

- isolates with gene probes for seven toxins (α , β , ϵ , ι , θ , μ , and enterotoxin) and for sialidase. *Am J Vet Res* 57, 496-501, 1996
6. Petrillo TM et al.: Enteritis necroticans (pigbel) in a diabetic child. *N Engl J Med* 342, 1250-1253, 2000
 7. Severin WPJ et al.: *Clostridium perfringens* type C causing necrotising enteritis. *J Clin Pathol* 37, 942-944, 1984
 8. Lee LA, et al. *Yersinia enterocolitica* O:3: an emerging cause of pediatric gastroenteritis in the United States. *J Infect Dis* 163, 660-663, 1991
 9. Jones RC et al. *Yersinia enterocolitica* gastroenteritis among infants exposed to chitterlings, Chicago, Illinois, 2002. *MMWR* 52, 956-958, 2003
 10. Stoddard JF et al. *Yersinia enterocolitica* infection in a patient with sickle cell disease after exposure to chitterlings. *Am J Pediatr Hematol/Oncol* 16, 153-155, 1994
 11. Ackers ML et al.: An outbreak of *Yersinia enterocolitica* O:8 infections associated with pasteurized milk. *J Infect Dis* 181, 1834-1837, 2000
 12. Tacket CO et al.: *Yersinia enterocolitica* pharyngitis. *Ann Intern Med* 99, 40-42, 1983
 13. Boer E & Nouws JFM: Slaughter pigs and pork as a source of human pathogenic *Yersinia enterocolitica*. *Int J Food Microbiol* 12, 375-378, 1991
 14. Andersen JK et al.: Aspects of the epidemiology of *Yersinia enterocolitica*: a review. *Int J Food Microbiol* 13, 231-238, 1991
 15. Duffy G & Moriarty M: *Cryptosporidium* and its potential as a food-borne pathogen. *Anim Health Res Rev* 4, 95-107, 2003
 16. Piekarski G et al.: Klinische, parasitologische und serologische Untersuchungen zur Sarkosporidiose des Menschen. *Immun Infekt* 6, 153-159, 1978
 17. Saito M et al.: *Sarcocystis suihominis* detected for the first time from pigs in Japan. *J Vet Med Sci* 60, 307-309, 1998

平成 17 年度厚生労働省食品安全確保研究事業分担研究報告書

分担課題名：ヒトの病変部および牛の乳汁由来黄色ブドウ球菌の疫学的
関連性の検討

分担研究者 氏名：中澤宗生

協力研究者 氏名：秦 英司、小林秀樹、江口正志

所属：独立行政法人 農業・生物系特定産業技術研究機構
動物衛生研究所

研究要旨

黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) はヒトや動物が保菌し、人獣共通感染症の原因菌として広く認識されているが、家畜に生息する *S. aureus* のヒト疾病への関与についてはいまだ不明な点が多い。本研究では病原性を有する可能性が高いと思われるヒトの病変部由来株と牛の乳汁（バルク乳）由来株の関連性を検討するために、パルスフィールド電気泳動 (PFGE) による遺伝子型解析およびコアグラーゼ血清型 (コ血清型) 別を実施した。その結果、ヒト由来メチシリン耐性 *S. aureus* (MRSA) 株と牛乳由来株では優勢な特定の系統 (クラスター) が認められたが、ヒト由来メチシリン感受性 *S. aureus* (MSSA) 株では明らかに優勢な系統は認められなかった。また、牛乳由来株、MRSA 株および MSSA 株の三者間で共通に認められた PFGE パターンは存在せず、共通する系統も希少であった。以上のことから、牛の乳汁に生息する *S. aureus* がヒトの疾病に関与する可能性はきわめて低いものと思われた。

A. 研究目的

S. aureus は食中毒、膿痂疹、膿瘍、心内膜炎、トキシックショック症候群などのヒト疾病、ならびに牛乳房炎、鶏ブドウ球菌症などの家畜疾病にも関与しており、いわゆる人獣共通病原菌の一つと考えられている。わが国では *S. aureus* の産生するエンテロトキシン A (SEA) が原

因物質である加工乳による大規模な食中毒事件が 2000 年に発生し、牛の泌乳器官に生息する *S. aureus* がその原因菌として疑われた。しかしながら本事例では原因となる *S. aureus* の分離が不可能であったことから分子疫学的な解析はできなかった (1)。現在のところ *S. aureus* の分子疫学的解析には PFGE 法が最も有

用な方法として認識されている(2)。著者らは牛の乳汁に生息する *S. aureus* とヒト疾病との関連を検討するために、牛の乳汁から分離された *S. aureus* とヒトの病変部から分離された本菌について、両者の PFGE パターンを比較すると同時に本菌の型別法として従来から用いられているコ血清型を実施した。

B. 研究方法

供試材料：ヒトの病変部として2004年4~6月に82カ所の病院で採取された膿分泌物、咽頭粘液、喀痰、膿、褥瘡、眼脂、耳漏、鼻腔、皮膚、創部、扁桃、関節液などから分離された MRSA 66 株、MSSA 48 株を用いた。また、牛の乳汁由来株として2001年7月に279カ所の農場のバルク乳から分離された *S. aureus* 279 株を供試した。

分離および同定：供試材料を5%羊血液寒天培地(BBL)に塗抹培養後、形態、溶血性などを指標にコロニーを選択した。*S. aureus* の同定はグラム陽性球菌、オキシダーゼテスト陰性、カタラーゼテスト陽性、コアグラーゼテスト陽性、VPテスト陽性などの性状を基に行った。また、*S. aureus* 同定用 PCR(2)、DNAホモロジーを併用し確認した。さらに、4%NaCl加ミューラーヒントン培地に6 μ g/mlのオキサ

シリンを添加した平板培地を用い、菌接種後35 $^{\circ}$ C、24時間好気培養し発育が認められた株をMRSAとした。MRSAと思われる株についてはJonasらのPCR法(3)により *mecA* の保有を確認した。

PFGE解析：既報(2)に従いゲノムDNAの調整を行った後、作製したサンプルプラグを制限酵素 *Sma*I で30 $^{\circ}$ C、24時間処理した。サンプルプラグを1%アガロースゲルに封入しCHEF-MAPPER (Bio-Rad)によって電気泳動を行った。泳動条件は次のとおりである。電圧5.3V/cm、スイッチタイム5~40sec、ランピング linear、泳動バッファー0.5 \times TBE buffer、バッファー温度10 $^{\circ}$ C、泳動時間22時間、アングル120 $^{\circ}$ (2)

泳動後のゲルを24時間エチジウムブロミドで染色しUVイルミネーターでPFGEパターンを確認した。PFGEパターンはTenoverらの報告(4)に準拠し解析を行った。

コアグラーゼ血清型別：ブドウ球菌コアグラーゼ型別用免疫血清(デンカ生研)を用い実施した。

C. 研究結果

得られた結果は表1にまとめて示した。すなわち、供試した393株はPFGEにより170パターンに分かれ、バンドパターンの

相違により 25 系統にグループ化された。多くの株が示す特定の PFGE パターンが数パターン存在し、なかでも最も高頻度に認められたそれには 57 株が該当した。とくに D と J の両系統に属する株は特定のパターンを示した。

