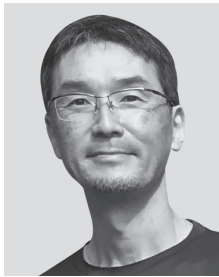


—ワンヘルス時代の感染症対策 (Ⅳ)—

プ リ オ ン 病

岩丸祥史[†] (国研農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究所 動物感染症研究領域)



1 はじめに

ワンヘルスは、人、動物、生態系(環境)の相互関係を重視し、個々の分野ごとではなく一体的に3分野の健康を維持しようとする考え方である。2004年に米国で開催された「一つの世界、一つの健康」と題された会議が、ワンヘルスの嚆矢となっている。この会議において、人・家畜・野生動物が関わる人獣共通感染症の予防には、人、動物、生態系を健全な状態に保つ必要があることが共通認識とされた。1996年に、牛海綿状脳症(BSE)が人に感染したことが原因とされる「変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)」の存在が報告され、プリオン病は新規の人獣共通感染症と認識されるようになった。BSEの発生は、欧州を中心に食品の安全対策が見直される契機となり、これはワンヘルスアプローチの一形態とみなすこともできる。また、現在北米を中心に発生拡大している、シカ科動物のプリオン病である「慢性消耗病(CWD)」は、野生動物に唯一存在するプリオン病であるため、ワンヘルスの観点からの対策が望まれる。動物のプリオン病を概説しつつ、ワンヘルスの視点からプリオン病対策について整理したい。

2 プリオン病とプリオン

プリオン病は、人と動物に存在する進行性かつ致死性の神経変性疾患であり、伝達性があることを特徴としている(表)。ウイルス、細菌、真菌などの病原微生物が原因ではなく、核酸を持たない感染性蛋白質「プリオン」が病原体である[1]。プリオンは主に異常プリオン蛋白質から構成されているが、これはもともと人や動物が持っている正常プリオン蛋白質(PrP)の立体構造が変化したものであり、両者のアミノ酸配列に差異はない。異常プリオン蛋白質が脳内に蓄積することで神経変性が

生じ、感染個体の中枢神経系では神経細胞や神経網に微細な空胞変性が観察されるため、伝達性海綿状脳症とも称される。プリオン病には有効な治療法が未だになく、感染した個体は数カ月から数年に及ぶ潜伏期間の後に発症し、神経症状を呈して死に至る。

個体がプリオン病に罹患した際、体外から異常プリオン蛋白質が侵入した場合を「獲得性」、正常プリオン蛋白質の遺伝子変異により異常プリオン蛋白質が体内で生じた場合を「遺伝性」、どちらでもなく原因不明の場合を「特発性」と分類する(表)。人のプリオン病では「特発

表 動物と人のプリオン病

動物のプリオン病	動物種	原因など
牛海綿状脳症(BSE)	牛	獲得性(汚染飼料)
スクレイピー	羊, ヤギ	獲得性(自然状態)
慢性消耗病(CWD)	シカ科動物	獲得性(自然状態)
伝達性ミンク脳症(TME)	ミンク	獲得性(汚染飼料)
猫海綿状脳症(FSE)	猫科動物	獲得性(汚染飼料)
ラクダプリオン病(CPD)	ラクダ	獲得性(不明)

人のプリオン病	病原因など
クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)	
・孤発性CJD	特発性(原因不明)
・家族性CJD	遺伝性(PrP遺伝子変異)
・医原性CJD	獲得性(汚染硬膜等)
・変異型CJD	獲得性(BSE感染牛の食肉)
ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病(GSS)	遺伝性(PrP遺伝子変異)
致死性家族性不眠症(FFI)	遺伝性(PrP遺伝子変異)
下痢及び自律神経性ニューロパチーを伴うプリオン病	遺伝性(PrP遺伝子変異)
クールー	獲得性(宗教的食人儀式)

[†] 連絡責任者: 岩丸祥史 (国研農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究所 動物感染症研究領域)

