

1 1. 背景

2 スクレイピーはめん羊及び山羊に神経変性を起こす疾病であり、250 年以
3 上前から欧州、アジア及び北米等、多くの国々のめん羊及び山羊に発生が報告
4 されている(参照 1. WHO)。スクレイピーの主な伝達様式は、感染動物の分娩
5 時の体液や組織を介したものであり、群内の幼畜へは容易に伝達するが、成畜
6 へは伝達しにくいとされている(参照 2. OIE (2015))。

7 国際獣疫事務局 (OIE) では、スクレイピーは人の健康に影響を及ぼすとは
8 考えられないとしており、世界保健機構 (WHO) では、めん羊のスクレイピー
9 によるリスクは確認されていないとしている(参照 1. WHO , 2. OIE
10 (2015))。

11 近年のスクレイピー発生状況として、2013 年の EU28 各国のサーベイラン
12 スデータでは、339,967 頭のめん羊を検査したうちの 1,223 頭、132,926 頭の
13 山羊を検査したうちの 1,805 頭がスクレイピー陽性であり {European_Union,
14 2015 #342}、米国のサーベイランスデータでは、2011 年に 36,558 頭検査し
15 たうちの 20 頭、カナダのサーベイランスデータでは、2011 年に 7,395 頭検
16 査したうちの 7 頭のめん羊及び山羊が伝達性海綿状脳症 (TSE) 陽性¹であっ
17 た(参照 3. 厚生労働省 (2015))。

18 日本では、2001 年 (平成 13 年) 5 月から 24 か月齢以上のめん羊を対象に、
19 と畜場におけるアクティブサーベイランスを開始した。2005 年 (平成 17 年)
20 10 月からは 12 か月齢以上のめん羊及び山羊を対象に検査を実施しており、
21 と畜場におけるサーベイランス結果は全て陰性である(参照 3. 厚生労働省
22 (2015))。また、2003 年 (平成 15 年) からは、農場で死亡しためん羊等を対
23 象としたサーベイランスも実施しており、これにより 6 頭のめん羊にスクレ
24 イピーの発生が確認された。したがって、2003 年 (平成 15 年) のサーベイラ
25 ンス開始前に発生が確認されていた 59 頭のめん羊とあわせて、現時点までに
26 65 頭のめん羊にスクレイピーの発生が確認されている (2015 年 (平成 27 年)
27 8 月末時点)²。

28 なお、1998 年にノルウェーのめん羊で、それまで確認されたスクレイピー
29 とはウエスタンプロット (Western blotting ; WB) のバンドパターンが異なる
30 非定型スクレイピーの発生が確認された。その後、英国を含む EU 各国や、
31 それまで TSE 清浄国とされてきたニュージーランド及びオーストラリアにお
32 いても非定型スクレイピーが確認されている(参照 4. EFSA (2011) #197)。し
33 かしながら、OIE では、非定型スクレイピーの臨床症状や病理学的、生化学
34 的、疫学的特徴が従来型スクレイピーと異なっており、伝達性ではないこと及
35 び老齢のめん羊に自然発生することが示唆されていることから、OIE コード

1 カナダにおいては、TSE 陽性検体の BSE との判別検査は実施されていない。

2 第 93 回プリオン専門調査会 (平成 27 年 8 月 3 日) 参考資料 4

- 1 のスクレイピーの章からは除外している(参照 2. OIE (2015))。
 2 EU では、十数年にわたり、めん羊及び山羊の SRM 除去や、定型スクレイ
 3 ピーに耐性があるとされる遺伝子型 (ARR/ARR) ³のめん羊の導入の推進など
 4 の対策を講じてきた。また、2002 年からアクティブサーベイランスが実施さ
 5 れ、2012 年までのサーベイランス結果において、定型スクレイピーの発生が
 6 確認されていた EU17 か国のうち 6 か国で、統計的に有意な発生頭数の減少
 7 傾向が認められている。(参照 5. EFSA (2014) #570)