MRSA 66 株では E、F、G、N、P、Q の 6 系統に属する株が認められ、それぞれの系統に属する株数は 51 株 (77.3%)、2 株 (3.0%)、2 株 (3.0%)、8 株 (12.1%)、2 株 (3.0%)、1 株 (1.5%) であった。MSSA 48 株では C、E、H、I、J、L、M、O、P、R、T、U、V、W、X、Y の 16 系統に属する株が認められ、それぞれの系統に属する株数は 4 株 (8.3%)、2 株 (4.2%)、4 株 (8.3%)、2 株 (4.2%)、2 株 (4.2%)、12 株 (25.0%)、1 株 (2.1%)、4 株 (8.3%)、1 株 (2.1%)、1 株 (2.1%)、1 株 (2.1%)、1 株 (2.1%)、9 株 (18.8%)、2 株 (4.2%)、1 株 (2.1%)、1 株 (2.1%) であった。バルク乳由来株 279 株では A、B、D、H、J、K、L、O、S、U、Z、AA の 12 系統に属する株が認められ、それぞれの系統に属する株数は 1 株 (0.4%)、1 株 (0.4%)、165 株 (59.1%)、3 株 (1.1%)、92 株 (33.0%)、3 株 (1.1%)、6 株 (2.2%)、4 株 (1.4%)、1 株 (0.4%)、1 株 (0.4%)、1 株 (0.4%)、1 株 (0.4%) であった。

コ血清型別により MRSA 66 株は I、II、III、VII 型に型別さ

れ、それぞれのコ血清型を示した株は 8 株 (12.1%)、53 株 (80.3%)、3 株 (4.5%)、2 株 (3.0%) であった。MSSA 48 株では II、III、IV、V、VI、VII、VIII 型を示す株が存在し、それぞれのコ血清型を示した株は 5 株 (10.4%)、10 株 (20.8%)、2 株 (4.2%)、5 株 (10.4%)、1 株 (2.1%)、20 株 (41.7%)、4 株 (8.3%) であった。さらに、バルク乳由来株では I、II、III、V、VI、VII、VIII 型を示す株が存在し、それぞれのコ血清型を示した株は 1 株 (0.4%)、3 株 (1.1%)、6 株 (2.2%)、2 株 (0.7%)、260 株 (93.2%)、6 株 (2.2%)、1 株 (0.4%) であった。

PFGE によって分けられたそれぞれの系統は、特有のコ血清型を示す傾向が認められた。MRSA で優勢に認められた E 系統に属する 53 株では、全株がコ血清型 II 型を示し、比較的多く認められた N 系統の 8 株では全株が I 型であった。MSSA で比較的多く認められた L 系統、V 系統に属する 18 株、9 株では、それぞれ 15 株が VII 型、6 株が III 型を示した。また、バルク乳由来株として優勢に認められた D 系統、J 系統に属する 165 株、94 株では、それぞれ 164 株、91 株が共に VI 型を示した。これら以外の系統でも、それぞれの系統は、特有のコ血清型を示す場合が多く認められた。

D. 考察

今回の調査から特定の系統に属する菌株群が優勢な系統としてヒトの MRSA 株、牛の乳汁株を構成していることが明らかとなった。また、ヒトの MSSA 株は多くの系統からなる菌株によって構成されていることが明らかとなった。またそれぞれの系統に属する菌株はそのほとんどが特定の血清型を示したことから、PFGE によって分けられたそれぞれの系統は特定のクローンから派生していった可能性が高いことが示唆された。MRSA については出現当初から様々な型別方法を用いた疫学的な調査が行われており、わずか 6 系統の MRSA が優勢系統として世界中に蔓延していることが報告されている(5)。1990 年のわが国における MRSA の疫学調査では血清型 II 型を示す株が全国的に優勢なグループであった(6)。この報告では PFGE 法について検討されていないため明確には言えないが、今回の MRSA の優勢系統である E 系統がこの優勢グループに相当するのではないかと推測される。

ヒトの病変部材料から分離された MRSA 株と牛の乳汁株間で共通する PFGE パターンならびに系統は認められなかった。また MSSA 株と乳汁株間でも共通する PFGE パターンを示す株は認められず、共通する系統もわずかで

あった。これらの結果からも牛の乳汁に存在する *S. aureus* がヒトの疾病に関与する可能性はきわめて低いと思われる。また、牛乳汁中に生息する *S. aureus* の食中毒への関与については、牛乳房炎乳由来 *S. aureus* では食中毒の病原因子として圧倒的に多く検出される SEA の遺伝子を保有する分離株が全く存在せず(2)、牛乳汁中の *S. aureus* が食中毒に関与している可能性は低いと思われる。しかし、牛乳汁中の *S. aureus* のうち 75% がエンテロトキシンの遺伝子を保有しており、これらが食中毒の原因菌となる可能性は否定できない(2)。牛の乳汁は牛乳の製造時に乳等省令に基づき適正な加熱殺菌を行い出荷されている。このことから牛乳汁中の *S. aureus* がエンテロトキシンなどの耐熱性病原因子を除き、ヒト疾病に関与している可能性はほとんどないものと思われる。逆に、ヒトの医療分野で問題となっている MRSA などの薬剤耐性 *S. aureus* が酪農、畜産領域に侵入し家畜に危害を加えたり、これらによって汚染された畜産物が公衆衛生上問題となる可能性は否定できないものと考えられる。とくに MRSA は多剤耐性菌であることが多く、ヒトの医療分野で問題となっているように、家畜においても MRSA 感染症が発生し

た場合、その治療には多大な困難が生じることが予想される。幸いなことにわが国では乳牛における MRSA 感染の報告はほとんど見あたらないが、ヒト医療ならびに畜産領域における厳正な衛生対策ならびに適正な抗生剤使用の遵守が望まれる。

E. 結論

S. aureus の最も有用な分子疫学的解析方法として認識されている PFGE 法ならびにコ血清型別により、ヒトの病変部由来株ならびに牛の乳汁由来株の性状を比較し、両者の異同を検討したところ、牛の乳汁中に存在する *S. aureus* がヒトの疾病に関与する可能性はきわめて低いものと考えられた。

F. 健康危機検情報

特になし

G. 研究発表

Hata, E. et al: Characteristics and epidemiologic genotyping of *Staphylococcus aureus* isolates from bovine mastitic milk in Hokkaido, Japan. J.Vet.Med.Sci. 68(2), 2006(*in press*).

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

I. 参考文献等

1. Asao T et al.: *Epidemiol Infect* 130, 33-40, 2003
2. Katsuda K et al.: *Vet Microbiol* 105,301-305, 2005
3. Jonas D et al.: *J Clin Microbiol* 40, 1821-1823, 2002
4. Tenover FC et al.: *J Clin Microbiol* 33, 2233-2239, 1995
5. Aires de Sousa M et al.: *FEMS Immunol Med Microbiol* 40,101-111, 2004
6. Kimura A et al.: *Kansenshogaku Zasshi* 66, 1543-1549, 1992

表1 ヒト病変部由来 MRSA, MSSA ならびにバルク乳由来 *S. aureus* の PFGEによる系統分類、コアグラーゼ血清型

由来	PFGE系統	コアグラーゼ血清型	株数
ヒトMRSA	E	II	51
	F	II	2
	G	III	2
	N	I	8
	P	VII	2
	Q	III	1
ヒトMSSA	C	V	4
	E	II	2
	H	VIII	4
	I	IV	2
	J	VI	1
	J	VII	1
	L	V	1
	L	VII	11
	M	VII	1
	O	III	4
	P	II	1
	R	VII	1
	T	VII	1
	U	II	1
	V	II	1
	V	III	6
	V	VII	2
W	VII	2	
X	VII	1	
Y	UT ^a	1	
バルク乳	A	I	1
	B	V	1
	D	III	1
	D	VI	164
	H	II	1
	H	VI	1
	H	VII	1
	J	III	2
	J	VI	90
	K	VI	3
	L	V	1
	L	VII	4
	L	VIII	1
	O	III	3
	O	VI	1
	S	VII	1
	U	II	1
Z	VI	1	
AA	II	1	

^aUT: 型別不能

厚生労働科学研究費補助金（食品の安心・安全確保推進研究事業）

食品を介する家畜・家禽疾病のヒトへのリスク評価及びリスク管理に関する研究
分担研究報告書

食品を介する家畜・家禽疾病に関する文献調査（BSE）

分担研究者 春日文字 国立医薬品食品衛生研究所食品衛生管理部第三室長
研究協力者 青井重樹 岡山市保健所衛生課食品衛生係技師
豊福 肇 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部主任研究官
窪田邦宏 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部研究員

