

- treated with intraventricular pentosan polysulphate. *Acta. Neurol. Scand* 121 : 127-130, 2010
- 50) 坪井義夫, 山田達夫. プリオン病に対する体内埋め込み型微量注入器具を用いたペントサンポリサルフェート脳室内持続投与療法に関する研究. 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」班. 平成 21 年度総括研究報告書 41-43, 2010
- 51) Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, Noguchi-Shinohara M, Sakai K, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Moriwaka F, Shiga Y, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Kuzuhara S, Inuzuka T, Takeda M, Kuroda S, Abe K, Murai H, Murayama S, Tateishi J, Takumi I, Shirabe S, Harada M, Sadakane A, Yamada M. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. *Brain* 133 : 3043-3057, 2010
- 52) 坂井健二, 山田正仁. 目で見える症例 : Creutzfeldt-Jakob. *内科* 105 : 691-695, 2010
- 53) 篠原もえ子, 坂井健二, 山田正仁. プリオン病. *JOHNS* 26 : 1813-1817, 2010
- 54) 山田正仁. Creutzfeldt-Jakob 病. In: 金澤一郎・永井良三・編. 今日診断指針 第6版, 東京, 医学書院 662-664, 2010
- 55) 山田正仁. 遅発性ウイルス感染症とプリオン病. In: 田村 晃・松谷雅生・清水輝夫・編. EBM に基づく脳神経疾患の基本治療指針 第3版, 東京, メジカルビュー 388-389, 2010
- 56) 山田正仁, 篠原もえ子, 浜口 毅, 野崎一朗, 坂井健二. 日本におけるヒト・プリオン病のサーベイランスと疫学的実態. In: 厚生労働省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班」編. プリオン病と遅発性ウイルス感染症, 東京, 金原出版 16-21, 2010
- 57) 浜口 毅, 野崎一朗, 篠原もえ子, 山田正仁. 特発性プリオン病(孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病)—臨床病型の特徴と診断のポイント—: MM2 視床型と皮質型. In: 厚生労働省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班」編. プリオン病と遅発性ウイルス感染症, 東京, 金原出版 112-118, 2010
- 58) 山田正仁. プリオン病. In: 松田博史・朝田 隆・編. 認知症の画像診断 改訂第2版, 大阪, 永井書店 294-307, 2010
- 59) 三條伸夫, 水澤英洋. プリオン病 —本邦の特徴と診断のポイント—. *臨床神経学* 50(5) : 287-300, 2010
- 60) 三條伸夫, 水澤英洋. 神経診察法の基本とピットフォール 認知機能. *クリニカル・ニューロサイエンス* 28(10) : 1092-1093, 2010
- 61) 三條伸夫, 志賀裕正, 佐藤克也, 山田正仁, 水澤英洋. 知っておきたい認知症の臨床と画像 疾患各論 13) プリオン病. *臨床放射線* 55 巻臨時増刊号, 1523(223)-1539(239)
- 62) 三條伸夫, 佐々木真理, 水澤英洋, プリオン病画像小委員会. 脳外科手術によるCJD リスク保因可能性者事例の経過と注意すべきプリオン病画像診断のポイント. *CI 研究* 31(4) : 233-239, 2010
- 63) Katayose M, Hosoya M, Haneda T, Yamaguchi H, Kawasaki Y, Sato M, Wright PF. The effectiveness of trivalent inactivated influenza vaccine in children over six consecutive influenza seasons. *Vaccine* 2010.12.31, [Epub ahead of print]

- 64) Kawasaki Y, Endo K, Suyama K, Sato M, Ito M, Hashimoto K, Hosoya M. Serum SP-D levels as a biomarker of lung injury in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 46 : 18-22, 2011
- 65) Matsumoto A, Hashimoto K, Katayose M, Kato K, Suzuki H, Kawasaki Y, Hosoya M. [Trend of drug-resistant Haemophilus influenzae from the pediatric nasopharynx]. *Kansenshogaku Zasshi* 84(2) : 171-175, 2010
- 66) Hasegawa S, Ichiyama T, Hashimoto K, Suzuki Y, Hirano R, Fukano R, Furukawa S. Functional expression of cysteinyl leukotriene receptors on human platelets. *Platelets* 21 : 253-259, 2010
- 67) Ichiyama T. Acute encephalopathy/encephalitis in childhood : a relatively common and potentially devastating clinical syndrome. *Brain Dev* 32 : 433-434, 2010
- 68) Aydin ÖF, Ichiyama T, Anlar B. Serum and cerebrospinal fluid cytokine concentrations in subacute sclerosing panencephalitis. *Brain Dev* 32 : 463-466, 2010
- 69) Tsuge M, Yasui K, Ichiyama T, Saito Y, Nagaoka Y, Yashiro M, Yamashita N, Morishima T. Increase of tumor necrosis factor- α in the blood induces early activation of matrix metalloproteinase-9 in the brain. *Microbiol Immunol* 54 : 417-424, 2010
- 70) Hasegawa S, Ichiyama T, Kohno F, Korenaga Y, Ohsaki A, Hirano R, Haneda Y, Fukano R, Furukawa S. Prostaglandin E2 suppresses β 1-integrin expression via E-prostanoid receptor in human monocytes/macrophages. *Cell Immunol* 263 : 161-165, 2010
- 71) Saji N, Ichiyama T, Tadano M, Shimizu H, Kawarai T, Kita Y, Yokono K. Elderly case of prolonged hypoglycemic coma presenting with reversible magnetic resonance imaging changes. *Geriatr Gerontol Int* 10 : 331-333, 2010
- 72) Uchiyama A, Kusuda S, Imashuku S, Sakuma I, Yamasaki C, Ichiyama T, Nishida H. Fatal hemophagocytic lymphohistiocytosis in an extremely-low-birthweight infant. *Pediatr Int* 52 : 661-663, 2010
- 73) Ishizaki Y, Yukaya N, Kusuhara K, Kira R, Torisu H, Ihara K, Sakai Y, Sanefuji M, Pipó-Deveza JR, Silao CL, Sanchez BC, Lukban MB, Salonga AM, Hara T. *PDI* as a common candidate susceptibility gene of subacute sclerosing panencephalitis. *Hum Genet* 127 : 411-419, 2010
- 74) 楠原浩一, 吉良龍太郎, 鳥巢浩幸, 原 寿郎. 感染症の宿主遺伝要因 —抗酸菌感染症と亜急性硬化性全脳炎に対する免疫遺伝学的アプローチ—. *J UOEH* 32(2) : 177-193, 2010
- 75) 楠原浩一. 遅発性ウイルス感染症 亜急性硬化性全脳炎(SSPE) 病理. In : 厚生労働省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班」編. プリオン病と遅発性ウイルス感染症, 東京, 金原出版 274-277, 2010
- 76) 堀田 博. 亜急性硬化性全脳炎(SSPE) : 成因と発症機構. プリオン病と遅発性ウイルス感染症. 金原出版, 印刷中
- 77) 堀田 博. 遅発性ウイルス感染症とプリオン病 : シンプル微生物学 第5版. 南江

