

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%)、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コ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 の疫学調査ではコ血清型 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* がヒトの疾病に關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* の食中毒への關与については、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* が食中毒に關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、ヒト疾病に關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、コアグララーゼ血清型

由来	PFGE系統	コアグララーゼ血清型	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 編號
2-1	6 Tissue distribution of bovine spongiform encephalopathy agent in primates after intravenous or oral infection	C Herzog, Prof N Saïès, N Echeagaray, A Charbonnier, S Freire, D Dormont, J-P Deslys and CI Laasmézas	The Lancet	Vol 363, Issue 9407, p. 422-428	vCJD患者のリンパ節内組織にはプリオンタンパク(P ^{PrP^{Sc}})の免疫陽性反応が認められるため、vCJDは手術や血液製剤などから感染(医原性感染)の可能性を証明するため、重要組織にBSE病原体を静脈投与または経口投与した後の組織にBSE病原体を静脈投与または経口投与を比較して感染力を評価した。Cynomolgus macaqueの末期にはBSE病原体を静脈投与または経口投与し、神経細胞をモニターし、病気の末期にサブリングを行った。脳リンパ節内組織、消化管および末梢神経をサントイッチEUSA法を用いて免疫組織化学的に分析し、P ^{PrP^{Sc}} を定量的ならびに定性的に評価した。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。P ^{PrP^{Sc}} は、脾臓、扁桃などのリンパ節内組織内、十二指腸から直腸に至る消化管全体に認められた。消化管内では、P ^{PrP^{Sc}} はパリエル板、腸神経系および腸結核の神経線維に存在した。さらに、末梢運動神経、自律神経系にも認められた。P ^{PrP^{Sc}} 量は、腸内と比較して0.02% (腸) から10%以上 (扁桃) まであり、体内分布は静脈投与と経口投与で類似していた。以上の所見から、内臓組織に感染したvCJDリスクの可能性は過小評価されていると考えられ、経口感染による人の医原性vCJDは、他の原因による場合と同様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、重要組織にBSE病原体を静脈投与または経口投与した後の組織にBSE病原体を静脈投与または経口投与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、P ^{PrP^{Sc}} の体内分布は脾臓内、扁桃、扁桃などのリンパ節内組織内、十二指腸から直腸に至る消化管全体に認められた。以上のことから、経口感染による人の医原性vCJDは、他の原因による場合と同様に警戒する必要があると考えられる。	No. 4 / 2004 (2004.02.18)
17	Sublethal bovine spongiform encephalopathy infection in transgenic mice expressing porcine prion protein.	Castilla J, Gutierrez-Adan A, Brun A, Doyle D, Pintado B, Ramirez MA, Salguero FJ, Parra B, Diaz San Segundo F, Sanchez-Vizcaino JM, Rogers M, Torres JM.	J Neurosci.	2004 May 26;24(21):5063-9.	豚プリオンタンパク(P ^{PrP^{Sc}})遺伝子を発現するトランスジェニックマウス(PrP ^{Sc} マウス)を作成し、BSE感染能を調べることで、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マウスにPrP ^{Sc} (poTg) が臨床症状を呈した。免疫組織化学法もしくは免疫プロトコル法により、プロテアーゼ耐性PrP ^{PrP^{Sc}} は14%(3/22)において検出された。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42%(6/12)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、種間感染性が認められた。しかしながら、低濃度接種により症状も種間感染性が存在することが示唆された。しかしながら、低濃度接種により症状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、脳型適応したBSE感染因子は増殖期間が接種後300日から177日へと職業に短縮し、P ^{PrP^{Sc}} の存在が100%(21/21)において確認された。この結果から、牛プリオンタンパクによる不顕性感染を生じ、P ^{PrP^{Sc}} が確認されないうえに感染能を持つことが可能である。また、これらの結果からpoTgマウスは豚におけるプリオンタンパク検出パイオセッセイモデルとなりうることを示唆している。	豚プリオンタンパク(P ^{PrP^{Sc}})遺伝子を発現するトランスジェニックマウス(PrP ^{Sc} マウス)を作成し、BSE感染能を調べることで、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マウスにPrP ^{Sc} (poTg) が臨床症状を呈した。免疫組織化学法もしくは免疫プロトコル法により、プロテアーゼ耐性PrP ^{PrP^{Sc}} は14%(3/22)において検出された。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42%(6/12)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、種間感染性が認められた。しかしながら、低濃度接種により症状も種間感染性が存在することが示唆された。しかしながら、低濃度接種により症状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、脳型適応したBSE感染因子は増殖期間が接種後300日から177日へと職業に短縮し、P ^{PrP^{Sc}} の存在が100%(21/21)において確認された。この結果から、牛プリオンタンパクによる不顕性感染を生じ、P ^{PrP^{Sc}} が確認されないうえに感染能を持つことが可能である。また、これらの結果からpoTgマウスは豚におけるプリオンタンパク検出パイオセッセイモデ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 AR, Ryder SJ, Done SH, Green RB, 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、脊髄内、種差内という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週にと殺した豚2頭には前臨床的病理学的変化が認められた。また、近交系マウスのハイオアアッセイによって、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、末梢の豚では、胃、空腸、回腸部位、脾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週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最大量と同様であった。経口投与した豚の消化管を含む肉骨粉にも感染能は認められず、感染が生じなかったと考えられる。これらの実験と動物の比較的高濃度の経口接種に対して、肉骨粉飼料の使用は低濃度接種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、脊髄内、種差内という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週にと殺した豚2頭には前臨床的病理学的変化が認められた。また、近交系マウスのハイオアアッセイによって、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、末梢の豚では、胃、空腸、回腸部位、脾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週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最大量と同様であった。経口投与した豚の消化管を含む肉骨粉にも感染能は認められず、感染が生じなかったと考えられる。これらの実験と動物の比較的高濃度の経口接種に対して、肉骨粉飼料の使用は低濃度接種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。	No. 12 / 2004 (2004.06.09)

