

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2次感染に対する現実的滅菌法の開発研究

平成19年度～21年度 総合研究報告書

研究代表者 北本 哲之

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2次感染に対する現実的滅菌法の開発研究
北本 哲之（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 16

総合研究報告

プリオン病2次感染に対する現実的滅菌法の開発研究

研究代表者：北本 哲之（東北大学大学院医学系研究科・教授）

研究要旨

プリオン感染の現実的滅菌法の開発として、ヒトプリオンを用いて滅菌効果をみるという研究を行った。主な成果として、以下の点が明らかとなった。1) SDS 処理、オートクレーブ処理、アルカリ (NaOH) 処理の全ての処理は単独処理による完全な滅菌効果は得られなかった。2) SDS 処理で、ステンレス針の摩耗等を検討したが50回繰り返す煮沸処理においても蒸留水煮沸と同様摩耗処理は認められなかった。しかしながら、SDS の残渣を取り除くには、そのたびに超音波処理が必要なことを明らかとした。一方、同じ処理をアルカリ処理で行ったところステンレス針の摩耗を認めた。3) 単独処理では不完全な滅菌効果しか認められなかった処理であるが、SDS 処理+オートクレーブ処理、アルカリ処理+オートクレーブ処理の2種類の処理方法が現時点で完全な滅菌効果のあることを明らかとした。ただし、121℃のオートクレーブでは若干ながら感染性が残り、134℃のオートクレーブの併用が効果的であることを明らかとした。

研究分担者：毛利 資郎（動物衛生研究所 プリオン病研究センター）
秋田 定伯（長崎大学病院・助教）
太組 一朗（日本医科大学武蔵小杉病院 脳神経外科）
大久保 憲（東京医療保健大学・医療情報学科 学科長・教授）

A. 研究目的

プリオン病の2次感染に対する現実的滅菌法を樹立することが本研究の目的である。

B. 研究方法

1. 各種滅菌法のヒト・プリオンでの検討

ヒト・プリオンとして sCJD MM1 を用いて、その脳乳剤中にステンレススチールワイヤー (SSW) を入れて汚染させ、その後SSWを乾燥させてからヒト型

ノックインマウスの脳内に埋め込んだ。感染実験に用いたノックインマウスは、ヒトとマウスのキメラ型の遺伝子導入マウス (Ki-ChM マウス) を使用した。定量性を検討するために、脳乳剤ホモジネートそのものを段階希釈して接種するグループと段階希釈した脳乳剤にSSWを汚染させ、そのSSWを投与したグループで感染実験を行った。各種滅菌法の検討には、10%脳乳剤に汚染させたSS針を用いて検討した。

2. 各種滅菌法による手術器具の摩耗の検討

SDS 煮沸法とアルカリ処理などによるステンレス注射針の劣化の研究を行った。また、SDS 煮沸の後の超音波処理の有無で、超微形態学的な差異が生じるのか否かを検討した。

3. バイオアッセイに代わる滅菌評価方法の開発

ヒト・プリオンに関して、手術器具汚染が完全に除去できるのかの検討には、バイオアッセイがゴールデン・スタンダードであることは間違いないが、次々と新しい洗浄剤などが開発されそれを評価するにはバイオアッセイ系では時間と費用の面から対応できない。そこで、できるかぎり定量的に滅菌効果を評価する方法を検討した。

4. プリオン滅菌法の各国での取り組みの検討

プリオンの滅菌に関して、各国の取り組みで錯綜している部分が存在するのは何よりも完全な滅菌法が存在しないという事実に基づくものであろう。しかしながら、常に新しい滅菌法の情報を得るという努力と現実的な各国の対応情報は、本研究に無くてはならないものである。太組・大久保協力研究員によって、それぞれの情報を報告検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、直接ヒトを対象とした研究ではなく、動物モデルを用いた感染実験が主な研究対象である。動物倫理に関しては、所属する施設の実験動物委員会で承認を受けている。

C. 研究結果

1. 各種滅菌法のヒト・プリオンでの検討

(1) end-point titration として、MM1 の脳乳剤を 10^{-8} まで希釈したが、ホモジネートでは 10^{-4} 希釈で全動物が発病したが、 10^{-6} 希釈で 1 匹発病が認められたに過ぎないが、SSW 実験では 10^{-6} 希釈ではすでに全動物が発病し、 10^{-7} や 10^{-8} でも 1 匹発病している。つまり、SSW での汚染の方が微量で感染が成立することが明らかになった。これは、手術器具の滅菌法を考えた時には、脳ホモジネートより SSW での汚染の方が、滅菌に抵抗性を示すことが明らかとなった。

(2) 現在単独処理の滅菌法としては、アルカリ処理、SDS 処理、オートクレーブ処理があげられる。オートクレーブでは、 121°C 20 分が 251 ± 27 日 (6/6)、 134°C 20 分が 250 ± 51 日 (6/6)、1N NaOH 処理が 256 ± 4 日 (6/6)、SDS 処理が 278 ± 20 日 (6/6) で全動物が発病した。残念ながら、単独処理では SSW 汚染を完全に除去できないことが明らかとなった。これらの結果から、CJD のガイドラインの滅菌処理に関する記載を、完全な滅菌法はないと改める必要性がでてきた。

