

### 3. ヒト・プリオン病 — 感染症としての変遷と新たな課題

萩原 健一, 山河 芳夫, 花田 賢太郎

国立感染症研究所細胞化学部

プリオン病（伝達性海綿状脳症）は、生前の確定診断法・治療法が確立していない致死性神経変性疾患である。ヒトの場合、1) 全体の8～9割を占める孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）、2) プリオン蛋白質の遺伝子変異による家族性プリオン病、3) 病原体プリオンに汚染された医療用具、生物製剤あるいは食物を介した感染を原因とするプリオン病、が知られている。中枢神経系に蓄積する異常型プリオン蛋白質（PrP<sup>Sc</sup>）は病原体と等価であると考えられており、感染型プリオン病患者に由来する PrP<sup>Sc</sup> のみならず、孤発性／家族性患者の PrP<sup>Sc</sup> も基本的に感染性をもつ。ウシ海綿状脳症（BSE）プリオンの経口摂取が原因の変異型 CJD（vCJD）は1996年に英国で確認されて以来、世界で215名の患者が発生している（2009年9月現在、英国 NCJDSU データ）。孤発性 CJD と異なり、vCJD では脾臓や扁桃にも PrP<sup>Sc</sup> が検出される。このことから、潜伏期の vCJD 患者がドナーとなる輸血の安全性が以前から議論されていたが、輸血が原因と疑われる2次感染が英国で5例確認された。本稿では、感染症としてのプリオン病を再考察する。

#### はじめに

伝達性海綿状脳症（transmissible spongiform encephalopathy；TSE）は、今日、一般的には「プリオン病」とも称され、自然界では少なくともヒト（クロイツフェルト・ヤコブ病など；Creutzfeldt-Jakob diseases, CJDs）、ヒツジ・ヤギ（スクレーパー；scrapie）、ミンク（伝達性ミンク海綿状脳症；TME）、シカ（慢性消耗性疾患；CWD）、ウシ（ウシ海綿状脳症；BSE）の罹患がこれまでに知られている<sup>66, 71, 99</sup>。多くの場合、発症した個体の脳などの中枢神経組織では空胞変性と神経細胞の脱落が認められる。また、外見的所見として四肢の振戦や歩行失調などの神経症状がしばしば認められ、ヒトの場合には、判断力の低下、不眠、進行性痴呆などの日常生活上の変化も現れる<sup>66, 71, 99</sup>。ヒト・プリオン病の発症疫学は少々複

雑だが、ヒト以外の動物の自然界での TSE の発生は感染（おそらくは経口感染）によると考えられている。

Scrapie に関する記述は古くは18世紀の文献に認められる<sup>9)</sup>しかし、TSEの研究が実質的に進展したのは20世紀になってからのことであり、その糸口は、scrapie が感染症であることを初めて示した1936年～39年のCuilléとChelleによる先駆的研究<sup>23, 24)</sup> — すなわち、scrapie 罹患ヒツジの脳組織ホモジネートを健常ヒツジあるいはヤギに接種すると1～2年の潜伏期を経てscrapie が発症する — に負うところが大きい。長期潜伏期の後に神経系にほぼ局限して病変をきたすというscrapieの特徴は、この後‘遅発性ウイルス感染（slow virus infection）’の概念形成へと発展していくことになる<sup>26)</sup>。一方で、scrapie 病原体の「ホルマリン処理や熱処理で感染性は減弱しない<sup>37)</sup>」「核酸を修飾する紫外線照射によっても病原体は失活しない<sup>1)</sup>」という従来のウイルスとは異なる諸性質が徐々に明らかになるにつれて、scrapie 病原体は‘virus’よりも‘agent’と呼ばれるようになっていった<sup>26)</sup>。病原体の実体は依然として単離・同定できなかったが、1950年代に見いだされたヒト・クルー（kuru）が神経病理学的にscrapieと極めて類似していること<sup>38)</sup>、さらにkuruや1920年代に見いだされたCJDのチンパンジーなどへの伝播実験の成功<sup>32-34)</sup>をはじめとする数々の重要な知見が集積され、これらの疾病が相互に類似した性状の感染症であるという理解が1970

#### 連絡先

〒162-8640 新宿区戸山1-23-1  
国立感染症研究所細胞化学部  
TEL：03-5285-1111  
FAX：03-5285-1157  
E-mail：hagiwark@nih.go.jp

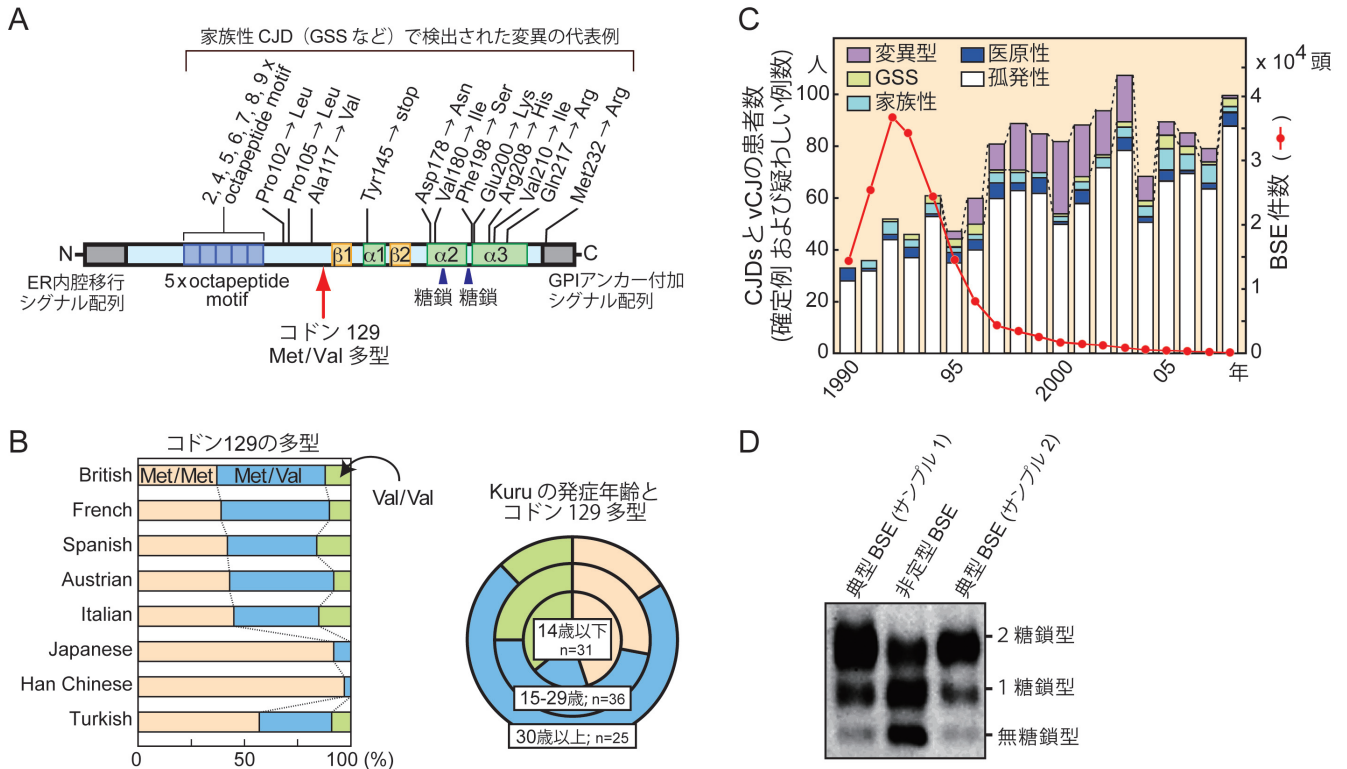


図1 ヒト PrP の変異・多型, およびヒト・プリオン病と BSE.

