

200936021A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

プリオン病及び遅発性ウイルス感染症
に関する調査研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

平成22(2010)年3月

研究代表者 水澤英洋

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

プリオン病及び遅発性ウイルス感染症
に関する調査研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

**2009 Annual Report of the Research Committee on
Prion disease and Slow Virus Infection,
Research on Measures for Intractable Diseases
Health and Labour Sciences Research Grants,
The Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan**

2010年3月
March, 2010

研究代表者 水澤英洋

Chairman: Hidehiro Mizusawa, M.D. Ph.D.

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
脳神経病態学(神経内科学)分野

**Department of Neurology and Neurological Science,
Graduate School, Tokyo Medical and Dental University,
Tokyo, Japan**

平成 21 年度プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班名簿

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	水澤 英洋	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学分野(神経内科学)	主任教授
研究分担者	金子 清俊	東京医科大学神経生理学講座	主任教授
	作道 章一	琉球大学医学部保健学科・生体代謝学	准教授
	坂口 末廣	徳島大学疾患酵素学研究センター神経変性疾患研究部門	教授
	毛利 資郎	独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所プリオン病研究センター	センター長
	小林 篤史	東北大学大学院医学系研究科 CJD 早期診断・治療法開発分野	助教
	横山 隆	独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所プリオン病研究センター	プリオン病研究チーム長
	田中 元雅	独立行政法人理化学研究所脳科学総合研究センター田中研究ユニット	ユニットリーダー
	桑田 一夫	岐阜大学 人獣感染防御研究センター	教授
	村山 繁雄	東京都健康長寿医療センター研究所老年病理研究チーム・神経病理	研究部長
	松田 治男	広島大学大学院生物圏科学研究科生物機能開発学専攻分子生命開発学講座(免疫生物学)	教授
	新 竜一郎	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座感染分子解析学分野	助教
	堀内 基広	北海道大学大学院獣医学研究科プリオン病学講座	教授
	照屋 健太	東北大学大学院医学系研究科プリオン蛋白分子解析分野	助教
	佐々木真理	岩手医科大学先端医療研究センター	教授
	黒岩 義之	横浜市立大学大学院医学研究科神経内科	教授
	岩崎 靖	小山田記念温泉病院神経内科	医師
	調 漸	長崎大学保健・医療推進センター	教授
	湯浅 龍彦	医療法人社団木下会鎌ヶ谷総合病院千葉神経難病医療センター難病脳内科	センター長
	山田 達夫	福岡大学医学部神経内科学	教授
	中村 好一	自治医科大学地域医療センター公衆衛生学部門	教授
	山田 正仁	金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学(神経内科学)	教授
	三條 伸夫	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学(神経内科学)分野	助教
	細矢 光亮	福島県立医科大学医学部小児科学講座	教授
	市山 高志	山口大学大学院医学系研究科小児科学講座	教授
	楠原 浩一	産業医科大学医学部小児科	教授
	堀田 博	神戸大学大学院医学研究科微生物学分野	教授
	網 康至	国立感染症研究所村山庁舎動物管理室	主任研究官
柳 雄介	九州大学大学院医学研究院ウイルス学	教授	
澤 洋文	北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター分子病態・診断部門	教授	
西條 政幸	国立感染症研究所ウイルス第 1 部第 3 室	室長	
岸田 修二	都立駒込病院脳神経内科	部長	

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究協力者	森若 文雄	北海道医療大学心理科学部言語聴覚療法学科	教授
	北本 哲之	東北大学大学院医学系研究科 CJD 早期診断・治療法開発分野	教授
	志賀 裕正	あおば脳神経外科	副院長
	西澤 正豊	新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野	教授
	犬塚 貴	岐阜大学大学院医学系研究科神経内科老年学分野	教授
	武田 雅俊	大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室	教授
	阿部 康二	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学	教授
	村井 弘之	飯塚病院神経内科	部長
	原田 雅史	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部画像情報医学分野	教授
	斉藤 延人	東京大学大学院医学系研究科脳神経外科学	教授
	太組 一朗	日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科	病院講師
	佐多徹太郎	国立感染症研究所感染病理部	部長
	田村智英子	木場公園クリニック	遺伝カウンセラー
	高須 俊明	医療法人崇徳会長岡西病院神経内科	顧問(非常勤)
	大塚 頌子	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科発達神経病態学	教授
	飯沼 一字	石巻赤十字病院院長	院長
	野村 恵子	熊本大学医学部附属病院発達小児科	助教
	愛波 秀男	静岡県立こども病院指導相談室兼神経科	室長兼医長
	鈴木 保宏	大阪府立母子保健総合医療センター小児神経科	主任部長
	岡 明	杏林大学医学部小児科	教授
原 由紀子	杏林大学医学部病理学教室	助教	
長嶋 和郎	札幌東徳洲会病院病理部	部長	
雪竹 基弘	佐賀大学医学部内科(神経内科)医学部内科(神経内科)	講師	
奴久妻聡一	神戸市環境保健研究所微生物部	副部長	
顧問	立石 潤	老人保健施設春風	施設長
	佐藤 猛	大和会東大和病院神経内科	顧問
事務局	三條 伸夫	東京医科歯科大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経病態学分野 (神経内科学) 〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45 TEL 03-5803-5234 FAX 03-5803-0169 E-Mail n-sanjo.nuro@tmd.ac.jp	助教
経理事務 担当者	池内さやか	東京医科歯科大学学術国際部研究推進課 Tel 03-5803-5872 Fax 03-5803-0179 E-Mail ikeuchi.adm@cmn.tmd.ac.jp	

