

Creutzfeldt-Jakob 病病原体（越後 1 株）に関する研究

— モルモットによる分離，継代実験を中心として —

新潟大学医学部ウイルス学教室（主任：浜田忠弥教授）

新潟大学脳研究所神経内科学教室（主任：宮武 正教授）

森 茂

Studies on Creutzfeldt-Jakob disease agent (Echigo-1 strain)

Shigeru MORI

Department of Virology,

(Director: Prof. Chuya HAMADA)

Niigata University School of Medicine

Department of Neurology,

(Director: Prof. Tadashi MIYATAKE)

Brain Research Institute, Niigata University

A female patient, who died from the panencephalopathic type of the Creutzfeldt-Jakob disease (CJD), was examined for the pathogenic agent with her 10% brain extract, which was inoculated into guinea pigs through intracerebral route, resulting in the successful isolation of a transmissible agent. As far as I know, the agent isolation from the same type of patients was quite rare, those from the other histological types of the disease were repeatedly reported. The agent isolated could stably be transmitted in guinea pigs, inducing a lethal encephalopathy with degenerative changes in the thalamic area predominantly. In the serial transmission in guinea pigs, the agent was characteristic in manifesting relatively longer latent periods before causing illness: 728 ± 122 days (fatality ratio, 2/4) at the initial isolation, then 400 ± 25 days (5/6), 438 ± 43 days (6/6), and 434 ± 23 days (6/6) at the 2nd, 3rd, and 4th passage, respectively. During these passages, a substrain branched out of the original strain at the 4th passage with a markedly shortened latent period of 291 ± 23 days (6/6); the substrain thereafter exhibited similar short term latencies consistently. Besides these experimental CJD in guinea pigs, autoantibody to neuronal axon was examined in 4 patients. The method was an indirect immunoperoxidase staining of normal spinal cord sections prepared from human and guinea pig materials. The autoantibody was detected in 3 out of the 4 patients employing their serum specimens. In all of the

Reprint-requests to: Shigeru Mori, Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Asahimachi 1, Niigata 951

別刷請求先：〒951 新潟市旭町1番町
新潟大学脳研究所神経内科 森 茂

antibody positive cases, the maximal titers were found at the time of death of patient: 1:5, 120 for one patient (Y.T.) at 3 years post onset (po) and 1:40 for the other 2 patients (M.I.K. and T.M.) at nearly 1.5 years po, suggesting the presence of more immunogens at the terminus of the clinical course. In addition, the patient Y.T. was revealed to have an antibody titer of 1:4 in the cerebrospinal fluid at 2 years po, at which the serum antibody titer was 1:640. Guinea pigs developing the experimental disease were also examined for the antibody titers, yet with entirely negative scores, probably due to their rapid death after onset of the illness. All of these findings on the experimental and clinical CJD were discussed from the pathogenomic viewpoint of the disease.

Key words: Creutzfeldt-Jakob disease, panencephalopathic type, latent period, substrain, transmission experiment

クロイツフェルト・ヤコブ病, 汎脳症型, 潜伏期, 亜株, 伝播実験

Creutzfeldt-Jakob 病 (以下, CJD) は進行性の痴呆を主症状とする致命的な脳症である。その発生は 100 万人当り 1 人と極めて低頻度であるが, 近年, 医学のみならず生物学上のトピックスの 1 つとして多大の関心を集めている。それは, 従来中枢神経系の変性疾患の代表と考えられていた CJD が病変組織試料の接種によりチンパンジーなど他の動物個体に伝播可能であることが分り¹⁾, 感染症の 1 つとして位置づけられるに到ったこと, 並びに病原体の性状が極めて特異であることによる。病原体の実体については未だ最終的な結論は得られていないが, Prusiner ら²⁾によれば精製標品の主体は蛋白であるという。これが事実とすれば, その増殖過程を説明するためには, これまでの生物学を超えた新しい概念の提起が必要だからである。一方, 病原学的側面を考えると, 本疾患にはその成因解明に結び付くと思われる生物学的マーカーが極めて乏しいことに気付く。患者血中には特異抗体は検出されず, 病原体候補標品も免疫学的活性を欠く。罹患組織像の主徴は脳実質の海綿状変性, ニューロンの変性・脱落, 並びにグリア細胞の肥大・増生であるが, これらは CJD に限ったものではない。病因を示唆する唯一の特徴は罹患脳抽出試料を他動物に接種して同一の病変を誘発できるという事実である。従って, 本疾患の成因解明の出発点は伝播可能な病原体を分離し, その実体を把握することである。こういった観点から著者は当該病変誘発能を持つ病原要因の単離を試み, 1978 年, CJD 患者からモルモットに伝播可能な病原体を分離することができた。分離した病原体の病原学的性状に併せ, 由来患者の病像と病型, 並びに感染動物の病態を記載, 考察する。