A. ヒト・PrP のモチーフの模式図と家族性 CJD ケースなどの疾病と関連した代表的な変異. コドン 129 の多型は健康人にも見られる多型であり, 発症の直接原因となる変異ではない.  $\alpha$ , 正常型 PrP において  $\alpha$ -helix 構造をとる;  $\beta$ , 正常型 PrP において  $\beta$ -sheet 構造をとる. B. 各国民の コドン 129 の多型分布 (左, 文献 22, 25, 27, 29, 55, 65, 75, 82, 96 による) および kuru 患者の発症年とコドン 129 多型 (右, 文献 17 を改変). Kuru 患者のパイチャート (右) は, 3つの年齢層 (若年層, 青年層, それ以上) ごとに示した. C. 英国における BSE と CJD 患者数の発生数の推移. (BSE 罹患ウシ頭数は文献 104, CJD 患者数は文献 102 による) D. 我が国で見つかった非定型 BSE 2 例目の glycoform (文献 40 より). 典型例では 2 糖鎖型の相対比が高いが, この非定型例では 1 糖鎖型/無糖鎖型の相対比が高まっている.

年代末までに進んでいったのである.

### 1. 異常型プリオン蛋白質

Prusiner は生化学的手法と独自のバイオアッセイ系により scrapie 病原体の濃縮を試み, 病原体は蛋白質性の因子 (prion ; プリオンと命名) であること, また, プリオンの本体はその主たる構成蛋白質であるプリオン蛋白質であることを 1982 年に報告した<sup>70)</sup>. 程なくして, 健康個体にはプリオン蛋白質 (PrP<sup>C</sup>) が神経をはじめとする様々な組織に発現しており, 病原体プリオンを構成するプリオン蛋白質 (PrP<sup>Sc</sup>) は PrP<sup>C</sup> の高次構造が変換した ‘異常型プリオン蛋白質’ であることが明らかとなった (‘C’ は ‘cellular’ の意, ‘Sc’ は ‘disease-causing isoform’ に由来する<sup>71)</sup>). また, scrapie との類似性が指摘されていたヒトの神経変性疾患も, プリオンが関与していることがわかった. PrP<sup>Sc</sup> は中枢神経系の病変部に沈着・蓄積するが, 高度に精製・濃縮した PrP<sup>Sc</sup> を含む画分を電子顕微鏡で観察すると,

“prion rod” とよばれる径 20 nm 前後の繊維を形成している<sup>71, 72)</sup>. prion rod が病変組織の PrP<sup>Sc</sup> 構造と同一であるのかについては議論の余地があるが, いずれにせよ病変部位に沈着した PrP<sup>Sc</sup> は Congo Red 染色により偏光を呈するアミロイド様の凝集体であると考えられている<sup>71)</sup> また, scrapie-associated fibrils (SAF) と呼ばれる構造体は, prion rod の類似体<sup>71)</sup> あるいは本質的に同一物である<sup>99)</sup> と考えられている. このようにプリオンは DNA や RNA という遺伝情報を持たず, 蛋白質そのものであるという点において特異な病原体であり, 通常の病原体の不活化・除染方法はプリオンの感染性を完全には消失させることができない. なお, PrP<sup>Sc</sup> を蛋白質分解酵素プロテナーゼ K (PK) により消化すると C 末端側の約 2/3 が未消化断片として残るが, PrP<sup>C</sup> は消化される. 現在汎用されている PrP<sup>Sc</sup> の生化学的検出法は, このような PrP<sup>Sc</sup> と PrP<sup>C</sup> の PK 消化に対する感受性の相違を利用している. PK 消化後の PrP<sup>Sc</sup> 断片を SDS-ポリアクリルアミド電気泳動で分離し, 抗プリオ

表1 ヒト・プリオン病

名称	初報告年	病因・発症因子
Creutzfeldt-Jakob Disease [CJD]		
孤発性 (85-90%)	1920	Pr <sup>PC</sup> から Pr <sup>PSc</sup> への自発的変換 (または体細胞の <i>prnp</i> 変異?)
家族性 (5-15%)	1924	生殖細胞系列の <i>prnp</i> 変異
医原性 (<5%)	1974	汚染された医療器材、生物製剤等
変異型 [vCJD]	1996	BSE
Gerstmann-Sträussler-Scheinker Syndrome	1928	生殖細胞系列の <i>prnp</i> 変異
Kuru	1957	Cannibalism
致死性不眠症		
家族性 [Fatal Familial Insomnia]	1986	生殖細胞系列の <i>prnp</i> 変異
孤発性	1999	Pr <sup>PC</sup> から Pr <sup>PSc</sup> への自発的変換 (または体細胞の <i>prnp</i> 変異?)

文献 66、99 をもとに作成。

表2

処置	症例数	平均潜伏期間 (年)
神経外科手術 *	4	1.6
脳深部電極 *	2	1.5
角膜移植 *	3	15.5
硬膜移植 **	> 200	6
成長ホルモン *	> 160	12
ゴナドトロピン *	5	13
-----		
輸血 ***	5	6-7

\* 文献 88,89 より引用。\*\* 文献 97 による。\*\*\* 表 3 を参照。

ン蛋白質抗体による検出 (western blot 解析) を行うと、3本のバンドが検出される (図 1D)。これは、Pr<sup>PSc</sup> 断片上に存在する 2カ所のアスパラギン結合型糖鎖付加部位 (図 1A) の糖鎖付加の有無による、無糖鎖型、1糖鎖型、2糖鎖型に対応したバンドである。プリオンには複数の株が存在するが、株の違いによりこのバンドの移動度や相対強度が微妙に異なったパターン (glycoform と呼ばれる) を示す。個体から個体へと株が伝播する際にもこのような glycoform は保たれ、伝播の前後で同一のパターンを示す。Glycoform は株の表現型の一つにすぎず、glycoform が株の特性を支配しているわけではないが、この便宜的な指標はプリオン株を判別する上で有益である<sup>19,43,85)</sup>。

## 2. ヒト・プリオン病

ヒト以外の動物のプリオン病はおそらく病原体 (つまり Pr<sup>PSc</sup>) の経口摂取による感染症であると考えられているが、ヒト・プリオン病の発症疫学は少々複雑である。すなわち、ヒト・プリオン病の約 85 ~ 90 % を占めるのは、原因が特定できない孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (sporadic Creutzfeldt-Jakob disease ; sCJD) である (表

1)。クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) の有病率は世界のどの地域においても人口 100 万人当たり 1 人<sup>99)</sup>、その発生頻度は人口 100 万人当たり 0.5 人/年<sup>99)</sup>、性差による発生数の著しい偏りは無い (我が国では男性 : 女性 = 42% : 58%<sup>105)</sup>)、という調査値が得られているが、これらの統計値は CJD の大半を占めている sCJD ケースの患者数をほぼ反映していると考えられる。一方、残りの 10 % 程度がプリオン蛋白質遺伝子 (*prnp*) の蛋白質コード領域に変異をもつ遺伝性プリオン病であり、Gerstmann-Sträussler-Scheinker 症候群 (GSS) および致死性家族性不眠症 (FFI) と呼ばれる疾病も *prnp* の変異に起因する (図 1A)。重要な点は、孤発性、遺伝性といった疫学上の分類の違いにかかわらず、Pr<sup>PSc</sup> を含む組織は多くの場合に感染性を発揮するという点である。もし、プリオンを含む組織 (すなわち Pr<sup>PSc</sup> を含む組織) を医療行為により、あるいは食物として経口的に摂取すると、医原性 CJD, kuru, 変異型 CJD (表 1) の疫学から明らかなようにプリオン病は感染症として振る舞うことになる。

医原性 CJD (iatrogenic CJD; iCJD) は、これまでに脳・脊髄手術、脳深部電極による脳波記録、角膜移植、硬

膜移植,あるいは下垂体由来ホルモン(成長ホルモン,ゴナドトロピン)の投与による因果関係が明らかにされている(表2)<sup>88,89)</sup>. 感染源となった医療用具,生物製剤ないし硬膜にsCJD患者に由来するプリオンが付着・混入していたことはほぼ疑いなく,iCJD患者は多くの場合にsCJDと類似の症状を呈する<sup>88,99)</sup>. 我が国で報告されているiCJDは全て硬膜移植によるものである.厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「プリオン病及び遅発性ウイルス感染に関する調査研究班」のサーベイランスにより69名のiCJD患者が確認されており,過去の報告例なども含めると合計132名のiCJD患者がこのサーベイランス事業に登録されている(2008年2月現在<sup>105)</sup>). 追跡調査により,移植された硬膜はLyodura(B.Braun Melsungen社)であることが判明している(米国での1例はTutoplast dura)<sup>88,89,97,99)</sup>. 1987年3月に厚生労働省は全てのヒト乾燥硬膜の使用を禁止した.一方,kuruと変異型CJDは経口的な感染によるヒト・プリオン病である.この2つについては,次節以降で比較しながら考えてみたい.