(3) 異なる滅菌法を組み合わせることは有効であるという事実である。アルカリ処理+オートクレーブ処理、SDS 処理+オートクレーブ処理を組み合わせることで感染性を確実に低下させることができることが明らかとなった。複合的な滅菌法は、単独処理が無効と解ってから系統的に行ったためまだ十分な観察期間に達していないが、NaOH+オートクレー

ープ処理では完全と言えないまでも121℃処理で351±143日(3/6)、134℃処理で545日(1/6)と効果的であった。またSDS+オートクレーブ処理では121℃処理で425日(1/6)、134℃処理で600日を超えて発病していない。SDS+オートクレーブ処理は、現在経過観察中の新しい感染実験もあり、完全な滅菌処理と判定するにはマウスの寿命いっぱい観察する必要があり、さらに1年間の経過観察が必要である。

2. 各種滅菌法の後処理

(1) 手術で頻用されるメス刃、カヌラ針を用いて、電顕での形態変化を観察したところ、SDS処理後経時的に堆積物、付着物の増加を認め、針では内腔の狭いものでより顕著であった。さらに超音波洗浄機を用いてその洗浄効果を検討したところ、刃、針先の摩耗は認めず、3% SDS煮沸消毒の手術器具への直接的な機械的変化はないと推察された。手術器具の3% SDS煮沸処理とその後の超音波洗浄は外科器具などの鋭利なものにも形態の損傷を与えずに効果的な堆積物除去が可能であると思われた。

(2) アルカリ処理後の、電顕での形態変化を観察したところSDS処理と異なり、針先の摩耗が認められた。繊細な手術器具への応用には留意すべきである。

3. バイオアッセイに代わる滅菌評価方法の開発

SSWにプリオンで汚染し、バイオアッセイを行うという方法は高い感度そして直接ヒト・プリオンを用いるという利点などゴールドン・スタンダードであるこ

とは間違いない。しかし、経過観察期間として最低2年間、できれば3年弱という長期間が必要である。そこで、PMCA法を用いて短期間に感度良く定量的にアッセイ出来る方法の開発を試みた。脳ホモジネートを用いたPMCA法では最低 10^{-9} までのプリオンをアッセイ可能であったが、プリオンに汚染させたSSWでは、その定量的な検出の限界が 10^{-7} であった。SSWを用いたアッセイ法は手術器具の滅菌としては理想的であるが、この100倍の感度の低さからモデルとしては脳ホモジネートを用いたPMCA法を採用すべきであると考えた。

4. プリオン滅菌法の各国での取り組みの検討

(1) 情報収集として、今年度は特にフランスでの取り組みを中心に検討した。また、英国、オーストリアの研究者との情報交換も行った。

(2) プリオン病への特別な滅菌処理を行っているかのアンケート調査を行った。プリオン感染に関しては、十分な対策が取られていないのが現状であった。

D. 考察

当初予定していた、滅菌法に関しては全て研究期間内にバイオアッセイのデータを出すことができた。また、それぞれの滅菌法の手術器具への影響も検討することができた。

学術的および国際的な意義に関しては、滅菌法を単独で用いるよりコンビネーションでもちいるとプリオンの滅菌効果が劇的に上昇することを見出した点が新しい。

社会的意義に関して、従来からマウスのプリオンで完全に滅菌できると考えられていた SDS 処理を用いてもヒト・プリオンでは不完全な滅菌効果しか得られないことが明らかとなった点である。プリオン滅菌に関して大幅なガイドラインの修正が必要になった。

E. 結論

滅菌効果の確認のための感染実験に関しては、SDS 処理も含めて全ての試みた単独処理による確実なプリオン滅菌は不可能であった。この単独処理が不完全滅菌という事実を健康危機情報として報告する。さらに、本研究で、異なる滅菌処理を組み合わせることにより、滅菌効果を劇的に上昇させることが明らかになった。さらに、どのコンビネーション処理が完全な滅菌効果に至るのか検討する必要性が出てきた。

F. 研究発表

1. 論文発表

平成 21 年度

Hizume M, Kobayashi A, Teruya K, Ohashi H, Ironside JW, Mohri S, Kitamoto T. Human Prion Protein (PrP) 219K is converted to PrP^{Sc} but shows heterozygous inhibition in variant Creutzfeldt-Jakob disease infection. *J Biol Chem*. 2009, 284: 3603-3609

Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Medical procedures and risk for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, Japan, 1999-2008. *Emerg Infect Dis*. 2009 Feb;15(2):265-71.

Hiraga C, Kobayashi A, Kitamoto T. The number of octapeptide repeat affects the expression and conversion of prion protein. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009 382:715-719.

