

この発見は、散発性 CJD で仮定されている体細胞における自然発生的な PrP の変異、家族性 CJD における生殖系細胞の突然変異、または医原性 CJD における非経口の接種などよりは、むしろ消化管を通じての感染経路を反映しているのかもしれない。

4.28 BSE がヒトにどのように伝達され vCJD を引き起こされるのかという疑問には、はっきりしないところが残っている。汚染した食肉製品を通した BSE 病原体への経口曝露は、例えば、汚染された牛の材料を含有する非経口薬品を通した感染よりも起こりそうに思える。何故なら、高いレベルの感染性が、リンパ節細網系で不変的に見られるからである。実験システムにおいて接種ルートとの相関を臨床的に見つけることを狙いとする研究により、vCJD の場合における感染経路の推定が可能になるかもしれない。そうすれば、その疾病の実際的な予防戦略を導くことができるだろう。

## 要約

4.29 上記で議論した、vCJD が BSE によって引き起こされるという証拠は、抗しがたいものと思える。農業者、その妻、および数人の屠殺場作業員における CJD の原因に関して不明確な点が存在する。少なくとも農業者は、その他の一般人よりは高いリスクに曝されていると考えられる。より多くの症例が突き止められること（即ち、状況に多大の注意を払った結果としての確認件数の増加）は、ありそうもない。肉屋や獣医など、危険に曝されている他のグループが感染した様子はないからである。農業者における CJD は発病年齢に関して、糖鎖形成パターンに関して、及び実験用マウスによる株タイピングが、他の散発性 CJD に類似しているように思える。何人かの農業者は、コドン 129 においてメチオニン/バリンという変異形のヘテロ接合性を示し、かつ、彼らのリンパ節細網系（LRS）は、vCJD に見られる高いレベルの PrP<sup>Sc</sup> を含んでいなかった。高年齢者が BSE から CJD にかかったとき、結果として示される表現型が散発性 CJD に似ており、若年者における vCJD の表現型とは異なるという僅かな可能性が残っている。

4.30 起こりうる vCJD 流行の規模予測は、広い幅を持っており、大いに議論を要する問題である。最少限、犠牲者の手当のための準備を可能にするために、また感染しているが症状の無い人から伝染する危険を減少させるべくガイドラインを作成するためにも、精度の高い件数を知ることは極めて重要である。扁桃と虫垂を調べて感染の兆候を掴む研究の予備的な成果は、その点に関しては情報不足であった。そして全面的な成果が待たれる。簡単な方法で広範囲の住民のスクリーニングが可能となる血液検査は、未だ研究中である。

## 5. 診断と治療

5.1 反芻動物性飼料の禁止令が導入された後に生まれた牛で、1991 年から BSE が発生したことは、禁止令が BSE の発生をかなり減少させたが、それを根絶することにおいては有

効でなかったことを示している。この事実は、BSE の長い潜伏期間と結びついて、不顕性の事例がヒトまたは動物の食物連鎖に入りこんでいたことをあらためて示している。BSE の不顕性の事例を検出することができる診断試験の開発は、この疾病の発生を防ぐ上で助けとなるであろう。また vCJD の早期診断も、伝達の危険を最小化し、中枢神経系が損傷を蒙る前に治療を行うことを可能にする。

5.2 本節は、BSE と vCJD の診断と治療に関連して、1986 年以来開発されてきた鍵となる方法論と技術について述べる。最初に我々は、英国によって、また最近では欧州連合(EU)によって採用され、家畜飼料中の反芻動物性蛋白質の検出を目的とする方法を考察する。これは英国での BSE の流行を止めるべく実施された政策パッケージの一部であった。二番目に我々は、BSE および vCJD の生前診断と死後診断における進展について考える。最後に我々は、伝達性海綿状脳症(TSE)に対する治療法の進展を考察する。

## 動物飼料中の反芻動物性蛋白質の検出

5.3 反芻動物性飼料の禁止令は 1988 年 7 月に発効して、BSE の流行を止める戦略の中心要件であった。(第 3 巻:「初期」 1986 - 88 年、および第 5 巻:「動物の保健」 1989 - 96 年を参照) しかしながら禁止令を実施するためには、反芻動物性蛋白質を検出し、それを牛用飼料中に存在する他の哺乳動物や家禽から作られた蛋白質と区別する試験を必要とした。これを達成するために開発された試験は、ELISA 技術に基づいていた。ELISA 法は、ある物質の量をその物質の抗体を使用して測定する、高感度で安価な方法として実験室で広く使用されている。この場合は、反芻動物の様々な組織と器官から取り出された熱安定蛋白質(即ち、レンダー処理された材料中に存在する蛋白質)を認識する抗体を使用して開発された。