堂, 印刷中

- 78) Hashiguchi T, Ose T, Kubota M, Maita N, Kamishikiryo J, Maenaka K, Yanagi Y. Structure of the measles virus hemagglutinin bound to its cellular receptor SLAM. *Nat Struct. Mol. Biol* 10.1038/nsmb, 1969
- 79) Shirogane Y, Takeda M, Tahara M, Ikegame S, Nakamura T, Yanagi Y. Epithelial- mesenchymal transition abolishes the susceptibility of polarized epithelial cell lines to measles virus. *J Biol Chem* 285 : 20882- 20890, 2010
- 80) Suzuki T, Yamanouchi S, Sunden Y, Orba Y, Kimura T, Sawa H. Natalizumab has no direct biological effect on JC virus infectivity in permissive human neural cell lines. *J Med Virol* 82(7) : 1229-1235, 2010
- 81) Nakamichi K, Kitani H, Takayama-Ito M, Morimoto K, Kurane I, Saijo M. Celastrol suppresses morphological and transcriptional responses in microglial cells upon stimulation with double-stranded RNA. *Int. J. Neurosci* 120 : 252-257, 2010
- 82) Nakamichi K, Takayama-Ito M, Nukuzuma S, Kurane I, Saijo M. Long-term infection of adult mice with murine polyomavirus following stereotaxic inoculation into the brain. *Microbiol. Immunol* 54 : 475-482, 2010
- 83) Kishida S, Tanaka K. Mefloquine Treatment in a Patient Suffering from Progressive Multifocal Leukoencephalopathy after Umbilical Cord Blood Transplant. *Inter Med* 49 : 2509-2513, 2010
- 84) Takahashi RH, Tobiume M, Sato Y, Sata T, Gouras GK, Takahashi H. Accumulation of cellular prion protein within dystrophic neurites of amyloid plaques in the Alzheimer's disease brain. *Neuropathology*. doi : 10.1111/j.1440-1789.2010.01158.x, 2010.11.9, [Epub ahead of print]
- 85) Shishido-Hara, Y. Progressive multifocal leukoencephalopathy and promyelocytic leukemia nuclear bodies : a review of clinical, neuropathological, and virological aspects of JC virus-induced a demyelinating disease. *Acta Neuropathol* 120(3) : 403-417, 2010
- 86) Shirai S, Takahashi K, Kohsaka S, Tsukamoto T, Isogai H, Kudo S, Sawa H, Nagashima K, Tanaka S. High expression of MeCP2 in JC virus-infected cells of progressive multifocal leukoencephalopathy brains. *Neuropathology*. 2010.5.19, Epub ahead of print.
- 87) Nukuzuma S, Nakamichi K, Kameoka M, Sugiura S, Nukuzuma C, Miyoshi I, Takegami T. Efficient propagation of progress multifocal leukoencephalopathy-type JC virus in COS-7-derived cell lines stably expressing Tat protein of human immunodeficiency virus type 1. *Microbiol Immunol* 54 : 758-762, 2010
- 88) Takao M, et al. Correlations between autopsy images of 3-tesla-MRI (MRI-Ais) and neuropathologic findings. *Brain Pathol* 20 Suppl 1 : 97, 2010
- 89) Takao M, et al. Pathologic basis of hyperintensities of diffusion-weighted imaging in Creutzfeldt-Jakob disease using autopsy images of MRI. *J Neuropathol Exp Neurol* 69 : 542-543, 2010

- 90) 高尾昌樹. Movement disorders の神経病理学: overview. 日本運動障害研究会機関誌 20 : 53-64, 2010
2. 学会発表
- 1) Hachiya N, Nishijima K, Komata Y, Kozuka Y, Kaneko K. Identification and characterization of cryptic neurotoxic signal of PrP. Asia-Oceania Symposium on Prion Diseases, Sapporo, 2010.7.24-25
 - 2) Nishijima K, Komata Y, Hachiya N, Kaneko K. Application of protein-unfolding chaperone, Unfoldin/ oligomeric Aip2p to the detection and destruction of aggregated PrP. Asia-Oceania Symposium on Prion Diseases, Sapporo, 2010.7.24-25
 - 3) Hachiya N, Nishijima K, Kaneko K, Application of a novel protein-unfolding factor, Unfoldin, to the detection and destruction of pathogens. the EMBO meeting, Barcelona, 2010.9.4-7
 - 4) 八谷如美, 西島佳奈, 小俣結子, 金子清俊. 生体分子を単離可能なレーザーマイクロダイセクションシステムの開発. 第 83 回日本生化学会大会, 神戸, 2010.12.8
 - 5) 西島佳奈, 小俣結子, 八谷如美, 金子清俊. 正常型プリオン蛋白質によるミトコンドリアの機能不全. 第 83 回日本生化学会大会, 神戸, 2010.12.8
 - 6) 小俣結子, 西島佳奈, 八谷如美, 金子清俊. 蛋白質解きほぐし因子アンフォルジンによるプリオン蛋白質凝集体の可溶化. 第 83 回日本生化学会大会, 神戸, 2010.12.8
 - 7) 作道章一. プリオン蛋白質遺伝子欠損細胞を用いた正常型プリオン蛋白質の機能解析. 第 146 回琉球医学会例会, 沖縄, 2010.4.20
 - 8) 作道章一, 阿野泰久, 小野寺 節, 生田和良, 田中康春. プリオン感染時の脳内酸化ストレス動態解析. 第 150 回日本獣医学会学術集会, 帯広, 2010.9.16-18
 - 9) 作道章一, 田中康春. プリオン感染に伴う脳内酸化ストレス動態変化. 第 148 回琉球医学会例会, 沖縄, 2010.10.19
 - 10) 森 剛志, 村松直美, 山口仁孝, 犬伏祥子, 矢野雅司, 藤田浩司, 坂口末廣. プリオン蛋白質過発現により誘導される細胞死の機序. 第 25 回中国四国ウイルス研究会, 岡山, 岡山大学創立 50 周年記念館, 2010.6.26-27
 - 11) 森 剛志, 村松直美, 犬伏祥子, 山口仁孝, 坂口末廣. プリオン蛋白質の過剰発現は細胞死を誘導する. 第 58 回ウイルス学会学術集会, 徳島, 徳島県郷土文化会館, 2010.11.7-9
 - 12) 森 剛志, 村松直美, 犬伏祥子, 山口仁孝, 矢野雅司, 藤田浩司, 坂口末廣. プリオン蛋白質過剰発現誘導性細胞死の分子機構. 第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会合同大会(BMB), 兵庫, 神戸ポートアイランド, 2010.12.7-10
 - 13) 村松直美, 森 剛志, 山口仁孝, 坂口末廣. 培養細胞を用いたプリオンの細胞死誘導のメカニズム. 第 58 回ウイルス学会学術集会, 徳島, 徳島県郷土文化会館, 2010.11.7-9
 - 14) 村松直美, 森 剛志, 山口仁孝, 藤田浩司, 坂口末廣. A prion protein with familial mutation, PrP-Y145Stop, induces cell death through G2 cell cycle arrest. 第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会合同大会(BMB), 兵庫, 神戸ポートアイランド, 2010.12.7-10
 - 15) Yokoyama T, Ushiki-Kaku Y. Generation of conformation-specific anti-prion protein monoclonal antibodies by using prion protein-knockout mice. 2nd annual Congress of antibodies-2010,