目 次

I. 総括研究報告	1
水澤 英洋 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学)	
II. 平成 21 年度 研究報告会プログラム	27
III. 分担研究報告	
1. プリオン病サーベイランス：登録状況と結果 (1999 年 4 月～2009 年 9 月)	31
中村 好一 (自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門)	
2. わが国の遺伝性プリオン病—サーベイランスデータからの分析—	40
三條 伸夫 (東京医科歯科大学大学院脳神経病態学)	
3. CJD サーベイランスにおける高齢発症プリオン病の検討	45
山田 正仁 (金沢大学大学院医学系研究科脳老化・ 神経病態学(神経内科))	
4. 中枢神経非腫瘍性病変における診断目的バイオプシー手術の適応検討 —CJD サーベイランス結果からの検証—	49
太組 一朗 (日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科)	
5. プリオン病遺伝子検査に関する患者家族向け資料作成の試み	51
田村 智英子 (木場公園クリニック)	
6. プリオン病の新規治療開発：体内埋め込み型微量注入器具を用いた ペントサポリサルフェート脳室内持続投与療法に関する研究	56
山田 達夫 (福岡大学医学部神経内科学教室)	
7. 全脳型 E200K の一剖検例 —全脳型オリジナル例との比較—	59
村山 繁雄 (東京都健康長寿医療センター研究所高齢者ブレインバンク)	
8. プリオン病における新規 MRI の役割—グリア、ニューロンの <i>in vivo</i> 評価：3 Tesla MR spectroscopy—	64
湯浅 龍彦 (鎌ヶ谷総合病院千葉神経難病医療センター難病脳内科)	
9. 拡散強調画像の機種間差異：CJD 早期診断の pitfall の検討	67
佐々木 真理 (岩手医科大学先端医療研究センター)	

10. プリオン病の臨床研究
 —プリオン病患者における血中カテコラミン濃度—…………… 69
 黒岩 義之 (横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学)
11. 14-3-3 蛋白の ELISA の開発とそのヒトプリオン病の
 髄液生化学診断における意義…………… 71
 調 漸 (長崎大学保健・医療推進センター)
12. MM1 型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床経過についての検討…………… 75
 岩崎 靖 (小山田記念温泉病院神経内科)
13. Real-time QUIC 法 (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…………… 79
 新 竜一郎 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
 感染免疫学講座感染分子解析学分野)
14. 培養細胞におけるプリオン感染に関する研究…………… 82
 横山 隆 (動物衛生研究所プリオン病研究センター)
15. ヒト脳型 FABP (B-FABP, FABP7) 特異的モノクローナル
 抗体作製の試み…………… 85
 松田 治男 (広島大学大学院生物圏科学研究科免疫生物学)
16. 正常型プリオン蛋白質の細胞内輸送機構の解明と
 生理的分解酵素の同定に関する研究…………… 88
 金子 清俊 (東京医科大学経生理学講座)
17. 遺伝性プリオン病 PrPY145Stop 変異の細胞毒性の解析…………… 91
 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)
18. 酵母を用いた異種間プリオン感染の分子機構解明…………… 95
 田中 元雅 (独立行政法人理化学研究所
 脳科学総合研究センター田中研究ユニット)
19. プリオン立体構造変換初期過程の解析…………… 98
 桑田 一夫 (岐阜大学人獣感染防御研究センター)
20. PrP^{Pres} 産生抑制を示す幾つかの有機低分子化合物の特性…………… 102
 照屋 健太 (東北大学大学院医学系研究科プリオン蛋白分子解析分野)

21. ヒトプリオンの伝達性に関する研究
 —遺伝子改変マウスにおける内因性プリオン蛋白質の変換について— 105
 毛利 資郎 (動物衛生研究所プリオン病研究センター)
22. プリオン感染におけるトレースバック現象の実験的証明 108
 小林 篤史 (東北大学大学院医学系研究科
 CJD 早期診断・治療法開発分野)
23. クラスリン被覆構造と PrP^{Sc} の細胞内輸送 111
 堀内 基広 (北海道大学大学院獣医学研究科プリオン病学講座)
24. プリオン病における酸化ストレス関与に関する研究 118
 作道 章一 (琉球大学医学部保健学科生体代謝
 (大阪大学微生物病研究所ウイルス免疫))
25. 進行性多巣性白質脳症 (PML) 診療、1 年間の進歩
 —生物学的製剤の関連およびメフロキンの位置づけに関して— 122
 雪竹 基弘 (佐賀大学医学部附属病院神経内科)
26. PML の治療としてメフロキンの使用経験 5 例 125
 岸田 修二 (東京都立駒込病院脳神経内科)
27. 進行性多巣性白質脳症における JC ウイルス感染細胞の変性メカニズム
 ～基礎疾患のなかった高齢者女性の剖検例から～ 133
 宍戸-原 由紀子 (杏林大学医学部病理学教室)
28. JC ウイルス感染におけるメチル化遺伝子結合蛋白 MeCP2 の
 役割の解析 136
 長嶋 和郎 (札幌東徳州会病院病理部)
29. JC ウイルス large T 抗原による G2 期停止機構と
 G2 チェックポイント阻害剤によるウイルス増殖抑制 140
 澤 洋文 (北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター
 分子病態・診断部門)
30. 脳脊髄液中 JC ウイルスゲノム検出により診断された
 進行性多巣性白質脳症患者の解析 146
 西條 政幸 (国立感染症研究所ウイルス第一部第三室)

