

Source: Konrad Bishop, BSE Inquiry, London, 2000

## 2. 海綿状脳症 1986年当時の知識

### 序文

2.1 後に BSE として認知される疾患が、初めて牛に発見された 1986 年当時、伝達性海綿状脳症 (TSE) として知られる疾患群に関し、英国や他の国々でも既に相当の知識が蓄積されていた。英国のヒツジに頻発した TSE の 1 疾患であるスクレイピーを始め、他の動物やヒトに発病する類似疾患についても広範な研究が行われていた。1959 年には既に、スクレイピーとヒト TSE の類似点が指摘されている。このような知見は新しい疾患の研究に役立てられた。

2.2 本章では BSE 研究関連を中心に、1986 年当時の科学的知識について述べる。ただし、1986 年以前の推論のなかには後に誤りであることが判明したものもある。後年の研究で是正された、そうした誤った概念についても本文中で言及する。

2.3 まず、1986年に認識されていた動物とヒトのTSEについて述べる。次にTSE病原体の性質、その複製様式について知られていたことを説明し、遺伝学的観点や伝播、病因についての説明に入る。本章の終わりには、ヒトTSEのプリオン遺伝子変異に関する1986年以降の知識について概説する。

## 動物およびヒトの伝達性海綿状脳症（TSE）

2.4 TSEは神経系の進行性変性疾患であり、脳内に微小な穴（空胞）が出現する。常に致命的であり、動物、ヒトのいずれにも発現し、独特の生物学的特徴を持ち、免疫応答の徴候が全くないまま発症する。潜伏期間が長いという特徴から「スローウィルス」疾患と呼ばれた。しかし、この用語は誤解を招きやすく、現在では使われていない。

2.5 1986年以前に確認されたTSEは以下の通りである。

- 動物？ ヒツジおよびヤギのスクレイピー、北アメリカの野生シカの慢性消耗性疾患（CWD）、伝達性ミンク脳症（TME）
- ヒト？ クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー症候群（GSS）、クールー病、致死性家族性不眠症（FFI）

2.6 臨床症状、病原、病理、伝播、疫学、遺伝学的要因、病因を始めとする様々な観点から、これらの疾患が研究され報告されてきた。本章では、同疾患群の主な特徴について論じる。特徴の多くは全TSE疾患群に共通するが、一定の特徴を詳細に検討すれば、疾患の鑑別が可能である。最も一般的に使われる診断的特徴の一つは、病変部の断面、すなわち脳組織ダメージのパターンである。

## スクレイピー

2.7 ヒツジやヤギのスクレイピーの発病は、BSEが確認される250年以上前から知られていた。スクレイピーは、オーストラリアとニュージーランドを除き、英国や多くの国で地域的に流行している。1986年当時、英国ではスクレイピーは届出伝染病ではなかった。1986年、獣医学研究センターが報告した153症例がスクレイピーと診断されたと、英国農水食糧省の獣医学研究診断分析（VIDA）に記録されている。ただし、VIDAレポートは、農水食糧省が取得した標本は家畜病の牧草地問題のサンプル

ルというバイアスがかかっていたことに言及し、このデータから推断しないよう警告した。1988年、モーガンは任意調査に基づき、英国内のヒツジの3分の1が感染しており、感染したヒツジは英国中に分布していると推定した。神経質、搔痒(痒み)、協調運動不能といったスクレイピーの臨床症状は畜産農家たちに広く認識されていた。モーガンの研究では、2回の別々の調査で匿名による自己管理式アンケートが用いられたが、匿名性を勘案しても、過少報告や調査に対する非協力の度合いにより算出に負のバイアスがかかると認識されていた。100頭以上の感染したヒツジの群れにおけるスクレイピーの臨床発症率は、この2つの調査結果を解析したところ、年間100頭当たりそれぞれ0.5例と1.1例と計算された。

2.8 しかし、モーガン・データの一部についてその妥当性が疑問視された。スクレイピーの陽性診断をした畜産農家の15~20%は、6つの可能性が記されたリストから4つのスクレイピー徴候を選択するという質問で、3つを正しく選択できていないことが指摘された。また、4つの不確かだが考えうる陽性徴候とわずか2つの陰性徴候を列記したこのような質問は、スクレイピー徴候を選択するよう回答者にバイアスをかけると考えられた。もう一つの考えうるバイアスは、任意調査では、自分の農場に問題がありそうだと疑っている畜産農家の回答率が最も高いだろうという事実であった。

2.9 スコットランドで行われた研究でも、モーガンの所見に疑問が投げかけられた。同研究では、スクレイピー徴候を示したヒツジの15%が病理組織学的に確定されなかったためである。これにより、モーガンの調査で陽性と診断した回答者がヒツジの状態を誤診したかもしれないことが示唆された。このように、英国のヒツジにおけるスクレイピーの真の有病率は、モーガンの推定値より低い可能性がある。

2.10 スクレイピーが最初に記録されたのは1732年だが、最初に論文が発表されたのは1913年、「比較病理学ジャーナル」(Journal of Comparative Pathology)においてであった。同論文では、症状として「よろよろ歩き」、痒み、興奮が挙げられ、疾患経過は3~4カ月とされた。1936年、80頭の感染動物から採取した脊髄のホモジネートを健康なヒツジに接種したところ疾患をきたし、スクレイピーが伝達性疾患であることが証明された。

2.11 1940年代以降英国では、スクレイピーに関する大規模な調査研究が実施されてきた。事実、英国にはヒツジの疾患や海綿状脳症に関する優れた研究施設が以前か

ら存在している。その一例が 1920 年設立の、エジンバラにあるモードゥン研究所 (Moredun Research Institute) である。また、農業研究会議 (ARC) により、バークシア州コンプトンにある同研究施設、およびエジンバラにある 1948 年設立の ARC 動物繁殖研究協会 (ABRO) で幾多の研究が実施された。最近、これらの機関は大幅に再編成された。特記すべきは、1981 年、ARC と医学研究会議 (MRC) が神経病因学ユニット (NPU) という共同機関を設立したことである。前述の全 3 機関のスクレイピー関連研究プログラムと施設が調整・統合され、NPU が誕生した。NPU はスクレイピーや海綿状脳症に関する専門知識を提供する英国の主要機関である。

2.12 これらの機関では、1960 年代から 1970 年代にかけ、ヤギ、マウス、ハムスターを対象に自然発生的および実験的に誘発させたスクレイピーの神経病理が研究され、その結果、以下のようなスクレイピーの主特徴が確認された。

- i. 灰白質の空洞化、すなわち脳に穴が開き、特徴的な「海綿状」の様相を呈する
- ii. 脳内ニューロン (脳細胞) の欠損
- iii. 星状細胞増加 (神経組織破壊に対する特定脳細胞の増殖)
- iv. アミロイド斑の出現 (アミロイド蛋白複合体の凝集部)? 一部の症例のみ

2.13 また、研究により、多数のスクレイピー株の存在が判明した。これは、異なるヒツジから得たスクレイピー分離株により、近交系実験用マウスに発現した疾患に差異が認められたことから明らかになった。ある研究で検査された 2 株 (ME7 と 22A) は、ある系統のマウスでは潜伏期間が長期と短期であったが、別系統では潜伏期間が逆転した。そればかりか、感染動物の脳内病変断面は、株ごとに異なっていた。病原体株は発生した疾患の特徴により分類可能なため、こうした異系統の近交系マウスへの接種法は現在でも病原体の株同定に用いられている。同法により、これまで約 22 のスクレイピー株が同定されている。ただし、潜伏期間の長さは株によるということが知られていた一方、宿主の遺伝的コントロール下にあることも判明した (2.96 ~ 2.99 節参照)。

2.14 脳への注射 (脳内接種) や経口摂取等、種々の経路により、ヤギやマウス、ハムスターにおいてスクレイピーが伝達することが実証された。その他の動物種への伝達はあまり成功していない。スクレイピーの、異なる 2 株をネコに伝達させる試みは

不成功に終わったが、ミンクは、ある株に対して感受性があった。

2.15 1986 年度の獣医局長の年次レポートに、捕獲したスジカモシカがスクレイピー様疾患と診断されたと記述されている。これについては、3.19 節で論じる。

## 伝達性ミンク脳症 (TME)

2.16 1965 年、TME に関して初めて発表された論文で、米国ウィスコンシン州のミンク飼育場における同疾患の発生が数件報告された。そのうち最も早く観察されたのは 1947 年であった。TME は商業用に繁殖されたミンクだけに見られるまれな散发性疾患であり、臨床経過が特に短い。感染動物では過度の興奮、攻撃性等、行動に変化が生じ、続いて協調運動障害が現れ、早期に死に至る。

2.17 飼料が感染源であるという説が、TME の研究者たちに広く受け入れられた。雌親の肉や内臓が摂取されていた場所で同腹子ミンクが発病したことから、共食いも一要因として関与していると考えられた。また、同腹子との争いによる噛み傷からの感染が経口経路よりも TME の流行に大きな役割を果たしているという説も存在した。しかし、同疾患の起源は完全には解明されなかった。TME とスクレイピーが臨床的、病理学的に類似していることから、TME はスクレイピーの一形態であり、スクレイピー感染組織をミンクに与えた結果発病したのではないかと示唆された。1986 年に 2 株の TME が同定され、そのうちの 하나가潜伏期間および疾患パターンの点で、あるスクレイピー株にきわめて類似していることが判明したため、TME の起源はスクレイピーに関係しているという説が支持された。ただし、脳内接種でミンクに伝達したのは一部のスクレイピー分離株のみであり、経口投与による伝達は成功しなかった。その結果、TME の起源はスクレイピーであるという説は疑問視された。全世界の TME 発症を検討した研究によれば、スクレイピーに曝露した可能性の高い症例は 14 例中わずか 1 例であった。さらに、1986 年には、カナダで発生したこの疾病の感染動物が、ヒツジないしヒツジの副産物に接したという証拠はないと報告されている。

2.18 科学者のなかには、牛肉や馬肉のみをミンクに与えた場所で TME が発生していることから、牛起源説を唱える者もいた。最終的には、この発生は「牛のスクレイピー様疾患」に起因する可能性があるという結論づけられた。牛肉は立てなくなった牛からとったものであったが、TSE 感染の有無は確認されなかった。

## 慢性消耗性疾患（CWD）

2.19 CWD はシカに自然発生する TSE であり、米国コロラド州とワイオミング州の野生生物公園にほぼ限定して発見された。1980 年、ウィリアムズとヤングにより初めて報告されている。症状は行動変化、唾液分泌過多、体重減少等で、2 週間から 8 カ月後に死に至った。

2.20 ウィリアムズとヤングは CWD の伝達経路を解明できなかったものの、母子感染および/または水平伝達の可能性を疑った。事実、同一施設内のミュールジカとロッキーヘラジカに CWD が水平伝達した証拠が存在した。しかし、同疾患の起源は不明であった。最近、ミュールジカの幼獣で CWD が経口経路により伝達することが判明した。ある研究では、経口接種後 10～80 日間観察が行われ、わずか 42 日後にリンパ細網系組織に異常プリオン蛋白（PrP）が認められている。経口曝露から数週間以内に異常 PrP が検出されたことは自然界における CWD の効率的な水平伝達と合致する。

## クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）

2.21 CJD が初めて報告されたのは 1920 年であり、二人の科学者ヤコブ（Jakob）とクロイツフェルト（Creutzfeldt）が別々に痴呆性の神経変性障害患者について記載した。CJD はまれなヒト TSE であり、その発症率は全世界で年間 100 万人当たり 1 人である。中高年成人に発症するのが一般的だが、若年層でも症例がみられる。ただし、その数はきわめて少なく、1986 年以前では全世界で 2 例にすぎない。症状は記憶喪失、錯乱であり、その後、痴呆の進行、失調（協調運動失調）、不随意運動、失明、失語と続く。患者の多くは発症から 6～12 カ月後に死亡するが、それよりかなり早く死に至ることもある。

2.22 1986 年、CJD の 3 形態、すなわち散发性、家族性、および医原性（医療介入に起因）が認識されていた。大半の症例で特徴的な臨床パターンが見られたが、非定型的症例も確認されており、それら症例では発作、感覚喪失、自律神経機能不全（不随意神経系の機能障害）等のきわめてまれな臨床症状を呈するか、臨床経過が長期であった。1986 年以降、こうした変化を示すいくつかの症例は、宿主の遺伝因子ないし別因子によりプリオン蛋白の形態がわずかに異なる結果ではないかと示唆されている（詳細は本書の第 3 章を参照）。

2.23 1980年代半ば、同疾患の最頻形態である散発性CJDが症例の約85%を占めていた。家族性CJDは6~15%であったが、1986年以降チリ等の特定の国でこれより高い数値が報告されている。1978年、マスターズおよび共同研究者らが、水平伝達(密接な接触による)が症例の集中発生の要因ではないかと推定した一方、垂直伝達(胎盤または母乳による)は家族性CJDの流行に関わっていないと考えられていた。1986年当時、家族性集中発生の機序は解明されなかったものの、そのパターンは遺伝子突然変異の優性遺伝を示唆していた。これは後の1989年、家族性CJDと別のヒト疾患であるゲルストマン-シュトロイスラー症候群を研究していた2研究グループにより確認された(2.176節を参照)。

2.24 1986年以前の医原性CJD症例数はきわめて少なく、世界で40例にも満たなかった。伝達経路として、角膜移植組織、定位脳内電極、死体から採取した脳下垂体由来のヒト成長ホルモンおよび性腺刺激ホルモンが報告されている。

2.25 CJDは世界のほぼ全地域で報告されている。同疾患の発症における性差の証拠はなかったが、1986年、英国の調査で65歳以上の年齢層では男性より女性に有意に高い発症率が認められたと報告されている。(しかし後に、米国より報告されたCJD調査で、年齢で補正した男性死亡率は幾分高いことが明らかになった。)1986年までにある特定人種にCJD症例数が多いことが報告されていた。たとえば、イスラエルへ移民したユダヤ系リビア人、フランスに移民したチュニジア人やアルジェリア人である。他の事象も含むこうした事象は、スクレイピーに感染した羊肉や眼球の摂取(リビアおよび北アフリカにこの食習慣があることが知られている)、外科的処置、職業上または娯楽としての動物への接触等、CJDのリスクファクターを示唆している。これらの事象を大局的に捉えるため説明を加えるとすれば、1990年、ゴールドファーブと共同研究者らが、これら人種内の集中発生はプリオン蛋白(PrP)遺伝子の突然変異に起因する家族性CJDによると断定している(プリオン説の解説は2.66-2.78を参照)。他にスロヴァキアやチリで大規模に集中発生した家族性CJD患者群で突然変異が同定されたことから、共通の起源に端を発し、人々の分散により広まって3地域(スロヴァキア、チリ、リビア)で集中発生した可能性が高まった。しかし現在では、分散した人々において、プリオン遺伝子内の生化学的変換の起こりやすい場所で自然に突然変異が生じたのではないかと考えられている。この説は、米国や英国、フランス、日本でCJDの家族歴の有無にかかわらず突然変異が同定されたという事実裏付けられており、独立した突然変異の多発を示唆している。