- Beijing, China, 2010.3.24-26
- 16) Yokoyama T. Advance in TSE diagnosis and updated global situation on TSE. Fourth OIE/FAO-APHCA Regional Workshop and Working Group Meeting on BSE and Other Prion Diseases, in collaboration with NVRQS, MIFAFF, Seoul, Republic of Korea, 2010.2.24-26
 - 17) Yokoyama T. Advance in prion distribution. Fourth OIE/FAO-APHCA Regional Workshop and Working Group Meeting on BSE and Other Prion Diseases, in collaboration with the Faculty of Veterinary Medicine of Chiang Mai University, MIFAFF, Cheng-mai, Thailand, 2010.8.30-9.3
 - 18) Yokoyama T, Okada H, Iwamaru Y, Imamura M, Masujin K, Matsuura Y, Mohri S. Limited neuroinvasion of CH1641-like prions in sheep. Asia-Oceania Symposium on Prion Diseases, Sapporo, Hokkaido, 2010.7.24-25
 - 19) Yokoyama T, Masujin K, Schmerr M.J, Yujing S, Okada H, Iwamaru Y, Imamura Y, Matsuura Y, Murayama Y, Mohri S. Intra- and inter-species prion transmission results in selection of sheep scrapie strains, Prion2010, Salzburg, Austria, , 2010.9.8-11
 - 20) Yokoyama T, Masujin K, Yujing S, Okada H, Iwamaru Y, Imamura M, Matsuura Y, Mohri S. Species barrier of BSE in rodent model. Prion Japan & Canada, Tokyo, Japan, 2010.11.11-12
 - 21) Yokoyama T. A challenge to elucidate the existing enigmas of prion diseases- bovine spongiform encephalopathy and scrapie. International research on epidemiology of zoonosis and training for young researcher, Fujisawa, Japan, 2010.12.18
 - 22) 田中元雅, 大橋祐美子. 酵母プリオン Sup35 のオリゴマー構造はプリオン株の表現型を決定する. 第 48 回生物物理学会年会, 仙台, 2010.9.21
 - 23) 桑田一夫. Asia-Oceania Symposium on Prion Diseases (AOSPD 2010) Chairmen, 北海道大学, 2010.7.24-25
 - 24) 桑田一夫. 素数と生物その 2「21 世紀の新たなパラダイム」(オーガナイザー)数論, ダイナミクス, プリオン 生物物理第 48 回年会講演 予稿集 (S17. S158), 東北大学, 川内北キャンパス, 2010.9.20-22
 - 25) 石川岳志. Fragment molecular orbital method and number theory 生物物理第 48 回年会講演 予稿集 (S17), 東北大学, 川内北キャンパス, 2010.9.20-22
 - 26) 鎌足雄司. プリオンタンパク質への結合様式による抗プリオン化合物の分類と作用機構の解明 生物物理第 48 回年会講演 予稿集 (S158), 東北大学, 川内北キャンパス, 2010.9.20-22
 - 27) Hatada M, Matsui Y, Sato K, Shirabe S, Matsuda H. Development of a sandwich ELISA for detection of FABP in cerebral spinal fluid from CJD patients. Asia-Oceania Symposium on Prion Diseases, Sapporo, 2010.7.24
 - 28) 新竜一郎. 招待講演: シンポジウム I 「プリオン病の疫学から治療まで」, 第 15 回日本神経感染症学会, 福島, 2010.10.8
 - 29) 新竜一郎. Diagnosis, therapy and decontamination: Ultrasensitive human prion detection in cerebrospinal fluids using real-time quaking-induced conversion. Prion2010, オーストラリア, ザルツブルグ, 2010.9.9
 - 30) 新竜一郎. Hot topics : Ultrasensitive human prion detection in cerebrospinal fluids using real-time

- quaking-induced conversion, Asia-Oceania Symposium on Prion diseases 2010, 札幌, 2010.7.25
- 31) Sakai K, Song C-H, Hasebe R, Horiuchi M. Analysis of pathobiology of prion infection in Cd14 gene deficient mice. Asia-Oceania Symposium on Prion Diseases. Sapporo, Japan, 2010.7.24-25
- 32) Yamasaki, T., Suzuki, A., and Horiuchi, M. Clint-1 mediated clathrin-dependent retrograde transport is involved in PrPSc trafficking in Neuro2a mouse neuroblastoma cells. Prion2010, Salzburg, Austria, 2010.9.8-11
- 33) Hasebe, R., Horiuchi, M., and Caughey, B. Reaction of complement factors differs with prion strains in vitro and in vivo. Prion2010, Salzburg, Austria, 2010.9.8-11
- 34) Sakaguchi, S., Horiuchi, M., Yamakawa, Y., Sata, T., and Furuoka, H. Temporal kinetics of prion protein accumulation and its effect on neurotransmitters in the cerebellum of guinea pigs infected with BSE prion. Prion2010, Salzburg, Austria, 2010.9.8-11
- 35) Horiuchi, M. Application of anti-PrP antibody recognizing the most amyloidogenic region for the detection of PrPSc in immunocyto- and immunohistochemistry. Prion Japan & Canada, Tokyo, Japan, 2010.11.11-12
- 36) Sakasegawa Y, Nakabayashi S, Nishizawa K, Oguma A, Doh-ura K. CC chemokines are upregulated in prion-infected neuroblastoma cells. Asia-Oceania Symposium on Prion Diseases, Sapporo, 2010.7.24-25
- 37) Kimura T, Nishizawa K, Doh-ura K. Search for endogenous factors involved in the abnormal PrP formation in prion-infected cells. Asia-Oceania Symposium on Prion Diseases, Sapporo, 2010.7.24-25
- 38) Teruya K, Doh-ura K. A thioflavin derivative facilitates cross-linking of abnormal PrP but not normal PrP. Asia-Oceania Symposium on Prion Diseases, Sapporo, 2010.7.24-25.
- 39) Hamanaka T, Sakasegawa Y, Oguma A, Nishizawa K, Doh-ura K. Anti-prion activities of PSK in vitro and in vivo -further evaluation of its function-. Asia-Oceania Symposium on Prion Diseases, Sapporo, 2010.7.24-25
- 40) 堂浦克美. ヤコブ病の克服研究. 第4回プリオン病の市民講座 食と医療の安全, 東京, 2010.11.23
- 41) 逆瀬川裕二, 堂浦克美. 熱ショック蛋白質 Hsp90 のリコンビナントプリオン蛋白質に対する部分変性活性は低濃度 Cu(II) イオンによって可逆的に制御される. 第33回日本分子生物学会・第83回日本生化学会合同大会, 神戸, 2010.12.7-10
- 42) 岸田日帯, 黒岩義之. プリオン病の感染予防. 第15回日本神経感染症学会, 福島, 2010.10.8
- 43) 岩崎 靖, 森 恵子, 伊藤益美. 当院における無動性無言状態のプリオン病患者の治療に関する検討. 第107回日本内科学会総会, 東京, 2010.4.11
- 44) 岩崎 靖, 森 恵子, 伊藤益美, 家田俊明, 三室マヤ, 吉田眞理, 橋詰良夫. プリオン蛋白質遺伝子コドン 180 変異を伴う Creutzfeldt-Jakob 病の長期経過例. 第51回日本神経病理学会総会, 東京, 2010.4.23
- 45) 加藤博子, 安藤哲朗, 川上 治, 杉浦 真, 吉田眞理, 橋詰良夫, 岩崎 靖, 北本哲之. 急速に進行し, ミオクローヌス、PSD を認めた孤発性 CJD MM2 皮質型と MM1