〒305-0856 つくば市観音台3-1-5 ☎029-838-7713 FAX 029-838-7880 E-mail: gan@affrc.go.jp

性」が最も多く、約8割を占めるが[2]、動物のプリオン病は「獲得性」が主となっている。すなわちBSEは汚染飼料の給餌により発生し、羊のスクレイピーとシカ科動物のCWDは主として宿主間での水平伝達により発生している。しかし近年、原因不明で自然発生した可能性が高い「非定型」のBSE、スクレイピー、CWDが報告されており[3-6]、動物のプリオン病にも「特発性」があると推察されている。

プリオンは消毒薬や熱に対する抵抗性がきわめて強く、ウイルス、細菌、真菌などの病原体を殺滅できる通常の滅菌・消毒処置では感染性を失わない。また乾燥すると、熱等による不活性化に対する抵抗性がより高くなる。そのため高い感染性を示す動物組織や焼却可能な資材は、800℃以上で焼却することが望ましい。また、器具などの不活化に関しては、次亜塩素酸ナトリウム処理(2%, 60分間)、水酸化ナトリウム処理(1M, 60分間)、オートクレーブ処理(134℃, 20分間)があげられるが[7]、単独処理の場合には感染性が残存するとの報告もあり[8]、感染性を確実に低下させるにはこれらの組み合わせが必要である。

3 BSEとその対策

BSEは牛のプリオン病で、1986年に英国で初めて報告された。BSEは飛沫、接触及び排泄物を介して水平伝達しないこと、肉牛より乳用牛での発生が多く給餌方法の関与が考えられたこと、またさまざまな疫学調査の結果、感染源はBSEプリオンに汚染された肉骨粉であることが示唆された[9]。肉骨粉は、家畜をと畜解体する際に食用にならない部分を化製処理後、油脂を抽出しその残渣を乾燥させたもので、家畜の飼料として用いられていた。BSE発生当時の英国では、肉骨粉作製時の化製処理工程が変更され、BSEプリオンが不活化されずに残存するようになったと考えられている。調査結果を受けて、英国政府は1988年に反芻動物への肉骨粉給餌を禁止し(飼料規制)、1996年には全ての家畜への肉骨粉給餌を禁止した。これらの対策により、英国におけるBSEの発生頭数は1992年の37,280頭をピークに大幅に減少した。BSEの発生を防ぐ対策方法は、①BSE発生国からの生体及び畜産物等の輸入規制、②動物由来肉骨粉の飼料利用禁止、③サーベイランスによるBSE発生状況の把握の3点が基本となる。また、1996年にBSEが人に感染したことが原因とされるvCJDの存在が報告された。プリオンの伝達は、同種動物間では容易に生じるが、異種動物間では両者のプリオン蛋白質のアミノ酸配列がわずかに異なるため、伝達性は大きく減少することが知られ、「種の壁」と称される。BSEプリオンは種の壁を越え、vCJDを引き起こしたと考えられた。BSEプリオンは、牛の中樞神経系と回腸に局在

し、リンパ組織からは検出されない。vCJDの報告以降、BSEプリオンが蓄積しやすい部位(頭部、脊髄、脊柱、回腸等)を特定危険部位(SRM)とし、除去が行われるようになった。

日本では2001年9月に1例目のBSEが確認された直後に、食用に供される牛全頭を対象としたBSEスクリーニング検査、特定危険部位の除去、法に基づく飼料規制による対策が導入され、その後死亡牛のBSEサーベイランス、牛個体識別台帳を用いて個体情報管理を行う牛のトレーサビリティ制度が導入された。これまでに、国内で36頭のBSE発生が確認されているが、2002年1月に生まれた1頭を最後に、それ以降に出生した牛にBSEの発生はなく、これらの対策が有効に機能したと考えられる。現在、世界のBSEの発生件数は年数頭にまで減少しており、BSE発生リスクは大幅に低下している。そのため、食品安全委員会による健康影響評価に基づき、農林水産省と厚生労働省による国内BSE対策の見直しと変更が随時行われている。

