療開発センター・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：平成19年度)
佐々木 健介	九州大学大学院医学研究院・助教
長谷部 理絵	北海道大学大学院獣医学研究科・助教(平成20年度)
堀内 基広	北海道大学大学院獣医学研究科・教授(平成21年度)
佐藤 克也	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・講師(平成20－21年度)

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有者の存在を背景に、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) 現行の治療手段の改善と新たな治療手段の検討、(2) 新規治療候補薬の実用化準備と新規治療開発、(3) 新規診断技術の評価と次世代診断技術の開発、について研究を進め、治療や診断技術において患者に直接還元できる成果を目指した。

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検討

- ペントサンポリ硫酸(PPS)療法の実施症例のフォローアップと解析を行い、治療効果や副作用の発現に関する要因について臨床的に検討した。また、PPS療法の実施例において病理学的・免疫組織化学的・蛋白生化学的解析を行い、治療効果や副作用に関して評価を行った。
- 異なる抗プリオン作用活性を持つ臨床薬剤であるドキシサイクリンとシンバスタチンを用いた2剤併用投与のパイロット試験を患者で実施し、その有効性と安全性を評価した。また、海外で行われている治験について情報収集を行い、得られた情報を分析した。

(2) 新規治療候補薬の実用化準備と新規治療開発

- 優れた治療予防効果を発揮する糖誘導体について、その毒性研究や動態研究を実施し、臨床応用の可能性を検討した。
- 経口で有効なリード化合物であるアミロイド親和性化合物 compB や構造シャペロン化合物 GN8 について、最適化研究を行った。また、抗プリオン活性をもつ生薬類について活性分子を解明した。
- 遺伝子ノックダウン・スクリーニン

グ法によりプリオン複製に関与する宿主因子を探索し、新たな治療標的分子を解明した。また、骨髄由来間葉系幹細胞や抗プリオン蛋白抗体を用いたプリオン病治療の可能性を、感染動物で検討した。さらに、脳内移行型 siRNA の開発研究を行った。

(3) 新規診断技術の評価と次世代診断技術の開発

- 患者でプリオンアミロイド画像化 PET 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。また、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最適化研究を行った。
- 臨床で用いられている各種の画像検査法・機能検査法・生理学的検査法や各種の神経機能・運動機能・高次機能・ADL 機能・意識・痴呆等に関する評価法(スケーリングやレイティング)や髄液検査等の組み合わせを患者で検討し、治療評価に使えるものを探索した。また、血清・髄液を用いた早期診断マーカーや病態マーカーの探索や、脳血液関門の機能評価を行い診断的有用性を検討した。

(倫理面への配慮)

患者に対する臨床研究は、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実施された。動物実験は、研究者所属施設の動物実験委員会の承認を得て動物実験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検討

- PPS療法は、臨床的には機能的改善をもたらさないものの、若年発症例やV180I 家族性プリオン病症例で生命予後を改善することが明らかになった。副作用として全例で硬膜下水腫

が出現したが症状に影響を与えず、その出現には脳萎縮の関与が示唆された。病理学的には PPS 療法実施例の脳では、病態形成に関わる PrPsc oligomer 産生が抑制され、GFAP 陽性アストロサイトの増生も抑制されていることが明らかになった。また、症例によっては脳内の PrPsc 量が低レベルであった。英国で PPS 療法実施中の変異型 CJD 患者がいずれも驚異的に長期間生存していることも考え合わせると、若年発症例では本治療法で生命予後改善を期待できる。V180I 症例もその可能性がある。硬膜下水腫は必発するものの症状に影響せず、他に副作用がないことから、PPS 療法は比較的安全で長期間実施可能な治療法である。

- シンバスタチン・ドキシサイクリンの 2 剤併用療法は、安全性には問題がないものの明らかな有効性は確認できなかった。海外ではドキシサイクリンの二重盲検試験が盛んに実施されており、それ以前に実施されたパイロット試験では生命予後改善効果が報告されていたが、その有効性は我国の症例では観察されなかった。報告されているドキシサイクリンの動物実験での効果が、極めて限定的であったことも考え合わせると、ドキシサイクリンの生命予後改善効果はプリオン病の病態修飾ではなく細菌感染合併症の予防に因っている可能性がある。

(2) 新規治療候補薬の実用化準備と新規治療開発

- 糖誘導体の動態研究では長期間にわたって、一部の組織(特にリンパ網内系組織)に滞留することが明らかとなり、このことが年単位での予防的効果に関与するものと考えられた。2 週間連日投与後に血球減少や血清脂質低下が出現したが、投与中止後の一定期間内に回復し、一過性である

ことが明らかとなった。したがって、糖誘導体の臨床応用は可能であるものの、長期間体内に滞留することによる毒性については、より長期間にわたる安全性検討が必要である。また、作用機序と毒性発現がどのように関係しているのかも明らかにしなければならない。