### 3. 経口感染によるヒト・プリオン病 — kuru と変異型 CJD

第2次世界大戦後にパプアニューギニアの東部高地帯に居住するフォア(Fore)語族に見い出されたkuruは,四肢の著しい振戦と病理組織像がscrapieと類似していること<sup>38)</sup>から神経病理学者らの関心を集め,その後,プリオン病であることが確定した.疫学的調査から,kuruは宗教的な人食行為(cannibalism)によるプリオンの経口感染が原因であると考えられている<sup>2)</sup>. 余談であるが,cannibalismとの因果関係を指摘している1977年のGajdusekの精力的な疫学・病理論文<sup>32)</sup>では,遺体処理の際の脳組織等の飛沫,それらを触れた手による,経口・経鼻・眼からのvirus感染が疑われると考察している.PrP<sup>Sc</sup>が未だ同定されていない当時の,疫学解釈の一端が伺えて興味深い.Cannibalismは1950年代に禁止された.その結果1975年の調査では,cannibalism原因説を裏付けるように,1968年以後の出生者に新たなkuru患者は認められていない<sup>32,33)</sup>. 一方,年長者の発症例は現在でも散発しており<sup>20,32,33)</sup>,このことはkuruの潜伏期が半世紀以上に及ぶことを示している.調査統計上で判明しているだけでもkuru患者数はおよそ3000名にのぼり<sup>36)</sup>,その原点は1901~02年頃<sup>36)</sup>のsCJD患者組織の経口摂取ではないかと推測<sup>3)</sup>されている.KuruのsCJD由来説は,チンパンジーや新世界サル<sup>32-34)</sup>あるいはマウス<sup>85)</sup>への伝播実験において,kuruプリオンを接種した動物とsCJDプリオンを接種した動物の発症までの潜伏期,病変部の分布,あるいは蓄積したPrP<sup>Sc</sup>のglycoformが相互に類似しているという結果からも支持される.ただし不思議なことに,sCJD典型例において顕著に認められる進行性痴呆は,kuru患者では現れにくいとい

う<sup>18,99)</sup>. なお,kuruの疫学的調査は,kuruの母子感染の可能性に否定的である<sup>2)</sup>. さらに,実験的にマウスに馴化させたCJD病原体を接種した母親マウスから生まれた子マウスが通常の寿命期間中にCJDを発症することは無く<sup>79)</sup>,また,scrapieに感染した母親ヒツジの胎児が育成中にPrP<sup>Sc</sup>に暴露される可能性は低い<sup>83)</sup>(仔ヒツジの感染が起こる場合には,出生後の汚染胎盤などからの経口感染が原因ではないかと推測されている<sup>83,99)</sup>)という点を考え合わせると,kuruだけでなく一般的にヒトのプリオン病についても母子感染の可能性は極めて低いのではないかと予想される.ただし,妊娠中の母子感染の可能性を指摘する研究者もいる<sup>61)</sup>.

Kuruがおそらくヒト・sCJDプリオンを起源としてcannibalismにより拡散・蔓延したのに対し,変異型CJD(variant CJD; vCJD)<sup>90)</sup>が畜産物を介したウシ海綿状脳症(BSE)プリオンの経口的伝播の結果であることは,ほぼ疑いない.すなわち,vCJD患者由来のプリオンをマウスへ伝播させた場合の潜伏期,病変部の分布<sup>10)</sup>,あるいはPrP<sup>Sc</sup>のglycoform<sup>19,43)</sup>は,BSEプリオンを接種したマウスの特徴と一致する.さらに,BSEとvCJDの発症数の推移<sup>102,104)</sup>(図1C)には,疫学的な相関が認められる.これまで,世界で2百余名がvCJDと診断されており<sup>102)</sup>,我が国では,1人のvCJD患者がこれまでに見つかった<sup>94)</sup>. なお,ヒツジ・ヤギのプリオン病であるscrapieはヒトへ直接伝播しないことは,scrapieの発生・流行の歴史から示唆されている.

さて,kuruやBSE,あるいはヒト以外の動物のプリオン病において,経口的に侵入したプリオンは回腸のパイエル板を介して体内に取り込まれると考えられている<sup>46,58,69)</sup>. しかし,その後,如何なるルートを経て中枢神経系でのPrP<sup>Sc</sup>の増殖・蓄積に至るのかという疑問は,ほとんど解明されていない.マウス腹腔内へのscrapieプリオンの接種実験からは,脾臓の濾胞樹状細胞にPrP<sup>Sc</sup>が捕捉された後に神経系でのPrP<sup>Sc</sup>の増殖に移行するというモデルが提唱されている<sup>52,68)</sup>. しかし,経口ルートによる感染においては,脾臓(の濾胞樹状細胞)の役割は重要ではないようである.すなわち,マウスにscrapieプリオンを経口的に投与してもやはり脾臓へのPrP<sup>Sc</sup>の蓄積は観察される<sup>58)</sup>のだが,脾臓を欠く摘脾マウスでも感染・発症は非摘脾コントロールマウスと同様に起こるのである<sup>53)</sup>(文献53の実験では腹腔内へプリオンを投与しているが,経口投与と同等であると考えられる).経口や腹腔内投与などにより末梢から侵入したプリオンが,最終的に脳などの中枢神経系に到達してPrP<sup>Sc</sup>の蓄積に至る過程には1次・2次リンパが関与していると推測する研究者は多い.しかし,感染ルートとなる組織でのPrP<sup>Sc</sup>の蓄積や感染性が検出限界以下のこともあり得るので,解析は容易ではない.その詳細解明は,今後の興味深い課題であろう.なお,培養神経細胞

表3 輸血が疑われる vCJD ケース

ケース No.	患者	輸血歴	コドン 129	経過	ドナー情報	文献
1	62 歳	赤血球 (白血球未除去)	M/M	輸血 6.5 年後に発症。13 ヶ月の経過後に死亡。脳の剖検で PrP <sup>Sc</sup> 陽性、vCJD に特徴的な花弁状プラークあり。	献血 3.5 年後に vCJD を発症。	57
2	年齢・性別 不詳(elderly と表記)	赤血球 (白血球未除去)	M/V	輸血後 5 年で臨床症状を呈することなく死亡。剖検で脳・脊髄・扁桃は PrP <sup>Sc</sup> 陰性だが、脾臓のみ陽性(確定では無いが、vCJD が疑われる)。	献血 18 ヶ月後に vCJD を発症。	67
3	31 歳 男性	赤血球 (白血球未除去)	M/M	輸血 6 ~ 7.5 年後にかけて典型的な vCJD 症状を呈する。脳・扁桃の剖検は PrP <sup>Sc</sup> 陽性。	献血 20 ヶ月後に vCJD を発症。	92, 93
4	不詳	赤血球 (白血球未除去)	M/M	輸血 8.5 年後に発症。	ケース No.3 と同一の献血者が、ケース No.3 に用いられたプールの献血 3 ヶ月後に再献血。献血 17 ヶ月後に vCJD を発症。	35, 97, 100
5	>70 歳 (血友病患者)	血漿 (vCJD に関連した血液の安全対策がとられる 1999 年以前の製品の投与歴あり)	未報告	生前の症状は認められず、剖検で PrP <sup>Sc</sup> 陽性(詳細未報告)。	献血 6 ヶ月後に vCJD を発症。	101