2.26 1986年当時の状況に戻れば、1980年代初頭までに様々な研究者がCJD伝播実験を行い、霊長類、ヤギ、ネコ、および種々の齧歯類への伝達が成功した。これらの研究は様々な組織が関与した多様な経路による伝達を理解する上で重要であった。特に、感染力は中枢神経組織に限定されず、経口、脳内および末梢経路により伝播しうることが実証された。

2.27 生存患者(生前)のCJD診断法の研究も行われた。可能性の一つとして脳生検が検討されたが、CJD非感染部位から採取した脳標本では結果が陰性になってしまう問題が生じた。総じて、1986年当時、死後の組織検査以外に確実な方法は存在しなかった。

### **ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー症候群(GSS)**

2.28 GSSはTSEのなかでも最もまれな疾患のひとつであり、CJDの発症率が年間100万人に1人なのに対し、GSSでは100万人に2~5人である。運動と発語に障害が現れ重症の痴呆に進行する疾患として1928年に初めて記載された。患者の多くは30~40歳代で発症し、疾患経過期間は平均しておよそ5年であった。明らかに遺伝性障害であるが、散发例と考えられたものも確認された。1986年以降、GSSの特徴が新たに発見された。1989年、遺伝子突然変異がGSSに関与していることが判明した。それ以来、GSSの様々な臨床的、病理学的特徴がPrP遺伝子の異なる突然変異と関係していると考えられている。

2.29 臨床観察によるGSS診断が困難なため、一般に行われているのは検死による同定のみである。臨床症状が類似しているため、GSSは頻繁にアルツハイマー病と誤診されてきた可能性がある。

### **クールー病**

2.30 クールー病(震え)はパプアニューギニアで地域流行したCJDの一形態である。1957年に初めて報告され、ジガスとガジュセックはフォア族の約1%に同疾患がみられたと記載したが、部族や種族によっては人口の5~10%という高い発症率であった。クールー病は1986年以前にほぼ絶滅したが、それでも当時では、貴重な後天性ヒトTSE例であった。

2.31 クールー病の疫学的パターンは、同疾患の原因を突き止める重要な手がかりであった。女性と子供のクールー病発症率は男性の2倍であり、集中発生が時おりみられた。クールー病は埋葬儀式で死者を悼む証として親族の死体の様々な組織を食することから伝達したと結論づけられた。脳と内臓は主に女性と子供が食べ、また、死体を準備し、その脳を体になすりつけるのも女性と子供であった。1950年代後期に儀式は廃止され、1970年までには全年齢層で発症率が低下した。

2.32 食人が伝達の主経路であると一般的に推測されていたが、ガジュセックは1979年、クールー病は脳の摂取そのものよりむしろ切り傷や擦過傷により伝達したのではないかと推測した。死体の準備には、皮膚や粘膜を介して脳を始めとする種々の組織への接触が伴っていた。1980年のリスザルを使用した実験では、自然給餌によるクールー病の伝達が認められたが、感染物質を胃管から胃に直接与えたところ、伝達しなかった。その結果、著者らは口や咽頭内の粘膜部が主要感染経路ではないかと推断した。

2.33 クールー病の起源は不明であるが、20世紀初期に同種族の一人に発生したCJD散発例から始まったのではないかと示唆された。

## 致死性家族性不眠症 (FFI)

2.34 FFIは1986年、ヒトの遺伝性睡眠障害疾患として記載された。症状は進行性不眠症、自律神経系障害等であり、発症後9カ月で死に至った。最初のFFI患者の親戚数人が同様の疾患で死亡した。彼らの脳を検査したところ、神経細胞変性や星状細胞増加が認められたが、空胞形成や炎症性変化はなかった。1986年当時、同疾患が伝達性である証拠がなかったため、TSEとして分類されていなかった。TSEとして認識されたのは、1992年、PrP遺伝子の突然変異が同定され、FFIがプリオン病であることが判明した時点である。

## プリオンの突然変異

2.35 1986年以前には、CJDやGSSの家族性症例は常染色体優性障害、すなわち、染色体対(ただし性染色体ではない)の一方の遺伝子突然変異によると知られていた。しかし、このような突然変異に関わる遺伝子が初めて確認されたのは、1989年になってからである。この発見は広範囲に重大な影響を及ぼした。この発見とその重要性

を説明するためには、1986年当時の知識の解説を一時中断しなければならない。

2.36 家族性 CJD および GSS の動物伝達実験により、これらの疾患は感染性かつ遺伝性であることが実証された。ただし、概ねウイルス性疾患としての観点からの解釈であった。プルシナーと共同研究者らによる研究で、スクレイピー感染性濃縮分画においてスクレイピー感染ハムスター脳に特異の蛋白が同定された。この蛋白はプリオン蛋白 (PrP) と定義され、その分離により最終的にはプリオン蛋白遺伝子の同定と配列決定に至った。GSS と家族性 CJD の原因となる突然変異が発見されたのはプリオン蛋白内においてであった。この発見で、伝達性海綿状脳症の感染性および遺伝性の性質が説明可能となった。この性質により、変異したプリオン蛋白遺伝子の遺伝、あるいは感染による異常プリオン蛋白の獲得のいずれによっても、疾患が獲得される。プリオン仮説の詳細は 2.66 ~ 2.78 節で論じる。

2.37 確立した CJD の原因はプリオン遺伝子突然変異のみであるが、証明されていないものの、有毒化学物質等の環境因子が、プリオン蛋白を正常な可溶性形態から疾患を誘発する不溶性形態に変換させる可能性が残っている。この変換はプリオン蛋白分子の形態を構造的に変化させ、酵素分解抵抗性となると考えられている。不溶性形態の集合体は神経変性の原因と思われる。

2.38 現在、CJD と関連 TSE の原因として知られているプリオン遺伝子突然変異は 20 を超える。その大半は家族性だが、なかには親の生殖細胞で新たに突然変異が発生したと考えられている例もある。また、散发性 CJD は体細胞内で起こるプリオン遺伝子の非家族性突然変異 (体細胞変異) に起因する可能性が高い。このような変異は卵子や精子が関与しないため、子孫に伝達されない。

## その他の神経変性疾患

2.39 1986 年以前にも、前述以外の神経変性疾患に関する知識は存在していた。同疾患群は、CJD 同様、晩年に現れる進行性痴呆や、行動障害および運動失調等の神経症状を特徴とする。こうした症状でよく知られているのは、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病である。これらは TSE ではないが、神経細胞内の異常な不溶性蛋白の蓄積という共通要因を持つとされているため、TSE の議論に関連している。ハンチントン病と 8 種の脊髄小脳運動失調症では、異常蛋白は、GSS と同様、遺伝により受け継いだ家族性遺伝子突然変異に起因する。異常蛋白分子の構造変化が証

明された例もある。以下に、最もよく見られる 3 種の神経変性疾患を簡単に解説する。CJD が疑われる症例では、診断の際に各疾患を考慮すべきである。

## ハンチントン病 (HD)

2.40 ハンチントン病 (HD) は神経系の遺伝性変性疾患であり、不随意運動、運動失調、知能後退、進行性痴呆を特徴とする。有病率は 1 万 8000 人に 1 人である。病理学的主特徴は、脳内神経細胞の変性である。

2.41 発症時期は 35 ~ 45 歳であり、これは患者の多くが発症を知る前に子孫を作り、子孫の半数に遺伝子を伝えていることを意味する。1983 年、HD の原因遺伝子が 4 番染色体上にあることが発見され、発症前診断に疾患遺伝子にリンクした遺伝子マーカーを利用する可能性が開けた。1993 年、この遺伝子の特徴づけがなされ、1997 年になってようやく、不溶性突然変異蛋白の集合体に変性脳ニューロン内で同定されている。

## アルツハイマー病 (AD)

2.42 アルツハイマー病 (AD) は初老期または老年期痴呆の主形態である。有病率は 65 歳以上で 20 人に 1 人である。特に知性をつかさどる領域の神経細胞の消失と異常な脳活動を特徴とする。

2.43 1986 年以前、AD と CJD のいずれも一部症例が家族性である等、両疾患の類似性が指摘されていた。AD 患者、CJD 患者とも、筋痙攣や脳の電気活性変化が起こることがある。1982 年に報告されたある伝達研究で、アルツハイマー病と確認された患者の脳組織を霊長類に接種したところ、被験動物に CJD と見分けがつかない海綿状脳症が発生した。しかし、それ以外の AD 伝達実験は不成功に終わっている。

2.44 最近では、遺伝子および生化学研究に裏付けられた神経病理学的所見により、異常蛋白の蓄積がアルツハイマー病の病因の中心的役割を果たすことが示されている。

## パーキンソン病

2.45 パーキンソン病は高齢者に好発する神経系の進行性変性疾患であり、振せんや筋強剛を特徴とする。主な病理学的特徴は、脳の特定部位における神経細胞の消失と神経伝達物質であるドーパミンの欠失である。有病率は1000人当たり2人で、ごく一部は家族性である。

2.46 1980年代初頭、パーキンソン病は急性ウィルス感染の結果か、あるいはごく一部の症例では緩徐な神経系感染過程ではないかと複数の研究グループが示した。しかし、多大な努力にもかかわらず、1986年以前にパーキンソン病でウィルスが確認されたことはなく、動物への伝播も報告されなかった。

2.47 1986年以降、複数の遺伝子突然変異が同疾患に関与しており、各遺伝子が神経細胞内で異常蛋白集合体を生成することが判明している。

## 要約

2.48 1986年までに動物とヒトにおいて数種のTSEが認識されていた。これらの進行性神経変性疾患に共通する特徴として、長い潜伏期間や、運動失調、脳の海綿状変性等の神経損傷の臨床症状が挙げられ、一部の症例では神経細胞内やその周囲でのアミロイドの蓄積が認められる。TSEはいずれの疾患も、自然および実験的に伝達する。1986年以前、アルツハイマー病やパーキンソン病等、他の神経変性疾患症例の一部は遺伝性であることが知られていた。しかし、感染と遺伝の両方で伝達するのが証明されたのは、神経変性疾患のなかではTSE疾患群のみである。後年になって、TSEとそれ以外の神経変性疾患群に共通する特徴として、神経細胞変性に関与する不溶性蛋白集合体の存在が明らかになった。これは中枢神経系の細胞損傷と細胞死の機序が類似していることを示唆している。

## TSE 病原体の性質および複製様式

2.49 TSE疾患の伝達様式を知り、予防法や治療法を開発する上で、感染因子の性質やその複製様式を理解することが不可欠である。病原体研究に焦点をあてた作業の多くはスクレイピーを対象としたものであり、ウィルス性と非ウィルス性の両性質を示唆する対照的な結果をもたらした。以下の節では、1986年以前に提唱された病原体の性質と複製様式に関する主要な説に加え、それらの説を支持する、または反する証拠を紹介する。

## ウイルス仮説

2.50 1954年、シガードソンは、細菌除去フィルターに通したスクレイピー感染脳材料を用いて、スクレイピーをヒツジに伝達させられることを実証した。この所見により、シガードソンはスクレイピーの原因物質はフィルターを通ったウイルスではないかと推察した。潜伏期間が長く、臨床経過が進行性であることから、同氏は、スクレイピーは「非通常スローウイルス」群に属すると提唱した。後に、これらの非通常スローウイルスが通常ウイルスと共通した多くの特徴を持つことが明らかになった。

- i. 非通常ウイルスは通常ウイルスと大きさがほぼ同じであることが濾過試験で判明した。
- ii. 非通常ウイルスは、まず脾臓および他部位で複製した後、脳内で高力価(濃度)に自己複製した。
- iii. 非通常ウイルスは特異な宿主域を示した(特定種のみ作用した)。新しい宿主への適応では、潜伏期間の短縮が見られた。

2.51 しかし、反対の証拠も多数存在し、伝達性物質が非ウイルス性であることや、複製機序として唯一知られている核酸の媒介が欠如していることを示唆する証拠が見られた。例えば、電子顕微鏡による研究では、脳切片内でウイルス由来構造を同定できていない。また、同物質はウイルスを不活性化し核酸を退化させる治療に対して抵抗性を示し、感染は炎症反応を伴わなかった。

## 不活性化研究

2.52 スクレイピー病原体が不活化に対して抵抗性を示す証拠が最初に得られたのは、1946年ゴードンによってである。同氏は跳躍病の予防接種を受けた1000頭以上のヒツジにスクレイピーの発生がないか観察を行った。ワクチンはヒツジの脳、脊髄、脾臓の細胞から調製し、ウイルス死滅のために濃度0.35%のホルマリン処理を行った。ウイルス仮説に基づけば、スクレイピー病原体がホルマリンに対し抵抗性を示したのは予想外であった。

2.53 1950年代後期から1960年初期にかけて、スクレイピーが100℃までの加熱、クロロホルム、フェノール、アセチルエチレンイミンによる処理、およびエーテルに

よる抽出に対し抵抗性があることが、多数の研究者により明らかになった。

こうした所見をもとに、1965年、パティソンは、スクレイピー病原体が、ウイルス汚染物質の消毒に頻用されている処理に耐性を示すことから、同病原体が生きたウイルスであるならば、これまで認知されなかった種類のウイルスであると結論づけた。

2.54 1966年、アルパーらは電離放射線と紫外線がスクレイピー病原体に及ぼす影響を調査した。その結果、病原体の性質は通常ではないらしく、核酸の関与があるとしても、ウイルス・ゲノムにとって信じがたいほど微小であると結論した。1978年、同研究者チームはさらに研究を進め、酸素内での電離放射線への曝露で同病原体の生物活性が減退することが示した。この条件下では、酸素が核酸の分解を阻止することがわかっているため、もしその病原体に核酸があったなら、失活は観察されなかったはずである。こうして、これらの研究により、スクレイピー病原体は脂質、多糖類、蛋白からなることが示唆された。

2.55 しかし、1984年、前述の所見とは逆の、伝達性海綿状脳症の病原体としてのウイルスの性質を支持するデータがローワーにより発表された。スクレイピー感染ハムスターの脳抽出物を強力な殺菌剤（0.525%の次亜塩素酸塩ないし漂白剤、あるいは0.01%のモル濃度のメタ過ヨウ素酸ナトリウム）で処理した後、スクレイピー病原体がほぼ完全に不活性化した。さらなる研究で、この病原体は100以上の温度に対し感受性であることが判明し、これは通常ウイルスと考えられていた習性と一致した。ローワーは、1959年にスタンプらが観察したように、病原体が熱に対して安定しているように見えるのは、病原体の一部に処理後も活性を維持する抵抗性の病原体が存在するためと説明した。スクレイピー病原体の滅菌に対する抵抗性は、全感染因子のごく一部に限られており、大部分は不活性化に高い感受性を持つと結論づけた。ローワーは、試験結果は、スクレイピー病原体が従来型と同様、熱や多数の化学物質に対して感受性がある微小ウイルスであるという証拠の一つであると考えた。