- 高い抗プリオン活性を示す複数の生薬エキスの活性成分の精製を行い、活性成分がシンナミック酸誘導体であることを同定し、より活性の高い 2 つの誘導体を構造活性相関研究で発見した。compB の最適化研究では、リード化合物以上に優れた活性を示すものは見つからなかったが、compB の oxazole 構造が抗プリオン活性に重要であることを明らかにした。GN8 の最適化研究では、リード化合物以上に優れた活性を示し脳移行性の良い 5 つの誘導体を発見した。これらの有効性の高い化合物については、in vivo で治療効果と安全性を検証する必要がある。
- 治療薬開発の新たな標的候補となるプリオン複製関連因子として、GABAA 受容体サブユニット $\beta 1$ (Gabrb1) (GABAA 受容体と関係しない別の機能がプリオンの産生に関与) と low density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP1) を同定した。さらに、プリオン複製時にプリオンに相互作用していることが推定される細胞外マトリックス関連因子 Hevin を発見した。いずれの因子の機能阻害でもプリオン複製を阻害できることより、in vivo での効果や安全性を検討することが今後の課題である。一方、発症後のプリオン感染動物において、抗プリオン蛋白抗体あるいは間葉系幹細胞は脳室内投与だけでなく末梢静脈内投与においても、限定的ではあるものの生命予後改善効果を発揮することを

発見した。間葉系幹細胞の効果には複数の神経栄養因子が関与しており、これらの栄養因子を脳内に補充することにより治療効果が期待できる。プリオン蛋白発現阻害 siRNA を、脳に送達する手段として脳指向性薬物送達素材 RVG-9R を検討したが、期待できる結果は得られなかった。

(3) 新規診断技術の評価と次世代診断技術の開発

- プリオンアミロイド画像化 PET は、CJD 症例では無効であるものの、GSS 症例で有効であることを発見した。健常人だけでなく脳内にアミロイド沈着があるアルツハイマー病患者とも鑑別が出来た。継時的な解析を行い、プリオンアミロイド画像化 PET が病勢診断にも有効であるかどうかを明らかにする必要がある。次世代診断薬である近赤外線蛍光プローブとして最適化合物 THK-265 や THK-8XY を発見し、プリオンアミロイドとも結合し濃色効果を呈することを明らかにした。3-5 年後の探索的臨床研究実施を目指す。
- 新たな疾患代理マーカー候補として、S-100b 蛋白、MMP-9、TIMP-1 を絞り込んだ。各々単独では他の痴呆性疾患との鑑別は困難であった。しかし、脳血液関連機能の指標となる MMP-9/TIMP-1 比は他の痴呆性疾患との鑑別に有用であった。プリオン病患者における脳血液関門機能を評価したが、脳血液関門の破綻は可逆性であることが判明した。一方、髄液検査 14-3-3 γ ELISA キットを開発した。このキットでは、感度 84.4%、特異度 98.6% でプリオン病を診断でき、既存の方法より優れていた。近く実用化できる予定である。

D. 考察

1) 達成度について

当初の計画では、本研究終了時には、① PPS 療法の改良点を発見でき、評価に基づいた治療手段を患者に提供できること、② 新たな治療化合物による実験的治療を開始できるかどうか判断でき、その作用機序に関する知見を蓄積できること、③ プリオンアミロイド画像化や新たな疾患マーカーについて診断技術としての有用性に結論が出せ、治療評価手段を発見できること、を目標とした。①に関しては、PPS 療法の改良点を発見するところまで到達できなかったが、PPS 療法や 2 剤併用療法の効果や安全性についてはエビデンスを着実に蓄積できたことより、当初の目標の 7 割程度は達成できた。②に関しては、動態研究や安全性研究の結果、実用化に向けてクリアすべき問題点を明確にでき、作用機序解明に役立つ知見を蓄積できたことより、当初の目標をほぼ 10 割達成できた。③に関しては、アミロイド画像化 PET の有用性と限界を明確にできたことや、近い将来に実用化される髄液検査 14-3-3 γ ELISA キットを開発したことは当初の目標達成に貢献した。しかし、これらの診断技術が治療評価手段となりえるかどうかの検討を実施できず、新たな疾患代理マーカーの発見にも至らなかったことより、当初の目標の 6 割程度の達成度である。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

PrPsc oligomer の病態や治療における意義を明らかにした点、糖誘導体の驚異的な治療予防効果と実用可能性を明らかにした点、シンナミック酸誘導体に抗プリオン活性を発見した点、新たな治療標的分子として Gabrb1、LRP1、Hevin を発見した点、抗プリオン蛋白抗体や間葉系幹細胞の末梢静脈内投与での治療効果を発見した点、プリオンアミロイド画像化 PET の有用性と限界を明らかにした点、次世代診断薬として近赤外線蛍光プローブを発見した点、プリオン病患者における脳血液関門機能を明らかにした点など