45	Immunohistochemical Distinction between Preclinical Bovine Spongiform Encephalopathy and Scrapie Infection in Sheep.	Thuring CM, van Keulen LJ, Langeveld JP, Vromans ME, van Zijderveld FG, Smeets T.	J Comp Pathol 2005 Jan;132(1):59-69.	ヒツジにおける自然発症例のBSE感染とスクレイビー感染とを鑑別するために、(1)BSE感染ヒツジにおいて腐体と第三眼輪からの生検のどちらか、もしくは両方にPrP ^{Sc} が蓄積しているか、(2)それらのBSE感染ヒツジとスクレイビー感染ヒツジはPrP ^{Sc} 蓄積において差異が見られるかを調査した。4-5ヶ月齢ARQホモ接合のヒツジ(n=10)にBSE感染ウシの脳ホモジネートを経口投与させた。第三眼輪と腐体の生検は感染後6ヶ月以内に行い、免疫組織化学検査によりPrP ^{Sc} を後述した腐体生検は感染後11-20ヶ月でPrP ^{Sc} 陽性となった。染色マクロファージ(TBM: Tingle Body Macrophages)におけるBSEとスクレイビーの間の恒常的な差はヒツジプリオンタンパクの93-106アミノ酸から誘導されたタンパク抗体により確認された。PrP ^{Sc} はBSE感染ヒツジの腐体TBM内で確認された。対照的にヒツジプリオンタンパクの93-106領域のN末端とC末端のエピトープに対する抗体に対してはTBM内PrP ^{Sc} 顆粒にのみ、BSE感染ヒツジとスクレイビー感染ヒツジの間に差は見られなかった。	No. 21/2005 (2005.01.19) ヒツジにおける自然発症例のBSE感染とスクレイビー感染とを鑑別するために、ヒツジのBSE感染ウシの腐体と第三眼輪からの生検のどちらか、もしくは両方にPrP ^{Sc} が蓄積しているか、(2)それらのBSE感染ヒツジでは、腐体と第三眼輪からの生検のどちらか、もしくは両方にPrP ^{Sc} が蓄積しているか、(3)それらのBSE感染ヒツジとスクレイビー感染ヒツジはPrP ^{Sc} 蓄積において差異が見られるかを調査した。4-5ヶ月齢ARQホモ接合のヒツジ(n=10)にBSE感染ウシの脳ホモジネートを経口投与させた。第三眼輪と腐体の生検は感染後6ヶ月以内に行い、免疫組織化学検査によりPrP ^{Sc} を後述した腐体生検は感染後11-20ヶ月でPrP ^{Sc} 陽性となった。染色マクロファージ(TBM: Tingle Body Macrophages)におけるBSEとスクレイビーの間の恒常的な差はヒツジプリオンタンパクの93-106アミノ酸から誘導されたタンパク抗体により確認された。PrP ^{Sc} はBSE感染ヒツジの腐体TBM内で確認された。対照的にヒツジプリオンタンパクの93-106領域のN末端とC末端のエピトープに対する抗体に対してはTBM内PrP ^{Sc} 顆粒にのみ、BSE感染ヒツジとスクレイビー感染ヒツジの間に差は見られなかった。
48	Risk of oral infection with bovine spongiform encephalopathy agent in primates	Corinne Ida Lasnézas, Emmanuel Comoy, Stephen Hawkins, Christian Herzog, Franck Mouthon, Timm Konold, Frédéric Auvré, Evelyne Correia, Nathalie Lescoutra, Etchegaray, Nicole Salés, Gerald Wells, Paul Brown, Jean-Philippe Desly	The Lancet Published online January 27, 2005	BSEのヒト以外の霊長類への経口感染を要するかどうか、牛からヒトへの感染による種間の生物学的バリアーを検討した。2頭の4歳マカク (アカゲザル) にvCJD神経学的病状を示したか、もう1頭は76ヶ月後も発症しなかった。この結果と他の研究結果を考慮合わせること、現在行っている公衆衛生対策でヒトへのBSE感染を防ぐことが可能であるという、さらなる確証を与えるべきである。	No. 3 / 2005 (2005.02.02) BSEのヒト以外の霊長類への経口感染実験を行ったところ、牛からヒトへの感染による種間の生物学的バリアーを検討した。その結果、(2005.02.02) 2頭の4歳マカク (アカゲザル) のうち1頭に、投与60ヶ月後にvCJD病状を呈した。
77	Transmission barriers for bovine, ovine, and human prions in transgenic mice.	Scott MR, Pertz D, Nguyen HO, Dearmond SJ, Prusiner SB	J. Virol. 2005 May; 79(9): 5259-71	ウシのプリオンタンパクの全長を発現している遺伝子改変マウス(Tg(BoPrP))はBSEプリオンを阻害なく伝達する。また、このマウスはサブフォーク種ヒツジのスクレイビープリオンに感受性を示し、このことからウシも特定のヒツジマウスはヒトvCJDプリオンに知しても感受性を示すことが確認され、vCJD感染においては第2世代では潜伏期間が30-40日間短縮したが、それは対照的にTg(BoPrP)マウスは発症性、家族性や医原性のCJDプリオンに対しては感染が認められなかった。構造的安定性においてウシ由来とTg(BoPrP)に感染させたBSEプリオンの間では類似していたが、ヒツジスクレイビープリオンより高く、スクレイビーをTg(BoPrP)マウスに感染させたスクレイビープリオンではBSEプリオンより安定性が低いことが確認された。	ウシのプリオンタンパクの全長を発現している遺伝子改変マウス(Tg(BoPrP))はBSEプリオンを阻害なく伝達する。また、このマウスはサブフォーク種ヒツジのスクレイビープリオンに感受性を示し、このことからウシも特定のヒツジマウスはヒトvCJDプリオンに知しても感受性を示すことが確認され、vCJD感染においては第2世代では潜伏期間が30-40日間短縮したが、それは対照的にTg(BoPrP)マウスは発症性、家族性や医原性のCJDプリオンに対しては感染が認められなかった。構造的安定性においてウシ由来とTg(BoPrP)に感染させたBSEプリオンの間では類似していたが、ヒツジスクレイビープリオンより高く、スクレイビーをTg(BoPrP)マウスに感染させたスクレイビープリオンではBSEプリオンより安定性が低いことが確認された。
107	Interspecies Transmission of Chronic Wasting Disease Prions to Squirrel Monkeys (<i>Saimiri sciureus</i>)	Richard F. Marsh, Anthony E. Kincaid, Richard A. Bessen, Jason C. Bartz	Journal of Virology Vol. 79, No. 21, November 11, 2005	慢性消耗病 (Chronic wasting disease (CWD)) はシカとヘラジカ (オオシカ) における養育である。CWD感染組織への暴露によるヒトの感染リスクを減らすために、ヒト以外の霊長類における感受性を検討した。リスザル (<i>Squirrel Monkeys: Saimiri sciureus</i>) 2頭にCWD感染ミューズホモジネート (脳重/容量) を200µl脳内接種したところ、どちらも進行性神経変成病を発症し、それぞれ接種後31ヶ月と34ヶ月で安楽死した。どちらの脳組織においても海綿状変成が確認され、PrP ^{res} が検出された。これは霊長類へのCWD感染の初の報告である。	シカやヘラジカにみられる慢性消耗病 (Chronic wasting disease (CWD)) について、CWD感染組織への暴露によるヒトの感染リスクを減らすために、リスザル (<i>Squirrel Monkeys: Saimiri sciureus</i>) 2頭を使いCWD感染実験を行った。その結果、どちらも進行性神経変成病を発症し、それぞれ接種後31ヶ月と34ヶ月で安楽死した。どちらの脳組織においても海綿状変成が確認され、PrP ^{res} が検出された。