(神経芽細胞腫)を用いた実験から、神経細胞での PrP<sup>C</sup> から PrP<sup>Sc</sup> への変換・増殖には、細胞膜の構成脂質<sup>6, 39, 62, 81)</sup>やエンドサイトーシスの諸過程<sup>7, 54, 63, 80)</sup>が深く関与していることが示されている。

#### 4. vCJD と血液の安全性

sCJD 患者の扁桃や脾臓には PrP<sup>Sc</sup> は検出されない(検出限界以下)が、vCJD 患者では脳の PrP<sup>Sc</sup> の蓄積量の 1 ~ 10% に相当する量の PrP<sup>Sc</sup> が扁桃や脾臓、リンパ節に検出され<sup>84)</sup>、また、虫垂にも PrP<sup>Sc</sup> が検出される<sup>44)</sup>。しかし、vCJD 患者でのこのようなリンパ組織への PrP<sup>Sc</sup> の蓄積は、経口的な感染ルートが原因ではない。というのは、経口感染が原因と考えられる kuru 患者の扁桃には PrP<sup>Sc</sup> は検出されないのである<sup>20)</sup>。さらにカニクイサルへの経口感染実験でも、BSE プリオンを感染させたサル扁桃・脾臓には PrP<sup>Sc</sup> が検出されるが、sCJD や iCJD プリオンを経口感染させた場合にはこれらのリンパ組織は PrP<sup>Sc</sup> 陰性である<sup>41)</sup>。ならば、リンパ組織への PrP<sup>Sc</sup> の蓄積は BSE プリオンの特質ではないだろうかと推測したくなるが、BSE 罹患ウシの脾臓を調べてみると PrP<sup>Sc</sup> は検出限界以下であり<sup>48)</sup>、脾臓組織の感染性も認められないことがマウスを用いたバイオアッセイにより確認されている<sup>12, 28)</sup>。このように PrP<sup>Sc</sup> の蓄積部位の分布は、プリオン株、宿主、感染ルートの組み合わせによって大きく異なり、概括的に断じることは困難である。

さて、現在のところ、潜伏期の sCJD 患者がドナーとなる輸血や血漿画分による CJD の 2 次感染リスクは無視できると考えられている<sup>42, 64, 91)</sup>。しかし、上に述べたように vCJD 患者<sup>84)</sup>、あるいは実験的に BSE プリオンを経口感染させたカニクイサル<sup>41)</sup>の扁桃・脾臓・リンパ節には PrP<sup>Sc</sup> が検出される。このことから vCJD については、潜伏期の vCJD 患者の血液の感染性の有無が議論されてきた。しかし、患者血液の感染性をバイオアッセイにより検証するには、ヒト血液を異種動物(実験動物)へ輸血する際の組織不適合、あるいは小動物に接種可能な試料容量の上限などの理由から、輸血を模倣したスケールでの実験系の組み立てが難しい。明快な実験的検証が得られぬうちに、輸血が感染の原因であると疑われる vCJD の 2 次感染例が英国で合計 5 例見つかった(表 3)。5 番目のケース(表 3)以外の 2 次感染者 4 名は、いずれも vCJD 患者を含む献血プールに由来する赤血球画分(白血球除去処理をしていない)の輸血を受けている。この献血プールからは 66 名が輸血を受けていることが判明している<sup>57, 92)</sup>。追跡調査が可能な 55 名(上記の 4 名を除く)の内 29 名が輸血後 5 年以内に死亡しているが、死亡時には神経症状や剖検での PrP<sup>Sc</sup> は検出されていない(死亡率が高いのは、輸血が必要となるような疾病を抱えていたためと推察される)。しかし、もし長期の経過観察が可能であったならば、上記の 4 名以外に vCJD が疑われるケースがさらに生じていた可能性は捨てきれない。いずれにせよ 66 名中に 2 次感染が疑われる例が

少なくとも4例認められたことは、潜伏期のvCJD患者が輸血ドナーとなるiCJDが起り得ること、ならびに輸血によるvCJDの2次感染効率は比較的高いことを示唆している。なお、血漿を原因とするvCJDの2次感染例はこれまで知られていなかった<sup>57, 86)</sup>が、最近見つかった5番目の血友病患者のケース(表3)では、生前にvCJDの症状は見られなかったものの、剖検でPrP<sup>Sc</sup>が検出されたという<sup>101)</sup>。このケースの詳細は、現時点では不明である。

### 5. BSEプリオンとコドン129多型

BSEとvCJDの発生ピークの推移(図1C)から、BSEプリオンのヒトへの伝播の潜伏期間は最短で5年間程度ではないかと推測される。また、幼少期を英国で過ごし、米国移住後にvCJDを発症した患者の1ケースでは、潜伏期間が9~21年になると逆算されている<sup>89)</sup>。興味深いことに、ごく最近までにvCJDと診断された患者の*prnp*を調べると、全ての患者においてプリオン蛋白質の129番目のアミノ酸がMet/Metホモ接合型だった。このことから、BSEプリオンはMet/Metホモ接合型のヒトのみに伝播するのではないかと推測されていた。しかし上述の輸血による2次感染が疑われる1名(表3、ケース2)は、Met/Valヘテロ接合型であった<sup>67)</sup>。ウシ→ヒトへの1次伝播・感染はMet/Metホモ接合型の感受性が高いが、輸血などによるvCJDのヒト→ヒトの2次感染では全ての遺伝型が感受性を示す、ということなのかもしれない。あるいは、*kuru*患者の*prnp*を調べると、若年発症層ではコドン129がMet/Metホモ接合型の割合が高く、逆に、長期潜伏期を経て発症に至ったと考えられる年長層では、Met/Valヘテロ接合型の比率が高まっている<sup>17, 20)</sup>(図1B)。vCJDと*kuru*はプリオン株が異なるので単純な類推は要注意だが、これまでのvCJD患者がMet/Metホモ接合型であったのはこの遺伝型のヒトではBSEプリオンの潜伏期間が短いため、他の遺伝型のヒトでは長期の潜伏期を経て発症に至る可能性が残る。事実、臨床症状的にはvCJDと断定できないが、小脳に検出されるPrP<sup>Sc</sup>のglycoformがvCJD型を示すVal/Valホモ接合型の患者(39歳)が最近見つかった<sup>60)</sup>。ちなみに、日本人のコドン129の多型調査では、Met/Metホモ接合型が占める割合が高い<sup>27)</sup>(図1B)。BSEプリオンのウシ→ヒトの伝播による1次感染がどの程度拡大しているのか、推測の域を出ない。BSE発生数が他国よりもかけ離れて多い英国で、国民の扁桃<sup>31, 45, 47)</sup>ないし虫垂<sup>45, 47)</sup>におけるPrP<sup>Sc</sup>の蓄積を無作為に検索したところ、虫垂8318検体中に陽性1検体が見つかった<sup>45)</sup>という。この陽性1例をもって英国全人口に対する感染者数の統計的推計は困難であるが、1996年の最初のvCJD患者の報告時に懸念されていたよりはヒトへの伝播の規模は小さいと推測される。しかし一方で、潜伏期が長期にわたると想定すると、vCJDの発生からわずか10年以内に行われた