BSEには、上記のように汚染された飼料を介して感染が拡大したBSE(定型BSE)のほかに、2種類の非定型BSE(H型、L型)が存在する[3, 4]。定型と非定型BSEは、異常プリオン蛋白質の生化学的な特徴から識別可能であり、欧州では2001年以降に存在していたと報告されている。非定型BSEは、先に述べた「獲得性」ではなく老化に伴い自然発生した「特発性」の可能性が示唆されている。その理由として、非定型BSEは8歳以上の高齢牛を中心として発生していること、スイスにおける飼料規制後の摘発事例[10]、定型BSE発生のないブラジル、スウェーデン、ノルウェー、米国(カナダからの輸入牛は除く)等での発生があげられる。欧州連合(EU)においては、2歳以上の牛100万頭当たり、H型あるいはL型BSEの発生率はそれぞれ、0.09頭と0.07頭とされ[11]、その発生は非常にまれである。

4 スクレイピーとその対策

スクレイピーは羊とヤギのプリオン病で、欧州や英国では18世紀半ばから発生記録が残っている。2021年のEUにおけるスクレイピー発生数は775頭である。スクレイピーでは罹患動物の中樞神経系、リンパ組織、脾臓、回腸、胎盤、血液、乳にプリオンが分布する。また、糞尿や唾液中にもスクレイピープリオンが検出される。そのため、直接または間接的な経口伝達や創傷伝達などにより、本病の水平伝達が起こると考えられている。さらに、体外に排出されたスクレイピープリオンにより、農場や放牧地の汚染が生じる。前述のようにプリオンは容易に不活化されないため、スクレイピー発生後16年経過した施設に羊を改めて導入したところ、スクレイピーの再発生がみられたという報告もある[12]。いったん

汚染地になるとスクレイピーを完全に駆逐することは困難である。スクレイピーを含めプリオン病は潜伏期が長く、また病気を確実に生前診断する検査方法は確立されていないため、外部からの不用意な生体導入は、スクレイピー侵入の可能性を高めることとなる。日本では、1981年に北海道でスクレイピーの発生が報告され、カナダから導入された羊が発生原因として推察されている。以後北海道を中心に本州や九州で散発的に発生がみられる。2003年から「伝達性海綿状脳症（TSE）検査マニュアル」に基づき、12カ月齢以上（2022年から18カ月齢以上）で死亡または淘汰された羊・ヤギはサーベイランスの対象となっている。スクレイピープリオンと人のプリオン病の病因的関連を示す報告は、現在のところない [13]。

スクレイピー対策として、スクレイピー抵抗性羊の育種が知られている。羊において、プリオン蛋白質の先頭から136番目と171番目のアミノ酸の種類とスクレイピーの感受性には、強い相関があることが知られている [14]。136、171番目のアミノ酸がそれぞれバリン（V）、グルタミン（Q）の個体はスクレイピーに罹患しやすい。一方、136、171番目のアミノ酸がアラニン（A）、アルギニン（R）である個体はスクレイピーに抵抗性を示す。個体は父方と母方両方から遺伝子を1セットずつ受取り、両遺伝子から作られた蛋白質のアミノ酸のペア（組）が揃っている場合（ホモ接合体）と不揃いの場合（ヘテロ接合体）が生じる。個体のプリオン蛋白質の遺伝子型を調べた後、136番目のアミノ酸をA、かつ171番目のアミノ酸がRのホモ接合体となるように交配を計画的に行うことで、群全体のスクレイピー抵抗性を上昇させる試みがなされている。また、ヤギにおいても146番目と222番目のアミノ酸が、それぞれセリン（S）とリジン（K）である個体は、スクレイピーに抵抗性であることが報告されている。

スクレイピーには、BSEと同じく非定型スクレイピーが存在する [5]。非定型スクレイピーは群内の高齢の個体で単独発生し、前述のスクレイピー（定型スクレイピー）と比較し、臨床症状や異常プリオン蛋白質の生化学的性状と脳内分布が異なる。また、非定型スクレイピーは水平伝達する可能性は低いとされている。

5 CWDとその対策

CWDはシカ科動物のプリオン病で、現在のところ米国、カナダ、韓国、ノルウェー、フィンランド及びスウェーデンにおいて発生が確認されている。日本での発生は確認されていない。CWDは、野生動物でみられる唯一のプリオン病である。CWDプリオンは、罹患動物の中樞神経系、リンパ組織、脾臓、腸管、脂肪、皮膚、筋肉、袋角など全身に幅広く分布する。また、血液、糞

