

めん羊及び山羊における BSE の人への感染についての知見

BSE は食品を介して人に伝達する可能性のある人獣共通感染症と考えられており、BSE プリオンの人への感染を調べる目的で、ヒト PrP を発現するトランスジェニックマウスを用いた感染実験が実施されている。BSE プリオンは vCJD プリオンよりもヒト PrP を過剰発現するトランスジェニックマウスへの伝達に対する種間バリアが高く、ヒト PrP 遺伝子のコドン 129 のアミノ酸多型¹が MM 型と MV 型のトランスジェニックマウスには感染するが、VV 型には感染しにくいという結果が得られている。（参照 1 食品安全委員会（2012））

山羊では BSE の野外発生が 2 例報告されている。BSE 感染牛の脳乳剤の経口投与又は脳内接種による感染実験により、めん羊及び山羊への BSE の伝達がみられたとの報告がある。（以下、めん羊及び山羊に感染した BSE をそれぞれ「ヒツジ BSE」及び「ヤギ BSE」という。）BSE に感染しためん羊又は山羊の脳乳剤を、ヒト PrP を発現するトランスジェニックマウスへ脳内接種することにより、ヒツジ BSE 又はヤギ BSE の伝達がみられたとの報告がある。また、ヒツジ BSE プリオン又はヤギ BSE プリオンは、BSE プリオンよりもヒト PrP を発現するトランスジェニックマウスへの伝達に対する種間バリアが低いことが示唆されている。なお、BSE に感染しためん羊又は山羊の脳乳剤によりサルへのヒツジ BSE 又はヤギ BSE の伝達がみられたとの報告はない。

EFSA は、疫学的に BSE 感染が報告されているのは山羊の 2 例のみで、めん羊では報告されていないとしている。また、ヒツジ BSE プリオンへのヒトの感受性は BSE プリオンよりも高いことが示唆されており、公衆衛生上留意する必要があるとしている。（参照 2 EFSA #197（2011））

トランスジェニックマウスを用いたヒツジ又はヤギ BSE プリオンの感染実験

Plinston らは、ヒト PrP を発現する 3 種類のトランスジェニックマウス（HuMM、HuMV、HuVV）²を用いてヒツジ BSE の伝達の有無を調べた。BSE 感染牛の脳組織を経口投与して実験感染させためん羊（ARQ/ARQ³）の 10%脳乳剤 20 µl を 3 種類のトランスジェニックマウス（一群 20～23 匹）

¹ ヒト PrP 遺伝子のコドン 129 のアミノ酸多型にはメチオニン/メチオニン（M/M）型、メチオニン/バリン（M/V）型、バリン/バリン（V/V）型があり、アミノ酸の型により、感受性が異なると考えられている。

² コドン 129 が M/M、M/V 又は、V/V のヒト PrP を導入したトランスジェニックマウス。導入した（ヒト）PrP の発現レベルは、WB による比較において、野生型マウスの脳における内在性 PrP の発現量と同程度。

³ ヒツジ PrP の遺伝子多型。コドン 136、154 及び 171 のアミノ酸がそれぞれ A:アラニン、R:アルギニン、Q:グルタミンで、ARQ/ARQ は対立遺伝子がホモであることを表している。ARQ/ARQ 遺伝子型のめん羊は定型スクレイピーの感受性があることが知られている。

1 に脳内接種した。その結果、マウスに臨床症状はみられなかったが、観察期
2 間終了後の IHC 検査により HuMM マウス 20 匹中の 1 匹 (1/20) の視床に
3 わずかな PrP^{Sc}の蓄積が認められた。さらに、当該めん羊の脳乳剤を 3 種類
4 のトランスジェニックマウス (一群 23~24 匹) に脳内接種する確認試験が
5 実施された。その結果、臨床症状はみられなかったが、観察期間終了後の IHC
6 検査で、HuMM マウスの 16 匹 (16/23) に PrP^{Sc}の蓄積が認められた。(参
7 照 3 Plinston #122 (2011)) 上記と同じ 3 種類のトランスジェニックマ
8 ウス (一群 18~23 匹) に、BSE 感染牛の 10%脳乳剤 20 µl を脳内接種した
9 結果、臨床症状及び PrP^{Sc}の蓄積は認められなかったことが報告されている。
10 (参照 4 Bishop #299 (2011))

11 また、BSE 感染牛の脳組織を経口投与して実験感染させためん羊
12 (AHQ/AHQ⁴) の 10%脳乳剤 20 µl を HuMM マウス (一群 12 匹) に脳内
13 接種した。その結果、マウスに臨床症状及び PrP^{Sc}の蓄積は認められなかつ
14 た。(参照 5 Plinston #634 (2014))