これらのスクリーニング<sup>31, 45, 47)</sup>では潜伏期初期の患者が摘発されていない可能性もあり、データは慎重に再考すべきなのかもしれない。

ところで、そもそもvCJD発生の発端となったBSEは1980年代後半に英国南西部において最初に確認され<sup>87)</sup>、BSEプリオンに汚染された飼料(特に肉骨粉)によるウシ→ウシの経口感染により、またたく間に英国全土に広まった<sup>4)</sup>。これまで、罹患ウシおよびvCJD患者に蓄積したPrP<sup>Sc</sup>のglycoformは特徴的な1パターンを示す<sup>10, 43)</sup>ことから、BSEプリオンは単一株と考えられていた。しかし、BSE罹患ウシの病変部に蓄積したPrP<sup>Sc</sup>のglycoformが典型的BSEプリオンのものと異なる例が、2000年以降に欧米や我が国において発見されている<sup>8, 11, 14, 40, 95, 103)</sup>(図1B)。これらのいわゆる‘非定型BSE’プリオンは、従来のBSEプリオンとは特性が異なることが明らかになりつつある<sup>11, 13, 59)</sup>。イタリアで摘発された非定型1例(bovine amyloidotic spongiform encephalopathyに因み、BASEと命名された)<sup>14)</sup>のカニクイサルへの脳内接種実験では、BASEプリオン接種群は従来のBSEプリオン接種群よりも早期に発症し、病変部位も異なっていた<sup>21)</sup>。この実験結果のみから、ヒトが経口的(脳内接種ではなく)にBASEプリオンを摂取した場合の感染リスクを評価することは困難であるが、もしヒトへの伝播・感染が起り得るならば、臨床症状や病変部の分布がこれまでのvCJDとは異なってくる可能性が予想される。幸い、これらの非定型BSEの発生数(摘発数)は圧倒的に少ないので、仮に伝播が可能であっても、ヒトへの伝播・感染ケースは現実には未だ無いのではないかと考えられる。

### 6. プリオンの検出・不活化

プリオンの感染を防ぐには、1)微量プリオンの存在・混入を高感度に検出する、2)医療用具などを汚染したプリオンを不活化させる、という2点がポイントとなる。抗プリオン蛋白質抗体を用いてプリオンを検出する方法が汎用されているが、抗原-抗体反応に基づくアッセイ系は最大限の高感度化を図ったとしてもおそらく $10^{-19}$ mol/アッセイ程度が限界であると思われる<sup>98)</sup>。また、小動物を用いたバイオアッセイは時間を要する上、‘種の壁’により感染価を過小ないし過大評価する懸念がある。そこで現在、高感度検出法として最も期待されている方法が、‘protein misfolding cyclic amplification (PMCA)’法<sup>15)</sup>や‘Quaking-induced conversion (QUIC)’法<sup>5)</sup>である。PMCA法では、試験管内に存在する微量のPrP<sup>Sc</sup>に対してPrP<sup>C</sup>を含む脳ホモジネートを添加し、断続的な超音波を負荷することによりPrP<sup>C</sup>→PrP<sup>Sc</sup>変換を人為的に促進させる。宿主やプリオン株に応じて反応条件の至適化が必要であり、反応の理論的背景が明らかでないために至適化には試行錯誤を要するという難点があるものの、適正な条件を選べば極めて微量のPrP<sup>Sc</sup>

を無限に増幅できる<sup>76, 78)</sup>。PMCA法は、ヒツジ scrapie プリオンを脳内<sup>16)</sup>あるいは腹腔内へ接種<sup>74)</sup>したハムスターをモデル系として、プリオン病の進行に伴う血液中の PrP<sup>Sc</sup>の検出に既に成功しているが、ヒト・血液への応用例は未だ報告が無いようだ。ヒト試料に対しては、少なくとも seed となる PrP<sup>Sc</sup>と添加する PrP<sup>C</sup>との両者間でコドン 129 の多型によるアミノ酸が一致していることが反応効率の向上に重要であるという<sup>50, 51)</sup>。他方、医療機器や器具に適用が可能なプリオンの不活化・除染法も検討されている<sup>30, 49, 56, 73, 77, 78)</sup>。しかし、検討された方法のほぼ全ての例において、scrapie プリオンを付着させたステンレス線を汚染器具のモデルとし、残存するプリオンの感染価をマウスを用いたバイオアッセイにより確認している。このような実験系で得られた不活化・除染効果の評価は、果たしてヒトのプリオン(病原体および宿主の違い)やステンレス以外の器具(素材の違い)についてもそのまま適用可能だろうか、という疑問が指摘されている<sup>77)</sup>。ちなみに我が国では、実用的見地からの医療用具・機器などの除染方法のガイドラインがとりまとめられている<sup>106)</sup>。

### おわりに

本稿では、感染症としてのプリオン病について再考した。1996年のvCJD患者の確認から10年余り経った現在、潜在的なvCJD感染者数、潜伏期間、あるいはコドン129多型の影響などの不透明な部分が未だ残されている。他方、vCJDの患者由来の血液が輸血を介するiCJDの原因になり得ることが明らかとなった。患者が限定された脳外科手術と違い、輸血や血液製剤はドナーもレシピエントも対象となる裾野がはるかに広い。プリオン病の予防・診断法・治療法の3つの協調的な発展に向けて、一層の研究が求められる。

### 文献

- 1) Alper T, Cramp WA, Haig DA, Clarke MC.: Does the agent of scrapie replicate without nucleic acid? *Nature* 219: 764-766, 1967.
- 2) Alpers M. 1992: In 'Prion Diseases of Humans and Animals', ed. Prusiner SB, Collinge J, Powell J, Anderson B., pp. 66-76, Ellis Horwood, New York (ISBN 0 13 720327 6)
- 3) Alpers M, Rail L.: Kuru and Creutzfeldt-Jakob disease: clinical and aetiological aspects. *Proc. Aust. Assoc. Neurol.* 8: 7-15, 1971.
- 4) Anderson RM, Donnelly CA, Ferguson NM, Woolhouse MEJ, Watt CJ, Udy HJ, MaWhinney S, Dunstan SP, Southwood TRE, Wilesmith JW, Ryan JBM, Hoinville LJ, Hillerton JE, Austin AR, Wells GAH.: Transmission dynamics and epidemiology of BSE in British cattle. *Nature* 382: 779-788, 1996.
- 5) Atarashi R, Wilham JM, Christensen L, Hughson AG, Moore RA, Johnson LM, Onwubiko HA, Priola SA, Caughey B.: Simplified ultrasensitive prion detection by recombinant PrP conversion with shaking. *Nat. Methods* 5: 211-212, 2008.
- 6) Bate C, Salmons M, Diomedea L, Williams A.: Squalestatin cures prion-infected neurons and protects against prion neurotoxicity. *J. Biol. Chem.* 279: 14983-14990, 2004.
- 7) Béranger F, Mangé A, Goud B, Lehmann S.: Stimulation of PrP<sup>C</sup> retrograde transport toward the endoplasmic reticulum increases accumulation of PrP<sup>Sc</sup> in prion-infected cells. *J. Biol. Chem.* 277: 28972-28977, 2002.
- 8) Biacabe AG, Laplanche JL, Ryder S, Baron T.: Distinct molecular phenotypes in bovine prion diseases. *EMBO Rep.* 5: 110-115, 2004.
- 9) Brown P, Bradley R.: 1775 and all that: a historical primer of transmissible spongiform encephalopathy. *BMJ* 317: 1688-1692, 1998.
- 10) Bruce ME, Will RG, Ironside JW, McConnell I, Drummond D, Suttie A, McCardle L, Chree A, Hope J, Birkett C, Cousens S, Fraser H, Bostock CJ.: Transmissions to mice indicate that 'new variant' CJD is caused by the BSE agent. *Nature* 389: 498-501, 1997.
- 11) Buschmann A, Gretzschel A, Biacabe AG, Schiebel K, Corona C, Hoffmann C, Eiden M, Baron T, Casalone C, Grosschup MH.: Atypical BSE in Germany - proof of transmissibility and biochemical characterization. *Vet. Microbiol.* 117: 103-116, 2006.
- 12) Buschmann A, Groschup MH.: Highly bovine spongiform encephalopathy-sensitive transgenic mice confirm the essential restriction of infectivity to the nervous system in clinically diseased cattle. *J. Infect. Dis.* 192: 934-942, 2005.
- 13) Capobianco R, Casalone C, Suardi S, Mangieri M, Miccolo C, Limido L, Catania M, Rossi G, Di Fede G, Giaccone G, Bruzzone MG, Minati L, Corona C, Acutis P, Gelmetti D, Lombardi G, Groschup MH, Buschmann A, Zanusso G, Monaco S, Caramelli M, Tagliavini F.: Conversion of the BASE prion strain into the BSE strain: The origin of BSE. *PLoS Pathog.* 3: e31, 2007. (doi: 10.1371/journal.ppat.0030031)
- 14) Casalone C, Zanusso G, Acutis P, Ferrari S, Capucci L, Tagliavini F, Monaco S, Caramelli M.: Identification of a second bovine amyloidotic spongiform encephalopathy: Molecular similarities with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101: 3065-3070, 2004.
- 15) Castilla J, Saá P, Hetz C, Soto C.: In vitro generation of infectious scrapie prions. *Cell* 121: 195-206, 2005.
- 16) Castilla J, Saá P, Soto C.: Detection of prions in blood. *Nat. Med.* 11: 982-985, 2005.
- 17) Cervenáková L, Goldfarb LG, Garruto R, Lee HS, Gajdusek DC, Brown P.: Phenotype-genotype studies in kuru: Implications for new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 95: 13239-13241, 1998.
- 18) Collinge J, Palmer MS. 1997: In 'Prion Diseases', ed. Collinge J, Palmer MS., pp. 18-56, Oxford University Press, Oxford (ISBN 0 19 854789 7)