は、学術的にも優れている。既にいくつかのものは国際誌に掲載されているか、掲載が決まっている。また、残りのものについても、投稿中か投稿準備中である。

3) 今後の展望について

プリオン病発症後の治療的介入では、生命予後を改善できるものの機能回復や病気の進行を止めることが極めて困難であることが、本研究の PPS 患者のフォローアップで明らかとなった。プリオン病の克服には、発症後の治療的介入ではなく発症以前の予防的介入に戦略をシフトする展開が、実効性を最も期待できる方向であることは、本研究結果から推察される。本研究で安全性を検討してきた糖誘導体は、予防的効果に極めて優れていることより、安全性がクリアできれば、発症リスクを有する患者への実用化により実効的成果が期待できる第一の候補である。一方、プリオン感染マウスで発症後にプリオン蛋白発現をコンディショナル・ノックアウトすると、病気の進行が止まるだけでなく高次機能障害が改善するという Malluci らのデータ (Science 302, 871-4, 2003; Neuron 53, 325-35, 2007) は、発症後の治療がまったく不可能ではないことを示唆している。したがって、長期的な視点に立てば、プリオンの複製・プリオンの分解・プリオンの神経変性に係る機序解明を継続し、ブレイクスルーに繋がる可能性のあるシーズを育成していくことも重要である。本研究では、このようなシーズとして新たに発見した治療標的分子群や治療薬候補化合物があり、今後新たな展開を生む可能性がある。

4) 研究内容の効率性について

1) で記載した達成に問題があった研究項目以外は効率的に研究が実施され、1) や 2) で記載したような具体的成果を上げることができた。特に、現行の治療手段 (PPS 療法) の効果と安全性の解析、新規治療予防候補薬 (糖誘導体) の安全性の検証、新規診断技術 (プリオンアミロイド画像化

技術) の評価、次世代画像化診断薬の開発、現行診断法 (髄液 14-3-3 検査) の改良商品化などの研究内容の成果は、近く社会に還元されることが期待できるものであり、研究成果が社会から見えやすいものである。本研究班では、他のプリオン研究グループと協力して毎年「食と医療の安全に関わるプリオン病の市民講座」を開催して情報発信を行ったり、ホームページで研究成果を公開し、研究成果が効率良く社会に還元されるよう環境の整備に努めてきた。また、「プリオン病感染予防ガイドライン (2008 年版)」作成に協力して本研究班の研究成果の一部を盛り込んだり、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」班やヒトゲノム・再生医療等研究推進事業「プリオン病関連遺伝子の構造・機能に基づく治療法の開発」班と合同で班会議を開催して本研究班の研究成果が効率的に他のプリオン研究者にも利用できるよう配慮した。

E. 結論

プリオン病患者に還元できる成果を目指し、現行の治療手段の改善と新たな治療手段の検討、新規治療候補薬の実用化準備と新規治療開発、新規診断技術の評価と次世代診断技術の開発、について研究を実施し、各項目で当初の目標を 6~10 割達成でき、実用的成果や学術的に優れた成果が得られた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

平成 19 年度

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. 2007.
- 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、NTS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
- 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: クロイツフェルト・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

平成20年度

- Teruya K, Kawagoe K, Kimura T, Chen CJ, Sakasegawa Y, Doh-ura K: Amyloidophilic compounds for prion diseases. *Infect Disord Drug Targets.* 9(1):15-22, 2009
- Nguyen TH, Lee CY, Teruya K, Ong WY, Doh-ura K, Go ML: Antiprion activity of functionalized 9-aminoacridines related to quinacrine. *Bioorg Med Chem.* 16(14):6737-46, 2008
- Song C-H, Furuoka H, Kim C-L, Ogino M, Suzuki A, Hasebe R, Horiuchi, M: Effect of intraventricular infusion