症例と実験方法

1) 症 例

症例は, M.I.K. 33才, 女性教師 (神内 #1907) で, 1975年9月より, 全身の筋肉に, 筋線維束攣縮, ミオクローヌスが出現, 11月に精神症状, 12月に小脳性運動失調, 言語障害が出現, 12月23日, 新潟大学医学部附属病院神経内科に入院した。急速に進行する痴呆, 小脳症状, 錐体路症状にミオクローヌスを伴い, 脳波上典型的な Periodic synchronous discharge (PSD) が認められ, 臨床的に Creutzfeldt-Jakob 病 (以下, CJD) と診断した。死亡期日は1977年2月19日であり, 全経過1年6カ月であった。

剖検所見 (神経病理剖検番号 N8, 1977) 脳重量は 865 gm で大脳, 小脳ともに高度に萎縮, 組織学的には, 大脳および小脳皮質, 視床など灰白質に広汎, 且つ高度の神経細胞の変性・脱落, 粗鬆化ないし海綿状態, 星膠細胞の肥大と増生を認めた。また, 灰白質のみならず白質にも広範な変性を認めた。クル斑は観察できなかった。両側の皮質脊髄路, 後索, 側索前方に対称性の変性, また前根, 後根, 坐骨神経にも変性を認めた。これらの知見から本例は病理組織学的にも CJD と診断された。さらに本例に特徴的な所見として灰白質のみならず白質にも広範に変性が観察され, 脳回頂の皮質下白質に限局性海綿状壊死巣が存在, いわゆる panencephalopathic type (Mizutani)³⁾ の CJD であった。

2) CJD 病原体の分離, 継代実験

剖検後, 直ちに患者脳 (左側後頭葉と前頭葉の一部) より生食水により10%乳剤を調整, 2,000回転5分の遠心上清をモルモット, 並びにマウスに脳内接種, 病原体

の分離を試みた。初代分離には Hartley 系モルモット、哺乳期個体および Balb/c マウス、4~8 週令個体を用い、それぞれに試料 0.1ml および 0.03ml を上記経路により接種した。モルモットの一部は発症を確認した時点でエーテル麻酔下心臓穿刺により採血、屠殺、脳を摘出、20%抽出試料を得、その 0.1ml を同系モルモット、離乳期個体脳内に接種、継代した。さらに一部の継代試料はモルモット13系および2系にも接種、動物系統差による実験 CJD 発現動態の比較を試みた。

3) 発症モルモットの病理組織学的検索

発症モルモットは、エーテル麻酔下、心臓穿刺により脱血屠殺、脳を摘出、10%ホルマリンおよび2.5%グルタルアルデヒドで固定した。組織切片は、HE (Haematoxylin and eosin), KB (Klüver-Barrera), Bodian, Holzer, 並びに PTAH (Phosphotanguistic acid Haematoxylin) により染色、光顕観察に供した。さらに星膠細胞は GFAP (glial fibrillary acidic protein) 抗体を用い、酵素抗体法(間接法)により検索した。また、試料の一部については電顕的観察を実施した。

4) 発症モルモットおよび CJD 患者血清中の軸索抗体の検出

酵素抗体法(間接法)により、患者血清、髄液中および発症モルモット血清中の軸索抗体を検索した。ヒトあるいはモルモット正常脊髄切片のパラフィン包埋標本を抗原標品とし、脱パラ後、前処置として、0.3% H₂O₂ メチルアルコールで1時間処理後、正常ウサギ血清と4°C一晩反応させた。同抗原標品に一次反応として、正常ウサギ血清で希釈した被検試料を室温、3時間反応させ、洗浄、二次反応として HRP (horse radish peroxidase) 一兎抗ヒトあるいはモルモットγグロブリン(正常兎血清で20倍に希釈)を1時間反応させた後、DAB (diamino benzidine)-H₂O₂ で発色させた。

結 果

I. CJD 病原体の分離、継代

1) CJD 病原体のモルモットでの分離、継代結果を 図1 に掲げる。分離病原体は越後 1 株 (Echigo-1 strain, 以下 E 株) と命名した。被検試料接種後、発症死亡までの期間は初代728±122日 (2/4匹発症)、2代400±25日 (5/6匹発症、1/6匹は臨床的に未発症、但し925日時点で組織学的に診断所見⊕)、3代438±23日 (6/6匹発症) であった。4代以降は後述する。