- 19) Collinge J, Sidle KCL, Meads J, Ironside J, Hill AF.: Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of 'new variant' CJD. *Nature* 383: 685-690, 1996.
- 20) Collinge J, Whitfield J, McKintosh E, Frosh A, Mead S, Hill AF, Brandner S, Thomas D, Alpers MP.: A clinical study of kuru patients with long incubation periods at the end of the epidemic in Papua New Guinea. *Phil. Trans. R. Soc. B* 363: 3725-3739, 2008.
- 21) Comoy EE, Casalone C, Lescoutra-Etcheagaray N, Zanusso G, Freire S, Marcé D, Auvré F, Ruchoux M-M, Ferrari S, Monaco S, Salès N, Caramelli M, Leboulch P, Brown P, Lasmézas CI, Deslys J-P.: Atypical BSE (BASE) transmitted from asymptomatic aging cattle to a primate. *PLoS ONE* 3: e3017, 2008. (doi: 10.1371/journal.pone.0003017)
- 22) Combarros O, Sánchez-Guerra M, Llorca J, Alvarez-Arcaya A, Berciano J, Peña N, Fernández-Viadero C.: Polymorphism at codon 129 of the prion protein gene is not associated with sporadic AD. *Neurology* 55: 593-595, 2000.
- 23) Cuillé J, Chelle PL.: La maladie dite tremblante du mouton, est-elle inoculable? *Comptes rendu de l'Académie des Sciences* 203: 1552-1554, 1936.
- 24) Cuillé J, Chelle PL.: Transmission expérimental de la tremblance chez la chèvre. . *Comptes rendu de l'Académie des Sciences* 208: 1058-1060, 1939.
- 25) Deslys JP, Marcé D, Dormont D.: Similar genetic susceptibility in iatrogenic and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J. Gen. Virol.* 75: 23-27, 1994.
- 26) Dickinson AG, Fraser H. 1975: Scrapie: Pathogenesis in inbred mice: an assessment of host control and response involving many strains of agent. In 'Slow Virus Infections of the Central Nervous System', ed. ter Meulen V, Katz M., pp. 3-14, Springer-Verlag, New York (ISBN 0 387 90188 4)
- 27) Doh-ura K, Kitamoto T, Sakaki Y, Tateishi J. : CJD discrepancy. *Nature* 353: 801-802, 1991.
- 28) Espinosa JC, Morales M, Castilla J, Rogers M, Torres JM.: Progression of prion infectivity in asymptomatic cattle after oral bovine spongiform encephalopathy challenge. *J. Gen. Virol.* 88: 1379-1383, 2007.
- 29) Erginel-Unaltuna N, Peoc'h K, Komurcu E, Acuner TT, Issever H, Laplanche JL.: Distribution of the M129V polymorphism of the prion protein gene in a Turkish population suggests a high risk for Creutzfeldt-Jakob disease. *Eur. J. Hum. Genet.* 9: 965-968, 2001.
- 30) Fichet G, Antloga K, Comoy E, Deslys J-P, McDonnell G.: Prion inactivation using a new gaseous hydrogen peroxide sterilisation process. *J. Hosp. Infect.* 67: 278-286, 2007.
- 31) Frosh A, Smith LC, Jackson CJ, Linehan JM, Brandner S, Wadsworth JDF, Collinge J.: Analysis of 2000 consecutive UK tonsillectomy specimens for disease-related prion protein. *Lancet* 364: 1260-1262, 2004.
- 32) Gajdusek DC.: Unconventional viruses and the origin and disappearance of kuru. *Science* 197: 943-960, 1977.
- 33) Gajdusek DC, Gibbs Jr CJ. 1975: Kuru, Creutzfeldt-Jakob disease, and transmissible presenile dementias. In 'Slow Virus Infections of the Central Nervous System', ed. ter Meulen V, Katz M., pp. 15-49, Springer-Verlag, New York (ISBN 0 387 90188 4)
- 34) Gibbs Jr CJ, Gajdusek DC.: Experimental subacute spongiform virus encephalopathies in primates and other laboratory animals. *Science* 182: 67-68, 1973.
- 35) Gillies M, Chohan G, Llewelyn CA, MacKenzie J, Ward HJT, Hewitt PE, Will RG.: A retrospective case note review of deceased recipients of vCJD-implicated blood transfusions. *Vox Sang.* 97: 211-218, 2009.
- 36) Goldfarb LG.: Kuru: the old epidemic in a new mirror (Review). *Microbes and Infection* 4: 875-882, 2002.
- 37) Gordon WS.: Advances in veterinary research. *Vet. Res.* 58: 1946.
- 38) Hadlow WJ.: Scrapie and kuru. *Lancet* Vol. II: 289-290, 1959.
- 39) Hagiwara K, Nakamura Y, Nihijima M, Yamakawa Y.: Prevention of prion propagation by dehydrocholesterol reductase inhibitors in cultured cells and a therapeutic trial in mice. *Biol. Pharm. Bull.* 30: 835-838, 2007.
- 40) Hagiwara K, Yamakawa Y, Sato Y, Nakamura Y, Tobiume M, Shinagawa M, Sata T.: Accumulation of monoglycosylated form-rich, plaque-forming PrP<sup>Sc</sup> in the second atypical bovine encephalopathy case in Japan. *Jpn. J. Infect. Dis.* 60: 305-308, 2007.
- 41) Herzog C, Salés N, Etcheagaray N, Charbonnier A, Freire S, Dormont D, Deslys J-P, Lasmézas CI.: Tissue distribution of bovine spongiform encephalopathy agent in primates after intravenous or oral infection. *Lancet* 363: 422-428, 2004.
- 42) Heye N, Hensen S, Müller N.: Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion. *Lancet* 343: 298-299, 1994.
- 43) Hill AF, Desbruslais M, Joiner S, Sidle KCL, Gowland I, Collinge J.: The same prion strain causes vCJD and BSE. *Nature* 389: 448-450, 1997.
- 44) Hilton DA, Fathers E, Edwards P, Ironside JW, Zajicek J.: Prion immunoreactivity in appendix before clinical onset of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 352: 703-704, 1998.
- 45) Hilton DA, Ghani AC, Conyers L, Edwards P, McCardle L, Penney M, Ritchie D, Ironside JW.: Accumulation of prion protein in tonsil and appendix: review of tissue samples. *BMJ* 325: 633-634, 2002.
- 46) Horiuchi M, Furuoka H, Kitamura N, Shinagawa M.: Alymphoplasia mice are resistant to prion infection via oral route. *Jpn. J. Vet. Res.* 53: 149-157, 2006.
- 47) Ironside JW, Hilton DA, Ghani A, Johnston NJ, Conyers L, McCardle LM, Best D.: Retrospective study of prion-protein accumulation in tonsil and appendix tissues. *Lancet* 355: 1693-1694, 2000.
- 48) Iwata N, Sato Y, Higuchi Y, Nohtomi K, Nagata N, Hasegawa H, Tobiume M, Nakamura Y, Hagiwara K, Furuoka H, Horiuchi M, Yamakawa Y, Sata T.: Distribution of PrP<sup>Sc</sup> in cattle with bovine spongiform encephalopathy slaughtered at abattoirs in Japan. *Jpn. J. Infect. Dis.* 59: 100-107, 2006.
- 49) Johnson CJ, Gilbert P, McKenzie D, Pedersen JA,