- of anti-prion protein monoclonal antibodies on disease progression in prion-infected mice. *J Gen Virol* 89:1533-1544, 2008.
- Takakura Y, Yamaguchi N, Nakagaki T, Satoh K. et al. Bone marrow stroma cells are susceptible to prion infection. *Biochem Biophys Res Commun.* 377:957-961, 2008
- 照屋健太、堂浦克美：「プリオン」 山口恵三、戸塚恭一編、KEY WORD感染症 第二版、先端医学社、2008、258-259
- 工藤幸司、古本祥三、岡村信行：アミロイド画像化用プローブ。日本臨床。2008。66。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。66。288-292。
- 岡村信行、古本祥三、工藤幸司：アミロイドイメージング。分子精神医学。2008。2。188-190。
- 坪井義夫。症状の進行はあるが家族性 CJD2 例は 2 年以上生存。Medical Tribune 2008, 41(25):14
- 田中美紀、坪井義夫、井上貴仁、山田達夫。プリオン病、SSPE。Modern Physician 2008, 28 (5) : 729-734
- 長谷部理絵：プリオン病の ABC。Small Animal Clinic, 2008: 152; 4-9。
- 平成 21 年
- Kimura T, Ishikawa K, Sakasegawa Y, Teruya K, Sata T, Schätzl H, Doh-ura K: GABAA receptor subunit beta1 is involved in the formation of protease-resistant prion protein in prion-infected neuroblastoma cells. *FEBS Lett.* 584(6):1193-8, 2010
- Okamura N, Shiga Y, Furumoto S, Tashiro M, Tsuboi Y, Furukawa K, Yanai K, Iwata R, Arai H, Kudo Y, Itoyama Y, Doh-ura K: In vivo detection of prion amyloid plaques using [(11)C]BF-227 PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 37(5):934-41, 2010
- Terada T, Tsuboi Y, Obi T, Doh-ura K, Murayama S, Kitamoto T, Yamada T, Mizoguchi K: Less protease-resistant PrP in a patient with sporadic CJD treated with intraventricular pentosan polysulphate. *Acta Neurol Scand.* 121(2):127-30, 2010
- Tsuboi Y, Doh-Ura K, Yamada T. Continuous intraventricular infusion of pentosan polysulfate: clinical trial against prion diseases. *Neuropathology.* 29(5):632-6, 2009
- Nomura S, Miyasho T, Maeda N, Doh-ura K, Yokota H: Autoantibody to glial fibrillary acidic protein in the sera of cattle with bovine spongiform encephalopathy. *Proteomics.* 9(16):4029-35, 2009
- Sumi N, Nishioku T, Takata F, Matsumoto J, Watanabe T, Shuto H, Yamauchi A, Dohgu S, Kataoka Y: Lipopolysaccharide-Activated Microglia Induce Dysfunction of the Blood-Brain Barrier in Rat Microvascular Endothelial Cells Co-Cultured with Microglia. *Cell Mol Neurobiol.* 30(2):247-253, 2010
- Nishioku T, Dohgu S, Takata F, Eto T, Ishikawa N, Kodama KB, Nakagawa S, Yamauchi A, Kataoka Y: Detachment of brain pericytes from the basal lamina is involved in disruption of the blood-brain barrier caused by lipopolysaccharide-induced sepsis in mice. *Cell Mol Neurobiol* 29 :309-16, 2009
- Takata F, Dohgu S, Nishioku T, Takahashi H, Harada E, Makino I, Nakashima M, Yamauchi A, Kataoka Y:

- Adrenomedullin-induced relaxation of rat brain pericytes is related to the reduced phosphorylation of myosin light chain through the cAMP/PKA signaling pathway. *Neurosci Lett* 449:71-5, 2009
- Waragai M, Okamura N, Furukawa K, Tashiro M, Furumoto S, Funaki Y, Kato M, Iwata R, Yanai K, Kudo Y, Arai H: Comparison study of amyloid PET and voxel-based morphometry analysis in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Sci.* 285. 100-105. 2009
- Fujiwara H, Tabuchi M, Yamaguchi T, Iwasaki K, Furukawa K, Sekiguchi K, Ikarashi Y, Kudo Y, Higuchi M, Saido TC, Maeda S, Takashima A, Hara M, Yaegashi N, Kase Y, Arai H: A traditional medicinal herb *Paeonia suffruticosa* and its active constituent 1, 2, 3, 4, 6-penta-O-galloyl-beta-D-glucopyranose have potent anti-aggregation effects on Alzheimer's amyloid beta proteins in vitro and in vivo. *J Neurochem.* 1009. 1648-1657. 2009
- Okamura N, Fodero-Tavoletti MT, Kudo Y, Rowe CC, Furumoto S, Arai H, Masters CL, Yanai K, Villemagne VL: Advances in molecular imaging for the diagnosis of dementia. *Expert Opin. Med. Diagn.* 3. 705-716. 2009
- Fodero-Tavoletti MT, Mulligan RS, Okamura N, Furumoto S, Rowe CC, Kudo Y, Masters CL, Cappai R, Yanai K, Villemagne VL: In vitro characterisation of BF227 binding to alpha-synuclein/Lewy bodies. *Eur J Pharmacol.* 617. 54-58. 2009
- Minaki H, Sasaki K, Honda H, Iwaki T: Prion protein oligomers in Creutzfeldt-Jakob disease detected by gel-filtration centrifuge columns. *Neuropathology* 29 (5): 536-542, 2009
- Sasaki K, Minaki H, Iwaki T: Development of oligomeric prion-protein aggregates in a mouse model of prion disease. *J Pathol* 219 (1): 123-130, 2009
- Matsui Y, Tanizaki Y, Arima H, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Sasaki K, Iida M, Iwaki T, Kanba S, Kiyohara Y: Incidence and survival of dementia in a general population of Japanese elderly: the Hisayama Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80 (4): 366-370, 2009
- Shindoh R, Kim C-L, Song C-H, Hasebe R, Horiuchi M: The region approximately between amino acids 81 and 137 of proteinase K-resistant PrP^{Sc} is critical for the infectivity of the Chandler prion strain. *J Virol*, 83:3852-3860, 2009.
- Song C-H, Honmou O, Nakamura K, Hamada H, Furuoka H, Hasebe R, Horiuchi M: Effect of transplantation of immortalized human bone marrow-derived mesenchymal stem cells on mice infected with prions. *J Virol*, 83: 5918-5927, 2009.
- Horiuchi M, Karino A, Furuoka H, Ishiguro N, Kimura K, Shinagawa M.: Generation of monoclonal antibody that distinguishes PrP^{Sc} from PrP^C and neutralizes prion infectivity. *Virology*, 394: 200-207, 2009
- Nakamitsu S, Kurokawa A, Yamasaki T, Uryu M, Hasebe R, Horiuchi M: Cell-density dependent increase of the amount of protease-resistant PrP in prion-infected Neuro2a mouse neuroblastoma cells. *J Gen Virol.* 91(Pt2):563-569, 2009
- Satoh K, et al: Establishment of a

standard 14-3-3 protein assay of the cerebrospinal fluid as a diagnostic tool for Creutzfeldt-Jakob disease. Lab Invest. in press

