

令和 3 年 5 月 25 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02738

研究課題名(和文) 各種プリオンによる末梢からの感染力評価法の樹立

研究課題名(英文) Study to establish the bioassay system for peripheral route infection of various prions

研究代表者

北本 哲之 (Kitamoto, Tetsuyuki)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：20192560

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：わが国の硬膜移植後のCJDでは、M1プリオン感染が70%、V2プリオン感染が30%とヨーロッパの孤発性CJDの比率に近い頻度で認められたが、英国及び仏国の成長ホルモン製剤投与後のCJDでは、90%以上がV2プリオン感染という特異な比率を示している。我々は、頭蓋内投与の硬膜移植と皮下投与の成長ホルモン製剤の投与方法により感染性の違いが生じるのではないかと仮説に基づいて、末梢投与による感染性の違いを検討することにした。M1プリオンはV2プリオンに比べて、末梢ルートでは感染しにくいことが明らかとなり、M1プリオンは129Met/Metのヒトにはまず感染しないことが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

プリオン感染は、医療関係者が恐怖に駆られる致死性の感染症である。現に、針刺し事故などで相談をうけることが多い。本研究成果ではわが国でも最も多いM1プリオンは、脳を用いた感染実験でもわが国で最も多い遺伝子型である129Met/Metのモデル動物を用いた末梢ルートからは感染しないことを明らかとした。これは、頭蓋内投与がほぼ100%感染する結果との際立った違いであり、針刺し事故などの説明に役立つ根拠となる。

研究成果の概要(英文)： In Japanese cases with dura-grafted CJD, we identified the ratio of M1 prion and V2 prion similarly as the ratio of European sporadic CJD. However, the ratio of European cases with Growth hormone-associated CJD was quite different from the ratio of European sporadic CJD. Because the infection route is different between both infections, we compared the infection between intracranial and intraperitoneal administration. In intracranial administration, 100% of knock-in mice were infected with M1 or V2 prion. However, in intraperitoneal administration, M1 prion-infected mice were fewer than V2-infected mice. In particular, the knock-in mice with 129Met/Met were hardly infected with M1 prions. These results well explain the different ratio between dura grafted CJD and growth hormone associated CJD.

研究分野：神経内科学

キーワード：プリオン 末梢ルート FDC 腹腔内投与

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

神経病理医がプリオン病の解剖を行う際、最も気を使うのが感染防御対策である。なかでも、剖検中手指などを傷つける事故には本当に気を使う。病理医より、扱うプリオンの濃度は低いと想定されるものの、神経内科医の行う髄液検査、針刺し事故などプリオン病の患者と接する上で、末梢ルートからの感染が日常的に問題となっている。一方、頭蓋内投与などの中枢からのルートは、硬膜移植手術では観察されるものの一般的な感染ルートとしては考えにくいのが現実である。

上記のように感染の機会は、圧倒的に末梢ルート経由が多いにも関わらず、プリオンの感染性の有無やその力価測定には IC 投与による中枢ルートによって判断されてきた。その理由は、プリオンのマウス株を用いた感染実験で IC 投与と IP 投与を比較すると 100 倍以上 IC 投与の方が、希釈率を上げて感染が成立したからである。また、我々プリオンの研究者も IP などの末梢ルートの感染力は IC に較べて 1/100 程度に感度が低下するだけで同じようにプリオンの感染が成立するものと思っていた。

このプリオン研究者の常識を覆すことが 2 つ見つかった。1 つは、わが国の疫学調査とヨーロッパの CJD 調査から、硬膜移植例がヨーロッパの孤発性 CJD の M1 プリオンと V2 プリオンの頻度と良く相関し、M1 プリオンが 70%、V2 プリオンが 30% であるに対して、成長ホルモン製剤例では、その比率が全く異なり、M1 プリオンが 10% 以下、V2 プリオンが 90% 以上なのである。同じヨーロッパの CJD を感染源としても、IC 投与である硬膜移植例と皮下投与である成長ホルモン製剤例では全く異なるプリオンが主体をなすことが明らかとなった。つまり、末梢ルート感染では、M1 プリオンは感染し難い可能性が出てきたのである。この疫学調査の結果は、最近我々のグループで行った感染実験の結果とよく相関する。つまり、M1 プリオンは IC 投与では 100% 感染が成立するものの IP 投与では感染が成立し難く、一方 V2 プリオンは IC 投与でも、IP 投与でも効率よく感染が成立するのである。