- Aiken JM.: Ultraviolet-ozone treatment reduces levels of disease-associated prion protein and prion infectivity. *BMC Research Notes* 2: 121, 2009. (doi: 10.1186/1756-0500-2-121)
- 50) Jones M, Peden AH, Prowse CV, Gröner A, Manson JC, Turner ML, Ironside JW, MacGregor IR, Head MW.: In vitro amplification and detection of variant Creutzfeldt-Jakob disease PrP<sup>Sc</sup>. *J Pathol.* 213: 21-26, 2007.
  - 51) Jones M, Peden AH, Yull H, Wight D, Bishop MT, Prowse CV, Turner ML, Ironside JW, MacGregor IR, Head MW.: Human platelets as a substrate source for the in vitro amplification of the abnormal prion protein (PrP<sup>Sc</sup>) associated with variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Transfusion* 49: 376-384, 2009.
  - 52) Kimberlin RH, Walker CA.: The role of the spleen in the neuroinvasion of scrapie in mice. *Virus Res.* 12: 201-211, 1989.
  - 53) Kimberlin RH, Walker CA.: Pathogenesis of scrapie in mice after intragastric infection. *Virus Res.* 12: 213-220, 1989.
  - 54) Klingenstein R, Löber S, Kujala P, Godsave S, Leliveld SR, Gmeiner P, Peters PJ, Korth C.: Tricyclic antidepressants, quinacrine and a novel, synthetic chimera thereof clear prions by destabilizing detergent-resistant membrane compartments. *J. Neurochem.* 98: 748-759, 2006.
  - 55) Laplanche J-L, Delasnerie-Lauprêtre N, Brandel JP, Chatelain J, Beaudry P, Alperovitch A, Launay JM. : Molecular genetics of prion diseases in France. French Research Group on Epidemiology of Human Spongiform Encephalopathies. *Neurology* 44 : 2347-2351, 1994.
  - 56) Lehmann S, Pastore M, Rogez-Kreuz C, Richard M, Belondrade M, Rauwel G, Durand F, Yousfi R, Criquelion J, Clayette P, Perret-Liaudet A.: New hospital disinfection processes for both conventional and prion infectious agents compatible with thermosensitive medical equipment. *J. Hosp. Infect.* 72: 342-350, 2009.
  - 57) Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RSG, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, Will RG.: Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 363: 417-421, 2004.
  - 58) Maignien T, Lasmézas CI, Beringue V, Dormont D, Deslys J-P.: Pathogenesis of the oral route of infection of mice with scrapie and bovine spongiform encephalopathy agents. *J. Gen. Virol.* 80: 3035-3042, 1999.
  - 59) Masujin K, Shu Y, Yamakawa Y, Hagiwara Ki, Sata T, Matsuura Y, Iwamaru Y, Imamura M, Okada H, Mohri S, Yokoyama T.: Biological and biochemical characterization of L-type-like bovine spongiform encephalopathy (BSE) detected in Japanese black beef cattle. *Prion* 2: 123-128, 2008.
  - 60) Mead S, Joiner S, Desbruslais M, Beck JA, O'Donoghue M, Lantos P, Wadsworth JDF, Collinge J.: Creutzfeldt-Jakob disease, prion protein gene codon 129VV, and a novel PrP<sup>Sc</sup> type in a young British woman. *Arch. Neurol.* 64: 1780-1784, 2007.
  - 61) Narang HK.: Lingering doubts about spongiform encephalopathy and Creutzfeldt-Jakob disease. *Exp. Biol. Med.* 226: 640-652, 2001.
  - 62) Naslavsky N, Shmeeda H, Friedlander G, Yanai A, Futerman A, Barenholz Y, Taraboulos A.: Sphingolipid depletion increases formation of the scrapie prion protein in neuroblastoma cells infected with prions. *J. Biol. Chem.* 274: 20763-20771, 1999.
  - 63) Okemoto-Nakamura Y, Yamakawa Y, Hanada K, Tanaka K, Miura M, Tanida I, Nishijima M, Hagiwara K.: A synthetic fibril peptide promotes clearance of scrapie prion protein by lysosomal degradation. *Microbiol. Immunol.* 52: 357-365, 2008.
  - 64) Operskalski EA, Mosley JW.: Pooled plasma derivatives and Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 346: 1224, 1995.
  - 65) Palmer MS, Dryden AJ, Hughes JT, Collinge J.: Homozygous prion protein genotype predisposes to sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Nature* 352: 340-342, 1991.
  - 66) Palmer MS, Collinge J. 1997: Prion diseases: an introduction. In 'Prion Diseases', ed. Collinge J, Palmer MS., pp. 1-17, Oxford University Press, Oxford (ISBN 0 19 854789 7)
  - 67) Peden AH, Head MW, Ritchie DL, Bell JE, Ironside JW.: Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet* 364: 527-529, 2004.
  - 68) Prinz M, Heikenwalder M, Junt T, Schwarz P, Glatzel M, Heppner FL, Fu YX, Lipp M, Aguzzi A.: Positioning of follicular dendritic cells within the spleen controls prion neuroinvasion. *Nature* 425: 957-965, 2003.
  - 69) Prinz M, Huber G, Macpherson AJS, Heppner FL, Glatzel M, Eugster HP, Wagner N, Aguzzi A.: Oral Prion infection requires normal numbers of Peyer's patches but not of enteric lymphocytes. *Am. J. Pathol.* 162: 1103-1111, 2003.
  - 70) Prusiner SB.: Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 216: 136-144, 1982.
  - 71) Prusiner SB. 2004: An introduction to prion biology and diseases, and development of the prion concept, In 'Prion Biology and Diseases', ed. Prusiner SB., pp. 1-142, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York (ISBN 0 87969 693 1)
  - 72) Prusiner SB, McKinley MP, Bowman KA, Bolton DC, Bendheim PE, Groth DF, Glenner GG.: Scrapie prions aggregate to form amyloid-like birefringent rods. *Cell* 35: 349-358, 1983.
  - 73) Rogez-Kreuz C, Yousfi R, Soufflet C, Quadrio I, Yan ZX, Huyot V, Aubenque C, Destrez P, Roth K, Roberts C, Favero M, Clayette P.: Inactivation of animal and human prions by hydrogen peroxide gas plasma sterilization (Review). *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 30: 769-777, 2009.
  - 74) Saá P, Castilla J, Soto C.: Presymptomatic detection of prions in blood. *Science* 313: 92-4, 2006.
  - 75) Salvatore M, Genuardi M, Petraroli R, Masullo C, D'Alessandro M, Pocchiari M. : Polymorphisms of the prion protein gene in Italian patients with Creutzfeldt-