5.4 次節以下で我々は、この ELISA 法の技術的な基礎を簡単に説明する。その詳細な説明はアンスフィールドによってなされている。次に我々は、試験の開発について簡単に述べる。

## 反芻動物性蛋白質検出のための ELISA 法

5.5 一般に抗体は、問題とする蛋白質の抗原性断片(即ち、抗体の産生を促す構成物質)を分離し、ウサギにそれらを接種することによって作られる。ウサギはこれらの断片に対する抗体を作り出し、続いてウサギの血液からそれを精製することができる。

5.6 反芻動物性蛋白質を検出するために開発された ELISA 法では、この方法で産生された抗体を使って、特殊なプラスチックの皿の表面をコーティングする。反芻動物から取り出された蛋白質を含んで適切に作られた肉骨粉(MBM)のサンプルがこれらの皿に接触すると、特異抗体が反芻動物性蛋白質を認識して結合するが、他の種からの蛋白質とは結合しない。したがって反芻動物性蛋白質は動きを止められて、プラスチックの皿に結合されるが、異質な物質は洗い流される。

5.7 今回、抗体は、無色の基質を色のついたものへと変換する触媒の役目を果たす或る酵素と重合していたが、そこへ特異抗体がさらに追加される。このように、一度抗体が反芻動物性蛋白質にプラスチックの皿上で結合すると、基質が加えられ、酵素による基質の発色物への変換が起こり、次の過程へ進む。これが検出ステップである。

5.8 ELISA 法を実行するこの方法は、増幅ステップを取り込むと感度が向上する。これは酵素が基質の多くの分子を変換することができるからである。このように、酵素重合の1分子によって結合された反芻動物性蛋白質の1個の分子が、結果として基質の多分子の変換を起こすのである。

5.9 基質における色の変化はサンプル中の反芻動物性蛋白質量に比例している。既知の反芻動物性蛋白質量の試験を併行して行うことで、肉骨粉に存在する量を計算することが可能である。

## ELISA法の開発

5.10 反芻動物性蛋白質を、牛用飼料に入っている他の家畜や家禽の蛋白質と見分けることができない限り、反芻動物性飼料禁止令は施行できないのではないかと、という懸念が、1988年6月、初めてエリザベス・オーエン夫人(食品規格部門、MAFF)によって表明された。

5.11 キース・メルドゥラム氏(主席獣医務官)は、1988年6月にこの問題に関するコメントを求めた。彼は、自分のアシスタントであるピーター・ドーソン博士から回答を受け取った。ドーソン博士は、農業食糧研究会議の食肉調査研究所のスタッフが、加工食品中に使用されている肉の種類の違いをELISA法に基づいて識別する試験を開発していることに気付いていた。MAFFと食肉調査研究所との間で交わされた議論によると、ELISA法に基づく試験が飼料中の反芻動物性蛋白質検出に有用であることで意見の一致をみた。また、ELISA法試験の最初の開発は、配合飼料からの検出を試みる以前に、レンダーされた動物性原材料から反芻動物性蛋白質を検出することにも関わると結論づけられた。試験を開発する仕事は1989年3月に開始されたが、その進展は一連の問題によって妨げられた。その中には、適切な抗体の準備の遅れがあり、さらに試験に先立ってサンプルからゼラチンを分離する方法を見つける必要性があった。ゼラチンの固化は試験の妨げになるからである。

5.12 1990年12月までに、レンダーされた反芻動物材料から蛋白質を検出する初めての試験は、その有効性が確認された。そして1993年後半には、豚の蛋白質を含めることに進展し、最終的にはこの方法は特許を取得して1994年に報告された。

5.13 しかしながら、配合飼料にこの試験を適用する際に問題に行き当たった。それらの飼料が、植物、および魚粉や血粉などの種々の動物を素とする材料からの蛋白質を含むことがありえて、レンダーされた反芻動物材料のみであるとする訳にはいかなかった。そこに反

芻動物性蛋白質が存在していないにもかかわらず、いくつかの配合飼料で陽性を示す結果が出た。蛋白質抽出処理におけるその後の改良により、配合飼料に関連する問題は最小に抑えられた。

5.14 1994年の6月に、牛用飼料の農場実地試験が、B A B（反芻動物性飼料禁止令後に誕生し、B S Eに感染した牛）が発生した農場で始まった。1996年までに、1,577個のサンプルが試験された。そのうちの3個だけが陽性の結果を示した。この結果は、豚と家禽用飼料中の反芻動物性蛋白質による反芻動物性飼料の交差汚染のレベルが低かったためと考えられた。