2-2	27 Novel methods for disinfection of prion-contaminated medical devices	Guillaume Fichet, Emmanuel Comoy, Christelle Duval, Kathleen Antlaga, Capucine Dehen, Aurone Charbonnier, Gerald McDonnell, Paul Brown, Corinne Ida Lasmézas and Jean-Philippe Deslys	The Lancet	Vol. 364, Issue 9433, P. 521-526	<p>ハムスター型変異スクレイベ-263K系統プリオンに対して各種失活処2004 / 2004. 08. (2004. 08. 16)</p> <p>ハムスター型変異スクレイベ-263K系統プリオンに対して各種失活処理操作を行いその効果について確認を行った。その結果、液凍乾燥とオートクレーブを組み合わせた失活処理操作が最も効果的であった。また、液凍乾燥後のプリオンをオートクレーブのみで行った場合とオートクレーブのみで行った場合との間に差がなかった。オートクレーブのみで行った場合とオートクレーブのみのみで行った場合との間に差がなかった。オートクレーブのみで行った場合とオートクレーブのみのみで行った場合との間に差がなかった。</p>
29	Effectiveness of leucoreduction for removal of infectivity of transmissible spongiform encephalopathies from blood	Luigia Gregori, Nancy McCombe, Douglas Palmer, Paul Birch, Samuel O Sowemimo-Coker, Antonio Giulivi and Robert G Rohrer	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。スクレイベ-263K系統プリオン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血漿分離と感染能測定を行った。白血球除去操作および、その際の血漿成分は米国血漿バンク基準に従って行われた。白血球除去により感染能力は42%(SD12)減少した。白血球除去は血液による白血球由来TSE感染を防ぐのに必須であることが判明したが、それ単独では血液によるTSE感染防止には充分ではないことが示された。</p>
55	Testing the Possibility to Protect PrP(C) Infection by DNA Vaccination Using Recombinant Plasmid Vectors Harboring and Expressing the Complete or Partial cDNA Sequences of Bovine PrP(C).	the Muller S, Kehm R, Handermann M, Jakob NJ, Bahr U, Schweizer B, Darai G, Schroeder B, Darai G,	Virus Genes	2005 Mar;30(2):279-96	<p>トランスジェネティックマウスに対して作成したBSEに対する3種類のDNAワクチン(PrP(S))の感染を抑制する効果があることが確認された。</p>
71	Mucosal vaccination delays or prevents prion infection via an oral route	F. Goni, E. Knudsen, F. Schreiber, H. Scholtzova, J. Pankiewicz, R. Carp, H.C. Meeker, R. Rubenstein, D.R. Brown, M.-S. Sy, J.A. Chabalgoityh, E.M. Sigurdsson and T. Wisniewak	Neuroscience	Volume 133, Issue 2 Pages 413-421	<p>マウスのPrPを抑制させた弱毒化サルモネラワクチン株を粘膜ワクチンとしてより、スクレイベ-263K系統プリオンを発症させる際の感染を抑制する効果が認められた。</p>