もう 1 つの事実は、我々の BSE プリオンの感染実験から明らかになった。BSE プリオンは、IC 投与ではほとんど発病しないにも関わらず、IP 投与では感染が成立するのである。BSE 感染は、経口接種という典型的な末梢ルート感染であるが、IC 投与ではいつまでたってもヒト型マウスには感染が成立せず(日本人特有の codon 219Lys には少数感染するが)、IP 投与でバイオアッセイを行うと見事に感染が成立するのである。末梢ルートの方が感受性が高いプリオンも存在するという新しい発見であるとともに、IP 投与による感染の感受性が、英国の vCJD 患者で見られる遺伝子型(codon 129Met-codon219Glu または、codon 129Met-codon 219Lys)に一致していた。

以上の疫学的データとヒト型ノックインマウスを用いた我々の感染実験から、プリオンの末梢ルートの感染は、従来の IC 投与による感染性では類推することが不可能であり、それぞれのプリオンに関して IP 投与を行って末梢ルートの感染性を評価しなす必要性が生じ、今回の申請に至った。

2. 研究の目的

我々は、従来からヒト化プリオン蛋白ノックインマウスを用いて主に IC 投与による感染実験を行い、その感染性を調べてきた。しかし、医原性プリオン病である硬膜例と成長ホルモン製剤例の疫学調査の結果や我々の感染実験での IC 投与と IP 投与の感染性にプリオンの種類によって感染ルートの違いが感受性に影響をおよぼす事が明らかになりつつある。現実的に我々が感

染する機会は、圧倒的に末梢ルート感染の方が多くある。これらの現実を踏まえると、我々の遭遇する各種プリオンに対する従来の IC 投与による感染実験だけでは不十分で、末梢ルートの感受性を反映する IP 投与による感染実験を行う必要性が出てきた。よって本申請の目的は、各種プリオンによる末梢からの感染力評価法を樹立することである。

1991 年世界で初めて、FDC での異常プリオン蛋白沈着を発見し、2002 年プリオン蛋白のヒト化ノックインマウスを用いた IP 投与による FDC でのバイオアッセイにより PCT 特許を取得しており、末梢ルート感染に関しては世界に先んじているグループである。さらに、医原性プリオン病の疫学統計とほぼ一致する M1 プリオン、V2 プリオンの IC 投与、IP 投与での感受性結果を得ており、本申請の実現可能性も非常に高いグループである。また、ヒト化ノックインマウスのうち、codon219Lys 分子のノックインマウスまで有しているラボは他になく本研究を実施できる唯一のグループと言ってよい。また、本申請は、単なる感染実験結果からの思いつきではなく、医原性プリオン病、英国の BSE 由来の vCJD の疫学調査に基づいた発想であり、しかもそれぞれのプリオンの末梢ルート感染の危険性を知ることが、特に M1 プリオンの多いわが国の医療関係者にとって福音となる情報をもたらす可能性が高い。

3. 研究の方法

IP 投与による感染実験

MM1、VV2、MV2 などすでに 1 例以上で検索済みのプリオンも存在するが、基本的にそれぞれのプリオンを最低 3 症例用いて感染実験を行う予定である。

MM1 を例にとって詳述すると、MM1 プリオンとして 10%濃度の脳乳剤を準備し、ヒト型プリオン蛋白ノックインマウスとして、Ki-129Met/Met、Ki-129Val/Val、Ki-219Lys/Lys の遺伝子型のマウス(基本的に一群 5 匹以上)に感染実験を行う。IP 投与後、150 日でマウスを安楽死させ、その脾臓を半分は凍結し Western blot に、残りの半分はホルマリン固定し、薄切後免疫染色を行う。免疫染色には、脾臓の他に腹腔のリンパ節、小腸のパイエル氏板も組織学的に検索する。免疫染色、Western blot での陽性率を検討する。