5.15 1994年の11月には、疾病の拡大を防ぐ措置として、またEUからの指示に従って、どんな哺乳類の蛋白質も牛に飼料として与えることが禁止された。反芻動物性飼料禁止令が厳守されていなかったのではないかという継続的な懸念と共に、交差汚染の潜在的可能性が、欧州委員会（EC）をして1995年に、或るモニター計画を導入するに至らしめた。ELISA法試験を利用して、飼料中に反芻動物性蛋白質が含まれているか否かを試験するためのより広範囲のモニター計画である。

5.16 1996年の3月、英国政府は、哺乳類の肉骨粉を、全ての家畜に対する飼料用に使用することを禁止し、また交差汚染を防止するように作られているという如何なる前提があっても、それをういたペット用飼料の生産を禁止した。

5.17 配合飼料に対するELISA法試験の全面的な有効性は、飼料成分の範囲の広がりとうちからの特別な要求のために、1997年まで確認が得られなかった。結果は1998年に公表された。試験開発の遅れと、MAFFの研究室がそれを実施する能力に限界があったことは、反芻動物性飼料禁止令の有効性のモニタリングにおいて、その試験が少ししかインパクトを与えなかったことを意味していた。飼料中の反芻動物性蛋白質を検出するためのELISA法試験の開発については、第5巻：「動物の保健」1989-96年で全面的に議論する。

## 診断

5.18 その発生以来、BSEは臨床的観察という視点から診断され、動物の屠殺に続く脳の詳細な組織病理学検査によって確認されてきた。組織病理学検査は脳の灰白質を侵している独特の空胞形成(海綿状のもの)の検出に基づいている。BSEにおけるこの空胞形成は、規則正しく通常は門において双方向態様で対称に分布している。(第16巻：「参考資料」のフルカラーのイラストを参照)。試験の目標となる主要な場所は、脳の楕円形の髄質内、脊髄に近接する脳幹の最下部にある。

5.19 BSEの発生以来、診断ツールの開発において重要な進歩があったが、脳の臨床観察と組織病理学検査は、未だ診断の選択肢である。極く最近に、周辺の血液サンプルからBSEの早期診断の見通しを示す生前試験が開発されたに過ぎない。一つの代替手段がDELFI(A)(R)

法の技術で、それはヒトの血液中の PrP<sup>C</sup> を分析するための蛍光免疫検定法である。その構成成分である PrP<sup>C</sup> は、ほとんどが、血漿(68.5 パーセント) および血小板(26.5 パーセント) で認められた。

## BSE の死後診断法の開発

5.20 1987 年に、TSE を診断するための二つの技術が紹介され、中央獣医学研究所(CVL) で使用された。第一のものは、3.6 - 3.10 で述べられている脳組織の組織病理学検査を含んでいた。第二の技術は、スクレイピー関連線維(SAFs)の試験であり、ホモジネート処理された脳組織の中に存在する SAF を電子顕微鏡により検出するものであった。

5.21 1985 年と 1986 年の間の比較的早い時期にハラシュ・ナラング博士と共同研究者が、海綿状脳症、特にスクレイピーの第三の診断試験法を開発した。その技術は、脳の切片を取り、その断面に炭素でコーティングされた格子を置くというものであった。そこで格子は蛋白質変性液に浸けられ、固定され、染色されて電子顕微鏡の下で観察された。正常な細胞細管と似ているが区別して認識できる管状フィラメントの存在を検出して、陽性の診断が下された。ナラング博士の技術は、血液学診断その他の診断中で使用される「接触」や「押し付け」の技術にたとえられた。必要な材料は脳から直接採取され、試験は中央獣医学研究所の SAF 試験よりも迅速であった。対照的に、中央獣医学研究所の SAF 試験はホモジネートされた脳を使用し、この試験は組織病理学試験には向かない解離脳細胞に適していた。しかしながら、ナラング博士の試験法が他の方法に取って代われるほどの十分な感度と特異性を持っているとは考えられなかった。ナラング博士の研究および彼のタッチテストの評価は、第 11 分巻：「サウスウッド後の科学者達」で考察される。