研究要旨： 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部が発行している食品安全情報に掲載された BSE 関係文献情報を、内容によって分類し、データベースを作成した。

A. 研究目的

食品を介する家畜・家禽疾病の一つである BSE に関しては、数多くの科学論文が発表され、それらはわが国におけるリスク評価やリスク管理の参考とされている。

国立医薬品食品衛生研究所安全情報部は、2003 年 4 月の部の設立以来、隔週で海外の食品危害情報、食品衛生対策情報をまとめ、「食品安全情報」として関係機関に送付するほか、国立医薬品食品衛生研究所ホームページからも一般に公開している。「食品安全情報」には毎回多くの BSE 関係の論文が紹介されてきた。それらはホームページ上でも個々に検索可能であるが、その他多くの論文紹介の中から、BSE 関係の論文を内容の詳細にしたがって検索することは難しい。

そこで、本研究では、これまでに「食品安全情報」に掲載された BSE 関係の論文を内容別に分類してデータベースを作成した。

B. 研究方法

「食品安全情報」2004 年 No. 1~26、2005 年 No. 1~23 に掲載された、総計 111 件の BSE 関係論文をリストアップし、以下の内容項目に従って分類し、各分類を 1 シートとして、データベース化した。ただし、一部の論文は複数の内容項目に分類した。

要旨については、著作権等の問題により、国立医薬品食品衛生研究所ホームページにはごく簡略に掲載しているのみであるが、本データベースでは詳細なものを作成した。

内容項目

- 1 プリオンの構造解析に関する文献
- 2-1 プリオン感染に関する文献（異種間感染）
- 2-2 プリオン感染に関する文献（感染能の抑制）
- 2-3 プリオン感染に関する文献（体内分布調査）

2-4 プリオン感染に関する文献（感染のメカニズム）

3 プリオン汚染実態に関する文献

4 プリオンの検出法に関する文献

5 BSE 診断法に関する文献

6 プリオン感染リスクに関する調査

7 総説

C. 研究結果 ならびに D. 考察

別表にデータベースを示す。

「食品安全情報」に掲載された BSE 関係論文においては、プリオン感染に関する論文が圧倒的に多かった。「食品安全情報」では読者の多い著名誌は毎号回検索して、食品安全に関する論文をほとんど全て掲載するほか、食品関係雑誌からも緊急性の高い論文を選択して掲載している。さらに、トピックスによっては、キーワード検索を行なって、最新論文を収集している。BSE 関係論文については、予め内容によって選別を行なうことはしていないため、本データ

ベースでの分類は、世界中で投稿され、掲載された BSE 関係論文の内容的分布をある程度反映しているものと思われる。それは、研究の関心や対象をも反映していると考えられる。

E. 結論

「食品安全情報」に掲載された BSE 関係論文を内容別に分類し、データベースを作成した。要旨も添えてあるため、厚生労働行政を中心に、利用していただきたい。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

特になし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

No.	タイトル	著者名	雑誌名	巻号、年	要旨	説明	食品安全情報 新番号
2-1	ブライオン感染に関する文献(要約)	Castilla J, Gutiérrez-Adan A, Brun A, Doyle D, Pinedo B, Ramirez MA, Salguero FJ, Parra B, Diaz San Segundo F, Sanchez-Vizcaíno JM, Rogers M, Torres JM.	The Lancet	Vol. 363, Issue 9407, p.422-428	vCJD患者のリンパ網内性組織にはブライオンタンパク質(PrP ^{Sc})の疾患関連型が認められる。vCJDは手術や血液製剤などからの感染(医原性感染)の可能性を証明した。BSE病原体を静脈投与または経口投与した後の組織分布を評価した。Cynomolgus macaquesにBSE病原体を静脈投与または経口投与し、神経徴候をモニターし、病気の発症期にサンプルングを行った。脳、リンパ網内性組織、消化管および末梢神経をサンプリング法を用いて免疫組織化学的に分析し、PrP ^{Sc} を定量的に評価した。静脈投与による潜伏期間は、経口投与に比べかなり短かった。PrP ^{Sc} は、脾臓、膵臓などのリンパ網内性組織内、十二指腸から直腸に至る消化管全体に認められた。PrP ^{Sc} はバイエル板腸神経系および腸神経系に存在した。さらに、末梢運動神経、自律神経系にも認められた。PrP ^{Sc} 量は、脳内と比較して0.02% (腸) から10%以上(膵臓)までであり、体内分布は静脈投与と類似していた。以上の所見から、内視鏡使用に関連したvCJDリスクの可能性は過小評価されていると考えられ、経静脈感染による人の医原性vCJDは、他の原因による場合と同等に警戒する必要があると考えられる。	vCJDは手術や血液製剤などからの感染(医原性感染)の可能性を証明するため、霊長類にBSE病原体を静脈投与または経口投与した後の組織分布を比較して感染力を評価した。その結果、静脈投与による潜伏期間は、経口投与に比べかなり短かった。また、PrP ^{Sc} の体内分布は膵臓内、十二指腸から直腸に至る消化管全体に認められた。以上ことから、経静脈感染による人の医原性vCJDは、他の原因による場合と同等に警戒する必要があると考えられる。	No. 4 / 2004 (2004. 02. 18)
17	Subclinical bovine spongiform encephalopathy infection in transgenic mice expressing porcine prion protein.	Castilla J, Gutiérrez-Adan A, Brun A, Doyle D, Pinedo B, Ramirez MA, Salguero FJ, Parra B, Diaz San Segundo F, Sanchez-Vizcaíno JM, Rogers M, Torres JM.	J Neurosci.	2004 May 26;24(21):5063-9.	豚ブライオンタンパク質(PrP ^{Sc})遺伝子を導入するトランスジェニックマウスを作成し、BSE感染能を調べること、牛豚間の種差による海綿状脳症感染抵抗性を調査した。高濃度(high titer)BSE感染因子の脳内接種では全ての豚感染マウス(PrP ^{Sc})が脳症症状を呈した。免疫組織化学法もしくは免疫プロット法により、プロテアーゼ耐性PrP(PrP ^{Sc})は14%(3/22)において確認された。低濃度(low titer) BSE感染因子の脳内接種では、遺伝子導入されていないコントロール群マウスにおいても49%(5/12)の感染が確認されたが、poTgマウスに対しては感染が確認できず、種間抵抗性が認められた。これらの感染実験結果から牛と豚の間には強い種間抵抗性が存在することが示唆された。しかしながら、低濃度感染によりPrP ^{Sc} も確認されなかったpoTgマウスの脳組織を新たなpoTgマウスに脳内接種したところ、感染因子の存在を確認することが可能となった。このように、豚感染マウスにBSE感染因子は増殖期間が接種後300日から177日へと確実に短縮し、PrP ^{Sc} の存在が100%(21/21)において確認された。この結果から、牛ブライオンによる初期曝露により不顕性感染を生じ、PrP ^{Sc} が確認されないため感染性と判定されるpoTgの脳組織もpoTgへ再度接種された場合には感染能を持つと結論づけることが可能である。また、これらの結果からpoTgマウスは豚におけるブライオンタンパク質後出バリエーションモジュールとなりうることを示唆している。	豚ブライオンタンパク質(PrP ^{Sc})遺伝子を導入するトランスジェニックマウスを作成し、BSE感染能を調べること、牛豚間の種差による海綿状脳症感染抵抗性を調査した。高濃度(high titer)BSE感染因子の脳内接種では全ての豚感染マウス(PrP ^{Sc})が脳症症状を呈した。免疫組織化学法もしくは免疫プロット法により、プロテアーゼ耐性PrP(PrP ^{Sc})は14%(3/22)において確認された。低濃度(low titer) BSE感染因子の脳内接種では、遺伝子導入されていないコントロール群マウスにおいても49%(5/12)の感染が確認されたが、poTgマウスに対しては感染が確認できず、種間抵抗性が認められた。しかしながら、低濃度感染によりPrP ^{Sc} も確認されなかったpoTgマウスの脳組織を新たなpoTgマウスに脳内接種したところ、感染因子の存在を確認することが可能となった。このように、豚感染マウスにBSE感染因子は増殖期間が接種後300日から177日へと確実に短縮し、PrP ^{Sc} の存在が100%(21/21)において確認された。この結果から、牛ブライオンによる初期曝露により不顕性感染を生じ、PrP ^{Sc} が確認されないため感染性と判定されるpoTgの脳組織もpoTgへ再度接種された場合には感染能を持つと結論づけることが可能である。また、これらの結果からpoTgマウスは豚におけるブライオンタンパク質後出バリエーションモジュールとなりうることを示唆している。	No. 12 / 2004 (2004. 06. 09)
18	Studies of the transmissibility of the agent of bovine spongiform encephalopathy to pigs.	Wells GA, Hawkins SA, Austin AF, Ryder SJ, Done SH, Green RE, Dexter I, Dawson M, Kimberlin RH.	J Gen Virol.	2003 Apr;84(Pt 4):1021-31.	豚はBSEに感受性ではないと考えられており、米国では中枢神経系異常の牛を豚の飼料に使用することが許可されている。しかし、豚のBSE感染に関しては、経口感染の可能性は低いものの非経口感染の場合は感受性であるという報告がある。1989年に開始された研究では、頭蓋内、静脈内、静脈内、鎖状内という3種類の経路で豚にBSE病原体を接種したところ、潜伏期間69-150週間で発症を確認した。接種後105-106週にと察した豚2頭には前臨床的病理学的変化が認められた。また、近交系マウスのパイオアッセイによって、海綿状脳症を発症した豚の中枢神経系に感染能が認められた。さらに、末期の豚では、胃、空腸、回腸、盲腸、膵臓にも感染性が認められた。以上の所見により、豚はBSEに感受性であると考えられる。一方、1-2週間毎に3日間ずつBSEに感染した豚を経口投与した豚はその後7年間の間、発症しなかった。その豚の1日当たりの投与量は、8頭齢の豚における基礎飼料中に含まれる肉骨粉の一日当たり摂取量と同等であった。経口投与した豚の消化管を含む肉骨粉にも感染は認められず、感染が生じなかったと考えられる。これらの実験における比較的高濃度の経口曝露に対して、肉骨粉飼料の使用は低濃度曝露であったことを考えると、英国におけるBSE大量発生時に、豚の海綿状脳症が同時に発生しなかったことの説明になりうるかもしれない。	豚のBSE感染に関し、1989年に開始されたBSE病原体接種実験により、経口感染の可能性が低いこと、非経口採取の場合は、感染の可能性が高いことが確認された。	No. 12 / 2004 (2004. 06. 09)