組織学的検索

1~3mM の範囲の濃度で希釈した塩酸溶液を用いたオートクレーブ処理を行う(Hydrolytic autoclaving)。最適な濃度は、切片の状態によって異なりそのつど最適化を行っている。脾臓などリンパ装置の濾胞に存在する FDC が染色されるかどうかで陽性が陰性かの判断を行う。左図に、典型的な FDC に沈着した異常型プリオン蛋白の免疫染色像を示す。

Western blotting

凍結脾臓組織の重量を測定し、海面活性化剤の存在下で、DNase 処理、Collagenase 処理を行い。不溶性分画をさらに、sarkosyl という強力な界面活性剤の存在下で、Proteinase K 処理を行い、それでも不溶性分画に濃縮される異常型プリオン蛋白を Western blot にて検出する。使用するのがマウスの脾臓であるので(マウス IgG が豊富)、2 次抗体に抗マウス IgG の使用を避けるのに、モノクローナル抗体での検出は避けてウサギで作成した抗ヒト・プリオン蛋白抗体を用いて検出している。現時点までの経験では、ウエスタンプロットの方が、免疫染色での検出より感度が高いと経験しているが、これもプリオンの種類によって異なる可能性があるため、ウエスタンと免疫染色の両者を比較する予定である。

4. 研究成果

接種材料として V2 プリオンを 3 種類、M1 プリオンを 3 種類、M2C プリオンを 3 種類、M2T プリオンを 3 種類用いて感染実験を行った。ヒト型プリオン蛋白のノックインマウスは、日本人で最も多い Ki-129Met/Met と、代表的なプリオン病である V2 プリオンのことを考え Ki-Hu129Val/Val を用いた。末梢ルートによる感染の結果は、下の表の通りである。

Inoculum		Attack rate n/n ^o (%)		
sCJD strain	ID	Ki-Hu129M/M	Ki-Hu129V/V	Total
V2	J50	5/5 (100)	4/6 (67)	34/59 (58)
	AK [†]	3/10 (30)	10/12 (83)	
	AK [†] (re-evaluation)	2/7 (29)	5/6 (83)	
	J51 [‡]	1/6 (17)	4/7 (57)	
M1	J56	0/6 (0)	0/6 (0)	6/37 (16)
	I22	0/6 (0)	1/7 (14)	
	H3 [‡]	1/6 (17)	4/6 (67)	
M2C (Iv)	J135	0/5 (0)	0/6 (0)	0/48 (0)
	H93	0/6 (0)	0/6 (0)	
	KZ [†]	0/6 (0)	0/7 (0)	
	KZ [†] (re-evaluation)	0/6 (0)	0/6 (0)	
M2T	J93	0/7 (0)	0/6 (0)	0/37 (0)
	J86	0/6 (0)	0/6 (0)	
	I110 [‡]	0/6 (0)	0/6 (0)	

V2 プリオンでは、Ki-129Met/Met の遺伝子型に対して 11/28, Ki-129Val.Val の遺伝子型に対して 23/31 の陽性率を示し、M1 プリオンでは Ki-129Met/Met に対して 1/18, Ki-129Val/Val に対して 5/19 の陽性率であった。

