

第 94 回プリオン専門調査会

「IV. 感染実験等に関する科学的知見（案）」

1. BSE のめん羊又は山羊への感染に係る知見

山羊の BSE 野外発生がこれまでに 2 例報告されている。これらの症例は TSE 陽性として保存されていた検体（脳）について WB による再解析を行った結果、BSE 感染例と判断されたものであり、当該山羊の体内における PrP^{Sc} と感染性の分布は明らかにされていない。また、これまでにめん羊への BSE 野外発生は確認されていない。

めん羊又は山羊に BSE プリオンを経口投与すると BSE が伝達することが示されており、以下に感染実験による知見の概要を整理した。

(1) めん羊及び山羊における異常プリオンたん白質の体内分布と感染性

① めん羊

ヒツジ PrP には多くのアミノ酸多型が存在し、そのいくつかはめん羊の BSE 感受性と関連することが知られている。ARQ/ARQ¹ のめん羊は他の遺伝子型のめん羊に比べて BSE プリオンへの感受性が高いことが知られており(参照 1. W Goldmann, et al. (1994) #593, 2. SSC (2002) #130)、主に ARQ/ARQ のめん羊を用いた BSE プリオンの経口投与による感染実験が実施されている。

BSE プリオンを ARQ/ARQ のめん羊に経口投与すると、投与後 4~10 か月目からリンパ細網系（腸管関連リンパ組織、扁桃、脾臓等）で PrP^{Sc} が検出され、その後、中枢神経系（延髄、脊髄等）や消化器系（回腸、胃等）、末梢リンパ節のほか、肝臓や筋肉など、ほぼ全身で PrP^{Sc} が検出されるようになる(参照 3. JD Foster, et al. (1996) #597, 4. JD Foster, et al. (2001) #596, 5. M Jeffrey, et al. (2001) #518, 6. SJ Bellworthy, et al. (2005) #79, 7. SJ Everest, et al. (2011) #375, 8. CM Thuring, et al. (2005) #641, 9. LJ van Keulen, et al. (2008) #445, 10. G McGovern, et al. (2015) #736)。これら組織の感染性は、野生型マウス（R^{III}、C57BL マウス等）を用いたバイオアッセイで確認されている(参照 3. JD Foster, et al. (1996) #597, 6. SJ Bellworthy, et al. (2005) #79, 10. G McGovern, et al. (2015) #736)。

BSE プリオンを ARQ/ARQ 以外の遺伝子型のめん羊に経口投与した知見は限られている。BSE プリオンを ARQ/ARR¹ 及び ARR/ARR¹ のめん羊に経口投与した結果、臨床症状、PrP^{Sc} の蓄積及び組織の感染性は認められなかった(参照 5. M Jeffrey, et al. (2001) #518, 6. SJ Bellworthy, et al. (2005) #79, 8. CM Thuring, et al. (2005) #641, 9. LJ van Keulen, et al. (2008) #445, 10. G McGovern, et al. (2015) #736)。一方、BSE プリオンの

¹ 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アラニン(A)、アルギニン (R)、グルタミン又はアルギニン (Q 又は R) であり、ARQ/ARQ 及び ARR/ARR は対立遺伝子がホモ、ARQ/ARR は対立遺伝子がヘテロであることを表している。

1 脳内接種により感染した ARQ/ARQ めん羊の脳乳剤を ARR/ARR のめん羊
2 に経口投与すると、臨床症状はみられなかったものの脾臓に PrP^{Sc} 蓄積が認
3 められた例もある(参照 11. O Andreoletti, et al. (2006) #73)。ARR/ARR
4 めん羊は BSE プリオンに抵抗性を示すが、感染の成立を全く否定すること
5 はできない。

6 なお、非定型 BSE は、L-BSE プリオンを脳内接種するとめん羊
7 (ARQ/ARQ、ARQ/ARR) に伝達することが報告されている(参照 12. Y
8 Matsuura, et al. (2013) #446, 13. H Okada, et al. (2015) #799)。H-BSE プ
9 リオンがめん羊に伝達したとの報告はない。

10 BSE プリオンを経口投与した BSE 実験感染めん羊から生まれた幼畜へ
11 の BSE 感染について調べられており、感染が認められなかったとの報告が
12 ある(参照 14. JD Foster, et al. (2004) #800)。一方、垂直感染を示唆する
13 報告もあるが、子宮内で感染したのか、出生時又は出生後に血液や乳汁等
14 を介して感染したのかは不明である(参照 15. SJ Bellworthy, et al. (2005)
15 #413)。

16 ② 山羊

17 BSE プリオンを山羊に経口投与した知見は限られている。このため、
18 EFSA は、2010 年の小反すう獣における BSE/TSE の感染性に関する科学的
19 的意見書で、山羊における PrP^{Sc} の体内分布及び感染性に関する知見が限ら
20 れていることから、めん羊における PrP^{Sc} の体内分布及び感染性をワースト
21 ケースシナリオとして用いている(参照 16. EFSA (2010) #443)。近年、BSE
22 実験感染山羊の脳乳剤を山羊に経口投与すると、脳、筋肉及び末梢リンパ
23 節に PrP^{Sc} が検出され、ウシ PrP を過剰発現するトランスジェニックマウ
24 ス (BoPrP-Tg110 マウス) を用いたバイオアッセイにより、これらの組織
25 に感染性が認められたことが報告されている(参照 17. European_Union
26 (2006) #531, 18. P Aguilar-Calvo, et al. (2015) #708)。