97	Inactivation of the BSE agent by the heat and pressure process for manufacturing	Grobben AH, Steele PJ, Somerville RA, Taylor DM, for Schreuder BE.	Vet Rec.	2005 Sep 3:157(10):277-81.	タイトルのみ掲載	No. 20 / 2005 (2005. 09. 28)
105	Reciprocal interference between CJD and scrapie agents in neural cell cultures.	Nishida N, Katamine Science	Vet Rec.	2005 Oct 21:310(5)	弱毒化したクロイツフェルトヤコブ病因子 (SY-CJD) をマウスに感染させることにより強毒性なヒト由来CJD因子 (FU-CJD) による重感染に対する干渉が起るが、そのことは病原性プリオンタンパク (PrPres) の存在が必須ではない。迅速播種システムを利用してことで免疫細胞が存在しない神経培養細胞において検討したところ、同様にPrPresなしで劇的なCJD因子に耐する干渉がおきた。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統も大量の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 by the heat and pressure process for manufacturing	Grobben AH, Steele PJ, Somerville RA, Taylor DM, for Schreuder BE.	Vet Rec.	2005 Sep 3:157(10):277-81.	ゼ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 ^{6.5} ID50) を混入した牛骨を用いてゼラチンを生成した。オートクレーブと抽出後のゼ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) が、計算された安全計算数は10 ^{6.5} ID50以上であった。実際の工業生産においてはこの後にフィルター透過、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 Acuti, Sergio Ferrari, Lorenzo Capucci, Fabrizio Tagliavini, Salvatore Monaco, sporadic Creutzfeldt-Jakob disease	Proc. Natl. Acad. Sci. USA	10.1073/pnas.0305777101 Published online before February 17, 2004	人と動物においてTSE因子のプロテアゼ耐性プリオンPrP ^{Sc} の分子量の差などにより感染能が異なることが報告されている。また今までの疫学調査により新型クロイツフェルトヤコブ病 (vCJD) は、通常のBSEと異なりPrP ^{Sc} が検出され、脳内蓄積部位も異なるのが特徴である。Western Blotタンパク解析を行ったところ、通常BSEでは検出されない噴球 (延髄門) では少量しか検出されなかった。更にBSE-PrP ^{Sc} とは分子量も糖の付加の程度も異なるPrP ^{Sc} であることが判明し、むしろ孤発性クロイツフェルト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. André oletti, S. Simon, C. Lacroux, N. Morel, G. Tabouret, F. Chabert, S. Lugan, F. Corbiere, P. Ferre, G. Fourcas, H. Laude, F. Eychenne, J. Grassi, F. Schelcher	Nature Medicine (Advance online publication)	29 May 2004. doi: 10.1038/nm1055	羊スクレイビー耐性 (Langlade) 瓶0.05gの羊脳室内投与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>in situ</i> hybridization法や免疫染色法においてPrP ^{Sc} 蓄積が神経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) の半歳検筋においてPrP ^{Sc} 陽性反応を確認) であった。これらの羊では延髄神経や筋細胞において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 (筋細胞において、検査した筋細胞の数5に対して5が陽性、未発症羊では4筋細胞のうち1つが陽性)。PrP ^{Sc} 感染量による影響を検証するために、出生12時間後の羊に大量のプリオンタンパク (スクレイビー耐性 5g) を経口投与した。自然感染羊 (Langlade Flock) 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法では投与後90日の筋肉中で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。発症羊のPrP ^{Sc} は脳筋、脊柱、半歳検筋に加えて舌、横隔膜でも確認された。筋肉における感染能は、ELISA法により測定された存在量 (< 49pg/mg) と筋における存在量 (> 2 × 10 ⁶ pg/mg) から、脳組織と比べて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 McCordle, 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においてはリンパ系内系と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系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3例の検出例がある。リンパ系内系におけるPrPの蓄積はvCJDであることの証明にはならないが、他のいかなる病変においてもリンパ系内系におけるPrPの蓄積は知られていない。全羊の63ヶ所の組織病理学検査のデータベースから、1995年以降の盲腸検体と扁桃検体を集め、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3例の盲腸検体がリンパ系内系における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例ではvCJD患者のものとは異なっていた。もしもリンパ系内系におけるPrPの蓄積がvCJDの前駆症候であると仮定すると、12,874検体中3例の陽性検体は100万人あたり237人 (95% CI: 49~692) の感度を意味する。この感染者が全て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例のみを陽性と判定した場合は、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するれば、キャリア状態のヒトがいるか、将来発症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原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, Gerald 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。マウスバクオアンゼ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増幅剤(TSE)の中で最も限定されていることは初次的に、Greater KuduにおいてはTSEと同じ程度に分布が幅広いことが確認された。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かった皮膚、結膜、唾液腺でも確認された。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 Peden, 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尸體において、ウニステープレット法、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、筋肉においては確認することができなかった。さらに頸部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ことが示唆される。英国PPNP遺伝子型のみで感染が制限されているわけではなく、メチオニンのホモ接合においてヘテロ接合遺伝子群が人口の最も多くを占めており、感染される病変の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たと考えられる。この発症前症例は、脳組織において感染能力がない場合においても、輸血血液やリンパ系組織からの手術器具汚染を介して医原性感染が起きる可能性を示している。この報告は初め確認された発症前vCJD感染の事例であり、英国におけるvCJD患者の診断と調査における対策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 are not altered 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ビーとBSEを疫学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)) の両には免疫組織化学や免疫プロテオミクス法により差異が見られることが今年までに報告されている。しかしこの初歩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てのものであった。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、リンパ系組織(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狭い分布と少量の蓄積が観察された。LRS系組織(LRS)組織におけるPrP(d)蓄積の強度(濃度)と範囲は以前に投与されたヒツジで観察されたものより少なかった。経口投与されたAHQ/AHQ型ヒツジ、髄管内投与されたARQ/AHQ型ヒツジとARQ/ARQ型ヒツジは、脳内投与されたARQ/ARQ型ヒツジと同様のLRS系組織内PrP(d)分布範囲と蓄積レベルを示していた。脳検体からの免疫プロトタイプによるPrP(PrP ^{Res})の蓄積や、脳およびLRS系組織における異なるPrP抗体に対する細胞内および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ともBSEを投与された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(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疑い例の検出に適合可能であることが示唆された。	No. 7 / 2005 (2005, 09.30)
58	A temporal/spatial analysis of bovine spongiform encephalopathy in Irish cattle herds.	Sheridan HA, McGrath G, White P, Fallon R, Shoukri 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, 09.30)
62	Size frequency distribution of prion protein aggregates in variant Creutzfeldt-Jakob disease.	Armstrong RA, Cairns NJ, Ironside JW, Lantao PL.	J Neural Transm.	2005 Mar 23; [Epub ahead of print]	タイトルのみ掲載	No. 7 / 2005 (2005, 09.30)
104	Coincident scrapie infection and nephritis lead to urinary prion excretion.	Seeger H, Heikenwal Science	Science	2005 Oct 14;310(5)	プリオン感染能力は一時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の分布を拡大する可能性がある。急性炎症性腎臓疾患により尿中へのプリオン排出が増えるかを検討した。スクレイビ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、スクレイビー感染が成立した。プリオンの尿中への排出は発症前及び後のスクレイビ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野生型マウス、PrP ^{Sc} 発現過剰マウス、感染能力のない脳を接種されたマウス、腎炎マウスのいずれからも尿中プリオンも尿中PrP ^{Sc} も検出されなかった。プリオンの尿中への排出は尿中プリオンに感染したマウスに限定されなかった。プリオンの尿中への排出は尿中PrP ^{Sc} も検出されなかった。プリオンの尿中への排出は尿中PrP ^{Sc} も検出されなかった。プリオンの尿中への排出は尿中PrP ^{Sc} も検出されなかった。	No. 23 / 2005 (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, 834-42	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段階希釈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マウスはBSE発症初期のウシの各組織を接種したところ、中脳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ン系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脳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 (2005, 11.09)

