

牛海綿状脳症（BSE）対策に係る評価書（案）のたたき台

【目次】

I. 背景及び評価に向けた経緯

1. はじめに
2. 背景
3. 諮問事項
4. 本評価の考え方

II. BSE の現状

1. 日本の BSE の検査頭数と BSE の感染確認頭数
2. 世界の BSE 発生頭数の推移
3. 各国の BSE 検査体制
4. 各国の特定危険部位（SRM）
5. 各国の飼料規制

III. 感染実験等に関する科学的知見

1. 異常プリオンたん白質への経口感染実験による知見
 - （1）PrP^{Sc}の牛生体内における組織分布及び感染性
 - （2）牛への PrP^{Sc}投与量と潜伏期間
2. 自然感染牛における知見

IV 牛群の感染状況

1. 日本
 - （1）飼料規制等の概要
 - （2）BSE サーベイランスの状況
 - （3）BSE 発生状況
2. 米国
 - （1）飼料規制等の概要
 - （2）BSE サーベイランスの状況
 - （3）BSE 発生状況
3. カナダ
 - （1）飼料規制等の概要
 - （2）BSE サーベイランスの状況
 - （3）BSE 発生状況
4. フランス
 - （1）飼料規制等の概要
 - （2）BSE サーベイランスの状況
 - （3）BSE 発生状況
5. オランダ
 - （1）飼料規制等の概要
 - （2）BSE サーベイランスの状況
 - （3）BSE 発生状況

V. 牛肉及び牛内臓

1. 日本

- (1) SRM 除去
- (2) と畜処理の各プロセス
- (3) その他

2. 米国

- (1) SRM 除去
- (2) と畜処理の各プロセス
- (3) その他

3. カナダ

- (1) SRM 除去
- (2) と畜処理の各プロセス
- (3) その他

4. フランス

- (1) SRM 除去
- (2) と畜処理の各プロセス
- (3) その他

5. オランダ

- (1) SRM 除去
- (2) と畜処理の各プロセス
- (3) その他

VI 非定型 BSE

1. 背景

2. 非定型 BSE プリオンたん白質の性状及び牛における分布

3. 非定型 BSE プリオンたん白質の伝達性

- (1) マウス又はウシを用いた感染実験
- (2) サルを用いた感染実験

4. 非定型 BSE の疫学的特徴

VII 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD)

1. 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) の発生状況及び疫学

- (1) vCJD に関する背景
- (2) 世界の vCJD 患者発生数
- (3) vCJD の疫学

2. BSE のヒトへの感染リスク

- (1) BSE の伝達に関する種間バリア
- (2) ヒト型遺伝子組換えマウスを用いた定型 BSE の感染実験
- (3) サルを用いた定型 BSE の感染実験

VIII 食品健康影響評価

1	【目次】	
2	I. 背景及び評価に向けた経緯.....	2
3	1. はじめに.....	2
4	2. 背景.....	2
5	3. 諮問事項.....	3
6	4. 本評価の考え方.....	4
7	II. BSE の現状.....	6
8	1. 日本の BSE の検査頭数と BSE の感染確認頭数.....	6
9	2. 世界の BSE 発生頭数の推移.....	6
10	3. 各国の BSE 検査体制.....	7
11	4. 各国の特定危険部位（SRM）.....	8
12	5. 各国の飼料規制.....	9
13		

I. 背景及び評価に向けた経緯

1. はじめに

1990 年代前半をピークとして、英国を中心に欧州において多数の牛海綿状脳症（BSE）が発生し、1996 年には、世界保健機関（WHO）等において BSE の人への感染が指摘された。一方、2001 年 9 月には、国内において初の BSE の発生が確認されている。こうしたことを受けて、我が国はこれまで、国内措置及び国境措置からなる各般の BSE 対策を講じてきた。

食品安全委員会は、これまで、①日本における牛海綿状脳症（BSE）対策について—中間とりまとめ（2004 年 9 月）を自ら行う食品健康影響評価としてとりまとめ、厚生労働省及び農林水産省からの要請を受けて、②我が国における牛海綿状脳症（BSE）対策に係る食品健康影響評価（2005 年 5 月）、③「米国・カナダの輸出プログラムにより管理された牛肉・内臓を摂取する場合と、我が国の牛に由来する牛肉・内臓を摂取する場合のリスクの同等性」に係る食品健康影響評価（2005 年 12 月）についてとりまとめるとともに、食品安全委員会自ら行う食品健康影響評価として、④「我が国に輸入される牛肉及び牛内臓に係る食品健康影響評価（オーストラリア、メキシコ、チリ、コスタリカ、パナマ、ニカラグア、ブラジル、ハンガリー、ニュージーランド、バヌアツ、アルゼンチン、ホンジュラス、ノルウェー：2010 年 2 月から 2012 年 5 月）をとりまとめてきたところである。

今般、厚生労働省から、改めて BSE 対策の見直しを行うための食品健康影響評価の要請があった。

2. 背景

我が国において BSE 対策が開始されてから約 10 年が経過することから、過去 10 年間の対策の効果、国際的な状況の変化等を踏まえ、国内の検査体制、輸入条件といった食品安全上の対策全般について、最新の科学的知見に基づき再評価を行うことが必要となっている。

国内措置については、前回の食品健康影響評価の実績（2005 年 5 月）から約 6 年が経過し、これまでの BSE 検査の結果、2001 年に導入された飼料規制の効果、若齢の BSE 検査陽性牛のマウスによる試験の結果、国内外の感染実験の結果等の新たな知見を踏まえ、現在のリスクの再評価が必要とされている。

国境措置についても、米国産及びカナダ産の牛肉等については前回の食品健康影響評価の実施（2005 年 12 月）から約 6 年が経過したほか、他の BSE 発生国産の牛肉等については、2001 年以降暫定的に輸入停止措置が講じられており、各国の飼料規制及びサーベイランスの実施状況、食肉処理段階の措置等を踏まえ、現在のリスクの評価が必要とされている。

なお、我が国と同様の BSE 対策を実施している欧州連合（EU）では、近年、リスク評価結果に基づき、段階的な対策の見直しが行われている。

3. 諮問事項

厚生労働省からの諮問事項及びその具体的な内容は以下のとおりとされている。

牛海綿状脳症（BSE）対策について、以下の措置を講ずること。

(1) 国内措置

ア と畜場における BSE 検査について、牛海綿状脳症対策特別措置法(平成 14 年法律第 70 号)第 7 条第 1 項の規定に基づく検査の対象となる牛の月齢の改正。

イ 特定部位について、牛海綿状脳症対策特別措置法第 7 条第 2 項並びにと畜場法(昭和 28 年法律第 114 号)第 6 条、第 9 条の規定に基づき、衛生上支障のないように処理しなければならない牛の部位の範囲の改正。

ウ 牛のせき柱を含む食品等の安全性確保について、食品衛生法(昭和 22 年法律第 233 号)第 11 条及び第 18 条に基づく規格基準の改正。

(2) 国境措置

① 米国及びカナダから輸入される牛肉及び牛の内臓について、輸入条件の改正。

② フランス及びオランダから輸入される牛肉及び牛の内臓について、輸入条件の設定。

(具体的な諮問内容)

具体的に意見を求める内容は、以下のとおりとされている。

(1) 国内措置

ア 検査対象月齢

現行の規制閾値である「20 か月齢」から「30 か月齢」とした場合のリスクを比較。

イ SRM の範囲

頭部（扁桃を除く。）、せき髄及びせき柱について、現行の「全月齢」から「30 か月齢超」に変更した場合のリスクを比較。

(2) 国境措置（米国、カナダ、フランス及びオランダ）

ア 月齢制限

現行の規制閾値である「20 か月齢」から「30 か月齢」とした場合のリスクを比較。

イ SRM の範囲

頭部（扁桃を除く。）、せき髄及びせき柱について、現行の「全月齢」から「30 か月齢超」に変更した場合のリスクを比較。

※ フランスとオランダについては、現行の「輸入禁止」から「30 か月齢」とした場合のリスクを比較。

(3) 上記 (1) 及び (2) を終えた後、国際的な基準を踏まえてさらに月齢の規制閾値（上記 (1) ア及び (2) ア）を引き上げた場合のリスクを評価。

4. 本評価の考え方

3 の諮問事項を踏まえ、食品安全委員会プリオン専門調査会は、評価に当たって整理すべき事項について検討を行った。

具体的には、以下のような考え方に基づいて検討を進め、食品健康影響評価を行うこととした。なお、概要は図 1 に示すとおりである。

- (1) これまでの BSE のリスク評価と同様に、まず生体牛のリスクを検討し、次に食肉等のリスクについて検討した上で、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) 発生のリスクについて検討する。
- (2) 生体牛のリスクについては、異常プリオンたん白質の感染性及び牛群の感染状況について検討する。
- (3) 異常プリオンたん白質の感染性については、主に感染実験データから、異常プリオンたん白質の分布（蓄積部位：中枢神経系、その他の部位）、異常プリオンたん白質の蓄積時期（感染実験の用量の影響、感染と発症の関連等）等について検討する。
- (4) 牛群の感染状況については、BSE の発生状況（月齢構成やサーベイランスの状況）、侵入リスク（生体牛や肉骨粉等の輸入量）、国内安定性(飼料規制、SRM の利用実態、レンダリングの状況、交差汚染防止対策等)について検討する。評価に当たっては、自ら評価で用いた手法の適用についても検討する。
- (5) 食肉等のリスクについては、生体牛のリスクに関する検討状況を踏まえ、SRM の範囲及び月齢（検査対象、国境措置）について検討する。その際、と畜場での管理状況（SRM の除去、ピッシングの状況、と畜場での検査、と畜月齢の分布等）を確認する必要がある。
- (6) 非定型 BSE について、入手できたデータの範囲内で検討を行う。
- (7) vCJD については、発生状況、疫学情報等を確認し、我が国における BSE 対策によるリスクの低減等について検討する。

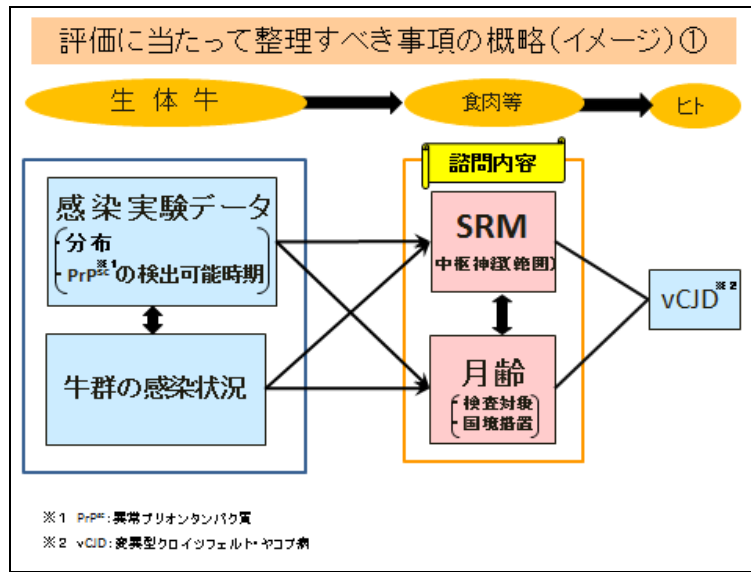


図1：（評価に当たって整理すべき事項の概略（イメージ））

以上のような考え方を踏まえ、BSEに関する最新の科学的知見や、BSEの発生状況、規制状況等について検討を行ってきたところであるが、これまで審議した知見から、3の諮問事項の具体的な諮問内容のうち、(1)国内措置及び(2)国境措置に関する一定の評価結果を導き出すことが可能と考えられた。

厚生労働省からの諮問によれば、3の諮問事項の具体的な諮問内容に示された(1)の国内措置及び(2)の国境措置に関するとりまとめを終えた後、(3)のさらに月齢閾値を引き上げた場合のリスクを評価することとされていること、(3)については評価手法に関する検討がまだ不十分であると考えられること等を踏まえ、食品安全委員会プリオン専門調査会は、まず(1)の国内措置及び(2)の国境措置に関するとりまとめを先行して行うこととした。

II. BSE の現状

1. 日本の BSE の検査頭数と BSE の感染確認頭数

2001 年以降、日本におけると畜場での BSE 検査頭数は、自治体による自主検査も含めて 1,250 万頭を超えている(2012 年 3 月末現在)。このと畜場検査では、21 頭の BSE の感染牛が確認されている。また、2001 年に国内で初めて発見された千葉県における 1 頭及び家畜保健衛生所における死亡牛検査で確認された 14 頭を加えて、合計 36 頭が BSE 検査陽性牛として確認されている。なお、2009 年 1 月から 2012 年 6 月までの 3 年 5 か月間では、BSE 検査陽性牛は確認されていない。

国内の BSE 検査陽性牛 36 頭の出生年分布をみると、1996 年と 2000 年にピークが見られるが、2002 年 1 月に出生した牛を最後に、2003 年以降に出生した牛からは BSE 検査陽性牛は確認されていない。厚生労働省は、飼料規制の効果により、2003 年以降、BSE の感染を起こすような飼料は流通していないと考察している。

BSE は一般に潜伏期間が 4 から 6 年と考えられている。国内の BSE 検査陽性牛の発症月齢分布をみると、30 か月齢以下(21 か月齢及び 23 か月齢)で 2 頭の BSE 検査陽性牛が確認されているが、それ以外は比較的高齢の牛で確認されている。この 21 か月齢と 23 か月齢で BSE 感染が確認された牛 2 頭については、牛型のプリオンたん白質を発現する遺伝子組換えマウスでの感染実験において、感染性は確認されなかったという知見が得られている。

2. 世界の BSE 発生頭数の推移

OIE の資料によれば、発生のピークであった 1992 年には年間 37,316 頭の BSE 発生報告があり、その後、発生頭数は大幅に減少し、2010 年には 45 頭、2011 年には 29 頭の発生にとどまっている。これは、飼料規制の強化等により主たる発生国である英国の発生頭数が激減していることに加え、同様に飼料規制を強化した英国以外の国における発生頭数も減少してきていることを反映している。

これらのことから、飼料規制の導入により、国内外ともに BSE の発生リスクが大幅に低下していることがうかがえる。

なお、2001 年から 2010 年までに実施した EU における検査頭数は約 9,600 万頭（表 1）で、日本における検査頭数は約 1,200 万頭（表 2）である。

1 表 1 EU における検査頭数

検査年	総計	健康 と畜牛	死亡牛	緊急 と畜牛	臨床 症状牛	BSE 疑い	BSE 淘汰 (疑似患畜)
2001	8,516,227	7,677,576	651,501	96,774	27,991	3,267	59,118
2002	10,423,882	9,124,887	984,973	182,143	71,501	2,658	57,720
2003	11,008,861	9,515,008	1,118,317	255,996	91,018	2,775	25,747
2004	11,081,262	9,569,696	1,151,530	233,002	107,328	3,210	16,496
2005	10,145,325	8,625,874	1,149,356	266,748	86,826	2,972	13,549
2006	10,152,335	8,663,348	1,309,132	105,898	66,695	2,344	4,918
2007	9,737,571	8,277,202	1,313,959	103,219	39,859	1,861	1,471
2008	10,071,873	8,499,780	1,450,365	76,616	41,655	2,352	1,105
2009	7,485,918	6,294,547	1,110,975	59,594	18,906	844	1,052
2010	7,515,151	6,330,807	1,104,532	58,323	20,451	660	378
合 計	96,138,405	82,578,725	11,344,640	1,438,313	572,230	22,943	181,554

2

3 表 2 日本における検査頭数

検査年度	総計	と畜場	死亡牛
2001	524,686	523,591	1,095
2002	1,258,126	1,253,811	4,315
2003	1,301,046	1,252,630	48,416
2004	1,364,276	1,265,620	98,656
2005	1,327,496	1,232,252	95,244
2006	1,313,034	1,218,285	94,749
2007	1,319,058	1,228,256	90,802
2008	1,336,304	1,241,752	94,552
2009	1,328,920	1,232,496	96,424
2010	1,321,899	1,216,519	105,380
合 計	12,394,845	11,665,212	729,633

4

5 3. 各国の BSE 検査体制

6 各国の BSE 検査体制を表 3 に示した。

7 食用目的で処理される牛の BSE 検査は、日本では 21 か月齢以上の牛、EU で
8 は、一部の国については EFSA の評価により例外が設けられているが、原則とし
9 て 72 か月齢を超える牛が対象とされている。

10 高リスク牛を対象とした発生状況調査については、国により検査の対象となる
11 牛の状態・症状、月齢について違いがある。

12

1 表 3 各国の BSE 検査体制（2012 年 7 月現在）

	日本	米国・カナダ	フランス・ オランダ	(参考) OIE
食肉検査（健康と 畜牛など）	21 か月齢以上 （20 か月齢以下 は地方自治体が 自主的に実施）	—	72 か月齢超	—（注 3）
発生状況調査 ^(注 1) （高リスク牛 ^(注 2) ）	24 か月齢以上の 死亡牛等 （24 か月齢未満 であっても中枢 神経症状を呈し た牛や歩行困難 牛等は対象）	30 か月齢超の 高リスク牛、全 月齢の BSE を 疑う神経症状 を呈する牛等	24 月齢超（フ ランス）、48 か 月齢超（オラン ダ）の高リスク 牛	30 か月齢超の 高リスク牛