³ ヒツジプリオンたん白質 (PrP) には、アミノ酸多型が複数存在する。アミノ酸を指定する配列 (コドン) の一塩基多型によるアミノ酸多型とめん羊のスクレイピー感受性について、以下のことが知られている。

コドン	アミノ酸多型	スクレイピー感受性との関連
136	A : アラニン / V : バリン	V は定型スクレイピー高感受性
141	L : ロイシン / F : フェニルアラニン	F は非定型スクレイピー感受性
154	R : アルギニン / H : ヒスチジン	R は定型スクレイピー感受性 H は非定型スクレイピー感受性
171	Q : グルタミン / R : アルギニン	Q は定型スクレイピー感受性 R は定型スクレイピー抵抗性

コドン 136、154、171 のアミノ酸多型を ARQ (136A、154R、171Q) と表記し、VRQ や ARQ の遺伝子型のめん羊は定型スクレイピーに感受性であり、ARR の遺伝子型のめん羊は定型スクレイピーに抵抗性が高い。また、AHQ の遺伝子型のめん羊は非定型スクレイピーに感受性である。コドン 136、141、154、171 のアミノ酸多型を AFRQ (136A、141F、154R、171Q) と表記し、この遺伝子型のめん羊は非定型スクレイピーに感受性である。

また、スクレイピー野外発生山羊において、PrP のアミノ酸多型が報告されており、スクレイピー感受性との関連を示唆する報告もある。(Goldmann H et al., Frequencies of PrP gene haplotypes in British sheep flocks and the implications for breeding programmes. *Journal of Applied Microbiology*. 98:1294–1302 (2005) #797、Moumet T. et al., Polymorphisms at codons 141 and 154 in the ovine prion protein gene are associated with scrapie Nor98 cases. *J Gen Virol*. Jan;86(Pt 1):231-5. (2005) #504、Saunderset GC et al., PrP genotypes of atypical scrapie cases in Great Britain. *J Gen Virol*. Nov;87(Pt 11):3141-9. (2006) #505 参照)

1 2. 感染実験による知見

2 ヒトプリオンたん白質 (PrP) を発現するトランスジェニックマウスやサル
3 への経口投与によるスクレイピーの伝達のみられた報告はないため、以下に、
4 ヒト PrP を発現するトランスジェニックマウスやサルへの脳内接種による感
5 染実験の知見を整理した。

6

7 (1) 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

8 Plinston らは、定型スクレイピー野外発生めん羊 2 症例 (いずれも
9 VRQ/VRQ) からそれぞれ調製した 10%脳乳剤 20 μ l を、ヒト PrP を発現す
10 る 3 種類のトランスジェニックマウス (HuMM⁴、HuMV⁴、HuVV⁴) にそれ
11 ぞれ脳内接種して、臨床所見、免疫組織化学 (Immunohistochemistry ; IHC)
12 及び WB によりスクレイピーの伝達の有無を調べた。その結果、全てのマウ
13 ス (一群 22~24 匹) に伝達はみられなかった。(参照 6. C Plinston, et al.
14 (2011) #122)

15 Wilson らは、非定型スクレイピー野外発生めん羊 6 症例 (ARR/ARR 2 症
16 例、AHQ/AHQ 2 症例、AFRQ/AFRQ 2 症例) 又は非定型スクレイピー実験
17 感染めん羊 1 症例からそれぞれ調製した 10%脳乳剤 20 μ l を、上記と同じ 3
18 種類のトランスジェニックマウスに脳内接種して、臨床所見及び IHC により
19 スクレイピーの伝達の有無を調べた。その結果、全てのマウス (一群 21~24
20 匹) に伝達はみられなかった。(参照 7. R Wilson, et al. (2012) #267)