Kobayashi A, Hizume M, Teruya K, Mohri S, Kitamoto T: Heterozygous inhibition in prion infection—The stone fence model. *Prion* 2009, 3:27-30

Shinde A, Kunieda T, Kinoshita Y, Wate R, Nakano S, Ito H, Yamada M, Kitamoto T, Nakamura Y, Matsumoto S, Kusaka H. The first Japanese patient with variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD). *Neuropathology* (in press)

Hama T, Iwasaki Y, Niwa H, Yoshida M, Hashizume Y, Kitamoto T, Murakami N, Sobue G. An autopsied case of panencephalopathic-type Creutzfeldt-Jakob disease with mutation in the prion protein gene at codon 232 and type 1 prion protein. *Neuropathology*. 2009 (in press)

Shimizu H, Yamada M, Matsubara N, Takano H, Umeda Y, Kawase Y, Kitamoto T, Nishizawa M, Takahashi H. Creutzfeldt-Jakob disease with an M232R substitution: report of a patient showing slowly progressive disease with abundant plaque-like PrP deposits in the cerebellum. *Neuropathology*. 2009 (in press)

Iwasaki Y, Kizawa M, Hori N, Kitamoto T, Sobue G. A case of Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with the P105L prion protein gene mutation presenting with ataxia and extrapyramidal signs without spastic paraparesis. 2009 Sep;111(7):606-9.

- Yamada M, Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Nozaki I, Kitamoto T, Sato T, Nakamura Y, Mizusawa H. Dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in Japan: Clinicopathological and molecular characterization of the two distinct subtypes. *Neuropathology*. 2009 29:609-618
- Kobayashi A, Asano M, Mohri S, Kitamoto T. A traceback phenomenon can reveal the origin of prion infection. *Neuropathology*. 2009 29:619-624
- Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M. The risk of iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease through medical and surgical procedures. *Neuropathology*. 2009, 29:625-631
- Ikawa M, Yoneda M, Matsunaga A, Nakagawa H, Kazama-Suzuki A, Miyashita N, Naiki H, Kitamoto T, Kuriyama M. Unique clinicopathological features and PrP profiles in the first autopsied case of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease with codon 219 lysine allele observed in Japanese population. *J Neurol Sci*. 2009 (in press)
- Yoshida H, Terada S, Ishizu H, Ikeda K, Hayabara T, Ikeda K, Deguchi K, Touge T, Kitamoto T, Kuroda S. An autopsy case of Creutzfeldt-Jakob disease with a V180I mutation of the PrP gene and Alzheimer-type pathology. *Neuropathology*. 2009 (in press)
- 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*. 2009 (in press)
- Kobayashi A, Sakuma N, Matsuura Y, Mohri S, Aguzzi A, Kitamoto T. Experimental verification of a traceback phenomenon in prion infection. *J. Virol*. 2010.84(7)3230-3238
- Hizume M, Kobayashi A, Mizusawa H, Kitamoto T. Amino acid conditions near the GPI anchor attachment site of prion protein for the conversion and the GPI anchoring. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2010.391:1681-1686
- S. Fukuda, Y. Iwamaru, M. Imamura, K. Masujin, Y. Shimizu, Y. Matsuura, Y. Shu, M. Kurachi, Y. Murayama, S. Onoe, K. Hagiwara, T. Sata, S. Mohri, T. Yokoyama, H. Okada. (2009) Intraspecies transmission of L-type-like bovine spongiform encephalopathy detected in Japan. *Microbiol. Immunol*.53:704-707
- Y. Shimizu, Y. Ushiki-K., Y. Iwamaru, T. Muramoto, T. Kitamoto, T. Yokoyama, S. Mohri, Y. Tagawa. (2010) A novel anti-prion protein monoclonal antibody and its single-chain fragment variable derivative with ability to inhibit abnormal prion protein accumulation in cultured cells. *Microbiol. Immunol*.54(2):112-121
- Masujin K, Shu Y, Okada H, Matsuura Y, Iwamaru Y, Imamura M, Mohri S, Yokoyama T : Isolation of two distinct prion strains from a scrapie-affected sheep. *Arch. Virol*. 2009.154: 1929-1932.

境 隆博、田崎 公、倉富英治、中野 基、安楽邦明、秋田定伯、矢野浩規、田中克己、平野明喜. 8字真皮縫合法の検討. 形成外科 52: 451-456, 2009

Akita S, Akino K, Yakabe A, Tanaka K, Anraku K, Yano H, Hirano A. A basic fibroblast growth factor is beneficial for post-operative color analysis In split-thickness skin grafting. Wound Repair Regen., in press

Akita S, Akino K, Hirano A, Ohtsuru A, Yamashita S. Mesenchymal stem cell therapy for cutaneous radiation syndrome. Health Physics, in press.

秋田定伯【Regenerative Medicine 期待される21世紀の新しい医療】感覚器・皮膚・粘膜 皮膚の再生医療の実際と課題 総合臨床 58: 118-123, 2009

秋田定伯 最新の創傷治療・創傷治療治療 91: 255-263, 2009

秋田定伯、平野明喜 特集 口唇裂二次修正術 2.鼻翼基部 顎裂骨移植の有用性 PAPER 28: 30-37, 2009

秋田定伯 【特集】細胞増殖因子と創傷治療 白血病抑制因子(LIF) 形成外科 52: 491-499, 2009

秋田定伯 【ケロイド・肥厚性癬痕癬痕の最新の治療】ケロイド・肥厚性癬痕癬痕の評価・分類 国際比較 PEPARS 33: 1-6, 2009

秋田定伯 【血管奇形の治療戦略】静脈奇形の硬化療法 硬化剤の選択について 形成外科 52: 1161-1171, 2009

秋田定伯 特集「創傷治療」プライマリ・ケアで対処できる多種多様な“キズ”とその最新知見! 編集 秋田定伯、南山堂、東京、2009年、195 ページ

Akita S Editorial, “Progress in Bioengineered Alternative Tissue”, Journal of Wound Technology, Editor, Akita S, Editions MF, Paris, 2009, 79 pages

Takumi I, Goto M, Akimoto M. A Giant Subcutaneous Forehead Abscess and Epidural Extension Caused by Frontal Mucocoele. J Neurol Neurosurg Psychiatry 80 (9): 996-997. (2009).