31. HIV-1 Tat の JCV 増殖促進機構の解明と抗 JCV 薬 スクリーニング系の確立	152
奴久妻 聡一 (神戸市環境保健研究所微生物部)	
32. サーベイランス 2007 の検討	155
ハムスターにおける SSPE モデルの作製	158
細矢 光亮 (福島県立医科大学医学部小児科学講座)	
33. 亜急性硬化性全脳炎における麻疹抗体価検査法の標準化に向けて	161
市山 高志 (山口大学大学院医学系研究科小児科学分野)	
34. 亜急性硬化性全脳炎に対するリバビリン治療に関する研究	165
野村 恵子 (熊本大学医学部附属病院発達小児科)	
35. 都道府県別の麻疹流行と SSPE 発病数との関係の検討	169
愛波 秀男 (静岡県立こども病院地域医療連携室兼神経科)	
36. パプアニューギニア東部高地州における亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) の ケース・コントロールスタディー-病院コントロールによる研究	173
高須 俊明 (日本大学、医療法人崇徳会長岡西病院神経内科)	
37. SSPE における疾患感受性候補遺伝子の検討	178
楠原 浩一 (産業医科大学小児科)	
38. 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) ウイルスの発症機序の解明及び その知見を応用した SSPE ウイルス増殖抑制戦略の確立の試み	182
堀田 博 (神戸大学大学院医学研究科微生物学分野)	
39. 麻疹ウイルスの神経細胞感染のメカニズム	187
柳 雄介 (九州大学大学院医学研究院ウイルス学分野)	
40. カニクイザル中枢神経における麻疹ウイルス持続感染	190
網 康至 (国立感染症研究所動物管理室)	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	195
V. 2009 年度活動状況	207

VI. 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ワークショップ ……	209
亜急性硬化性全脳炎(SSPE)および進行性多巣性白質脳症(PML)の 発症機序と治療法開発への展望	
VII. プリオン病及びサーベイランスと対策に関する全国担当者会議 研究報告 ……	221
1. プログラム	222
2. プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班による プリオン病のサーベイランスと対策	223
水澤 英洋 (東京医科歯科大学大学院脳神経病態学)	
3. プリオン病の疫学：本邦と世界の状況	224
中村 好一 (自治医科大学公衆衛生学)	
4. プリオン病診断における画像情報の有効利用と課題について	226
原田 雅史 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス 研究部画像情報医学)	
5. プリオン病の髄液検査	227
佐藤 克也 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染分子解析学) 調 漸 (長崎大学保健・医療推進センター)	
6. 髄液検体を用いたプリオン病の生前診断	228
新 竜一郎 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染分子解析学)	
7. 剖検推進のために ―難病患者在宅支援事業の活用―：石川県の現状	229
坂井 健二 (金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学)) 山田 正仁 (金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学))	
剖検推進のために ―難病患者在宅支援事業の活用―：東京都の現状	230
鴻丸恵美子 (東京都福祉保健局保健政策部疾病対策課) 長嶺 路子 (東京都福祉保健局保健政策部疾病対策課) 広松 恭子 (東京都福祉保健局保健政策部疾病対策課)	
8. 二次感染予防と CJD インシデント委員会	231
中田 勝巳 (厚生労働省健康局疾病対策課)	
VIII. 第1回プリオン画像小委員会	233
IX. プリオン病分科会	235
X. サーベイランス関係資料	239
XI. 代表的業績	253

總括研究報告

プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究

- 研究代表者：水澤 英洋 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
脳神経病態学(神経内科学)分野
- 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
- 研究分担者：作道 章一 大阪大学微生物病研究所ウイルス免疫
- 研究分担者：金子 清俊 東京医科大学医学部神経生理学講座
- 研究分担者：桑田 一夫 岐阜大学人獣感染防御研究センタープリオン研究部門
- 研究分担者：田中 元雅 理化学研究所脳科学総合研究センター田中研究ユニット
- 研究分担者：新 竜一郎 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座感染分子解析学分野
- 研究分担者：照屋 健太 東北大学大学院医学系研究科
- 研究分担者：小林 篤史 東北大学大学院医学系研究科プリオン蛋白研究部門
CJD 早期診断・治療法開発分野
- 研究分担者：堀内 基広 北海道大学大学院獣医学研究科プリオン病学講座
- 研究分担者：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
- 研究分担者：松田 治男 広島大学大学院生物圏科学研究科生物機能開発学専攻
分子生命開発学講座(免疫生物学)
- 研究分担者：横山 隆 動物衛生研究所プリオン病研究センタープリオン病研究チーム
- 研究分担者：照屋 健太 東北大学大学院医学系研究科プリオン蛋白研究部門
プリオン蛋白分子解析分野
- 研究分担者：山田 達夫 福岡大学医学部神経内科学
- 研究分担者：調 漸 長崎大学医学部歯学部附属病院へき地病院再生支援・教育機構
- 研究分担者：村山 繁雄 東京都高齢者研究福祉振興財団東京都老人総合研究所
老人病のゲノム解析研究チーム高齢者ブレインバンク
- 研究分担者：湯浅 龍彦 国立精神・神経センター国府台病院神経内科
- 研究分担者：三條 伸夫 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
脳神経病態学(神経内科学)分野
- 研究分担者：中村 好一 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
- 研究分担者：佐々木真理 岩手医科大学先端医療研究センター
- 研究分担者：黒岩 義之 横浜市立大学大学院医学研究科神経内科
- 研究分担者：山田 正仁 金沢大学大学院医学系研究科脳病態医学講座脳老化・神経病態科学
- 研究分担者：市山 高志 山口大学医学部附属病院小児科
- 研究分担者：細矢 光亮 福島県立医科大学小児科学講座
- 研究分担者：楠原 浩一 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野
- 研究分担者：堀田 博 神戸大学大学院医学系研究科微生物学分野
- 研究分担者：網 康至 国立感染症研究所動物管理室村山分室
- 研究分担者：柳 雄介 九州大学大学院医学研究院ウイルス学分野
- 研究分担者：澤 洋文 北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター分子病態・診断部門
- 研究分担者：岸田 修二 東京都立駒込病院脳神経内科
- 研究分担者：西條 政幸 国立感染症研究所ウイルス第1部第3室