## 免疫応答の欠如

2.56 同病原体がウイルスではないことを示唆するさらなる証拠は、宿主動物に炎症性（免疫）応答が見られないことであった。1959年に、スクレイピー感染に対する免疫応答のないことが認められた。この性質は、クールー病やCJD、TMEに共通する特徴であることが判明している。これに対し、実験的アレルギー性脳脊髄炎（EAE）

等、他の神経障害では、神経線維の脱髄（神経線維のミエリン蛋白の破壊）と慢性炎症を特徴とし、明らかに免疫応答を誘発した。

2.57 1959 年以降、様々な研究者により、スクレイピー感染で免疫応答を誘発できないことに対して妥当な説明がなされている。例えば、抗体測定に用いた試験の感度が不十分あるいは試験が不適切であった、感染過程内における抗体測定時期が不適当であった、被験動物が不適当であった等である。1973 年、ポーターらがきわめて高感度の試験（間接免疫蛍光法）を実施したが、同様に免疫応答を検出できず、スクレイピー感染後にこうした反応は出現しないことを示唆した。

2.58 ウサギを用いてスクレイピー病原体に対する抗体を検出できなかったカスパーらは、1982 年、このような所見の重要性を強調した。彼らは、スクレイピー病原体が免疫応答を誘発する可能性を検討し、産生された抗体は用いられた試験法では検出できなかったのではないかと考えた。例えば正常な細胞構成成分と検体との交差反応による不検出である。しかし、スクレイピー病原体は、宿主がその存在に抵抗性であるためには、正常細胞構成成分と十分に類似するという可能性も考えられた。

## 線状ウィルス仮説

2.59 この一連の証拠はスクレイピー感染因子に核酸が存在しないことを示唆しているが、核酸の関与を肯定する 1986 年以降の説について言及しなければならない。ナラングは、電子顕微鏡を用い、スクレイピー感染脳内に一本鎖（ss-）DNA を含む構造を同定した。これらの研究は 1990 年に実施されたものだが、核酸は TSE 感染因子にとり本質的であるという説の追認であるため、本議論と関連性がある。スクレイピー感染因子が核酸の特異的分解酵素による不活性化に抵抗性があるという事実は、スクレイピー関連 DNA は蛋白膜により保護されているというナラングの意見と合致する。

2.60 1992 年、ナラングはこのような構造を「線状ウィルス」と名付けた。同氏は、線状ウィルス粒子は通常ではない 3 層構造をしており、蛋白の外層が一本鎖 DNA の内層を包み、次にその内層が中心部のプリオン蛋白/スクレイピー関連線維（SAF）に巻き付いているという仮説を立てた。おそらくは正常な細胞性プリオン蛋白から異常な疾患誘発形態への変換を促進する酵素として、DNA 塩基配列が「補助」蛋白の遺伝暗号を指定するのではないかと提唱した（2.66 - 2.70 節を参照）。

2.61 後の 1998 年のナラングによる研究で、スクレイピー感染動物由来の一本鎖 DNA を接種された実験動物は、DNA の細胞内取込みを促進させる化学物質とともに注射されると、脳の空胞化が生じることが示唆された。これにより、ナラングは、線状ウィルス粒子に関連する一本鎖 DNA はスクレイピー病原体のゲノムないし情報分子であると結論づけた。これまでのところ、一本鎖 DNA を同定しようとする実験はすべて失敗に終わっている。

## ビリノと複製部位仮説

2.62 1971 年、ディッキンソン博士とマイクルは、マウスにおけるスクレイピー潜伏期間をコントロールする単一常染色体遺伝子? sinc 遺伝子? の発見およびスクレイピー病原体株に関する観察結果に基づき、スクレイピー病原体の複製について仮説を立てた。後述のごとく(2.84 - 2.89 節) sinc 遺伝子は 2 個の対立遺伝子 s7 と p7 を有し、各々が潜伏期間の長短に関連することが示された。

2.63 この仮説によれば、各 sinc 対立遺伝子の遺伝子産物が蛋白の多量体構造に寄与し、それがまたスクレイピー病原体の「複製部位」を形成する。病原体の複製は、特定株がいかに複製部位と作用しあい、複製部位が何から構成されているか、すなわち、ホモメリック(1 対立遺伝子からなる)であるか、ヘテロメリック(異なる 2 対立遺伝子からなる)かに依存する。

2.64 異なるスクレイピー株が知られているという事実は、病原体は、核酸を含むゲノムを有するという点で通常ウィルスと類似していることを示唆していた。こうして潜伏中に変異株が生じ、新しい株が誕生する。スクレイピー病原体株の相違を決定するような、宿主によりコードされた特質は発見されなかった。これは、同病原体ゲノムは個々に異なり、正常宿主の機序により複製されるものの、宿主からコードされないことを意味すると考えられた。

2.65 「ビリノ」という用語は、感染粒子の微小性、免疫学的中立性、ウィルス様性質を反映して名付けられた。このようにディッキンソン博士とウートラムが 1979 年に提唱したビリノ・モデルによれば、スクレイピー病原体のライフサイクルには、sinc 遺伝子由来の宿主蛋白(おそらく蛋白多量複合体)にゲノムが結合している段階がある。ビリノ・モデルでは、蛋白/核酸複合体を「自己」としてみることから、宿主蛋

白はスクレイピー病原体の核酸が分解されないよう保護し、宿主の免疫応答を抑制する。しかし、前述の 2.54 節で詳説した通り、スクレイピー関連の核酸は未だ同定されておらず、その存在を示す物理的ないし化学的証拠もない。

## プリオン仮説

2.66 前述のごとく、スクレイピー病原体が核酸を欠くことが沢山の実験で示唆され、1967 年、グリフィスにより病原体が自己複製する蛋白である可能性が示唆された。病原体の複製機序が種々提案され、それらは核酸が不可欠であるという従来の概念をくつがえすものであった。グリフィスの説は、スクレイピー病原体は、宿主動物において遺伝的に生成する能力を持っているが、通常は生成しないか、あるいは感染性形態では生成されない蛋白であるという見解に基づいていた。

2.67 1967 年にグリフィスが提唱した仮説を基礎として、1982 年にプルシナーはプリオン仮説を発表した。蓄積されたデータによるとスクレイピー病原体は蛋白を含むが核酸を変化させるほとんどの不活性化手法に抵抗性であることを示すことから、蛋白様感染微粒子 (proteinaceous infectious particles) という意味で Prion と命名された。

2.68 1983 年までに、プルシナーはスクレイピー感染性を増強した感染ハムスター脳からプリオン蛋白の分離に成功していた。電子顕微鏡下で、プリオン蛋白は異常な原線維構造として凝集していることが判明し、これは 1981 年 Merz が同定した「スクレイピー関連線維」(SAF) と見かけ上、全く同じであった。Merz は既に、スクレイピー感染脳の処理済ホモジネート内の SAF の存在を証明していた。SAF はアミロイドに類似し、感染動物脳にみられるアミロイド斑の原因ではないかと考えられた。こうしてプルシナーは、脳内でのプリオン蛋白の沈着がスクレイピー固有のダメージを引き起こしていると提唱した。

2.69 後の 1985 年のプルシナーによる研究で、プリオン蛋白は正常細胞の構成成分であり、宿主ゲノムによりコードされることが示された。これは、ハムスターのプリオン蛋白断片 (ペプチド) 内に存在するアミノ酸配列の同定により明らかになった。アミノ酸配列によりこれら断片の DNA コードが推定され、よってハムスター遺伝子の同定および分離が可能となった。これによりさらに、マウスやヒト遺伝子の同定や配列決定も可能となった訳である。スクレイピー関連プリオン蛋白 (PrP<sup>Sc</sup>) のアミノ

酸配列は正常プリオン蛋白 ( $\text{PrP}^{\text{C}}$ ) と同じであることが明らかになった。ブルシナーは、 $\text{PrP}^{\text{Sc}}$  は、プロテアーゼ酵素による消化に部分的抵抗性があるが、 $\text{PrP}^{\text{C}}$  は酵素による消化に対し抵抗性でないことを示した。彼は、プロテアーゼ抵抗性はプリオン蛋白の立体構造的変化によるもので、この構造変化が連鎖反応により正常  $\text{PrP}^{\text{C}}$  を  $\text{PrP}^{\text{Sc}}$  に転換させる能力を持つと仮定した。 $\text{PrP}^{\text{Sc}}$  という略語は、スクレイピーに限らず、全 TSE 疾患におけるプリオン蛋白の立体異性体に対して用いられるようになった。

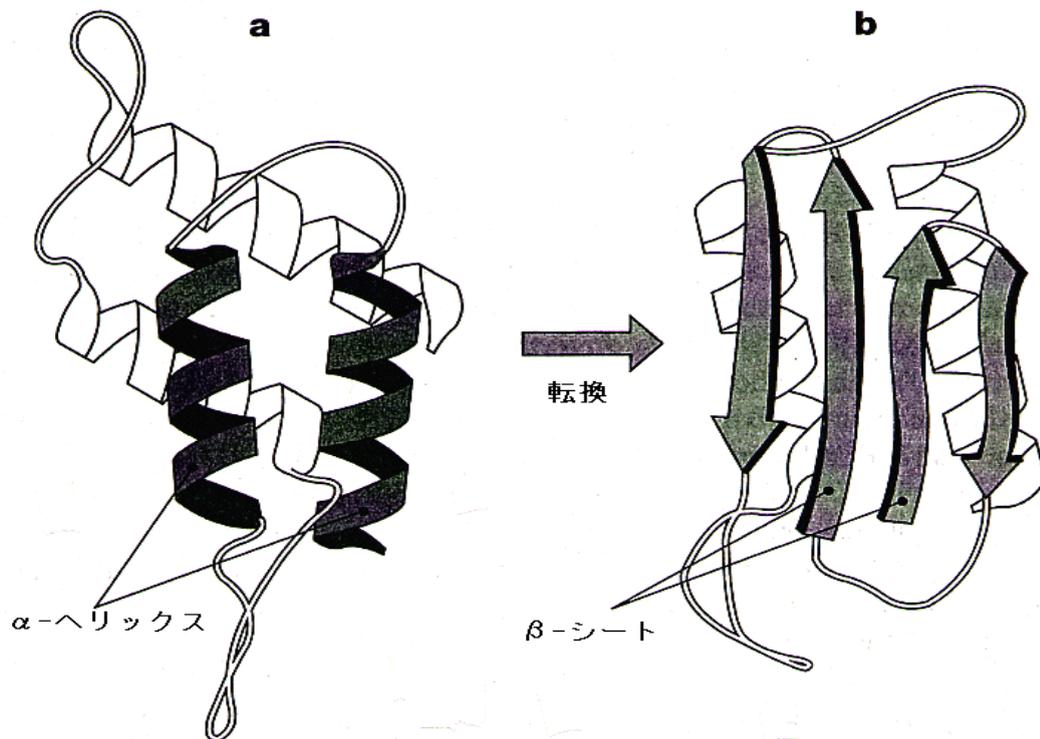
2.70 この転換により疾患伝達機序が判明し、同疾患の長い潜伏期間と自然歴に対し満足のいく説明が可能となった。この仮説は、 $\text{PrP}^{\text{Sc}}$  感染が免疫応答をなぜ誘発しないかという疑問に対し、答えを出した。何故なら、感染因子は宿主にとって異物ではなく、宿主自体のプリオン遺伝子産物だからである。

#### 1986 年以降の研究からみた 1986 年以前の説の分類

2.71 このような所見から、プリオン蛋白に関してさらに多くのことが明らかとなり、TSE 感染因子はプロテアーゼ抵抗性のプリオン蛋白異性体であることが広く受け入れられている。プリオン蛋白は細胞膜や他の細胞構成成分に存在するが、その機能は未だ解明されていない (2.77 節参照)。コンピュータ・モデリングによれば、正常プリオン蛋白の構造はアルファ ( ) ヘルックス構造 (らせん状) を特徴とする (図 2.1A) のに対し、疾患型異性体はベータ ( ) シート構造 (伸び切った状態) を特徴とする (図 2.1B)。この構造変化は、プリオン蛋白のプロテアーゼ抵抗性と不溶性凝集物の蓄積に関わっている。この凝集物は罹患脳内のアミロイド沈着を構成し、処理済脳乳剤内にみられる SAF を招来する。

#### 図 2.1 提唱された (a) $\text{PrP}^{\text{C}}$ と (b) $\text{PrP}^{\text{Sc}}$ の立体構造

正常プリオン蛋白は 4 個の ヘルックス構造 (らせん状) を特徴とする。 $\text{PrP}^{\text{C}}$  から疾患関連形態である  $\text{PrP}^{\text{Sc}}$  に転換すると、2 個のヘルックス構造が失われ (茶色の部分)、シートと呼ばれる線状構造に変化する。この転換がプリオン感染性の獲得に關与している。



2.72 プリオン蛋白の突然変異が GSS と家族性 CJD の原因であるという発見は、PrP<sup>Sc</sup> が TSE 感染因子であることの強力な証拠となった (2.176 節参照)。1994 年には新たにこれを証明する実験結果が得られた。すなわち、正常プリオン遺伝子を欠くトランスジェニックマウスに家族性 GSS (P102L) の病因と同一の突然変異を含む合成遺伝子コピーを挿入したところ、疾患が実験的に再生されたのである。正常 PrP 遺伝子を持たないが突然変異遺伝子に置換されていない同じトランスジェニックマウスにおいて TSE は発生せず、実験的 TSE に非感受性であることが既に知られていた。これらマウスの感染感受性は、正常マウス PrP 遺伝子の置換により復活した。1999 年に得られた証拠は、マウスに導入した PrP 突然変異 (101L) は、いかなる遺伝疾患もマウスにもたらさないが、TSE 感染の潜伏期間を大きく変えることを示唆した。

2.73 PrP 遺伝子の除去がもたらす影響 (効果) は、実施した研究者により異なっていた。別々に作出した 2 系統のマウスでは、寿命は正常であり、日周リズム (「体内時計」によりセットされた生物過程ないし行動) のわずかな変化あるいは電気生理学的異常の他は、遺伝子欠損による明らかな悪影響は認められなかった。しかし、それとは別の遺伝子欠損 (ノックアウト) の 2 系統では神経変性や致死性運動失調がみられ、PrP がある神経細胞タイプの長期生存に關与していることを示唆した。こうしたマウス系統による違いは、最近同定された PrP 遺伝子に近接する doppel という新し

い PrP 様遺伝子に関連している可能性があるものの、明らかではない。doppel 遺伝子は、既知の全プリオン蛋白と 25% 相同の蛋白で、運動失調のノックアウトマウスに多量に発現するが、運動失調を伴わないノックアウトマウスには発現しない蛋白をコードすることが判明している。これは、doppel が PrP 欠損マウスの神経変性を引き起こす可能性を示唆している。TSE 発生にとり 2 遺伝子間の相互作用が重要であるようだが、PrP と doppel の両機能の解明は今後の課題である。