2-2	27	Novel methods for disinfection of prion-contaminated medical devices	Guillaume Fichet, Emmanuel Comoy, Christelle Duval, Kathleen Antloga, Capucine Dehen, Aureo Charbonnier, Gerald McDonnell, Paul Brown, Corinne Ida Lasmezas and Jean-Philippe Deslys	The Lancet	Vol. 364, Issue 9433, P. 521-526	<p>ハムスター型実用スクレイパー-263K系統プリオンに感染したハムスター-脳組織でステインスライヤーを汚染し、各種失活処理操作を行った後に新たなハムスター脳内に残留した。それ以外の個体を伝播性海綿状脳症 (TSE) の末期状態でサンプリングを行い免疫組織化学等でプロテアーゼ耐性プリオンタンパク PrP^{Sc} を検出した。NaOH 1N, NaOCl 20,000 ppmi などの後の水中浸漬134°Cオートクレーブによって感染価は5.6 log lethal doses以上減少した。浸漬失活処理なしのオートクレーブのみでは4-4.5 log の感染価減少と効力が弱まった。より穏やかな処置として、フェノール消毒、アルコール消毒、酵素洗淨液と過酸化水素蒸気 (VHP) の組み合わせを検討し、それぞれ効果的であることを確認した。過酸化水素蒸気の単独使用では4.5 log の感染価減少が見られ、これは水中浸漬せずにオートクレーブのみを行なった時と同程度の効果であり、この方法は電子機器の失活処理に使用することが可能である。これらの新たな失活処理法は現在推奨されているプリオン不活化手順に耐えられない医療器具、外科手術器具や物の表面に対する安全確保に利用可能であると考えられる。</p>	No. 17 / 2004 (2004. 08. 18)
	29	Effectiveness of leucoreduction for removal of infectivity of transmissible spongiform encephalopathies from blood	Luisa Gregori, Nancy McCombie, Douglas Palmer, Paul Birch, Samuel O Sowemimo-Coker, Antonio Giulivi and Robert G. Rohwer	The Lancet	Vol. 364, Issue 9433, P. 529-531	<p>血液由来のTSE感染能をどの程度効果的に抑制できるかを検証した。スクレイパーに感染したハムスターの全血を450ml回収し、市販フィルターにより白血球除去を行った後に白血球濃度と感染能を測定した。白血球除去操作および、その際の血球数補正は米国血液バンク基準に従って行なった。白血球除去によるTSE感染能は42% (SD12)減少した。白血球除去は血液によるTSE感染能の抑制に必要であることが判明したが、それ単独では血液によるTSE感染能の抑制には充分ではないことが示唆された。</p>	No. 17 / 2004 (2004. 08. 18)
	55	Testing the Possibility to Protect PrP(C) Bovine Transgenic Mice Against Bovine PrP(Sc) Infection by DNA Vaccination Using Recombinant Plasmid Vectors Harboring and Expressing the Complete or Partial cDNA Sequences of Bovine PrP(C).	Muller S, Kehm R, Handermann M, Jakob NJ, Bahr U, Schroder B, Darai G.	Virus Genes.	2005 Mar;30(2):279-96.	<p>Bos Taurus PrP(C)(BTPPrP(C))の、アミノ酸残基126-4(C20)、90-235(C4)、106-131(C14)をハマーバーする3種類のリコンビナントプラズミドを作製した。BTPPrP(C)をハマーバー、もしくは発現しているトランスジェニックマウスはトナー系統としてC57/CBAを、レセプター系統としてスイスジャークを、そしてリコンビナントプラズミドMoPrP(Xho)boPrPを利用してトランスジェニックマウスを作製した(BTPPrP-TgM)、3種類それぞれ対応するcDNA配列能力の確認はNIH 3T3細胞とBALB/cマウスにおいて確認した。80匹のメス BTPPrP-TgMマウスを4グループに分け(各20匹)、筋肉内および皮下へ3種のプラズミドDNAとコントロールのparental vector(pCR3.1)の投与を行った。DNAワクチンはさらに3回のブースターを行った。ワクチン投与されたマウスのうち15匹に対してBSEウシの脳ホモジネート(感染性PrP(Sc)を含む)を2回に経口投与した(1000mul/animal: 15%脳ホモジネートの15mg量)。1回目の投与はDNAワクチン投与後76-83日、2回目はワクチン投与後181日に行った。ワクチン投与された動物の内部ネグティブコントロール群として(1グループあたり3-5匹)健康なウシの脳ホモジネートを投与された群で偽感染が確認された。様々な症状が確認されたが全てのグループにおいて同じ病状であると考えられた。2度目の投与後14ヶ月の観察期間の後に全ての動物を解剖し、観察した(何匹かの動物は死亡もしくは餓死となった場合にはと殺された)。それぞれの動物の脳の右半分と脾臓の半分はワグネル法によるPrP(Sc)検出に使用した。Parental vectorのみ投与の対照群やC4およびC14いずれのDNAワクチン投与群においてもウシPrP(Sc)が確認されたが、C20のDNAワクチン投与された動物ではPrP(Sc)は確認されなかった。以上の結果より、作製された複製ベクター-C20には本実験の条件下においてBTPPrP-TgMマウスのウシPrP(Sc)の感染を抑制する効果があることが確認された。ワクチン投与動物の大部分におけるTSE特有症状の発現遅延はBSE感染からのインキュベーション時間の延長によるものと推測された。</p>	No. 17 / 2005 (2005. 03.30)
	71	Mucosal vaccination delays or prevents prion infection via an oral route	F. Goffi, E. Knudsen, F. Schreiber, H. Pankiewicz, J. Scholtzova, J. H.C. Meeker, R. Rubenstein, D.R. Brown, M. S. Sy, J.A. Chabalgoty, E.M. Sigurdsson and T. Wisniewsk	Neuroscience	Volume 133, Issue 2 Pages 413-421	<p>報告数は少ないが、今の能動免疫についての研究により、プリオン感染の潜伏期間を若干延長することが示された。野生動物に対する能動免疫の研究はPrP(C)に対する自己抵抗性及び毒性の恐れにより行われてこなかった。今回ニューヨーク医科大学(NYU School of Medicine)の研究者チームが、マウスのPrPを発現させた器菌化サルネネワクチン株を粘膜ワクチンとして用い、139Aスクレイパー株に経口感染させた後のマウスにおいて、PrP(C)に対し抵抗性になるという問題を克服し、発症を有意に遅らせた。または予防できることに成功した。この粘膜ワクチンは胃中のPrP IgA及び系統的特異的PrP IgGの産生を誘導したが、毒性は認められなかった。この粘膜ワクチンはPrP(C)に対する抵抗性の問題を克服し、動物およびヒトのリスク集団がプリオン病に感染するのを予防する有効な手段として使用できるかもしれないとしている。</p>	No. 11 / 2005 (2005. 05.25)