研究要旨

プリオン病、亜急性硬化性全脳炎(SSPE)、進行性多巣性白質脳症(PML)のいずれにおいても大きな発展がみられた。まず、疫学調査を含む臨床的研究ではプリオン病サーベイランスの臨床調査個人票ルート、感染症届け出ルート、遺伝子・髄液検査ルートの三つが確立しスピードアップや悉皆性の向上に貢献した。また研究経費提供など剖検率の向上に向けて努力も続けられ、2010年2月の時点で75例の硬膜移植後クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)を含む1402例がプリオン病と認定され最新の疫学像が明らかにされた。変異型CJDは2004年度の1例のみでその後は発生していない。医療を介する感染の予防についてはその可能性のある事例は新たに数件が認定され合計で10事例となり、対策として厚生労働省と協力してインシデント委員会を設立し対応をすることとした。また、医師会や脳神経外科学会などの当該学会を介した周知の他、昨年度改訂した二次感染予防ガイドラインの周知に努めた。これらの研究班の成果等は班会議終了後速やかに全国担当者会議を開催し報告されその周知徹底を計った。SSPEおよびPMLも合同でワークショップを開催し、研究状況や方針を議論し行動計画を策定して個別研究とともに全体としての共同研究を推進した。SSPEでは2008年度の診療ガイドラインを受けて、サーベイランスを開始した。PMLでもサーベイランス開始のために、精度の高い迅速な髄液検査診断サービスを確立し、診断のみならず早期治療の推進に大きな成果を挙げている。臨床的研究では、プリオン病で髄液14-3-3の標準化が完成し診断基準をWHOと同じ基準を採用することとした。MRIの標準化やペントサンの治療も継続している。SSPEでも遺伝子検査、髄液検査の標準化に引き続き、リバビリン治療などの治療研究においても世界をリードする研究が行われ成果をあげている。また、これらの難治性疾患の克服にはその成因と発症機序の解明が必須であるが、この基礎研究分野でもプリオン蛋白の正常機能の解析、異常化のメカニズム、新しい動物モデルと接種効率の検討、SSPEウイルス株でのM・F・H蛋白の役割、宿主側遺伝要因・受容体の同定、PMLの病理メカニズムにおけるJCウイルス蛋白の機能の解明、新たな治療法として抗マラリア剤メフロキンの応用など世界の最先端の研究成果が得られた。

A. 研究目的

プリオン病、亜急性硬化性全脳炎(SSPE)、進行性多巣性白質脳症(PML)の3疾患はいずれも難治性感染症でいったん感染するとほぼ100%死に至る悲惨な疾患である。その原因(分子)は判明しているものの、感染(伝播)や発症のメカニズムについて本質的なことはほとんどわかっていないといっても過言ではない。

本研究の目的は、これらのプリオン病及び遅発性ウイルス感染症について、その発症のメカニズムを明らかにし、早期診断、早期治療、発症予防、感染予防などの方法を開発す

ることである。具体的にはサーベイランス調査等の疫学的研究を通じて疾患の実態と現状の把握に努め、疫学的側面から発症の危険因子を検討し、早期診断手法や治療法の有用性の評価や改善に努める。とくに人獣共通感染症であるプリオン病では牛海綿状脳症からの感染である変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)の監視、医原性である硬膜移植後CJDが我が国に多く存在することなどから、研究班内にサーベイランス委員会を組織し全国の難病担当専門医と協力してサーベイランス調査を遂行する。さらに実地調査によって患者や家族の抱えている問題点を明確にし、

患者や家族に対する医療と心理ケアの両面からの支援を推進する。臨床の側面からは各病型や個々の症例の臨床的問題や特異な点、新しい知見を検証することにより、疾患の病態に関する情報をより正確で患者や医療者に有用なものとし診療に寄与する。基礎研究では分子生物学的手法、培養細胞を用いた実験系、病理学的検索、モデル動物の作製等の様々な手法を学際的に駆使して発症機序の解明と予防法・治療法の開発に取り組む。さらに臨床における治験データを集積し、改良を加え、より効果的で副作用の少ない治療プロトコルを開発することを目的としている。

B. 研究方法

プリオン病に関しては、引き続き全国を10のブロックに分けてサーベイランス委員会を組織して、各都道府県の難病担当専門医と協力して臨床的評価を行い、髄液中 14-3-3 蛋白・タウ蛋白濃度の測定による診断支援事業を充実させ、さらに今年度より Quaking-Induced Conversion (QUIC) 法による髄液中の異常プリオン蛋白の検出による診断の迅速化を推進した。硬感染性・プリオン病の調査、カウンセリング体制の充実、昨年度作成した「クロイツフェルト・ヤコブ病感染予防ガイドライン 2008 年度版」のホームページ等を利用した普及に努めた。

異常プリオン蛋白感染に必要な結合蛋白を探索し、プリオン蛋白遺伝子欠損マウスの解析からプリオン蛋白の機能を検討した。

モデルマウスや培養細胞を用いて異常プリオン蛋白の感染効率を調べ、感染性規定因子やプリオン蛋白の感染後の動態などを検索した。また、異常プリオン蛋白の由来の同定(トレースバック)、異常化や神経変性に関わる領域、機能を検討した。