- 型の合併が疑われた1例. 第51回日本神経病理学会総会, 東京, 2010.4.23
- 46) 岩崎 靖, 三室マヤ, 吉田眞理, 橋詰良夫. MM2型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床病理学的スペクトラム. 第51回日本神経学会総会, 東京, 2010.5.21
- 47) 岩崎 靖, 森 恵子, 伊藤益美, 家田俊明, 三室マヤ, 吉田眞理, 橋詰良夫. プリオン蛋白遺伝子コドン 180 変異を伴うクロイツフェルト・ヤコブ病の1剖検例. 第127回日本神経学会東海北陸地方会, 名古屋, 2010.6.26
- 48) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Mimuro M, Yoshida M, Hashizume Y. Clinicopathologic characteristics of V180I Creutzfeldt-Jakob disease. Asia-Oceania Symposium on Prion Diseases 2010. Sapporo, 2010.7.24
- 49) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Nagaoka M, Ieda T, Kitamoto T, Mimuro M, Yoshida M, Hashizume Y. Clinicopathologic characteristics of V180I Creutzfeldt-Jakob disease in Japan. PRION 2010. Salzburg, 2010.9.8-11
- 50) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Nagaoka M, Ieda T, Kitamoto T, Mimuro M, Yoshida M, Hashizume Y. Clinicopathologic characteristics of V180I Creutzfeldt-Jakob disease in Japan. XVIIth International Congress of Neuropathology. Salzburg, 2010.9.11-15
- 51) Tsukui K, Iwasaki Y, Nagaoka M, Tadokoro K. Detection of a common RNA in the plasma of patients with different neurodegenerative diseases. XVIIth International Congress of Neuropathology. Salzburg, 2010.9.11-15
- 52) 岩崎 靖, 森 恵子, 伊藤益美. 当院における無動性無言状態のプリオン病患者の治療に関する検討. 第15回日本神経感染症学会総会, 福島, 2010.10.8
- 53) 山田達夫, 坪井義夫, 三嶋崇靖, 樋口正晃, 津川 潤. 髄液中の14-3-3蛋白、Tau蛋白が高値を示した免疫介在性脳症. 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班」、「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」平成22年度班会議, 東京, 2011.1.17
- 54) Yamada M, Nakamura Y, Takumi I. CJD Surveillance in Japan. European CJD Surveillance Network, Rotterdam, 2010.6.17-18
- 55) Sakai K, Nozaki I, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Sanjo N, Moriwaka F, Shiga Y, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Inuzuka T, Takeda M, Abe K, Murai H, Murayama S, Tateishi J, Shirabe S, Takumi I, Harada M, Yamada M. Human prion diseases in Japan : a prospective surveillance from 1999. Asia-Oceania Symposium on Prion Disease, Sapporo, 2010.7.24-25
- 56) Sakai K, Nozaki I, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Sanjo N, Moriwaka F, Shiga Y, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Inuzuka T, Takeda M, Abe K, Murai H, Murayama S, Tateishi J, Shirabe S, Takumi I, Harada M, Yamada M. Human Prion Disease in Japan. PRION2010, Salzburg, 2010.9.8-11
- 57) Atarashi R, Satoh K, Sano K, Fuse T, Yamanaka H, Yamaguchi N, Ishibashi D, Matsubara T, Nakagaki T, Yamada M, Mizusawa H, Kitamoto T, McGlade A, Collins S, Shirabe S, Katamine S,

- Nishida N. Ultrasensitive Human Prion Detection in Cerebrospinal Fluids by Real-time Quaking-Induced Conversion. PRION2010, Salzburg, 2010.9.8-11
- 58) Ohara M, Sanjo N, Hizume M, Sakai K, Nozaki I, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Shiga Y, Satoh K, Satoh T, Shirabe S, Yamada M, Tateishi J, Mizusawa H. Genetic Prion Disease in Japan, An Analysis Based on the Japanese CJD Surveillance, 1999-2009. PRION2010, Salzburg, 2010.9.8-11
- 59) 三條伸夫, 久保寺隆行, 渡邊睦房, 石橋哲, 横田隆徳, 水澤英洋. 遺伝性プリオン病(GSS P105L)類似の臨床症状を呈した家族性アルツハイマー病(PSEN : I143T)の臨床像. 第 29 回日本認知症学会総会, 名古屋, 2010.11.5-7
- 60) 沼沢祥行, 新谷周三, 三木一徳, 石原正一郎, 堀 匠, 三條伸夫, 水澤英洋. 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 7 例における臨床診断の検討. 第 51 回日本神経学会総会, 東京, 2010.5.20-22
- 61) 坂井健二, 野崎一朗, 中村好一, 北本哲之, 佐藤 猛, 水澤英洋, 森若文雄, 志賀裕正, 三條伸夫, 黒岩義之, 西澤正豊, 武田雅俊, 犬塚 貴, 阿部康二, 村井弘之, 村山繁雄, 立石 潤, 調 漸, 太組一朗, 原田雅史, 山田正仁. CJD サーベイランスにおける高齢発症プリオン病の検討. 第 51 回日本神経学会総会, 東京, 2010.5.20-22
- 62) 阿部優作, 橋本浩一, 川崎幸彦, 細矢光亮. 我が国における亜急性硬化性全脳炎の疫学像. 第 84 回日本感染症学会総会学術講演会, 京都市, 2010.4.5
- 63) 橋本浩一, 阿部優作, 細矢光亮. 亜急性硬化性全脳炎(SSPE)に対する siRNA による治療を目指した基礎的研究 第 20 回日本抗ウイルス療法研究会, 熊本市, 2010.5.20
- 64) 阿部優作, 橋本浩一, 細矢光亮. ハムスター動物モデルを用いた亜急性硬化性全脳炎(SSPE)感染機序の検討. 第 15 回日本神経感染症学会総会, 福島市, 2010.10.8
- 65) 渡部真裕, 石井希代子, 牛嶋裕美子, 陶山和秀, 橋本浩一, 西條政幸, 細矢光亮. ムンプスウイルス感染に合併した急性脳症の重症例. 第 15 回日本神経感染症学会総会, 福島市, 2010.10.8
- 66) 市山高志. シンポジウム「急性脳症の診療・研究最前線」. 病態解析と治療戦略. 第 52 回日本小児神経学会, 福岡, 2010.5.20-22
- 67) 市山高志. 特別講演. 脳炎・脳症、髄膜炎トピックス. 第 134 回日本小児科学会徳島地方会, 徳島, 2010.6.12
- 68) 市山高志, 庄司紘史, 高橋幸利. パネルディスカッション. 非ヘルペス性辺縁系脳炎の髄液サイトカイン解析: 単純ヘルペス脳炎との比較検討. 第 17 回ヘルペス感染症フォーラム, 札幌, 2010.8.20-21
- 69) 市山高志. 特別講演. 急性脳症の病態解析と治療戦略. 第 86 回山陰小児科学会, 米子, 2010.9.26
- 70) 市山高志. レクチャー. 病態からみた治療戦略の構築～分子標的療法の可能性～. 第 30 回日本川崎病学会, 京都, 2010.10.10-11
- 71) 市山高志. インフルエンザに伴う小児急性死亡. 第 17 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会, 出雲, 2011.3.4-5
- 72) 井出良浩, 姜 大鵬, 勝二郁夫, 堀田 博. SSPE Kobe-1 マウスモデルの神経病変にはアポトーシスが関与する. 第 58 回日本ウイルス学会学術集会, 徳島, 2010.11
- 73) Dang X, Wuthrich C, Gordon J, Sawa H, Koralnik I : A novel deletion in JC virus agnoprotein causes productive infection