2 （注 1） BSE の発生状況やその推移などを継続的に調査・監視するもの。

3 （注 2） 中枢神経症状、死亡牛、歩行困難牛などのこと。

4 （注 3） OIE 基準では、BSE スクリーニング検査の実施を求めている。

5

6 4. 各国の特定危険部位（SRM）

7 各国の SRM を表 4 に示した。

8 SRM については、日本は全月齢を対象としているが、米国、カナダ、EU 及び
9 OIE では、中枢神経系について月齢条件を定めている。SRM のうち、腸につい
10 ては、EU は十二指腸から直腸までの腸管及び腸管膜とされているが、その他の
11 国においては回腸遠位部とされている。また、扁桃については、カナダでは 30
12 か月齢超が対象とされているが、その他の国では全月齢とされている。

13

14

1 表 4 各国の特定危険部位（SRM）

日本	・牛の頭部（舌及び頬肉を除く）、せき髄及び回腸（盲腸との接続部分から 2 メートルまでの部分に限る。）（と畜場法施行規則、厚生労働省関係牛海綿状脳症対策特別措置法施行規則） ・せき柱（胸椎横突起、腰椎横突起、仙骨翼及び尾椎を除く。）（食品、添加物の規格基準）
米国	・30 か月齢以上の脳、頭蓋、眼、三叉神経節、せき髄、せき柱（尾椎、胸椎及び腰椎の横突起並びに仙骨翼を除く）及び背根神経節 ・全月齢の扁桃及び回腸遠位部（9CFR Part 310）
カナダ	・30 か月齢以上の頭蓋、脳、三叉神経節、眼、扁桃、せき髄及び背根神経節 ・全月齢の回腸遠位部（Health of Animals Regulation C. R. C., c. 296）
EU（仏、蘭）	・12 か月齢超の頭蓋（下顎を除き脳、眼を含む）及びせき髄 ・30 か月齢超のせき柱（尾椎、頸椎・胸椎・腰椎の棘突起及び横突起並びに正中仙骨稜・仙骨翼を除き、背根神経節を含む） ・全月齢の扁桃、十二指腸から直腸までの腸管及び腸間膜（REGULATION(EC)No. 999/2001, ANNEX V）
OIE （管理された リスクの国）	・30 か月齢超の脳、眼、せき髄、頭蓋骨及びせき柱 ・全月齢の扁桃及び回腸遠位部（OIE Terrestrial Animal Health Code 2011 CHAPTER11.5.14）

5. 各国の飼料規制

各国の家畜用飼料への牛の使用禁止部位を表 5 に示した。

フランスでは 2000 年に、オランダでは 2001 年に、いわゆる Total Feed Ban、すなわち、牛、豚、鶏の肉骨粉が牛、豚、鶏の飼料に使用できないように規制されている。日本では、2001 年に牛・豚・鶏の肉骨粉を牛の飼料として使用することが禁止されているが、2005 年に豚及び鶏の肉骨粉を豚及び鶏の飼料として利用することについては、一部条件を設けて規制が解除されている。カナダでは 2007 年、米国では 2009 年に、全ての飼料への 30 か月齢以上の牛の脳及びせき髄の利用が禁止されている。なお、米国では、飼料規制における SRM は、食肉における SRM よりも範囲が限定されている。

1 表 5 家畜飼料への牛の使用禁止部位（2012 年 7 月現在）

		日本		米国		カナダ		フランス・ オランダ	
		反すう 動物	反すう 動物以外	反すう 動物	反すう 動物以外	反すう 動物	反すう 動物以外	反すう 動物	反すう動 物以外
脳	30 か月 齢 以上	×	×	×	×	×	×	×	×
	30 か月 齢 未満	×	×	×	○	×	○	×	×
せ き 髄	30 か月 齢 以上	×	×	×	×	×	×	×	×
	30 か月 齢 未満	×	×	×	○	×	○	×	×
頭蓋		×	×	×	○	×	× (注)	×	×
眼		×	×	×	○	×	× (注)	×	×
三叉神経		×	×	×	○	×	× (注)	×	×
せき柱		×	×	×	○	×	× (注)	×	×
背根神経節		×	×	×	○	×	× (注)	×	×
扁桃		×	×	×	○	×	× (注)	×	×
回腸遠位部		×	×	×	○	×	×	×	×

2 ×：飼料利用不可 ○：飼料利用可

3 （注）カナダにおける反すう動物以外の家畜飼料への牛の使用禁止部位は、回腸遠位
4 部を除いて、30 か月 齢以上の牛の当該部位とされている。

5

1	【目次】	
2	Ⅲ. 感染実験等に関する科学的知見.....	2
3	1. 異常プリオンたん白質の経口感染実験による知見.....	2
4	（1）PrP ^{Sc} の牛生体内における組織分布及び感染性.....	2
5	（2）牛への PrP ^{Sc} 投与量と潜伏期間.....	7
6	2. 自然感染牛における知見.....	10
7		

Ⅲ. 感染実験等に関する科学的知見

1. 異常プリオンたん白質の経口感染実験による知見

牛への異常プリオンたん白質(PrP^{Sc})経口感染実験等に基づいて、牛における PrP^{Sc} の組織分布、各組織の感染性¹⁾及び用量依存的な発症率と潜伏期間の関係等が報告されている。2004 年までの英国における経口感染実験の結果は、「日本における牛海綿状脳症(BSE)対策について—中間とりまとめ—」(参照 1 食品安全委員会(2004)#209)及び「我が国における牛海綿状脳症(BSE)対策に係る食品健康影響評価」(参照 2 食品安全委員会(2005)#210)にまとめられている。以下では、主にその後の新しい知見を整理した。

(1) PrP^{Sc} の牛生体内における組織分布及び感染性

①英国の研究グループの研究

英国獣医学研究所(Veterinary Laboratories Agency ; VLA)における研究では、BSE 感染牛脳幹に経口暴露された Friesian/Holstein 牛の各組織の感染性(伝達性)を調べる目的で、野生型マウス (RⅢマウス及び C57BL/6 マウス) を用いてバイオアッセイ試験が実施された。この試験では、BSE 感染牛脳幹 (RⅢマウスを用いて測定された感染力価は $10^{3.5} \text{ i.c./i.p.ID}_{50}/\text{g}^{2)}$ 100 g の懸濁液(ホモジネート)を子牛 30 頭(4 か月齢)に経口投与後、2 か月目(2 mpi)³⁾から 40 か月目(40 mpi)まで経時的にと殺され採取された各組織の 10%ホモジネートがマウス脳内 (0.02 ml) 及び腹腔内 (0.1 ml) に接種された。(参照 3 Wells, et al.(1996)#196)

Arnold らは同研究から、中枢神経系(Central Nervous System: CNS)、背根神経節 (Dorsal Root Ganglion: DRG)、回腸遠位部等の投与後の感染力価の推移を推定した。この推定に基づく、RⅢマウスを用いた感染力価の検出限界は $10^{1.3} \text{ i.c./i.p.ID}_{50}/\text{g}$ と考えられた。DRG は CNS より感染性が低く、胸部 DRG 及び頸部 DRG の平均感染力価は CNS の感染性に比べてそれぞれ約 $10 \text{ i.c./i.p.ID}_{50}/\text{g}$ 及び $10^{1.5} \text{ i.c./i.p.ID}_{50}/\text{g}$ 低いと考えられた。回腸遠位部の感染性は、6 mpi から認められ、14～18 mpi で高くなり、その後減少し、36 mpi まで感染性は認められず、38 mpi より 40 mpi に向けて再び高くなった。回腸遠位部の感染性は、個体によって差が大きく、RⅢマウスを用いて測定された感染力価の 95%信頼区間は、 $10^{1.12} \sim 10^{1.94} \text{ i.c./i.p.ID}_{50}/\text{g}$ と推定された。延髄尾側部、脊髄及び DRG の各組織の感染性は、28 mpi までは認められなかったが、32 mpi より認められた。(参照 4 Arnold, et al.(2009)#149)

Wells らは、上記の実験感染牛において、PrP^{Sc} が確認された組織の 10%ホモ

¹⁾ 牛の各組織に沈着した PrP^{Sc} をマウスに脳内及び腹腔内投与後、マウスが発症又は死亡して、マウス脳内に PrP^{Sc} が検出できるまでの潜伏期間を指標にして調べた、各組織由来 PrP^{Sc} の感染性。

²⁾ 牛の各組織に沈着した PrP^{Sc} をマウスに脳内又は腹腔内投与後、マウスが発症して、マウス脳内に PrP^{Sc} が検出できるまでの潜伏期間を指標にして調べた、各組織由来 PrP^{Sc} の感染性。

³⁾ mpi…months post infection (接種後月数)

ジネート 1.0 ml を 4 から 6 週齢の Holstein-Friesian 子牛(5 頭/群)に脳内接種する感染実験を実施した。脳内接種に用いられた組織サンプルは、BSE 感染牛脳幹 100 g を経口投与した感染実験において、6 mpi から 36 mpi の間にと殺され、各々の牛から採取された CNS、腸管、肝臓、脾臓、腎臓、胸腺、腸間膜リンパ節、扁桃、筋肉中リンパ節等である(参照 3 Wells, et al.(1996)#196)。10 mpi の口蓋扁桃組織を接種材料として脳内接種した子牛 5 頭のうち、1 頭に 45 mpi で BSE の臨床症状が認められ、この牛の脳幹に PrP^{Sc}が確認された。26 mpi の感染実験牛由来のプールした延髄又はせき髄を脳内接種された牛には、接種後 81 か月目までの観察期間中に発症が認められず、と殺後の脳組織に PrP^{Sc}は認められなかったのに対し、32 mpi の同組織を接種された牛は、それぞれ 5 頭の牛の全てが接種後 22～23 か月後に発症した。これらの牛の脳組織を用いた ELISA 試験、免疫組織化学的検査(IHC)、ウエスタンブロット(WB)及びマウス感染試験ともに陽性であった。6 mpi、10 mpi 及び 18 mpi の回腸遠位部組織は、それぞれ接種した 5 頭中 5 頭が発症し、上記試験において全て陽性であった。その他の組織については、65～98 か月の観察期間中に発症が認められなかった。(参照 5 Wells, et al.(2005)#77, 6 Veterinary-Laboratories-Agency(2008)#242)

VLA における別の研究では、生後 4 から 6 か月齢の子牛 100 頭ずつに、100 g 又は 1 g の BSE 感染牛脳幹 (RⅢマウスを用いて測定された感染力価：約 $10^{3.1}$ i.c./i.p.ID₅₀/g)ホモジネートを経口投与し、投与後各々 60 mpi 又は 89 mpi まで観察する感染実験が実施された。投与後経時的に牛をと殺し、投与量と CNS 及び関連する末梢神経節組織に PrP^{Sc}が検出される時期を調べた(詳細は「(2) 牛への PrP^{Sc}投与量と潜伏期間」参照)。(参照 7 Arnold, et al.(2007)#107, 8 Stack, et al.(2011)#154)

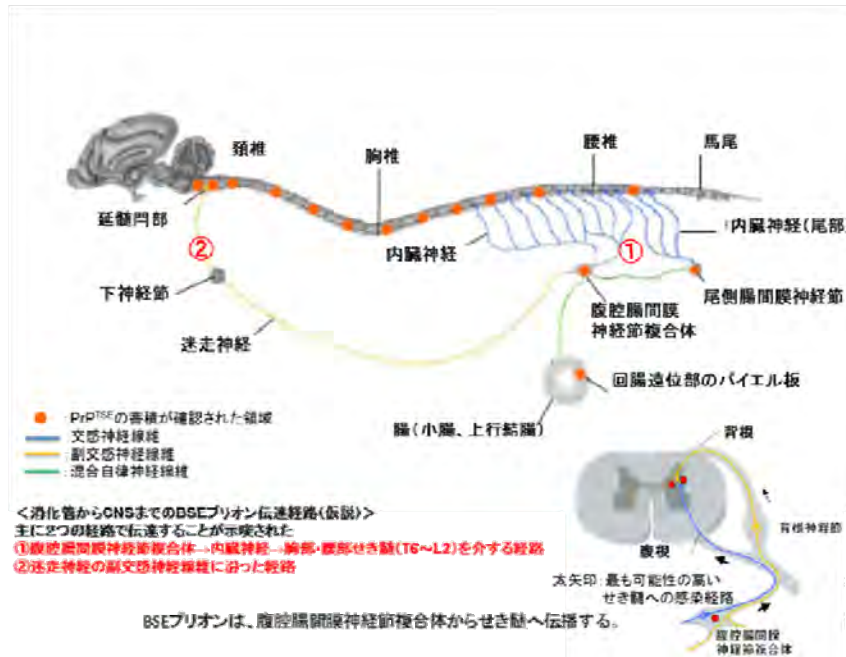
Stack らの研究では、この感染実験によって採材された十二指腸、空腸中央部及び回腸遠位部における PrP^{Sc}の分布が IHC を用いて調べられた。100 g 投与群においては、33 mpi より延髄門部に PrP^{Sc}が検出された。同群において、回腸と空腸のろ胞の一部にも PrP^{Sc}が認められた。PrP^{Sc}は、回腸では CNS に認められた時期よりも早い時期である 4 mpi の一部のサンプルに認められ、その後も観察期間中継続的に検出され、36～42 mpi にわずかに増加がみられたが、43 mpi 以降は、検出されなかった。空腸においても 4～30 mpi に PrP^{Sc}が検出されたが、十二指腸からは同期間中に検出されなかった。全期間において PrP^{Sc}が検出された PrP^{Sc}検出率(陽性頭数/検査頭数)は、100 g 投与群の空腸及び回腸において、それぞれ 8/58 (13.8%)及び 45/99 (45.5%)であった。PrP^{Sc}が検出された陽性ろ胞の頻度は、症例当たり 1.5%未満であった。加齢に伴い回腸でのろ胞の検出頻度は減少し、100 g 投与群の PrP^{Sc}陽性牛では、ろ胞総数に対する PrP^{Sc}陽性ろ胞の比率は増加した。一方、PrP^{Sc}陽性のろ胞を有する牛の割合は、加齢に伴い減少した。

BSE 感染牛脳幹 1 g 投与群の回腸リンパ系組織においても PrP^{Sc}が検出された

1 が、PrP^{Sc} 検出率（陽性頭数/検査頭数）は 1/98 (1.0%)であった。腸神経組織中に
2 は PrP^{Sc} はほとんど検出されなかった。1 g 投与群では、100 g 投与群と比較して
3 PrP^{Sc} が検出される細胞の割合は低かった。1 g 投与群の空腸及び十二指腸からは、
4 PrP^{Sc} は検出されなかった。これらの結果から、著者らは、BSE 感染牛の回腸以
5 外の小腸における感染性は、暴露用量にかかわらず、回腸における感染性よりも
6 低いと考察している。(参照 8 Stack, et al.(2011)#154)

8 ②ドイツの研究グループの研究

9 ドイツのフリードリッヒ・レフラー研究所 (Friedrich-Loeffler-Institut) にお
10 ける研究では、牛 PrP を過剰発現する遺伝子改変マウス(TgbovXV)が用いられた。
11 マウスの PrP^{Sc} に対する感度を調べたところ、TgbovXV は PrP^{Sc} に対する感受性
12 が高く、RⅢマウスの 10,000 倍、牛の約 10 倍であった。(参照 9 Buschmann, et
13 al.(2005)#45)。Hoffmann らは、牛における PrP^{Sc} 経口摂取後の体内分布の時間経
14 過を解明する目的で、シンメンタール交雑種の子牛 56 頭(4~6 か月齢)に 100 g の
15 BSE 感染牛脳幹ホモジネート(プールしたもの。TgbovXV マウスを用いた感染力
16 価は $10^{6.1}$ i.c./i.p.ID₅₀/g)を経口投与し、投与後 4 か月ごとに 4 又は 5 頭をと殺し、
17 各牛から 150 以上の組織及び体液を採取して、PrP^{Sc} の蓄積及び伝達性を調べた。
18 24 mpi 及び 28 mpi でと殺した臨床症状のみられない牛のうち各 1 頭の門部に
19 PrP^{Sc} が検出された。これらの牛の腸管及び関連リンパ節、扁桃、咽頭後リンパ
20 節、脾臓、交感神経系及び副交感神経系の大部分、神経線維、神経節、脳幹等の
21 組織の PrP^{Sc} を IHC で調べた結果、24 mpi の牛の延髄門部、橋、せき髄、腹腔
22 神経節、尾側腸間膜神経節、回腸のパイエル板(PP)に PrP^{Sc} が検出された。一方、
23 28 mpi の牛では延髄門部のみに PrP^{Sc} が検出され、その他の部位からは検出され
24 なかった。これらの結果から、PrP^{Sc} を大量に投与すると、投与後 24 か月で PrP^{Sc}
25 は、脳に達する可能性があると考えられた。また、PrP^{Sc} は、経口暴露後小腸か
26 ら体内に侵入し、その後、リンパ細網系ではなく、神経を経由して CNS へ到達
27 すると推測された。その経路の一つは、腹腔腸間膜神経節複合体から内臓神経及
28 び腰部／尾側胸部せき髄(消化管交感神経支配)を介する経路、もう一つは迷走神
29 経(消化管副交感神経支配)を介する経路であると推察された (図 1)。DRG への
30 移行は CNS への移行後であると考えられた。(参照 10 Hoffmann, et al.(2007)#145)



Hoffman らの文献より作成(参照 10 Hoffmann, et al.(2007)#145)
図 1 腸から脳への BSE プリオンの可能性の高い移動経路

また、Hoffmann らは、同じ牛群について、潜伏期間における PrP^{Sc} の腸管組織内分布及び感染性を調べた。各牛の空腸、回腸及び回盲部から、いずれの部位も PP を含むように試料を採取し、IHC、ELISA 法による迅速検査及び PTA-WB⁴⁾ 検査により PrP^{Sc} の分布を調べるとともに、8~20 mpi の腸管の各部位について 10%組織ホモジネート 30 μ l の TgbovXV マウスへの脳内接種によるバイオアッセイを実施した。