27 (2) BSE プリオン投与量と発症率及び潜伏期間

28
29 BSE プリオンの経口投与量とめん羊又は山羊における BSE の発症率及び
30 潜伏期間との間に、明瞭な関係は認められていない。しかし、離乳前のめん
31 羊に BSE プリオンを経口投与した場合には、離乳後又は成熟しためん羊に
32 投与した場合に比べ、発症率が高く、潜伏期間も短かったと報告されている
33 (参照 19. N Hunter, et al. (2012) #515)。
34

35 2. 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

36 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
37 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 プリオンはヒト
38

1 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
2 が高く、ヒト PrP のコドン 129MM 型と MV 型のトランスジェニックマウス
3 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
4 20. 食品安全委員会 (2012))

5 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
6 ギ BSE」とする。これらのプリオンについても、ヒト PrP を発現するトラン
7 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 に感染しため
8 ん羊又は山羊の脳乳剤を、129MM 型のヒト PrP を発現するトランスジェニ
9 ックマウスに脳内接種すると、ヒツジ BSE 又はヤギ BSE の伝達がみられた
10 との報告がある(参照 21. C Plinston, et al. (2011) #122, 22. D Padilla, et al.
11 (2011) #532, 23. JD Wadsworth, et al. (2013) #638)。また、ヒト PrP を過剰
12 発現するトランスジェニックマウスにヒツジ又はヤギ BSE プリオンを脳内接
13 種した結果から、ヒツジ及びヤギ BSE プリオンはウシ BSE プリオンよりも
14 人への種間バリアが低いことが示唆されている(参照 21. C Plinston, et al.
15 (2011) #122, 24. MT Bishop, et al. (2006) #299)。

16
17
18 < 参照文献 >

- 19
20 1 W. Goldmann, N. Hunter, G. Smith, J. Foster and J. Hope. PrP genotype and
21 agent effects in scrapie: change in allelic interaction with different isolates of
22 agent in sheep, a natural host of scrapie. J Gen Virol. 1994; 75 (Pt 5): 989-95
23 #593
- 24 2 SSC. Updated of the opinion TSE infectivity distribution in ruminant tissues.
25 EC. 2002; 10: 7-8 #130
- 26 3 J. D. Foster, M. Bruce, I. McConnell, A. Chree and H. Fraser. Detection of
27 BSE infectivity in brain and spleen of experimentally infected sheep. Vet Rec.
28 1996; 138: 546-8 #597
- 29 4 J. D. Foster, D. W. Parnham, N. Hunter and M. Bruce. Distribution of the prion
30 protein in sheep terminally affected with BSE following experimental oral
31 transmission. J Gen Virol. 2001; 82: 2319-26 #596
- 32 5 M. Jeffrey, S. Ryder, S. Martin, S. A. Hawkins, L. Terry, C. Berthelin-Baker
33 and S. J. Bellworthy. Oral inoculation of sheep with the agent of bovine
34 spongiform encephalopathy (BSE). 1. Onset and distribution of disease-specific
35 PrP accumulation in brain and viscera. J Comp Pathol. 2001; 124: 280-9 #518
- 36 6 S. J. Bellworthy, S. A. Hawkins, R. B. Green, I. Blamire, G. Dexter, I. Dexter,
37 R. Lockey, M. Jeffrey, S. Ryder, C. Berthelin-Baker and M. M. Simmons.
38 Tissue distribution of bovine spongiform encephalopathy infectivity in Romney