5.22 以前に(2.68 - 2.69 を参照)議論されたように、SAF (スクレイピー関連線維) は、プロテアーゼ抵抗性のプリオン蛋白 PrP<sup>Sc</sup> から成ることが見つかっている。PrP<sup>Sc</sup> は、一般的に TSE での、特に BSE でのマーカーになっている。そして診断試験研究への新しい道を開いた。それは 1996 年以後の事象に注目する上で、あらためて助けになる。このマーカーを基本とする数件の試験法が多くのグループによって開発された。その中には、神経病因学ユニット(NPU)および中央獣医学研究所(CVL)がある。しかし進歩はゆっくりしたものだった。1999 年 7 月に 4 つの試験が選択され、欧州委員会により評価された。そこに参加した企業は、以下の通りである。

E.G. & G.ウォレス	英国
プリオニクス株式会社	スイス
エンファー・テクノロジー社	アイルランド
(プロテウス・インターナショナル公開有限会社のライセンス)	
原子力エネルギー委員会(CEA)	フランス

5.23 4 つの試験すべては、健康なニュージーランドの牛から得た材料を対照として用い

て、BSE と確認された症例から採取した脳および脊髄ホモジネート中からプロテアーゼ抵抗性プリオン蛋白 PrP<sup>Sc</sup> を検出することに関わっていた。死後試験である ii、iii、そして iv には、臨床的に BSE を確認すること、または死んだか屠殺された動物を素早く分別することに対する「優れた可能性」があるという結果が出た。事実、プリオニクス試験は、屠殺場で BSE に感染した動物を検出し、市場に届く肉が確実に BSE に汚染されていないものになるように、現在スイスで日常的に使用されている。最近プリオニクス試験の効力確認が、BSE 牛と対照牛を使って行われた。筆者らはそれを観測した結果、試験は高感度で、特異性、信頼度も高く、脳の正しい領域をサンプリングすることと蛋白質の抽出が正確な診断を行う上で重要であることを認識した。また、不顕性の症例もこの試験を利用して確認された。筆者らは、それが屠畜場で牛を監視する上で有用な手続きであると結論を下した。

## BSE の生前診断法の開発

5.24 生前診断試験に関する研究は 1990 年代前半に始まった。1991 年に、中央獣医学研究所(CVL)のロイ・ジャックマン氏はウシにおける BSE 識別のための、電気化学的尿検査の開発を始めた。この方法は、最初はスクレイピーに感染しているヒツジを試験するのに使用されていた。3 つの尿中代謝物質、尿酸、硫化カテコール、および未知の物質が、この方法で検出され、それらの濃度は BSE の診断に利用することができた。しかしながら、最初の試用で間違った陽性判定が出た。

5.25 この試験を改良することを試みて、さらなる研究が、1996 年 8 月を開始時期として、パリのバリタール教授のグループと共同で行われた。1998 年までに代謝物質マーカー T(中央獣医学研究所で既に確認された未知のマーカーであると考えられる)が BSE に感染した牛の尿を用いて分離、確認された。この代謝物質を特徴付け、これと異なるものを識別確認し、血液中でマーカーを検出しようとする計画が策定された。

5.26 1999 年の欧州委員会が評価した 4 つの試験は、低レベルの PrP<sup>Sc</sup> を検出することができた。このことはこれらの試験が、臨床症状を呈する以前に、組織ないしは体液から感染性を検出することに使えるかもしれないことを示唆していた。しかしながら、各種の組織および体液中で、感染力価と PrP<sup>Sc</sup> 濃度との関係について、潜伏期間中を通して利用可能な情報がほとんどない。その上、有効な生前試験のためには、感染性の検出可能なレベルが、アクセスしやすい体液か組織で得られるのでなければならない。

5.27 1996 年 3 月前後に、14 - 3 - 3 蛋白質や S100 蛋白質などの PrP<sup>Sc</sup> 以外の BSE に対するいくつかの蛋白質マーカーが、BSE 感染牛の脳脊髄液(CSF)中から検出された。これらの蛋白質は、神経組織から由来して、疾病の結果として CSF 中に現れるものと考えられた。しかしながら、これらのマーカーについての試験で TSE の診断用として充分信頼できるものは無かった。

5.28 1999 年に、毛細血管免疫電気泳動法(CIE)を使った有望な試験が、生前検出に導入さ

れた。その試験では、非口経接種 4 週間後のハムスターの血液中に TSE の病原体を確認することができる、との主張があった。スクレイピー感染雌ヒツジから生まれた子ヒツジの白血球のプレパレーション(軟膜)には、異常な PrP が含まれることが、生後 1 カ月時点で、CIE 試験を適用することで分った。その試験は、酵素消化による PrP<sup>C</sup> の完全な除去に依存している。不完全な除去は誤った陽性判定に繋がる可能性がある。CIE 法は、現在、さらに評価を続行中である。最近開発された PrP<sup>Sc</sup> に対する別の生前試験は、パラフィン包埋組織プロット法に基づく。この試験では、接種 30 日後で、かつ、臨床症状が表われる 145 日前の感染マウスで、疾病を検出することが示された。