牛の臨床症状は 32 mpi 以降に認められた。8 mpi の比較的若い牛、及び、特に 12 mpi の牛では、潜伏期間後期の牛に比べて、PrP^{Sc} の分布及びマウスへの感染性が空腸、回腸及び回盲部に広範囲に渡って認められた。4 mpi から 44 mpi にかけてと殺された 43 頭のうち 40 頭の回腸に PrP^{Sc} の蓄積や感染性が認められた。1 mpi でと殺された 3 頭のいずれの腸管組織も PrP^{Sc} 陰性であった。

IHC により、主に回腸に PrP^{Sc} 陽性ろ胞が認められ、空腸には検出されなかった。マウスを用いたバイオアッセイの結果、回腸では、8~20 mpi の牛 16 頭中 11 頭の回腸 PP に感染性が認められ、接種したマウスの感染率は 23~87%であった。空腸においても、12 mpi の牛を中心に、16 頭中 7 頭の牛の空腸 PP に感染性が認められたが、マウスの感染率は 12 mpi においても平均 13%であった。IHC により、PrP^{Sc} 陽性細胞の経時的な移行が認められた。4 mpi では、核片貪食マクロファージ (Tingible body macrophages:TBM)⁵⁾ に PrP^{Sc} が認められた。

4) PTA-WB: リンタングステン酸(PTA)処理により PrP^{Sc} を選択的に沈殿させてから WB で検出する検査。感度が増加する。

5) 核片貪食マクロファージ: 胸腺、脾臓、リンパ節等において、ろ胞の胚中心に特異的に認められるマクロファージ。多数の核片が原形質内に認められるため、可染性のマクロファージである。

(参照 11 Hoffmann, et al.(2011)#109)

③日本の研究グループの研究

日本では、(独) 動物衛生研究所において BSE の感染実験が実施されている。岡田らは、28 頭のホルスタイン種又は交雑種の牛(3～11 か月齢)に 5 g の BSE 感染牛脳幹 10%ホモジネート (10 頭分をプールした VLA 由来で、牛 PrP を過剰発現させた TgBoPrP マウス⁶⁾ (参照 12 Safar, et al.(2002)#234) を用いて測定された感染力価 約 $10^{6.7}$ i.c. ID₅₀/g)を胃内投与した後、経時的にと殺し、脳及び DRG を含む頸部・胸部・腰部せき髄、仙髄、腸管等の組織を採取し、IHC 及び WB によって PrP^{Sc} の分布を調べた。34 mpi 以降にと殺された牛 14 頭中 7 頭の CNS には PrP^{Sc} が認められ、そのうちの 5 頭は臨床的に初期症状とみられる徴候を示し、34 mpi、42 mpi、又は 58 mpi に各一頭、66 mpi に 2 頭がと殺された。36 mpi 及び 48 mpi にと殺された 2 頭の牛については、臨床症状は認められなかったが、迷走神経背側運動核、延髄門部の三叉せき髄核及びせき髄の第 13 胸節の中間外側核にわずかな PrP^{Sc} の沈着が見られた。

腸管は、回盲部から空腸前部に向けて 50 cm 間隔で 3 m まで、連続パイエル板 (CPP)を含む部位を採取し、残りの空腸からも不連続パイエル板(DPP)を含む部位について PrP^{Sc} の分布が調べられた。20 mpi の牛 3 頭、30 mpi の牛 1 頭及び 46 mpi の牛 1 頭、計 5 頭の接種後未発症牛において、小腸後部 (回盲部から 3m までの位置) の CPP 中から PrP^{Sc} が検出されたが、DPP からは検出されなかった。それらの 5 頭において、検査されたろ胞のうち、PrP^{Sc} の認められた割合は、各々 2.18%(9/413)、0.07% (1/1447)、0.26%(2/762)、0.23%(3/1282)及び 0.5%(1/200)であった。ろ胞の PrP^{Sc} 陽性細胞は、TBM であることが確認された。TgBoPrP マウスを用いたバイオアッセイにより 20 mpi の牛から採取された PrP^{Sc} 陽性ろ胞を含む CPP (10%ホモジネート 20 µg) に感染性が認められており、マウスが発症するまでの期間は平均 248.9 ± 14.4 日 (n=5) であった。一方、DPP を接種されたマウスは 650 日以上生存し、感染性は認められなかった。(参照 13 Okada, et al.(2011)#101)

④その他の実験

Espinosa らの研究では、100 g の BSE 感染牛脳幹を経口投与した 13 頭の子牛 (4～6 か月齢)から、経時的に組織を採取し、感染性が調べられた。投与材料として、臨床症状が認められた 150 頭の牛由来の脳幹ホモジネート (プールしたもので、英国 VLA より分与) が用いられた。20、24、27、30 及び 33 mpi にと殺された牛から採取された組織等は、PrP^{Sc} 蓄積を ELISA 法と WB 法で調べた後に、牛 PrP を過剰発現する遺伝子改変マウス (BoPrP-Tg110 マウス) の脳内に 10%

⁶⁾ 牛型 PrP 過剰発現マウス。牛の約 10 倍、RIIIマウスの 1,000 倍の感度を示す(参照 25 Yokoyama, et al.(2007)#69)。

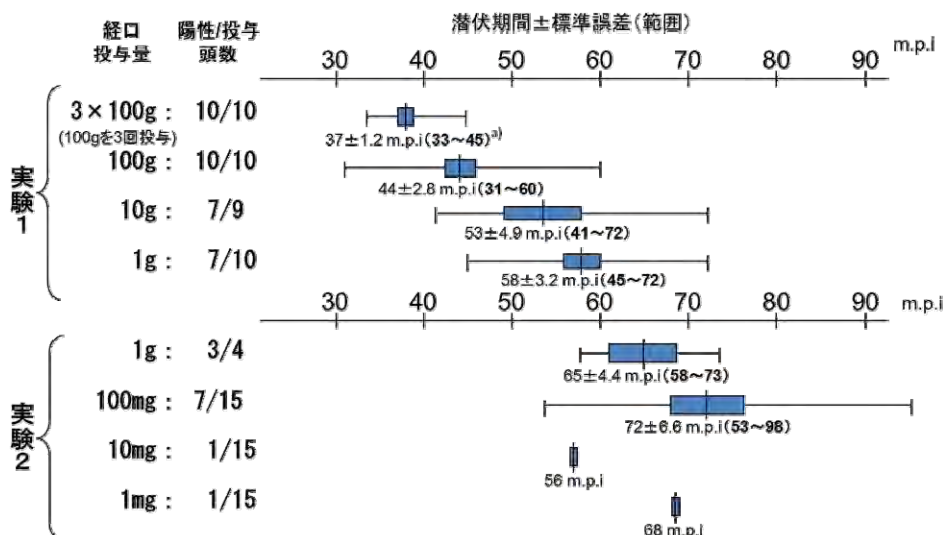
1 ホモジネートを 20 μ l 接種し、マウスの発症率及び接種から発症/死亡までの期間
2 が調べられた。経口投与された牛はいずれも 33 mpi まで無症状であった。ELISA
3 と WB の結果、33 mpi の脳幹のみ ELISA 陽性を示したが、その他の組織はいず
4 れの試験でも陰性であった。採取された牛組織の感染性は、脳幹、坐骨神経、回
5 腸 PP 及び扁桃に認められたが、脾臓、筋肉（部位記載なし）、血液及び尿には認
6 められなかった。マウスを用いたバイオアッセイの結果、27 mpi の脳幹に最も早
7 く感染性が確認された。マウス感染率（PrP^{Sc} が検出されたマウス数/接種マウス
8 数）は、27、30 及び 33 mpi の牛脳幹でそれぞれ 2/6、2/6 及び 6/6 であり、33 mpi
9 での急増が認められた。坐骨神経を接種されたマウスでは、感染率は、30 及び
10 33 mpi にそれぞれ 1/5 であった。PP 及び扁桃については、いずれのと畜月齢の
11 牛群においても感染性が認められ、マウス感染率は PP で 1/5～3/5、扁桃で 1/6
12 ～1/5 であった。著者らは、これらの結果から、臨床症状がみられない牛におい
13 て、BSE が増殖して感染性が増加するのは神経系に限られると結論付けている。
14 (参照 14 Espinosa, et al.(2007)#65)

16 (2) 牛への PrP^{Sc} 投与量と潜伏期間

17 VLA において、実験 1 として、各群 10 頭の子牛(Holstein- Friesian 交雑種及
18 び Aberdeen Angus、4～6 か月齢)に BSE 感染牛脳幹組織ホモジネート(プールさ
19 れたもの。RⅢマウスを用いて測定された感染力価は 10^{3.5} i.c./i.p.ID₅₀/g)を 100、
20 10 及び 1 g の用量で単回経口投与並びに 100 g の用量で 3 日間連続経口投与する
21 感染試験が実施された。

22 また、実験 2 として、各群 15 頭の Holstein- Friesian 子牛(4～6 か月齢)に上
23 記脳幹組織を 1、0.1、0.01 及び 0.001 g 並びに 5 頭に 1 g を経口投与する感染試
24 験が実施された(参照 15 Wells, et al.(2007)#67)。発症率及び潜伏期間⁷⁾の用量依存
25 性を推定するために、各投与群における BSE 発症率及び潜伏期間が調べられた。
26 投与後、BSE 発症が確定した牛はその時点でと殺され、臨床症状が認められない
27 牛は 110 mpi まで観察された。100 g 及び 1 g 投与群の牛で臨床症状が認められ
28 たのは、それぞれ 31 mpi 及び 45 mpi からであった。投与量と発症率及び潜伏期
29 間の結果概要を図 2 に示した。

⁷⁾投与から発症までの期間。



Wells らの文献(参照 15 Wells, et al.(2007)#67)より作成

a) 図中 (○～○) : 臨床症状により発症が明確であると認められた投与後月数

図 2 投与量と発症率及び潜伏期間の結果概要

投与量と発症率の関係を対数正規分布で近似した結果、1 CoID₅₀⁸⁾は、マウス 10^{2.8} i.c./i.p.ID₅₀ にほぼ等しいと算出され、50%の牛に臨床症状が認められる用量に換算すると、上記脳幹組織の 0.20 g (95% の信頼区間 : 0.04 ~ 1.00 g)に相当することが示された。また、図 2 に示したように、各投与量における潜伏期間は幅広く、低用量において潜伏期間の差は認められなかった。しかし、平均潜伏期間の短縮は、投与量の増加とともに対数正規分布で近似できることが認められた。また、投与量の減少とともに牛の発症率(陽性頭数/投与頭数)が減少した。

本実験における最少用量(BSE 感染牛脳幹 0.001 g)で発症が認められたため、経口投与における BSE 感染牛脳幹の閾値設定はできなかった。なお、これまでの英国におけるいくつかの疫学的研究より、BSE の潜伏期間が次のように推定されている。Wilesmith らは、1987 年までの英国における BSE 発症牛について、潜伏期間と発生牛の年齢が対数正規分布する仮定の下にシミュレーションした結果、潜伏期間は 2.5 ~ 8 年の範囲と推定した(参照 16 Wilesmith, et al.(1988)#214)。Ferguson らは、1981 ~ 1992 年における年ごとの英国出生コホート(推測出生月齢を含む)データを基に、バックカリキュレーション法を用いて潜伏期間を推計した。推定平均潜伏期間は 4.75 ~ 5.00 年(95%信頼区間)であった(参照 17 Ferguson, et al.(1997)#215)。Arnold らは、1984 ~ 1995 年までの英国乳牛の出生コホートデータを基に、BSE に感染する年齢依存リスクを推定した。最もリスクが高いのは、生まれてから 6 か月と推定された。バックカリキュレーション法により推計された平均潜伏期間は約 5.5 年であった(参照 18 Arnold, et al.(2004)#213)。Wells らは、

⁸⁾病原体が含まれるもの(BSE 感染牛脳幹)を牛に経口投与後、投与された牛の集団の 50%に感染をもたらす量。

潜伏期間の分布が幅広く、正確な推計は難しいが、推定された投与量と潜伏期間の分布より、牛が野外で PrP^{Sc} に単回暴露したと仮定すると、疫学的分析を基に推定された潜伏期間 5～5.5 年に相当する摂取量は 100 mg～1 g であろうと考察している(参照 15 Wells, et al.(2007)#67)。

Arnord らは、投与量と、CNS 及び関連する末梢神経組織に PrP^{Sc} が検出される時期を推定する目的で、投与量と CNS に PrP^{Sc} が検出される投与後月数を用いたロジスティック回帰分析を実施した(参照 7 Arnold, et al.(2007)#107)。分析には、VLA において実施された牛を用いた感染実験のデータが用いられた(参照 3 Wells, et al.(1996)#196, 7 Arnold, et al.(2007)#107, 15 Wells, et al.(2007)#67)。各群 100 頭の子牛に 100 g 又は 1 g の PrP^{Sc} を投与した実験では、投与後に経時的に牛をと殺し、それぞれ 60 mpi 又は 89 mpi まで観察した。牛の脳に PrP^{Sc} が最も早く検出されたのは、100 g 投与群では臨床症状がみられる前にと殺された 30 mpi の牛 3 頭中の 1 頭であり、1 g 投与群では、臨床症状が認められてと殺された 44 mpi の牛 1 頭であった。それぞれ、27 mpi 及び 42 mpi にと殺された牛の脳に PrP^{Sc} は認められていない(参照 19 Veterinary-Laboratories-Agency(2006)#245)。50%の牛で PrP^{Sc} が検出される時点を推定した結果、100g 投与群では、発症前 9.6 か月(95%信頼区間：4.6～15.7 か月)であり、1 g 投与群では、発症前 1.7 か月(95%信頼区間：0.2～4.0 か月)と、100g 投与群と比較して短かった。信頼区間に幅があったが、各投与量における延髄門部の PrP^{Sc} 検出率と投与後月数に相関が認められた。著者らは、英国の疫学的観察(参照 16 Wilesmith, et al.(1988)#214)を鑑みると、1 g 投与群の実験結果が野外状況に相当すると考えられるとし、自然感染した牛においては、臨床症状が認められる 1.5 か月ほど前に(延髄門部で)PrP^{Sc} の検出が可能かもしれないと考察している。EFSA では、これらの投与量と潜伏期間の実験結果並びに EU の SRM 及び飼料に関する規制をかんがみて、100 g 投与より 1 g 投与試験の潜伏期間のデータが実情に即しているであろうとされている。(参照 20 EFSA(2007)#104)。

100 g 投与群及び 1 g 投与群において、潜伏期間に対する PrP^{Sc} が検出されるまでの期間の割合を比べた結果、両群間で統計的に有意差が認められた。50%の牛の延髄門部に PrP^{Sc} が検出される時点は、それぞれ、潜伏期間の 79%及び 97%が経過した時点であると推定された。100 g 投与群では、PrP^{Sc} が延髄門部に検出されてから約 1 か月後に頸部及び胸部せき髄に、約 1.3 か月後に中脳及び腰部せき髄に PrP^{Sc} が検出されると推定された(参照 7 Arnold, et al.(2007)#107)。

Simmons らは、これらの投与実験より得られた、中脳、吻側延髄、門部、頸部せき椎、胸部せき椎、腹部せき椎、頸部 DRG、胸部 DRG、頭頸部神経節、星状神経節及び三叉神経節の各組織において、PrP^{Sc} を組織学的観察及び IHC により検出できる時期を比較した。脳幹に空胞が認められたのは、100 g 投与群で 32 mpi 以降であり、1 g 投与群では 66 mpi 以降であった。PrP^{Sc} が検出されたのは、100 g 投与群で 30 mpi 以降及び 1 g 投与群では 44 mpi 以降であり、それ以前では、いずれの組織にも検出されなかった。頭頸部神経節、星状神経節に PrP^{Sc} は

認められなかった。(参照 21 Simmons, et al.(2010)#125)

舛甚らは、1 g 又は 100 g の BSE 感染牛脳幹ホモジネート(RⅢマウスを用いて測定された感染力価は 約 $10^{3.1}$ i.c./i.p. ID₅₀/g)が投与された牛の組織⁹⁾について、高感度の WB により PrP^{Sc} の蓄積時期を調べた。100 g 投与群は 27～42 mpi 及び 1 g 投与群は 36～51 mpi の牛の脳幹、せき髄、DRG、横隔神経、橈骨神経、坐骨神経、星状神経節及び副腎を検査に供した。100 g 投与群では、35 mpi から臨床症状をがみられ、32 mpi から脳幹、頸部・胸部せき髄及び頸部 DRG に、35 mpi から胸部 DRG に、それぞれ PrP^{Sc} が検出された。横隔膜神経及び副腎では 35～36 mpi に、星状神経節及び坐骨神経では 36 mpi に、それぞれ PrP^{Sc} が認められた。1 g 投与群では、44 mpi から臨床症状がみられ、この時期に中脳、頸部・胸部せき髄、胸部 DRG 及び坐骨神経に PrP^{Sc} が検出された。脳に PrP^{Sc} が認められなかった牛の末梢神経及び副腎には、PrP^{Sc} は検出されなかった。末梢神経及び副腎における PrP^{Sc} の蓄積の時期は、脳幹に PrP^{Sc} が認められるのと同時期又はそれ以降であった。PrP^{Sc} が検出された迷走神経と副腎の各組織は、脳内接種により Tg(BoPrP)マウス (Dr Prusiner より分与) において感染性が認められた。(参照 22 Masujin, et al.(2007)#66)