97) Inactivation of the BSE agent by the heat and pressure process	Grobhen AH, Steele PJ, Somerville RA, Taylor DM, Schreuder BE.	2005 Sep 3:157(10):277-81.	2005 Sep 3:157(10):277-81.	Titleのみ掲載	No. 20 / 2005 (2005.09.28)
105) Reciprocal interference between specific CJD and scrapie agents in neural cell cultures.	Nishida N, Katamine	2005 Oct 21:310(6)	2005 Oct 21:310(6)	弱毒化したクローンプリオン(PrP ^{Sc})をマウスに感染させると、より強毒なヒト由来CJD因子(FU-CJD)による重感染に対する干渉が起るが、そのことには病原性プリオンタンパク(PriPr ^{Sc})の存在が必須ではない。迅速増殖システムを利用して耐性的なCJD因子に対する干渉がおきた。さらにSY-CJDはヒト由来Chandler(Ch)と22Lのスクレイビー因子の重感染も抑制した。どちらのスクレイビー系も大量のPrPres産生を誘発したにも関わらず、22LはFU-CJD感染を抑制したのに対しChは抑制しなかった。これらヒト由来やヒト由来の特定の系統の因子の相互関係は、各々の存在頻度や疫学的拡散に影響を与えると考えられる。	No. 22 / 2005 (2005.10.26)
111) Inactivation of the BSE agent	Grobhen AH, Steele J	2005 Sep 3:157(10)	2005 Sep 3:157(10)	セラチンとコロイド状蛋白質の工業的生産を正確に小規模化し、BSE除去もしくはBSE感染能不活化の効果を検討した。実験ではBSE感染が維持されている301V系統マウス脳組織(感染能10 ^{6.6} ID50/g)を投入した牛骨を用いてセラチンを生成した。オートクレーブと抽出後のセラチンから分離された蛋白質からは感染能は検出されず(≤10 ^{0.46} ID50/g)、計算された安全計数は10 ^{6.6} ID50以上であった。実験の工業生産においてはこの後にフィリタター透過、イオン交換等の純化処理があり、更に感染能を低下すると考えられた。	No. 23 / 2005 (2005.11.09)
2-3) プリオン感染に関する文献(体内分布調査)	Cristina Casalone, Gianluigi Zanusso, Pierluigi Accus, Sergio Ferrari, Lorenzo Capucci, Fabrizio Tagliavini, Salvatore Monaco, and Maria Caramelli	10.1073/pnas.0305777101	Published online before print February 17, 2004	人と動物においてTSE因子のプロテアーゼ耐性プリオンPrP ^{Sc} の分子量の差などにより、異なる系統のPrP ^{Sc} の分子量の差があることが確認されている。また今までの疫学調査により新型クローンプリオンPrP ^{Sc} ・ヤコブ病は一種のBSE因子から感染したとされている。今回報告する、新規BSEでは、通常のBSEと異なるPrP ^{Sc} タンパク質が認められ、脳内蓄積部位も異なるのが特徴である。Western Blotタンパク質解析を行ったところ、通常BSEでは確認されない吸収(延髄)では少量しか確認されなかった。更にBSE、PrP ^{Sc} とは分子量が異なるPrP ^{Sc} であることが判明し、むしろ孤発性クローンプリオン・ヤコブ病のものと同通っているものであることが確認された。新型BSEをBovine Amyloidotic Spongiform Encephalopathy(BASE)と呼ぶことを提案している。	No. 4 / 2004 (2004.02.18)
14) PrP ^{Sc} accumulation in myocytes from sheep incubating natural scrapie.	O. Andréoletti, S. Simon, C. Lacroix, N. Morel, G. Tabouret, A. Chabert, S. Lugan, F. Corbiere, P. Ferre, G. Fourcas, H. Laude, F. Eycheime, J. Grassi, F. Schelecher	23 May 2004; doi: 10.1038/nm1065	23 May 2004; doi: 10.1038/nm1065	羊スクレイビー病性(Langlade) 脳0.05gの羊脳室内容物による感染実験の結果、6頭中4頭においてELISA法で筋細胞中におけるPrP ^{Sc} が確認された。さらに <i>m sibu</i> hybridization法や免疫染色法においてPrP ^{Sc} 蓄積が横紋筋組織において確認された。自然感染羊(Langlade flock)の13.5ヶ月齢(発症前)、22ヶ月齢(発症直後)、24ヶ月齢(症状進行)を用いそれぞれ4頭ずつサンプリングした検査では、2頭が陽性(24ヶ月齢の発症後と13.5ヶ月齢の発症前(発症は8ヶ月後)の羊脳筋においてPrP ^{Sc} 蓄積が確認され、その確認頻度は発症後の羊の方が高かった(筋筋細胞においてPrP ^{Sc} 陽性反応を確認するために、出生12時間後の羊に大量のPrP ^{Sc} を注射した筋筋細胞の検査5に対して5が陽性、未発症羊では4筋筋のうち1つが陽性)。PrP ^{Sc} 感染量による影響を確認するために、出生12時間後の羊に大量のPrP ^{Sc} を注射した筋筋細胞の発症は通常680日であるが、それが240日へと短縮されて、高濃度感染が影響を与えていることが示唆された。ELISA法では発症後90日の筋筋細胞でPrP ^{Sc} が確認されたが、免疫沈降反応とWestern blotでは180日に確認、免疫染色では12ヶ月齢(発症前)と発症後の羊においてのみ確認された。発症後のPrP ^{Sc} は筋筋、脊柱、半腱筋に加え、舌、横紋筋でも確認された。筋筋における感染能は、ELISA法により測定された存在量(＜4pg/mg)と筋における存在量(>2×10 ³ pg/mg)から、筋組織と比べて1/5000であると推測される。	No. 11 / 2004 (2004.05.26)