## vCJD の診断

5.29 vCJD の診断は、最初は臨床情報に基づくやり方だった(第 8 巻:「変異型 CJD」を参照)。疾病の臨床的な現れ方は、行動障害および精神障害を伴っている。患者は時々、極度の寒感と下肢の痛みの発作を訴える。数週間後または数カ月後に運動障害が起こり、筋肉の調節と平衡維持の機能が冒される。それに続いて痴呆、筋肉麻痺、無言症が起こる。その他診断のための重要な情報は、発病が若年であることと臨床経過が長いことである。散发性 CJD の中心となる死亡年齢は、vCJD が 29 歳であるのに比較して、66 歳である。最初の兆候から死に到るまでの羅病期間の中心値は、散发性 CJD では 4 カ月であるのに対し、vCJD では 14 カ月である。

5.30 診断は、生前時点での脳の生検の組織病理学的検査、ないしは検死時点の脳の組織病理学的検査によって確実なものとなる。これらの検査は、vCJD の特性を検出することを目指している。それらは大脳と小脳に出る「赤色斑」、大量の PrP の沈着、海綿化(特に脳幹神経節で)、視床における神経膠細胞の著しい増殖などである。

5.31 しかしながら、脳の生検の生前試験は信頼できるとは考えられない。CJD サーベイランスユニット(CJDSU)のロバート・ウィル博士(現教授)は、BSE 調査委員会に口頭で答えた証言中で次のように説明した。生体検査に付随する問題は、脳の組織の非常に小さい断片だけが取り出されることであり、しかもその組織は「病理学上は疾病の進行過程で完全には冒されていない脳の領域から採取される可能性がある。現実にあなた方は、正常な領域からサンプル採取をしていることがあるかもしれない。そこが、その後すぐに異常になるのかもしれない。だから、陰性結果が出ても病気ではないと診断することはできない。」また、脳の生体検査手順には固有のリスクがある。つまり、疾病の末期にのみ行われるという意味である。それ故に、vCJD 早期診断のための、信頼できる生前試験の開発は非常に重要であると考えられてきた。

5.32 BSE の生前診断用として既に述べた多くの試験は、CJD 診断に使えないかどうか検討されてきた。ナラング博士は、CJD 患者尿中の SAF の検出法を報告したが、散发性と変異型の CJD を区別することができなかった。1997 年に医学研究会議は、ナラング博士の尿検査について、CJD サーベイランスユニットで行う 18 カ月を要する長期評価のために資金

を提供した。それは尿を数千倍にも濃縮し、電子顕微鏡検査により「線状ウイルス様粒子」(2.59 2.61 節参照)を検出することを伴っていた。その研究には多くの問題が含まれていた。そして18カ月の評価期間の終わりになっても、試験の信頼性について何の結論にも達しなかった。(第11巻:「サウスウッド後の科学者達」を参照)

5.33 1996年9月に発表された研究で、散发性CJDが、脳脊髄液中の14-3-3蛋白質の検出によって診断できることが示された。しかし、ゆっくり進行するvCJDの診断で、それほど有用であるとは立証されなかった。もっと最近になって、ドイツ全国CJDサーベイランスユニットは、vCJDの早期の生前試験として、血清中のS100蛋白質の測定を示唆した。しかしCJDを確認するに十分なものではないとわかった。ドイツ人グループが研究した他の蛋白マーカーは、タウ蛋白質とニューロン特異エノラーゼ(NSE)であった。

5.34 シングル・フォト・エミッションCT(SPECT)解析や核磁気共鳴画像診断(MRI)などの神経画像法技術も最近提案されている。これらの技術は、患者が神経学的不調を窺わせる臨床症状を呈する際に使用される。vCJDの患者で、脳への血流の減少が、SPECT解析によって検出された。この発見は、またもやCJDに特有のものではなかったが、初期段階でこの疾病の可能性を疑うことの助けとなるであろう。vCJDの疑いがある症例での最近のMRI研究により、臨床疾患の経過中に後部視床(視床枕)で特有の変化があることが明らかになった。それは36の確認済み症例中78パーセントに見られ、57の対照例では発見されなかった。この試験は、vCJDを疑われる症例を鑑別診断する際に、かなり有望な数値を示すものであると言える。