- Jakob disease. *Hum. Genet.* 94: 375-379, 1994.
- 76) Soto C, Anderes L, Suardi S, Cardoned F, Castilla J, Frossard M-J, Peano S, Saa P, Limido L, Carbonatto M, Ironside J, Torres JM, Pocchiari M, Tagliavini F.: Pre-symptomatic detection of prions by cyclic amplification of protein misfolding. *FEBS Lett.* 579: 638-642, 2005.
  - 77) Sutton JM, Dickinson J, Walker JT, Raven NDH.: Methods to minimize the risks of Creutzfeldt-Jakob disease transmission by surgical procedures: where to set the standard (Review) ? *Clin. Infect. Dis.* 43: 757-764, 2006.
  - 78) Suyama K, Yoshioka M, Akagawa M, Murayama Y, Horii H, Takata M, Yokoyama T, Mohri S.: Prion inactivation by the Maillard reaction *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 356: 245-248, 2007.
  - 79) Taguchi T, Tamai Y, Miura S.: Experiments on maternal and paternal transmission of Creutzfeldt-Jakob disease in mice. *Arch. Virol.* 130: 219-224, 1993.
  - 80) Taraboulos A, Raeber AJ, Borchelt DR, Serban D, Prusiner SB.: Synthesis and trafficking of prion proteins in cultured cells. *Mol. Biol. Cell* 3: 851-863, 1992.
  - 81) Taraboulos A, Scott M, Semenov A, Avraham D, Laszlo L, Prusiner SB.: Cholesterol depletion and modification of COOH-terminal targeting sequence of the prion protein inhibit formation of the scrapie isoform. *J. Cell Biol.* 129: 121-132, 1995.
  - 82) Tsai MT, Su YC, Chen YH, Chen CH.: Lack of evidence to support the association of the human prion gene with schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 6: 74-8, 2001.
  - 83) Tuo W, Zhuang D, Knowles DP, Cheevers WP, Sy MS, O'Rourke KI.: PrP-C and PrP-Sc at the fetal-maternal interface. *J. Biol. Chem.* 276: 18229-18234, 2001.
  - 84) Wadsworth JDF, Joiner S, Hill AF, Campbell TA, Desbruslais M, Luthert PJ, Collinge J.: Tissue distribution of protease resistant prion protein in variant Creutzfeldt-Jakob disease using a highly sensitive immunoblotting assay. *Lancet* 358: 171-180, 2001.
  - 85) Wadsworth JDF, Joiner S, Linehan JM, Asante EA, Brandner S, Collinge J.: The origin of the prion agent of kuru: molecular and biological strain typing. *Phil. Trans. R. Soc. B* 363: 3747-3753, 2008.
  - 86) Ward HJT, MacKenzie JM, Llewelyn CA, Knight RSG, Hewitt PE, Connor N, Molesworth A, Will RG.: Variant Creutzfeldt-Jakob disease and exposure to fractionated plasma products. *Vox Sang.* 97: 207-210, 2009.
  - 87) Wells GAH, Scott AC, Johnson CT, Gunning RF, Hancock RD, Jeffrey M, Dawson M, Bradley R.: A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. *Vet. Rec.* 121: 419-420, 1987.
  - 88) Will RG.: Acquired prion disease: iatrogenic CJD, variant CJD, kuru (Review). *British Medical Bulletin* 66: 255-265, 2003.
  - 89) Will RG, Alpers MP, Dormont D, Schonberger LB. 2004: Infectious and sporadic prion diseases, In 'Prion Biology and Diseases', ed. Prusiner SB, pp. 629-671, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York (ISBN 0 87969 693 1)
  - 90) Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, Poser S, Pocchiari M, Hofman A, Smith PG.: A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 347: 921-925, 1996.
  - 91) Wilson K, Code C, Ricketts MN.: Risk of acquiring Creutzfeldt-Jakob disease from blood transfusions: systematic review of case-control studies. *BMJ* 321: 17-19, 2000.
  - 92) Wilson K, Ricketts MN.: A third episode of transfusion-derived vCJD. *Lancet* 368: 2037-2039, 2006.
  - 93) Wroe SJ, Pal S, Siddique D, Hyare H, Macfarlane R, Joiner S, Linehan JM, Brandner S, Wadsworth JDF, Hewitt P, Collinge J.: Clinical presentation and pre-mortem diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease associated with blood transfusion: a case report. *Lancet* 368: 2061-2067, 2006.
  - 94) Yamada M, on behalf of the variant CJD Working group, Creutzfeldt-Jakob disease surveillance committee, Japan.: The first Japanese case of variant Creutzfeldt-Jakob disease showing periodic electroencephalogram. *Lancet* 367: 874, 2006.
  - 95) Yamakawa Y, Hagiwara K, Nohtomi K, Nakamura Y, Nishijima M, Higuchi Y, Sato Y, Sata T, the Expert Committee for BSE Diagnosis-MHLW of Japan.: Atypical proteinase K-resistant prion protein (PrP<sup>res</sup>) observed in an apparently healthy 23-month-old Holstein steer. *Jpn. J. Infect. Dis.* 56: 221-222, 2003
  - 96) Zimmermann K, Turecek PL, Schwarz HP.: Genotyping of the prion protein gene at codon 129. *Acta Neuropathol.* 97: 355-358, 1999.
  - 97) 佐藤 猛, 増田 眞之: 医原性疾患としてのプリオン病. *日本臨床* 65: 1521-1527, 2007.
  - 98) 前田 昌子: 化学発光・生物発光反応を免疫化学測定法検出へ応用する. *化学と生物* 39: 132-139, 2001.
  - 99) 品川 森一, 立石 潤, 山内 一也 (編) '人と動物のプリオン病', 近代出版, 東京, 2003.
  - 100) Editorial team: Fourth case of transfusion-associated vCJD infection in the United Kingdom. *Eurosurveillance*, Volume 12, Issue 3, 18 January 2007 <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=3117> (2009年10月2日アクセス)
  - 101) The Health Protection Agency: vCJD abnormal prion protein found in a patient with haemophilia at post mortem. [http://www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb\\_C/1234859690542?p=1231252394302](http://www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1234859690542?p=1231252394302) (2009年10月2日アクセス)
  - 102) The National Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit (NCJDSU): <http://www.cjd.ed.ac.uk/> (2009年10月2日アクセス)
  - 103) SEAC 97/6. Unusual cases of spongiform encephalopathy in cattle. <http://www.seac.gov.uk/papers/97-6.pdf> (2009年10月2日アクセス)
  - 104) The World Organisation for Animal Health (OIE): Number of cases of bovine spongiform encephalopathy (BSE) reported in the United Kingdom [http://www.oie.int/eng/info/en\\_esbru.htm](http://www.oie.int/eng/info/en_esbru.htm) (2009年10月2日アクセス)
  - 105) 第13回 厚生科学審議会疾病対策部会クロイツフェルト・ヤコブ病等委員会 議事資料 <http://www.>

mhlw.go.jp/shingi/2008/07/s0709-9.html (2009年10月2日アクセス)  
106) 厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克復研究事業 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する

調査研究班 プリオン病感染予防ガイドライン (2008年版) 要約 (主任研究者 水澤英洋、編集責任者 黒岩義之) [http://www.nanbyou.or.jp/pdf/cjd\\_2008.pdf](http://www.nanbyou.or.jp/pdf/cjd_2008.pdf) (2009年10月2日アクセス)

## Acquired human prion diseases - the past and the present issues

**Ken'ichi HAGIWARA, Yoshio YAMAKAWA and Kentaro HANADA**

Department of Biochemistry and Cell Biology,  
National Institute of Infectious Diseases  
1-23-1 Toyama, Shinjuku-ku,  
Tokyo 162-8640, Japan  
E-mail : hagiwark@nih.go.jp

Transmissible spongiform encephalopathies, or prion diseases, are fatal neurodegenerative disorders. In aetiological viewpoint, human prion diseases are classified into 1) sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) which comprises 80-90% of the total population of human prion diseases, 2) inherited forms, and 3) acquired types by prion-contaminated surgical instruments, biopharmaceuticals or foodstuffs. The diseases cause an accumulation of the disease-associated form(s) of prion protein (PrP<sup>Sc</sup>) in the central nervous system. PrP<sup>Sc</sup> is regarded as the entity of prion agents and generally exerts infectivity, irrespective of its origin being from the sporadic cases or the inherited cases. Variant CJD (vCJD), first identified in the United Kingdom (UK) in 1996, is an acquired type of human CJD by oral intake of BSE prion. Cumulative numbers of 215 patients in the world have been reported for definite or probable vCJD cases according to the UK National Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit by September, 2009. Different from sporadic CJD cases, vCJD patients show an accumulation of PrP<sup>Sc</sup> in spleen and tonsils. Such distribution of PrP<sup>Sc</sup> in lymphoid tissues raised clinical concern about the potential infectivity in the blood or blood components used for blood transfusion. To date, five instances of probable transfusion-mediated transmission of vCJD prion have been found in UK. Here we review the past and the present issues about the acquired human prion diseases.