尿、唾液からも検出され、容易に環境中に放出される。動物同士の接触による直接的な伝達あるいは汚染された環境を介した間接的な伝達により、本病が効率的に広がっていくと推察されている。CWDの汚染地域では、CWD罹患野生シカ科動物の割合が40%を超えるとの報告もある [15]。また野生ミュールジカの5.2年の平均寿命が、CWD感染により1.6年まで減少し、CWD侵入後に地域の個体数が20年間で45%減少したとの報告がある [16]。CWDは感受性であるシカ科動物の個体数だけでなく、捕食動物も含む環境に大きな影響を与える。

CWDは、1967年に米国コロラド州の野生動物研究施設でミュールジカの原因不明の病気として観察されており、1980年初頭にプリオン病と判明した [17]。野生での初めてのCWD発生例は、1981年コロラド州のアメリカアカシカで報告されている。本病の発生はコロラド州北部とワイオミング州南部に限局されていたが、1996年にカナダのサスカチュワン州、1999年に米国ネブラスカ州での発生を皮切りに、米国とカナダでの発生が拡大した。現在は野生・飼養下合わせ、米国30州カナダ4州でCWDが報告されている。

韓国では、2001年8月にシカ農場において、カナダから輸入したアメリカアカシカでCWDが発生した。その後、散発的な発生がシカ農場で起きていたが、2018年以降は毎年発生がみられている。現在までに340頭の飼養シカでCWDが報告されているが、野生シカでの発生の報告はない。

欧州初のCWDは、2016年3月にノルウェーのNordfjella管理区域において、野生のトナカイで発見された。現在までに35例（トナカイ21頭、ムース11頭、アカシカ3頭）のCWDが確認されている。2018年にフィンランド、2019年にはスウェーデンでいずれも高齢のムースでCWDが報告された。これまでにフィンランドでは3頭、スウェーデンでは4頭のムースがCWDと診断されている。その後の調査研究により、欧州におけるCWDに罹患したムースとアカシカでは、CWDプリオンが中枢神経のみから検出され、リンパ組織から検出されないことが明らかとなった。そのため、これらは高い伝達性を持つ既知のCWDとは異なり、孤発性の非定型CWDであると考えられている [6]。

現在のところ、CWDプリオンが人のプリオン病の原因となったことを示す疫学的な報告はない。カニクイザルや人のプリオン蛋白質を発現する遺伝子改変マウスへのCWDプリオン接種実験においても、BSEプリオンより高い種の壁があることが示されている。日本では、2003年から「伝達性海綿状脳症（TSE）検査マニュアル」に基づき、12カ月齢以上（2022年から18カ月齢以上）で死亡または淘汰された飼養シカはサーベイランスの対象となっている。

CWD 対策として、シカ農場では飼養シカの淘汰が主要な方策となっている。また米国やカナダでは、検査や生体導入に関し基準を満たしたシカ農場を認証し、CWD が発生した際には保証を受けられるような体制を整えている。シカのプリオン蛋白質には、発症までの潜伏期間を延長する遺伝子多型が報告されているが、抵抗性となる遺伝子多型の報告はない。野生のシカ科動物に対して、効果的な CWD 対策はほぼないと考えられる。ノルウェーでは、CWD 拡散防止を目的に、本病に感染している可能性が高い Nordfjella 管理区域の野生トナカイ約 2,400 頭の殺処分を 2018 年に完了させた。これらの動物を検査した結果、18 頭の新たな CWD 陽性トナカイが見つかった。しかしながら、2020 年と 2022 年に隣接する Hardangervidda 管理区域で野生トナカイの CWD が確認され [6]、野生のトナカイで CWD 拡散を防ぐ難しさが浮き彫りとなった。また、CWD に対するワクチン作製の試みや、天然化合物による環境浄化の試みもあるが、基礎研究の域を出ず実用化には遠い状況にある。