5.35 1999年にジョン・コリンズ教授のグループによって行われた研究では、扁桃ないしは虫垂の生検サンプル中からのプロテアーゼ抵抗型PrP<sup>Sc</sup>の検出が、CJDの早い時期での生前認定のための診断ツールとなり得ることを示している。この方法は、扁桃を含むリンパ節細網組織中で、神経が冒されるより前に、感染因子が複製されるという動物研究での発見を利用している。vCJDは、組織サンプル中から検出されるPrP<sup>Sc</sup>の糖鎖形成パターンを調べることにより、散发性CJDと識別することができる。(4.8-4.9節参照)これらの技術は現在、英国の三つの施設でvCJDの流行に決着をつける意図を持って、扁桃腺と虫垂組織の匿名試験に採用されている。(4.22-4.23節参照)

5.36 リンパ細網系(LRS)が病原体の複製に係わっているという確信が高まるにつれて、感染性はヒトの血流に存在し、したがって輸血が感染ルートであるかもしれないという懸念が出てきている。脳を経てCJDが感染したモルモットとマウスから採った血液が、感染力があることが示されたが(2.134節)、輸血または血液製品からヒトに疾病が伝達する証拠は今までに無い。しかしながら、最近、BSEが400mlの血液注入を通してヒツジに伝達した。重要かつ注目すべきことは、その血液はBSE病原体を経口投与されたが見た目には健康なヒツジから採取されたことである。事実、その血液を提供したヒツジは、血液が採取された時点で潜伏期の半ばにあった。vCJD患者のように、BSEに感染したヒツジにおける感染性はリンパ細網系に現れたので、これは輸血によるヒトへの感染の危険性予測および白血球抑

制などの予防措置評価のための適当なモデルになるかもしれない。このレポートは、輸血による危険性があるかもしれないという提言を支持し、vCJD 血液診断法の開発の重要性を強調するものである。保健省(DH)は、エグリン博士(公衆衛生および研究サービス、リーズ市)主導でこの領域の研究を開始した。白血球抑制(白血球の除去)は、現在、輸血による伝達の危険を減少させるために行われている。

5.37 TSE の早期検出は、疾病の伝達防止と、それが治療に結びつくかもしれないという点で重要である。これまでは、上述の試験が少数のサンプルを検定したに過ぎないが、研究をさらに進めると、特異性と感度の高い試験を獲得できるであろう。

## 治療法

5.38 BSE の発生以前は、実験的に作り出されたスクレイピーの潜伏期間へ及ぼす効果を追究するため、種々の薬理的・免疫調節化合物研究が神経病因学ユニット(NPU)により研究が行われていた。

5.39 1986 年の重要な論文で、神経病因学ユニットのクリスティン・ファーカー博士は、多価陰イオン性多糖類と硫酸デキストランのスクレイピー感染に及ぼす効果について報告した。多価陰イオン性多糖類は、それがウイルスに対して活性があることが知られていたため、試験にかけられたのである。その段階では、スクレイピー病原体は型破りのウイルスではないかと考えられていた。硫酸デキストランの単回投与が、マウスのスクレイピーへの感染性を減少させた。それは感染 1 カ月以内に投与する必要があり、潜伏期間の延長は、投与量に直接関連していた。感染直後の治療で平均生存時間は倍増しており、それはスクレイピー感染力価の 90 パーセント減少に相当する効果であった。

5.40 同じく神経病因学ユニットのリチャード・キンベリン博士は、1986 年にこの結果を別個の研究で確認した。しかし彼は、硫酸デキストランが何らかの効果を発揮するためには、中枢神経系で感染が定着する以前にそれを投与しなければならない、という但し書を付け加えた。

5.41 上記の結果は信憑性があり、牛での BSE の発生は、多価陰イオン性多糖類療法の使用を促したにもかかわらず、この分野での進歩はゆるやかであった。無所属の科学者達や著名なラセイ教授およびディーラー博士が、流行の早い時期に、治療法の研究を行うよう勧告した。それにもかかわらず、医学研究会議(MRC)の海綿状脳症調整委員会が 1991 年に、治療的介入についての研究が優先事項と考えるべきだとの勧告を行った後でさえ、進歩は極めて小さいものであった。

5.42 1993 年に、モンタナ州(米国)の国立アレルギー感染症研究所の科学者もまた、多価陰イオン性多糖類のスクレイピー抑制効力に関して報告した。加えて彼らは、スクレイピーに感染した神経細胞系を使用して、その効果の背後にあるメカニズムを研究した。彼らは、