2) 発症モルモットの臨床症状 (表1) は、crouchi-

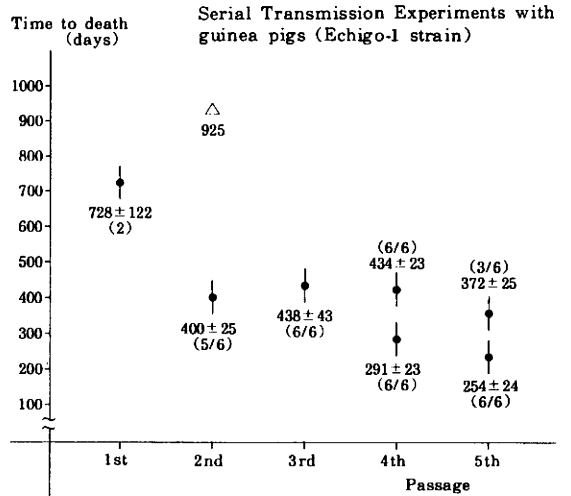


図1 越後1株のモルモットによる継代実験

表1 Clinical Symptoms in Sick Guinea Pigs

Clinical Symptoms	1K-GP3	1K-GP4
1. Crouch at the light corner in the cage	6/6	6/6
2. Apathetic face	6/6	6/6
3. No need of water supply	6/6	6/6
4. Emaciation	6/6	6/6
5. Startle reaction	5/6	1/6
6. Spastic paralysis	2/6	1/6
7. Running	1/6	0/6

ng in the cage, dullness, apathetic face appearance, decreased consumption of water, emaciation がほぼ全例に認められ、加えて startle reaction, spastic paresis, running を認めたものもあった。因みに、これらの症状を認めてから死亡するまでの期間は2週以内であった。

3) 上記臨床的に発症と診断されたモルモットは、全て病理組織学的にも CJD と診断された。モルモットでは、主病変は視床に認められ、神経細胞の変性・脱落と海綿状変性であった。また、GFAP 抗体を用いた酵素抗体法(間接法)により星膠細胞の肥大、増生を確認した。