15 Padilla らは、ヒト PrP を過剰発現する 2 種類のトランスジェニックマウ
16 ス (tg650⁵、tg340⁶) を用いてヒツジ BSE 又はヤギ BSE の伝達の有無を調
17 べた。BSE の脳乳剤 (脳組織 2 mg 相当) を脳内接種した tg650 及び tg340
18 マウスへの感染率は、それぞれ 3/21 及び 1/15 であった。また、BSE 実験
19 感染めん羊 (ARQ/ARQ) の脳乳剤 (脳組織 2 mg 相当) を接種した場合、
20 tg650 及び tg340 マウスへの感染率は 10/11 及び 4/6 であり、BSE 実験感
21 染山羊又は BSE 野外発生山羊の脳乳剤 (脳組織 2 mg 相当) を接種した場
22 合、tg650 及び tg340 マウスの感染率は 11/11 及び 6/7 であった。BSE 実
23 験感染めん羊の脳乳剤をマウスに継代接種すると感染率は 100%となり、マ
24 ウスの脳には、vCJD を接種したマウスにみられるプラーク様 PrP^{Sc}の集積
25 が認められた。(参照 6 Padilla #532 (2011))

26 Wadsworth らは、BSE を実験感染させためん羊 (ARQ/ARQ) の 1%脳乳
27 剤 30 µl をヒト PrP を過剰発現する 2 種類のトランスジェニックマウス
28

4 ヒツジ PrP の遺伝子多型。コドン 136、154 及び 171 のアミノ酸がそれぞれ A:アラニン、H:ヒスチジン、Q:グルタミンで、AHQ/AHQ は対立遺伝子がホモであることを表している。AHQ/AHQ 遺伝子型のめん羊は定型スクレイピーの感受性がある事が知られている。

5 コドン 129 が M/M のヒト PrP を導入したトランスジェニックマウス。このトランスジェニックマウスのヒト PrP の発現レベルは、WB による比較において、保存してある健常人の脳ホモジネートの 6 倍相当。

6 コドン 129 が M/M のヒト PrP を導入したトランスジェニックマウス。このトランスジェニックマウスのヒト PrP の発現レベルは、WB による比較において、保存してある健常人の脳ホモジネートの 4 倍相当。

1 (129MM Tg35c⁷、129VV Tg152c⁸) に脳内接種し、IHC 及び WB によりヒ
2 ツジ BSE の伝達の有無を調べた。その結果、129MM Tg35c 及び 129VV
3 Tg152c マウス(一群 16 匹及び 18 匹)のいずれにも伝達はみられなかった。
4 継代した 2 代目の BSE 実験感染めん羊の 1%脳乳剤 30 µl を上記の Tg マウ
5 スに脳内接種した結果、129MM Tg35c マウス 19 匹の 1 匹 (1/19) に伝達
6 が認められた。129VV Tg152c (一群 17 匹) に伝達はみられなかった。(参
7 照 7 Wadsworth #638 (2013))
8

7 コドン 129 が M/M のヒト PrP を導入したトランスジェニックマウス。このトランスジェニックマウスのヒト PrP の発現レベルは、WB による比較において、保存してある健常人の脳ホモジネートの 2 倍相当。

8 コドン 129 が V/V のヒト PrP を導入したトランスジェニックマウス。このトランスジェニックのヒト PrP の発現レベルは、WB による比較において、保存してある健常人の脳ホモジネートの 6 倍相当。

1 <参考文献>

- 2 1 食品安全委員会. 牛海綿状脳症 (BSE) 対策の見直しに係る食品健康影響評
3 価. 2012
- 4 2 EFSA. Joint Scientific Opinion on any possible epidemiological or molecular
5 association between TSEs in animals and humans. 2011 #197
- 6 3 Plinston C et al., Increased Susceptibility of Human-PrP Transgenic Mice
7 to Bovine Spongiform Encephalopathy Infection following Passage in
8 Sheep. J Virol. Feb;85(3):1174-81. 2011 #122
- 9 4 Bishop MT et al., Predicting susceptibility and incubation time of human-
10 to-human transmission of vCJD. Lancet Neurol. May;5(5):393-8. 2006 #299
- 11 5 Plinston C et al., Increased susceptibility of transgenic mice expressing
12 human PrP to experimental sheep bovine spongiform encephalopathy is
13 not due to increased agent titre in sheep brain tissue. J Gen Virol.
14 Aug;95(Pt 8):1855-9. 2014 #634
- 15 6 Padilla D et al., Sheep and Goat BSE Propagate More Efficiently than
16 Cattle BSE in Human PrP Transgenic Mice. PLoS Pathog. Mar; 7(3):
17 e1001319. 2011 #532
- 18 7 Wadsworth JD et al., Atypical Scrapie Prions from Sheep and Lack of
19 Disease in Transgenic Mice Overexpressing Human Prion Protein. Emerg
20 Infect Dis. Nov;19(11):1731-9. 2013 #638
- 21