<p>15) Prevalence of lymphoreticular prion protein accumulation in UK tissue samples</p>	<p>David A. Hilton, Azra C Ghani, Lisa Conyers, Philip Edwards, Linda McCardle, Diane Ritchie, Mark Penney, Doha Hegazy and James W Ironside</p>	<p>Journal of Pathology (Published online)</p>	<p>21 May 2004. DOI: 10.1002/path.1580</p>	<p>ウシBSEにおいてはリンパ網内系の関与は特異的ではないが、ヒトのvCJD全症例においてリンパ網内系においてよく知られているPrPの蓄積が認められ、発症前に除去された盲腸からも2例の検出例がある。リンパ網内系におけるPrPの蓄積はvCJDであることの証明にはならないが、他のいかなる病態においてもリンパ網内系におけるPrPの蓄積は知られていない。全英の68ヶ所の組織病理学研究室のデータベースから、1995年以後の盲腸検体と副猪検体を集め、121℃10分、プロテナーゼK処理後、モノクローナル抗体3F4とKG9を用いて免疫組織化学検査を行った。12,674検体中8例の盲腸検体がリンパ管腔内におけるPrP陽性と判定された。そのうち1例はvCJD発症前に摘出された患者の盲腸における染色パターンと類似し、他の2例はvCJD患者のものとは異なっていた。もしもリンパ網内系におけるPrPの蓄積がvCJDの前駆症候であると仮定すると、12,674検体中3例の陽性結果は10~30才であった場合、感染者総数は3,808人 (95% CI 785~11,128) と推定される。また、vCJD患者と同パターンである1例のみを陽性と仮定した場合は、感染者数は100万人あたり79人 (95% CI 2~440) と推定される。今回の結果から、観察されている臨床例よりも多くのヒトが感染していると考えられる。キャリア状態のヒトがいるか、特発性患者数が増えることが懸念される。特に、献血、医療器具の汚染、臓器移植などを介した医源性感染拡大の原因となることを防止する対策が必要であろう。現在、vCJD発症者は減少傾向にあるが、潜伏期間に関する情報が少ないことから今後再び増加する可能性も否定できない。</p>	<p>No. 11 / 2004 (2004. 05. 26)</p>
<p>19) Distribution of Bovine Spongiform Encephalopathy Infectivity in Greater Kudu (<i>Tragelaphus strepsiceros</i>)</p>	<p>Andrew A. Cunningham, James K. Kirkwood, Michael Dawson, Yvonne I. Spencer, Robert B. Green, Gerard A.H. Wells</p>	<p>Emerg Infect Dis.</p>	<p>2004 May.</p>	<p>自然界において牛海綿状脳症(BSE)感染因子にさらされる動物種の中でGreater kudu (アフリカ産の野生牛) が最も感受性が高いと見られている。マウスババiao アッセイの研究結果により、通常BSE感染牛では感染因子の体内分布が感染性海綿状脳症(TSE)の中で最も限定されていることが確認された。さらに今回Greater Kuduでは、BSE感染因子が今まで自然発生したTSEにおいて確認されていない皮膚、結膜、唾液腺でまで確認された。Greater KuduにおけるBSE感染因子の分布は新たな感染経路の可能性を示し、TSE感染因子の他の動物種における体内分布調査の必要性を示唆している。</p>	<p>No. 12 / 2004 (2004. 06. 09)</p>
<p>28) Preclinical vCJD after blood transfusion in a PPNP codon 129 heterozygous patient</p>	<p>Alexander H Feden, Mark W Head, Diane L Ritchie, Prof Jeanne E Bell and Prof James W Ironside</p>	<p>The Lancet</p>	<p>Vol. 364, Issue 9433, P. 527-529</p>	<p>献血後1年半後にvCJDを発症した人からの血液を5年前に輸血され、神経症状ではなく腹部大動脈瘤破裂を主要原因として死亡した患者の脾臓において、ウエストタンブロット法、パラフィン包埋組織染色法、免疫組織化学法によってプロテアーゼ耐性プリオンタンパク (PrP^{sc}) が確認された。しかしながら脳、脊髄、背根神経節、膵臓においては確認することができなかった。さらに脾臓リンパ節において免疫組織化学でPrP^{sc}が確認された。この患者はPPNPコドン129がメチオニン-バリリンのヘテロ接合であり、vCJD感染への感受性が高いとされるメチオニン-バリリンのPPNP遺伝子型のみならず、vCJD感染が抑制されているわけではないことが示唆される。英国においてはヘテロ接合遺伝子群が人口の最も多くを占めており、感染からの増殖期間が非常に長いと仮定すると、この群においてvCJDの発症がまだ確認されていない事象の説明となりうることも、今までに考えられている今後発症する患者数推定にも大きな影響を与えると考えられる。この発症前例は、脳組織において感染能力がない場合においても、輸血液やリンパ組織からの手術器具汚染を介して、医源性感染が起きる可能性があることを示している。この報告は初めに確認された発症前vCJD感染の事例であり、英国におけるvCJDサーベイランスの継続の必要性と、臨床症状の有無どちらの場合においてもヒトのアリオン病の診断と調査における脾臓の重要性を示している。</p>	<p>No. 17 / 2004 (2004. 08. 18)</p>

57	Immunohistochemical characteristics of disease associated PrP by host genotype or route of inoculation following infection of sheep with bovine spongiform encephalopathy.	Martin S, Gonzalez L, Chong A, Houston FE, Hunter N, Jeffrey M.	J Gen Virol.	2005 Mar;86(Pt 3):839-48.	自然発生のスクレイピーとBSEを実験的に感染させたヒツジから検出された疾病関連プリオンタンパク (PrP(d)) の間には免疫組織化学や免疫ブロッティング法により差異が見られることが今までに報告されている。しかしこの初期的な所見は経口的にBSEをARQ/ARQ PrP遺伝子型のヒツジに投与した場合に限ったものであった。今回、28頭のヒツジを3つの感染ルートのうちの1つを用いBSEに感染させたところ、神経学的症状が観察されたことを報告する。脳内投与感染させたARQ/ARQ遺伝子型のヒツジにおいてVRQ/VRQ型のヒツジと比べて、リンパ系(LRS)の組織にPrP(d)が幅広い分布と多量の蓄積が観察されたが、ARR/ARR型ヒツジにおいては検出されなかった。リンパ系(LRS)組織におけるPrP(d)蓄積の強度(濃度)と範囲は以前に経口投与されたヒツジで観察されたものと比べて少ないものであった。経口投与されたAHQ/AHQ型ヒツジ、筋断内投与されたARQ/AHQ型ヒツジは、脳内投与されたARQ/ARQ型ヒツジと同様のLRS組織内PrP(d)分布範囲と蓄積レベルを示していた。脳検体からの免疫ブロッティングによるPrP(Res)の検出や、脳およびLRS組織における異なるPrP(Res)に対する細胞外免疫反応パターンは、投与経路やPrP遺伝子型に関わらずどちらもBSEを疑口投与されたARQ/ARQ型ヒツジと同様、一定に保たれていた。これらの結果からBSE PrP(d)の細胞内切断とBSE PrP(Res)のProteinase K切断部位はPrP遺伝子型や感染経路によって差異がなく、これらの特性に基づいたスクリーニング検査法は自然発生ヒツジBSE感病例の検出に適用可能であることが示唆された。	No. 7/2005 (2005.03.30)
58	A temporal/spatial analysis of bovine spongiform encephalopathy in Irish cattle herds.	Sheridan HA, McGrath G, White P, Fallon R, Shukri MM, Martin SW.	Can J Vet Res.	2005 Jan;69(1):19-25.	タイトルのみ掲載	No. 7/2005 (2005.03.30)
62	Size frequency distribution of prion protein aggregates in variant Creutzfeldt-Jakob disease.	Armstrong RA, Cairns NJ, Ironside JW, Lantos PL.	J Neural Transm.	2005 Mar 23; [Epub ahead of print]	タイトルのみ掲載	No. 7/2005 (2005.03.30)
104	Coincident scrapie infection and nephritis lead to urinary prion excretion.	Seeger H, Heikenwalder M.	Science	2005 Oct 14;310(6)	プリオン感染能力は一般的に感染動物の中脳神経とリンパ系組織に限定されている。しかし、急性炎症反応がプリオン排出が起きるかを検討した。スクレイピーに感染しているリンパ系マウスからの尿中蛋白質を感染していないマウスに接種したところ、スクレイピー感染が成立した。プリオンの尿中への排出は発症前及び後のスクレイピー感染マウスにおいても確認された。一方、プリオンに感染した新生型マウス、PrP ^{Sc} 発現過剰マウス、感染能力のない脚を接種された腎炎マウス、マウス、PrP ^{Sc} 発現過剰マウスも尿中PrP ^{Sc} も検出されなかった。プリオンの水平伝播は尿が媒介しており、非神経組織の炎症がプリオン拡散に影響する可能性が示唆された。	No. 22/ (2005.10.26)
108	Highly Spongiform Encephalopathy - Sensitive Transgenic Mice Confirm the Essential Restriction of Infectivity to the Nervous System in Clinically Diseased	Anne Buschmann, M	The Journal of Inf	2005, 192, 934-42	ウシのプリオンタンパク (PrP ^{Sc}) を発現している遺伝子改変マウスであるTgbov XVマウスは通常のマウスと比較して、明らかに短い潜伏期間でウシ由来BSEを発症する。Tgbov XVマウスと通常RIIIマウスに対して、ウシへの感染力が判明している脳幹組織を移植して接種したところ、Tgbov XVマウスはRIIIマウスに対して10,000倍、ウシに対して約10倍 (~10-fold) の感受性を示した。さらにTgbov XVマウスにBSE発症初期のウシの各組織を接種したところ、中枢および末梢の神経組織のみに感染性が確認され、リンパ系組織ではBSEの感染が考えられる遠位回腸のバイエル板を除き感染は確認されなかった。これらの結果から、胃から神経系のみを介して中枢神経系へ感染が広がる点で、ウシのBSEの病原性は、ヒツジ及びマウスでのそれと根本的に異なることが改めて示された。	No. 23/ (2005.11.09)