4) 電顕的観察では、neuropil, 特に樹状突起に空胞化を認め、白質ではミエリン重層の splitting による空

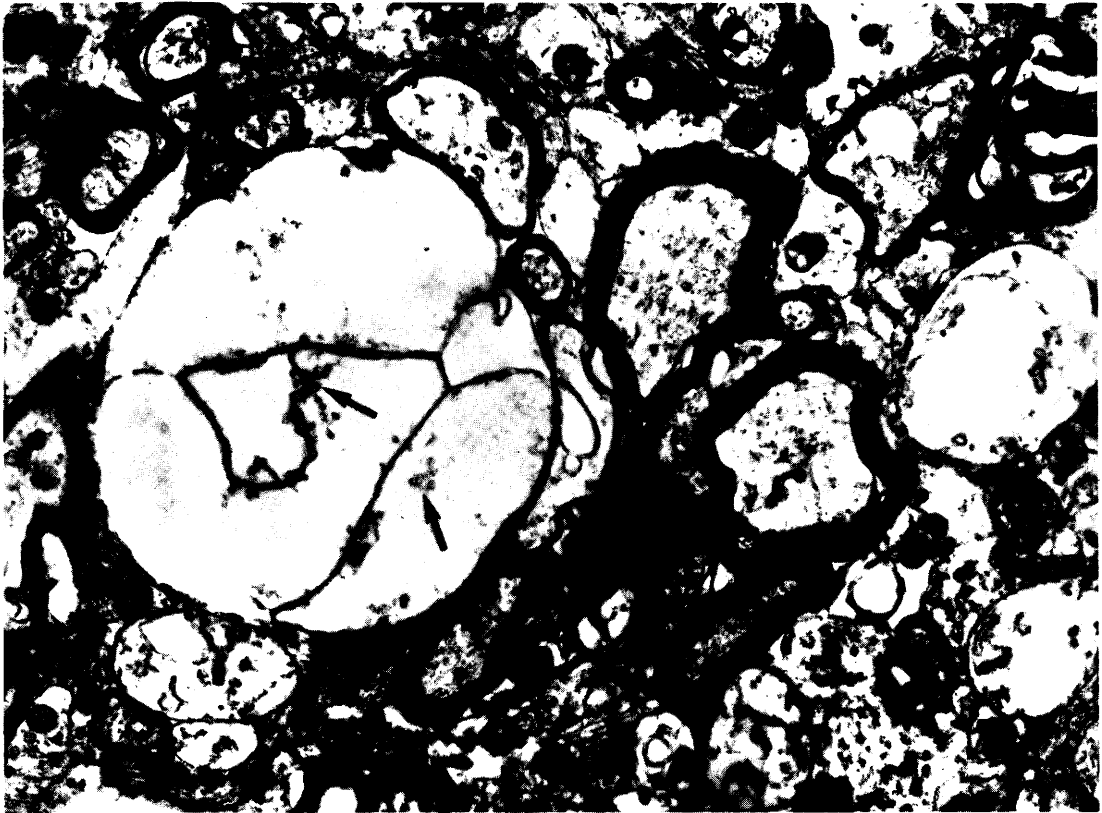


図2 A first-generation guinea pig inoculated with the CJD-brain. Thalamus. Note vacuoles containing membrane fragments (arrows) within the vacuoles. Axoplasm of the myelinated fibers shows degenerative changes and contains vacuoles. The cytoplasm of some dendrites appears cleared of most organelles. Uranyl acetate-lead citrate staining. X 16,000

胞形成を観察した。空腔内腔には、時に膜様断片を認めた(図2)。

II. 分離原株からの短潜伏期亜株の派生

1) 分離原株のモルモット継代4代目で有意に短い潜伏期、 291 ± 23 日(6/6匹発症)を示す亜株の派生を認めた(図1) 亜株由来動物は継代3代目発症モルモット6匹中、臨床症状を異にした1匹で、刺激に対して過敏で著明な running 動作を示したのである。亜株は継代5代目でも、短潜伏期、 254 ± 24 日(6/6匹発症)を示した。

2) 但し、亜株接種に際し、派生初代、並びに次代では running 動作は伝播されず、臨床症状については原株と差を認めなかった。また、病理学的所見(病変の主座は視床にあり、神経細胞の変性・脱落、海綿状変性、

星膠細胞の肥大、増生を認めた)にも原株との間に差を認めなかった。

III. モルモット系統の潜伏期への影響

Hartley 系モルモットで4代継代したE株(20%脳乳剤, 0.1ml)を Hartley 系の外, 13系および2系モルモットに脳内接種し, 表2の結果を得た。因みに, 接種病原体としては短潜伏期亜株を, またモルモットは全て離乳期の雌を用いた。表示の通り, 潜伏期につき Hartley 系(254 ± 24 日)と13系(283 ± 19 日)あるいは2系(301 ± 6 日)の間には, 各々統計学的に危険率1%以下で有意差を認め, また13系と2系の間にも危険率5%以下で有意差を認めた。

IV. 発症モルモットにおける軸索抗体の検索

1) CJD 患者血清中に軸索抗体を検索, 4名中3名

表 2

Strain of Guinea Pigs	Time to death
Hartley	254 ± 24 (6/6)
Strain 13	283 ± 19 (6/6)
Strain 2	301 ± 6 (4/4)