一方、M2C プリオンでは Ki-129Met/Met で 0/23, Ki-129Val/Val で 0/25 と完全に陰性であり、M2T プリオンでも Ki-129Met/Met で 0/19, Ki-129Val/Val で 0/18 と完全に陰性であった。陽性所見を示した V2 プリオンでは全体として 58%のヒト型マウスで陽性所見が認められ、M1 プリオンでは 16%と低い感染成立であった。さらに、M1 プリオンで Ki-129Met/Met に限れば陽性率は 1/18(5.6%)と低いものであった。これらの結果から、当初我々が予想したように、同じヨーロッパの孤発性 CJD を感染源としながら、末梢投与である成長ホルモン製剤による CJD がほとんど V2 プリオンである理由が解明されたとともに、わが国で最多の M1 プリオンの感染は、例えば脳が感染源であったとしても末梢ルートでは非常に感染成立率が低いものであることが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 26件 / うち国際共著 20件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Akagi Akio, Iwasaki Yasushi, Hashimoto Rina, Aiba Ikuko, Inukai Akira, Mimuro Maya, Riku Yuichi, Miyahara Hiroaki, Kitamoto Tetsuyuki, Yoshida Mari	4. 巻 409
2. 論文標題 A case of M232R genetic Creutzfeldt-Jakob disease with Lewy bodies	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 116605 ~ 116605
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2019.116605	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Matsuura Yuichi, Ishikawa Yukiko, Murayama Yuichi, Yokoyama Takashi, Somerville Robert A., Kitamoto Tetsuyuki, Mohri Shirou	4. 巻 101
2. 論文標題 Eliminating transmissibility of bovine spongiform encephalopathy by dry-heat treatment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of General Virology	6. 最初と最後の頁 136 ~ 142
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1099/jgv.0.001335	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Ikeda Toshimasa, Iwasaki Yasushi, Sakurai Keita, Akagi Akio, Riku Yuichi, Mimuro Maya, Miyahara Hiroaki, Kitamoto Tetsuyuki, Matsukawa Noriyuki, Yoshida Mari	4. 巻 408
2. 論文標題 Correlating diffusion-weighted MRI intensity with type 2 pathology in mixed MM-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 116515 ~ 116515
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2019.116515	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Iwasaki Yasushi, Hiraga Keita, Ito Shota, Ando Tetsuo, Akagi Akio, Riku Yuichi, Mimuro Maya, Miyahara Hiroaki, Kobayashi Atsushi, Kitamoto Tetsuyuki, Yoshida Mari	4. 巻 39
2. 論文標題 Autopsy case of MV2K type sporadic Creutzfeldt Jakob disease with spongiform changes of the cerebral cortex	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 452 ~ 460
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12595	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Minikel Eric Vallabh, Kitamoto Tetsuyuki, Mead Simon, et al(32人,18番目)	4. 巻 93
2. 論文標題 Age at onset in genetic prion disease and the design of preventive clinical trials	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurology	6. 最初と最後の頁 e125 ~ e134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.0000000000007745	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hayashi Yuichi, Iwasaki Yasushi, Waza Masahiro, Shibata Hideaki, Akagi Akio, Kimura Akio, Inuzuka Takashi, Satoh Katsuya, Kitamoto Tetsuyuki, Yoshida Mari, Shimohata Takayoshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Clinicopathological findings of an MM2-cortical-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patient with cortical blindness during a course of glaucoma and age-related macular degeneration	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Prion	6. 最初と最後の頁 124 ~ 131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/19336896.2019.1631680	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iwasaki Yasushi, Kato Hiroko, Ando Tetsuo, Akagi Akio, Mimuro Maya, Miyahara Hiroaki, Kobayashi Atsushi, Kitamoto Tetsuyuki, Yoshida Mari	4. 巻 39
2. 論文標題 Autopsied case of sporadic Creutzfeldt Jakob disease classified as MM1+2C type	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 240 ~ 247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12557	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Rossi Marcello, Kai Hideaki, Baiardi Simone, Bartoletti-Stella Anna, Carla Benedetta, Zenesini Corrado, Capellari Sabina, Kitamoto Tetsuyuki, Parchi Piero	4. 巻 7
2. 論文標題 The characterization of AD/PART co-pathology in CJD suggests independent pathogenic mechanisms and no cross-seeding between misfolded A and prion proteins	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Neuropathologica Communications	6. 最初と最後の頁 53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40478-019-0706-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kobayashi Atsushi, Iwasaki Yasushi, Takao Masaki, Saito Yuko, Iwaki Toru, Qi Zechen, Torimoto Ryouta, Shimazaki Taishi, Munesue Yoshiko, Isoda Norikazu, Sawa Hirofumi, Aoshima Keisuke, Kimura Takashi, Kondo Hinako, Mohri Shirou, Kitamoto Tetsuyuki	4. 巻 189