新たな抗体の作製を用い、プリオン病やプリオン感染動物の診断の効率化を図った。早期診断のために髄液中の異常プリオン蛋白を

検出する QUIC 法の感度・特異度を調べた。

感染性プリオンを不活化する処理法の研究を進めた。プリオン病治療法の開発は、効果の期待出来る薬剤の臨床試験とともに、革新的な新規薬物の開発も推進した。

亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) に関しては、日本でサーベイランス調査を開始した。パプアニューギニアやフィリピンにおいて実地調査や共同研究を施行した。また、SSPE の予防における、麻疹ワクチンの重要性を日本とパプアニューギニアで検討した。SSPE 患者に関し、リバビリン療法の臨床調査を施行し、ホームページの充実や冊子体のガイドラインの普及に努めた。種々の遺伝子発現を比較し発症に関連している分子を同定し、麻疹ウイルス受容体を有しない神経細胞への感染のメカニズムの解明を進めた。RNAi を用いた基礎的研究を推進し、持続感染サルルの神経病理所見の検討を行った。新たなモデル動物作製を行い、その病理学的特徴を解析した。

進行性多巣性白質脳症 (PML) に関しては文献的調査を行うとともに、生検脳の病理学的特徴、各種治療法について検索を進めた。JC ウイルスを定量するためリアルタイム PCR による検査方法の感度・特異度の調査を行った。PML 患者脳における新たな病理学的特徴とその意味について神経病理学的に検討した。細胞周期と JC ウイルス増殖との関連について検討した。文献的調査を含めた検討から既存の含む診療ガイドラインを改訂した。

C. 研究結果およびD. 考察

プリオン病

1) 全国サーベイランスの推進とケア体制の

中村研究分担者は、1999 年より本邦で行われているサーベイランス調査の対象となった 2325 件を疫学的に検討し、2010 年 2 月まで

に 1402 名をプリオン病と判定し本邦におけるプリオン病の実態を明らかにした。山田研究分担者は CJD サーベイランス委員長として研究代表者とともにサーベイランス調査を推進し、高齢発症の症例では罹病期間が短く、遺伝性の割合が少なく、臨床経過が早いことを報告した。三條研究分担者は 10 年間のサーベイランスのデータを欧米の報告と比較し、わが国における遺伝性プリオン病の臨床的特徴を明らかにし、若年発症の病型では検査所見が陰性になりにくいことを報告した。村山研究分担者は、全脳型プリオン病と呼ばれている病型では大脳皮質の高度の変性と異常プリオン蛋白の高度の沈着があり、全脳型が通常型の二次性変化とは異なる可能性を指摘した。岩崎研究分担者は MM1 型 CJD 剖検例の臨床経過を詳細に検討し、亜急性海綿状脳症型と全脳型の違いは無動性無言になった後の経過で有意な差が認められるが、それまでの臨床経過には有意な差が認められないことを報告した。湯浅研究分担者は 3 テスラ MR spectroscopy にて初期にグリア細胞が、続いて神経細胞が変性することを検出し、佐々木研究分担者は MRI 拡散強調画像における灰白質・白質コントラストの変化や非特異的な皮質の高信号の装置間誤差に関して注意を促した。調研究分担者は、全国の 14-3-3 蛋白やタウ蛋白等の髄液検査を行うとともに、14-3-3 蛋白測定法として新たに¹²⁵I-アミノ酸の ELISA 法を開発し、診断精度をより向上させ、黒岩研究分担者は血中のカテコラミン濃度の上昇と交感神経系の亢進を伴う例があることを報告した。今年度も、医療行為を介した二次感染の可能性のある事例が発生し、今後の対策として厚生労働省と協力して CJD インシデント委員会を新たに設置し、昨年度まで個々の研究分担者によって行われていた二次感染疑い例の調査・フォローを担当することとなり、太組研究協力者は中枢神経非腫瘍性病変のバイオプシー手術の適応検

討では事前の検討が重要であることを報告した。田村研究協力者はカウンセリングモデルの構築とガイドライン案の作成を行った。

2) 正常プリオン蛋白の代謝過程の解明と機能解析

毛利研究分担者は内因性プリオン蛋白ノックアウト・マウスによる外因性プリオン蛋白伝達阻害効果減弱が潜伏期間の差により明らかとなることを報告した。作道研究分担者は、正常型 PrP 遺伝子欠損マウス由来不死化神経細胞株において細胞内 SOD 活性が低下しており、プリオン感染において酸化ストレス状況が変化することを報告した。

3) プリオン蛋白異常化の分子機構とそれによる神経変性機序の解明

金子研究分担者は正常プリオン蛋白が正規の細胞内輸送を外れることでミトコンドリア依存性の神経細胞死を起こすことを見だし、その際 14-3-3 蛋白による移行が行われることを明らかにした。横山研究分担者は培養細胞における感染様式として、蛍光標識した異常プリオン蛋白は細胞表面から 24~72 時間で細胞内に侵入し、核周囲に凝集することを明らかにした。坂口研究分担者はプリオン蛋白遺伝子変異 Y154Stop の細胞毒性機序として、この変異を持つ異常プリオン蛋白が核へ移行し細胞周期を G2 期で停止させることが関与していることを明らかにした。作道研究分担者はプリオン感染マウスの脳細胞の解析によりプリオン蛋白蓄積と酸化ストレス・マーカーに相関があることを見いだした。小林研究分担者はトレーズバック法により VV 型プリオン蛋白がアミノ酸配列を超えて MM 型に感染した後にも VV 型への強い感染力を維持する性質があることで、プリオン感染の際に由来を同定するための手段となることを明らかにした。田中研究分担者は酵母プリオン蛋白の凝集体の性質を詳細に調査し、高感