6 おわりに

BSE に対する対策は、その方向性が比較的明確であり、実際に定型 BSE では対策が有効に機能した結果世界的に発生がほぼ終息している。一方スクレイピーでは、BSE と異なりプリオンが体外に排出され、スクレイピープリオンの環境抵抗性と相まって対策を難しいものとしている。CWD では、野生のシカ科動物の管理自体が容易でないことから、CWD が発生した場合、感染拡大の対策を講じるのは非常に困難である。未発生地域では、国内への侵入防止対策、発生予察のためのサーベイランスの充実を行うことが重要である。発生地域では、サーベイランスにより発生状況を把握、伝達が繰り返されることで生じ得る性状変化により、人を含むほかの動物への伝達性に変化がないかを監視、汚染された環境からの CWD プリオン除去や不活化方法を開発するなど、人、動物、生態系を重視したワンヘルスのアプローチによる対策が求められる。

参考文献

- [1] Prusiner SB : Prions, Proc Natl Acad Sci USA, 95, 13363-13383 (1998)
- [2] 日本神経学会：認知症疾患診療ガイドライン 2017, 医学書院, 329-339 (2017)
- [3] 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)
- [4] Biacabe A, Jacobs JG, Bencsik A, Langeveld JPM, Baron TG : H-type bovine spongiform encephalopathy: complex molecular features and similarities with human prion diseases, Prion 1, 61-68 (2007)
- [5] Benestad SL, Sarradin P, Thu B, Schönheit J, Tranulis MA, Bratberg B : Cases of scrapie with unusual features in Norway and designation of a new type, Nor98, Vet Rec, 153, 202-208 (2003)
- [6] Tranulis MA, Gavier-Widén D, Våge J, Nöremark M, Korpenfelt SL, Hautaniemi M, Pirisinu L, Nonno R, Benestad SL : Chronic wasting disease in Europe: new strains on the horizon, Acta Vet Scand, 63:48 (2021)
- [7] Bélondrade M, Jas-Duval C, Nicot S, Bruyère-Ostells L, Mayran C, Herzog L, Reine F, Torres JM, Fournier-Wirth C, Béringue V, Lehmann S, Bougard D : Correlation between Bioassay and Protein Misfolding Cyclic Amplification for Variant Creutzfeldt-Jakob Disease Decontamination Studies, mSphere, 5:e00649-19 (2020)
- [8] プリオン病 2 次感染対策に対する現実的減菌法の開発研究, 北本哲之, 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究報告書 (2009)
- [9] Wilesmith JW, Wells GA, Cranwell MP, Ryan JB : Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological studies, Vet Rec, 123, 638-644 (1988)
- [10] Seuberlich T, Heim D, Zurbriggen A : Atypical transmissible spongiform encephalopathies in ruminants: a challenge for disease surveillance and control, J Vet Diagn Invest, 22, 823-842 (2010)
- [11] Food Safety Commission of Japan : Consideration of risk variations in Japan derived from proposed revision of the current countermeasures against BSE (2016), <https://www.mhlw.go.jp/content/11130500/000534216.pdf>
- [12] Georgsson G, Sigurdarson S, Brown P : Infectious agent of sheep scrapie may persist in the environment for at least 16 years, J Gen Virol, 87, 3737-3740 (2006)
- [13] EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ Panel) : Scientific Opinion on a request for a review of a scientific publication concerning the zoonotic potential of ovine scrapie prions, EFSA J, 13:4197 (2015)
- [14] Cassmann ED, Greenlee JJ : Pathogenesis, detection, and control of scrapie in sheep, Am J Vet Res, 81, 600-614 (2020)
- [15] Edmunds DR, Kauffman MJ, Schumaker BA, Lindzey FG, Cook WE, Kreeger TJ, Grogan RG, Cornish TE : Chronic Wasting Disease Drives Population Decline of White-Tailed Deer, PLoS One, 11: e0161127 (2016)
- [16] Miller MW, Swanson HM, Wolfe LL, Quartarone FG, Huwer SL, Southwick CH, Lukacs PM : Lions and prions and deer demise, PLoS One, 3:e4019 (2008)
- [17] Williams ES, Young S : Chronic wasting disease of captive mule deer: a spongiform encephalopathy, J Wildl Dis 16, 89-98 (1980)