- 1 sheep up to the onset of clinical disease after oral challenge. *Vet Rec.* 2005;
2 156: 197-202 #79
- 3 7 S. J. Everest, A. M. Ramsay, M. J. Chaplin, S. Everitt, M. J. Stack, M. H. Neale,
4 M. Jeffrey, S. J. Moore, S. J. Bellworthy and L. A. Terry. Detection and
5 localisation of PrP(Sc) in the liver of sheep infected with scrapie and bovine
6 spongiform encephalopathy. *PLoS One.* 2011; 6: e19737 #375
- 7 8 C. M. Thuring, L. J. van Keulen, J. P. Langeveld, M. E. Vromans, F. G. van
8 Zijderveld and T. Sweeney. Immunohistochemical distinction between
9 preclinical bovine spongiform encephalopathy and scrapie infection in sheep. *J*
10 *Comp Pathol.* 2005; 132: 59-69 #641
- 11 9 L. J. van Keulen, M. E. Vromans, C. H. Dolstra, A. Bossers and F. G. van
12 Zijderveld. Pathogenesis of bovine spongiform encephalopathy in sheep. *Arch*
13 *Viro.* 2008; 153: 445-53 #445
- 14 10 G. McGovern, S. Martin, M. Jeffrey, S. J. Bellworthy, J. Spiropoulos, R. Green,
15 R. Lockey, C. M. Vickery, L. Thurston, G. Dexter, S. A. Hawkins and L.
16 Gonzalez. Influence of breed and genotype on the onset and distribution of
17 infectivity and disease-associated prion protein in sheep following oral
18 infection with the bovine spongiform encephalopathy agent. *J Comp Pathol.*
19 2015; 152: 28-40 #736
- 20 11 O. Andreoletti, N. Morel, C. Lacroux, V. Rouillon, C. Barc, G. Tabouret, P.
21 Sarradin, P. Berthon, P. Bernardet, J. Mathey, S. Lugan, P. Costes, F. Corbiere,
22 J. C. Espinosa, J. M. Torres, J. Grassi, F. Schelcher and F. Lantier. Bovine
23 spongiform encephalopathy agent in spleen from an ARR/ARR orally exposed
24 sheep. *J Gen Virol.* 2006; 87: 1043-6 #73
- 25 12 Y. Matsuura, Y. Iwamaru, K. Masujin, M. Imamura, S. Mohri, T. Yokoyama
26 and H. Okada. Distribution of abnormal prion protein in a sheep affected with
27 L-type bovine spongiform encephalopathy. *J Comp Pathol.* 2013; 149: 113-8
28 #446
- 29 13 H. Okada, K. Masujin, K. Miyazawa and T. Yokoyama. Acquired
30 transmissibility of sheep-passaged L-type bovine spongiform encephalopathy
31 prion to wild-type mice. *Vet Res.* 2015; 46: 81 #799
- 32 14 J. D. Foster, W. Goldmann, C. McKenzie, A. Smith, D. W. Parnham and N.
33 Hunter. Maternal transmission studies of BSE in sheep. *J Gen Virol.* 2004; 85:
34 3159-63 #800
- 35 15 S. J. Bellworthy, G. Dexter, M. Stack, M. Chaplin, S. A. Hawkins, M. M.
36 Simmons, M. Jeffrey, S. Martin, L. Gonzalez and P. Hill. Natural transmission
37 of BSE between sheep within an experimental flock. *Vet Rec.* 2005; 157: 206
38 #413

- 1 16 EFSA. Scientific Opinion on BSE/TSE infectivity in small ruminant tissues.
2 EFSA Journal. 2010; 8: 1875 #443
- 3 17 European_Union. Improvement of goat TSE discriminative diagnosis and
4 susceptibility based assessment of BSE infectivity in goat milk and meat. goat
5 BSE project. 2006; #531
- 6 18 P. Aguilar-Calvo, C. Fast, K. Tauscher, J. C. Espinosa, M. H. Groschup, M.
7 Nadeem, W. Goldmann, J. Langeveld, A. Bossers, O. Andreoletti and J. M.
8 Torres. Effect of Q211 and K222 PRNP Polymorphic Variants in the
9 Susceptibility of Goats to Oral Infection With Goat Bovine Spongiform
10 Encephalopathy. J Infect Dis. 2015; 212: 664-72 #708
- 11 19 N. Hunter, F. Houston, J. Foster, W. Goldmann, D. Drummond, D. Parnham, I.
12 Kennedy, A. Green, P. Stewart and A. Chong. Susceptibility of young sheep to
13 oral infection with bovine spongiform encephalopathy decreases significantly
14 after weaning. J Virol. 2012; 86: 11856-62 #515
- 15 20 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
16 評価. 2012
- 17 21 C. Plinston, P. Hart, A. Chong, N. Hunter, J. Foster, P. Piccardo, J. C. Manson
18 and R. M. Barron. Increased susceptibility of human-PrP transgenic mice to
19 bovine spongiform encephalopathy infection following passage in sheep. J
20 Virol. 2011; 85: 1174-1181 #122
- 21 22 D. Padilla, V. Beringue, J. C. Espinosa, O. Andreoletti, E. Jaumain, F. Reine, L.
22 Herzog, A. Gutierrez-Adan, B. Pintado, H. Laude and J. M. Torres. Sheep and
23 goat BSE propagate more efficiently than cattle BSE in human PrP transgenic
24 mice. PLoS Pathog. 2011; 7: e1001319 #532
- 25 23 J. D. Wadsworth, S. Joiner, J. M. Linehan, A. Balkema-Buschmann, J.
26 Spiropoulos, M. M. Simmons, P. C. Griffiths, M. H. Groschup, J. Hope, S.
27 Brandner, E. A. Asante and J. Collinge. Atypical scrapie prions from sheep and
28 lack of disease in transgenic mice overexpressing human prion protein. Emerg
29 Infect Dis. 2013; 19: 1731-1739 #638
- 30 24 M. T. Bishop, P. Hart, L. Aitchison, H. N. Baybutt, C. Plinston, V. Thomson, N.
31 L. Tuzi, M. W. Head, J. W. Ironside, R. G. Will and J. C. Manson. Predicting
32 susceptibility and incubation time of human-to-human transmission of vCJD.
33 Lancet Neurol. 2006; 5: 393-8 #299
- 34