Mutsukura K, Satoh K, et al: Familial Creutzfeldt-Jakob disease with the V180I mutation: comparative analysis with pathological findings and diffusion-weighted images. Dement Geriatr Cogn Disord. 28(6) : 550-557, 2009

堂浦克美 : プリオン病の治療予防開発. 臨床神経学 49:946-8, 2009

照屋健太, 堂浦克美 : 最新事情 プリオン病のメカニズムと治療戦略 7 : 48-55, 2010

工藤幸司 : アミロイドーシスの分子イメージング. 医学のあゆみ. In” アミロイドーシス UPDATE” 企画 山田正仁. 299 巻. 第 5 号 p430-435. 2009 年. 医歯薬出版、東京

2. 学会発表

平成 19 年度

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

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, May 4, 2007

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, Osaka, May 20-24, 2007
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, Osaka, May 20-24, 2007

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 of 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、宮澤正頭、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

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

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

志賀裕正。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

佐々木健介、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

皆木晴彦、佐々木健介、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

平成20年度

Sakasegawa Y, Hachiya NS, Kaneko K, Doh-ura K: Heat shock protein 90 (Hsp90) stimulates polymerization of a copper-loaded prion protein. Prion2008, Madrid, October 8-10, 2008

Teruya K, Wakao T, Nishimura T, Kimura Y, Sakasegawa Y, Suda Y, Doh-ura K: Binding of mouse prion protein to heparin. Meeting of 17th Methods in Protein Structure Analysis (MPSA2008), Sapporo, August 26-29, 2008

Furumoto S, Okamura N, Kato M, Ishikawa Y, Mruyama M, Iwata R, Yanai K, Higuchi M, Sahara T, Kudo Y: A Fluorine-18 Labeled 2-(2-(Thiazolo-5-yl)benzoxazole Derivative for In Vivo Imaging of Amyloid Deposits. 2008 World Molecular Imaging Congress. Nies. 2008. 9.10-13

Okamura N, Furumoto S, Furukawa K, Tashiro M, Kato M, Mori M, Iwata R, Yanai K, Arai H, Kudo Y: PET imaging of brain Amyloid deposits using BF-227 and its derivative. Alzheimer's Imaging Consortium In "International Conference on Alzheimer's disease". Chicago. 2008. 7. 26

Mori M, Okamura N, Furumoto S, Kudo Y, Yanai K, Arai H: Noninvasive detection of Amyloid deposits by near infrared fluorescence probe THK-265. International Conference on Alzheimer's disease. Chicago. 2008. 7. 26-31

Okamura N, Furumoto S, Furukawa K, Tashiro M, Kato M, Mori M, Iwata R, Yanai K, Arai H, Kudo Y: PET imaging of brain Amyloid deposits using