21 Wadsworth らは、定型スクレイピー野外発生めん羊 5 症例 (VRQ/VRQ 1
22 症例、ARQ/ARQ 4 症例) 又は非定型スクレイピー野外発生めん羊 5 症例
23 (AHQ/AHQ 1 症例、ARR/ARR 2 症例、AHQ/ARQ 2 症例) からそれぞれ
24 調製した 1%脳乳剤 30 μ l を、ヒト PrP を過剰発現する 2 種類のトランスジェ
25 ニックマウス (129MMTg35c⁵、129VVTg152c⁶) に脳内接種して、臨床所見、
26 IHC 及び WB によりスクレイピーの伝達の有無を調べた。その結果、全ての

4 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。これらのマウスは、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。

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
常人の脳乳剤の 2 倍相当。

6 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
人の脳乳剤の 6 倍相当。

1 マウス（一群 13～20 匹）に伝達はみられなかった。（参照 8. JD Wadsworth,
2 et al. (2013) #638）

3 Cassard らは、まず、定型スクレイピー野外発生めん羊 6 症例（ARQ/ARQ
4 4 症例、VRQ/VRQ 2 症例）からそれぞれ調製した 10%脳乳剤 20 μl を、ヒト
5 PrP を過剰発現する 3 種類のトランスジェニックマウス（Tg Met/Met₁₂₉⁷、
6 Tg Met/Val₁₂₉⁷、Tg Val/Val₁₂₉⁷）に脳内接種して、臨床所見、IHC 及び WB
7 によりスクレイピーの伝達の有無を調べた。その結果、1 世代目のマウスに臨
8 床症状は認められなかったものの、1 症例（ARQ/ARQ）の脳乳剤を接種した
9 Tg Met/Val₁₂₉ マウス 6 匹のうち 2 匹の脳内に WB によりわずかに異常プリ
10 オンたん白質（PrP^{Sc}）が認められ、PrP^{Sc} 陽性とされた。なお、同じトランス
11 ジェニックマウスへ継代接種した 2 世代目では、6 匹中 3 匹に臨床症状が認
12 められ、PrP^{Sc} 陽性であった。さらに、別の 3 症例（ARQ/ARQ 2 症例、VRQ/VRQ
13 1 症例）の脳乳剤を接種した Tg Met/Met₁₂₉ マウスでは、1 世代目では PrP^{Sc}
14 が認められなかったものの、2 世代目で 6 匹中 1 匹又は 6 匹中 2 匹に臨床症
15 状が認められ、PrP^{Sc} 陽性であった。次に、定型スクレイピー野外発生めん羊
16 4 症例（ARQ/ARQ 2 症例、VRQ/VRQ 2 症例）からそれぞれ調製した 10%脳
17 乳剤 20 μl を、ヒト PrP を過剰発現するトランスジェニックマウス（tg650⁸）
18 に脳内接種して、臨床所見、IHC 及び WB によりスクレイピーの伝達の有無
19 を調べた結果、1 世代目のマウスに臨床症状は認められなかったが、1 症例
20 （ARQ/ARQ）の脳乳剤を接種したマウス 8 匹のうち 1 匹は PrP^{Sc} 陽性であっ
21 た。なお、同じトランスジェニックマウスへの継代では、11 匹の全てで臨床
22 症状が認められ、PrP^{Sc} 陽性であった。さらに、別の 1 症例（VRQ/VRQ）の
23 脳乳剤を接種したマウス 6 匹のうち 1 匹が PrP^{Sc} 陽性であった。（参照 9. H
24 Cassard, et al. (2014) #677）

25 26 (2) サルを用いた感染実験

27 Baker らは、2 匹のコモンマーモセット（*Callithrix jacchus*, 129M/M）に、
28 定型スクレイピー野外発生めん羊から調製した 10%脳乳剤 50 μl を脳内接種
29 した結果、38 又は 42 か月目に臨床症状が認められた。また、スクレイピーを
30 脳内接種したコモンマーモセットでは大脳皮質にも空胞変性が認められ、
31 BSE を脳内接種したコモンマーモセットの病理像とは異なっていた。（参照