2-4 プリオン感染に関する文献(感染のメカニズム)					
10 Protein-only transmission of three yeast prion strains	Chih-Yen King, Nature of Ruben Diaz-Avalos	428 p.319-323, 18 March 2004	Nature	428 p.319-323, 18 March 2004	No.7 / 2004 (2004.03.31)
11 Conformational variations in an infectious prion determine strain differences	Motomasa Tanaka, Peter Chien, Nariman Naber, Rofer Cooke, Jonathan Weissman.	428 p.323-328, 18 March 2004	Nature	428 p.323-328, 18 March 2004	No.7 / 2004 (2004.03.31)
12 Dissection and Design of Yeast Prions	Lev Z. Osherovich, Brian S. Cox, Mick F. Tuite, Jonathan S. Weissman	Vol. 2, Issue April 2004, 0001-0010.	PLOS Biology	Vol. 2, Issue April 2004, 0001-0010.	No.7 / 2004 (2004.03.31)
24 Synthetic Mammalian Prions	Giuseppe Legname, Ilya V. Baskakov, Hoang-Oanh B. Nguyen, Detlev Riesner, Fred E. Cohen, Stephen J. DeArmond, and Stanley B. Prusiner	30 July 2004, 673-676.	Science	30 July 2004, 673-676.	No.16 / 2004 (2004.08.04)
25 An End to the Prion Debate? Don't Count on It	記載なし	30 July 2004, 589.	Science	30 July 2004, 589.	No.16 / 2004 (2004.08.04)

プリオンの伝播がタンパク質だけに依存することを酵母モデル系において確認した。酵母のプリオン様因子[PSI]はSaccharomyces cerevisiaeのナンセンス変異の読み通しを促進する遺伝因子である。異なるプリオン株を持つ酵母から、GFP(Green Fluorescent Protein)で標識したSup35タンパク質を含有する酵母に感染させることができた。さらに感染していない酵母に感染を回収し、それを「種」として細菌で発現させた標識プリオンタンパク質を用いて、*in vitro*で長い繊維を生成させることができた。さらに感染していない酵母に超微断した繊維を導入すると、独特な[PSI]の感染性が新たに発生し、伸長した繊維の横断面を電子顕微鏡で観察すると、酵母由来の短い「種」と形態は区別がつかなくなった。電子顕微鏡(electron diffraction)により、アミロイドの構造はβ構造の特長である4.7オングストロームのスペースリングが観察された。*in vitro*で「種」とされたアミロイド繊維が酵母のタンパクの「種」の独特な感染性を伝播するということは、異なるプリオン株を持つ遺伝的な情報、同じプリオンタンパク質における、異なる自己増殖性クロソ・β折りたたみパターンにコードされている可能性を示すものである。

Sup35断片リコンビナント(SupNM)により構成されるアミロイド(Thermal stability)と電子常磁性共鳴法(electron paramagnetic resonance spectroscopy)を使用して、異なる温度で形成したSupNMアミロイドはそれぞれ異なる構造を持つことが示された。今回当該断片近隣のオリゴペプチド繰り返し構造が複製と安定したアミロイドを酵母に感染させることで、異なる[PSI+]株を得ることができた。これらの結果からSupNMは細胞に入る以前に感染性を保持していることが示された。アミロイド複製の推定を測定していることが観察された。さらに感染性タンパク質の複製は、アミロイド複製の推定を測定していることが示されている。

Sup35pとNew1pという2種類の出芽酵母のプリオンタンパク質生成遺伝子ドメイン(PSI+)アミロイドを高効率に感染させるプロトコルを検討した。どちらのタンパク質においても、glutamine/asparagineの豊富な系(Q/N rich tract)が遺伝子発達の意を調節しなくてはならないことが示された。今回の発見は、Q/N豊富なタンパク質が比較的に複製に必要であることが示された。今回の発見は、Q/N豊富なタンパク質が比較的に複製に必要であることが示された。今回の発見は、Q/N豊富なタンパク質が比較的に複製に必要であることが示された。今回の発見は、Q/N豊富なタンパク質が比較的に複製に必要であることが示された。

本腸管内で複製された超熱マウスプリオンタンパク質(recMoPrP)をアミロイド小繊維に重合させることでβシートに富む構造を作り出した。recMoPrP(69-230)を含む小繊維をマウスプリオンタンパク質MoPrP(89-231)が通常と比べて16倍量発現している条件下で、マウスの脳内に注入した。注入されたマウスは注入後380日後から660日に、脳に海綿状変性を起こして神経症状を呈した。発症マウスの脳抽出物中にプロテアーゼ耐性PrPがマウスとマウスを複製する重合遺伝子とともに抽出物を感染させた野生型FVBマウスやPrP過剰発現マウスにおいて、150日と90日の培養期間でそれぞれ発症が観察された。これらの結果は、神経解剖学的見地から考えると、プリオンの新たな感染系統が作製されたことを示唆し、プリオンはそれぞれ自体に感染性があるタンパクである証拠が示されたとしている。

上記論文の紹介とそれに関するコメント。関連する他の研究者の様々な意見を紹介している。プリオンによる感染機構の解析パスズルにまた新たなピースが加わった。プリオン理論に於ける反論への回答となる。という肯定的意見がある一方で、通常の10倍量のPrP発現するように遺伝子操作されたばつ菌で何も感染していないのにも関わらずプリオン病のような症状や病理学的変性が起きた例を挙げて、今回の16倍量発現マウスでは複製プリオンタンパクの注入なしでも自然に症状が起きるのではないかという意見や、発症までの期間があまりに真鍮なことからコアタミした研究室内の別種プリオンに感染した可能性があるのではないか等の伝播も紹介している。

Sup35プリオン決定アミノ末端断片を含む感染性アミロイドを誘入することにより、感染していない酵母に感染させることが確認された。このことから、プリオンの伝播がタンパク質だけに依存することが証明された。

