

■受領No.1408

## 末梢からのプリオン感染リスクの網羅的解析

代表研究者

小林 篤史 北海道大学大学院獣医学研究院 准教授



## 1. 研究目的

クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)プリオンには5つの株(M1, M2C, M2T, V1, V2)が存在する。医原性CJDに関する最近の研究により、末梢ルートからの感染と中枢神経系への直接感染とでは各プリオン株の感染リスクが異なる可能性が示された。それにもかかわらず、これまでのモデル動物を用いたCJDプリオン感染実験では脳内接種しかおこなわれておらず、末梢ルートからの感染リスクは正しく評価されてこなかった。そこで本研究では、CJDプリオンの末梢ルートからの感染リスクを網羅的かつ正確に評価することを目指した。

## 2. 研究内容

CJDプリオンの末梢ルートからの感染リスクを評価するため、各CJDプリオン株(M1, M2C, M2T, V2)をプリオン蛋白ヒト化マウスへ腹腔内接種し、FDCアッセイをおこなった。FDCアッセイとは、脾臓の濾胞樹状細胞(FDC)に感染初期からプリオンが蓄積することを利用したバイオアッセイで、申請者らの開発した感染力評価法である。すると、脳内接種実験では同等の感染力をもつV2株とM1株のうち、V2株は腹腔内接種でも高い感染率を示す一方、M1株は低い感染率しか示さなかった(表1)。それ以外のCJDプリオン株は腹腔内接種では感染が成立しなかった。これらの結果は、末梢ル

ートからの感染の際に最も感染力が強いのはV2株であることを示している。興味深いことに、脳内接種実験ではプリオン蛋白遺伝子コドン129の正常多型が一致する宿主-プリオン株の組み合わせで感染が起こりやすいことが知られているが、M1株の腹腔内接種では正常多型の一致しないバリノホモ接合マウスの方が一致するメチオニンホモ接合マウスよりも感染率が高かった。V2株は腹腔内接種でも正常多型の一致するバリノホモ接合マウスへ感染しやすかったことと併せて、これらの結果はバリノホモ接合のヒトはメチオニンホモ接合のヒトよりも末梢ルートからのCJDプリオン感染のリスクが高いことを示唆している。

本研究の成果は、成長ホルモン製剤を筋肉あるいは皮下注射されることで感染した医原性CJDのほぼ全例がV2株の感染によって引き起こされていたという事実と一致する。これらの結果は、末梢ルートからの医原性プリオン感染を根絶するためには、V2株の感染防止対策が重要であることを示している。M1株は脳だけでなく全身臓器や筋肉にも分布することが最近報告されているが、V2株の全身臓器における分布を明らかにすることも医原性感染を防止するために喫緊の課題である。一方、M1株は末梢ルートからは感染しにくいことも本研究で初めて明らかになった。その理由を今後明らかにすることは末梢ルートからの医原性プリオン感染を制御する上で重要となると考えられる。

表1 FDCアッセイにおける各CJDプリオン株の感染率

接種材料		感染率 (%)		
CJD 株	ID	129M/M	129V/V	合計
V2	#1	100	67	58
	#2	30	83	
	#3	17	57	
M1	#1	0	0	26
	#2	0	14	
	#3	17	67	
M2C	#1	0	0	0
	#2	0	0	
	#3	0	0	
M2T	#1	0	0	0
	#2	0	0	
	#3	0	0	

### 3. 発表 (研究成果の発表)

(1) Kobayashi A. Update on iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain Nerve*, 2020; 72(4): 437-443.

(2) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M.

Characterization of “sporadic CJD” with history of neurosurgery to identify iatrogenic cases. *Emerg Infect Dis*, 2020; 26(6): 1140-1146.

(3) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Kawai Y, Akagi A, Riku Y, Miyahara H, Kobayashi A, Kitamoto T, Yoshida M. System degeneration in an MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease case with an unusually prolonged akinetic mutism state. *Prion*, 2021; 15(1): 12-20.

(4) Kobayashi A. Pathomechanisms of prion protein propagation. オンライン開催. 第61回日本神経病理学会総会学術研究会, 2020年10月13日.

### 4. 謝辞

本研究を遂行するにあたり、公益財団法人日立財団 倉田奨励金より多大なるご支援を賜りましたことを深謝いたします。