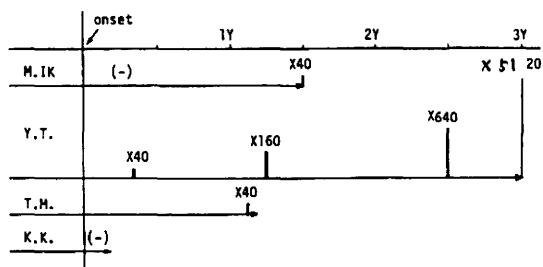


図 3 Time course of autoantibodies in CJD patients' sera

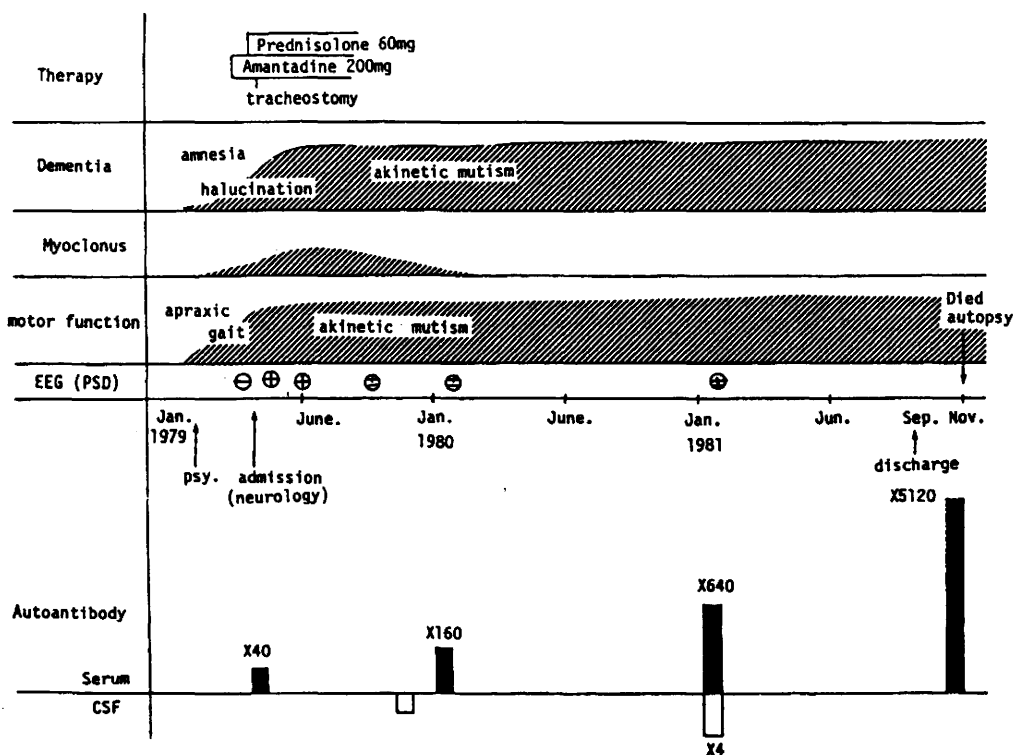


図 4 CLINICAL COURSE (Y.T. 38 y.o. female #2517)

にその発現を認めた。

2) 力価は、2例で40倍、1例では5,120倍と高値を示した(図3)。

3) 軸索抗体は、病初期より検出される例、発症経過後検出される例と区々であった。また、罹病期間が長びくにつれ力価の上昇を認めた(図3)。

4) 病初期より軸索抗体が検出され、終末期に異常高値をもった症例は病理学的に panencephalopathic type (Mizutani) であった。しかし、他の同型患者 (E

株分離例) では、発病当初、同抗体は検出されず、終末期に40倍の力価を検知したに過ぎなかった。

5) 血清抗体価5,120倍を示した例(図4)では、髄液中にも4倍の抗体価を検出した。

6) 発症モルモット血清中には、検索した限り抗体価は検出できなかった。

考 按

CJD 病原体の伝播実験は、Gibbs ら (1968)¹¹ のチ

ンパンジーへの伝播実験が最初であり、小型実験動物への伝播成功は、Manuelidis ら (1976)⁴⁾、Tateishi ら (1979)⁵⁾ が最初である。その後、他の研究室からの成功の報告が相次いでいる。しかし、安定して継代可能であり、再現性をもって実験に供し得る分離株は多くはない。また、panencephalopathic type の CJD 症例からの分離報告はこれまで極めて稀である。今回の分離株、E 株の詳細を報告する理由である。

モルモットを用いての初代分離成功率は研究者によってマチマチで、10/68 (15%)⁶⁾、5/16 (31%)⁷⁾ と高くない率から、11/12 (91.7%)⁸⁾、ただしモルモットかハムスターのいずれか一方に伝播する率) と高率の報告までである。Gajdusek らは⁶⁾、リスザル、クモザルやチンパンジーを用いて98~96%と高率の初代分離率を報告して来ているが、この種の実験は、経済的な負担が大きいのが

欠点である。一方、小動物を用いるときは、経済的負担は少ないが、初代分離率が安定しないのが欠点である。Tateishi は⁹⁾、マウスを用いての初代分離率が 16/17 (94%) と極めて高率の成績を発表して来ているが、他の研究室からの同様の報告はみられていない。

モルモットを用いて患者脳等より病原体を分離したという報告の中で、4代以上継代され、その成績が詳しく報告されているのは Manuelidis の分離株^{4) 10) 11)} (以下、M 株) と立石らによる Fukuoka 1 株^{5) 7) 9)} (以下、F 株) に限られる。これら 2 株と今回の E 株の実験動物における病原学的性状を比較してみる。表 3、表 4、表 5 に各々、病原体が分離された患者の臨床所見、患者脳の病理学的所見、モルモットにおける伝播実験成績をまとめ提示する。E 株の特徴の第 1 は、他の分離株に比し、長期の潜伏期を示すことである。すなわち、他の 2 例で