Sup35断片リコンビナント(SupNM)により構成されるアミロイド(Thermal stability)と電子常磁性共鳴法(electron paramagnetic resonance spectroscopy)を使用して、異なる温度で形成したSupNMアミロイドはそれぞれ異なる構造を持つことが示された。今回当該断片近隣のオリゴペプチド繰り返し構造が複製と安定したアミロイドを酵母に感染させることで、異なる[PSI+]株を得ることができた。これらの結果からSupNMは細胞に入る以前に感染性を保持していることが示された。アミロイド複製の推定を測定していることが観察された。さらに感染性タンパク質の複製は、アミロイド複製の推定を測定していることが示されている。

本腸管内で複製された超熱マウスプリオンタンパク質(recMoPrP)をアミロイド小繊維に重合させることでβシートに富む構造を作り出した。recMoPrP(69-230)を含む小繊維をマウスプリオンタンパク質MoPrP(89-231)が通常と比べて16倍量発現している条件下で、マウスの脳内に注入した。注入されたマウスは注入後380日後から660日に、脳に海綿状変性を起こして神経症状を呈した。発症マウスの脳抽出物中にプロテアーゼ耐性PrPがマウスとマウスを複製する重合遺伝子とともに抽出物を感染させた野生型FVBマウスやPrP過剰発現マウスにおいて、150日と90日の培養期間でそれぞれ発症が観察された。これらの結果は、神経解剖学的見地から考えると、プリオンの新たな感染系統が作製されたことを示唆し、プリオンはそれぞれ自体に感染性があるタンパクである証拠が示されたとしている。

上記論文の紹介とそれに関するコメント。関連する他の研究者の様々な意見を紹介している。プリオンによる感染機構の解析パスズルにまた新たなピースが加わった。プリオン理論に於ける反論への回答となる。という肯定的意見がある一方で、通常の10倍量のPrP発現するように遺伝子操作されたばつ菌で何も感染していないのにも関わらずプリオン病のような症状や病理学的変性が起きた例を挙げて、今回の16倍量発現マウスでは複製プリオンタンパクの注入なしでも自然に症状が起きるのではないかという意見や、発症までの期間があまりに真鍮なことからコアタミした研究室内の別種プリオンに感染した可能性があるのではないか等の伝播も紹介している。

34 Human Prion Protein with Valine 129 Prevents Expression of Variant CJD Phenotype	Jonathan D. Wadsworth, Emmanuel Asante, Melanie Desbruslais, Jacqueline Linehan, Susan Joiner, Ian Gowland, Julie Welch, Lisa Stone, Sarah E. Lloyd, Andrew F. Lloyd, Andrew F.	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. 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.	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	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	Ishida C, Okino S, Kitamoto 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):827-38.	タイトルのみ掲載	No. 7 / 2005 (2005. 03.30)
66 Inhibition of related apoptosis had no effect on PrP(Sc) accumulation and	Engelstein R, Grigoriadis N, Greig NH, Ovadia H, Gabizon R.	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	Joaquín Castilla, Paula Saa, 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。細胞フリープリオンタンパク (PrP ^{Sc}) の折りたたみミスの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 ^{Res}) のみにより構成されていると考えられている。感染力のある証拠によりこの仮説は支持されている。今回、 <i>in vitro</i> における感染性プリオン因子の生成はこれまで立証されていない。今回、 <i>in vitro</i> においてPMCA (Protein Misfolding Cyclic Amplification) 法により PrP ^C →PrP ^{Res} への変換を模倣することにより、PrP ^{Res} 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 ^{Res} 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 ^{Res} 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ビ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-Adan A, Pintado B, Ramirez MA, del Riego L, Torres JM.	J Virol.	2005 Jul;79(13):8665-8.	ウシPrPを発現している遺伝子改変マウス(BotE)にBSEプリオンタンパクを脳内感染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ていることを確認した。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) に母マウスを交代させた時のみ、その後継ぎられた子マウス脳内からPrP ^{sc} が検出可能であった。母親からの感染能力は認められず、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介していることを示している。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遊走性に、さらに子へと拡散する可能性があることを示している。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。	No. 16 / 2005 (2005.08.03)
7	Cross-Linking Prion Cellular Triggers Protein Neuronal Apoptosis in Vivo.	Laura Solfrosi, Jose R. Chiado, Dorian B. McGavern, Sebastian Wirtz, Manuel Sanchez-Alavez, Shuei Sugama, Lorraine A. DeGiorgio, Bruce T. Volpe, Erika Wiseman, Gill Abalos, Eliezer Mashah, Donald Gilden, Michael B. Chishti, Brian David L. Vanik, Krystyna A. Surewicz, Withold K. Surewicz.	SCIENCE	Vol. 303, No. 5663, p.1514-1516, March 2004.	細胞プリオンタンパクPrPCが存在しない状況ではPrP ^{Sc} 毒性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感染し、PrPCを体内においてクロスリンクさせることで、海馬や小脳の神経において大幅にApoptosisを誘導することに成功した。PrPCが神経細胞の生存に関与し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タンパクのクロスリンクによる細胞障害モデルはプリオン感染時の障害解明に役立つのではないかと考えられる。	No. 6 / 2004 (2004.03.17)
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, 9 April 2004	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」としての特異性が完全に消失することが確認された。さらに、異種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、非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観察される結果と完全に一致しないが、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重要なデータとなりうる。	No. 8 / 2004 (2004.04.14)
16	Sequential targeting of the genes encoding immunoglobulin μ and prion protein in cattle	Yoshimi Kuroiwa, Poothappillai Kasimathan, Hiroaki Matsushita, Janaki Sathiyaseelan, Eddie J Sullivan, Makoto Kakitani, Kazuma Torizuka, Isao Ishida, James M Robl	Nature Genetics, Advance online publication	Published online: 06 June 2004 doi:10.1038/ng1373	連続遺伝子ターゲットングシステム(sequential gene targeting system)を利用して、牛初代雑種羊細胞を用いた無遺伝子(silent gene)と牛の免疫グロブリン μ (IgM)両方の対立遺伝子をノックアウトし、ヘテロ接合とホモ接合の両方の子牛を作出することに成功した。さらに、連続遺伝子ノックアウトターゲットング法により、雑種羊細胞内で活動中の牛プリオンタンパク(PRNP)エンコード対立遺伝子を、同じ遺伝子系列細胞でノックアウトし、二重ホモ接合ノックアウト胎仔が作製でき、そのPRNP mRNA発現の消失により確認した。PRNPノックアウト胎仔は、mRNA発現の確認のために妊娠40-45日目にも確認した。26頭の妊娠が確認された。今回利用したsequential targeting systemにより、複雑な遺伝子変異における多くの世代間導入遺伝子継続材料(germline transmission)のための操作が軽減され、作業工程および作出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。	No. 12 / 2004 (2004.06.09)
22	High pressure induces scrapie-like prion protein misfolding and amyloid fibril formation	Torrent J, Alvarez-Martinez MT, Harricane MC, Heitz F, Lieuward JP, Baly C, Lange E.	Biochemistry	2004 Jun 8;43(22):7162-7170.	圧力変化により、レコンピナントPrPが新型の膜つ折りまたは構造へと変換され、凝集し、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)下に凝集されることで、短縮型のハムスタープリオンタンパク(ShPrP90/231)はアミロイド前駆構造を構成した。最も球形に近い凝集物は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構造とは対照的に、それはCongo red染色の後に偏光の複屈折を示し、ANS結合能力の大幅な減少が見られた。その一方でThT結合能は増強していた。どちらの凝集型もタンパク分断酵素(PK)耐性であり、スクレイビー線構造形成もしくはその前駆体としての能力を持つと推定できなかつた。これまでの実験では構造PrP折りたたみが見られ、再現できなかつたが、Congo red染色は、その原因と凝集に対する抑制物質の探索に有効かもしれない。	No. 13 / 2004 (2004.06.23)