2. 論文標題 A Novel Combination of Prion Strain Co-Occurrence in Patients with Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The American Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 1276 ~ 1283
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2019.02.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Wang Z, Yuan J, Shen P, Abskharon R, Lang Y, Dang J, Adornato A, Xu L, Chen J, Feng J, Moudjou M, Kitamoto T, Lee HG, Kim YS, Langeveld J, Appleby B, Ma J, Kong Q, Petersen RB, Zou WQ, Cui L.	4. 巻 56
2. 論文標題 Correction to: In Vitro Seeding Activity of Glycoform-Deficient Prions from Variably Protease-Sensitive Prionopathy and Familial CJD Associated with PrPV180I Mutation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mol Neurobiol	6. 最初と最後の頁 5470
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12035-019-1508-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kobayashi Atsushi, Qi Zechen, Shimazaki Taishi, Munesue Yoshiko, Miyamoto Tomomi, Isoda Norikazu, Sawa Hirofumi, Aoshima Keisuke, Kimura Takashi, Mohri Shirou, Kitamoto Tetsuyuki, Yamashita Tadashi, Miyoshi Ichiro	4. 巻 189
2. 論文標題 Ganglioside Synthase Knockout Reduces Prion Disease Incubation Time in Mouse Models	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The American Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 677 ~ 686
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2018.11.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Akagi A, Iwasaki Y, Mimuro M, Kitamoto T, Yamada M, Yoshida M	4. 巻 12(1)
2. 論文標題 Pathological progression of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with a PrP V180I mutation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Prion	6. 最初と最後の頁 54-62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/19336896.2017.1414130.Epub 2018 Jan 31	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Cali I, Cohen ML, Haik S, Parchi P, Giaccone G, Collins SJ, Kofskey D, Wang H, McLean CA, Brandel JP, Privat N, Sazdovitch V, Duyckaerts C, Kitamoto T, Belay ED, Maddox RA, Tagliavini F, Pocchiari M, Leschek E, Appleby BS, Safar JG, Schonberger LB, Gambetti P	4. 巻 6(1)
2. 論文標題 Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease with Amyloid- pathology: an international study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Acta Neuropathol Commun	6. 最初と最後の頁 5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40478-017-0503-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Munesue Y, Shimazaki T, Qi Z, Isoda N, Sawa H, Aoshima K, Kimura T, Mohri S, Kitamoto T, Kobayashi A	4. 巻 668
2. 論文標題 Development of a quick bioassay for the evaluation of transmission properties of acquired prion diseases	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurosci Lett	6. 最初と最後の頁 43-47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet. 2018.01.014.Epub 2018 Jan 9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ito Y, Sanjo N, Hizume M, Kobayashi A, Ohgami T, Satoh K, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T	4. 巻 496(4)
2. 論文標題 Biochemical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with valine-to-isoleucine substitution at codon 180 on the prion protein gene	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 1055-1061
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc. 2018.01.119.Epub 2018 Jan 31	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ishizawa K, Mitsufuji T, Shioda K, Kobayashi A, Komori T, Nakazato Y, Kitamoto T, Araki N, Yamamoto T, Sasaki A	4. 巻 8(10)
2. 論文標題 An autopsy report of three kindred in a Gerstmann-Straussler-Scheinker disease P105L family with a special reference to prion protein, tau, and beta-amyloid	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Brain Behav	6. 最初と最後の頁 e01117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/brb3.1117.Epub 2018 Sep 21	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M	4. 巻 38(6)
2. 論文標題 Autopsy case of V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with early disease pathology	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 638-645
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12516.Epub 2018 Sep 14	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Takao M, Kimura H, Kitamoto T, Mihara B	4. 巻 6(1)