表 3 Clinical Findings of the Patients

Case	CJD agent (strain)	Author	Patient's name	Age	Sex	Job	Initial Symptoms	Neurological signs	Myoclonus	PSD (EEG)	Sick duration	Duration before akinetic mutism
1	Echigo-1 strain	Mori, et al (JAPAN) in this report	M.I.K.	33	F	Teacher	fasciculation ~ myoclonus	dementia cerebellar extrapyramidal pyramidal tract	+	+	1Y6M	6M
2	Manuelidis' isolate	Manuelidis, et al (1975, USA)	V.S.	54	F	Woman	forgetfulness fatigue loss of balance	dementia cerebellar pyramidal tract	+	+	4M	
3	Fukuoka-1 strain	Tateishi, et al (1979, JAPAN)	K.F.	52	M	technician (Steel foundry)	paresthesia in the lower extremities	dementia cerebellar extrapyramidal pyramidal tract	+	- ~ ±	3Y10M	1Y6M

表 4 Pathological findings (Patient)

Case	Brain weight	lesions (distribution)	amyloid plaque	microscopic diagnosis
1	865gm	• entire cerebrum & cerebellum (gray & white matter)	(-)	CJD
2		• entire cerebrum • mild in cerebellum	(-)	CJD
3	940gm	• entire cerebrum & cerebellum (especially, pons, cerebellum & thalamus) • leukomalacia	(+)	CJD (atypical)

表 5 Transmission experiments

Case	Animal (Strain, Age)	Inoculation	Incubation period (days)	Clinical manifestations	Lesions (distribution)	Microscopic diagnosis	Amyloid plaque	Transmission to other rodents
1	Guinea pig (Hartley)	autopsy material	728	crouching & dullness apathetic face decreased consumption of water emaciation startle reaction	thalamus, mainly	CJD	(-)	mice not transmitted yet
	primary-sucking	10-20% brain homogenate, 0.1ml intracerebral inoculation	400 ↓ 438 434 291 (time to death)					
2	Guinea pig (Hartley)	biopsy material	467	increasing agitation running in circles grinding of the teeth weakness of extremities ultimately prostration	cerebral cortex subcortical grey structures	CJD	(-)	sick guinea pigs hamsters mice
	2-3 months old	12.5% brain homogenate intracerebral, 0.1ml + intraperitoneal, 0.2ml	217 ↓ (247, 221, 236) ↓ 202					
3	Guinea pig (Hartley)	autopsy material	652	loss of appetite decrease in body weight bradykinesia unresponsiveness to stimuli	thalamus basal ganglia Ammon horn parietal cortex mild in brain stem, cerebellum & spinal cord	atypical CJD	(-)	human mice rats rats hamsters gerbils
	weanling	15% brain homogenate, 0.2ml intracerebral inoculation	264 ↓ 185 ↓ 173					

表 6 Comparison of the incubation period of CJD agents which have been passaged serially with guinea pigs in 3 different institutes

Strain	Passage	1st	2nd	3rd	4th	5th
Echigo-1 ^a		728	400	438	434 291	
Fukuoka-1 ^b		652	264	185	173	
Dr. Manuelidis ^c				247		
	isolate ^b					

- a. the days represent the time to death from the passages.
- b. the days represent the time of clinical onset from the passages.

は、継代歴がよく類似しており、4 代目には平均 202 日、または 173 日まで短縮している (表 6, 図 5)。これに対し、E 株では 4 代目以降、潜伏期のより短い亜株が分かれて来ているが、原株は 400 日以上長い潜伏期を維持した。E 株の特徴の第 2 は、発症モルモットの病変分

布がほぼ視床に限局して継代されていることである。患者脳では病変分布は視床以外にも、大脳、小脳の灰白質、白質に広汎に認められた。一方、発症モルモット脳では、ことに継代 2 代目以降、病変は視床以外には観察できなかった。F 株でも、発症モルモットの主病変は E 株と同様視床であるが、他に基底核、アンモン角、頭頂皮質等に病変が及んでいる。E 株は panencephalopathic type (Mizutani) の CJD, F 株はアミロイド斑の多数出現し、灰白質のみならず白質にも広汎な病変を有する非定型 CJD からの分離株で、由来患者の臨床病理像は異なっているが、発症モルモットの病変が視床にある点は類似している。別に M 株では発症モルモットの主病変は大脳皮質と記載されており、E 株や F 株とも異っている。また、発症モルモットの臨床症状も表に示した如く様々である。病変分布の差、つまりは病原体の株差の反映であろう。