30	Prions can infect primary cultured neurons and astrocytes and promote neuronal cell death	Sahrbina Cronier, Hubert Laude, and Jean-Michel Peyrin	PNAS Early Edition August 9, 2004, 10.1073/pnas.0402725101 (Medical Sciences)	羊PrPを発見しているトランスジェネティックマウスの脳から初代培養細胞系を確立し、それに非スクレイビー因子を感染させて、TSEにおける神経組織障害メカニズムを解明に向けた研究を行った。この培養系に低濃度の感染因子を与えたところ、PrP無しマウスからの培養系は速く、新規異常PrPの蓄積を生じ、マウスはバクテリオーシスにおいて感染能力を有していることが確認された。星状細胞単独と神経細胞/星状細胞の両培養細胞において調べたところ、どちらの種類の細胞においてもスクレイビー因子のプロテアーゼPrP ^{Sc} を作製することが可能であった。さらに、早期感染細胞系における観察とは対照的に、感染した神経細胞から作製した初代培養細胞においてPrP ^{Sc} の蓄積が可能なことが確認され、これはPrP ^{Sc} の複製に必要とされている細胞レベルにおける神経組織変性研究へのアプローチとなりうるものとして	No. 17 / 2004 (2004.08.18)
54	Chronic Lymphocytic Inflammation Specifies the Organ Tropism of Prions	Mathias Heikenwalder, Nicolas Zeller, Harald Seeger, Marco Prinz, Peter-Christian Klein, Petra Schwarz, Nancy H. Ruddle	SCIENCE Vol. 307, No. 5712, p.1107-1110, 18 February 2005	腎臓、脾臓、あるいは肝臓に慢性炎症性疾患を持つマウスに対してPrP ^{Sc} を感染させた。全ての場合において通常起こり得ない組織におけるPrP ^{Sc} 蓄積を認められた。炎症性疾患の存在とLymphotoxin産生のアップレギュレーション、また通常の細胞性PrP ^{Sc} の蓄積を誘発しているFDC-M1+細胞の異所性誘導との間には、相関が見られた。一方でLymphotoxin α やその受容体を持たないマウスの炎症組織ではPrP ^{Sc} の蓄積が行われず、PrP ^{Sc} の蓄積によっても感染性は示されなかつた。PrP ^{Sc} の組織分布拡大において、慢性炎症性疾患は、自然もしくは病原性のPrP ^{Sc} 伝播における修飾因子として働いている可能性も考えられるとしている。	No. 5 / 2005 (2005.03.02)
79	Anchorless Prion Protein Results in Infectious Amyloid Disease Without Clinical Scrapie	Bruce Chesebro, Matthew Trifilo, Richard Race, Kimberly Meade-White, Chao Teng, Rachel LaCasse, Lynne Raymond, Cynthia Favara, Gerald Baron, Suzette Priola, Byron Caughey, Eltezer Masliah, and Adriano Aguzzi	Science 3 June 2005: 1435-1439.	PrP ^{Sc} 伝播やアルツハイマー病において、アミロイドと非アミロイド蓄積物が関連をひきおこすメカニズムに関しては今なお不明である。スクレイビーに感染させたGPI (Glycosylphosphatidylinositol) Membrane Anchorを欠損したPrP ^{Sc} タンパク(GPi)を発現している遺伝子改変マウスにおいて、通常のPrP ^{Sc} の非アミロイド形態ではなく、プロテアーゼ耐性PrP ^{Sc} がアミロイドプラークとして蓄積していた。PrP ^{Sc} アミロイドプラークに起因する脳障害としてはアルツハイマー病を思い起こさせるが、本研究では脳障害は確認されなかつた。それとは対照的にAnchorless PrP ^{Sc} と野生型PrP ^{Sc} を混合発現させた遺伝子改変マウスにおいてはスクレイビー臨床症状の発症が早められた。これらの結果からPrP GPI AnchorがPrP ^{Sc} の病原性に関連していることが示唆されたとされている。	No. 12 / 2005 (2005.06.08)
80	Prion Toxicity: All Sail and No Anchor	Adriano Aguzzi	Science 3 June 2005: 1420-1421	上記論文を簡略化した概念図を用いながら一般向けに紹介している。	No. 12 / 2005
85	Role of gut macrophages in mice orally contaminated with scrapie or BSE	Thomas Maignien, Monjed Shaikweh, Pilar Calvo, Dominique Maré, Nicole Salés, Elias Fattal, Jean-Philippe Deslys, Patrick Couvreur, Corinne Ida Lasezas	International Journal of Pharmacetics 298 (2005), p.293-304	PrP ^{Sc} タンパクの重合体を取り込む能力がある消化管内マクロファージの役割に検討した。マウスにおいてclodronateを含むPLGA分子を、バイエル板を目標として消化管関連マクロファージの細胞死を誘導するよう、経口投与した。その後、マウスにスクレイビーもしくはBSEを経口感染させたところ、バイエル板におけるマクロファージ抑制効果はPrPresの初期出現と、また感染後期ステージのPrPres量に匹敵していた。以上のことから腸管上皮細胞バリアーを通過した感染因子の取り込みと、マクロファージによる感染は感染を引き起こすのに必要な感染因子の量の制御において重要な役割を果たしている。	No. 15 / 2005 (2005.07.20)
92	The most infectious prion protein particles	Jay R. Silveira, Gregory J. Raymond, Andrew G. Hughson, Richard E. Race, Valerie L. Sim, Stanley F. Hayes, Byron Caughey	Nature Vol. 437, No. 7056, Page 257-261, 8 September 2005	アルツハイマー病、パーキンソン病、伝達性海綿状脳症 (TSE) 等の神経変性疾患では異常タンパク蓄積が特徴的であり、大型アミロイド原線維を含むことが多い。しかしながら、病気の主要因がこの大型原線維なのか、より小さい繊維状オリゴマーなのかは未だ疑問である。TSEにおける異常蓄積物にはプロテアーゼ耐性PrP ^{Sc} タンパクであるPrP ^{Sc} が多く含まれ、プロテアーゼ感受性の正常タンパクであるPrP ^{Sc} へと変換する能力を持っている。またTSEはPrP ^{Sc} を含む蓄積物のサイズ (PrP ^{Sc}) を介して生物間の感染が可能である。PrP ^{Sc} を含む蓄積物のサイズと、感染性およびタンパク変換活性の関係を体系的に評価するためにPrP ^{Sc} を部分的に分解したものを大きさによって分離し、光散乱と非変性ゲル電気泳動により分別した。PrP ^{Sc} 含有量で分類すると、17~27nm (300~600kDa) の粒子が最も感染性と変換活性が高く、大型原線維はかなり低く、また5個以下のオリゴマーも感染性、変換活性を顕著に持たないことが示された。これらの結果から非線維状の粒子で14~28PrP分子相当の大きさを持つものがTSE病において最も効果的なオリゴマーになりうるということが示唆された。	No. 19 / 2005 (2005.09.14)