Takumi I, Akimoto M. One-stage reconstruction using a vascularized calvarial flap for intractable scalp ulcers in relation with cranial implants without removing the whole prosthesis. Neurosurg Rev. 32(3), 363-368, 2009. (DOI 10.1007/s10143-009-0196-2)

Takumi I, Akimoto M. Advantage of Catcher’s mask cranioplasty for post-surgical infectious skin trouble. Childs Nerv Syst. 25: 493-495, 2009. (E pub 2009 Jan 17, DOI: 10.1007/s00381-008-0793-3)

児玉南海雄, 太組一朗. プリオン病感染予防ガイドライン(2008年版), p11-13, p84-91

大久保憲. 感染制御に関する最近の動き -CJD プリオンへの対応も含めて-. 病院設備 2009; 51(2): 141-143.

大久保憲 (訳): 第30回日本手術医学会特集 (1) グローバルシンポジウム Lecture1-4. 日本手術医学会誌 2009;

30(1): 11-27.

大久保憲. 手術室での感染防止. 中田精三編著. 手術室看護の知識と実際 メディカ出版 東京 2009. P66-87.

平成20年度

Iwasaki Y, Mimuro M, Yoshida M, Hashizume Y, Kitamoto T, Sobue G. Clinicopathologic characteristics of five autopsied cases of dura mater-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology*. 2008 Feb;28(1):51-61.

Hoshino A, Iwasaki Y, Izumi M, Kimura S, Ibi T, Kitamoto T, Yoshida M, Hashizume Y, Sahashi K. MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with unusually prolonged disease duration presenting with panencephalopathic-type pathology. *Neuropathology*. 2008;28(3):326-332

Ikeda S, Kobayashi A, Kitamoto T. Thr but Asn of the N-glycosylation sites of PrP is indispensable for its misfolding. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008 May 16;369(4):1195-1198.

Niimi Y, Iwasaki Y, Umemura T, Tanaka F, Yoshida M, Hashizume Y, Kitamoto T, Hirayama M, Sobue G. MM2-cortical-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with early stage cerebral cortical pathology presenting with a rapidly progressive clinical course. *Neuropathology*. 2008 28(6):645-651

Haraguchi T, Terada S, Ishizu H, Sakai K, Tanabe Y, Nagai T, Takata H, Nobukuni K, Ihara Y, Kitamoto T, Kuroda S. Coexistence of Creutzfeldt-Jakob disease, Lewy body disease, and Alzheimer's disease pathology: An autopsy case showing typical clinical features of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology*. 2008;29:454-459

Kobayashi A, Arima K, Ogawa M, Murata M, Fukuda T, Kitamoto T. Plaque-type deposition of prion protein in the damaged white matter of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease MM1 patients. *Acta Neuropathol*. 2008 116(5):561-566.

Yokoyama T., Masujin, K., Iwamaru Y., Imamura M., and Mohri S. Alteration of the biological and biochemical characteristics of bovine spongiform encephalopathy prions during interspecies transmission in transgenic mice models. *J. Gen. Virol.*, January 1, 2009; 90(1): 261 - 268.

Iwamaru Y, Shimizu Y, Imamura M, Murayama Y, Endo R, Tagawa Y, Ushiki-Kaku Y, Takenouchi T, Kitani H, Mohri S, Yokoyama T and Okada H. Lactoferrin induces cell surface retention of prion protein and inhibits prion accumulation. *Journal of Neurochemistry*. 2008, 107: 636-646

Yokoyama T, Mohri S. Prion diseases and emerging prion diseases. *Current Medicinal Chemistry* 2008, 15: 912-915

Suzuki SY, Takata M, Teruya K, Shinagawa M, Mohri S, Yokoyama T. Conformational change in hamster scrapie prion protein

(PrP27-30) associated with proteinase K resistance and prion infectivity. J. Vet. Med. Sci. 2008, 70: 159-165.

Akita S, Akino K, Tanaka K, Anraku K, Hirnao A. A basic fibroblast growth factor improves lower extremity wound healing with a porcine-derived skin substitute. J Trauma, 64: 809-815, 2008.

Akino K, Akita S, Yakabe A, Mineda T, Hayashi T, Hirano A. Human mesenchymal stem cells may involve in keloid pathogenesis. Int J Dermatol, 47: 1112-1117, 2008.

Akita S, Akino K, Imaizumi T, Hirano A. A basic fibroblast growth factor accelerates and improves 2nd degree burn wound healing. Wound Repair regen., 16: 635-641, 2008.