- of cortical pyramidal neurons. 10th International Symposium on NeuroVirology, Milan, Italy, 2010.10.12-26 (poster)
- 74) Kobayashi S, Suzuki T, Igarashi M, Ohtake N, Nakagawa K, Niikura K, Kimura T, Kasamatsu H, Sawa H : Cys80 of JC virus capsid protein, VP1 is essential for intrapentamer disulfide bond and pentamer formation. 10th International Symposium on NeuroVirology, Milan, Italy, 2010.10.12-26 (poster)
- 75) Orba Y, Suzuki T, Kimura T, Sawa H : Large T antigen promotes JC virus replication in G2 arrest by inducing G2 checkpoint signaling. 10th International Symposium on NeuroVirology, Milan, Italy, 2010.10.12-26 (poster)
- 76) Suzuki T, Orba Y, Makino Y, Okada Y, Sunden Y, Kimura T, Hasegawa H, Sata T, Hall WW, Sawa H : Disruption of intracellular vesicular trafficking by agnoprotein is essential for viroporin activity and JC virus replication. 10th International Symposium on NeuroVirology, Milan Italy, 2010.10.12-26 (oral)
- 77) 小林進太郎, 鈴木忠樹, 大竹範子, 永川桂大, 新倉謙一, 木村享史, 澤 洋文. ポリオーマウウイルスの粒子形成機構の解析. 第 150 回日本獣医学会学術集会, 帯広, 2010.9.16-18 (口頭)
- 78) 鈴木忠樹, 山内聡子, 寸田祐嗣, 大場靖子, 木村享史, 佐田徹太郎, 澤 洋文. In vitro における natalizumab の JC virus 感染への影響の検討. 第 58 回日本ウイルス学会総会, あわぎんホール, 徳島, 2010.11.7-9 (ポスター)
- 79) 小林進太郎, 鈴木忠樹, 大竹範子, 永川桂大, 新倉謙一, 木村享史, 澤 洋文. JC ウイルスの粒子形成機構の解析. 第 33 回日本分子生物学会年会, 神戸, 2010.12.7-10 (ポスター)
- 80) 鈴木忠樹, 大場靖子, 牧野吉倫, 岡田由紀, 寸田祐嗣, 木村享史, 長谷川秀樹, 佐田徹太郎, William W. Hall, 澤 洋文. ウィルスタンパク質「Viroporin」の機能制御にかかわる宿主因子とウイルス因子の相互作用. 第 33 回日本分子生物学会年会, 神戸, 2010.12.7-10 (口頭およびポスター発表)
- 81) 中道一生, 伊藤睦代, 倉根一郎, 西條政幸. 定量的リアルタイム PCR による脳脊髄液中 JC ウイルスゲノムの検出に基づく進行性多巣性白質脳症の診断支援. 第 84 回日本感染症学会総会学術集会, 京都, 2010.4
- 82) 中道一生, 伊藤(高山)睦代, 倉根一郎, 西條政幸. 脳脊髄液中の JC ポリオーマウウイルスの検査支援を介した日本国内における進行性多巣性白質脳症(PML)の発生状況の解析. 第 15 回日本神経感染症学会, 福島, 2010.10
- 83) 岸田修二, 水澤英洋, 中道一生, 西條政幸. 予後調査からみた PML. 第 15 回日本神経感染症学会, 福島, 2010.10
- 84) 中道一生, 伊藤(高山)睦代, 倉根一郎, 西條政幸. 進行性多巣性白質脳症が疑われた血液疾患患者の脳脊髄液における JC ポリオーマウウイルスゲノム DNA の検出. 第 58 回日本ウイルス学会学術集会, 徳島, 2010.11
- 85) 中道一生, 井上直樹, 伊藤(高山)睦代, 倉根一郎, 西條政幸. 進行性多巣性白質脳症が疑われた患者の脳脊髄液におけるヘルペスウイルスの出現頻度の解析. 第 58 回日本ウイルス学会学術集会, 徳島, 2010.11
- 86) 宍戸-原 由紀子. 進行性多巣性白質脳症

の核内ウイルス封入体. 第 99 回に本病理学会総会 ワークショップ「神経疾患と封入体」, 東京, 2010.4

- 87) 岡 孝之, 雪竹基弘ら, 当院で経験した Gerstmann-Sträussler-Scheinker 症候群 (GSS) の 3 症例の検討. 第 191 回日本神経学会九州地方会, 佐賀, 2010.9.11
- 88) 奴久妻聡一, 中道一生, 亀岡正典, 杉浦重樹, 奴久妻智代子, 三好勇夫, 竹上 勉: HIV-1 PML 型 JCV の増殖を促進する. 第 58 回日本ウイルス学会学術集会, 徳島, 2010.11.8
- 89) Takao M, et al. Correlations between autopsy images of 3-tesla-MRI (MRI-Ais) and neuropathologic findings. XVIth International Congress of Neuropathology, Salzburg, Austria, 2010.9
- 90) Takao M, et al. Pathologic basis of hyperintensities of diffusion-weighted imaging in Creutzfeldt-Jakob disease using autopsy images of MRI. 86th Annual Meeting, The American Association of Neuropathologists, USA, 2010.6

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

- 1) プリオンタンパク質構造変革抑制剤及びその利用. 出願番号 PCT/JP2010/58129
出願日: 平成 22 年 5 月 13 日
- 2) JC ウイルスの VP-1 に対する siRNA、およびそれを含有してなる医薬組成物(特願 2006-513677 号) 発明者: 長嶋和郎、澤洋文、大場靖子。出願年月日 平成 17 年 4 月 26 日、特許査定 平成 23 年 1 月 18 日

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

I. 2010 年度プリオン病及び遅発性ウイルス感染に関する調査研究班会議等一覧

2010 年 6 月 17, 18 日(木-土):

EuroCJD サーベイランス会議(ロッテルダム)【参加、発表】

2010 年 6 月 21-23 日(月-水):

日米医学協力計画第 46 回日米合同委員会(ハミルトン)【参加、発表】

2010 年 7 月 24 日(土)、25 日(日):

アジア大洋州プリオン病シンポジウム AOSPD2010(札幌)【後援】

2010 年 7 月 25 日(日):

プリオン病分科会(札幌)

2010 年 8 月 26 日(木):