染力をもつ凝集体の生成にはオリゴマー内の非天然相互作用が重要であることを明らかにした。堀内研究分担者はプリオン持続感染細胞内の PrP^{Sc} 輸送にはクラスリン被覆小胞を介するエンドゾームからトランス・ゴルジ・ネットワークへの輸送経路が関与している事を明らかにした。

4) 異常プリオン蛋白の高感度検出法の確立とヒトプリオン病の早期診断法の確立

松田研究分担者は、新たな生物学的マーカーとしてヒト脳型 FABP の抗体の開発を行った。新研究分担者は CJD 患者髄液中の異常プリオン蛋白の検出法として Quaking-Induced Conversion (QUIC) 法を開発し、QUIC 法は感度・特異度ともに非常に高いことを示した。

5) プリオン蛋白質不活化法の改良とプリオン病治療法の開発

山田(達)研究分担者は、ペントサン脳室内持続注入臨床試験に参加した 11 例のうち 5 例で 2 年以上の生存を認めているが、症状は進行していることより、ペントサン投与は延命効果の可能性のあることを示唆した。照屋研究分担者は、アミロイド親和性化合物には異常プリオン蛋白産生抑制効果がないことと、新たな化合物に異常プリオン蛋白産生抑制効果があることを見いだした。桑田研究分担者はプリオン蛋白の構造解析から、分子動力学シミュレーションをもとに、プリオン蛋白の異常化を阻止する抗プリオンリード化合物を発見した。

亜急性硬化性全脳炎 (SSPE)

1) SSPE の実態調査

SSPE・PML ワークショップを開催し現在の研究状況を報告した。全国サーベイランス調査のアンケート調査における 118 例の調査結果より、SSPE の危険因子として 2 歳未満

での麻疹罹患が明らかとなり、さらに生後 6 ヶ月未満に麻疹罹患があると早期発症することが明らかとなった。愛波研究協力者は都道府県ごとの麻疹の流行と SSPE の発生の頻度を総括した。早期診断と早期治療を推進するため、ホームページや冊子体を活用して診療ガイドラインの普及に努めた。市山研究分担者は、抗体測定法で用いられているキットの国際標準単位化の必要性を報告した。野村研究協力者はリバビリンの投与が有効であることを報告した。

2) SSPE の発症機序に関する基礎的研究

堀田研究分担者は SSPE ウイルス感染細胞における JNK と caspase-3 の活性化が認められることや麻疹ウイルスの持続感染において M・F・H 蛋白の変異が関与していないことを報告した。高須研究協力者は、パプアニューギニアの症例についてケース地域コントロールスタディの結果、麻疹予防ワクチンが SSPE 予防にも有効であることを報告した。楠原研究分担者は、麻疹ウイルス感染に関与する受容体 (DC-SIGN)、サイトカイン (IL-27)、酵素 (ADAR1) の遺伝子多型の解析を行ったが、明間関連性は指摘できないことを報告した。

3) SSPE の革新的治療法の開発

堀田研究分担者は SSPE ウイルス L 遺伝子 mRNA 特異的 siRNA が生体レベルで効果を認めたことを報告した。

4) 実験動物モデル、感染培養細胞の研究

細谷研究分担者は ハムスター SSPE モデル の作製に成功し、脳内からは接種量の 100 から 500 倍のウイルス量が検出され、病理学的に空胞変性や炎症細胞浸潤が認められ、接種部位付近では麻疹抗原陽性所見を認める事を報告した。網研究分担者は、麻疹持続感染のカニクイザル・モデル動物の脳の病理学的検

討では病変やウイルスが確認できなかった事を報告した。柳研究分担者はマウスやヒトの神経細胞培養に未知の受容体を介した麻疹ウイルス感染が起こっていることを明らかにした。

進行性多巣性白質脳症(PML)

1) 疫学的研究

SSPE・PML ワークショップを開催し研究方針と行動方針を決定した。長嶋研究協力者は JC ウイルス感染細胞では DNA メチル化遺伝子結合蛋白 MeCP2 の発現が核で亢進している事を報告した。原研究協力者は、新たな JC ウイルス感染の特徴として感染乏突起細胞の核近傍の点状封入体 (dot-shaped inclusion) があることを報告した。

2) PML の迅速診断法の確立

西條研究分担者は、リアルタイム PCR 法を用いた JC ウイルス検査法で全国より寄せられた 254 例の検体を調査し、30 例(12%)が陽性であり、症状に相関してウイルス量が増加することを報告した。

3) PML の新たな治療法の開発

奴久妻研究協力者は HIV Tat 蛋白が JC ウイルスの増殖を促進しており、新たに作製した持続感染株が抗 JC ウイルス薬のスクリーニングに有効であることを報告した。澤研究分担者は、JC ウイルス感染細胞では細胞周期が G2 で停止しており、G2 期停止を解除することで JC ウイルス複製効率が低下することを示した。岸田研究分担者はこれまでの報告と自験例から、新たな治療薬として抗マラリア薬メフロキンを非 HIV 関連 PML にも HIV 関連 PML にも有効であることを報告した。