2. 自然感染牛における知見

Buschmann らは、ドイツで終末期の臨床症状が認められた BSE 自然発症牛 1 頭について、組織感染性を調べる目的で、RⅢマウス、Tga20 マウス（マウス PrP を過剰発現させたマウス）及び Tgbov XV マウスに発症牛組織（10%ホモジネート。ただし羊水等の液体については原液、20μl 脳内+100μl 腹腔）を接種し、それぞれ 700 日観察するバイオアッセイを実施した。脳幹、胸部・腰部せき髄、網膜、視神経、顔面神経、坐骨神経、橈骨神経、回腸遠位部、脳せき髄液、脾臓、扁桃、腸間膜リンパ節、半腱様筋、背最長筋、心臓、子宮丘、羊水及び初乳について感染性を調べた結果、RⅢマウスで感染性が認められたのは、脳幹、胸部・腰部せき髄及び網膜であった。

RⅢマウスより感度の高い Tgbov XV マウスでは、脳、せき髄及び網膜に加え、視神経、回腸遠位部、顔面神経、坐骨神経及び半腱様筋に感染性が認められた。Tgbov XV マウスにおける、脳、胸部・腰部せき髄の感染率は 100%で、接種から死亡までの期間はそれぞれ平均 208 日、262 日及び 236 日であった。網膜、視神経、顔面神経及び坐骨神経の感染率（発症マウス数/接種マウス数）はそれぞれ 10/13、13/14、11/14 及び 9/13 で、死亡までの期間はそれぞれ平均 331 日、407 日、526 日及び 438 日と CNS に比べて長かった。以上の結果から、これらの末梢神経における PrP^{Sc} 蓄積は脳幹の PrP^{Sc} 蓄積より少なく、感染性も低いと考えられた。

回腸遠位部の感染率は 3/13 で、死亡までの期間は平均 574 日であった。BSE

⁹⁾100 頭に 1 g 又は 100 g 投与された VLA にて実施された感染実験の牛の組織。

1 感染牛由来の半腱様筋については、組織を接種した 10 匹のうち 1 匹が接種後 520
2 日目に死亡し感染性があると考えられた。著者らは、感染性を有する牛の組織は
3 限られており、半腱様筋の感染性については、坐骨神経の分布によると考えられ
4 るが、脳の感染性の $1/10^6$ であると推察している。(参照 9 Buschmann, et
5 al.(2005)#45)

6 同じグループは、発症前及び英国で見つかった末期臨床症状を呈する BSE 自
7 然感染牛 2 頭の脳幹、視神経、顔面神経、三叉神経節、頭蓋頸部神経節、中下頸
8 神経節、鼻粘膜、舌における PrP^{Sc} の蓄積及び各組織の感染性をそれぞれ調べた。
9 SAF-イムノブロット法¹⁰⁾及び PMCA 法¹¹⁾を用いて PrP^{Sc} の蓄積が強く認められ
10 たのは脳幹のみで、視神経及び三叉神経節に弱い蓄積が観察された。TgbovXV マ
11 ウスを用いたバイオアッセイの結果、舌及び鼻粘膜に感染性が認められたが、そ
12 れらの感染性は $10^{2.5}ID_{50}/g$ 以下であり、これらの器官に PrP^{Sc} は検出できなかった。
13 (参照 23 Balkema-Buschmann, et al.(2010)#36)

14 岩田らは、日本のと畜場における BSE 検査で陽性となった 80～90 か月齢の牛
15 3 頭について、肝臓、脾臓、腎臓、心臓、肺、舌、胃、十二指腸、回腸遠位部、
16 回腸（遠位部末端より 2 及び 6 m の部位）、盲腸、直腸、結腸、網膜、すい臓、
17 副腎皮質、リンパ節、喉頭、筋肉、前頭葉、尾状核、視床、線条体、海馬、後頭
18 葉、小脳皮質、脳幹、頸部延髄、胸部延髄、腰部延髄、DRG 及び末梢神経におけ
19 る PrP^{Sc} 分布を IHC 及び WB により調べた。

20 いずれの牛にも臨床症状は認められなかった。検査された牛の全てに PrP^{Sc} が
21 認められた組織は、小脳皮質、脳幹、頸部・胸部・腰部せき髄及び背根神経節で
22 あった。腰神経及び大腿神経（DRG から約 30cm）に微量の PrP^{Sc} が認められた
23 が、その量はせき髄の $1/1,000$ - $1/4,000$ と推定された。PP を含む回腸遠位部、扁
24 桃を含む各リンパ節、脾臓等の各臓器に PrP^{Sc} は認められなかった。(参照 24 Iwata,
25 et al.(2006)#44)

26 横山らは、日本で確認された若齢牛の BSE 症例 2 例について、TgBoPrP マウ
27 ス（Dr Prusiner から分与）を用いてその感染性を調べた。日本 8 例目の 23 か月
28 齢の非定型 BSE 症例(BSE/JP8)及び 9 例目の 21 か月齢 BSE 症例(BSE/JP9)にお
29 いて、臨床症状は認められなかった。両者ともに延髄組織について IHC では陰性
30 であった。通常の WB 法を用いた解析では判定不可能であったため、BSE/JP8
31 は、リンタングステン処理によりサンプル中の PrP^{Sc} を濃縮すると、バンドが検
32 出された。このバンドのパターンは、従来の PrP^{Sc} と異なり、非定型 BSE と判断
33 された。また、BSE/JP9 は、ELISA に用いられたサンプルについて、
34 PNGF(peptide N-glycosidase F)処理により糖鎖を外すと、糖鎖のない PrP^{Sc} のバ
35 ンドが認められたため、陽性と判定された。これら若齢牛 2 例の脳における PrP^{Sc}

¹⁰⁾ Scrapie Associated Fibril イムノブロット(WB)：組織を遠心した後、プロテアーゼ処理により正常プリオンを分解し、分解されない PrP^{Sc} を WB により解析する方法。

¹¹⁾ Protein Misfolding Cycle Amplification：組織と正常プリオンを試験管内で混合し、超音波処理により PrP^{Sc} を増幅させる方法。

1 蓄積はごくわずかで、定型 BSE 症例である 6 例目の牛(BSE/JP6)の脳における
2 PrP^{Sc}の蓄積の 1/1000 程度であると推定された。これらの感染性を調べる目的で、
3 BSE/JP8 及び BSE/JP9 の牛の脳ホモジネートを TgBoPrP マウスに脳内接種し、
4 TgBoPrP マウスの脳を更に TgBoPrP マウス及び ICR マウスに脳内接種して二世
5 代を観察した結果、感染性は認められなかった。TgBoPrP マウスにおける脳内接
6 種試験の PrP^{Sc}の検出感度は感染力価として $10^{2.7}$ i.c. ID₅₀/g であったことより、
7 著者らは、BSE/JP8 及び BSE/JP9 に異常なタンパクが認められるが、感染性は
8 あったとしても非常に低いと考察している。(参照 25 Yokoyama, et al.(2007)#69, 26
9 Yamakawa, et al.(2003)#112)

10
11 岡田らは、日本の死亡牛サーベイランスで見つかった 54、64、69 及び 102 か
12 月齢の計 4 頭の BSE 自然感染牛の消化管組織の PrP^{Sc}を、アルカリ処理を組み込
13 んだ高感度の IHC 及び PTA-WB で調べた。回盲部から 1 m 又は 30 cm の、どち
14 らも連続した PP を含む空腸及び回腸に PrP^{Sc}が認められた。また、54 か月齢の
15 牛の結腸にも PrP^{Sc}が認められた。十二指腸、孤立 PP を含む空腸、PP を含まな
16 い空腸、回盲部、盲腸及び直腸には PrP^{Sc}は認められなかった。54 か月齢の牛の
17 回腸遠位部及び結腸を TgBoPrP マウスに脳内接種した結果、これらの組織に感
18 染性がみられたが、接種してから死亡するまでの期間はそれぞれ 528 ± 10.2 日及
19 び 421 ± 48.2 日であった。著者らは、その感染性は脳に比べて低いと考察してい
20 る。(参照 27 Okada, et al.(2010)#153)

21 同じグループは、日本の死亡牛サーベイランスで PrP^{Sc}が確認された 54～89
22 か月齢の計 7 頭の BSE 自然感染牛について、CNS、脳及びせき髄の PrP^{Sc}の免
23 疫組織化学的パターン及びその分布を調べた。7 頭の牛に臨床症状は認められな
24 かった。脳及びせき髄の全域において PrP^{Sc}の沈着が広く観察された。PrP^{Sc}は、
25 大脳新皮質よりも灰白質の視床、脳幹及びせき髄に多く集中していた。PrP^{Sc}蓄
26 積の局所的分布パターン及び沈着は、脳幹から大脳に至る、異なる脳領域に認め
27 られた。(参照 28 Okada, et al.(2011)#148)

＜参照文献＞

- 1 食品安全委員会. 日本における牛海綿状脳症(BSE)対策について中間とりまとめ. 2004; #209
- 2 食品安全委員会. 我が国における牛海綿状脳症(BSE)対策に係る食品健康影響評価. 2005;
- 3 #210
- 4 G. A. Wells, M. Dawson, S. A. Hawkins, A. R. Austin, R. B. Green, I. Dexter, M. W.
- 5 Horigan and M. M. Simmons. Preliminary Observations on the Pathogenesis of
- 6 Experimental Bovine Spongiform Encephalopathy. BOVINE SPONGIFORM
- 7 ENCEPHALOPATHY. The BSE Dilemma. Springer-Verlag, New York. 1996; 28-44; #196
- 8 M. E. Arnold, S. A. Hawkins, R. Green, I. Dexter and G. A. Wells. Pathogenesis of
- 9 experimental bovine spongiform encephalopathy (BSE): estimation of tissue infectivity
- 10 according to incubation period. Vet Res. 2009; 40: 8; #149
- 11 G. A. Wells, J. Spiropoulos, S. A. Hawkins and S. J. Ryder. Pathogenesis of experimental
- 12 bovine spongiform encephalopathy: preclinical infectivity in tonsil and observations on
- 13 the distribution of lingual tonsil in slaughtered cattle. Vet Rec. 2005; 156: 401-7; #77
- 14 Veterinary-Laboratories-Agency. Bioassay of BSE infectivity in neural and non-neural
- 15 tissues by intracerebral inoculation of cattle. Defra. 2008; #242
- 16 M. E. Arnold, J. B. Ryan, T. Konold, M. M. Simmons, Y. I. Spencer, A. Wear, M. Chaplin,
- 17 M. Stack, S. Czub, R. Mueller, P. R. Webb, A. Davis, J. Spiropoulos, J. Holdaway, S. A.
- 18 Hawkins, A. R. Austin and G. A. Wells. Estimating the temporal relationship between
- 19 PrP^{Sc} detection and incubation period in experimental bovine spongiform encephalopathy
- 20 of cattle. J Gen Virol. 2007; 88: 3198-208; #107
- 21 M. J. Stack, S. J. Moore, A. Vidal-Diez, M. E. Arnold, E. M. Jones, Y. I. Spencer, P. Webb, J.
- 22 Spiropoulos, L. Powell, P. Bellerby, L. Thurston, J. Cooper, M. J. Chaplin, L. A. Davis, S.
- 23 Everitt, R. Focosi-Snyman, S. A. Hawkins, M. M. Simmons and G. A. Wells. Experimental
- 24 bovine spongiform encephalopathy: detection of PrP(Sc) in the small intestine relative to
- 25 exposure dose and age. J Comp Pathol. 2011; 145: 289-301; #154
- 26 A. Buschmann and M. H. Groschup. Highly bovine spongiform encephalopathy-sensitive
- 27 transgenic mice confirm the essential restriction of infectivity to the nervous system in
- 28 clinically diseased cattle. J Infect Dis. 2005; 192: 934-42; #45
- 29 C. Hoffmann, U. Ziegler, A. Buschmann, A. Weber, L. Kupfer, A. Oelschlegel, B.
- 30 Hammerschmidt and M. H. Groschup. Prions spread via the autonomic nervous system
- 31 from the gut to the central nervous system in cattle incubating bovine spongiform
- 32 encephalopathy. J Gen Virol. 2007; 88: 1048-55; #145
- 33 C. Hoffmann, M. Eiden, M. Kaatz, M. Keller, U. Ziegler, R. Rogers, B. Hills, A.
- 34 Balkema-Buschmann, L. van Keulen, J. G. Jacobs and M. H. Groschup. BSE infectivity in
- 35 jejunum, ileum and ileocaecal junction of incubating cattle. Vet Res. 2011; 42: 21; #109
- 36 J. G. Safar, M. Scott, J. Monaghan, C. Deering, S. Didorenko, J. Vergara, H. Ball, G.
- 37 Legname, E. Leclerc, L. Solfrosi, H. Serban, D. Groth, D. R. Burton, S. B. Prusiner and R.
- 38 A. Williamson. Measuring prions causing bovine spongiform encephalopathy or chronic
- 39

- 1 wasting disease by immunoassays and transgenic mice. *Nat Biotechnol.* 2002; 20:
- 2 1147-50; #234
- 3 13 H. Okada, Y. Iwamaru, M. Imamura, K. Masujin, Y. Matsuura, Y. Murayama, S. Mohri
- 4 and T. Yokoyama. Detection of disease-associated prion protein in the posterior portion of
- 5 the small intestine involving the continuous Peyer's patch in cattle orally infected with
- 6 bovine spongiform encephalopathy agent. *Transbound Emerg Dis.* 2011; 58: 333-43; #101
- 7 14 J. C. Espinosa, M. Morales, J. Castilla, M. Rogers and J. M. Torres. Progression of prion
- 8 infectivity in asymptomatic cattle after oral bovine spongiform encephalopathy challenge.
- 9 *J Gen Virol.* 2007; 88: 1379-83; #65
- 10 15 G. A. Wells, T. Konold, M. E. Arnold, A. R. Austin, S. A. Hawkins, M. Stack, M. M.
- 11 Simmons, Y. H. Lee, D. Gavier-Widen, M. Dawson and J. W. Wilesmith. Bovine
- 12 spongiform encephalopathy: the effect of oral exposure dose on attack rate and incubation
- 13 period in cattle. *J Gen Virol.* 2007; 88: 1363-73; #67
- 14 16 J. W. Wilesmith, G. A. Wells, M. P. Cranwell and J. B. Ryan. Bovine spongiform
- 15 encephalopathy: epidemiological studies. *Vet Rec.* 1988; 123: 638-44; #214
- 16 17 N. M. Ferguson, C. A. Donnelly, M. E. Woolhouse and R. M. Anderson. The epidemiology
- 17 of BSE in cattle herds in Great Britain. II. Model construction and analysis of
- 18 transmission dynamics. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1997; 352: 803-38; #215
- 19 18 M. E. Arnold and J. W. Wilesmith. Estimation of the age-dependent risk of infection to
- 20 BSE of dairy cattle in Great Britain. *Prev Vet Med.* 2004; 66: 35-47; #213
- 21 19 Veterinary-Laboratories-Agency. Experimental production of bovine tissues for validation
- 22 of BSE diagnostic tests(SE1736). Defra. 2006; #245
- 23 20 EFSA. Opinion of the Scientific Panel on Biological Hazards on the assessment of the
- 24 likelihood of the infectivity in SRM derived from cattle at different age groups estimated
- 25 by back calculation modeling. *EFSA Journal.* 2007; 2007.476.: #104
- 26 21 M. M. Simmons, J. Spiropoulos, P. R. Webb, Y. I. Spencer, S. Czub, R. Mueller, A. Davis, M.
- 27 E. Arnold, S. Marsh, S. A. Hawkins, J. A. Cooper, T. Konold and G. A. Wells. Experimental
- 28 classical bovine spongiform encephalopathy: definition and progression of neural PrP
- 29 immunolabeling in relation to diagnosis and disease controls. *Vet Pathol.* 2010; 48:
- 30 948-63; #125
- 31 22 K. Masujin, D. Matthews, G. A. Wells, S. Mohri and T. Yokoyama. Prions in the peripheral
- 32 nerves of bovine spongiform encephalopathy-affected cattle. *J Gen Virol.* 2007; 88: 1850-8;
- 33 #66
- 34 23 A. Balkema-Buschmann, M. Eiden, C. Hoffmann, M. Kaatz, U. Ziegler, M. Keller and M.
- 35 H. Groschup. BSE infectivity in the absence of detectable PrP(Sc) accumulation in the
- 36 tongue and nasal mucosa of terminally diseased cattle. *J Gen Virol.* 2010; 92: 467-76; #36
- 37 24 N. Iwata, Y. Sato, Y. Higuchi, K. Nohtomi, N. Nagata, H. Hasegawa, M. Tobiume, Y.
- 38 Nakamura, K. Hagiwara, H. Furuoka, M. Horiuchi, Y. Yamakawa and T. Sata.
- 39 Distribution of PrP(Sc) in cattle with bovine spongiform encephalopathy slaughtered at