これらの化合物が PrP<sup>Sc</sup> の形成を防ぐこと、またその化合物を除去しても、PrP<sup>Sc</sup> 蓄積が抑制され続けられることを発見した。

5.43 1995年にワシントン医科大学の科学者が、これらの発見を支持した。彼らはさらに動作のメカニズムを調査して、多価陰イオン性多糖類は、PrP<sup>C</sup> が PrP<sup>Sc</sup> へ変換される可能性がある細胞膜に、PrP<sup>C</sup> が局所化するのを妨げることを示唆した。これが PrP<sup>Sc</sup> の蓄積を防止するのである。

5.44 1990年代前半に、TSEの治療手段として可能性のある他の化学物質が確認された。これらの中には、ハンセン病、結核、TSEなどの疾病で蛋白質凝集体を染めるのに使う色素であるコンゴレッド、およびアンホテリシン B(抗生物質)がある。

5.45 1996年にvCJDが確認されるまでは、TSEの治療法研究が不足していることに懸念を持った人は少なかった。しかし、ヒトの健康との関わりが取り上げられるにつれて、医学研究会議の海綿状脳症調整委員会などの委員会が、この分野の研究に力を入れるようになった。

5.46 1996年以来、二、三のグループがこれらの薬品をさらに研究してきた。そして、TSEの治療法において何らかの役割りを果たしうる薬品を確認した。これらの治療法は大きく二つに分類することができる。PrP<sup>Sc</sup> の産生、沈着および蓄積を抑制するもの、および PrP<sup>Sc</sup> の神経毒性効果とアミロイド斑を防ぐもの、である。

5.47 PrP<sup>Sc</sup>の産生、沈着および蓄積の抑制のために考えられる方法は次のようなものである。

. PrP<sup>C</sup>の構造を安定させること。PrP<sup>C</sup> が PrP<sup>Sc</sup> と結び付くのを防ぐ、よって PrP<sup>C</sup> から PrP<sup>Sc</sup> への変性を防ぐこと。あるいは PrP<sup>Sc</sup> から PrP<sup>C</sup> への逆変性を起こす化学物質を用いることまで考えられる。このような働きをする化合物の例が、ジメチルスルホキシド、トリメチルアミン、N-オキサイド、及び各種多価アルコールおよび糖類である。

. PrP<sup>Sc</sup> が PrP<sup>C</sup> と結合するのを防ぐために抗体を使用すること。最近、15B3と称する一つの抗体がつけられた。これは PrP<sup>Sc</sup> と特異的に結合するので注意を惹いた。これらの抗体は、正常蛋白質が人体中で持ちうる重要な働きをすべて抑制すると思われることから、正常な PrP<sup>C</sup> に対して抗体を用いることから生じるすべての問題を回避できる。

iii . PrP<sup>Sc</sup> が PrP<sup>C</sup> と結合するのを防ぐために核酸分子を使用すること。

iv . 非ステロイド系の抗炎症剤、その他アントラサイクリンなどの化合物を用いて、アミロイド斑の形成を抑制すること。

. 実験動物で TSE を抑制する効果があることが示されている、ある環状テトラピロールを用いた治療により、異常形 PrP の形成を抑制すること。

- ・大量のマイナス電荷を運ぶ化合物、例えば硫酸デキストランを使って、アミロイドの前駆体となる蛋白質の活性を抑制すること。
- vii . 枝分かれしたポリアミンで PrP<sup>Sc</sup> を破壊すること。

最近の科学論文では、PrP<sup>Sc</sup> の生成を抑制する薬物の発見への合理的なアプローチを提案している。このアプローチを使用して筆者らは、投与量に比例して PrP<sup>Sc</sup> の生成を抑制する、毒性が少ない二つの化合物(Cp-60 および Cp-62)を確認した。

5 . 48 最近、合成 シート・ブレイカー・ペプチド(iPrP13)を用いたプロテアーゼ抵抗型 PrP<sup>Sc</sup> に対する治療により、蛋白質のプロテアーゼ抵抗性を、PrP<sup>C</sup> のそれと類似した状態へ明らかに逆行させられることが示された。スクレイパーに感染した材料に シート・ブレイカーペプチドを加え 48 時間培養し、次にマウスのバイオアッセイによって試験してみると効果が表われた。培養時間が延長されると、対照群に比べ感染性が 90 ~ 95 パーセント減少した。このことは、円二色性解析で確認された。この分析によると、PrP<sup>Sc</sup> サンプル中のシート含有量は 41 パーセントから 8 パーセントにまで減少した。PrP 分子の立体配座の変化を試験管内で逆にできるという事を最初に示したという点で、これらの研究は重要である。また、立体配座の変化が TSE の病原に不可欠の要素であることも確認された。シート・ブレイカー・ペプチドがこの疾病の治療法に一つの位置を占めるかどうかを今後見守ることになる。

