

CWD のヒトへの感染性に関する知見のまとめ

1. ヒトモデル動物への感染実験 1
 - (1) サルへの投与実験
 - (2) ヒト PrP 発現トランスジェニックマウスへの投与実験

2. *in vitro* におけるヒト PrP の変換実験 2

3. ヒトへの感染に関する疫学 3

4. プリオンの生化学的特徴 3

- (参考) 牛への感染に関する知見 4

1. ヒトモデル動物への感染実験

(1)サルへの投与実験

投与物	投与された動物	投与経路	感染率	参照
CWD MD脳	リスザル	脳内接種	100%(2/2)	Marsh et al., 2005
CWD MD/ELK/WTD脳	リスザル	脳内接種	100%(13/13)	Race et al., 2009 Race et al., 2014
		経口投与	92%(11/12)	
	カニクイザル	脳内接種	0%(0/6)	
		経口投与	0%(0/8)	
CWD WTD脳	カニクイザル	脳内接種＋扁桃内接種	0%(0/1)	Comoy et al., 2015

(2)ヒトPrP発現トランスジェニックマウスへの投与実験

投与物	投与された動物	投与経路	感染率	参照
CWD ELK脳	Tg40 (129M × 1)	脳内接種	0%(0/29)	Kong et al., 2005
	Tg1 (129M × 2)		0%(0/22)	
CWD ELK脳	Tg(HuPrP)440 (129M × 2)	脳内接種	0%(0/39)	Tamgüney et al., 2006
CWD MD脳			0%(0/15)	
CWD WTD脳			0%(0/13)	
CWD MD脳	Tg152 (129V × 6)	脳内接種	0%(0/14)	Sandberg et al., 2010
	Tg45 (129M × 4)		0%(0/13)	
	Tg35 (129M × 2)		0%(0/14)	
CWD WTD脳	HuMM (129M × 1)	脳内接種	0%(0/24)	Wilson et al., 2012
	HuMV (129M/V × 1)		0%(0/24)	
	HuVV (129V × 1)		0%(0/24)	
CWD ELK脳	Tg40 (129M × 1)	脳内接種	0%(0/12)	Kurt et al., 2015

※ MD: ミュールジカ、ELK: アメリカアカシカ、WTD: オジロジカ

2. in vitroにおけるヒトPrPの変換実験

シード	基質	変換方法	結果	参照
CWD MD脳	培養細胞由来のヒトPrP (129M又は129V)	cell free assay	僅かに変換された (シカPrPを基質とした場合はその14倍以上、CJD脳をシードとした場合はその5倍以上の変換効率)	Raymond et al., 2000
CWD WTD脳				
CWD ELK脳				
CWD ELK脳	ヒト脳組織	in vitro conversion	pH3.5では+ pH7.4では僅かに+ (シカ科動物脳を基質とした場合より変換効率は低い)	Li et al., 2007
CWD MD脳	Tg(HuPrP-M129)6816 ^{+/-} の中 枢神経組織	PMCA	変換されない	Kurt et al., 2009
	Tg(HuPrP-V129)7823 ^{+/-} の中 枢神経組織		変換されない	
CWDシカ脳 (種類については記載なし)	アカゲザル脳組織		変換されない	
CWD MD脳	Tg440の脳組織	PMCA	変換されない	Barria et al., 2011
CWD MD脳をシード、シカPrP発現マウス脳組織を基質としたPMCA増幅産物			変換された (同実験を繰り返すと変換効率が高まる)	
CWD MD脳を継代接種されたシカPrP発現マウス脳			変換された	
CWD WTD脳	クローニングされたヒトPrP	fibrillation assay	変換されない	Luers et al., 2013
CWD ELK脳	ヒト脳組織 (129M又は129V)	PMCA	変換された	Barria et al., 2014
	ヒトPrP発現マウスの組織 (129M又は129V)		変換された	
	培養細胞由来のヒトPrP (129M又は129V)		変換された	
CWD MD脳	Tg40の脳組織	PMCA	変換されない	Kurt et al., 2015
CWD WTD脳	クローニングされたヒトPrP	RT-QuIC	変換された (変換効率は、シードをsCJDとした場合よりも低く、BSEとした場合よりも高い)	Davenport et al., 2015

3. ヒトへの感染に関する疫学

○CWDとの関連が調査された症例

概要	参照
<ul style="list-style-type: none"> ・CWDとの関連が疑われた米国のCJD患者12症例について、CWD流行地域の鹿肉への暴露状況等を調査したが、CWDが人間に伝達したことを強く示す証拠は得られなかった。 ・CWD流行地域におけるCJDの発生は、非発生地域に比べて多いわけではなく(コロラド州 1.2/100万人、ワイオミング州 0.8/100万人)、このことはCWDのヒトへの伝達のリスクがあったとしても低いことを示唆。 	Belay et al., 2001 CDC, 2003 Belay et al., 2004 Anderson et al., 2007
<ul style="list-style-type: none"> ・CWDに感染したシカやエルクの組織検体を扱う研究所に勤務していた女性が記憶障害等を示したが、診断の結果、アルツハイマーであることがわかった。 	Anderson et al., 2007