モルモットから他種動物への伝播のし易さにも相違が認められる。F 株では患者脳よりマウス、ラットにも伝播しているが、E 株ではこれまでのところ患者脳および発症モルモット脳よりマウスへの継代伝播には成功していない。マウスに伝播し難いことが特徴かもしれない。このように、これら 3 分離株間にはモルモットでの潜伏

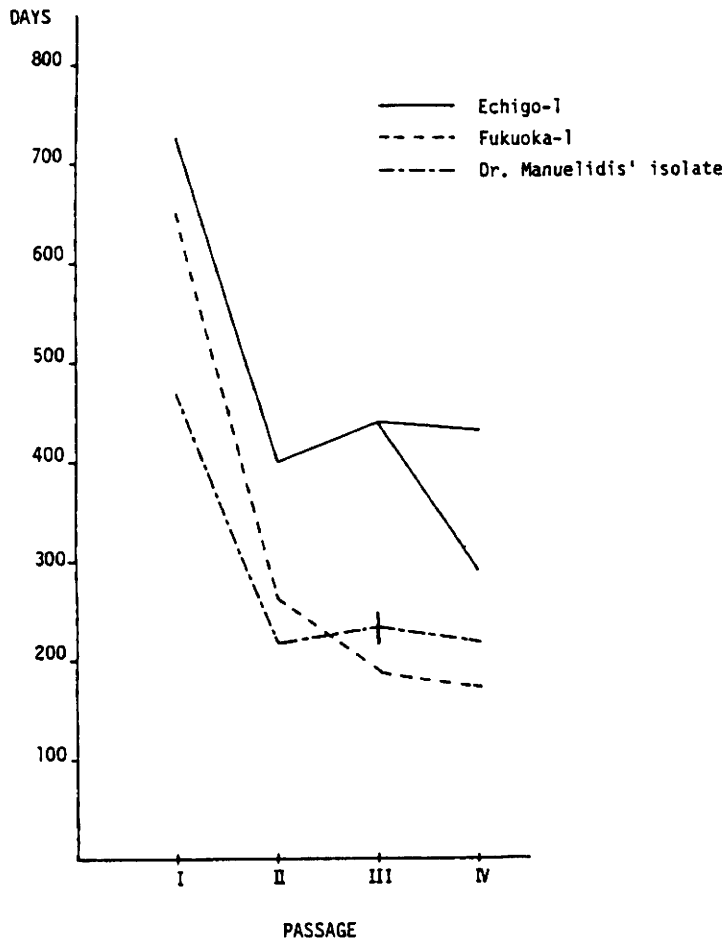


図5 Comparison of the incubation period of CJD agents which have been passaged serially with guinea pigs in 3 different institutes

期、病変分布、臨床症状、他動物への伝播し易さの点で差がみられ、CJD 病原体に株差があることを示唆している。CJD は臨床病理学的には変化に富む病態を示す疾患で、一部の研究者はこの観点から CJD の分類を提唱している。今後、病因論の立場から病原体の性状に基づく分類が併せ試みられてもよいと考える。

先述の如く、潜伏期の相違は、病原体の株差を示唆していると考えられるが、一方、動物の系統差によっても潜伏期に違いが生ずることは既に報告がある。今回の Hartlev 系、13系、そして2系、各モルモットを用いての伝播実験の結果はそれを裏づけている。

継代4代目以降、短潜伏期亜株が採取され、継代5代目でも遺伝的に安定であることが示された。同一患者脳から同一系統の動物を用いて継代を続けていて、潜伏期

の異なる亜株が採取された報告は、本報告を除いてはない。病原体性状の微生物遺伝学的解明にとり有益な材料と考える。

CJD 患者血清中に、軸索抗体が高頻度に検出されるという報告¹³⁾がある。今回もそれを確認した。また、同抗体の患者髄液中における検出は今回が最初である。さらに終末期の抗体価5,120倍は、これまでの報告例中最高値であった。Gajdusek¹⁴⁾は、ニューロフィラメントと未知の CJD 病原体との共通抗原性の存在の可能性を主張している。しかし、E株で発症したモルモット血清中には当該抗体は検出できなかった。軸索抗体が発症の主要因とは考え難い。一方、軸索抗体は患者の病初期では必ずしも検出されず、経過とともに価が上昇することは、この抗体が組織破壊による二次的産物であるこ