- BF-227 and its derivative. International Conference on Alzheimer's Disease. Chicago. 2008. 7. 26-31
- Okamura N, Furumoto S, Tashiro M, Kato M, Funaki Y, Furukawa K, Arai H, Iwata R, Yanai K, Kudo Y: In vivo imaging of brain amyloid deposits using BF-227 and its derivative. 55th SNM Annual Meeting. New Orleans. 2008. 6. 14-18
- Song C-H, Honmou O, Furuoka, H, Hasebe R, Horiuchi M: Migration of mesenchymal stem cells to brain lesions of prion disease. Prion2008, Madrid, October 6-8, 2008.
- Shindo R, Kim C-L, Song C-H, Hasebe R, Horiuchi M: Conformational stability and infectivity of protease-resistant prion protein derived from the Chandler strain. Prion2008, Madrid, October 6-8, 2008.
- Sato K, Tobiume M, Matsui Y, Mutsukura K, Nishida N, Shiga Y, Eguchi K, Shirabe S, Sata T: Establishment of Standardization of 14-3-3 protein assay as a Diagnostic Tool in Creutzfeldt-Jakob disease patients' CSF. Neuro Prion 2008. Madrid, Oct 8-10, 2008
- Matsui Y, Sato K, Kataoka K, Shirabe S: The useful application of rapid diagnostic screening system of heart-type fatty acid binding protein in CSF of CJD patients as a quick bed-side diagnostic tool. Neuro Prion 2008. Madrid, Oct 8-10, 2008
- 堂浦克美: ヤコブ病克服プロジェクトの成果と課題—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)」, 札幌、2008年9月14日
- 木村朋寛、西村有起、堂浦克美: プロテアーゼ抵抗性プリオン蛋白産生に関する内因性因子。2008年プリオン研究会、新得(北海道)、2008年8月29日、30日
- 逆瀬川裕二、堂浦克美: 持続性プリオン感染細胞におけるPrPresの産生を抑制する新規ヒートショック蛋白質90阻害剤。2008年プリオン研究会、新得(北海道)、2008年8月29日、30日
- 濱中大一、川越敬一、陳忠正、照屋健太、堂浦克美: 抗プリオン活性を有するアミロイド親和性化合物の構造的特徴。2008年プリオン研究会、新得(北海道)、2008年8月29日、30日
- 戸邊美智子、宮庄拓、野村幸子、伊藤暁史、松田一哉、川崎ゆり、堂浦克美, 毛利資郎、横田博: スクレイピーマウス血清中における疾患特異的蛋白質の検出。2008年プリオン研究会、新得(北海道)、2008年8月29日、30日
- 樋口正晃、坪井義夫、高野浩一、藤見恒平、佐々木健介、山田達夫. クロイツフェルトヤコブ病患者のMRIと病理所見の比較. 第49回日本神経学会総会(2008, 5. 15-17 横浜)
- 徳田隆彦、笠井高士、石神紀子、中川正法、坪井義夫. CJD患者髄液中では α -synucleinの断片ペプチドが増加している. 第49回日本神経学会総会、横浜、2008年5月15-17日
- 坪井義夫、山田達夫、堂浦克美. プリオン病ペントサンポリサルフェート脳室内持続投与療法. 第49回日本神経病理学会総会シンポジウムII、東京、2008年5月20-22日
- 坪井義夫、田中美紀、岡村信行、志賀裕正、堂浦克美、本田裕之、佐々木健介、山田達夫: BF-227を用いたプリオンアミロイドイメージング—Gerstmann-Straussler-Scheinker病における画像と病理の対比—. 2008年プ

リオン研究会、新得（北海道）、2008年8月29日、30日

佐々木健介、皆木晴彦、岩城徹：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。第49回日本神経病理学会 東京 2008年5月

本田裕之、皆木晴彦、柴野智子、佐々木健介、岩城徹：プリオン病の病理形態学および蛋白生化学的定量解析の試み。第49回日本神経病理学会 東京 2008年5月

皆木晴彦、佐々木健介、岩城徹：プリオン蛋白オリゴマーの簡便な検出法。第49回日本神経病理学会 東京 2008年5月

堀内基広、瓜生匡秀、山崎剛士、中満智史、長谷部理絵：マウス神経芽腫細胞 Neuro2a におけるプリオンの細胞間伝播にはエクソソーム以外の因子が関与する。第146回日本獣医学会、宮崎、2008年9月

宋昌鉉、長谷部理絵、堀内基広：プリオン感染マウス脳における骨髄由来間葉系幹細胞の動態。第56回日本ウイルス学会、岡山、2008年10月

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、横浜、2008年5月15-17日

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、横浜、2008年5月15-17日

平成21年度

Okamura N, Furumoto S, Shiga Y, Tsuboi Y, Iwata R, Kudo Y, Doh-ura K: In vivo detection of prion amyloid plaques using [11C]BF-227 PET. Prion 2009, Thessaloniki, September 23-25, 2009
Nishioku T, Dohgu S, Takata F, Nakagawa S, Shuto H, Yamauchi A, Niwa M, Kataoka Y: Detachment of brain

pericytes from the basal lamina is involved in disruption of the blood-brain barrier caused by lipopolysaccharide-induced sepsis in mice. 8th Cerebral Vascular Biology International Conference, Sendai, Nov., 2009

Takata F, Dohgu S, Wakigawa T, Harada E, Matsumoto K, Nishioku T, Yamauchi A, Kataoka Y: Activated protein C inhibits TNF- α -induced MMP-9 production in the brain pericytes. 8th Cerebral Vascular Biology International Conference, Sendai, Nov., 2009

Takata F, Dohgu S, Wakigawa T, Matsumoto J, Harada E, Matsumoto K, Yamauchi A, Kataoka Y: TNF- α stimulates MMP-9 secretion in the brain pericytes by activating ERK1/2, JNK and PI3 kinase signaling pathway. 12th international symposium, Signaling at Blood-Brain and Blood Retinal Barriers, London, 2009

Dohgu S, Takata F, Obara T, Yamauchi A, Kataoka Y: Increased blood-brain barrier permeability to sodium fluorescein in high fat diet-induced obese mice with impaired glucose tolerance: A comparison study among ICR, C57BL/6J, and db/db mice. 12th international symposium, Signaling at Blood-Brain and Blood Retinal Barriers, London, 2009

Nishioku T, Sumi N, Dohgu S, Takata F, Machida T, Shuto H, Yamauchi A, Kataoka Y: Activation of Microglia and Migration of Brain Pericytes are Involved in Disruption of the Blood-brain Barrier Caused by Lipopolysaccharide. The 1st Meeting of the Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP), Kyoto, Nov., 2009