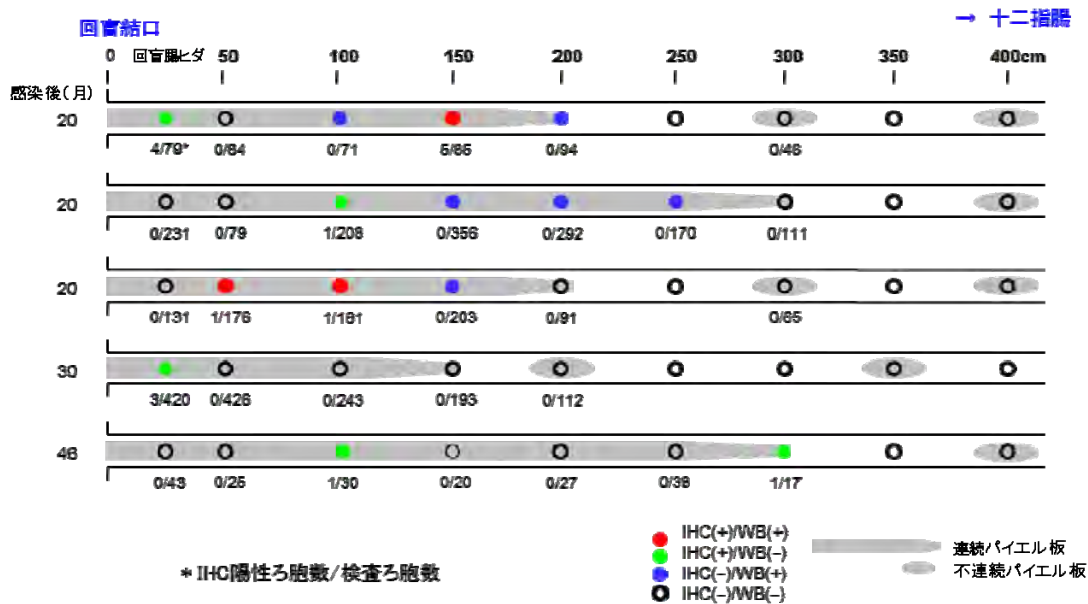
- 1 abattoirs in Japan. Jpn J Infect Dis. 2006; 59: 100-7; #44
- 2 25 T. Yokoyama, K. Masujin, Y. Yamakawa, T. Sata, Y. Murayama, Y. Shu, H. Okada, S.
- 3 Mohri and M. Shinagawa. Experimental transmission of two young and one suspended
- 4 bovine spongiform encephalopathy (BSE) cases to bovinized transgenic mice. Jpn J Infect
- 5 Dis. 2007; 60: 317-20; #69
- 6 26 Y. Yamakawa, K. Hagiwara, K. Nohtomi, Y. Nakamura, M. Nishijima, Y. Higuchi, Y. Sato,
- 7 T. Sata, M. o. H. L. Expert Committee for Bse Diagnosis and J. Welfare of. Atypical
- 8 proteinase K-resistant prion protein (PrPres) observed in an apparently healthy
- 9 23-month-old Holstein steer. Jpn J Infect Dis. 2003; 56: 221-2; #112
- 10 27 H. Okada, Y. Iwamaru, M. Imamura, K. Masujin, T. Yokoyama and S. Mohri.
- 11 Immunohistochemical detection of disease-associated prion protein in the intestine of
- 12 cattle naturally affected with bovine spongiform encephalopathy by using an
- 13 alkaline-based chemical antigen retrieval method. J Vet Med Sci. 2010; 72: 1423-9; #153
- 14 28 H. Okada, Y. Iwamaru, M. Imamura, K. Masujin, Y. Matsuura, Y. Shimizu, K. Kasai, M.
- 15 Takata, S. Fukuda, S. Nikaido, K. Fujii, S. Onoe, S. Mohri and T. Yokoyama.
- 16 Neuroanatomical distribution of disease-associated prion protein in cases of bovine
- 17 spongiform encephalopathy detected by fallen stock surveillance in Japan. J Vet Med Sci.
- 18 2011; 73: 1465-71; #148
- 19
- 20
- 21

1 <参考 1> BSE 感染牛脳幹（5g）を経口投与された牛の検査結果概要

牛 番号	接種後 月数	IHCによるPrP ^{Sc} の検出				臨床 症状
		連続 バイエル 板	扁桃	脳	脊髄	
1	18	-	-	-	-	-
2	20	+	-	-	-	-
3	20	-	-	-	-	-
4	20	+	-	-	-	-
5	20	+	-	-	-	-
6	24	-	-	-	-	-
7	24	-	-	-	-	-
8	24	-	-	-	-	-
9	24	-	-	-	-	-
10	30	-	-	-	-	-
11	30	-	-	-	-	-
12	30	-	-	-	-	-
13	30	+	-	-	-	-
14	34	-	-	+	+	+
15	36	-	-	-	-	-
16	36	-	-	-	-	-
17	36	-	-	+	+	-
18	42	-	-	+	+	+
19	46	+	+	-	-	-
20	48	-	-	-	-	-
21	48	-	-	-	-	-
22	48	-	-	-	+	-
23	48	-	-	-	-	-
24	58	-	-	+	+	+
25	60	-	-	-	-	-
26	66	-	-	+	+	+
27	66	-	-	+	+	+
28	84	-	-	+	+	+

(参照 13 Okada, et al.(2011)#101)より

2
3
4
5 <参考 2> BSE 感染牛脳幹（5g）を経口投与された牛の
6 小腸後部の PrP^{Sc} 陽性ろ胞の存在と比率



(参照 13 Okada, et al.(2011)#101)より

1	【目次】	
2	IV 牛群の感染状況.....	2
3	1. 日本.....	2
4	(1) 飼料規制等の概要.....	2
5	(2) BSE サーベイランスの状況.....	2
6	(3) BSE 発生状況.....	3
7	2. 米国.....	6
8	(1) 飼料規制等の概要.....	6
9	(2) BSE サーベイランスの状況.....	7
10	(3) BSE 発生状況.....	7
11	3. カナダ.....	9
12	(1) 飼料規制等の概要.....	9
13	(2) BSE サーベイランスの状況.....	11
14	(3) BSE 発生状況.....	11
15	4. フランス.....	13
16	(1) 飼料規制等の概要.....	13
17	(2) BSE サーベイランスの状況.....	14
18	(3) BSE 発生状況.....	15
19	5. オランダ.....	17
20	(1) 飼料規制等の概要.....	17
21	(2) BSE サーベイランスの状況.....	18
22	(3) BSE 発生状況.....	19
23		
24		
25		
26		
27		

IV 牛群の感染状況

1. 日本

(1) 飼料規制等の概要

①生体牛、肉骨粉等の輸入

生体牛については、1990 年以降に英国から、その後、順次 BSE 国内発生事例が確認された国からの輸入を停止している。2001 年以降、各国の発生の状況にかかわらず EU 全体からの輸入を停止している。その他の国についても、BSE の国内発生事例が確認された国からの輸入を直ちに停止している。なお、家畜の輸入に関しては、輸出国政府機関と農林水産省との間で輸入条件(家畜衛生条件)の取り決めがなされたもの以外の輸入は認められていない。

肉骨粉及び動物性油脂については、2001 年 10 月以降、動物性加工たん白、動物性油脂等の輸入停止対象物及びこれらを成分とした飼料又は肥料となる可能性があるものの輸入を停止している。

豚由来等の条件を満たすことが輸出国政府機関により証明されたものについては、輸入停止対象から除外されるが、日本に輸入される肉骨粉、肉粉及び骨粉については、家畜伝染病予防法に基づき、全て到着時に動物検疫所による検査を受けなければ通関されない体制がとられている。また、魚粉以外の動物性加工たん白が含まれていないことが輸出国政府機関により証明された魚粉については、輸入停止対象物からは除外されているが、魚粉以外の動物性加工たん白の混入のおそれがないことを確認するために、サンプリングによる精密検査を実施しており、混入が認められた場合には当該魚粉の製造工場からの輸入を停止する措置を講じている。

動物性油脂で飼料用又は肥料用の用途に供されるもの若しくはその可能性のあるものについては、不溶性不純物の含有量が 0.15%以下であることを確認するために、全ての輸入申請を対象として精密検査を実施している。(参照 1, 2)

②飼料規制

1996 年 4 月、農林水産省は、行政指導により、反すう動物の肉骨粉等の反すう動物用飼料への使用自粛を要請した。また、2001 年 9 月には飼料安全法に基づく省令によって、反すう動物用飼料への反すう動物由来たん白質(乳、乳製品、ゼラチン及びコラーゲンを除く。)の使用を禁止した。さらに、同年 10 月には、反すう動物用飼料への全てのほ乳動物由来たん白質の使用を禁止するとともに、反すう動物以外の家畜用飼料に反すう動物由来たん白質の使用を禁止した。併せて、全ての国及び地域からの飼料原料として利用される反すう動物の肉骨粉等を輸入禁止し、国内の製造肉骨粉は焼却処分しているため、反すう動物由来の肉骨粉等は国内に流通していない。なお、と畜場、レンダリング施設、飼料製造施設等において、交差汚染防止対策も講じられている。(参照 1, 2)

(2) BSE サーベイランスの状況

2001 年 9 月に我が国で 1 頭目の BSE 感染牛が報告され、同年 10 月に肉骨粉

の飼料利用の全面的な禁止(Total feed ban)及びと畜場における SRM(特定危険部位¹⁾)の除去が実施され、引き続いて以下のようなサーベイランスが実施された。

厚生労働省では、2001 年 10 月から全月齢の牛を対象に、と畜場における BSE 検査を開始した。2005 年 8 月より、厚生労働省は検査対象牛の月齢を 21 か月齢以上としたが、現状では、全都道府県（保健所設置市を含む。）で 21 か月齢未満の牛についても自主的に検査が行われている。また、農林水産省は、1996 年から原因が特定できない疾病の感染が疑われるとして家畜保健衛生所に搬入された死亡牛等を対象に BSE 検査を開始した。さらに、2001 年 4 月から、OIE の勧告に従い、中枢神経症状を呈する牛を検査対象に追加し、2003 年から 24 か月齢以上の全ての死亡牛等に対して BSE 検査を行っている。これらの BSE 検査では、迅速診断検査として ELISA 法を用いて延髄門部の検査を実施している。

と畜場における迅速診断検査の結果、陽性又は疑陽性となったものについて、WB 及び IHC を用いた確認検査が実施され、いずれかの検査の結果が陽性の場合、専門家会議の意見を聴き、BSE と確定診断される。また、死亡牛等の BSE 検査では、WB 及び IHC を用いた確認検査が実施され、いずれかの検査結果が陽性の場合に、陽性と判定される。²⁾(参照 3, 4, 5, 6)

(3) BSE 発生状況

①発生の概況

と畜場における BSE 検査により、BSE 感染牛と確定されたのは 21 頭(全検査頭数 12,853,167 頭(2012 年 3 月末時点³⁾))であった。そのうち 30 か月齢未満は、2003 年 11 月に確認された 21 か月齢(2002 年 1 月生まれ)、及び 2003 年 10 月に確認された 23 か月齢(2001 年 10 月生まれ)の 2 頭である。23 か月齢の牛で確認された BSE は、WB の結果、非定型 BSE に分類された。日本では、非定型 BSE は、2006 年 3 月に確認された 169 か月齢の BSE 感染牛と合わせて現在までに 2 頭認められている。

30 か月齢未満で確認された 2 頭を除くと、陽性となった牛の月齢範囲は 57～185 か月齢であり、平均は 88.0 か月齢であった。

死亡牛サーベイランスにより BSE 感染牛と確定されたのは、14 頭(全検査頭数 826,059 頭(2012 年 2 月末時点⁴⁾))であり、陽性となった牛の月齢範囲は 48～102 か月齢、平均は 75.7 か月齢であった。

いずれのサーベイランスにおいても、BSE の典型的臨床症状を呈した牛は認められていない。(参照 7)

日本の BSE 検査頭数及び BSE 確認頭数を表 1 に示した。

¹⁾ 日本における特定危険部位：牛の頭部(舌及び頬肉を除く)、せき髄、回腸(盲腸との接続部分から 2 メートルまでの部分に限る)及びせき柱。

²⁾ 必要があるときは、専門家会議の意見を聴き、確定診断が行われる。

³⁾ 厚生労働省ホームページ <http://www.mhlw.go.jp/houdou/0110/h1018-6.html>

⁴⁾ 農林水産省ホームページ http://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/bse/b_sarvei/index.html

1 表 1 日本の各年度の BSE 検査頭数並びに BSE 確認頭数及び確認時の月齢

	BSE 検査頭数		BSE 確認頭数 (注)	確認時の月齢				
	(と畜場)	(死亡牛等)		<21	21～ 30	31～ 48	49～ 72	>72
2001(平成 13) 年度	523, 591	1, 095	3(2)				3(2)	
2002(平成 14) 年度	1, 253, 811	4, 315	4(4)					4(4)
2003(平成 15) 年度	1, 252, 630	48, 416	4(3)		2(2)			2(1)
2004(平成 16) 年度	1, 265, 620	98, 656	5(3)			1(0)	1(1)	3(2)
2005(平成 17) 年度	1, 232, 252	95, 244	8(5)				6(3)	2(2)
2006(平成 18) 年度	1, 218, 285	94, 749	8(3)				5(2)	3(1)
2007(平成 19) 年度	1, 228, 256	90, 802	3(1)					3(1)
2008(平成 20) 年度	1, 241, 752	94, 452	1(0)					1(0)
2009(平成 21) 年度	1, 232, 496	96, 424	0					
2010(平成 22) 年度	1, 216, 519	105, 380	0					
2011(平成 23) 年度	1, 187, 955	104, 733	0					
合 計	12, 565, 335	834, 266	36(21)		2(2)	1(0)	15(8)	18(11)

(注)()はと畜場で確認された頭数(計 21 例)。2001 年(平成 13 年)9 月に千葉県で確認された
1 例目を含め、国内ではこれまでに計 36 頭が BSE 感染牛として確認。

確認された BSE 感染牛の年度毎の総数は、2001 年度の 3 頭から 2005 年度及
び 2006 年度に各 8 頭と増加したが、2007 年度は 3 頭、2008 年度は 1 頭と減少
した。2009 年 1 月(2008 年度)に摘発された 101 か月齢の死亡牛以降、BSE 感染
牛の報告はない(2012 年 7 月現在)。

②出生コホートの特性

BSE感染牛(非定型BSEの2例を除く。)の出生時期をみると、最も出生年が早か
ったのは1992年生まれ (2007年に185か月齢で確認)であった。その後、1996年
出生コホート(出生年が同じ牛群)に12頭及び2000年出生コホートに13頭と二つ
の出生コホートにBSE感染牛が多く確認されている。2002年2月以降に出生した

牛においては、BSE感染牛は認められていない(2012年7月現在)。非定型BSEを除いた定型BSE感染牛について、出生年ごとのBSE陽性牛頭数を図1に、飼料規制後に出生したBSE陽性牛を表2に示した。

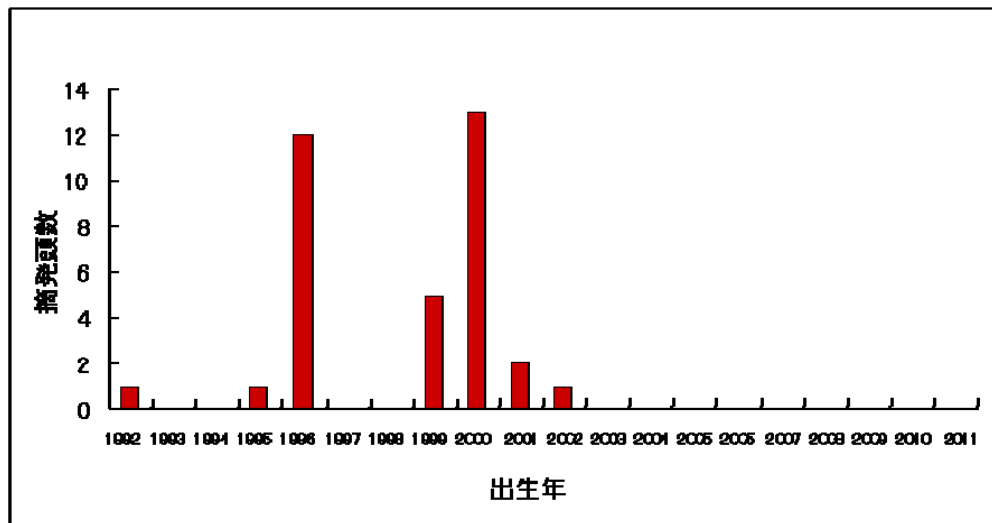


図1 日本の出生年別の BSE 陽性牛頭数

表2 飼料規制後に生まれた BSE 陽性牛

誕生年月	確認年	月齢	区分
2002 年 1 月	2003 年	21 か月齢	健康と畜牛

最も遅く生まれた牛は、2002 年 1 月生まれの雄(去勢)のホルスタイン種 (BSE/JP9)で、21 か月齢で BSE 陽性と診断された。この牛は、2001 年 10 月に飼料規制が実施された後に生まれているが、飼料規制の実施に当たって、飼料の回収等を行われなかったこと等より、飼料規制以前に販売された飼料による曝露の可能性が考えられた。(参照 2)当該牛の延髄門部における PrP^{Sc}の量は、83 か月齢で確認された BSE 陽性牛(BSE/JP6)⁵⁾と比べると約 1/1,000 であった。TgBovPrP マウス及び ICR マウスに感染牛の脳幹⁶⁾を脳内接種した感染実験の結果では、伝達性が認められなかったことから、当該 BSE 陽性牛の脳については、感染性はあったとしても、ごくわずかであると考えられた(参照 8)。この牛が若齢で BSE 陽性となったことについて、反すう動物由来のたん白質を含む飼料の曝露が大量であった可能性が懸念された。しかし、仮にこの時期に大量曝露が生じたと仮定すると、2002 年又はその前後に生まれた牛に複数の陽性例が確認されることが予測されるが、2002 年と 2003 年の出生コホートに他の感染牛は認められておらず、2001 年出生コホートの感染牛も 2 頭のみであり、その前年の 2000 年出生コホートの感染牛 13 頭と比較して格段に少ない。(参照 2, 9)。