2.74 PrP が唯一の疾患原因なのかは不明であるが、PrP が疾患に不可欠であることは明白である。プリオンによる疾患発症機序も同様に不明である。「プリオン単独」仮説によれば、PrP<sup>Sc</sup> が PrP<sup>C</sup> をリクルートし、PrP<sup>C</sup> をさらに PrP<sup>Sc</sup> に転換させることによりプリオンが複製される。その結果、事象の連鎖反応が生じ、PrP<sup>Sc</sup> が加速度的に蓄積する。事実、PrP<sup>C</sup> の転換には PrP<sup>C</sup> と PrP<sup>Sc</sup> 間の相互作用が、それだけでは十分ではないものの、必要であることが最近証明されている。さらに、この相互作用は蛋白の C 末端(蛋白をアミノ酸鎖と考えると、蛋白の右端)の近接ないしそれを含む局所で生じ、きわめて特異的であることが判明している。この所見は、生きた動物内の PrP<sup>Sc</sup> の増殖および病因過程において、PrP<sup>Sc</sup> が PrP<sup>C</sup> の必須リガンドおよび/またはレセプターである可能性を支持している。

2.75 しかし、実際、いかに PrP<sup>C</sup> から PrP<sup>Sc</sup> へ転換するのかは目下議論的である。ひとつの機序として「鋳型による折りたたみ (template-directed refolding)」モデルがプルシナーにより提唱されている。これは、PrP<sup>C</sup> と PrP<sup>Sc</sup> 間の物理的相互作用が PrP<sup>C</sup> の転換の前提となる構造変化にとり不可欠であるという仮定に基づく。PrP<sup>C</sup> の誤った折りたたみを促進する分子シャペロン(介添え役)となる別の蛋白質(プロテイン X という)の関与が、遺伝子上の証拠として示唆されている。実際、プリオン様 doppel の同定により、プロテイン X と doppel により生成された蛋白が同一のものである可能性が生まれている。

2.76 別の機序も提唱されている。PrP<sup>C</sup> と PrP<sup>Sc</sup> が細胞質あるいは PrP<sup>C</sup> が存在する特定細胞分画内に、細胞内の熱力学的均衡において存在するというものである。この“種まき (seeding)”仮説によれば、単量体の PrP<sup>Sc</sup> (訳注: PrP<sup>C</sup> の間違い?) が細胞の正常構成成分であるのに対し、感染因子の PrP<sup>Sc</sup> は多量体の規則性の高い凝集物である。単量体の PrP<sup>Sc</sup> 分子がいくつかが集まって規則性の高い種(たね)になった場合のみ、周囲から単量体の PrP<sup>Sc</sup> がさらに集まり(リクルートされ)、アミロイドへと凝集する。種子の自然形成の可能性は、その場所の PrP<sup>Sc</sup> の集中度に依存する。

また、PrP<sup>Sc</sup>凝集物が成長すると、小さい核に分裂し、その分裂したそれぞれがPrP<sup>Sc</sup>をリクルートでき、感染単位として作用することになる。そうすると感染性が増強するというものである。しかし、これら2モデルのうち、正しいものがあるとすれば、どちらが正しいのかを識別することは、目下のところ不可能である。

2.77 PrP<sup>C</sup>からPrP<sup>Sc</sup>への転換について多様な考察がなされている一方、細胞内でのPrP<sup>C</sup>の正常機能も議論的となっている。最近の研究では、PrP<sup>C</sup>が*in vitro*で銅イオンに結合することができ、PrP<sup>C</sup>が*in vivo*で銅と結合した状態で存在しうるということの究明に焦点が置かれている。この発見により、PrP<sup>C</sup>の銅結合特性が“酸化ストレス”から細胞を保護するのに重要であることが示唆されている。酸化ストレスとは、体内において、多くの通常の生化学的反応で産出される高荷電で、毒性のある遊離酸素ラジカルによる(細胞)破壊的な影響のことである。

PrP<sup>C</sup>が、有害な遊離酸素ラジカルを淘汰し、不活性化する銅/亜鉛スーパーオキシド・ジスムターゼ酵素の活動に影響を与えているようである。事実、PrP<sup>C</sup>自体にスーパーオキシド・ジスムターゼ活性があることが最近の証拠で示唆されている。このように、PrP<sup>Sc</sup>の毒性と細胞内のPrP<sup>C</sup>失活に密接な関連性をうかがうことができる。

2.78 近年、Sotoらがきわめて説得力のある実験結果を発表し、PrP<sup>Sc</sup>をスクレイピー感染因子とする強力な証拠を提供した。彼らはマウス・バイオアッセイにおいて、プロテアーゼ抵抗型PrP<sup>Sc</sup>を合成シート破壊ペプチド(蛋白質のシート構造を阻害する分子)で処理したところ、90~95%のPrP<sup>Sc</sup>の感染性が逆転することを発見した。この感染性の逆転に伴って、PrP<sup>Sc</sup>のプロテアーゼ抵抗性がPrP<sup>C</sup>と同レベルまで低下した。感染性の逆転が達成されたのはこれが最初であり、TSE治療法開発におけるこの研究結果の重要性は自明である。(5.48節で詳説する。プリオン仮説の妥当性をほぼ議論の余地なく確認する意味で、本節で解説した。)

## 要約

2.79 1960年代後半に、スクレイピー病原体が、ウィルスを含む既知の全微生物を不活性化する処理に対して抵抗性があることを示す有力な証拠が存在した。蛋白質を分解させる1歩手前の高温処理、紫外線や電離放射線への曝露、ホルムアルデヒドや核酸を変性させる酵素のすべてが、実験動物への感染伝達を阻止できなかった。相反する証拠があったものの、最小ウィルスの通過を阻止するフィルターでさえスクレイピー病原体をブロックしなかった。科学者たちは別の仮説を考えざるをえず、数例の独

創的仮説が立てられた。その一つが「ビリノ」仮説であり、感染因子の核酸が、宿主の免疫応答を誘起しない免疫学的中立の蛋白被膜により不活性化から保護されるといふものである。グリフィスが以前に提唱した自己複製蛋白が感染因子であるという説が再考され、そこからプルシナーがプリオン仮説を導き出した。1986年当時、プリオン仮説は依然として物議を醸し出していた。1989年、GSS患者におけるプリオン遺伝子突然変異の証明によりターニングポイントが訪れることになる(2.176節)。トランスジェニックマウスを用いたプリオン蛋白突然変異の実験がそれを実証した。それ以来、同仮説を追認する実験的証拠が蓄積されている。ただし、感染因子(PrP<sup>Sc</sup>)が宿主の正常プリオン蛋白をプロテアーゼ抵抗型の疾病を産生する構造に転換する機序等、いくつかの点が未だ説明できていない。しかし、シート破壊ペプチドの開発や、スクレイピー病原体とこのペプチドを一緒に接種するとスクレイピー感染性を逆転できることの証明は、プリオン仮説を裏付ける証拠である。

## スクレイピーの遺伝学的側面

2.80 BSEが牛に発生した1986年当時、スクレイピーに対する感受性は、宿主遺伝子とスクレイピー特異分離株との複雑な相互作用にコントロールされると理解されていた。この理解は1950年代に遡って始まった研究の発見に基づいていた。本節では、同分野の主な発見を年代順に解説する。

2.81 スクレイピーに対する感受性がヒツジの品種で差があることが最初に指摘されたのは、1950年代及び1960年代にゴードンが行った早期研究によってである。ある研究で、ゴードンはスクレイピーの1つの分離株を24品種のヒツジに接種した。1966年に発表されたこの研究結果によれば、品種間で感受性に大きな開きがあり、発症率はハードウィック種の78%からドーセット・ダウン種の0%までバラツキが認められている。そればかりか、平均潜伏期間も罹患ヒツジの品種間で差がみられた。潜伏期間の範囲は100~690日であった。

2.82 このような感受性の相違は、マウスの系統でも同様であった。1969年、ディッキンソンが、スクレイピーの1分離株であるME7を異なる4系統のマウスに接種したと報告した。全系統のマウスにスクレイピーが発生したが、潜伏期間は140~280日と、系統間で大きく異なった。

2.83 当時の科学者たちは、何故ある種のヒツジがスクレイピーに抵抗性があるのか、

そして何故ある動物が他の動物より同疾患に対し抵抗性が高いのかを検討し始めた。どうも、異なる品種ないし系統のマウスやヒツジはスクレイピーの複製あるいは伝達に対し、特異的にコントロールしているようであった。従って、スクレイピー感染を制御しているらしいマウスおよびヒツジの遺伝子を同定することが次のステップとなった。

## マウスにおけるスクレイピー潜伏期間に影響を与える遺伝子

2.84 次にディッキンソンはマウスのスクレイピー潜伏期間をコントロールする際に、マウス遺伝子が果たす役割を研究した。これらの研究で、大規模なマウス育種実験やスクレイピー接種が行われた。最初の結果は1968年に発表されたが、単一遺伝子にコントロールされた潜伏期間と一致していた。この遺伝子は、scrapie incubation period (スクレイピー潜伏期間) から *sinc* と命名された。

2.85 ディッキンソンの研究ではまた、*sinc* に1対の対立遺伝子 *s7* と *p7* が存在することが示唆された。対立遺伝子 *s7* の同型接合体マウス (両対立遺伝子とも *s7*) では、ある特定のスクレイピー分離株 (ME7) の潜伏期間が比較的短期であったのに対し、対立遺伝子 *p7* の同型接合体マウスの潜伏期間は長期であった。( *s7* と *p7* の対立遺伝子を1個ずつ持つ ) 異型接合体マウスの潜伏期間は、二つの同型接合体のものの中に位置した。

2.86 しかし、後の研究で、同一系統マウスに別のスクレイピー分離株 (22A) を接種したところ、潜伏期間は逆転した ( *s7s7* マウスの潜伏期間は比較的長いが、*p7p7* マウスでは短かった )。それどころか、異型接合体マウス *s7p7* の潜伏期間は、いずれの同型接合体マウスより長期であった。

2.87 これらの所見から、この2個の *sinc* 対立遺伝子は別々に作用するのではなく、これら蛋白産物がスクレイピー病原体の複製に不可欠な結合構造を形成するのではないかという仮説が生み出された。こうした観察結果が複製部位仮説の基盤となった (2.62 ~ 2.65 節)。

2.88 1986年当時、スクレイピーないしその蛋白産物に感染していない正常動物における *sinc* 遺伝子の機能に関して、全く情報が存在しなかった。しかし、スクレイピー感染脳由来のプリオン蛋白 (PrP) の分離で得られた実験結果により、実は PrP

は伝達性物質であることが示唆された。さらに、PrP 遺伝子と sinc 遺伝子との密接な関連が発見され、PrP は sinc 遺伝子の産物ではないかと考えられた。1986 年以降の研究で、事実、PrP 遺伝子と sinc 遺伝子は同一のものであることが明らかになった。

2.89 また、他の遺伝子もスクレイピー感染のコントロールにおいて役割を果たすことが確認された。1972 年、ディッキンソンとフレーザーが優性半肢症 (Dh) 遺伝子の異常型を持つマウスは潜伏期間が長いことを証明した。同マウスには脾臓がなく、スクレイピーの複製および伝播における脾臓の重要性が既に明らかになっていたため、この実験結果は脾臓の欠損によると考えられた(2.162 - 2.163 節参照)。その後、1983 年、別の遺伝子 Pid-1 (prion incubation determinant: プリオン潜伏期間決定因子) がマウスにおけるスクレイピーと CJD の潜伏期間に影響を及ぼすことがキングスベリーにより証明された。

## ヒツジにおける自然発生スクレイピーに影響を与える遺伝子

2.90 ヒツジのスクレイピー潜伏期間をコントロールする調節遺伝子の証拠は、1961 年に開始された研究から得られた。同研究では、スクレイピー複合株を接種した後、潜伏期間の長さによりチェピオット種のヒツジが 2 系統に選定・分類された。脳内接種後の平均潜伏期間が 7 カ月のものは SIP (short incubation period; 短い潜伏期間)、18 カ月から老齢までのものは LIP (long incubation period; 長い潜伏期間) と名付けられた。ディッキンソンは、育種実験を用い、単一遺伝子がヒツジの潜伏期間の長短をコントロールすると推定した。しかし、1986 年当時では、予備的結果しか存在しなかった。

2.91 マウスの状況と同様に、同スクレイピー複合株に特異的だが、ハードウィック種のヒツジで繰り返されたため、ヒツジの品種には非特異的であることが明らかになった。

2.92 疫学的証拠も、自然発生スクレイピーは単一遺伝子にコントロールされていると示唆していた。この証拠は 20 年以上ヒツジの群れの自然発生スクレイピー発症率を調査した研究および遺伝コントロール説を検証する育種プログラムから得られた。

2.93 後に、これら初期推定の正当性が証明され、スクレイピー潜伏期間をコントロ

ールする sip 遺伝子が同定された。マウスの sinc と同様、PrP 遺伝子と sip は同一のものであることを示唆する証拠も現れた。

2.94 1986 年以降、ヒツジの遺伝的特質によるスクレイピー抵抗性と感受性への影響がさらに複雑であることが明らかにされている。例えば、スクレイピーがまん延する閉ざされたヒツジの群れの中では、コドン 136 番、154 番、171 番上の PrP 遺伝子多形性が疾患に関係し、感染感受性および抵抗性と潜伏期間の違いに関連している。

2.95 コドン 136 番、154 番、171 番が各々バリン (V)、アルギニン (R)、グルタミン (Q) であるサフォーク種のヒツジはスクレイピーに対する感受性がきわめて強いが、コドンが ARR の変種 (A はアラニンの略) は最も抵抗性が強い。サフォーク種では ARQ パターンの変種も感受性に関わるが、チェビオット種では関連がなく、抵抗性を示す。こうした多形性の解釈は、スクレイピー抵抗性のヒツジを育種させる上で非常に重要である。

## 宿主遺伝子と特異スクレイピー分離株との相互作用

2.96 これとは別に、この初期研究の発見で興味深いのは、同一マウス系統に接種したスクレイピー分離株の種類によって異なる結果が得られたことである (2.85-2.86 節)。この発見から、疾患の進行は宿主遺伝子 (例えば sinc) のみならず、宿主遺伝子と特異スクレイピー分離株との相互作用に依存することが示唆された。

2.97 マウスの異なる系統に継代させたところ、数種のスクレイピー分離株は極めて安定した特性を示した。例えば、スクレイピー分離株 ME7 を C57BL マウスおよび VM マウスに反復して継代させた結果、潜伏期間と病変部断面が類似していた。別のスクレイピー分離株は、ある特定のマウス系統に継代させた場合は全く安定した特性を示すが、別系統のマウスに継代させると特性が変化することが知られていた。例えば、VM マウスに継代させた 22A スクレイピー分離株の特性は、C57BL マウスに継代させた 22A スクレイピー分離株と大幅に異なっていた。