秋田定伯、平野明喜. 創傷外科総論 創傷治癒に關与する細胞増殖因子. 形成外科 51 : S25-S31、2008

吉本浩、秋田定伯、平野明喜. 創傷ケアに必要なドレッシング材と薬剤の知識. EMERGENCY CARE 21: 997-1003, 2008

秋田定伯、秋野公造、RenSong-Guang、MelmedShlomo、今泉敏史、平野明喜. 広範囲熱傷患者における血中白血病抑制因子の上昇. 熱傷 34、32-39、2008

秋田定伯. 創傷治癒における癒痕期の柔軟性、硬度、カラーマッチ、角質機能改善に貢献する bFGF 製剤. 癒痕・ケロイド治療ジャーナル 2 : 53-54、2008

秋田定伯. ケロイドの分類 ケロイドの国際分類比較癒痕・ケロイド治療ジャーナル 2 : 24-26、2008

Takumi I, Mori O, Mizutani N, Akimoto M, Kobayashi S and Teramoto A. Expansile neurenteric cyst arising in the frontal lobe associated with status epilepticus—Report of a case and discussion of epileptogenesis. Brain Tumor Pathology 25 (2), 97-101, 2008.

Takumi I, Akimoto M. Catcher's mask cranioplasty for extensive cranial defects in children with an open head trauma: a novel application of partial cranioplasty. Childs Nerv Syst. Aug 24 (8) 927-932, 2008.

児玉 南海雄, 太組一朗 第 6 章 脳神経外科手術, プリオン病感染予防ガイドライン要約 (2008 年版)
[http://www.wam.go.jp/wamappl/bb11GS20.nsf/0/35e4e324175b3e374925748300201147/\\$FILE/20080711_7sankou_1.pdf](http://www.wam.go.jp/wamappl/bb11GS20.nsf/0/35e4e324175b3e374925748300201147/$FILE/20080711_7sankou_1.pdf)

大久保憲. 感染予防策. 薬剤師のための感染制御標準テキスト. じほう社 2008;113-122.

大久保憲. プリオン病予防のための手術器械の新しい滅菌法. 整形・災害外科 2008; 51: 1591-1595.

大久保憲. クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) プリオンの二次感染防止. INFECTION CONTROL 2008; 17(12):1198-1201.

小林寛伊、大久保憲、森兼啓太、上寺祐之、クロイツフェルト・ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob Disease: CJD) プリオンの不活性化. 手術医療の実践ガイドライン. 手術医療の実践ガイドライン作成委員会編. 日本手術医学会 2008. P69-71.

平成19年度

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*. 69:360-367, 2007.

Shin RW, Ogino K, Shimabuku A, Taki T, Nakashima H, Ishihara T, Kitamoto T. Amyloid precursor protein cytoplasmic domain with phospho-Th668 accumulates in Alzheimer's disease and its transgenic models: a role to mediate interaction of Abeta and tau. *Acta Neuropathol*. 113: 627-636, 2007.

Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M.: Ophthalmic surgery in prion diseases. *Emerg Infect Dis*. 13:162-164, 2007.

Kobayashi A, Asano M, Mohri S, Kitamoto T.: Cross-sequence transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease creates a new prion strain. *J Biol Chem*. 282: 30022-30028, 2007.

Iwasaki Y, Mimuro M, Yoshida M, Hashizume Y, Ito M, Kitamoto T,

Wakayama Y, Sobue G: Enhanced Aquaporin-4 immunoreactivity in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology*. 27:314-323, 2007.

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;254(11):1509-1517

Yoshioka M, Murayama T, Miwa T, Miura K, Takata M, Yokoyama T, Nishizawa K and Mohri S: Assessment of Prion Inactivation by a Combined Use of 4 *Bacillus*-derived Protease and SDS. *Biochemistry & Molecular Biology*. Oct;71(10): 2565-8, 2007

Murayama Y, Yoshioka M, Okada H, Takata M, Yokoyama T and Mohri S: Urinary Excretion and Blood Level of Prions in Scrapie Infected Hamsters. *Journal of General Virology*. 88: 2890-2898, 2007

Suyama K, Yoshioka M., Akagawa M, Murayama Y, Horii H, Takata M, Yokoyama T and Mohri S: Assessment of Prion Inactivation by Fenton Reaction Using Protein Misfolding Cyclic Amplification and Bioassay. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 71(8): 2069-2071, 2007

Suyama K, Yoshioka M., Akagawa M., Murayama Y., Horii H., Takata M., Yokoyama T. and Mohri S.: Prion inactivation by the Maillard reaction. *Biochem Biophys Res Commun.*: 356: 245-248,2007.doi:10.1016/j.bbrc.2007.02.113

Akita S, Akino K, Yakabe A, Imaizumi T, Tanaka K, Anraku K, Yano H, Hirano A. Combined surgical excision and radiation therapy for keloid treatment. *J Craniofac Surg*, 18: 1164-1169, 2007

攝田麻里、安倍久仁子、林徳真吉、木下直江、今泉敏史、野中大樹、皆川知広、秋田定伯、上谷雅孝、平野明喜. 多毛を伴った fibrous hamartoma of infancy の一例 *臨床皮膚科* 61: 263-266, 2007

諸藤陽一、松尾孝之、竹下朝規、林健太郎、黒川季代子、秋田定伯、永田 泉 開頭術と顔面神経側頭枝損傷に対する神経意匠術を一期的に行った症例 *Neurosurgical Emergency* 12: 100-106, 2007