1996 年出生コホートについては、と畜場でのサーベイランスが開始された

⁵⁾サーベイランスで BSE 陽性と確定された。WB、IHC、組織学的検査ともに陽性であった。

⁶⁾ サンプルが少なかったため、ELISA に用いた試料の残りが感染実験に用いられた。

2001 年時点で既に 5 歳であったこと、また、24 か月齢以上の死亡牛のサーベイランスが完全実施された 2004 年 4 月で 8 歳前後であったことから、検査の対象となった牛が限られていた条件下ではあるが、1995 年及び 1996 年生まれの BSE 牛のデータを基に「我が国における牛海綿状脳症(BSE)対策に係る食品健康影響評価」(参照 10)において日本の BSE 汚染状況が推察されている。2000 年出生コホート牛については、確認年齢のピークは 5 歳、平均確認月齢は 70.5 か月齢、月齢範囲は 48～101 か月齢であった。

2. 米国

(1) 飼料規制等の概要

①生体牛、肉骨粉等の輸入

生体牛については、1989 年 7 月に英国から、その後順次 BSE 発生国からの反すう動物の輸入を禁止（欧州 1997 年～）し、次いで日本(2001 年～)、カナダ(2003 年～)からの輸入を禁止した。2005 年には、BSE 発生国のうち最小リスク国⁷⁾からの輸入を再開（カナダからの 30 か月齢未満のと畜目的の牛（肥育牛を含む。））し、さらに、2007 年 11 月、飼料規制が有効と政府が認定した日以降に出生した牛（カナダの 1999 年 3 月 1 日以降生まれの牛）について、飼養目的を限定せずに輸入を解禁した。(参照 11, 12, 13, 14, 15)

肉骨粉については、1989 年 11 月に英国から、その後順次 BSE 発生国からの非反すう動物由来であることが明確でない肉骨粉の輸入を禁止した。2000 年 12 月に、米国政府の判断に基づく BSE リスク国からの全ての動物由来の加工たん白(豚、鳥類、魚粉由来のみと証明できるものを除く。)の輸入を禁止した。(参照 16)

動物性油脂については、2000 年 12 月、BSE リスク国からの全ての動物由来のタローの輸入を禁止(工業用利用、タロー由来リノレン酸、ステアリン酸、グリセリン等を除く。)した。2005 年 1 月には、不溶性不純物が 0.15%未満のものについて、BSE に関する最小リスク国(カナダ)からの輸入を再開した。(参照 14)

②飼料規制

1989 年に BSE 発生国からの肉骨粉の輸入が禁止され、1997 年にはほ乳動物由来たん白質を反すう動物に使用することが禁止された（以下、米国で反すう動物用飼料への使用が禁止された物質を米国の項目で「禁止物質」という。）。ただし、ほ乳動物由来たん白質のうち、牛乳、乳製品、血液、血液製品、ゼラチン、豚由来たん白質、馬由来たん白質及び飼料利用のために加熱した食品残さは、禁止物質から除かれている(参照 17)。

さらに、2009 年より飼料規制が強化され、牛由来の動物飼料への禁止原料(CMPAF : Cattle Materials Prohibited in Animal Feed)として、BSE 陽性牛のと体、30 か月齢以上の牛の脳及びせき髄、30 か月齢未満又は脳・せき髄が除去された牛を除く、食肉検査未実施・不合格のと体全体、BSE 陽性牛に由来する油

⁷⁾ BSE 非発生国、BSE 発生国のうち米国への侵入リスクが低いと米国が判断した国等

脂、CMPAF 由来の油脂で不溶性不純物の濃度が 0.15%を超えるもの、CMPAF 由来の機械的回収肉を全ての家畜種の飼料及びペットフードへ使用することが禁止された。なお、と畜場、レンダリング施設、飼料製造施設等において交差汚染の防止対策も講じられている。(参照 17, 18)

(2) BSE サーベイランスの状況

米国は 1990 年 5 月以降、BSE の侵入とまん延防止措置の一環として、中枢神経症状を呈する牛や歩行困難牛を対象とした BSE サーベイランスを開始した。

BSE 初発例(2003 年 12 月)を受け、2004 年 6 月から約 2 年間、BSE ステータスの変化を評価し国内の BSE 有病率の把握を目的とした強化サーベイランスを実施した。(参照 19, 20)強化サーベイランスでは、それ以前よりも検査対象頭数が拡大され、健康と畜牛も検査対象とされた。強化サーベイランスでは、約 2 年間で約 75 万頭の BSE 検査が実施され、2005 年 6 月 24 日 (1992 年生まれと推定)及び 2006 年 3 月 13 日 (1995 年生まれと推定)に各 1 頭、米国産牛での BSE 症例 (いずれも非定型 BSE の H 型)が確認された(参照 19)。2006 年 3 月までのサーベイランス結果が分析され、米国における BSE 有病率は 100 万頭に 1 頭未満であると推定された。これを受けて、2006 年 7 月に現行サーベイランスプログラムが確立され、全月齢の BSE 臨床症状牛等に加え、30 か月齢以上のダウンナー牛等の高リスク牛を対象に年間 4 万頭程度のサーベイランスが実施されている(参照 19)。このサーベイランス水準は、100 万頭に 1 頭未満の有病率の変化を検出できる水準として設定されたものであり、OIE の定めるサーベイランス水準も満たしている (参照 19, 21)。

1990 年以来 National Veterinary Service Laboratory(NVSL)は、OIE マニュアルに記された IHC によりサーベイランス検査を実施しており、加えて、WB による診断も実施している。2004 年 6 月以降、政府獣医当局及び NVSL に認定されている 7 州の獣医診断施設(参照 22)で、ELISA 法によるスクリーニング及び IHC・WB による確定診断を実施している。NVSL は BSE について全ての確定診断と一部のスクリーニング検査を実施している(参照 19, 20, 23)。

(3) BSE 発生状況

①発生の概況

これまでに、米国国内で 4 頭の BSE 陽性牛が確認されている。1 例目は 2003 年 12 月にワシントン州で確認された乳牛の事例であるが、これはカナダからの輸入牛である。2 例目は 2005 年 6 月に確認されたテキサス州の自国産肉用牛、3 例目は 2006 年 3 月に確認されたアラバマ州の自国産肉用牛の事例である。4 例目は 2012 年 4 月に確認されたカリフォルニア州の自国産乳牛の事例である。3 頭の米国産牛の事例は、いずれも 10 歳以上の牛であり、非定型 BSE とされている。(参照 24, 25, 26, 27, 28)

米国の各年度の BSE サーベイランス頭数を表 3 に示した。

表 3 米国の各年の BSE サーベイランス頭数

年	通常と畜牛	死亡牛	不慮の事故による と畜牛	臨床的に 疑われる牛
1999*	35	15	351	265
2000**	24	0	2,063	664
2001**	159	1	4,516	665
2002**	948	2,818	16,045	569
2003**	481	3,106	16,612	578
2004**	1,869	62,071	25,095	1,066
2005**	6	361,986	50,777	1,534
2006**	19,904	272,778	20,703	1,416
2007**	1	27,175	12,821	3,339
2008**	0	26,479	14,224	2,442
2009**	0	27,748	14,093	2,376
2010**	0	28,827	13,099	2,375
2011**	0	23,626	9,467	1,987

*4 月 1 日～9 月 30 日

**前年 10 月 1 日～9 月 30 日

出典(参照 29)

②出生コホートの特性

出生年別の BSE 陽性牛頭数を図 2 に示した。

最も遅く生まれた牛は、2001 年 9 月生まれの雌のホルスタイン種で、127 か月齢で BSE 陽性と診断されている。

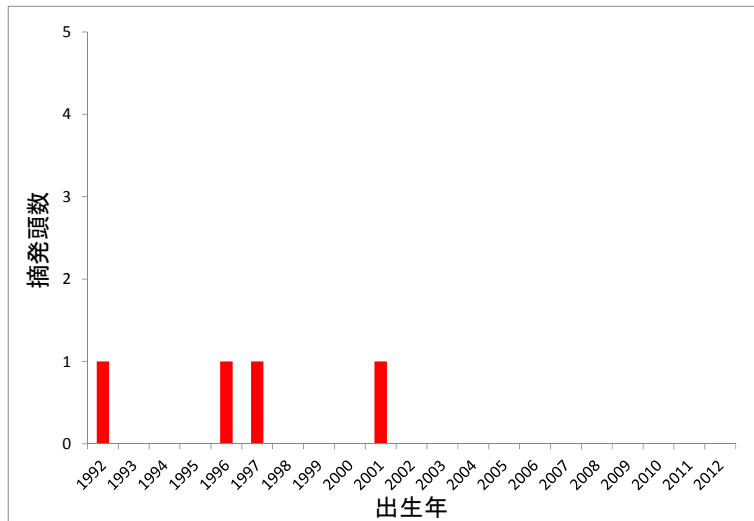


図 2 米国の出生年別のBSE陽性牛頭数

3. カナダ

(1) 飼料規制等の概要

①生体牛、肉骨粉等の輸入

カナダでは、1990 年に英国及びアイルランドから、その後 1994 年には BSE 発生国からの生体牛の輸入を禁止した。さらに、1996 年にカナダ食品検査庁 (CFIA) が BSE 清浄国と認定した国⁸以外からの生体牛の輸入を禁止した(参照 30, 31)。その後、1998 年 4 月には、カナダ政府による総合的なリスク評価によって、BSE 清浄と認定した国からのみ反すう動物の輸入を許可した(参照 30, 32)。2005 年 12 月からは、カナダ政府は、輸出国を三つのカテゴリーに分類（無視できる BSE リスク、管理された BSE リスク及び不明のリスク)する輸入規制を導入し、現在では、OIE のカテゴリーに基づく運用を行っている(参照 33, 34)。

米国産の生体牛については、2003 年 12 月の米国での BSE 発生確認を受け、と畜場直行牛を除く生体牛の輸入を制限した(参照 35)。2004 年 4 月に肥育用子牛（雄子牛)及び一時的に滞在する牛の輸入が再開され(参照 36)、2005 年 3 月に 30 か月齢未満のと畜目的の牛について輸入を再開した(参照 37)。さらに、2006 年 6 月に 1999 年以降に生まれた全て米国産牛の輸入を認めた(参照 38)。

肉骨粉については、1988 年に、米国産を除く全ての肉粉、骨粉及び血粉の輸入を禁止した(参照 30, 39)。1996 年に、反すう動物由来原料を含む動物用飼料及びペットフード並びに動物用飼料及びペットフードの原料とする製品は、BSE 清浄国と認定された国以外からの輸入が禁止された(参照 40)。

⁸ オーストラリア、デンマーク、フィンランド、アイスランド、ニュージーランド、ノルウェー、スウェーデン及び米国

1 1997 年に、全ての動物由来レンダリング製品について、反すう動物への使用可
2 否により制限が規定され、これに基づき輸入が許可された。また、血液、乳を除
3 く反すう動物を原料とするレンダリング製品については、BSE 清浄国と認められ
4 ていない国からの輸入が禁止された(参照 41)。1998 年には、羊及び山羊由来原
5 料の製品も輸入制限の対象とされた (参照 41)。また、輸入に際して、輸出認定
6 国に当該国でと畜された動物であることの証明を要求した。

7 2000 年には、カナダが BSE 清浄国と認められていない国からの血粉、フェザ
8 ーミールを含む全動物由来の全てのたん白質含有製品の輸入が禁止（養殖魚用の
9 レンダリングされた血液製品のフランスからの輸入及び同じく養殖魚用の豚肉骨
10 粉のデンマークからの輸入を除く。）した。(参照 42)

11
12 動物性油脂については、1982 年に米国からの非食用動物由来油脂の輸入を開始
13 し(参照 43)、1988 年には非食用に限らず、米国からの油脂の輸入を認可した。
14 1996 年、タローは BSE に特化した輸入規制の適用対象から除外され、用途を限
15 定せず、オーストラリア、デンマーク、フィンランド、アイスランド、ニュージ
16 ーランド、ノルウェー及びスウェーデンから輸入を開始した(参照 40)。2000 年
17 にたん白質を含まないタロー及びタローから製造された製品については、不溶性
18 不純物の最大許容値を 0.15%とし、これに関する証明及び交差汚染を防ぐ措置に
19 関する証明がある場合については、BSE 非清浄国からの輸入が可能とされた(参
20 照 42)。

21 2005 年 12 月には、輸出国を三つのカテゴリーに分類（無視できる BSE リス
22 ク、管理された BSE リスク、不明のリスク)する輸入規制が導入された(参照 33)。
23 本規則は 2010 年 8 月に改正され、現在に至っている(参照 34)。

24 25 ②飼料規制

26 1997 年より、原則としては乳動物由来たん白質を反すう動物用飼料に使用する
27 ことが禁止された(参照 30)（以下、カナダで反すう動物用飼料への使用が禁止さ
28 れた物質をカナダの項目で「禁止物質」という。）。ただし、ほ乳動物由来たん白
29 質のうち、牛乳、乳製品、血液、血液製品、ゼラチン、豚由来たん白質及び馬由
30 来たん白質は、禁止物質から除かれている。

31 さらに、2007 年に飼料規制が強化され、禁止物質のうち、SRM(30 か月齢以上
32 の牛の頭蓋骨、脳、三叉神経節、眼球、扁桃、せき髄及び DRG 並びに全ての月
33 齢の牛の回腸遠位部)(参照 44)を、全ての家畜種の飼料、ペットフード及び肥料
34 へ使用することが禁止された(参照 45)。同時に、不溶性不純物の濃度が 0.15%を
35 超える反すう動物由来の油脂を反すう動物用飼料に利用することが禁止された。
36 また、併せて、反すう動物用飼料に使用可能なゼラチンは皮由来のものに限るこ
37 ととされた。なお、不溶性不純物の濃度が 0.15%を超えた反すう動物由来油脂は、
38 全ての動物への使用が禁止されている。なお、と畜場、レンダリング施設、飼料
39 製造施設等において交差汚染の防止対策も講じられている。(参照 44, 45, 46 , 47)

（２）BSE サーベイランスの状況

カナダでは、1992 年から中枢神経症状を呈する牛や歩行困難な牛等の高リスク牛を対象としたサーベイランスが開始された。

2003 年 5 月のカナダ国内における BSE 感染牛発見以降は、成牛群における BSE 有病率の評価を目的とした拡大サーベイランスが 2004 年から開始された。サーベイランス計画案が作成され、2004 年はプログラム初年度として 8,000 頭、2005 年以降は年間 3 万頭以上の牛を検査することとされた(参照 48)。カナダにおける BSE サーベイランスの結果、2011 年 10 月までに 18 例の BSE 感染牛が確認されている。(参照 49)

1992 年に開始されたサーベイランスプログラムは、州、大学、連邦政府の病理研究所において、中枢神経症状を呈する牛を病理組織学的にスクリーニングすることにより行われた。これらの症状を呈する牛は、農場、州及び連邦政府のと畜場から搬入されたものである。(参照 50)

2002 年からはサーベイランスプログラムが強化され、と畜場における到着時死亡牛(DOAs; dead on arrival)、緊急と殺牛及び歩行不能牛(ダウナー牛)もサーベイランスの対象とされた。さらに、同年、死亡牛(fallen stock)の多くが検査対象とされた。(参照 50)

2004 年に開始された現行のサーベイランスでの検査計画頭数は、100 万頭当たり 2 頭の有病率の場合に、95%の信頼を持って少なくとも 1 頭の BSE 症例を検出するのに必要な頭数として計画され、実施初年である 2004 年は 8,000 頭とし、2005 年以降は毎年 30,000 頭の検査を実施することとされた(参照 48, 51)。

2004～2008 年のデータは OIE が採用しているポイント制⁹⁾に従っており、OIE 基準の定める 10 万頭に 1 頭の BSE 感染牛が検出可能なサーベイランスの基準を満たしている。

BSE の検査方法については、現在、TSE 検査機関ネットワークに属する州の病理学的検査機関や CFIA ネットワーク 6 施設で、ELISA 法等による迅速検査を行い、陽性結果が出たサンプルはカナダ国立海外病センターにある BSE リファレンスラボに送付され、IHC により確定診断が行われる。ただし、サンプルの状態により解剖学的に脳幹部(門部)が特定できない場合や、迅速診断検査と IHC 検査の結果に相違がある場合は、WB が用いられる。(参照 51, 53)

（３）BSE 発生状況

①発生の概況

カナダにおける最初の BSE 検査陽性牛は、1993 年イギリスから輸入されたサレー種において確認された。その後、2003 年 5 月にカナダ牛で初めて BSE が確認された。2011 年 11 月までに、カナダ国内でカナダ産牛の BSE 検査陽性牛は合計 18 頭確認されており、そのうち 2 例が非定型 BSE (H 型と L 型が各 1 例

9) OIE コードでは、24 か月齢以上の成牛飼養頭数が 100 万頭以上の場合、10 万頭に 1 頭の BSE 陽性牛を検出できる感度のために過去 7 年間に 30 万ポイント以上、5 万頭に 1 頭を検出するためには 15 万ポイント以上が必要としている。(参照 52 加 2-3-4. カナダ諮問参考資料. 2-3-4. OIE コード 11-5 章 BOVINE SPONGIFORM ENCEPHALOPATHY.)