サーベイランス委員会、インシデント委員会(東京)

2010 年 9 月 8-11 日(水-土):

Prion2010(ザルツブルグ)【参加、発表】

2010 年 11 月 12 日(金):

CJD インシデント委員会(東京)

2010 年 11 月 23 日(火):

プリオン病の市民講座:食と医療の安全(東京)【共催】

2011 年 1 月 17 日(月)、18 日(火):

プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査 研究班およびプリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班、合同班会議(アルカディア市ヶ谷、東京)

2011年1月18日(火) :
SSPE・PML分科会(東京)

2011年2月10日(金) :
CJD インシデント委員会(東京)

2011年1月27日(木) :
アミロイドーシスに関する国際シンポジウム
(東京)【参加、発表】

2011年2月10日(金) :
プリオン病のサーベイランスと対策に関する
全国担当者会議(東京)

2011年2月9, 10日(水, 木) :
CJD サーベイランス委員会(東京)

平成 22 年度研究報告会
プログラム

(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班

プリオン病のサーベイランスと 感染予防に関する調査研究班

平成 22 年度

班会議プログラム・抄録集

日時：平成 23 年 1 月 17 日(月) 10:30~18:30

平成 23 年 1 月 18 日(火) 9:00~17:00

場所：アルカディア市ヶ谷 6階 阿蘇

〒102-0073 東京都千代田区九段北 4-2-25

TEL: 03-3261-9921 FAX: 03-3261-7760

研究代表者 水澤英洋

事務局：〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45

東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科)

TEL: 03-5803-5234 FAX: 03-5803-0169

e-mail: prionuro@tmd.ac.jp

<http://prion.umin.jp/index.html>

平成23年1月17日(月) 10:30-18:30

開始時間	演題番号	研究者名	演 題	演 者	座 長
10:30	研究代表者 挨拶(水澤 英洋)				
10:35	厚生労働省健康教疾病対策課 御挨拶				
10:40	1-1	中村好一	クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス登録状況および結果について(1999年4月~2010年8月)	定金敦子	水澤
10:50	1-2	金谷泰宏	プリオン病サーベイランスデータの管理・運用の研究	金谷泰宏	水澤
11:00	1-3	田村智英子	プリオン病カウンセリング困難事例の検討	田村智英子	水澤
11:10	1-4	山田正仁	CJDサーベイランスにおけるプリオン病発症と加齢の関連についての検討	坂井健二	水澤
11:20	1-5	森若文雄	北海道地区のCJDサーベイランスの動向	森若文雄	山田
11:30	1-6	志賀裕正	これまでのサーベイランス調査で経験した問題事案	志賀裕正	山田
11:40	1-7	西澤正豊	群馬、長野、新潟3県におけるプリオン病サーベイランスの現状	横関明男	山田
11:50	1-8	黒岩義之	神奈川・静岡・山梨県地域におけるプリオン病の疫学的な実態	児矢野繁	山田
12:00	—	13:00	研究者会議・昼食		
13:00	1-9	犬塚貴	岐阜県におけるプリオン病の実態	林祐一	西澤
13:10	1-10	武田雅俊	近畿ブロックのプリオン病疑い患者の疫学的実態	吉山顕次	西澤
13:20	1-11	阿部康二	中国四国地区におけるプリオン病サーベイランス	松浦徹	西澤
13:30	1-12	村井弘之	九州・山口・沖縄地区におけるプリオン病の特徴	村井弘之	西澤
13:40	1-13	北本哲之	CJDサーベイランスの遺伝子検査	北本哲之	黒岩
13:50	1-14	調漸	ヒトプリオン病における髄液中のバイオマーカーの検討(既存マーカーとReal-time QUIC法を利用した検討)	佐藤克也	黒岩
14:00	1-15	三條伸夫	緩徐進行性の四肢感覚障害を呈しMRI画像にて両側視床病変を認めた57歳女性例	東美和	黒岩
14:10	1-16	原田雅史	Creutzfeldt-Jakob病の病変判定における標準化拡散強調画像の有用性に関する読影研究(中間報告)	藤田浩司	黒岩
14:20	—	14:35	コーヒーブレイク		
14:35	1-17	斉藤延人	ヒト由来乾燥硬膜の移植後の組織吸収に関する文献的検討	國井尚人	斉藤
14:45	1-18	太組一朗	CJDサーベイランスにおける脳神経外科領域の動向	太組一朗	斉藤
14:55	1-19	古賀惟一	超好熱菌由来の耐熱性プロテアーゼによるプリオン分解を利用した汚染除去剤開発	古賀惟一	斉藤
15:05	1-20	村山繁雄	CJDサーベイランス病理ルートの提言 - 高齢者ブレインバンクネットワークの経験より	村山繁雄	斉藤
15:15	1-21	高尾昌樹	プリオン病におけるMRI-Autopsy imagesと剖検対比の試み。—プリオン病における剖検の重要性、推進のために—	高尾昌樹	村山
15:25	1-22	三條伸夫	わが国の遺伝性プリオン病における髄液所見と臨床経過・病理所見の関連性について	三條伸夫	村山
15:35	1-23	岩崎靖	プリオン蛋白遺伝子コドン180点変異を伴うクロイツフェルト・ヤコブ病の臨床病理学的特徴	岩崎靖	村山
15:45	1-24	雪竹基弘	当院で経験したGerstmann-Sträussler-Scheinker 症候群(GSS)13症例の検討	岡孝之	村山
15:55	—	16:10	休憩		
16:10	1-25	堂浦克美	プリオン病の予防・治療手段に関する研究	逆瀬川裕二	湯浅
16:25	1-26	松田治男	髄液FABP検査系の信頼性の再確認	松田治男	湯浅
16:40	1-27	新電一郎	Real-time QUIC法を用いた髄液中異常型プリオンタンパクの検出によるクロイツフェルトヤコブ病診断	新電一郎	湯浅
16:55	1-28	竹内敦子	リコンビナントPrP ^{Sc} を用いたPMCA法によるヒトプリオンの増幅	竹内敦子	湯浅
17:10	1-29	黒岩義之	プリオン病患者におけるFDG-PET検査について	岸田日帯	調
17:25	1-30	佐々木真理	CJD早期診断における拡散強調画像の機種間差異:ADC値の検討	佐々木真理	調
17:40	1-31	湯浅龍彦	Creutzfeldt-Jakob病における抗グルタミン酸受容体抗体 —症状との関連と早期診断への展望—	藤田浩司	調
17:55	1-32	山田達夫	髄液中の14-3-3蛋白、Tau蛋白が高値を示した免疫介在性脳症	坪井義夫	調
18:10	閉 会				
一般班15分、指定班10分の予定					

(敬称略)