2.98 1986 年当時、この特性変化は新たな宿主内でスクレイピー病原体が突然変異した結果と考えられていた。しかし、こうした見解は、スクレイピー病原体は変異しうる核酸を持っているという推定の上に成り立っていた。後年の実験的証拠ではこのスクレイピー病原体特性変化の前提を支持しておらず、現在では立体構造変化の結果

だと考えられている。特性変化機序の一つとして、複合株接種に 2 スクレイピー株が存在する結果、2 スクレイピー株の組み合わせによりハイブリッド・プリオン分子が形成されるのではないかと考えられている。形成されたハイブリッド・プリオン分子が宿主プリオン分子を新構造、すなわちスクレイピー病原体の新株に転換させるという説である。

2.99 要するに、BSE が牛に発生した 1986 年までは、宿主遺伝子（例えばマウスにおける sinc）と特異スクレイピー分離株との複雑な相互作用がスクレイピー疾患の進行を調節していると、実験的証拠により示唆されていた。

## 要約

2.100 1986 年以前の長年にわたるスクレイピー研究やスクレイピー株の実験用マウス伝達研究の結果、感染感受性と抵抗性に関連したマウスとヒツジの遺伝因子が同定された。この要因は、ヒツジ、マウスとも、単一の遺伝子座にある対立遺伝子によりコントロールされているようだった。後に、両動物種に関わる遺伝子がプリオン蛋白遺伝子であることが確認された。遺伝的特性研究の結果、感染伝達、潜伏期間、および疾患パターン（表現型）はすべて感染因子の特定株と宿主の遺伝子型との相互作用に依存するという主結論が得られた。これら所見から、CJD における表現型の変種も同じ相互作用によるものなのかという疑問が生まれた。BSE 罹患動物の研究により、その答えは後に判明する。結局のところ、BSE では 1 株の感染因子のみが関与し、表現型は牛の全品種で類似することが判明した。その結果、この特定種では遺伝的感受性要因は重要ではないようである。

## TSE の伝達

2.101 1986 年以前の TSE 疾患研究は、伝達の自然発生的および実験的経路による同疾患伝達性の研究などであり、特に母子感染、水平伝達、医原性伝達に関してであった。母子感染には子宮内の雌親から仔への伝達と母乳を介した伝達がある。水平伝達は動物ないし動物の環境（例えば汚染された牧草地）との接触による感染伝達であり、医原性伝達は医療介入による伝達である BSE 以外の TSE 研究が BSE の伝達経路を予測する上で有用な基盤となった。

## 母子感染

## スクレイピー

2.102 1986年には既に、スクレイピーは世界中にまん延しているという点でTSEのなかでも珍しい疾患であることが知られていた。1988年、任意調査に基づき、モーガンが、英国内のヒツジの3分の1が罹患しており、罹患したヒツジは英国全土に分布すると推定した。(モーガンの調査結果の論考は2.7-2.9節を参照。)

2.103 スクレイピーは遺伝的に決定されるとしばしば推定されていたが、それではこの広がりを説明できない。母子感染が果たす役割の重要性を証明する研究が既に行われており、それについては次節で論じる。

2.104 1996年、ディッキンソン博士と共同研究者らは、スクレイピーに罹患していない雌雄ヒツジの交配から得た胚を、スクレイピーに罹患している雄親の仔である雌ヒツジに移植した。この雌ヒツジにスクレイピー材料を接種したところ、雌ヒツジとその子ヒツジにスクレイピーが発病した。対照動物 - 同じ両親から生まれたその子ヒツジの同胞 - にはスクレイピーは発病しなかった。この結果は母子感染を示唆するものであった。ただし、著者らは1例だけでは証明にならないことを承知し、この単独実験から確かな結論は得られないとした。

2.105 1966年の別研究で、ディッキンソンは、妊娠している雌ヒツジに、スクレイピー罹患脳懸濁液を接種した。8カ月後と13カ月後、接種された雌ヒツジの仔4頭のうち2頭にスクレイピーが発病した。自然発生スクレイピーは通常18カ月歳以上で発病するため、著者らはこの2頭のスクレイピーは自然発生したのではなく、おそらく母子感染が原因であろうと推定した。

2.106 商業用ヒツジにおけるスクレイピーの発生によっても、同疾患の流行への母子感染の関与が示された。1974年、ディッキンソンらがスコットランドのモードゥン研究所(Moredun Institute)のヒツジで繁殖実験を実施したところ、総発症率は罹患雌ヒツジの仔で62%、非罹患雌ヒツジの仔で38%であった。この結果により、確かに母子感染がスクレイピーの特有性に重要な役割を果たしていることが示唆された。

2.107 しかし、母子感染だけでは動物間伝達を十分に説明しえなかった。1960年代

後期には既に、水平伝達の重要性がホーリガンにより示されていた。過去にスクレイピーに曝露したことの無いヒツジとヤギを曝露経験のある動物と直接接触させた。被験動物は各々のグループ内でのみ飼育された。スクレイピーに感染していない両親の仔ではスクレイピー発症率が 25%であったのに対し、雄親のみが感染していた場合は 39%、雌親のみが感染していた場合は 42%であった。両親ともスクレイピー感染の場合、18 頭の子ヒツジ中 14 頭にスクレイピーが発症した。この結果で、水平、母子感染のいずれもスクレイピーの流行に關与した可能性が高いことが確認された。また、雄親の感染状況により、遺伝的感受性も子孫のスクレイピー発生に影響を与えることが示唆された。

2.108 水平伝達手段としての胎膜の感染性も検討されたが、1986 年以前では確固たる全容は見えなかった。1972 年、パティソンらがスクレイピー罹患の妊娠している雌ヒツジから得た胎膜由来材料を用い、ヒツジとヤギに接種を行った。接種は脳内接種、経口投与のいずれかであった。経口投与では、ヒツジ 12 頭中 5 頭、ヤギ 18 頭中 3 頭、脳内接種ではヒツジ 12 頭中 4 頭、ヤギ 18 頭中 1 頭にスクレイピーが発生した。この結果をさらに解析した結果、6 個の胎膜のうち 4 個にスクレイピー感染性があると結論された。しかし、疾患の自然発生を除外することは不可能であった。

2.109 自然発生スクレイピーが潜伏している妊娠した雌ヒツジ 2 頭から採取した胎膜を用いた 1982 年の研究では、相反する証拠が得られた。この胎膜は接種材料として調製され、10 匹のマウスに脳内接種された。24 カ月の観察期間中に感染性の伝達は検出されなかった。

2.110 同研究では、授乳中の小ヒツジが雌親の母乳から感染する可能性も検討された。スクレイピー罹患の雌ヒツジ 2 頭から採取した乳腺組織とハイリスクの雌ヒツジ 6 頭（過去 3 世代中 2 世代以上に疾患が発生している系統）から採取した分娩時の初乳も接種材料として調製され、10 匹のマウスに脳内接種されたが、伝達は検出されなかった。

2.111 ヒツジやヤギではスクレイピーの母子感染が認められたものの、実験的にスクレイピーを感染させたマウスでは観察されなかった。この所見は 1973 年に検討され、この点に関しては免疫システムの成熟度の重要性が示唆された。リンパ細網系（LRS）のある細胞がスクレイピー病原体の早期複製に必要であるらしいことが研究者らにより明らかになった。新生児期のマウスは免疫学的に比較的未熟なため、病理

発生に必要な細胞を持たないと推定された。一方、ヒツジは免疫の点で比較的成熟して出生する。

## その他の TSE

2.112 慢性消耗性疾患（CWD）ないし自然発生的な北アメリカの伝達性ミンク脳症（TME）の伝達は母子感染との関連はなかった。しかしながら、1983 年、ある報告では実験的にロシアにおいて TME の母子感染が示唆されているが、その他のどの所見にも支持されていない。

2.113 クールー病の研究に関しては、1950 年代後半、食人を含む埋葬儀式を廃止した以降に生まれた子供たちについて、疫学的解析が行われた。クールー病に罹患した母親からの子供たちにクールー病の発症は認められず、母子感染が関与していないことが示唆された。

2.114 クールー病、CJD、およびスクレイピーの感染因子を接種されたサルとチンパンジーの長期研究中、罹患動物に 10 匹の仔が生まれた。これらの仔に海綿状脳症特有の臨床疾患が発生しなかったため、母子感染の証拠は得られなかった。

2.115 ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー症候群（GSS）と致死性家族性不眠症（FFI）は、ある特定家系に代々引き継がれる遺伝性障害であることが知られている。いずれの障害においても、胎盤ないし母乳を介した母から子への母子感染を示唆する証拠は今まで得られていない。

## 水平伝達

### スクレイピー

2.116 スクレイピーの水平伝達は多数の科学者によって証明されている。1940 年代、1950 年代には、罹患したヒツジと健康なヒツジを交互に放牧する長期研究が行われた。健康であったヒツジ 26 頭中 7 頭にスクレイピーが発病した。ヒツジの飼料については記録されていない。

2.117 Rida と呼ばれるスクレイピー株が長年アイスランド北部で流行している。ある証拠によれば、同地で初めてスクレイピーが観察されたのは 1878 年である。1979 年の報告内容では、冬の間、1 頭ないし数頭の感染したヒツジが、感染していないヒツジと一緒に収容された際、Rida が伝達されたことを示していた。また、淘汰ヒツジの補充のために健康なヒツジが北部に運ばれると感染した。牧草地の汚染および/または感染ヒツジにより汚染された飼料や飲料水がこの水平伝達の媒体と考えられた。冬場、ヒツジ小屋に住むことが多い野ネズミも媒体として疑われた。しかし、実験により研究が行われたものの、この可能性を裏付ける決定的結果は得られなかった。1999 年の証拠により、ハエの幼虫や蛹がスクレイピーの媒体および/または保有体の役目を果たしている可能性が示唆されている。さらに最近の証拠には、過去にスクレイピーが発生したところのある飼育場の干し草ダニ由来材料をマウスに注射した結果、スクレイピーが伝達したことから、ダニがスクレイピーの保有体である可能性を示唆するものもある。これに関しては、後の水平伝達の本文で論じる（3.118 節）。

2.118 1968 年、ヤギと、スクレイピーが自然発生したことの無い品種であるスコットランド・ブラックフェイス種のヒツジが、スクレイピー感染ヒツジ等として長期間同じ囲いに入れられた。その結果、ヤギ 17 頭中 10 頭とヒツジ 11 頭中 3 頭にスクレイピーが発病し、水平伝達の発生が示唆された。

2.119 1974 年、ディッキンソンらは、通常の畜産環境下で、スコティッシュブラックフェイス種のヒツジを、後にスクレイピーが発病したある系統のヒツジと生涯接触させた状態に置いた。純粋種のスコティッシュブラックフェイス接触群の 28% にスクレイピーが発生したのに対し、隔離されたヒツジ群では発生しなかった。

2.120 1964 年、スクレイピーに曝露経験のないヒツジとヤギが、曝露経験のある動物と直接接触できる状況下に置かれた。被験動物は各グループ内でのみ飼育された。スクレイピー発症率は、非曝露ヒツジ群では 140 頭中 5 頭、非曝露ヤギ群ではゼロであった。スクレイピー罹患の群れに生まれ、出生後 6 カ月以降に曝露を中止した搾乳用ヤギにスクレイピーが発生したのに対し、出生時に曝露中止したヤギには発生しなかった。スクレイピー感染の群れに生まれ、出生時もしくは出生後 4、9、20 カ月で曝露を中止したヒツジに同疾患が発生した。曝露中止年齢が高いほど発症率が加速度的に上昇していた。また、出生時から約 4 カ月後の離乳まで汚染環境に曝露していた子ヒツジは、離乳後に初めて曝露した（スクレイピー非感染群の）子ヒツジに比べ、スクレイピーに早期に感染しやすいことが判明した。

2.121 考えられる感染源が検討された。マウスへの接種で胎膜が試験されたが、感染性は認められなかった。糞便、尿、唾液、乳汁、精液、初乳等、種々の物質がマウスに脳内接種、皮下接種、あるいは経口投与されたが、いずれの場合もマウスにスクレイピーは発症しなかった。

2.122 また、スクレイピーに汚染されていると思われる牧草地の草や厩肥にマウスを曝露させる実験も行われた。予備的結果では、これら汚染源からの水平伝達によるマウスのスクレイピー発症はなかったが、種の壁の影響が同研究を複雑にした可能性がある。

2.123 それとは別に、1970年代初頭、ディッキンソンは、ヒツジのスクレイピー水平伝達の新経路、すなわちスクレイピーに感染した屠体由来の肉骨粉（MBM）を含む飼料を介して伝達するのではないかと考えた。この仮説は、同氏がスクレイピーに感染しない群れを確立しようと試みて困難に直面したことから生まれた。ディッキンソンは、スクレイピー発症例のない農場、または、もしスクレイピーに感染しているとすれば既にその徴候が現れているはずの比較的高年齢の雄ヒツジを飼養している農場を利用し、既知の全感染経路の排除を試みた。にもかかわらず、スクレイピーが発生した。これにより必然的に、動物が汚染肉骨粉を食べた疑いが浮上した。ディッキンソンからの質問に対する最近の回答（証拠）はその可能性を否定していない。肉骨粉を介した感染の可能性は調査されておらず、この要因がどの程度水平伝達・母子感染の研究に影響を与えるかは不明である。

## その他の TSE

2.124 1986年以前に得られた TSE の水平伝達の証拠は決定的なものではなかった。スクレイピーや CWD については水平伝達の証拠が存在したが、クールー病や CJD では水平伝達の証拠がほとんどなかった。TME の伝達媒体は確定されていなかったが、1979年、皮下接種による同疾病の伝達からマーシュとハンソンが、自然伝達は傷から始まるのではないかと示唆した。給餌中に同腹子同士の争いで傷が生じ、感染飼料で汚染された歯により皮膚を貫通するという説である。

2.125 CWD は、ミュールジカにおける初発から 2 年後、ロッキーヘラジカの発症が報告された。ヘラジカは臨床的に健康なシカおよび CWD 罹患シカと柵を隔てて接触し

ており、時おり同じ檻に入れられていた。このことから伝達の水平経路が示唆され、スクレイピーに感染したヒツジを収容していた檻や畜舎を再使用することの危険性が検討された。

2.126 パプアニューギニアの他地域からフォア族の居住地域へ移住した者にクールー病の発症例はなかった。また、パプアニューギニアの他地域に住み、故郷を離れている間にクールー病が発病したフォア族と寝食を共にしていた現地人にも発症例は存在していない。