34	Human Prion Protein with Valine 129 Prevents Expression of Variant CJD Phenotype	Jonathan D. F. Wadsworth, Emmanuel A. Asante, Melanie Desbruslais, Jacqueline M. Linehan, Susan Joiner, Ian Gowland, Julie Welch, Lisa Stone, Sarah E. Lloyd, Andrew F. Lloyd, Andrew F.	Science Express Reports	Published online November 11 2004; 10.1126/science.1103932			No. 24 / 2004 (2004. 11. 24)
35	Human Prion Protein with Valine 129 Prevents Expression of Variant CJD Phenotype	Jonathan D. F. Wadsworth, Emmanuel A. Asante, Melanie Desbruslais, Jacqueline M. Linehan, Susan Joiner, Ian Gowland, Julie Welch, Lisa Stone, Sarah E. Lloyd, Andrew F.	Science	2004 Dec 3:306(5702):1793-1796 [Originally published in Science Express on 11 November 2004]			No. 25 / 2004 (2004. 12. 08)
36	Prion Dormancy and Disease	Lloyd, Andrew F. Robin W. Carrell	Science	2004 Dec 3:306(5702):1692-3	上記、同号記載論文の紹介とともに、プリオン病に関連する歴史や研究の現状に関するレビュー。		No. 25 / 2004 (2004. 12. 08)
61	Involvement of the peripheral nervous system in human prion diseases including dural graft associated	of the Ishida C, Okino S, Kizamoto T, Yamada M.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	2005 Mar;76(3):325-9.	タイトルのみ掲載		No. 7 / 2005 (2005. 03.30)
65	Phenotype of disease-associated PrP accumulation in the brain of bovine spongiform encephalopathy experimentally	Gonzalez L, Martin S, Houston FE, Hunter N, Reid HW, Bellworthy SJ, Jeffrey M.	J Gen Virol	2005 Mar;86(Pt 3):327-38.	タイトルのみ掲載		No. 7 / 2005 (2005. 03.30)
66	Inhibition of P53-related apoptosis had no effect on PrP(Sc) accumulation and	Engelstein E, Grigoriadis N, Greig NH, Ovadia H, Gabizon E.	Neurobiol Dis	2005 Mar;18(2):282-5.	タイトルのみ掲載		No. 7 / 2005 (2005. 03.30)
68	In Vitro Generation of Infectious Scrapie Prions	Joaquin Castilla, Paula Saá, Claudio Hetz, Claudio Soto	Cell	Vol. 121, p. 195-206, 22 April 2005	プリオンは感染性海綿状脳症 (TSE: Transmissible Spongiform Encephalopathy) の感染因子である。細胞プリオンタンパク (PrP ^C) の折りたたみミス誘発により体内で複製されるプロテアーゼ耐性プリオンタンパク (PrP ^{Sc}) のみにより構成されていると考えられている。獲得力のある証拠によりこの仮説が支持されているにも関わらず、 <i>in vitro</i> における感染性プリオン因子の生成はいまだ立証されていない。今回、 <i>in vitro</i> においてPMCA (Protein Misfolding Cyclic Amplification) 法により PrP ^C →PrP ^{Sc} への変換を促進することにより、PrP ^{Sc} を増幅させることが可能であった。 <i>in vitro</i> で生成されたPrP ^{Sc} の生物化学的および構造的特性は発症前から抽出されたPrP ^{Sc} と類似しており、wild-typeハムスターへの投与で脳抽出感染因子と類似したスクレイパー病症状を誘発した。これらの結果は、プリオンは <i>in vitro</i> で生成可能であり、プリオン感染はタンパクのみが原因であるという仮説の強力な証拠となることを示している。		No. 9 / 2005 (2005. 04.27)