平成23年1月18日(火) 9:00-17:00

開始時間	演題番号	研究者名	演 題	演 者	座 長
9:00	2-1	金子清俊	カルパインによる正常型プリオン蛋白質の細胞内切断	八谷如美	毛利
9:15	2-2	作道章一	プリオン病およびプリオン蛋白質機能における酸化ストレス関与に関する研究	作道章一	毛利
9:30	2-3	坂口末廣	正常プリオン蛋白質過剰発現による細胞死の解析	坂口末廣	毛利
9:45	2-4	堀内基広	クラスリン依存性エンドサイトーシス阻害剤処理によるPrP ^{Sc} 細胞内局在の変化	堀内基広	坂口
10:00	2-5	横山隆	培養細胞におけるプリオン感染に関する研究	横山隆	坂口
10:15	2-6	毛利資郎	プリオンの伝達性に関する研究 ―ヒト化マウスに対するBSE伝達試験―	毛利資郎	坂口
10:30	—	10:45	休憩		
10:45	2-7	田中元雅	酵母プリオンの表現型を決定するオリゴマー構造の解析	田中元雅	堀内
11:00	2-8	桑田一夫	分子シミュレーションによるプリオン立体構造変換過程の研究	桑田一夫	堀内
11:15	2-9	岡明	SSPEサーベイランスの方法に関する検討	岡明	細矢
11:30	2-10	愛波秀男	SSPE発症における地域集積性について	愛波秀男	細矢
11:45	2-11	高須俊明	バブアニューギニア国東部高地におけるSSPE発症リスク、とくにパキスタン国カラチとの比較	高須俊明	細矢
12:00	—	13:00	研究者会議・昼食		
13:00	2-12	野村恵子	亜急性硬化性全脳炎に対するリバビリン治療に関する全国調査	野村恵子	岡
13:15	2-13	市山高志	亜急性硬化性全脳炎におけるインターフェロン濃度の検討	長谷川俊史	岡
13:30	2-14	楠原浩一	SSPEに対するリバビリン脳室内注入療法 ―フィリピンの単一施設における治療成績―	楠原浩一	岡
13:45	2-15	細矢光亮	ヌードマウス脳内に持続感染した麻疹ウイルスの検討	阿部優作	楠原
14:00	2-16	堀田博	亜急性硬化性全脳炎（SSPE）マウスモデルを用いた神経病原性の研究	井出良浩	楠原
14:15	2-17	網康至	カニクイザル中枢神経への麻疹ウイルス持続感染	網康至	楠原
14:30	2-18	柳雄介	神経系における麻疹ウイルスの感染機構	柳雄介	楠原
14:45	—	15:00	コーヒーブレイク		
15:00	2-19	西條政幸	脳脊髄液のJCウイルス検査を介した日本国内における進行性多巣性白質脳症のサーベイランスおよびデータベースの解析	西條政幸	岸田
15:15	2-20	岸田修二	予後調査からみたPMLならびに治療薬としてのメフロキン投与方法と観察項目の作成	岸田修二	岸田
15:30	2-21	雪竹基弘	同一のメフロキン投与スケジュールで治療した進行性多巣性白質脳症（PML）の検討（2010年における西日本症例を中心に）	雪竹基弘	岸田
15:45	2-22	穴戸一原由紀子	JCウイルスの再活性化と細胞腫瘍化の機序 JCウイルスは脳腫瘍を発生させるのか？	穴戸一原由紀子	澤
16:00	2-23	長嶋和郎	JCウイルス関連蛋白のメチル化遺伝子結合蛋白MeCP2による転写制御の解析	高橋健太	澤
16:15	2-24	澤洋文	ヒト神経系培養細胞におけるナタリズマブのJCウイルス（JCV）増殖性への影響	澤洋文	澤
16:30	2-25	奴久妻聡一	HIV-1 Tat のPML型JCV増殖促進と宿主細胞に及ぼす影響	奴久妻聡一	澤
16:45	閉 会				
発表10分、討論5分の予定					

(敬称略)

分 担 研 究 報 告

正常型および異常型プリオン蛋白質の細胞内輸送と生理的分解酵素の同定

研究分担者：金子 清俊 東京医科大学

研究協力者：八谷 如美

研究要旨

正常型 PrP の生理機能を解明するため、マウス神経芽細胞腫由来培養細胞 Neuro2a (N2a) を用いて、正常型 PrP のおもな切断にかかわる分解酵素の同定を行った。その結果、生細胞イメージングおよび生化学的手法により、該当酵素はカルパインである、と同定した。

A. 研究目的

正常型 PrP による神経細胞死機構及び細胞内を移動する N 末端型分子の生理機能を解明し断片生成に関与する分解酵素を同定する。

B. 研究方法

アミノおよびカルボキシ末端に異なる蛍光蛋白質を融合し、マウス神経芽細胞腫由来 N2a 細胞に発現させ、リアルタイムイメージングと生化学的手法を組合せて、正常型 PrP の細胞内切断酵素を同定する。

(倫理面への配慮)

特になし

C. 研究結果

正常型 PrP の生理的細胞内切断にかかわるおもな酵素はカルパインであり、ゴルジ近傍における切断が示唆された。また、メタロプロテアーゼも同様の活性をわずかながら有し、細胞膜上での切断が示唆された。一方、プリオン持続感染 N2a 細胞における PrP の切断にはカルパインがほとんど関与しておらず、ADAM ファミリーの酵素に対する阻害剤 TAPI-0 で最も阻害がかかることから、異なる切断機構がかかわっていることが明

らかになった。

D. 考察

今回我々が確立した手法により、はじめて生細胞内での蛋白質切断の様子をリアルタイムイメージングで追うことが可能になった。この手法は細胞内切断を伴う様々な基質において応用可能である。さらに、得られた結果から、PrP の生理的切断機構がプリオン持続感染の有無によって明らかに異なることから、プリオン異常化機構の解明や治療薬の検討において今後発展が期待される。

E. 結論

[参考文献]

- 1) Hachiya NS, Watanabe K, Sakasegawa Y, Kaneko K. Microtubules-associated intracellular localization of the NH(2)-terminal cellular prion protein fragment. *Biochem Biophys Res Commun* 313 : 818-823, 2004
- 2) Hachiya NS, Watanabe K, Yamada M, Sakasegawa Y, Kaneko K : Anterograde and retrograde intracellular trafficking of fluorescent cellular prion protein.

Biochem Biophys Res Commun 315 :
802-807, 2004

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表(2010/4/1~2011/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) Hachiya N, Komata Y, Harguem S, Nishijima K, Kaneko K. Possible involvement of calpain-like activity in normal processing cellular prion protein, *Neuroscience Letters* 2011, (in press)
- 2) 八谷如美, 金子清俊. 正常プリオン蛋白とその機能, プリオン病と遅発性ウイルス感染症. 金原出版 22-28, 2010
- 3) 金子清俊. その他の認知症 7) 金子清俊, その他の認知症 7) プリオン病と認知症. 認知症治療マニュアル. 神経内科 72 : 435-439, 2010
- 4) 八谷如美, 金子清俊. クロイツフェルト・ヤコブ病, 今日の精神疾患治療指針. 医学書院 2011(印刷中)
- 5) 八谷如美, 金子清俊. プリオン, 生化学事典. 朝倉書店, 2011(印刷中)

2. 学会発表

- 1) Hachiya N, Nishijima K, Komata Y, Kozuka Y, Kaneko K. Identification and characterization of cryptic neurotoxic signal of PrP. Asia-Oceania Symposium on Prion Diseases, Sapporo, 2010.7.24-25
- 2) Nishijima K, Komata Y, Hachiya N,