4) PML の国際的な疫学的実態

雪竹研究協力者は今年度の論文をレビューし、生物学的製剤である Rituximab、

Natalizumab、Alemtuzumab、Efalizumab で PML の多数の発症がみられることを報告した。

E. 結論

プリオン病、SSPE、PMLの3分野において、大きな研究の進展が見られた。プリオン病については、新しいサーベイランス体制により迅速性と正確度がさらに向上し、調査件数も年々増加している。発症率の変化といった世界的な課題から地域性といった国内問題まで、また適切な対策の立案と実施にも大きく寄与するものと期待される。SSPEとPMLについても全国調査体制が整備され、今後プリオン病に近い成果が得られるものと思われる。新規に作成された診断基準やガイドラインが普及してきており、プリオン蛋白やJCウイルスの遺伝子検査や病理検査体制の整備、髄液14-3-3蛋白やタウ蛋白検査などの診断支援を研究分担者等の協力により全国に無料で提供できる体制を構築し、その特異性・感受性は年々上がっており、検査所見の信頼性向上とその意義の解明が進むなどその効果は非常に大きい。

治療については、プリオン病でのペントサン脳室内投与の臨床試験の効果が報告され、英国の治験との国際比較も可能になると期待されるが、現在のところその効果はまだ限定的である。医療行為を介する二次感染の予防対策は、新たにインシデント委員会を創設し、昨年度改訂した感染予防ガイドラインの普及を進めた。これらの情報は全国担当者会議により周知され、適切な診断法や治療法の普及に大きく貢献している。SSPEでは診療ガイドラインの普及を計り、早期診断に利用できるようにし、リバビリンの臨床試験が進行中である。PMLにおいては抗マラリア薬のメフロキン効果が確認されつつあり、今後の経過に期待したい。

基礎研究では、正常プリオン蛋白の機能や

細胞内動態、プリオン蛋白異常化に係わる知見、異常プリオン蛋白の検出方法の開発、新しい動物モデルの作製などで大きな成果があがっており、神経障害機序の解明、発症機序の解明、根本的な治療法の開発に大いに役立つと期待される。SSPEでのウイルスゲノムの特徴と宿主側の反応性とくに遺伝的要因や未知の受容体の同定が進み、PMLでの新たな効果的治療法の開発の進展とあわせ、発症機序の解明と治療法や予防法の開発に大きく貢献するもの期待される。

これらの成果はすでに臨床レベルでは広く周知され活用されているが、基礎研究の成果も大いに活用されることが望ましい。6月の欧州サーベイランス会議への参加、8月のプリオン研究会(宮城)の後援、2月のプリオン病のサーベイランスとその対策に関する全国担当者会議など広く国内外への情報発信と研究協力を推進した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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* 29: 625-631, 2009
- 2) 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 Inf Dis* 15: 265-271, 2009
- 3) 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* 29: 713-719, 2009

- 4) 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* 29: 609-618, 2009
- 5) 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: 127-130, 2010
- 6) Tsuboi Y, Doh-ura K, Yamada T. Continuous intraventricular infusion of pentosan polysulfate: Clinical trial against prion disease. *Neuropathology* 29(5): 632-636, 2009
- 7) Fukuda M, Kanou F, Shimada N, Sawabe M, Saito Y, Murayama S, Hashimoto M, Maruyama N, Ishigami A. Elevated levels of 4-hydroxynonenal-histidine Michael adduct in the hippocampi of patients with Alzheimer's disease. *Biomed Res* 30: 227-233, 2009
- 8) Tokumaru A, Saito Y, Murayama S, Kanemaru K, Sakiyama Y, Toyoda M, Yamakawa H, Terada H. Imaging-Pathologic Correlation in Corticobasal Degeneration. *Am J*

- Neuroradiol 30: 1884-1892, 2009
- 9) Sato N, Amino T, Kobayashi K, Asakawa S, Ishiguro T, Tsunemi T, Takahashi M, Matsuura T, Flanigan KM, Iwasaki S, Ishino F, Saito Y, Murayama S, Yoshida M, Hashizume Y, Takahashi Y, Tsuji S, Shimizu N, Toda T, Ishikawa K, Mizusawa H. Spinocerebellar ataxia type 31 is associated with "inserted" penta-nucleotide repeats containing (TGGAA)_n. *Am J Hum Gen* 85: 5: 544-557
 - 10) Akasaka-Manyu K, Manyu H, Sakurai Y, Wojczyk B, Kozutsumi, Y, Saito Y, Taniguchi N, Murayama S, Spitalnik S, Endo T. Protective effect of *N*-glycan bisecting GlcNAc residues on β -amyloid production in Alzheimer's disease. *Glycosilation* 20: 99-106, 2010
 - 11) Ishibashi K, Saito Y, Murayama S, Kanemaru K, Oda M, Ishiwata K, Mizusawa H, Ishii K. Validation of cardiac 123I-MIBG scintigraphy in patients with Parkinson's disease who were diagnosed with dopamine PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009.7.25 Epub
 - 12) 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* 2009.10.7 Epub
 - 13) Ishibashi K, Kanemaru K, Saito Y, Murayama S, Oda K, Ishiwata K, Mizusawa H, Ishii K. Cerebrospinal fluid metabolite and nigrostriatal dopaminergic function in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* (in press)
 - 14) Shishido T, Ikemura M, Obi T, Yamazaki K, Terada T, Sugiura A, Saito Y, Murayama S, Mizoguchi K. α -Synuclein accumulation in skin nerve fibers revealed by skin biopsy in pure autonomic failure. *Neurology* (in press)
 - 15) Mutsukura K, Satoh K, Shirabe S et al. Familial Creutzfeldt-Jakob Disease with a V180I Mutation: Comparative Analysis with Pathological Findings and Diffusion-Weighted Images. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 28: 550-557, 2009
 - 16) Satoh K, Kawakami A, Shirabe S et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody (anti-CCP antibody) is present in the sera of patients with dementia of Alzheimer's type in Asian. *Acta Neurol Scand.* 2009; E-pub ahead of print
 - 17) Iwasaki Y, Mimuro M, Yoshida M, et al. Clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease: Accuracy based on analysis of autopsy-confirmed cases. *J Neurol Sci* 277: 119-123, 2009
 - 18) Iwasaki Y, Kizawa M, Hori N, et al. A case of Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with the P105L prion protein gene mutation presenting with ataxia and extrapyramidal signs without spastic paraparesis. *Clin Neurol Neurosurg* 111: 606-609, 2009
 - 19) Hama T, Iwasaki Y, Niwa H, et al. 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* 29: 727-734, 2009
 - 20) Smirnovas V, Kim JI, Lu X, Atarashi R,