- Yamauchi A, Toyoda M, Nakagama K, Fujimoto K, Sejima E, Shuto H, Kataoka Y: Effect of Olanzapine on Glucose Transport System in 3T3-L1 Adipocytes. The 1st Meeting of the Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP), Kyoto, Nov, 2009
- Sugi. K, Okamura. N, Furumoto. S, Tashiro. M, Furukawa. K, Funaki. Y, Arai. H, Kudo. Y, Iwata. R, Yanai. K: [18F]FACT PET is Useful for Noninvasive Detection of Amyloid Plaques in Alzheimer's Disease. THE EUROPEAN ASSOCIATION OF NUCLEAR MEDICINE. Barcelona, Oct 9-14, 2009
- Okamura N, Furumoto S, Tashiro M, Funaki Y, Kikuchi A, Shiga Y, Furukawa K, Arai H, Doh-ura K, Iwata R, Yanai K, Kudo Y: [11C]BF-227 PET Study in Protein Conformational Diseases. THE EUROPEAN ASSOCIATION OF NUCLEAR MEDICINE. Barcelona, Oct 9-14, 2009
- Furukawa K, Okamura N, Tashiro M, Furumoto S, Iwata R, Yanai K, Kudo Y, Arai H: PET imaging for mild cognitive impairment with FDG and beta-amyloid tracer, 11C-BF-227. International Conference on Alzheimer's Disease (Imaging Consortium). Vienna, July 11-16, 2009
- Arai H, Fujiwara H, Tabuchi M, Yamaguchi T, Iwasaki K, Furukawa K, Sekiguchi K, Ikarashi Y, Kudo Y, Yaegashi N, Kase Y: A traditional medicinal herb Paeonia suffruticosa and its active constituent 1, 2, 3, 4, 6-penta-O-galloyl- β -D-glu copyranose have potent anti-aggregation effects on Alzheimer's amyloid β proteins in vitro and vivo. International Conference on Alzheimer's Disease. Vienna, July 11-16, 2009
- Furukawa K, Okamura N, Tashiro M, Furumoto S, Iwata R, Yanai K, Kudo Y, Arai H: PET imaging for mild cognitive impairment with FDG and beta-amyloid tracer, 11C-BF-227. International Conference on Alzheimer's Disease. Vienna, July 11-16, 2009
- Okamura N, Kikuchi A, Takeda A, Furumoto S, Tashiro M, Furukawa K, Arai H, Iwata R, Yanai K, Kudo Y: Noninvasive Detection of α -synuclein Deposits In Human Brain Using [11C]BF-227 PET. International Conference on Alzheimer's Disease. Vienna, July 11-16, 2009
- Song C-H, Honmou O, Furuoka H, Hasebe R, Horiuchi M: Identification of chemotactic factors for migration of mesenchymal stem cell to brain lesions of mice infected with prions. Prion2009, Porto Carras, Greece, Sept. 23-25, 2009.
- Yamasaki T, Nakamitsu S, Suzuki A, Horiuchi M: Recycling of PrPSc via retrograde transport pathway from endosome to TGN in Neuro2a mouse neuroblastoma cells. Prion2009, Porto Carras, Greece, Sept. 23-25, 2009.
- Sakata H, Horiuchi M, Kinjo M.: Characterization of soluble oligomers of prion protein by fluorescence correlation spectroscopy. Prion2009, Porto Carras, Greece, Sept. 23-25, 2009.
- Horiuchi M: Intracellular localization of abnormal isoform of prion protein. "Prion and Virus Infections" BSJ & ABA Joint Symposium, Tokushima, Japan, Oct. 30, 2009.

堂浦克美: プリオン病治療薬開発の現状.
第 28 回日本認知症学会学術集会、仙台、
2009 年 11 月 21 日

堂浦克美: ヤコブ病研究 治療・発症機
序. 第 3 回食と医療の安全に関わるプ
リオン病の市民講座、名古屋、2009 年
10 月 31 日

Okamura N, Furumoto S, Shiga Y, Tsuboi
Y, Iwata R, Kudo Y, Doh-ura K: In vivo
detection of prion amyloid plaques
using [11C]BF-227 PET. 2009 年プリ
オン研究会、宮城、2009 年 8 月 29、30
日

逆瀬川裕二、西澤桂子、高橋智子、小熊
歩、木村朋寛、堂浦克美: プリオン持
続感染に関与する宿主内因子の探索.
2009 年プリオン研究会、宮城、2009 年
8 月 29、30 日

堂浦克美: プリオン病への治療予防開発.
第 50 回日本神経学会総会、仙台、2009
年 5 月 22 日

工藤幸司: タウイメーキング. 第 28 回
日本認知症学会(シンポジウム)、仙台、
2009 年 11 月 20 日~11 月 22 日

岡村信行、古本祥三、荒井啓行、谷内一
彦、工藤幸司: 神経原線維変化を検出
する 18F 標識 PET プローブの開発. 第 28
回日本認知症学会、仙台、2009 年 11
月 20 日~11 月 22 日