2.217 夫婦が互いに数年以内に CJD で死亡するという夫婦疾患が 2 例報告されたことがあり、水平伝達の可能性が示唆された。しかし、後に偶然と考えられるようになった。1986 年以降にも CJD の夫婦発症例が報告されている。さらに、ネコと飼い主が互いに数週間以内に TSE を発症した例も報告されている。

## 医原性伝達

### スクレイピー

2.128 1986 年以前、TSE の医原性伝達（医療による）が複数の研究グループにより示されている。1937 年の最初の報告は、ヒツジの跳躍病のワクチン接種プログラムに関してであった。ホルマリンで不活性化された跳躍病ウイルスを 5 日前に脳内接種されたヒツジから採取した脳、脊髄および脾臓を生理食塩水と混合してワクチンを調製し、同ワクチンを皮下注射により投与するというものであった。このワクチンの問題点が最初に報告されたのは、接種から 2 年後、ヒツジにスクレイピーが発生し始めた 1937 年 6 月であった。最終的には、1000 頭以上のヒツジにスクレイピーが確認され、スクレイピーがほとんど発生しない品種も例外ではなかった。

2.129 1935 年の跳躍病ワクチンがスクレイピー病原体に汚染されていたようであった。これは、ワクチンの 1 バッチが汚染されており、遡って追跡したところ、ヒツジ由来の材料源にたどりついたことから推論された。すなわち、以前スクレイピーの水平伝達実験の一部に使われた子ヒツジの組織が間違っ て用いられたことが判明したのである。それらの子ヒツジは健康そうであったし、1936 年 2 月まで同じ実験グループにスクレイピーの臨床徴候が現れなかったが、どうやら潜んでいた感染因子がワクチン接種を介して伝達したようであった。この過ちから、無症状感染動物からの

伝達の危険性が早期に認識されるようになった。

2.130 最近では、伝染性無乳症のワクチン接種を受けたヒツジにスクレイパーが医原性伝達したと考えられる例が報告されている。使用されたワクチンは無菌ヒツジの臓器（中枢神経系、乳腺、および乳腺リンパ節）を均質化し、濾過したものであったが、これらヒツジのスクレイパー感染状況は不明である。

## CJD

2.131 1974年、医原性CJDとして初めて認識された症例が発生した。後にCJDで死亡したことが判明したドナーの角膜を移植されてから18カ月後、55歳の女性にCJD様症状が現れた。レシピエント（移植を受けた者）の検死とチンパンジーへのCJD伝達実験によりCJDが確認された。

2.132 1960年の研究で、脳神経外科手術を受けた患者7名に、CJDとは基本的に異なる「亜急性海綿状脳症」が後になって発症したことが報告された。1982年にこれら患者の症例報告を調査した結果、3例において医原性伝達が示唆された。CJD罹患患者2名と当時感染していなかった3名の脳神経外科手術が一時的に密接な関係にあったことが判明した。

2.133 1977年、汚染された脳神経外科用器具（脳検査用の銀製電極）によるCJD伝達が始めて詳細に記録されている。以前CJD患者の脳に植え込まれていた電極が、アルコールで消毒され、48時間以上ホルムアルデヒドの蒸気で滅菌された後、重症のてんかん患者2名の手術で使用された。手術から2年後、両患者にCJDが発症した。患者の年齢（17歳と23歳）やCJDの希少性、既知の伝達の可能性、不適切な滅菌法から、一人目の患者から医原性伝達が発生したことが示唆された。

2.134 1978年、汚染された血液製剤によるモルモットへのCJD伝達を実証された。軟膜（白血球）の脳内接種、皮下接種、筋肉接種、腹腔内接種のいずれも伝達が証明された。1986年以降、この結果はマウスで確認されている。

2.135 1959年以来、低身長および不妊の治療にヒトの死体から採取した下垂体ホルモンが使用されていた。ヒト成長ホルモン（hGH）による治療は長期にわたるため、若年患者によっては10～15年間に2000回以上注射を受けることになる。1959年か

ら 1985 年の間、英国では 2000 人近くの若年者が hGH による治療を受けていた。1985 年、同ホルモン治療を受けた若年成人患者に CJD が初めて同定された。1986 年までに hGH 治療患者 16 名が死亡し、3 名が致命的 CJD に罹患しているとされた。

2.136 1985 年の推定によれば、英国の hGH 治療患者 800 名に対し、3 万におよぶヒトの死体からの下垂体が必要とされた。従って、CJD がまれな疾患とはいえ、バッチ処理の際に CJD に汚染された下垂体が紛れ込み、多くのホルモン剤が感染した可能性は十分あった。

2.137 1985 年、小規模実験により hGH 抽出法の安全性の検査が行われた。同実験では、スクレイピー罹患マウス脳から採取した物質（CJD 罹患組織の類似体として）がヒトの下垂体と混合された。（マウスを用いた）検査の結果、感染性は検出されなかった。その結果、最終製品に感染物質が含まれる危険性はきわめて低いが、ただし、それ以前の処理段階での汚染防止として適切な取扱いと準備が行われていることが前提であるという結論が導かれた。しかし、通常の製造段階で汚染が発生しない保証はなく、1985 年、英国で患者の下垂体 hGH 使用が中止され、合成組換えホルモンが使用されるようになった。

2.138 全体像を捉えるために付け加えるならば、ごく最近では、死体由来の硬膜移植片を用いた脳神経外科手術を受けた患者 60 名において CJD の医原性伝達が確認されている。これは、試料のバッチ処理により、健康なドナーと感染したドナーの組織が混ざって汚染された可能性が高い。現在までにほとんどの硬膜は、合成素材もしくは移植を受ける患者自身の線維組織片に取り替えられている。患者 60 名に発症した事実は、ヒト由来組織から偶発的に伝達する危険が今後もありうることを表している。

## 伝達経路の効率

2.139 1960 年までには、スクレイピー感染物質の脳内、脊髄内、眼内及び、皮下からの接種により、ヒツジやヤギへのスクレイピーの実験的伝達が証明されていた。1961 年、ヒツジとヤギを対象とした経口経路によるスクレイピー伝達実験が行われた。経口経路によるヒツジのスクレイピー発生数と、類似ヒツジ群の脳内ないし皮下接種で予測された症例数とが比較された。潜伏期間は 5.5～10.5 カ月であり、これも直接接種の場合と同等であった。

2.140 1977年、ゴールデンハムスターを用いて、接種経路が潜伏期間におよぼす影響をも含め、スクレイピー株の反復継代が検討された。臨床的に感染させたハムスター由来の脳が接種材料として用いられた。接種後、最長300日間、被験動物を調査したところ、腹腔内接種と比べ、脳内接種の感染効率が高いことが明らかになった。著者らは、この違いは、腹腔内経路では感染性が低下ないし除去されるのではないかと推定した。

2.141 1975年と1978年に、同様の結果が複数の研究者によって得られているが、ただし被験動物はマウスであった。これらの研究でも、脳内接種の方が腹腔内接種より高い感染効率を示した。そればかりか、皮下経路は腹腔内経路よりさらに効率が低いことが判明した。ただし、静脈経路のスクレイピー感染性は、脳内接種とほぼ同レベルであった。キンバリンとウォーカーは、皮下経路による接種では感染性がより限局的であるのに対し、静脈注射では感染性が血流によって即座に分散するためと推測した。

2.142 著者らはまた、腹腔内および皮下注射の場合、注射剤が注射部位に留まるため、その大半が宿主の食細胞（すなわち、微生物やその他の粒子を貪食、破壊する機能を持つ細胞）により破壊されるのではないかと推定した。この非特異的な宿主生体防御反応説は1975年、キンバリンおよび他の科学者らの証拠により裏付けられている（2.145節参照）。

## 種の壁の影響

2.143 1986年までに、実験的および自然発生的疾病（通常、スクレイピー）研究より、種の壁の影響、すなわち異種動物へのTSE伝達を妨害する自然バリアーを示唆する証拠が多数存在していた。この「バリアー」は潜伏期間の観察で明らかとなった。事実、複数の研究で、スクレイピーを新しい動物種に接種した場合、その後、同種で接種した場合より大幅に潜伏期間が長いことが認められている。

2.144 スクレイピーを用いた研究が大半であった中、TMEにおける種の壁も1986年にキンバリンらにより示された。彼らは脳内接種によりミンクからハムスターへのTME伝達実験を行った。この種の壁（ミンクからハムスター）による潜伏期間は600日以上であったのに対し、最初の種（ミンク）内では130～230日であった。

2.145 この種の壁の機序について様々な研究が行われたが、完全な解明には至らなかった。1975年、キンバリンらは、スクレイピー病原体に対する免疫応答がこれに関与しており、接種された病原体の大半を受動的に除去するのではないかと示唆した。これは、スクレイピー感染ハムスター脳抽出物を接種する前に、正常ハムスターの脳由来物質をマウスの腹腔内に反復注射した実験から得られた。著者らは、正常ハムスター脳由来の物質に感作した結果、マウス内で免疫応答が惹起され、その免疫応答がスクレイピー感染を抑制するという仮説を立てた。

2.146 スクレイピーの自然分離株には異なる病原体株が混ざっていることが知られていた。病原体が異種動物を通過する際、宿主種内での株のバランスが変化する。病原体の株間の競合が知られており、異株の病原体が同時に接種されると、病原体同士が阻害しあうことを示唆する証拠が存在していた。

2.147 さらに、感染因子が種の壁を通過する際に潜伏期間が長いのは、新しい宿主に対し元の混合物における主要株の病原性が低いことを反映しているのではないかと示唆されていた。後の継代で潜伏期間が短縮するのは、新宿主に対し強い病原性を持つ株が選択されている可能性があった。あるいは、新種へのスクレイピーの適応に単一病原体の性質の変化が関与しているとも考えられた。実際、この可能性を支持する実験的証拠が1978年、キンバリンとウォーカーにより得られている。ハムスターとマウスを用いた実験の結果、異種株が両種の動物に与える影響は違っており、各種内での後続継代中に異種株の割合が変化していた。これにより、病原体の異種株と種の壁の影響に関して、少なくとも以下の4要因が関与していると結論された。

- i. 元々存在した各病原体株の相対量
- ii. 病原体と異組織の関係による病理発生の変容
- iii. 新宿主に対する株の相対的病原性
- iv. 株間の相互作用

2.148 これが1986年当時考えられていた種の壁の影響の主要機序である。この影響とその背後の仮定は、BSEに対して講じられた対策にとり、きわめて重要であった。これについては第3章で論じる。

2.149 1986年以降、PrP突然変異遺伝子を発現するトランスジェニックマウスの開

発により、同分野の研究が進んだ。疾病伝達の種の壁は、PrP のヌクレオチド配列の違いに起因するという仮説が、ハムスターPrP とマウス PrP の両方を発現しているマウスを用いて検証された。トランスジェニック・マウスに、スクレイピー感染ハムスター脳抽出物を接種したところ、マウスはスクレイピーを発症した。通常、ハムスター内で増殖するスクレイピー感染因子は非トランスジェニック・マウスには伝達されない。正常なバリアーは、接種する種と同じ配列を持つ PrP 遺伝子の発現により取り除かれる。

2.150 この伝達に対する種の壁を克服する能力は、ヒト TSE の研究に活用されている。齧歯動物への伝達実験は必ずしも成功せず、潜伏期間も長かったことから、最近までヒト TSE 伝達研究には、主に霊長類への伝達実験が用いられていた。しかし現在では、コストと倫理的問題が霊長類を用いた実験の障害となっている。マウス PrP ではなく、ヒト PrP を発現するトランスジェニック・マウスを開発することによりこの問題は解決し、ヒト TSE に高度の感受性を有するマウスが生産されている。

## 要約

2.151 同種内でスクレイピーや TSE が伝播する機序に関して、1986 年以前の研究により多くの情報が提供された。これが、BSE 流行時の方針決定およびリスク評価にいかに関与したかについては後に解説する。スクレイピーの地域的流行は、垂直伝達と水平伝達の両方によるという説が広く受け入れられた。非感染の雌ヒツジの仔に比べ、感染雌ヒツジの仔の感染率が高いことにより、スクレイピーの垂直伝達は明らかであった。これは、非感染の雌ヒツジから採取した胚を感染した雌ヒツジに移植する実験で、生まれた子ヒツジが感染していたことから確認された。また、スクレイピー病原体を妊娠中の雌ヒツジに接種したところ、出生後に感染が生じた場合の予測時期より早期に子ヒツジに疾患が発現した。スクレイピーに曝露されていないヒツジを罹患ヒツジの群れと一緒にした結果、発症したことで水平伝達が証明された。水平伝達の経路としては、罹患動物との直接接触、汚染された牧草地(感染胎盤の摂取の可能性)、野ネズミやカモメ等の媒体動物が考えられた。配合飼料に含まれる汚染肉骨粉を介したスクレイピー伝達の可能性についてはほとんど考慮されなかったようであるし、これに関して一切報告されていないため、この可能性がこれらの研究にどの程度影響を与えていたのかは不明である。

2.152 他種においては母子感染は見つかっていない。CJD とクールー病では、罹患

した母親は子供に疾患を伝達しないようである。TSE をマウスに接種した実験では、母子感染は生じていない。ミュールジカやヘラジカにおける慢性消耗性疾患（CWD）でも母子感染は発生しておらず、おそらく TME も同様と思われる。

2.153 一方、水平伝達が CWD や TME の流行の原因であるとする証拠が得られた。TME の場合、感染した同腹子との餌をめぐる争いで受けた傷によって発症した可能性があった。

2.154 1986 年当時、TSE 研究者たちの最大関心事は、医源性 CJD 感染の発生であった。当時、低身長治療で死体由来の成長ホルモンを投与されている子供たちに、10～15 年後 CJD が発症する危険性があることが示された。

2.155 以前、角膜や硬膜移植後の感染に関する類似の事例的証拠が報告されていた。1937 年という遙か昔、跳躍病ワクチンによるヒツジのスクレイピー発症例が報告された。スクレイピーの水平伝達実験で使われたことのある子ヒツジの脳組織が間違っ てワクチン材料として使用されたのである。おそらくこれが、臨床症状発現前の段階にスクレイピー感染動物由来細胞に伝達性であることを示した最初の報告であろう。

2.156 その当時の最大の疑問は、TSE は種を越えて自然に伝達しうるのかという問いであった。ヒツジとヤギ間の伝達は知られていた。スクレイピー病原体が CJD の原因となりうる可能性が取り上げられたが、ヒツジに接触する職業グループの CJD 発症率は他グループと変わらず、また羊肉やヒツジの脳を食するグループにおいてもそうであった。同様に、ヒツジの近隣で飼育される牛にスクレイピーが伝達する可能性が 250 年以上あったにもかかわらず、そういう事例もなかった。一方、経口ないし接種によりスクレイピーや CJD、他の TSE がある特定の実験動物に伝達することが、大規模研究により証明された。

2.157 脳内への直接接種が最も確かな経路であったが、それ以外の非経口接種も有効であり、通常、経口より高い有効性を示した。いったん種の壁を越えて感染が確立されると、新しい種内の伝達のはるかに速くなった。すなわち、TSE 病原体が「種に適応した」ため、潜伏期間が短縮された。