7 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。
これら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乳剤の 4 倍相当。

8 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
常人の脳乳剤の 6 倍相当。

10. HF Baker, et al. (1993) #791, 11. H Baker, et al. (1998) #789)

Comoy らは、カニクイザル (*Macaca fascicularis*, 129M/M) に、定型スクレイピー野外発生めん羊 (ARQ/ARQ) 又は非定型スクレイピー野外発生めん羊 (ARQ/ARR) からそれぞれ調製した脳乳剤 (脳組織として 2.5~100 mg 相当) を脳内接種した。スクレイピー脳乳剤 (脳組織として 25 mg 相当) を脳内接種したカニクイザル 1 頭は 9 年 (110 か月) の潜伏期間の後に不安、知覚過敏、強直性歩行などの臨床症状が認められ (その後 8 か月観察し、安楽死させた)、前脳皮質及び後脳皮質等の大脳皮質には空胞変性が認められた。PrP^{Sc} の蓄積も脳幹に比べ前脳皮質及び後脳皮質に多く、定型 BSE 又は L-BSE を脳内接種したカニクイザルの特徴とは異なっていた。一方、接種後 87 か月目の時点では、非定型スクレイピーを脳内接種したカニクイザルに臨床症状は認められていない。(参照 12. EE Comoy, et al. (2015) #788)

EFSA は、2015 年に公表した科学的意見書において、近年、実験的にスクレイピーは人獣共通感染症である可能性が示唆されているが、これらの実験結果は野外環境で伝達がおこりうるという証拠を示したものではないとしている。(参照 13. EFSA (2015) #798)

3. 疫学的知見

人の TSE である孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (sCJD) と、スクレイピーのばく露との関連性についての疫学的知見がある。(参照 4. EFSA (2011) #197, 14. RG Will, et al. (1996) #795)

EFSA は、2011 年の科学的意見書で、定型スクレイピーの発生が確認されていないオーストラリアやニュージーランド、めん羊及び山羊のスクレイピー有病率が他の EU 諸国に比べて高いキプロス、そして長年にわたりスクレイピーにばく露されてきたアイスランドにおける sCJD の死亡率又は発症率の知見から、スクレイピーと sCJD の発症率との地理的分布が一致していないとしている(参照 4. EFSA (2011) #197)。さらに、2015 年の科学的意見書では、sCJD とスクレイピーの関連性についての結論は出せないが、ヒトのスクレイピーへの潜在的なばく露とヒトの sCJD による死亡率等の地理的分布に一致が見られないことは、スクレイピーが人獣感染症である可能性を否定するものであるとしている(参照 13. EFSA (2015) #798)。

4. スクレイピーの人への感染に係る知見のまとめ

スクレイピープリオンの人への感染について、脳内接種による感染実験の結果、ヒト PrP を過剰発現するトランスジェニックマウス及びサルへのスクレイピーの伝達を示唆されている。脳におけるヒト PrP の発現レベルが野生型マウスの内在性 PrP と同程度であるトランスジェニックマウスへの伝達が

1 みられた報告はない。さらに、ヒト PrP を発現するトランスジェニックマウ
2 ス又はサルへの経口投与においてもスクレイピー伝達のみられたとの報告は
3 ない。

4 疫学的には、スクレイピーは 250 年以上前からめん羊や山羊に確認されて
5 いる疾病であるが、スクレイピーによる人への健康影響を示唆する疫学的知
6 見はこれまで確認されていない。

7
8 <参照>

9 1 WHO. Prion diseases. Zoonoses and veterinary public health
10 http://www.who.int/zoonoses/diseases/prion_diseases/en/:

11 2 OIE. SCRAPIE. Terrestrial Animal Health Code 2015. 2015;
12 CHAPTER 14.8.: 1-6