とを示しているのかもしれない。

結 語

1) CJD 患者よりモルモットに伝播, 継代可能な病原体を分離し, 越後1株 (Echigo-1 strain) と命名した。

2) 由来患者は CJD 中, panencephalopathic type に分類されるものであった。同型よりの CJD 病原体分離報告例は極めて稀である。

3) 越後1株は, 他の分離株と比較して, 潜伏期が長く, また病変分布が視床に局限して継代された。

4) モルモットの系統により同株接種後発症に到る潜伏期間に有意差の生ずることを認めた。

5) モルモット継代4代目に有意の短潜伏期を示す亜株の派生を認めた。

6) CJD 患者血清中に軸索抗体を検出した。同抗体は一部患者の髄液中にも検出された。一方, 発症モルモットでは当該抗体の出現は検知できなかった。

7) 以上を総合勘案, CJD 病原体分離, 並びに性状検索の病因論的意義を考察した。

稿を終えるにあたり, 本研究について直接の御指導, 御教示頂きました新潟大学医学部ウイルス学浜田忠弥教授をはじめとして, 同市橋康夫助教授, 新潟大学脳研究所神経内科宮武正教授, 福原信義現金沢大学神経内科助教授, 椿忠雄名誉教授, 同神経病理熊西敏郎教授, 同実験神経病理生田房弘教授に, 心より深謝致します。

参 考 文 献

- 1) Gibbs, C.J. Jr, Gajdusek, D.C., Ascher, D.M. et. al.: Creutzfeldt-Jakob disease (Subacute spongiform encephalopathy), Transmission to the chimpanzee. *Science*, **161**: 388~389, 1968.
- 2) Prusiner, S.B.: Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science*, **78**: 6675~6679, 1982.
- 3) Mizutani, T., Okumura, A., Oda, M. and Shiraki, H.: Panencephalopathic type of Creutzfeldt-Jakob disease, Primary involvement of the cerebral white matter. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **44**: 103~115, 1981.
- 4) Manuelidis, E.E., Kim, J., Angelo, J.N. and Manuelidis, L.: Serial propagation of Creutzfeldt-Jakob disease in guinea pigs. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **72**: 223~227, 1976.
- 5) Tateishi, J., Ohta, M., Koga, M., et. al.: Transmission of chronic spongiform encephalopathy with kuru plaques from humans to small rodents. *Ann. Neurol.* **5**: 581~584, 1979.
- 6) Brown, P., Gajdusek, D.C., Gibbs, C.J. Jr., et. al.: Synopsis of a 16-year experience in the primary transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. In, *Proceedings of workshop on slow transmissible diseases, organizer: Research committee on slow virus infection, The Japanese ministry of health and welfare (chairman; Tateishi, J) 1984*: 27~31.
- 7) Tateishi, J., Sato, T., and Ohta, Y.: Creutzfeldt-Jakob disease in humans and laboratory animals, ed. by Zimmerman. A.M.: *Progress in Neuropathology*, Raven Press (New York), 1983: 195~221.
- 8) Manuelidis, E.E.: Creutzfeldt-Jakob disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **44**: 1~17, 1985.
- 9) Tateishi, J.: Experimental transmission of subacute spongiform encephalopathy (SSE) to the small rodents (the eighth report), Annual report of the slow virus infection research committee, the ministry of health and welfare of Japan, 1984: 187~191.
- 10) Manuelidis, E.E., and Manuelidis, L.: Clinical and morphological aspects of transmissible Creutzfeldt-Jakob disease, ed. by Zimmerman, H.M: *Progress in Neuropathology*, Ravess (Hew York), 1979: 1~26.
- 11) Manuelidis, E.E.: Creutzfeldt-Jakob disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **44**: 1~17, 1985.
- 12) Dickinson, A.G.: In: *Slow virus diseases of man and animals*, ed. Kimberlin, R.H., Elsevier Amsterdam, pp209~241, 1976.
- 13) Sotelo, J., Gibbs, C.J. Jr. and Gajdusek, D.C.: Autoantibodies against axonal neur-

ofilaments in patients with kuru and Creutzfeldt-Jakob disease. *Science*, **210**: 190~193, 1980.

- 14) Gajdusek, D.C.: Hypothesis: interference with axonal transport of neurofilament as

a common pathogenetic mechanism in certain diseases of the central nervous system. *N. Engl. J. Med.*, **312**: 714~719, 1985.

(昭和61年6月16日受付)