藁谷正明、岡村信行、古川勝敏、谷内一
彦、工藤幸司、荒井啓行: 軽度認知障
害の予後予測における BF227-PET と
MRI の比較検討. 第 28 回日本認知症学
会、仙台、2009 年 11 月 20 日~11 月 22
日

岡村信行、古本祥三、杉健太郎、谷内一
彦、田代学、古川勝敏、荒井啓行、工
藤幸司: アミロイドイメーキング用
プローブ [18F]FACT のアルツハイ
マー病早期診断における有用性の検討.
第 16 回東北脳循環カンファレンス、仙
台、2009 年 11 月 28 日

古本祥三、岡村信行、工藤幸司、谷内一
彦: ポジトロン標識アミロイド画像化

プローブの開発研究. 第 37 回薬物活性
シンポジウム、仙台、2009 年 10 月 9
日

杉健太郎、岡村信行、石井賢二、石渡喜
一、伊藤健吾、加藤隆司、鷲野谷利
幸、工藤幸司、谷内一彦: [11C]BF
227-PET によるアルツハイマー病早
期診断法の多施設共同臨床試験. 第 49
回日本核医学会学術総会、旭川、2009
年 10 月 1 日~3 日

岡村信行、古本祥三、田代学、古川勝敏、
杉健太郎、船木善仁、岩田錬、荒井啓
行、工藤幸司、谷内一彦: アルツハイ
マー病診断における [18F]FACT-PET の
有用性の検討. 第 49 回日本核医学会
学術総会、旭川、2009 年 10 月 1 日~3
日

工藤幸司、福田順也: タウイメーキング
によるアルツハイマー病診断. 東北大
学イノベーションフェア 2009 in 仙台、
仙台、2009 年 10 月 14 日

岡村信行、工藤幸司: PET を用いたアル
ツハイマー病の超早期診断法の確立と
普及について. 第 15 回サイプリス交流
会、東京、2009 年 8 月 27 日

杉健太郎、岡村信行、石井賢二、石渡喜
一、伊藤健吾、加藤隆司、工藤幸司、
谷内一彦: [11C]BF227 を用いたアツ
ルハイマー病早期診断法の多施設共同
臨床試験. 日本分子イメージング学会
第 4 回総会・学術集会、千葉、2009 年
5 月 14 日・15 日

工藤幸司: アルツハイマー病診断の TR
(トランスレーショナル リサーチ).
東北大学橋渡し研究支援推進プログラ
ム. 4 回基盤整備進捗会議・シーズ進捗
会議、仙台、2009 年 4 月 20 日

杉健太郎、岡村信行、古本祥三、加藤元
久、森雅憲、田代学、岩田錬、工藤幸
司、荒井啓行、谷内一彦: [11C]BF
-227-PET を用いた軽度認知症障
害段階でのアルツハイマー病の早期診
断. 82 回日本薬理学会年会、横浜、2009
年 3 月 16 日~18 日

森雅憲、岡村信行、古本祥三、工藤幸司、
谷内一彦：近赤外線蛍光プローブ X50
による脳内アミロイドの検出。第82回
日本薬理学会年会，横浜，2009年3月
16日～18日

工藤幸司：タウイメージングによるアル
ツハイマー病診断。内閣府主催 第3回
ナノバイオテクノロジー連携群 成果
報告会、東京、平成21年1月28日

尾畑十善、坪井義夫、井上展聡、馬場康
彦、山田達夫：左手失行と半側空間無
視を呈した一側性 Creutzfeldt-Jakob
病 (CJD) の1例。第185回日本神経学
会九州地方会。福岡、2009年3月28
日

石原健司、菊池雷太、山崎貴博、杉江正
行、河村 満、坪井義夫、佐々木健介、
中野今治：人工硬膜移植 25年後に発症
しペントサン硫酸治療を受けたCJD
剖検例。第50回日本神経病理学会総
会。高松。2009年6月4-6日

佐々木健介、岩城徹：多彩なプリオン蛋
白沈着パターンを示した MM1+2 孤発性
クロイツフェルト・ヤコブ病の一部検
例。第50回日本神経病理学会，高松，
2009年6月

本田裕之、皆木晴彦、柴野智子、佐々木
健介、岩城徹：ペントサンポリ硫酸治
療症例におけるプリオン蛋白重合度変
化の解析。第50回日本神経病理学会，
高松，2009年6月

柴野智子、佐々木健介、皆木晴彦、岩城
徹：プリオン持続感染細胞株における
プリオン蛋白重合度の解析。第50回
日本神経病理学会，高松，2009年6月

松崎尊信、藤見恒平、佐々木健介、松井
幸子、関田敦子、谷崎弓裕、鈴木諭、
清原裕、岩城徹：耐糖能異常とアルツ
ハイマー病の病理学的関連。第50回
日本神経病理学会，高松，2009年6月

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：クロイツフェルト・
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、仙台、2009年5月20-22
日

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、仙台、2009
年5月20-22日

H. 知的財産権の出願・登録状況 平成19年度

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

平成20年度

堂浦克美：コンフォメーション病医薬組