- Caughey B, Surewicz WK. Distinct structures of scrapie prion protein (PrP^{Sc})-seeded versus spontaneous recombinant prion protein fibrils revealed by hydrogen/deuterium exchange. *J Biol Chem.* 284(36): 24233-41, 2009
- 21) 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.* 276(10): 2841-8, 2009
- 22) Atarashi R. Recent advances in cell-free PrP^{Sc} amplification technique. *Protein Pept Lett.* 16(3): 256-9, 2009, Review.
- 23) 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
- 24) K. Masujin, Yujing Shu, H. Okada, Y. Matsuura, Y. Iwamaru, M. Imamura, S. Mohri, T. Yokoyama: (2009) Two distinct prion strains were isolated from a scrapie sheep. *Arch. Virol.* 154: 1929-1932
- 25) K. Hasegawa, S. Mohri, T. Yokoyama: Fragment molecular orbital calculations reveal that the E200K mutation markedly alters local structural stability in the human prion protein. *Prion* (in press).
- 26) H. Gomi, T. Yokoyama, S. Itohara: Role of GFAP in morphological retention and distribution of reactive astrocytes induced by scrapie encephalopathy in mice. *Brain Research* (in press).
- 27) T. Yokoyama, K. Masujin, Y. Iwamaru, M. Imamura, S. Mohri: Alteration of the biological and biochemical characteristics of bovine spongiform encephalopathy prions during interspecies transmission in transgenic mice models. *J. Gen. Virol.* 2009. 90: 261-268.
- 28) S.S.A. An, K.T. Lim, H.J. Oh, B.S. Lee, E. Zukic, Y.R. Ju, T. Yokoyama, S.Y. Kim, E. Welker. Differentiating scrapie-infected blood by detecting disease-associated prion proteins by multimer detection system. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010 (in press).
- 29) Sakaguchi S, Ishibashi D, Matsuda H: Antibody-based immunotherapeutic attempts in experimental animal models of prion diseases. *Expert Opinion on Therapeutic Patents.* 19(7): 907-917, 2009
- 30) Sakaguchi S: Prospects for Preventative Vaccines against Prion Diseases. *Protein and Peptide Letters.* 16(3): 260-270, 2009
- 31) Yumiko Ohhashi, Kazuki Ito, Brandon Toyama, Jonathan Weissman, Motomasa Tanaka. Differences in prion strain conformations result from non-native interactions in a nucleus. *Nature Chem. Biol.* in press.
- 32) Ishikawa T, Kuwata K. Fragment molecular orbital calculation using the RI-MP2 method. *Chemical Physics Letters.* 474: 195-198, 2009

- 33) Okuda Y, Nakamura HK, Kuwata K. Novel anti-cancer compound : structure-based discovery of chemical chaperons for p53. *Oncology reports*. 22: 739-744, 2009
- 34) Yamamoto N, Kuwata K. Regulating the Conformation of Prion Protein through Ligand Binding. *Journal of Physical Chemistry B*. 113: 12853-12856, 2009
- 35) Yamamoto N, Kuwata K. Difference in redox behaviors between copper-binding octarepeat and nonoctarepeat sites in prion protein. *Journal of Biological Inorganic Chemistry* 14: 1209-1218, 2009
- 36) Matsumoto T, Nakagawa T, Kuwata K. Cold destabilization and temperature jump of the murine prion protein mPrP(23-231). *Biochimica et Biophysica Acta Proteins and Proteomics*. 1794: 669-673, 2009
- 37) Ishikawa T, Ishikura T, Kuwata K. Theoretical study of the prion protein based on the fragment molecular orbital method. *Journal of Computational Chemistry*. 30: 2594-2601, 2009
- 38) Hizume M, Kobayashi A, Teruya K, Ohashi H, Ironside J W, Mohri S, and Kitamoto T. Human prion protein (PrP) 219K is converted to PrP^{Sc} but shows heterozygous inhibition in variant Creutzfeldt-Jakob disease infection. *JBC*. 284(6): 3603-3609, 2009
- 39) Y. Shimizu, Y. Ushiki-K., Y. Iwamaru, T. Muramoto, T. Kitamoto, T. Yokoyama, S. Mohri, Y. Tagawa. (in press) 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* (in press)
- 40) Kobayashi A, Asano M, Mohri S, Kitamoto T. A traceback phenomenon can reveal the origin of prion infection. *Neuropathology* 29: 619-624, 2009
- 41) Kobayashi A, Hizume M, Teruya K, Mohri S, Kitamoto T. Heterozygous inhibition in prion infection—The stone fence model. *Prion*, 3: 27-30, 2009
- 42) 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*. 391: 1681-1686, 2010
- 43) Kobayashi A, Sakuma N, Matsuura Y, Mohri S, Aguzzi A, Kitamoto T. Experimental Verification of a Traceback Phenomenon in Prion Infection. *J Virol*. 2010 (in press).
- 44) 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
- 45) 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
- 46) 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*.