○コロラド州におけるCWDに関連した相対リスク

概要	参照
<ul style="list-style-type: none"> ・州内のCWD流行郡と非流行郡におけるCJD又は神経変性疾患(55歳以上のアルツハイマーを除く)で死亡する相対リスクを調べた結果、両郡で統計学的に有意な差はなかった。 ・州内の1979-1998年と1999年-2001年におけるCJD又は神経変性疾患(55歳以上のアルツハイマーを除く)で死亡する相対リスクを調べた結果、両郡で統計学的に有意な差はなかった。 	MaWhinney et al., 2006

○CWD感染鹿の肉を食した人々のコホート研究

概要	参照
<ul style="list-style-type: none"> ・2005年にニューヨーク州で開催されたイベントにおいて、CWD感染鹿の肉が提供され、複数のヒトが暴露された。暴露された人々のうち81名を対象に毎年アンケート調査を行った(2011年のデータまでが示されている)。 ・2005年から2011年にかけて、健康状態の有意な変化はなかった(アルツハイマーを自己申告した人が1名いたが、医師による診断はなされていない)。 	Garruto et al., 2008 Olszowy et al., 2014

4. プリオンの生化学的特徴

概要	参照
<ul style="list-style-type: none"> ・PK処理したCWDプリオンの泳動像における無糖鎖バンドはsCJD MM1と類似していた。一方、糖鎖プロフィールは異なっていた。 ・PK処理したCWDプリオンとsCJD MM1プリオンを二次元電気泳動にかけた。その結果、現れたスポットの特徴に違いが見られた。 	Xie et al., 2006
<ul style="list-style-type: none"> ・CWDプリオンをシード、ヒトPrP-129Mを基質としたPMCA産物の泳動像はバンドの位置及び糖鎖プロフィールともにsCJD MM1と類似していた。 	Barria et al., 2014

(参考)牛への感染に関する知見

○牛への投与実験

投与物	投与された動物	投与経路	感染率	参照
CWD MD脳	ウシ	脳内接種	38%(5/13)	Hamir et al., 2001 Hamir et al., 2005
上記感染牛脳	ウシ	脳内接種	100%(6/6)	Hamir et al., 2006
CWD WTD脳	ウシ	脳内接種	86%(12/14)	Hamir et al., 2007
CWD ELK脳	ウシ	脳内接種	14%(2/14)	Greenlee et al., 2012
CWDシカ脳 (種類については記載なし)	ウシ	経口投与	9年経過時点で症状なし	Hamir et al., 2011 review

○ウシPrP発現トランスジェニックマウスへの投与実験

投与物	投与された動物	投与経路	感染率	参照
CWD ELK脳	Tg(BoPrP)4092 (×10)	脳内接種	0%(0/26)	Tamgüney et al., 2006
	Tg(BoPrP)4125 (×8-16)		0%(0/18)	
CWD MD脳	Tg(BoPrP)4092 (×10)		0%(0/16)	
CWD WTD脳	Tg(BoPrP)4092 (×10)		0%(0/14)	
CWD WTD脳	Bov6 (×1)	脳内接種	0%(0/23)	Wilson et al., 2012

○in vitroにおけるウシPrPの変換実験

シード	基質	変換方法	結果	参照
CWD MD脳	培養細胞由来のウシPrP	cell free assay	僅かに変換された(シカPrPを基質とした場合はその5-12倍以上の変換効率)	Raymond et al., 2000
CWD WTD脳				
CWD ELK脳				
CWD ELK脳	ウシ脳組織	in vitro conversion	pH3.5では+ pH7.4では僅かに+ (シカ科動物脳を基質とした場合より変換効率は低い)	Li et al., 2007

○ウシへの感染に関する疫学

投与物	参照
<ul style="list-style-type: none"> ・コロラド州のCWD流行地域における成牛262頭(22群から抽出)を調査。 ・脳組織の病理所見及びIHCによる確認の結果、TSEである証拠は確認できなかった。 ・統計学的な解析の結果、当該22群にはTSEの感染牛はいない可能性が高いと結論できる。 	Gould et al., 2003

○CWD感染牛のヒトへの感染性(サルへの投与実験)

投与物	投与された動物	投与経路	感染率	参照
CWD感染牛の脳 (WTD由来)	カニクイザル	脳内接種＋ 扁桃内接種	0%(0/1)	Comoy et al., 2015
CWD感染牛の脳 (MD由来)			0%(0/1)	