Imaizumi T, Akita S, Akino K, Hirano A. Acceleration of sensory neural regeneration and wound healing with human mesenchymal stem cells in immunodeficient rats. *Stem Cells*, 25: 2956-2963, 2007

Nakashima M, Yano H, Akita S, Tokunaga K, Anraku K, Tanaka K, Hirano A. Traumatic unilateral temporomandibular joint dislocation overlooked for more than two decades. *J Craniofac Surg*, 18: 1466-1470, 2007

秋田定伯 臨床各領域の動向 2006-2007 「形成外科」治療 89: 107-110, 2007

秋田定伯 FGF 製剤の治療効果について *PEPARS* 16: 54-63, 2007

秋田定伯 FGF による皮膚損傷修復作用細胞 39: 352-358, 2007

Akita S, Akino K, Hirano A, Ohtsuru A, Yamashita S. Reconstruction for local radiation injuries and proposed regeneration therapy for acute systemic radiation injuries. *Radiation Risk and Perspectives* edited by Shibata Y, Namba H, Suzuki K and Tomonaga M. Elsevier, International Congress Series 1299, Amsterdam, 2007, Pp. 196-202, total 298 pages.

秋田定伯、秋野公造、今泉敏史、田中克己安楽邦明、矢野浩規、平野明喜. 広範囲熱傷患者における血中白血球抑制因子の上昇 *日本熱傷学会会誌*、印刷中、2007 年

大久保憲. BSE で脚光を浴びたクロイツフェルト・ヤコブ病を念頭に置いた医療器材の扱い. *最新医学* 2007; 62(2): 258-261.

大久保憲. 洗浄・消毒・滅菌に関する最新情報. *INFECTION CONTROL* 2007; 16(5): 424-427.

2. 学会発表

平成21年度

毛利資郎. 動物モデルを用いたプリオン病の伝播研究. プリオン研究会(蔵王)、8月2009年

秋田定伯、今泉敏史、秋野 公造、平野明喜. 間葉系幹細胞を用いた神経再生と創傷治癒. 第1回日本創傷外科学会(東京)、1月17日、2009年

秋田定伯、秋野 公造、大津留 晶、山下俊一. 難治性放射線潰瘍に対する自家脂肪組織由来幹細胞の開発臨床研究. 原子力安全委員会 原子力施設等防災専門部会 被ばく医療分科会第21回 会合、4月14日、東京、虎ノ門三井ビル

秋田定伯、草竹兼司、平野明喜. 頭蓋顔面領域の血管奇形エコーガイド下硬化療法と顔面部再建について. 第52回日本形成外科学会(口演)(横浜)、4月22日-24日

Akino K, Imaizumi T, Hirano A, Akita S. Role of SHC signaling protein in neural differentiation and mesenchymal stem cell wound healing. Wound Healing Society, Dallas, April 26-29, 2009

Akita S, Akino K, Kinoshita N, Hirano A, Yamahita S. Role of mesenchymal stem cells in radiation injuries. Wound Healing Society, Dallas, April 26-29, 2009

秋田定伯 当科における血管奇形の治療戦略. 第37回日本血管外科学会(パネル)(名古屋)、5月14日、2009年

Akita S Learning in wound care from the Japanese perspective. 19th EWMA, Helsinki, plenary lecture, May 20-22, 2009

Akita S How to diagnose and treat aged difficult wounds. European Academy of Wound Technology, Elancourt, July 6-8, 2009

秋田定伯 静脈奇形の症状と治療. 第1回血管腫・血管奇形講習会、教育講演、札幌、7月17日、2009年

Akita S, Akino K, Kinoshita N, Hirano A, Yamashita S. Mechanism and treatment with mesenchymal stem cells in radiation injuris. ETRS/WHS joint meeting, Limoges, August 25-29, 2009

秋田定伯、秋野公造、平野明喜、大津留晃、山下俊一. 自家脂肪組織由来幹細胞を用いた放射線障害の再生医療. 第13回放射線事故医療研究会、招待講演、札幌、9月5日、2009年

秋田定伯、吉本 浩、古川洋志、藤岡正樹、平野明喜、山本有平、山下俊一. 放射線、HIV関連リポディストロフィー克服に向けて-脂肪由来幹細胞移植の有用性-. 第18回日本形成外科学会 基礎学術集会、シンポジウム、10月2日、2009年

大芦孝平、秋田定伯、古川洋志、中島正洋、平野明喜、山本有平. HIV関連リポディストロフィー克服に向けて-移植脂肪の血流と生着率の関係評価のための動物実験モデル作成-. 第18回日本形成外科学会 基礎学術集会、パネルディスカッション、10月2日、2009年

木下直志、津田雅由、Rodrigo Hamuy、平野明喜、秋田定伯. ミニブタモデルを用いたエクспанダーと放射線照射に対するbFGFの放射線防護効果の検討. 第18回日本形成外科学会 基礎学術集会、10月1日、2009年

Akita S, Kusatake K, Hirano A. Efficacy of sclerotherapy-based reconstruction for craniofacial vascular malformation. 19th Japan-China Plastic Surgery Joint meeting, Yokohama, October 5, 2009.

Akita S. Bioengineered alternative tissues. North American Academy of Wound Technology, Norwalk, October 27, 2009.