94	Prion protein remodelling confers an immediate phenotypic switch	Praasanna Krishnamand R. Sertio	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 PRNP 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	Duerot 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 Are Cotransported across Caco-2 Epithelial Cells: Implications for Species Barrier in Prion Uptake from the Intestine	Ravi Shankar Mishra, Subhabrata Basu, Yaping Gu, Xiu Luo, Wen-Quan Zou, Richa Mishra, Ruiyang Li, Shu C. Chen, Pierluigi Gambetti, Hisashi Fujioaka, and Neena Singh	Journal of Neuroscience	of 24(50):11280-11290, 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壁を通過するのかはほとんど知られていなかった。今回、感染性CJD患者の脳ホモジネートに対して消化酵素 (DE) 処理を行うことで、プリオン病の感染や病理において関連している後で述べられる 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 処理に感受性で、また ferritin が過剰であるとプリオンの 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同源性が見られることから、PrP ^{Sc} 関連タンパク、特に ferritin が遠い種からの 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)

No.	タイトル	著者名	雑誌名	巻号、年	要旨	食品安全情報 編巻号
3	プリオン汚染実態に関する文献					
32	Analysis of consecutive tonsillectomy specimens for disease-related prion protein	2000 Adam Frosh, UK Lorraine C Smith, Carl J Jackson, for Jacqueline M Linehan, Sebastian Brandner, Jonathan D F Wadsworth and Prof John Collinge	Lancet.	2004 Oct 2:364(9441): 1260-1262	2000年7月～2002年8月にロンドン地区で採取した2000人分の外科的除去扁桃検体において、疾患関連性があるプリオンタンパクの存在の有無を調査した。高感度免疫ブロット法と免疫組織化学において陽性検体は発見できなかった。本実験における検体数が比較的少ないこと、人口分布や年齢等の要素による影響、長期の培養期間における検査に対する感受性等を考慮するとこの調査による陰性結果だけでは地域感染への関連性の不安を払拭することはできず、国家規模での継続スクリーニングのためのプロトコルとしてこの除去扁桃検査を利用することが可能であるとしている。	No. 21 / 2004 (2004. 10. 13)
56	Strain typing of german transmissible spongiform encephalopathies field cases in small ruminants by biochemical methods.	of Gretzschel A, Buschmann A, Eiden M, Ziegler U, Luhken G, Erhardt G, Groschup MH.	J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health.	2005 Mar:52(2):55-63.	ドイツで2002年～2004年に250,000頭より多い小型反芻獣に対して大掛かりなTSE迅速検査プログラムが行われた。国家的サーベイによると186頭のスクレイビー感染ヒツジが78集団から検出された。このうち多くは伝統的TSE型であった(14アウトブレイク中115頭のヒツジ)が、64集団からの71例は新型の非定型スクレイビーであった。EU 999/2001規則により放牧されているヒツジ群におけるBSE例が存在する可能性を検討するために、小型反芻獣のTSE例は全て系統タイプピニング法を用いて検査することが義務づけられている。今回筆者らはTSEに起因する異常プリオンタンパクの分子量、抗体結合能や糖鎖形成パターン、ヒツジの確定も含む、生化学タイプピニング法 (termed FLI-test) を紹介した。このタイプピニング法を用いて検査を行ったドイツにおける伝統的TSEアウトブレイク(検査ヒツジの総数36頭)にはBSE感染を示すものは見られなかった。しかし2例のBSEとは関連性がない別の型のPrP(Sc)が発見され、ドイツのヒツジにおいて異なるスクレイビーの系統が存在している可能性が示唆された。	No. 7 / 2005 (2005. 03.30)