87 Vertical transmission of bovine spongiform encephalopathy prions evaluated in a transgenic mouse model.	Castilla J, Brun A, Diaz-San Segundo F, Salguero FJ, Gutierrez-Arnan A, Pintado B, Ramirez MA, del Riego L, Torres JM.	J Virol.	2005 Jul;79(13):8665-8.	No. 16 / 2005 (2005. 08.03)	ウシPrPを感染している遺伝子改変マウス(BotTg)にBSEプリオンタンパクを感染内投することで実験感染させ、母マウスから子マウスへと垂直感染が起きることが確認された。臨床症状を呈する時期 (PrP ^{Sc} の蓄積がWestern Blotting法で検出できる時期) に母マウスを交尾させた時のみ、その後産まれた子マウス脳内からPrP ^{Sc} が検出可能であった。母乳からの感染能力は確認されず、これは子マウスにおけるプリオンタンパク蓄積が他の組織を紹介していることを示していた。これらの結果はBSEプリオンタンパクが中枢神経系組織から末梢組織へと遠心性に、さらには子へと拡散する可能性を示している。また、これらの結果は過去のウシにおけるBSEの垂直伝播の発生を支持する疫学データを補足するものかもしれない。
7 Cross-Linking Cellular Prion Protein Triggers Neuronal Apoptosis in Vivo.	Laura Soffrosi, Jose R. Criado, Dorian B. MacGavern, Sebastian Wirz, Manuel Sanchez-Alavez, Shuei Sugama, Lorraine A. DeGiorgio, Bruce T. Volpe, Erika Wiseman, Gil Abalos, Eliezer Masliah, Donald Gilden, Michael B. Oldstone, Bruno David L. Vanik, Krystyna A. Surewicz, Withold K. Surewicz.	SCIENCE	Vol. 303, No. 5663, p.1514-1516, March 2004.	No. 6 / 2004 (2004. 03. 17)	細胞プリオンタンパクPrPCが存在しない状況ではPrP ^{Sc} 異性体はそれほど神経毒性を示さないことが知られており、PrPC自体が神経毒性に働いている可能性が考えられている。今回、モノクローナル抗体を脳内投与し、PrPCを体内においてクロソリングさせることで、海馬や小脳の神経において大幅にアポトーシスを誘導することに成功した。PrPCが神経細胞の生存に関わっていることが示唆され、オリゴマーPrP ^{Sc} タンパクにより誘導されたPrPCタンパクのクロソリングによる細胞傷害モデルはプリオン感染時の傷害説明に役立つのではないかと考えられる。
13 Molecular Basis of Barriers for Interspecies Transmissibility of Mammalian Prions.	David L. Vanik, Krystyna A. Surewicz, Withold K. Surewicz.	Molecular Cell	Vol. 14, 139-145, April 2004	No. 8 / 2004 (2004. 04. 14)	海綿状脳症は、プリオンタンパクが構造変化により変異し自己複製するという、特異的なメカニズムで伝播することが知られている。今回、 <i>in vitro</i> 実験において、変異型プリオンタンパクY145STOPの必須領域のアミノ酸を一つ変更するだけで、プリオンタンパク繊維の「種」としての特性が完全に変化する事が確認された。さらに、異なる種類のプリオンの伝播を阻害すると考えられているアミノ酸配列によるバリアーは常に有効ではないことも示された。これらの結果は実際に動物において複製される結果と完全には一致しないが、これらのバリアーのメカニズムを分子レベルで解明するために基礎的なデータとなりうる。
16 Sequential targeting of the genes encoding immunoglobulin- μ and prion protein in cattle	Yoshimi Kuroiwa, Poothappillai Kasinathan, Hiroaki Matsushita, Janaki Sathiyaseelan, Eddie J Sullivan, Makoto Kakitani, Kazuma Tomazuka, Isao Ishida, James M Robl	Nature Genetics, Advance online publication	Published online: 06 June 2004 doi:10.1038/ng1373	No. 12 / 2004 (2004. 06. 09)	連続遺伝子ターゲティングシステム (sequential gene targeting system) を利用し、牛初代繊維芽細胞を利用してシロイン遺伝子 (silent gene) と牛の免疫グロブリン μ (IGH) 遺伝子の対立遺伝子をノックアウトし、ヘテロ接合の両方の子牛をそれぞれに成功した。さらに、連続遺伝子ターゲティング法により、繊維芽細胞的で活動中の牛プリオンタンパク (PrNP) エンコードした遺伝子をノックアウトし、二重ノックアウト半胎仔が作成されたことをPRNPのmRNA発現の消失により確認した。PRNPノックアウト半胎仔は、mRNA発現の抑制のために妊娠40-45日目にはそのうち9頭の妊娠が確認された。この世代間導入遺伝子継承特異性 (germline transmission) のための操作が確認され、作業工程および作製までの時間が大幅に短縮されることが示された。この手法は遺伝子機能解析や生物医学的、農学的応用が可能であると考えられる。
22 High pressure induces scrapie-like prion protein misfolding and amyloid fibril formation	Torrent J, Alvarez-Martinez MT, Harrirane MC, Heitz F, Llaütard JP, Bally C, Lange R.	Biochemistry	2004 Jun 8;43(22):7162-7170.	No. 13 / 2004 (2004. 06. 28)	圧力変化により、レコンピナントPrPが新規型の屈った折りたたみ構造へと変換され、繊維し、最終的にアミロイド繊維を形成することを発見した。短時間、高圧 (600Mpa) 下に暴露されたことで、短縮型のハムスタープリオンタンパク (ShPrP80-231) はアミロイド前駆構造を形成した。最も球形に近い繊維物はThTとANS結合、 β シートを多く含む2次構造を持つという特徴が確認された。600Mpaの高圧で一晩おいた場合にはアミロイド繊維が形成された。アミロイド前駆体の繊維とは対照的に、それはCongo red染色の後に偏光の覆屈折を示し、ANS結合能力の大幅な減少が認められた。その一方でThT結合能は増幅していた。どちらの繊維型もタンパク分解酵素 (PK) 耐性であり、スタック構造形成もしくはその前駆体としての能力を持つと考えられた。これまでの実験では病原性PrP折りたたみがうまく再現できなかったが、Congo red染色は、その原因と繊維に対する抑制物質の探索に有効かもしれない。

94	Prion protein remodelling confers an immediate phenotypic switch	Prasanna Satpute, Krishnanand R. Serio	Nature	Vol. 437, No. 7056, Page 262-265, 8 September 2005	タイトルのみ掲載	No. 19 / 2005 (2005.09.14)
96	Breeding programmes for TSE resistance in British sheep I. Assessing the impact on prion protein (PrP)	Roden JA, Nieuwhof GJ, Bishop SC, Jones DA, Haresign W, Gubbins S	Prev Vet Med.	2005 Sep 15	タイトルのみ掲載	No. 20 / 2005 (2005.09.28)
99	Accumulation of prion protein in the peripheral nervous system in human prion diseases.	Lee CC, Kuo LT, Wang CH, Scaravilli F, An SF	J Neuropathol Exp Neurol.	2005 Aug;64(8):716-21.	タイトルのみ掲載	No. 20 / 2005 (2005.09.28)
100	Immunohistochemical studies of scrapie archival material from Irish ARQ/ARQ sheep for evidence of bovine spongiform encephalopathy-derived disease.	Sharpe A, McElroy M, Langeveld JP, Bassett H, O'Donoghue AM, Sweeney T	Res Vet Sci.	2005 Aug;79(1):29-35.	タイトルのみ掲載	No. 20 / 2005 (2005.09.28)
101	Bovine prion protein gene (PRNP) promoter polymorphisms modulate expression and may be responsible for differences in BSE susceptibility.	Sander P, Hamann H, Drogemuller C, Kashkevich K, Schiebel K, Leeb T	J Biol Chem.	2005 Sep 1	タイトルのみ掲載	No. 20 / 2005 (2005.09.28)
102	A spatio-temporal analysis of BSE cases born before and after the reinforced feed ban	Ducrot C, Abrial D, Calavas D, Carpenter T	Vet Res.	2005 Sep; Dec;36(5-6):839-53.	タイトルのみ掲載	No. 20 / 2005 (2005.09.28)
43	Infectious Prions Hitch Ride on Ferritin	Tracy Hampton	JAMA	Vol 293, No.3, p.285, 19 January 2005	Journal of Neuroscienceに掲載された論文の紹介。	No. 2 / 2005 (2005.01.19)
112	Protease-Resistant Human Prion Protein and Ferritin Are Cotransported across Caco-2 Epithelial Cells: Implications for Species Barrier in Prion Uptake from the Intestine	Ravi Mishra, Subhabrata Basu, Yaping Gu, Xiu Luo, Wen-Quan Zou, Richa Mishra, Ruliang Li, Shu G. Chen, Pierluigi Gambetti, Hisashi Fujioaka, and Neena Singh	Journal Neuroscience	of 24(50):11280-11290, 15 December 2004	PrP-Scrapie (PrP ^{Sc}) はBSEに汚染された食品中の最も信頼できる感染マーカーであるが、どのようにヒトの腸管上皮細胞膜を通過するのかはほとんど知られていなかった。今回、散发性CJD患者の腸系膜リンパ管に対して消化酵素(DF)処理を行うことで、プリオン病の感染や複製において関連している核であると考えられるproteinase K耐性PrP ^{Sc} の27-30kDaに類似したC末端断片が生成された。PrP ^{Sc} はDE処理後PrP ^{Sc} タンパク質の中で突出して存在するferritinと一緒にCaco-2上皮細胞を通過することが確認された。PrP ^{Sc} -ferritinは低塩、brefeldin-Aおよびnocodazole処리에感受性で、またferritinが過剰であるとフリリーのferritinに阻害されることから、受容体もしくはトランスポーターが仲介する経路が考えられる。さらにferritinは種間において比較的相同性が見られることから、PrP ^{Sc} 関連タンパク、特にferritinが強い種からのPrP ^{Sc} の腸管からの取り込みを促進し、異なる種への感染を引き起こすとともにヒトのキャリアを生み出している可能性が示唆されたとしている。	No. 26 / 2004 (2004.12.22)