秋田定伯 わが国のH I V関連リポディストロフィーの実態と治療展望. 第 23 回日本エイズ学会、サテライトシンポジウム、10月27日、2009年

大芦孝平、秋田定伯、中島正洋、平野明喜、山本有平. 脂肪移植方法による移植後吸収の変化の検討. 第 23 回日本エイズ学会、サテライトシンポジウム、10月27日、2009年

Akino K, Imaizumi T, Hirano A , Akita S. Role of the neural adaptor protein, Shc, on mesenchymal stem cell wound healing and scar process. 第 39 回日本創傷治癒学会 Japan-Korea Joint session、指名講演、東京、12月9日、2009年

平成20年度

Akita S. Fibroblast growth factor-2 (basic fibroblast growth factor, bFGF) improves scar quality as well as accelerates wound healing in burns, traumas, and chronic wounds. Korean Wound Management Society, March28, 2008.

村上千佳子、秋田定伯、平野明喜. 術後電子線照射療法を併用したケロイド治療の評価について. 第 5 1 回日本形成外科学会 (口演) 名古屋、4月、2008年

秋田定伯、田中克己、平野明喜. 当科における血管奇形治療例の検討. 第 5 1 回日本形成外科学会 (シンポジウム) (名古屋)、4月、2008年

秋田定伯、平野明喜. 再移植を必要とした二次性顎裂骨移植例の検討. 第 5 1 回日本形成外科学会 (口演) (名古屋)、4月、2008年

Akita S. Fibroblast growth factor-2 (basic fibroblast growth factor, bFGF, Fiblast spray®) improves scar quality as well as accelerates wound healing in 2nd degree burns and burn ulcer surgeries. Korean Burn Society, Invited Lecture, June 12, Seoul, Korea, 2008.

秋田定伯、安楽邦明、津田雅宜、平野明喜. 非ヒト霊長類における塩基性線維芽細胞増殖因子を用いた創傷治癒の評価. 第 3 4 回日本熱傷学会総会 (名古屋)、6月、2008年

秋田定伯. II 度熱傷受傷早期からの bFGF 製剤使用は創傷治癒を促進し、瘢痕のしつみの改善につながる. 第 3 4 回日本熱傷学会総会 シンポジウム (名古屋)、6月、2008年

Akita S. Novel technology on surgical wound care using a basic fibroblast growth factor in Japan. 3rd European Academy of Wound Technology, Faculty Lecturer, Elancourt, France, July 7-9, 2008.

Akita S. Fibroblast growth factor-2 (basic fibroblast growth factor, bFGF) improves scar quality as well as accelerates wound

healing in burns. 14th Congress of International Society for Burn Injuries, September 7-11, Montreal, Canada, 2008

Akita S. Fibroblast growth factor-2 (basic fibroblast growth factor, bFGF) improves scar quality as well as accelerates wound healing in burns, traumas and chronic wounds. 17th European Academy of Dermatology and Venereology, September 18-20, Paris, France, Invited Lecture, 2008

秋田定伯、秋野公造、平野明喜。創傷治癒過程の molecular modulation 第17回日本形成外科学会・基礎学術集会 パネルディスカッション (東京)、10月、2008年

秋田定伯。サンタモニカの風はいつも西から 第17回日本形成外科学会・基礎学術集会 パネルディスカッション (東京)、10月、2008年

Akita S. Mesenchymal stem cell therapy for local radiation injury. 12th World Health Organization-Radiation Emergency Medical Preparedness and Assistance Network (WHO-REMPAN)会議, Invitational Lecture, October 15-17, 2008, Buenos Aires, Argentina

Akita S. New Strategic management for local radiation injury. 12th International Radiation Protection Association, Oral Presentation, Buenos Aires, Argentina, October 19-24, 2008.

*Yamada M.,**Nakamura Y., Takumi I., ***Yamanouchi Y., : Department of Neurosurgery, Nippon Medical School Chiba-Hokuso Hospital, *Kanazawa University,**Jichi Medical School,***Ministry of Health, Labour and Welfare : □Summary of the current data on the CJD surveillance in Japan□Genetic prion disease in Japan□Epidemiology of dura mater graft-associated CJD in Japan : The Meeting of the European and Associated Countries Collaborative CJD Surveillance Group, Riga, Latvia, May 29-31, 2008

平成19年度

Fujita Y, Matsuura Y, Ishikawa Y, Somerville R.A., Kitamoto T, Yokoyama T, Mohri S.:Heat resistance of BSE infectivity by dehydration of materials. PRION2007, Edinburgh, 2007.

秋田定伯、平野明喜。線維芽細胞増殖因子-2は下腿創傷治癒の質を改善する 第50回日本形成外科学会 (口演) (東京)、4月、2007年

Akita S., Akino K, Hirano A. Fibroblast growth factor-2 improves the quality of lower extremity wound healing. 2007 Wound Healing Society Annual Meeting, Tampa, April-May, 2007.

Yakabe A, Akita S., Fujioka M, Hirano A. Easy and objective skin color analysis in plastic surgery 2007 Wound Healing Society Annual Meeting, Tampa, April-May, 2007.