13 3 厚生労働省. 厚生労働省諮問提出資料. 食品健康影響評価について「めん
14 羊及び山羊の牛海綿状脳症 (BSE) 対策の見直しについて」(平成 27 年
15 6 月 5 日付け). 2015;

16 4 EFSA. Joint Scientific Opinion on any possible epidemiological or
17 molecular association between TSEs in animals and humans. 2011;
18 #197

19 5 EFSA. Scientific Opinion on the scrapie situation in the EU after 10
20 years of monitoring and control in sheep and goats. EFSA Journal.
21 2014; 12(7): 3781: #570

22 6 C. Plinston, P. Hart, A. Chong, N. Hunter, J. Foster, P. Piccardo, J. C.
23 Manson and R. M. Barron. Increased susceptibility of human-PrP
24 transgenic mice to bovine spongiform encephalopathy infection
25 following passage in sheep. J Virol. 2011; 85: 1174-1181 #122

26 7 R. Wilson, C. Plinston, N. Hunter, C. Casalone, C. Corona, F.
27 Tagliavini, S. Suardi, M. Ruggerone, F. Moda, S. Graziano, M. Sbriccoli,
28 F. Cardone, M. Pocchiari, L. Ingrosso, T. Baron, J. Richt, O. Andreoletti,
29 M. Simmons, R. Lockey, J. C. Manson and R. M. Barron. Chronic
30 wasting disease and atypical forms of bovine spongiform
31 encephalopathy and scrapie are not transmissible to mice expressing
32 wild-type levels of human prion protein. J Gen Virol. 2012; 93: 1624-9
33 #267

34 8 J. D. Wadsworth, S. Joiner, J. M. Linehan, A. Balkema-Buschmann, J.
35 Spiropoulos, M. M. Simmons, P. C. Griffiths, M. H. Groschup, J. Hope,
36 S. Brandner, E. A. Asante and J. Collinge. Atypical scrapie prions from
37 sheep and lack of disease in transgenic mice overexpressing human
38 prion protein. Emerg Infect Dis. 2013; 19: 1731-1739 #638

- 1 9 H. Cassard, J. M. Torres, C. Lacroux, J. Y. Douet, S. L. Benestad, F.
2 Lantier, S. Luga, I. Lantier, P. Costes, N. Aron, F. Reine, L. Herzog,
3 J. C. Espinosa, V. Beringue and O. Andreoletti. Evidence for zoonotic
4 potential of ovine scrapie prions. *Nat Commun.* 2014; 5: 5821 #677
- 5 10 H. F. Baker, R. M. Ridley and G. A. Wells. Experimental transmission
6 of BSE and scrapie to the common marmoset. *Vet Rec.* 1993; 132: 403-
7 406 #791
- 8 11 H. Baker, R. Ridley, G. Wells and J. Ironside. Prion protein
9 immunohistochemical staining in the brains of monkeys with
10 transmissible spongiform encephalopathy. *Neuropathol Appl*
11 *Neurobiol.* . 1998; Dec;24: 476-486 #789
- 12 12 E. E. Comoy, J. Mikol, S. Luccantoni-Freire, E. Correia, N. Lescoutra-
13 Etchegaray, V. Durand, C. Dehen, O. Andreoletti, C. Casalone, J. A.
14 Richt, J. J. Greenlee, T. Baron, S. L. Benestad, P. Brown and J. P.
15 Deslys. Transmission of scrapie prions to primate after an extended
16 silent incubation period. *Sci Rep.* 2015; 5: 11573 #788
- 17 13 EFSA. Scientific Opinion on a request for a review of a scientific
18 publication concerning the zoonotic potential of ovine scrapie prions.
19 *EFSA Journal.* 2015; 13(8): 1-58 #798
- 20 14 R. G. Will, J. W. Ironside, B. Hornlimann and M. Zeidler. Creutzfeldt-
21 Jakob disease. *Lancet.* 1996; 347: 65-66 #795
- 22