## 病因

2.158 1986年当時の病因(いかにTSEが体内で広がるか)に関する知識の多くはスクレイピーに基づいたものであった。それ以外のTSEに関してはごく限られた研究しか行われていなかった。研究の大半は、ヒツジやヤギに自然発生した疾患ではなく、マウスやヒツジ、ヤギに実験的に引き起させたスクレイピーを用いたものであった。

2.159 病因の研究は「生物検定(バイオアッセイ)」と呼ばれる方法を利用して行われた。同法は、今日もなお、動物組織内のTSE感染因子を同定、定量する唯一の方法である。第1章(1.43節)で解説した通り、通常、生理食塩水内で組織をすりつぶして懸濁液にした後、希釈する。各希釈液の所定量を被験動物群に接種し、疾病の発現を観察する。同法では、被験動物群の50%が発症するのに十分な最終希釈度から、特定組織1g当たりの感染因子の力価ないし濃度が算出できる。

2.160 1960年以前に、この方法を用いて中枢神経系以外の組織が感染源となりうることが知られていた。ヤギとヒツジを対象にしたスクレイピー発生実験で、スクレイピー感染ヤギの脳下垂体、副腎、脾臓、膵臓、肝臓の接種により疾病が発生することが示された。

2.161 1962年、パティソンは、スクレイピー罹患ヤギの脳の懸濁液を脳内接種したヤギの体内で、スクレイピー病原体が一時的に分散するか次のような実験を行った。レシピエント動物へスクレイピー接種とドナー組織と少量接種後、徐々に間隔をあけてドナー(訳注:正しくはレシピエント)動物は屠殺された。24時間後に感染因子は脳脊髄液と下垂体に到達したが、ドナー(訳注:正しくはレシピエント)の坐骨神経や副腎、唾液腺、筋肉内では接種後4カ月まで検出されなかった。脾臓と胸腺は試験対象外であった。

## 感染拡散におけるリンパ細網系の役割

2.162 1967年、マウスへの皮下接種から4週間後、マウスの脾臓と周辺リンパ節に感染性が認められ、初めてリンパ細網系がスクレイピー流行に関与していることが発見された。接種後8週間までに両器官で感染性濃度が最高に達し、接種濃度の約50~60倍であった。8週間後、感染性はリンパ細網系の3番目に重要な組織である胸腺で認められた。23週間でマウスに臨床徴候が現れ、その時期までには顎下唾液腺、肺、腸、脊髄、脳にも感染性が認められた。1970年、腹腔内接種されたマウスの潜伏期間が脾臓摘出により長くなることが判明し、脾臓の重要性を裏付ける新たな証拠

が得られた。2000 年の証拠では、リンホトキシン 受容体でもって脾臓内の濾胞樹状細胞を破壊すると、スクレイピー感染マウス体内でのプリオン複製を阻害し、また濾胞樹状細胞は脾臓内におけるプリオン複製の主要部位であることが示唆されている。

2.163 1982 年、ハドローにより、月齢の異なる自然発症したヒツジのどの部位に感染性が存在するかを観察した結果が報告された。同報告によれば、感染初期には扁桃、咽頭後リンパ節および腸内にスクレイピー病原体が存在し、感染が消化管から始まることが示唆された。さらに、初期複製の部位は中咽頭ないし腸、またはその両方と考えられた。その後、病原体はリンパ節や脾臓に広がり、それらの器官内で高力価になるまで複製し続けた後、中枢神経系に拡散するのが認められた。10~25 月齢の無症状罹患ヒツジのリンパ細網系での感染性レベルは、34~57 カ月齢の臨床症状を呈した罹患ヒツジと同等であった。ハドローは、25 カ月齢の無症状罹患ヒツジにおいて、最初に中枢神経系内の感染性を発見した。臨床症状のあるヒツジでは、中枢神経系全体に感染性が拡散し、非神経組織内よりはるかに高い力価であった。ヒツジの月齢別、疾患ステージ別の組織内感染性の量的分布を表 2.1 に示す。これに関する詳説は 3.198、3.201 節に記す。

表 2.1

A ? 不顕性感染ヒツジの非神経組織におけるスクレイピー感染性分布

力価 (マウス脳内接種による LD<sub>50</sub>/30mg 組織の対数表示値)

年齢 (月)	扁桃	咽頭後リンパ節	脾臓	回腸	近位結腸
10	ND <sup>1</sup>	2.8	ND	ND	ND
11	ND	2.3	1.0	ND	ND
11	ND	ND	1.3	1.7	ND
13	ND	1.5	0.8	ND	ND
12	2.3	3.1	ND	ND	2.5
14	0.6	1.8	2.1	2.5	1.8
10	1.8	2.8	1.7	3.0	3.3
11	2.3	3.6	4.0	3.7	3.6
25	3.2	3.7	2.8	3.8	3.6

B ? 臨床症状を呈したヒツジの神経組織におけるスクレイピー感染性分布

力価 ( マウス脳内接種による LD<sub>50</sub>/30mg 組織の対数表示値 )

年齢

(月)	疾患の臨床段階	大脳皮質	中脳	延髄	頸髄	下垂体	髄液
36	初期	1.0	3.1	4.3	2.9	ND	ND
37	初期	4.5	5.8	4.0	4.0	1.6	0.4
34	初期	4.3	5.7	4.4	4.5	ND	0.8
38	初期	1.8	4.4	4.3	4.1	ND	2.2
34	初期	0.8	3.9	3.7	2.7	1.0	ND
57	後期	5.1	5.7	5.6	5.5	0.8	0.8
36	後期	1.1	3.1	3.7	2.4	1.5	ND
46	後期	2.1	5.3	4.7	4.6	ND	ND
37	後期	5.0	5.9	NT <sup>2</sup>	4.5	1.8	ND

C 臨床症状を呈したヒツジの非神経組織におけるスクレイピー感染性分布

力価 ( マウス脳内接種による LD<sub>50</sub>/30mg 組織の対数表示値 )

年齢 (月)	疾患の 臨床段階	扁桃	咽頭後 リンパ節	脾臓	回腸	近位 結腸
36	初期	2.1	2.8	2.3	3.3	2.9
37	初期	3.8	2.5	3.8	2.6	3.7
34	初期	ND	1.4	2.4	2.8	2.0
38	初期	3.8	2.6	3.5	2.9	3.0
34	初期	3.8	2.8	3.4	3.3	3.0
57	後期	2.7	2.8	3.0	3.7	3.4
36	後期	2.9	3.3	3.5	3.4	1.6
46	後期	1.7	2.5	1.5	3.5	3.3
37	後期	2.9	2.7	3.4	3.3	3.8

Hadlow, W., Kennedy, R. and Race, R. (1982) Natural infection of Suffolk Sheep with Scrapie Virus, *Journal of Infectious Diseases*, 146, 657-64

<sup>1</sup>ND=検出されず

<sup>2</sup>NT=検査されず

## 中枢神経系への侵入

2.164 1980年代初期の研究により、スクレイピーが最初に侵入する中枢神経系の部位は胸部脊髄であり、その周辺部が感染された後に侵入すること、また病原体は交感神経線維を介してリンパ細網系から中枢神経系に移行することが示されていた。その後、感染性は約1mm/日の速度で脊髄に沿って両方向に広がる。中枢神経系への侵入は比較的コントロールされた事象であり、どの末梢経路を用いて接種しても潜伏期間の40～50%以降は、脳内で複製が確認できることが判明していた。

2.165 1986年までに、スクレイピー伝達実験による各経路の効率に関する知見により、同疾患の病因を理解する糸口が示されていた。脊髄内接種が最も効率のよい経路であり、その次が脳内接種であることが知られていた。非神経経路では、静脈内接種の効率が皮下注射を上回った。さらに、脳内、静脈内、腹腔内、皮下経路のいずれの場合も接種30分後には、感染性が血中、その他多くの細胞に広く分布することが明らかになった。しかし、感染後数時間の血中感染性に関する報告にあるように、血流内の感染性量は短時間で低下し、7時間以内に検出不能レベルに達した。中枢神経系への直接経路(脊髄内と脳内)で潜伏期間が短いことは、中枢神経系の神経細胞内で病原体が複製され、その結果、神経細胞が変性するという事実により説明がついた。末梢経路による接種では、中枢神経系への侵入前にリンパ細網系内での複製が必要と考えられ、これは疾患発症の遅れの説明となった。

## スクレイピー以外のTSE

2.166 その他のTSEの病因に関しては、ほとんど研究されていなかった。1969年、TMEを筋内ないし脳内接種された末期症状のミンクにおける感染性分布が解析され、非神経組織内(肝臓、脾臓、腎臓、膀胱、筋肉、糞便)の病原体濃度が低いことが判明した。しかし、同疾患の病因について本格的な研究が行われたのは1987年以降になってからである。

## 1986 年以降の病因研究

2.167 1986 年当時の状況を大局的に捉えるため、それ以降の研究について概説する。スクレイピー病原体をマウスの非神経末梢部に感染させる 1986 年以降の実験で、病原体の複製が最初に検出可能レベルまで達する部位はリンパ細網系であることが確認されている。それに関与する細胞を特定するために多くの研究が行われた。実験でどのスクレイピー株を用いるかにより、病因部位として濾胞樹状細胞を示唆する結果か、あるいは B リンパ球を示唆する結果が得られた。しかし、後者の場合、B リンパ球の役割は、プリオン複製そのものではなく、プリオンを複製場所から中枢神経系に運搬することであることが、実験結果により示唆された。それでもなお、このいずれの細胞タイプもスクレイピー複製に明らかに不可欠であるという事実は、株が異なれば、リンパ細網系内の異なる細胞群を利用することを示唆している。最近のマウスを用いた経口経路による BSE 増殖研究によれば、接種後 45 日でパイエル板に感染性が認められ、その 1~3 カ月後にリンパ細網系で認められた。スクレイピー感染(経口)は感染性が胃や結腸に認められる点で BSE とは異なることが明らかになった。同研究により、病原体はパイエル板で増殖し、リンパ管を介して腸間膜リンパ節に移動した後、血流によってリンパ細網系内の複製場所に到達することが示された。

2.168 マウスのリンパ細網系内で複製された後、スクレイピー感染性は自律神経系の神経線維を介して脊椎前(あるいは背根)神経節として知られる各椎体に沿った神経細胞集塊に伝達し、そこから脊髄内に侵入する。それ以外のマイナーな侵入部位も発見されており、腹腔内接種では下部頸部と下部背部の脊髄が知られている。いったん中枢神経系が感染すれば、リンパ細網系とは無関係に複製が行われる。そして最終的に病原体が脳内の特定標的部位に達し、十分な複製が行われ機能的損傷が生じると、臨床疾患が発現する。

2.169 脊髄を迂回して脳へ到達する経路もマウスの末梢接種で示唆されている。証拠によれば、血液や髄液によるアクセスが完全には否定されていないものの、脳に直接延びる自律神経の迷走神経線維が脳への最も直接的な経路であることが示唆されている。

2.170 門脈から中枢神経系への侵入は依然として不明のままだが、ヒツジにおける自然発生スクレイピーの病因に関する以前の結果も追認された。また、自然発生スク

レピー感染ヒツジの腸神経系内で PrP<sup>Sc</sup> が検出されている。これにより、消化管による経口感染性は腸神経系のニューロンから自律神経系迷走神経を介して脳に伝達するか、他の自律神経線維を介して脊髄に伝達することが示唆されている。

## 要約

2.171 1986 年当時、感染部位から罹患動物に至るまで、動物における TSE 感染性の拡散に関する情報の大半が多くのスクレイピー研究から得られていた。これらの研究により、自然感染経路は通常、消化系で始まり、小腸（パイエル板）のリンパ組織を介して腸間膜リンパ節、そして脾臓や胸腺に到達することが示唆された。このリンパ細網系による伝達中に、スクレイピー病原体が主に脾臓やリンパ節の濾胞樹状細胞内で複製される。病原体は、主として消化管の自律神経系神経網を介して中枢神経系に到達し、背根神経節から脊髄に侵入し、脳内に達すると考えられた。また、B リンパ球を病原体の伝達役として、血流により脳へ伝達される可能性も存在した。ヒツジの場合、この過程に 18 カ月から 3 年かかるようであり、臨床疾患が発現するかなり前から動物の組織内に感染因子が存在していたことが示された。

## プリオン突然変異とヒト TSE の多形性

2.172 1986 年当時の知識の検討を終えるに当たり、その直後に発見され、かつ TSE を理解するうえで中心的役割を果たすプリオン蛋白遺伝子に関する新事実について解説する。ヒト・プリオン蛋白遺伝子（PRNP）は第 20 番染色体に存在し、長さは 1 万 6000 塩基である。蛋白をコード化している領域自体は、759 塩基対のみであり、これにより 253 のアミノ酸からなる蛋白が指定される。危険領域内での PRNP 遺伝子の突然変異が TSE を引き起こす。こうした突然変異の結果、アミノ酸が変性すると、プロテアーゼ抵抗性に関わっている構造変化に蛋白が影響を受けやすくなる。実際、現在知られている、この結果を導く機序は突然変異のみである。理論的には、有毒化学物質への曝露等、他の機序によって PrP<sup>C</sup> から PrP<sup>Sc</sup> に転換する可能性も考えられるが、これまでのところ証明されていない。

2.173 表 2.2 に列記されたヒトプリオン突然変異の同定は、すべて 1989 年以降に行われた。突然変異は GSS や FFI を含む家族性 CJD で発生しており、時おり散発例で示されている。こうした突然変異は、少量の血液ないし組織から抽出した DNA の PRNP 遺伝子を解析して検出された。罹患したヒトから平均して子孫の半分に疾患突然変異

が伝達されるため、発症するはるか前に近親者の疾患を同定あるいは排除するために DNA 解析を利用することが可能である。点突然変異では、1 個のアミノ酸が他のアミノ酸と置き換わる。例えば、プリオン蛋白遺伝子は、プロリンはコドン 102 のアミノ酸であると指定している。遺伝子の点変異により、このアミノ酸がプロリンからロイシンに変化することがある。この突然変異を略記すると、Pro-Leu 102 あるいは P102L となる。この変化で、GSS の一形態を引き起こすことができる。家族性突然変異のよく見られるタイプとして、他には蛋白分子へのアミノ酸の挿入がある。具体的には、プリオン蛋白へのオクタペプチド反復の挿入である。それ以外の突然変異により多形性変種、すなわち疾患と無関係の変化が生じる。25 以上の PRNP 遺伝子突然変異が知られており、以下の表 2.2 に記す。プリオン蛋白内のこのような微小変化から疾患への機序については、未だ不明である。