秋田定伯 ケロイドの国際分類比較
第2回癒痕・ケロイド治療研究会【パ
ネルディスカッション】《ケロイドの分類》、
2007年 8月、東京

Akita S Novel therapeutic approach using
reconstructive surgery, cytokine and human
bone-marrow derived mesenchymal stem
cells. Scientific-Practice Conference “Cell
technologies and regenerative medicine”,
Saint Petersburg State Medical Institution
“Pokrovskaya Municipal Hospital”, Invited
Lecture, September 24, St. Petersburg, 2007

Akita S Stem cell therapy and Plastic
surgical management for local radiation
injury. 2nd International Seminar-“Radiation
Medicine in Research and Practice”,
Wuerzburg, Germany, Invited Symposium,
October 4-5, 2007

秋田定伯 座談会 Part II～何故、私はこ
の研究をしているのか～ 第16回日本
形成外科学会（神戸）、10月、（企画、発
表、座長）、2007年

秋田定伯、秋野公造、平野明喜。創傷治
癒促進から癒痕改善へ連動するヒト間葉
系幹細胞 第16回日本形成外科学会（神
戸）、10月、2007年

秋田定伯、平野明喜。5HT2A 受容体拮
抗薬を血管化結合織膜弁に用いた下肢虚
血モデルでの血流回復と創傷治癒促進
第16回日本形成外科学会（神戸）、10
月、2007年

秋田定伯、矢加部 文、秋野公造、平野
明喜。皮膚色差解析に在る術前後、カラ
ーマッチの検討 16回日本形成外科学
会（神戸）、10月、2007年

秋田定伯 創傷治癒促進から癒痕改善へ
関連する間葉系幹細胞 第37回日
本創傷治癒学会 主題演題、12月、2007
年

G. 知的所有権の取得状況

（予定も含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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表
(2007年4月1日～2010年3月31日迄)

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
大久保憲.	手術室での感染防止.	中田精三編著.	手術室看護の知識と実際	メディカ出版	東京	2009	66-87
Akita S, Akino K, Hirano A, Ohtsuru A, Yamashita S	Reconstruction for local radiation injuries and proposed regeneration therapy for acute systemic radiation injuries.	Shibata Y, Namba H, Suzuki K and Tomonaga M.	Radiation Risk and Perspectives, International Congress Series 1299	Elsevier	Amsterdam	2007	196-202, total 298 pages.

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
Kobayashi A, Sakuma N, Matsuura Y, <u>Mohri S</u> , Aguzzi A, <u>Kitamoto T</u> .	Experimental verification of a traceback phenomenon in prion infection.	J. Virol.	84 (7)	3230-3238	2010
Hizume M, Kobayashi A, Mizusawa H, <u>Kitamoto T</u> .	Amino acid conditions near the GPI anchor attachment site of prion protein for the conversion and the GPI anchoring.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	391	1681-1686	2010
Y. Shimizu, Y. Ushiki-K., Y. Iwamaru, T. Muramoto, <u>T. Kitamoto</u> , T. Yokoyama, <u>S. Mohri</u> , Y. Tagawa.	A novel anti-prion protein monoclonal antibody and its single-chain fragment variable derivative with ability to inhibit abnormal prion protein accumulation in cultured cells.	Microbiol. Immunol.	54 (2)	112-121	2010

Hizume M, Kobayashi A, Teruya K, Ohashi H, Ironside JW, <u>Mohri S</u> , <u>Kitamoto T</u> .	Human Prion Protein (PrP) 219K is converted to PrP ^{Sc} but shows heterozygous inhibition in variant Creutzfeldt-Jakob disease infection.	J Biol Chem.	284	3603-3609	2009
Hiraga C, Kobayashi A, <u>Kitamoto T</u> .	The number of octapeptide repeat affects the expression and conversion of prion protein.	Biochem Biophys Res Commun.	382	715-719	2009
Kobayashi A, Hizume M, Teruya K, <u>Mohri S</u> , <u>Kitamoto T</u>	Heterozygous inhibition in prion infection—The stone fence model.	Prion	3	27-30	2009
Yamada M, Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Nozaki I, <u>Kitamoto T</u> , Sato T, Nakamura Y, Mizusawa H.	Dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in Japan: Clinicopathological and molecular characterization of the two distinct subtypes.	Neuropathology.	29	609-618	2009
Kobayashi A, Asano M, <u>Mohri S</u> , <u>Kitamoto T</u> .	A traceback phenomenon can reveal the origin of prion infection.	Neuropathology.	29	619-624	2009
Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Sato T, <u>Kitamoto T</u> , Mizusawa H, Yamada M.	The risk of iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease through medical and surgical procedures.	Neuropathology.	29	625-631	2009
S. Fukuda, Y. Iwamaru, M. Imamura, K. Masujin, Y. Shimizu, Y. Matsuura, Y. Shu, M. Kurachi, Y. Murayama, S. Onoe, K. Hagiwara, T. Sata, S. <u>Mohri</u> , T. Yokoyama, H. Okada.	Intraspecies transmission of L-type-like bovine spongiform encephalopathy detected in Japan.	Microbiol. Immunol.	53	704-707	2009
Masujin K, Shu Y, Okada H, Matsuura Y, Iwamaru Y, Imamura M, <u>Mohri S</u> , Yokoyama T	Isolation of two distinct prion strains from a scrapie-affected sheep.	Arch. Virol.	154	1929-1932	2009