ずつ)であった。定型 BSE の 16 頭の最終出生年は 2004 年、確認時の最低月齢は 50 か月齢であり、非定型 BSE の 2 頭は、いずれも 10 歳以上であった。(参照 49, 54)

カナダの各年の BSE サーベイランス頭数を表 4 に示した。

表4 カナダの各年のBSEサーベイランス頭数

年	検査頭数	うち神経症状牛
1992	225	—
1993	645	54
1994	426	51
1995	269	67
1996	454	157
1997	759	244
1998	940	137
1999	895	692
2000	1,020	452
2001	1,581	623
2002	3,377	451
2003	5,727	286

出典：(参照 55)

なお、2003年以降のBSEサーベイランス頭数は、2004年23,550頭、2005年57,768頭、2006年55,420頭、2007年58,177頭、2008年48,808頭、2009年34,618頭、2010年35,655頭、2011年33,458頭となっている

(<http://www.inspection.gc.ca/animals/terrestrial-animals/diseases/reportable/bse/enhanced-surveillance/eng/1323992647051/1323992718670>)。

②出生コホートの特性

出生年別の BSE 陽性牛頭数を図 3 に示した。

最も遅く生まれた牛は、2004 年 8 月生まれの雌のホルスタイン種で、77 か月齢で BSE 陽性と診断されている。

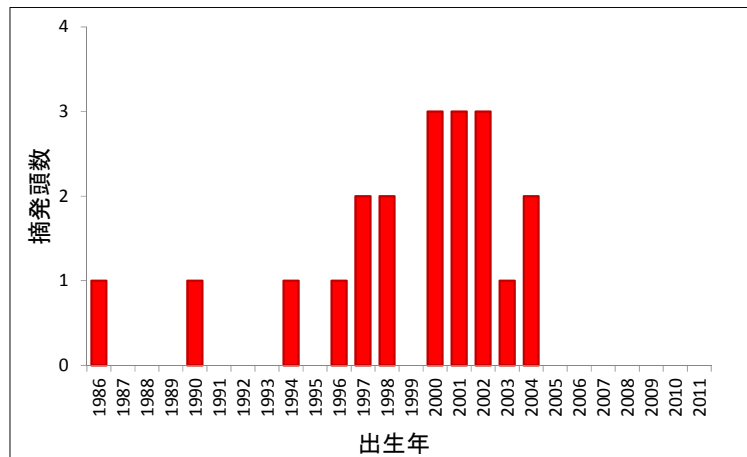


図 3 カナダの出生年別のBSE陽性牛頭数

4. フランス

(1) 飼料規制等の概要

①生体牛、肉骨粉等の輸入

EU 域内からの生体牛の輸入については、1989 年 7 月に英国からの 1988 年 7 月 18 日以前に生まれた牛及び BSE 患畜と疑似患畜の産仔の輸入が禁止された(参照 56, 57)。1996 年には、英国からの生体牛の EU 域内への輸出が禁止され(参照 57, 58)、1998 年にはポルトガルからの生体牛の輸出が禁止された。その後、2004 年にポルトガルからの当該輸出禁止措置が解除され、2006 年には英国からの輸出禁止措置も解除された(参照 57, 59, 60)。

EU域外からの輸入については、1996年にフランス独自の規制として、スイスからの生体牛の輸入を禁止し、その後、2002年に当該輸入禁止を解除した。(参照 57)

2001年に、TSE規則Annex IXの規定により、輸出国のBSEステータス分類に応じた輸入条件が適用されている。輸出可能国はEU理事会決定1979/542/EECに規定される第3国リスト¹⁰⁾に記載され、輸入時には、国境検査所(BIP) による検査検査の上、輸入を認める書類が発行される。その後、輸入が認められた生体牛がEU域内を移動する際に本書類が必要となる。(参照 61, 62)

EU 域内からの肉骨粉の輸入については、1989年にフランス独自の規制として、8 月に英国からの血粉、肉粉、内臓、骨及び獣脂かすの輸入を禁止し、同年 12 月にアイルランドからの輸入も禁止した（アイルランドは、1993 年に解除）。本規制では、豚及び反すう動物由来のミールについては、反すう動物用飼料への利用を禁止する等の条件を課して、特別な例外として輸入を認めていたが、1990 年 2

10) カナダ、スイス、チリ、グリーンランド、クロアチア、アイスランド、モンテネグロ、マケドニア、ニュージーランド、サンピエール島とミクロン島、セルビア(2009年3月時点)

月に当該例外措置も撤廃された(参照 63)。

1996年には、英国からのほ乳動物由来の肉骨粉のEU域内への輸出が禁止された(参照 58)。

1998年には、ポルトガルからのほ乳動物由来の肉骨粉のEU域内への輸出を禁止した(参照 59)。

2002年に畜産副産物規則（2002/1774/EC）に基づき、同規則の分類によるカテゴリー1（SRMを含む。）、カテゴリー2（MBMを含む。）等の輸送においては、事前に仕向け先国の政府当局の許可が必要等、一定の手続きが要求されている。(参照 64)

2011年3月からは、畜産副産物規則が改正(2009/1069/EC)され、カテゴリー1及び2に分類される物質の輸送においては、輸出国及び仕向け先国の政府当局への情報提供、同情報に基づき仕向け先国は一定期間内に輸入の可否を決定すること及び第三国経由でのEU域内輸送に関する項目等の記載によって規定が明確化された。

②飼料規制

フランス政府からの説明によると、1989年に英国産の全てのほ乳動物由来たん白質について、輸入及び反すう動物への使用が禁止された(参照 57, 63, 65)。1990年には、ほ乳動物由来のたん白質を牛用の飼料として使用することが禁止され(参照 57)、1994年には反すう動物用の飼料として使用することが禁止された(参照 57, 66)。さらに2000年11月には、全ての動物由来のたん白質について、全ての家畜用飼料への使用が禁止された(参照 57, 67, 68)。

2001年のTSE規則の施行以降は、全ての家畜用飼料に対して動物性たん白質（乳、乳製品等一部のものを除く。）及び不溶性不純物の含有量が0.15%を超える反すう動物由来の油脂の使用が禁止されている。(参照 57)

加えて、フランス国内の規則では、魚粉などを反すう動物用飼料に使用することが禁止されている。なお、と畜場、レンダリング施設、飼料製造施設等において交差汚染の防止対策も講じられている。(参照 57)

（２）BSE サーベイランスの状況

フランスは、BSEを1990年6月から通報対象疾病に指定し、臨床症状を呈する牛を対象としたパッシブサーベイランスを開始した。生産者は神経症状等を呈する牛を発見した場合には獣医師に通報し、獣医師がBSEの疑いがあると判断した場合、獣医師は農水省獣医療局地方当局(DDVS)に通報しなければならない。通報をしなければ罰則規定の適用対象となる。(参照 57)

農場で死亡した牛の検査は調査プログラムとして2000年6月に開始され、56,000件の検査が実施された後、2001年からシステム化された。24か月齢超の農場死亡牛はレンダリング施設に運ばれ、サンプルはレンダリング施設において収集されている。(参照 57)

健康なと畜牛の検査は、2001 年 1 月から 30 か月齢超を対象に開始され、同年 7 月から 24 か月齢超、2004 年 7 月から 2008 年 12 月までは 30 か月齢超を対象に実施された。2009 年 1 月 1 日以降は、欧州委員会決定(2008/908/EC))に基づき、48 か月齢超の健康と畜牛を対象に BSE 検査が実施され、2011 年 7 月 1 日からは、欧州委員会決定(2011/358/EC)(参照 70)に基づき、検査対象月齢がさらに 72 か月齢超に引き上げられた(参照 67)。

1997 年、IHC により BSE 陽性が確認された場合、牛群全体を安楽殺し、と体を焼却処分することが義務付けられた。2002 年、陽性牛群全体のとう汰を止め、コホート牛のみ安楽殺させ検査を行う措置に変更した。ここでいうコホート牛とは、BSE 検査陽性牛の誕生の前後 12 か月以内に同じ牛群で生まれ、生後 1 年間ともに育成された牛で、BSE 検査陽性牛が生後 1 年間に給与されたものと同じ飼料が給与された牛、また BSE 検査陽性牛が雌牛の場合には、当該牛が症状を示した日又は死亡日から遡って 2 年以内に当該牛から産まれた牛を意味する(参照 57)。

検査手法については、2002 年まで、全ての臨床症状牛のサンプルはフランス食品衛生安全庁(AFSSA)に送付され、IHC が行われた。健康と畜牛では、2001 年 1 月以降に迅速検査が実施され、同年 6 月からは死亡牛検査でも迅速検査が始まった。2002 年以降は、臨床症状牛についても迅速検査が始まった。

一次検査は農水省食品総局(DGAL)が認定した検査施設（全国 57 か所）で実施され、一次検査で陰性結果とならなかった場合は、サンプルが AFSSA に送付される。迅速診断検査で陰性でなかったサンプルについては、AFSSA が、迅速診断検査、脳幹のいくつかの部位を用いた WB 及び IHC を実施し、最終診断を行っている。(参照 57)

(3) BSE 発生状況

①発生の概況

OIE に報告されている BSE 感染牛の集計によると、1991 年に初めてフランスにおいて BSE 検査陽性牛が確認されて以降、2001 年の 274 頭をピークに、2002 年に 239 頭、2003 年に 137 頭、2004 年に 54 頭、2005 年に 31 頭、2006～2008 年は 10 頭未満、2009 年には 10 頭、2010 年には 5 頭、2011 年（6 月まで）は 1 頭が OIE に報告されており、合計 1,018 例の報告がある（2011 年 6 月現在）。なお、非定型 BSE については、2007 年 9 月 1 日時点で 14 例が確認されており、うち 8 例が H 型、6 例が L 型であった。(参照 57, 71, 72, 73, 74, 75)

フランスの各年度の BSE サーベイランス頭数を表 5 に示した。2011 年度（2010 年 11 月 1 日～2011 年 10 月 31 日）には、フランス国内では 1,722,012 頭の牛について BSE 検査が実施された。内訳は健康と畜牛が 1,414,857 頭、死亡牛が 289,385 頭、緊急と殺牛が 17,764 頭及び臨床症状を呈する牛が 6 頭であった。この結果、OIE コード(参照 76)に基づく 2011 年度のサーベイランスポイントは、312,138 ポイントであり、OIE 基準の定める 10 万頭に 1 頭の BSE 感染牛が検出可能なサーベイランスの基準を満たしている(参照 65, 67)。

表5 フランスの各年のBSEサーベイランス頭数

	死亡牛	健康と畜牛	BSE 疑い	その他
2001	122,775	2,351,396	91	0
2002	271,520	2,889,806	114	0
2003	280,436	2,891,769	174	0
2004	262,192	2,602,554	101	0
2005	249,164	2,319,214	51	0
2006	251,268	2,240,582	34	0
2007	264,107	2,176,022	13	5,654
2008	315,036	2,163,216	12	5,591
2009 ^{※1}	297,590	1,641,434	9	10,362
2010 ^{※2}	291,002	1,484,778	11	18,322
2011 ^{※3}	289,385	1,414,857	6	17,764

※1：2008 年 11 月～2009 年 10 月、

※2：2009 年 11 月～2010 年 10 月、

※3：2010 年 11 月～2011 年 10 月

②出生コホートの特性

出生年ごとの BSE 陽性牛の頭数を図 4 に、飼料規制後に出生した BSE 陽性牛を表 6 に示した。

BSE 陽性牛の出生時期については、1995 年生まれが最も多くなっている。

BSE 陽性牛のうち最も遅く生まれたものは 2004 年 4 月生まれであり、フランスにおいて完全な飼料規制が実施された 2000 年 11 月以降に生まれた牛で BSE 陽性が確認されたのは、これに 2001 年生まれの 2 頭を加えた合計 3 頭である。

なお、飼料規制から 3 年経過後に発生した 2004 年の事例は、原因の特定には至っていない。AFSSA は、製造、流通、動物用飼料の使用などの流れの複雑さをあげ、アクティブサーベイランス体制の質及び反すう動物用飼料の管理措置を維持することを勧告している(参照 77)。

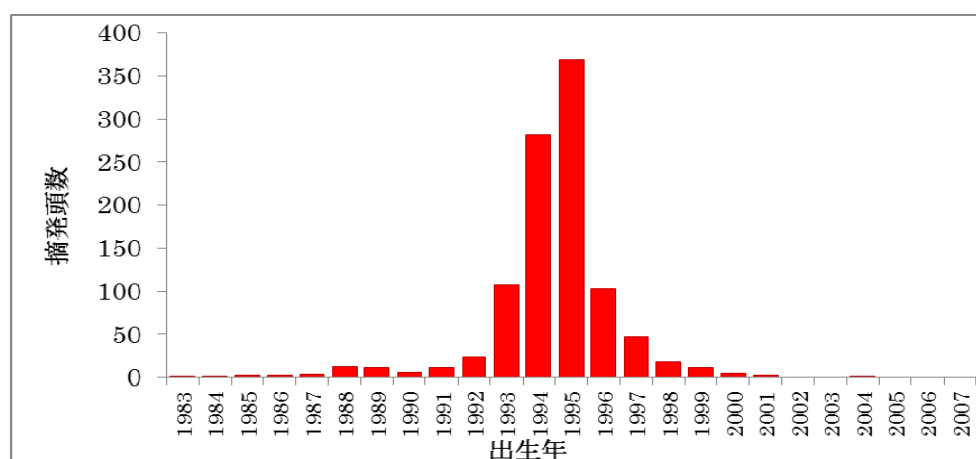


図4 フランスの出生年別のBSE陽性牛頭数

表 6 飼料規制後に生まれた BSE 陽性牛

誕生年月	確認年	月齢	区分
2001 年 1 月	2006 年	60 か月齢	健康と畜牛
2001 年 12 月	2010 年	105 か月齢	死亡牛
2004 年 4 月	2010 年	69 か月齢	死亡牛

5. オランダ

(1) 飼料規制等の概要

①生体牛、肉骨粉等の輸入

生体牛の輸入については、1989 年に、英国で 1988 年以前に生まれた生体牛の EU 域内への輸出が禁止された(参照 78)。1996 年には、英国からの生体牛の EU 域内への輸出が禁止され(参照 79)、1998 年にはポルトガルからの生体牛の輸出が禁止された。その後、2004 年にポルトガルからの当該輸出禁止措置が解除され、2006 年には英国からの輸出禁止措置も一定の条件を課した上で解除された(参照 80, 参照 81, 参照 82)。

オランダ政府からの説明によれば、肉骨粉の輸入については、1990 年に英国からの反すう動物由来肉骨粉の輸入規制（オランダ独自の規制：政府説明）が行われた(参照 83, 84)。1993 年に、反すう動物用飼料工場においては、英国、アイルランド及びスイス産肉骨粉が存在しないように規制した(オランダ独自の規制)(参照 83)。

1996 年には、英国からのほ乳動物由来肉骨粉の EU 域内への輸出が禁止され(参照 79)、1998 年にはポルトガルからのほ乳動物由来肉骨粉の EU 域内への輸出が禁止された(参照 80)。

動物性油脂については、2002 年に畜産副産物規則の施行によりカテゴリー 1(SRM を含む。)及び 2 の物質は、事前に仕向け先国の政府当局に情報提供する等一定の輸出手続きを遵守することが必要とされた(参照 85)。

②飼料規制

オランダ政府からの説明によると、1989 年に反すう動物由来たん白質を反すう動物に使用することを禁止し、1994 年には、ほ乳動物由来たん白質を反すう動物に使用することを禁止した。さらに 1999 年には、反すう動物用飼料と動物性たん白質を含む非反すう動物用飼料の製造ラインが完全に分離された(参照 83, 86, 87)。2001 年の TSE 規則の施行以降は、全ての家畜用飼料において動物性たん白質（牛乳、乳製品等一部のものを除く。）及び不溶性不純物の含有量が 0.15%を超える反すう動物由来の油脂の使用が禁止されている(参照 88)。

ただし、畜産副産物規則で定められている TSE 等を伝播するリスクに基づく三つのカテゴリーに分類される畜産副産物のうち、カテゴリー3 に分類される動物性油脂は、不溶性不純物の含有量が 0.15%を超える反すう動物由来のものを除き、家畜用飼料に使用することが認められている。なお、と畜場、レンダリング施設、飼料製造施設等において交差汚染の防止対策も講じられている。(参照 83, 84,85,88, 89, 90)

(2) BSE サーベイランスの状況

オランダでは 1990 年 7 月に BSE を通報対象疾病に指定し、臨床症状を呈する牛を対象としたパッシブサーベイランスを開始した。開業獣医師や農家は OIE コードにおいて規定される一つ以上のカテゴリーを含む症状を呈した牛を発見した場合、獣医当局に通報する必要がある。また、と畜場での生前検査で BSE の症状を呈している動物も対象とされる(参照 84, 91)。この結果、1991 年から 2009 年までに 379 件の検査が実施された。

2000 年からは 24 か月齢超の死亡牛及び緊急と殺牛を対象としたアクティブサーベイランスが開始された。また 2009 年 1 月 1 日には EFSA の実施したリスク評価に基づき、緊急と殺牛及び死亡牛の検査において、対象月齢が 48 か月齢超に引き上げられた(参照 84, 91)。この結果、2000 年から 2010 年までに 622,535 件の検査が実施された。

2001 年から 30 か月齢超の健康と畜牛を対象としたアクティブサーベイランスが開始された。また、2009 年 1 月 1 日には、EFSA の実施したリスク評価に基づき、健康と畜牛の検査対象月齢が 48 か月齢超に引き上げられ、2011 年 7 月 1 日からは、さらに検査対象月齢が 72 か月齢に引き上げられた(参照 84, 91)。この結果、2001 年から 2010 年までに 4,190,139 件の検査が実施された。

