

参考資料 6

英国におけるヒトリンパ網内系における PrP 蓄積状況 (概要仮訳)

Prevalence of lymphoreticular prion protein accumulation in UK tissue samples

David A Hilton, Azra C Ghani, Lisa Conyers, Philip Edwards, Linda McCardle, Diane Ritchie, Mark Penney, Doha Hegazy and James W Ironside

Journal of Pathology (Published online) 21 May 2004; DOI: 10.1002/path.1580

イントロダクション

英国では 40 万頭以上の感染牛が人のフードチェーンに入ったと推定されている。vCJD 発症予測モデルは、これまでの発症数に基づいているものがほとんどであり、無症状感染者についての予測は不可能であった。また、BSE が英国のヒツジ群に感染したかどうかは不明のままであり、それによって vCJD の予測も変わってくる。vCJD 発症に関する不確実性は vCJD の医原性感染拡大のリスクを低減するための保健政策を困難にしている。

スクレーピーのネズミモデルにおいて、リンパ網内系に早期にプリオンタンパクの蓄積が起きることが知られている。ヒツジにおいても、扁桃のバイオプシーが臨床前診断法として開発された。ウシ BSE においてはリンパ網内系の関与は特徴的ではないが、ヒトの vCJD 全症例においてリンパ網内系における PrP の著名な蓄積が認められ、発症前に除去された盲腸からも 2 例の検出例がある。リンパ網内系における PrP の蓄積は vCJD であることの証明にはならないが、他のいかなる病気においてもリンパ網内系における PrP の蓄積は知られていない。今回使用した抗体は PrP^c と PrP^{Sc} を区別できないが、リンパ組織における PrP の蓄積がプロテアーゼ抵抗性 PrP と相関することがウェスタンブロットにより示されている。

これまでも一部の結果は報告してきたが、この論文において全結果を報告する。

材料と方法

全英の 63 ヶ所の組織病理研究室のデータベースから、1995 年以降の盲腸検体と扁桃検体を集めた。当初の患者年齢は 10 ~ 50 才。その後、盲腸については 20 ~ 29 才に絞って収集。組織切片は 121 10 分処理後、96%ギ酸に 5 分浸漬、プロテナーゼ K (10 µg/ml) による室温 5 分間処理。PrP 検出に使用した抗体は、3F4 と KG9 であり、どちらも広く使用されているモノクローナル抗体である。陽性対照は vCJD 患者の扁桃、陰性対照は第 1 抗体を除いたものを使用。この手法により、確定 vCJD 患者の 95% は陽性と判定される。しかし PrP^c は神経系に高濃度で存在するため、タンパク分解酵素による消化は PrP^c を完全に除去できない。

1000 検体中 30 検体を他の病理センターと交換し、結果の信頼性確保と検証に務めた。2 つの抗体を使って同じ検体を別々の日に検査し、ヒューマンエラーを防止した。全ての切片を経験を積んだ二人の神経病理学者が確認した。

vCJD 確定症例においても PrP は約 20% のリンパ濾胞にしか蓄積しないため、二次リンパ濾胞が 5 個未満しか見られないサンプルは除いた (16,703 検体中 4,029 を棄却。結果に使

用したのは 12,674 検体)

感染者数の推定には正確二項信頼限界値を用い、英国の年齢別人口を考慮して最終的な推定値を算出した。

結果

3 例の盲腸検体がリンパ濾胞における PrP 陽性と判定された。そのうち 1 例では、KG9 による染色の結果、6 個中 1 個の濾胞においてその中の樹状細胞における粗顆粒の凝集が見られ、免疫反応のパターンが vCJD 発症前に摘出された患者の盲腸におけるパターンと類似した。他の 2 例ではそれぞれ 68 濾胞中 31 個、46 濾胞中 3 個が染色陽性となったが顆粒が細かく、またマクロファージと思われる細胞も反応していた (第 3 例)。これら 2 例の免疫反応パターンは vCJD 患者のものとは異なっている。

もしもリンパ網内系における PrP の蓄積が vCJD の前駆症状であると仮定すると、12,674 検体中 3 例の陽性結果は 100 万人あたり 237 人 (95% CI: 49 ~ 692) の感染を意味する。この感染者が全て 10 ~ 30 才であった場合、感染者総数は 3,808 人 (95% CI: 785 ~ 11,128) と推定される。また、vCJD 患者と同パターンである 1 例のみを陽性と仮定した場合は、感染者数は 100 万人あたり 79 人 (95% CI: 2 ~ 440) と推定される。

考察

限界の一つは、vCJD の潜伏期間のうちどの段階からリンパ網内系における PrP の蓄積が起こるか不明であること (マウスモデルではパイエル板における免疫組織反応よりも感染性発現の方が早い)。後から vCJD を発症した患者については、発症より 2 年と 4 年前に採取された盲腸においては陽性であり 10 年前の盲腸は陰性であった。

vCJD 患者と免疫染色パターンの異なる 2 例については、結果の解釈を慎重にする必要がある。フォールスポジティブである可能性も考慮しなければならない。しかし、他のどの病気においてもリンパ網内系における PrP の蓄積が認められたことがないのも確かである。Genotype の違いや BSE 株の違いによる可能性もある。

今回の結果から、観察されている臨床例よりも多くのヒトが感染しているとすれば、キャリア状態のヒトがいるか、将来発症するヒトが増えることを懸念する。特に、献血、医療器具の汚染、臓器移植などを介した医原性感染拡大の原因となることを防止する対策が必要であろう。

現在、vCJD 発症者は減少傾向にあるが、潜伏期間に関する情報が少ないことから今後再び増加する可能性も否定できない。