5 . 49 PrP<sup>Sc</sup> は本質的に毒性があり、疾病の直接の原因であるという仮定の下、治療法は PrP<sup>Sc</sup> の神経毒性効果及びアミロイド斑発生の防止に基づいている。治療法として示された方法は以下の通りである。

- ・細胞を破壊から保護する化合物、例えば 1, 4 - ベンゾキノン誘導体および 1,2 - ヒドロキノン誘導体を使用すること。
- ・例えば抗酸化剤のような、酸化ストレスから細胞を保護するを化合物を使用すること。酸化ストレスは、CJD に伴う神経変性障害において重要な役割を果たしている。

5 . 50 しかしながら前記の治療法は、主として理論、試験管内 (in vitro) 実験、及び動物実験からの限られたデータに基づいており、ヒトの疾病における効力や安全性について決定的な証拠が無い。このように進歩が不十分なのは、治療に関連づけた実質的な研究開発計画を実行するように設定されていないために、薬品業界を含む多くの機関がある程度の成果を出したに留まっている、ということである。理由は、ヒトの TSE が未だ非常にまれであり、臨床症状が現れた後の経過が速いために、介入時間が非常に短いからである。しかしながら、ヒトの他の神経変性疾患研究は、TSE に関連して成果を上げるかもしれない。

## 要約

5 . 51 今日に至るまで BSE は、屠殺後での脳の組織病理学検査によって確認される臨床観

察に基づいて診断されている。組織病理学診断は手間がかかり、熟練した病理学者の専門的技術を必要としている。そして高い費用がかかる。牛の脳のサンプルで BSE を確認することができる信頼性の高い免疫学的試験が最近開発され、英国で屠殺する前の生後 30 カ月以上の牛での発生を判定することに適用されている。発生件数は、現在のところ検査される牛の 0.5 パーセントと予測されている。スイスでは、この検査は市販の牛肉が BSE に汚染されていない事を保証するために行われている。しかしこの検査は、生前の脳脊髄液または血液サンプルを調べるには感度が不十分であり、現在のところ、屠殺に向う途上の家畜の、病状発現前の疾病の検出には使えない。

5.52 vCJD の診断も同様に、未だ死後の脳の組織病理学試験による臨床所見に依存している。PrP<sup>Sc</sup> の免疫学的検出のために、疾病の末期段階で行われる脳および扁桃の生検が診断に使える。しかし、前者では間違っただ陰性判定が多いことと、両方とも患者とその関係者にあまり受け入れられないことが理由で、そう頻繁には行われない。何れにしても、それらの検査は、罹病した患者の 78 パーセントで陽性の「視床枕」を明らかにする非侵入式の MRI スキャンに大きく取って代わられてしまった。信頼できる血液検査を利用できることが臨床管理上大いに助けになるはずだが、今までのところ臨床使用に耐えるような試験法は無い。

5.53 後から考えると、動物飼料中の反芻動物性蛋白質を検出することが可能な試験の早期開発が、BSE の流行規模に劇的な影響を与えただろうと思われる。そのような試験は、反芻動物性飼料禁止令導入以後に、肉骨粉を含んだ在庫牛用飼料の持ち越し分と通常の飼料との間の交差汚染の検出を可能にしたであろう。この目的の ELISA 法試験は、結局 1994 年までに開発されているが、流行の過程で実際にインパクトを与えるには、あまりにも遅過ぎた。

5.54 ある範囲の化合物が、TSE の治療での使用可能性について調べられた。そしてその中の幾つかは、PrP<sup>Sc</sup> 産生と蓄積を抑制する能力を示した。一つの化合物、合成 シート・ブレイカー・ペプチドが、PrP<sup>Sc</sup> の立体配座を PrP<sup>C</sup> へ逆行させることを示し、有望に見えた。しかしながら、これらの化合物のいずれもが、TSE に関する生体内治療法としての有用性を評価されなかった。その結果、TSE は、いまだに不治すなわち死に至る疾病のままである。

## 6 . TSE の研究：計画、資金供与と実施

### 序文

6.1 適切な研究計画の策定と実施は、BSE の発生にに対する政府の対応の鍵となる要素の 1 つであった。この要素に対して我々が行った妥当性評価は、第 7 章に述べられている。