2. 論文標題 PrPres deposition in the retina is a common finding of sporadic, familial and iatrogenic Creutzfeldt-Jakob diseases(CJD)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Acta Neuropathol Commun	6. 最初と最後の頁 78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40478-018-0582-5.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Iwasaki Y, Imamura K, Iwai K, Kobayashi Y, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M	4. 巻 38(5)
2. 論文標題 Autopsied case of non-plaque-type dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease presenting with extensive amyloid- deposition	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 549-556
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12503. Epub 2018 Aug 6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Miyake K, Hara T, Oshima E, Kawada K, Ishizu H, Yamauchi Y, Satoh K, Kitamoto T, Takenoshita S, Terada S, Yamada N	4. 巻 18(1)
2. 論文標題 Creutzfeldt-Jakob disease with Alzheimer pathology, presenting with status epilepticus following repeated partial seizures: a case report and literature review	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Neurol	6. 最初と最後の頁 54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12883-018-1055-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kobayashi A, Kitamoto T, Mizusawa H	4. 巻 153
2. 論文標題 Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Handb Clin Neurol	6. 最初と最後の頁 207-218
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/B978-0-444-63945-5.00012-X	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ishiki A, Harada R, Kai H, Sato N, Totsune T, Tomita N, Watanuki S, Hiraoka K, Ishikawa Y, Funaki Y, Iwata R, Furumoto S, Tashiro M, Sasano H, Kitamoto T, Kudo Y, Yanai K, Furukawa K, Okamura N, Arai H	4. 巻 6(1)
2. 論文標題 Neuroimaging- pathological correlations of [18F]THK5351 PET in progressive supranuclear palsy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Acta Neuropathol Commun	6. 最初と最後の頁 53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40478-018-0556-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T	4. 巻 12(5-6)
2. 論文標題 Specific amyloid- 42 deposition in the brain of a Gerstmann-Straussler-Scheinker disease patient with a P105L mutation on the prion protein gene	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Prion	6. 最初と最後の頁 315-319
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/19336896.2018.1541689.Epub 2018 Nov 13	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kobayashi A, Matsuura Y, Takeuchi A, Yamada M, Miyoshi I, Mohri S, Kitamoto T	4. 巻 29(2)
2. 論文標題 A domain responsible for spontaneous conversion of bank vole prion protein	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Brain Pathol	6. 最初と最後の頁 155-163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bpa.12638. Epub 2018 Oct 29	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Iwasaki Y, Hashimoto R, Saito Y, Aiba I, Inukai A, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M	4. 巻 13(1)
2. 論文標題 An autopsied case of MM1-type sporadic Creutzfeldt- Jakob disease with pathology of Wernicke encephalopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Prion	6. 最初と最後の頁 13-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/19336896.2018.1545525. Epub 2018 Nov 14	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Teruya K, Nishizawa K, Oguma A, Sakasegawa Y, Kitamoto T, Doh-Ura K	4. 巻 1863(2)
2. 論文標題 Intermolecular crosslinking of abnormal prion protein is efficiently induced by a primuline-sensitized photoreaction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochim Biophys Acta Gen Subj	6. 最初と最後の頁 384-394
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbagen.2018.11.008.Epub 2018 Nov 14	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Wang Z, Yuan J, Shen P, Abskharon R, Lang Y, Dang J, Adornato A, Xu L, Chen J, Feng J, Moudjou M, Kitamoto T, Langeveld J, Appleby B, Ma J, Kong Q, Petersen RB, Zou WQ, Cui L	4. 巻 56(8)
2. 論文標題 In Vitro Seeding Activity of Glycoform-Deficient Prions from Variably Protease-Sensitive Prionopathy and Familial CJD Associated with PrPV180I Mutation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mol Neurobiol	6. 最初と最後の頁 5456-5469
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12035-018-1459-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------