表 2.2 ヒト突然変異リスト

突然変異	多形性	疾患/主特徴	参照(本文の付録 1 参照)
ミスセンス変異			
Pro-Leu 102	Met 129	GSS(元からのオーストリア家系)。家系によって違いがあるが、痴呆と錐体路徴候を伴う進行性運動失調。疾患期間は数週間から 6 年。動物への伝達性が実証される。	Hsiao, K.K. et al. (1989)
	Met 129, Lys 219	報告は 1 家系のみで、痴呆ないし小脳の徴候。大脳皮質と小脳皮質内に軽度の PrP 沈着。アミロイドや海綿状変性を伴わない。	Furukawa, H. et al (1995)
	Val 129	おそらく異なる家系からの既知の 2 症例。臨床経過は Pro-Leu 102, Met 129 と大きく異なり、痴呆を伴わず、臨床経過が 12 年と長い。	Telling, G.C. et al. (1995) Young, K. et al. (1997)
Pro-Leu 105	Val 129	日本の 3 家系から患者 4 名。痴呆、大脳皮質の斑、神経欠損を認めるが、海綿状ではない。	Kitamoto, T. et al. (1993)
Ala-Val 117	Val 129	フランス、英国、米国の家系。錐体路徴候を伴う初老期痴呆および PrP 免疫反応斑	Hsiao, K.K. et al (1991b)
Tyr-Stop 145	Met 129	突然変異により切形 PrP が生成される。記憶障害と進行性痴呆の日本人患者 1 名。アミロイド斑が PrP 抗血清に免疫反応を示す。動物への伝達は未報告。	Kitamoto, T. et al (1993a)
Asp-Asn 178	Val 129	散発性 CJD より発症が早期で経過が長い CJD	Goldfarb, L.G. et al. (1991)
	Met 129	血縁でない 2 家系における FFI。両疾患(Val 129 と Met 129)ともマウスへの伝達性が判明。	Lugaresi, E. et al. (1986)
Val-Ile 180	Met 129	海綿状変性、神経欠損、星状細胞増加を伴う亜急性性痴呆とミオクローヌス。動物への伝達は実証されず。	Farlow, M.R. et al. (1989) Tateishi, J. et al. (1995)
Thr-Ala 183	Met 129	スペイン系とイタリア系ブラジル人親族 9 名。臨床症状は急速な進行性痴呆と攻撃的行動で、多くがパーキンソン病様徴候を示す。細胞検査で被験者 4 名の大脳皮質に広範の海綿状態と萎縮が認められる	Nitrimi, R. et al. (1997)
Phe-Ser 198	Val 129	インディアナ州の大親族における GSS 異型。PrP からなるアルツハイマー神経原線維の濃縮体。動物への伝達は未報告。	Farlow, M.R. et al. (1989) Ghetti, B. et al. (1989)
Glu-Lys 200	Met 129	急速な進行性痴呆を伴う CJD。経過は 12 カ月未満で、平均発症年齢は 55 歳。	Goldfarb, L.G. et al. (1990) Goldfarb, L.G. et al (1990a) Goldfarb, L.G. et al (1991b) Collinge, J. et al. (1993) Hsiao, K.K. et al. (1991) Korczyn, A.D. et al

			(1991) Brown, P. et al. (1992) Neufeld, M.Y. et al. (1992) Chapman, J. et al. (1994)
Arg-His 208	Met 129	CJD単独例。疾患の表現型は散発性CJDにきわめて類似。運動および感覚障害の初期症状を呈し、治療により改善。2年半後に認識障害、その後歩行失調とミオクローヌスが現れる。	Mastrianni, J.A. et al. (1995)
Val-Ile 210	Met 129	フランスの単独例。海綿状変性、神経欠損、星状細胞増加。動物への伝達の報告なし。	Davies, P.T.G. et al. (1993)
Gln-Pro 212	Met 129	現在までに知られている同変異は1家系のみ。発症から3年後、患者の精神状態は正常で、構語障害と運動失調を呈す。発症8年後、精神的応答能を保持したまま死亡。神経系全体に軽度のアミロイド沈着が認められる。	Young, K. et al. (1998)
Gln-Arg 217	Val 129	スウェーデンの1家系。痴呆、歩行失調、嚥下障害、錯乱。動物への伝達性はまだ実証されていない。	Hsiao, K.K. et al. (1992)
Met-Arg 232	Met 129	痴呆、海綿状変性、神経欠損を伴う日本人患者3名。斑なし。平均経過期間は3カ月。	Kitamoto, T. et al. (1993)
挿入変異			
24 bp 挿入 (1回反復)	Met 129	視覚失認、小脳性運動失調、知能障害を伴うフランス人患者1名。経過期間は4カ月。	Laplanche, J. et al. (1995)
48 bp 挿入 (2回反復)	Met 129	米国の1家系。CJD様表現型、典型的 EEG、発症年齢は58歳。	Goldfarb, L.G. et al. (1993)
96 bp 挿入 (4回反復)	Met 129/ Val 129	Met 129 遺伝子型の患者2名はCJD様疾患であり、GSS様疾患の Val 129 型患者2名に比べ、発症年齢が著しく低い。	Goldfarb, L.G. et al. (1991) Laplanche, J. et al. (1995)
120 bp 挿入 (5回反復)	Met 129	進行性痴呆、異常行動、小脳性徴候を伴う米国の1家系。ウサギとクモザルへの伝達の実証される。	Goldfarb, L.G. et al. (1991)
144 bp 挿入 (6回反復)	Met 129	家族性CJD。症例により表現型が異なる。ヒトプリオン蛋白を発現しているトランスジェニックマウスへの伝達達成。	Owen, F. et al. (1989) Nicholl, D. et al. (1995) Oda, T. et al. (1995)
168 bp 挿入 (7回反復)	Met 129	米国の1家系。気分変動、異常行動、錯乱、失語、小脳性徴候を呈す。チンパンジーへの伝達実験が成功。	Goldfarb, L.G. et al. (1991)
192 bp 挿入 (8回反復)	Val 129	フランスの1家系。小脳性徴候、無言、錐体路徴候、ミオクローヌス振戦、知的減速を呈す。チンパンジーへの伝達実験達成。	Goldfarb, L.G. et al. (1991) Guiroy, D.C. et al. (1993)
216 bp 挿入 (9回反復)	Met 129	英国とドイツの症例。海綿状脳症は認められないが、PrP免疫反応を表す斑が著しく沈着。	Owen, F. et al. (1989) Tagliavini, F. et al. (1993) Krasemann, S. et al. (1995)
多形性異型 <sup>1</sup>			
PrP Met-Val 129		後天性および散発性プリオン病に対する感受性の決定に重要な多形	Goldfarb, L.G. et al. (1989) Palmer, M.S. et al. (1991)
GGC-GGG 124		コドン 217 変異のヒトの正常対立遺伝子で発見。多形性の頻度は不明だが、低頻度と思われる。	Hsiao, K. K. et al. (1992)
GCA-GCG 117		白人の約2.5%に非コーディング第3塩基の変化が認められる。	Wu, Y. et al. (1987)
CAC-CAT 177		88歳の対象被験者に非コーディング第3塩基の変化が認められる。	Ripoll, L. et al. (1993)
Glu-Lys 219		日本人にはかなりよく見られる多形だが、白人では報告例なし。	Furukawa, H. et al. (1995)
24 bp 欠失 (オクタペプチド反復が1回少ない)		頻度が約1%の多形。	Laplanche, J. et al. (1990) Palmer, M.S. et al. (1993)

<sup>1</sup> 疾患原因ではない遺伝的変化

2.174 生殖細胞（精子と卵子）ゲノムの突然変異は家族性疾患を引き起こす。しかし、散発性 CJD は、体組織細胞で自然発生する変異に類似する PRNP 突然変異に起因する可能性があり、発症に十分な PrP<sup>Sc</sup> が生成されるのかもしれない。生殖細胞ではなく体細胞で突然変異が始まるので、子孫に伝達されることはない。体細胞変異は癌等の他疾患の原因としてよく知られている。しかし、体細胞変異を（たとえ生じたとしても）検出できる可能性はきわめて低い。何故なら、変異が影響を及ぼすのは 1 組織内のわずかな細胞のみであり、それらの細胞の位置を確認する方法は、今のところ存在しないからである。この点で、体細胞変異による散発性 CJD の起源は、単にありそうな仮説に留まっている。

2.175 PRNP 遺伝子の数種の特定家族性突然変異は、複数の CJD 臨床パターンと関係していた。これは、別の宿主遺伝子が PrP<sup>Sc</sup> の発現を変更させた結果として解釈された。こうして、宿主のコドン 129 の遺伝子型がバリン/バリンであれば、Asp-Asn 178 突然変異は CJD と関連がある。宿主のコドン 129 の遺伝子型がメチオニン/メチオニンであれば、患者は致死性家族性不眠症（FFI）の特徴を持つ。他の突然変異はコドン 129 の遺伝子型、すなわち Pro-Leu 102 および 1 オクタペプチド反復挿入変異の影響を受ける。

2.176 1989 年に、家族性疾患の最初の突然変異が確認された。それは CJD に罹患した英国人家系における 144 塩基対挿入変異であった。その後、コドン 102 のミスセンス変異（プロリン - ロイシン置換が生じる）が発見され、GSS の原因であることが明らかになった。1990 年、コドン 102 変異の病原性が実験により示され、相似した変異を持つプリオン蛋白を過剰発現しているトランスジェニック・マウスに海綿状変性が自然発生することが判明した。この研究では遺伝子変異体がマウスの受精卵に挿入され、その結果、多数の複製がマウスゲノムに統合された。しかし、最近の証拠によれば、これらマウスにみられた自発性神経変性は、突然変異そのものの影響ではなく、遺伝子変異体の過生成（遺伝子複製数の増加による）の結果であることが示唆されている。エジンバラの神経病理ユニット（NPU）で行われた研究では、同等の P101L 突然変異を持つマウスを、マウスゲノムに既に存在している PrP 遺伝子に導入したところ、800 日間 TSE が発現していない。マウスが発症したのは TSE 病原体を接種した時のみで、潜伏期間は野ネズミの場合と異なっていた。従って、マウスの P101L 突然変異は自発的神経変性よりむしろ疾患感受性に関係しているようである。

2.177 家族性 CJD の最も多い原因はコドン 200 の点変異であり、グルタミンからリ

シンにアミノ酸が置換される。この変異は世界中の遺伝性 CJD 罹患家系の 70% を占めている。最近、これらの症例は一つの突然変異イベントに起因し、罹患者の移動により地理的に広がったのではないかと示唆されている。

2.178 2.90? 2.95 節のスクレイピーの項で述べたように、遺伝因子は実際に疾患を発生させるだけでなく、疾患に対する感受性に影響を与えうる。疾患との因果関係に関わる突然変異とは対照的に、遺伝的素因はヒト TSE の全タイプ? 遺伝性、散发性、医原性 と関連している。この点から見て抜きんでて重要な多形性は、PRNP 遺伝子のコドン 129 でみられる多形性である。白人においては、約 51% が異型接合体、約 38% がメチオニンの同型接合体、11% がバリンの同型接合体である。ヒト成長ホルモンの使用による医原性症例はバリンの同型接合体遺伝子型の過剰と関係しているのに対し、vCJD 症例はすべてメチオニンの同型接合体である（表 2.3 参照）。散发例の研究により、80% 以上がメチオニンないしバリンの同型接合体であることが明らかになったが、300 症例に基づく最近の分類では、6 タイプの散发性 CJD が見つかり、異型接合体も含まれている。

表 2.3 CJD のコドン 129 多形

	メチオニン/メチオニン	バリン/バリン	メチオニン/バリン
白人	38%	11%	51%
散发性 CJD	68%	15%	17%
医原性 CJD	11%	67%	22%
変異型 CJD	100%		

2.179 それ以外にも PRNP 遺伝子の多形が同定されているが、その多くの関連性はまだ明らかではない。これらも表 2.2 に列記する。PRNP 遺伝子以外の突然変異や多形が BSE ないし CJD に対する抵抗性、感受性に影響を及ぼすのか否かは今後の解明が待たれる。前述の通り（2.73 ~ 2.75 節）最近、ヒトとマウスで別の遺伝子（doppel）が同定された。同遺伝子は PRNP と密接な関係にあり、既知の全プリオン蛋白と類似している。所見により、TSE 発現における PrP と doppel との相互作用の重要性が示唆されている。さらに、doppel の多形により疾患の表現型が変化することも考えられる。しかし、doppel の機能解明はこれからである。

## 要約

2.180 本章では、科学者たちが牛における新たな TSE への緊急対応を迫られた 1986 年 12 月当時知られていたであろう TSE の主な特徴を簡潔に解説した。キーポイントを以下に記す。

- i. TSE は脳神経細胞の進行性変性を引き起こす非炎症性伝達性疾患であり、脳の病変部が海綿状様相を呈することを特徴とし、時に不溶性蛋白(アミロイド)の沈着を伴う。
- ii. TSE 感染は、ウィルス不活性化処理に抵抗性がある未知の感染因子が原因である。大半の感染と異なり、潜伏期間は週ないし日単位ではなく、月ないし年単位である。これは、同病原体が非免疫性の非通常「スローウィルス」であることを示唆している。また、同病原体は自己複製型蛋白で、翻訳後に変異した(すなわち、合成後に変異した)宿主蛋白であるという仮説が強く支持され、受け入れられつつある。
- iii. スクレイピーと実験用マウスへのスクレイピー伝達研究で、感染に対する感受性や抵抗性の程度は、罹患動物の遺伝因子により決定されることが示されている。また、TSE 病原体の採取源が異なると、その影響も異なる。事実、動物の潜伏期間と疾患パターンは、特定の TSE 分離株と宿主の遺伝子型との相互作用に依存する。
- iv. ヒツジにおいては、スクレイピーは雌ヒツジから子ヒツジに母子感染し、また、牧草地汚染により水平伝達する証拠が得られている。他の動物種では、母子感染は発生しないようである。
- v. CJD 症例の多くは散発性であるが、家族性もあり、その場合、疾患は常染色体優性形質として遺伝する。医源性 TSE は、TSE 病原体に汚染されたホルモン、ワクチン、移植組織、外科用器具により発生する。
- vi. ヒツジとヤギ間のスクレイピー自然伝達やミュールジカとロッキーヘラジカ間の CWD 自然伝播が記録されているが、それ以外に異種間の自然伝達

例は知られていない。1986年12月当時、スクレイピーはCJDの原因とならないという説が公表済データにより支持されていた。不確かな風聞を除けば、牛のTSE例は知られていなかった。しかし、マウスと他の特定種を対象とした経口および非経口接種実験でスクレイピーとCJDの種間伝播が認められた。

- vii. スクレイピー罹患ヒツジでは、生物検定（バイオアッセイ）により、主に中枢神経系とリンパ細網系に感染性が発見された。リンパ細網系内では、疾患の臨床徴候が現れるかなり前から感染性が発現する。中枢神経系でも、やはり臨床徴候前に感染性が脊髄に沿って脳へ進行したようであった。