Kaneko K. Application of protein-unfolding caherone, Unfoldin/ oligomeric Aip2p to the detection and destruction of aggregated PrP. Asia-Oceania Symposium on Prion Diseases, Sapporo, 2010.7.24-25

- 3) Hachiya N, Nishijima K, Kaneko K, Application of a novel protein-unfolding factor, Unfoldin, to the detection and destruction of pathogens. the EMBO meeting, Barcelona, 2010.9.4-7
- 4) 八谷如美, 西島佳奈, 小俣結子, 金子清俊. 生体分子を単離可能なレーザーマイクロダイセクションシステムの開発. 第83回日本生化学会大会, 神戸, 2010.12.8
- 5) 西島佳奈, 小俣結子, 八谷如美, 金子清俊. 正常型プリオン蛋白質によるミトコンドリアの機能不全. 第83回日本生化学会大会, 神戸, 2010.12.8
- 6) 小俣結子, 西島佳奈, 八谷如美, 金子清俊. 蛋白質解きほぐし因子アンフォルジンによるプリオン蛋白質凝集体の可溶化. 第83回日本生化学会大会, 神戸, 2010.12.8

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

プリオン病における酸化ストレス関与に関する研究

分担協力者：作道 章一 琉球大学医学部保健学科生体代謝

研究協力者：小野寺 節 東京大学大学院農学生命科学研究科応用免疫

研究協力者：生田 和良 大阪大学微生物病研究所ウイルス免疫

研究要旨

本研究では、新しいプリオン蛋白質(PrP)遺伝子欠損細胞を作製し解析を行った。これまでに我々は PrP 遺伝子欠損マウス由来不死化神経細胞株(HpL)や PrP 遺伝子欠損アストログリア細胞株(GpL)を樹立し、この HpL や GpL が無血清培地下においてアポトーシスを起こすとともに、PrP 遺伝子の再導入により細胞内 Superoxide dismutase(SOD)活性上昇およびアポトーシス抑制が観察されることを報告してきた。正常型 PrP(PrP^C)は神経細胞やグリア細胞に最も高い発現が見られるが、マクロファージなど免疫系の細胞にも発現していることが知られている。そこで、本研究では、PrP 遺伝子欠損マウス(ZrchI)から、SV40 large T 抗原遺伝子をもちいた不死化により、PrP 遺伝子欠損マクロファージ細胞株(MplZ)を作製し、その無血清培地下での性状解析を行った。その結果、MplZ は血清除去により細胞死をを起こし、野生型マウス由来の細胞では細胞死の程度が低かった。したがって、HpL、GpL、MplZ を用いたこれらの結果から、PrP^Cは神経細胞やアストログリアにおいてだけでなく、マクロファージにおいても細胞の生存維持に関わっていることが示唆された。

A. 研究目的

これまでに我々は PrP 遺伝子欠損マウス由来不死化神経細胞株(HpL)を樹立し、この HpL が無血清培地下においてアポトーシスを起こすとともに、PrP 遺伝子の再導入により細胞内 Superoxide dismutase(SOD)活性上昇およびアポトーシス抑制が観察されることを報告してきた¹⁾。正常型 PrP(PrP^C)は神経細胞に最も高い発現が見られるが、脳のグリア細胞にも高く発現していることが知られている。そこで、昨年までに PrP 遺伝子欠損マウス(ZrchI)から SV40 large T 抗原遺伝子をもちいた不死化により、PrP 遺伝子欠損アストログリア細胞株(GpL)を作製し解析を行ってきた。本年度は、それに加えて PrP 遺伝子欠損マクロファージ細胞株を新

たに作製し、その無血清培地下での性状解析を行った²⁾。

B. 研究方法

PrP 遺伝子欠損マウス(ZrchI)から、SV40 large T 抗原遺伝子をもちいた不死化により、PrP 遺伝子欠損マクロファージ細胞株(MplZ)を作製し、その無血清培地下での性状解析を行った。また、貪食能や仮足の長さなどについて、野生型マウスより作製したマクロファージ細胞株(MWF)と比較を行った。

(倫理面への配慮)

琉球大学医学部病原体等安全管理委員会、動物実験委員会の規定に従い行った。

C. 研究結果

PrP^C 遺伝子欠損マウス骨髄細胞を M-CSF(マクロファージコロニー刺激因子)を用いてマクロファージ様細胞へと分化誘導し培養した後、組み換えウイルスを感染させ、SV40 large T 抗原遺伝子を導入した。その後コロニー分離法を用いて株化した細胞について、PrP 遺伝子の有無、PrP 産生の有無、ウェスタンプロテイング及び蛍光抗体法 (IFA) を用いた発現マーカー検索による性状解析を行うとともに、血清除去による変化について解析を行った。その結果、MplZ は F4/80 や MOMA-2 を発現しマクロファージ様性状を持つことが明らかとなった (図 1)。また、MplZ は血清除去によりアポトーシスによる細胞死を起こしたが、野生型マウス由来細胞である MWF では細胞死の程度は低かった (図 2)。蛍光ラテックスビーズを用いた比較では、MplZ の方が MWF よりも貪食能が低いことが分かり (図 3)、それに対応するように仮足の長さも MplZ の方が短いことが明らかとなった (図 4)。

D. 考 察

PrP^C は神経細胞においてだけでなく、アストログリアやマクロファージなど、広範な細胞種において細胞の生存維持に関わっていることが示唆された。さらには、PrP^C は貪食能などマクロファージ機能の維持にも間接的に関与していることが示唆された。

E. 結 論

PrP^C はマクロファージにおいて細胞の生存維持や貪食能に関与していることが考えられる。

[参考文献]

1) Sakudo A, Onodera T, Suganuma Y, Kobayashi T, Saeki K, Ikuta K. Recent advances in clarifying prion protein

functions using knockout mice and derived cell lines. *Mini-Rev Med Chem* 6 : 589-601, 2006

2) Uraki R, Sakudo A, Ando S, Kitani H, Onodera T. Enhancement of phagocytotic activity by prion protein in PrP-deficient macrophage cells. *Int J Mol Med* 26 : 527-532, 2010

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表 (2010/4/1~2011/3/31 発表)

1. 論文発表

1) Ano Y, Sakudo A, Uraki R, Sato Y, Kono J, Sugiura K, Yokoyama T, Itohara S, Nakayama H, Yukawa M, Onodera T. Enhanced enteric invasion of scrapie agents into the villous columnar epithelium via maternal immunoglobulin. *Int J Mol Med* 26 : 845-851, 2010

2) Uraki R, Sakudo A, Ando S, Kitani H, Onodera T. Enhancement of phagocytotic activity by prion protein in PrP-deficient macrophage cells. *Int J Mol Med* 26 : 527-532, 2010

3) Sakudo A, Xue G, Kawashita N, Ano Y, Takagi T, Shintani H, Tanaka Y, Onodera T, Ikuta K. Structure of the prion protein and its gene : an analysis using bioinformatics and computer simulation. *Curr Protein Pept Sci* 11 : 166-179, 2010

4) 作道章一, 小野寺 節. 慢性消耗病とその他の動物プリオン病. In: 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班」・編. プリオン病と遅発性ウイルス感染症, 東京, 金原出版