オランダで使用されるサンプリング及び診断法は OIE マニュアル、EU 規則及び VLA のマニュアルに準拠している。

2002 年までは、全てのサーベイランス検査を中央獣医研究所(CVI)で実施していたが、現在は、食用健康と畜牛については、CVI により認定された民間検査施設(現在 5 施設)でスクリーニング検査を実施し、確定診断のみ CVI で実施している。なお、その他のカテゴリーの牛(臨床症状牛、死亡牛等)については、スクリーニング検査も CVI で実施している。確定診断は、CVI において、病理組織学的分析、免疫組織化学的分析によって行われる。なお、CVI は、EU のリファレ

ンスラボ(VLA) の技能検査で精度管理されている。(参照 84)

CVI では病理組織学的検査、IHC、Prionics Check Western(2000.11～)を実施している。なお、サンプルがこれらの検査に適さない場合、OIE マニュアルの WB を行うこととされている。(参照 84)

(3) BSE 発生状況

①発生の概況

オランダでは、1997 年の最初の BSE 発生から 2011 年 11 月末までに 88 頭の BSE 陽性牛が確認されており、内訳は 19 頭が臨床症状牛、21 頭が死亡牛、48 頭が健康と畜牛となっている。これまでの陽性牛の最若齢は 50 か月齢、最高齢は 171 か月齢であり、平均月齢は 80 か月齢(6.7 歳) とされている。

非定型 BSE については、オランダでは 4 頭の発生が確認されており、1 頭(13 歳) が H 型、3 頭が L 型(10 歳、12 歳、14 歳) であった(2011 年 11 月末現在)(参照 92, 93)。

オランダの各年度の BSE サーベイランス頭数を表 7 に示した。

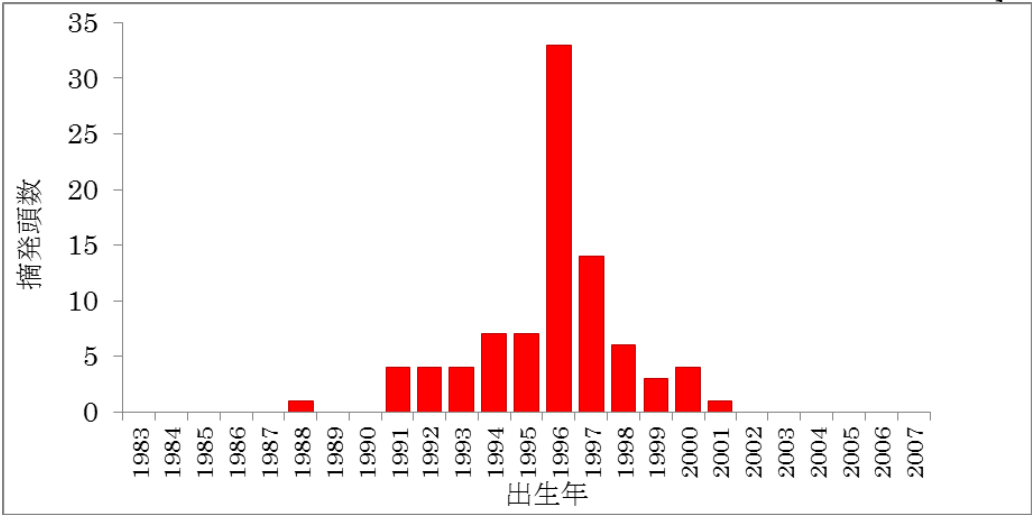
表 7 オランダの各年の BSE サーベイランス頭数

	死亡牛	健康と畜牛	BSE 疑い	その他
2001	31,056	454,649	97	31,281
2002	46,611	491,069	39	17,710
2003	49,853	441,987	25	15,510
2004	65,600	471,630	19	0
2005	47,017	455,481	7	17,955
2006	47,804	432,042	12	10,739
2007	61,413	399,304	15	5,230
2008	67,440	409,444	9	4,985
2009	44,157	357,556	4	3,227
2010	47,354	333,615	2	2,789

②出生コホートの特性

出生年ごとの BSE 陽性牛頭数を図 5 に、飼料規制後に出生した BSE 陽性牛を表 8 に示した。

陽性牛の出生時期については、1996 年生まれが最も多くなっている。2001 年 2 月生まれの 1 頭は 2001 年の完全な飼料規制(全ての家畜用飼料へのほ乳動物由来の動物性たん白質の使用禁止) 施行後に生まれたものである(参照 92)。この感染経路については、汚染防止対策に係る飼料生産システムが不十分であったこと、農場で豚用飼料が牛用飼料に混ざったことなどが原因として疑われている(参照 94, 95)。



12

図5 オランダの出生年別のBSE陽性牛頭数

表 8 飼料規制後に生まれた BSE 陽性牛

誕生年月	確認年	月 齢	区分
2001 年 2 月	2005 年	58 か月 齢	と 畜 検 査 異 常 牛

- 1 <参照文献>
- 2
- 3 （精査中）

【目次】

V. 牛肉及び牛内臓	2
1. 日本	2
(1) SRM 除去	2
(2) と畜処理の各プロセス	2
(3) その他	3
2. 米国	4
(1) SRM 除去	4
(2) と畜処理の各プロセス	4
(3) その他	5
3. カナダ	5
(1) SRM 除去	5
(2) と畜処理の各プロセス	6
(3) その他	6
4. フランス	7
(1) SRM 除去	7
(2) と畜処理の各プロセス	8
(3) その他	8
5. オランダ	9
(1) SRM 除去	9
(2) と畜処理の各プロセス	10
(3) その他	10

V.牛肉及び牛内臓

1. 日本

(1) SRM 除去

① SRM 除去の実施方法等

日本では、と畜場法施行規則及び牛海綿状脳症対策特別措置法施行規則において全月齢の牛の頭部（舌、頬肉を除く。）、また、せき髄及び回腸遠位部（盲腸との接続部分から 2 メートルまでの部位）を SRM として除去することが定められている。また食品衛生法に基づく食品、添加物等の規格基準においては BSE の発生国又は発生地域において飼養された牛の肉を一般消費者に販売する場合は、せき柱（胸椎横突起、腰椎横突起、仙骨翼及び尾椎を除く）を除去することが定められている。(参照 1, 2, 3, 4)

さらに、と畜場施行規則等により、SRM はと畜解体時等に食用部位を汚染しないように除去され、専用の容器に保管するとともに、と畜検査員（地方自治体に所属する獣医師）による確認を受けた後に 800℃以上で確実に焼却することが義務付けられている。(参照 1, 2)

せき髄については、一般的には背割前に吸引機により吸引して除去しており、背割後、高圧水により枝肉を洗浄し、と畜検査員がせき髄片の付着がないことを確認している。背割り鋸は 1 頭毎に洗浄をしている。(参照 2, 5)

② SSOP、HACCP に基づく管理

SRM に係る衛生標準作業手順（SSOP：Sanitation Standard Operating Procedures）はすべてのと畜場において導入されており、SSOP に定められた頻度で点検を実施し、その記録を保管している。(参照 5)

(2) と畜処理の各プロセス

①と畜前検査及びと畜場における BSE 検査

と畜場では、生体検査及び解体後検査が行われている。

生体検査では、すべての牛について、奇声、旋回等の行動異常、運動失調等の神経症状の有無を歩様検査の結果もあわせて判断され、当該牛が BSE に罹患している疑いがあると判断した場合には、と畜場法(昭和 28 年法律第 114 号)に基づきと殺解体禁止措置をとることが定められている。(参照 6, 7)

解体後検査では、全月齢の通常と畜牛（20 か月齢以下の牛は任意）を対象に BSE 検査を実施している。なお、検査中の当該牛に由来する肉、臓器等については、検査の実施中は、分離した廃棄部分を含め、個体識別が可能な方法でかつ可食部分が微生物等の汚染を受けないよう保管することが義務付けられている。(参照 6)

②スタンニング、ピッシング

スタンニングについては、牛のと殺を行っているのと畜場 151 施設のうち、スタンガン（と殺銃）を使用していると畜場は 143 施設、と畜ハンマーを使用していると畜場は 16 施設、その他 2 施設で、圧縮した空気又はガスを頭蓋腔内に注入する方法を用いていると畜場はなかった。スタンガンを使用している 143 のと畜場のうち、弾の先が頭蓋腔内に入るものを使用している施設が 142 施設、頭蓋腔内に入らないものは 3 施設¹であった（「特定部位の取扱調査表結果」平成 23 年 3 月時点）。(参照 5)

平成 21 年 4 月 1 日より、と畜場法施行規則第 7 条第 1 項第 3 号の規定に基づき、牛のと殺に当たっては、ピッシング（ワイヤーその他これに類する器具を用いて脳及びせき髄を破壊することをいう。）は禁止されている。(参照 8)

なお、厚生労働省実施の「ピッシングに関する実態調査結果（平成 21 年 6 月）」によると、平成 21 年 3 月末時点で全てのと畜場においてピッシングが中止されたことが確認されている。(参照 9)

（３）その他

①機械的回収肉（MRM）

日本では、MRM の生産は行われていない。(参照 10)

食品、添加物等の規格基準において、せき柱の除去は、背根神経節による牛の肉及び食用に供する内臓並びに当該除去を行う場合の周辺にある食肉の汚染を防止できる方法で行われなければならないと規定されている。(参照 3, 11)

②トレーサビリティ

日本におけるトレーサビリティ制度は、「牛の個体識別のための情報の管理及び伝達に関する特別措置法（平成 15 年法律第 72 号）」に基づく牛個体識別台帳等で牛の個体情報管理が 2002 年 1 月から開始され、2003 年 12 月から生産段階で義務化され、2004 年 12 月からは流通段階においても義務化されている。

と畜検査に際しては、「伝達性海綿状脳症検査実施要領」に基づき、と畜検査申請書において牛個体識別台帳の写し等を参考に、歯列の確認を行い、月齢を総合的に判断する。第 3 切歯が生えている場合には、と畜検査申請書の記載にかかわらず、生後 30 か月齢以上であると判断される。(参照 6, 12)

③ と畜場及びと畜頭数

日本にはと畜場が 151 施設（2011 年 3 月現在）ある。

年間と畜頭数は、約 122 万頭であり、うち 30 か月齢以下は約 86 万頭である（2011 年 5 月 31 日現在）。(参照 5, 13)

¹ 複数の方法を用いている施設があるため、重複した数となっている。

2. 米国

（１）SRM 除去

①SRM 除去の実施方法等

米国においては、30 か月齢以上の脳、頭蓋、眼球、三叉神経節、せき髄、せき柱（尾椎、胸椎及び腰椎の横突起並びに仙骨翼を除く。）、背根神経節、及び全月齢の回腸遠位部を除去することが義務付けられている。

と畜工程において背割りが行われており、一般的には、背割り後にせき髄を吸引器により除去した後、枝肉を温水又は冷水等で洗浄している。背割り鋸は 1 頭毎に洗浄される。(参照 14)

せき柱へのせき髄の残存がないことは従業員と検査員が目視で確認しており、その他 SRM の除去についても、食肉検査官（獣医官を含む。）が目視により確認している。(参照 14)

②SSOP、HACCP に基づく管理

連邦規則 9CFR310.22 に基づき、と畜場は HACCP、SSOP 等を組み込むことが定められており、モニタリングの実施・記録保持等の検査体制が確保されていなければならない。(参照 15)なお、対日輸出認定施設においては、HACCP プログラムが整備され、実施状況については現地調査が行われている。(参照 16)

③ 日本向け輸出のための付加的要件等

日本向け輸出のための要件として米国農務省輸出証明(EV)プログラムを定めており、特定の要件を満たした施設のみ輸出が可能となっている。主な要件として、SRM を全月齢の牛から除去することや、牛肉などは個体月齢証明等の生産記録を通じて 20 か月齢以下と証明される牛由来とすることが規定されている。(参照 17)

（２）と畜処理の各プロセス

①と畜前検査及びと畜場における BSE 検査

と畜場に搬入されるすべての牛は、獣医官又はその監督のもとでの食肉検査官が歩行状態などを目視で検査し、中枢神経症状牛、死亡牛、歩行困難牛は食用目的でと畜することが禁止される。(参照 14)

通常と畜牛の BSE 検査は、2006 年までは 30 か月齢以上の健康と畜牛の一部を対象に実施していたが、2007 年以降は実績がなく、スクリーニング検査も行われていない。(参照 14, 18, 19)

②スタンニング、ピッシング

ほとんどのと畜施設では貫通式キャプティブボルトスタンガンを使用している。ただし空気噴射を伴う圧縮空気スタンガンは、脳の可視的断片が気絶させた牛の循環系に入り込む恐れがあるため、米国では 2004 年 1 月より使用が禁止されている。

人道的と畜法によりピッシングは禁止されている。(参照 14)

(3) その他

①機械的回収肉 (MRM)

日本向け輸出用に MRM の生産はされていない。

米国内では、30 か月齢以上の牛の頭蓋骨、せき柱 については使用禁止とした上で MRM の生産が行われている。(9 CFR 319.5、

<http://ecfr.gpoaccess.gov/cgi/t/text/text-idx?c=ecfr&sid=0104c05e673aafd200080564340b0a26&rgn=div8&view=text&node=9:2.0.2.1.20.1.22.3&idno=9>)

②トレーサビリティ

米国における個体識別は、これまで長年にわたり牛の結核、ブルセラ病等家畜疾病モニタリング対策の一部として実施されてきた。2006 年 4 月に米国農務省は、口蹄疫等の家畜疾病が発生した場合に 48 時間以内に感染している家畜とその飼養農場を特定することを目的とした全米家畜個体識別システム (NAIS: National Animal Identification System) の開始を公表した。NAIS は米国農務省が主体となって実施され、全米統一的なシステムの構築を目指したが、NAIS への加入は任意であったため、生産者の参加は 36%程度にとどまっている(2010 年 2 月現在)。その後、2010 年 2 月に米国農務省は、各州政府が実施主体となる新たな家畜疾病トレーサビリティシステムを導入することを発表した。制度への参加は任意ではなく義務付けられている。2011 年 8 月 11 日から 12 月 9 日までの期間、USDA はこの新たなシステムの法制化に向けてのパブリックコメントを受け付けた。(参照 20)

③と畜場及びと畜頭数

対日輸出認定施設は 2012 年 6 月現在で 58 施設あり、2005 年から 2011 年の間に、のべ 115 施設の現地調査及び査察を行い、対日輸出条件の遵守状況（月齢確認、特定危険部位の除去状況）の確認、検証が行われた。(参照 16, 21)

年間と畜頭数は、2011 年のデータによると、約 3,494 万頭であり、うち 1 歳以上の成牛が約 3,409 万頭であった。(参照 22)

3. カナダ

(1) SRM 除去

①SRM 除去の実施方法等

カナダでは、全月齢の回腸遠位部及び 30 か月齢以上の脳、頭蓋、眼球、扁桃、三叉神経節、せき髄、せき柱及び背根神経節が SRM の範囲として規定されている。(参照 23, 24)

背割り後に吸引機によりせき髄を除去した後、一般的には枝肉を温水又は冷水等で洗浄し、せき柱へのせき髄の残存がないことを従業員や検査員が目視で確認する。背

割り鋸は 1 頭毎に洗浄される。その他の SRM についても、食肉検査官（獣医師を含む。）が目視により除去を確認する。（参照 14, 25）

SRM は除去後速やかに染色され、SRM が入っていることを明記した専用のコンテナに入れられ、埋却、焼却、アルカリ加水分解又は熱加水分解のいずれかの方法により処理される。（参照 23, 24）

②SSOP、HACCP に基づく管理

2005 年 11 月より、食肉検査規則(Meat Inspection Regulations:MIR)に基づき、登録施設における HACCP の設定、整備及び維持が義務付けられている。HACCP システムはカナダ食品検査庁（CFIA）の食品安全強化プログラムの要件を満たしていなければならないと規定されている。（参照 24）

③日本向け輸出のための付加的要件等

日本向け輸出のための要件として「日本向けに輸出可能な牛のと殺と牛肉製品の加工に係る基準（CFIA、2005 年 5 月 16 日）」を定めており、特定の要件を満たした輸出施設のみ輸出が可能となっている。主な要件として、SRM を全月齢の牛から除去すること、牛肉などは個体月齢証明等の生産記録を通じて 20 か月齢以下と証明される牛由来とすることが規定されている。

（２）と畜処理の各プロセス

①と畜前検査及びと畜場における BSE 検査

と畜場に搬入される全ての牛は、獣医官自ら又はその監督のもとでの食肉検査官が歩行状態などを目視で検査する。中枢神経症状を呈する牛・死亡した牛・歩行困難な牛は食用目的でと畜することが禁止されている。（参照 14, 26）

カナダの BSE サーベイランスプログラムが開始されてから、健康と畜牛は対象に含まれていない。（参照 23）

②スタンニング、ピッシング

ほとんどのと畜施設では貫通式キャプティブボルトスタンガンを使用している。空気噴射を伴う圧縮空気スタンガンは、脳の断片が気絶させた牛の循環器系に入り込む恐れがあるため、2000 年より使用が禁止されている。

食肉検査規則によりピッシングは禁止されている。（参照 23, 26）

（３）その他

①機械的回収肉（MRM）

日本向け輸出用に MRM の生産はされていない。

カナダ国内では 30 か月齢以上の牛の頭蓋骨及びせき柱を使用することを禁止する等の規制強化が行われている。（参照 14）

②トレーサビリティ

ケベック州以外のカナダ全土において、家畜疾病の摘発、予防及び撲滅を目的とした家畜追跡システムであるカナダの個体識別制度(CCIP: Canadian cattle identification program)が 2001 年に導入された。2002 年から完全に実施され、所有する牛への耳標装着を怠った者に対しては罰金を課す等の罰則規定が設けられている。この個体識別制度の遵守率は現在 97%以上となっている。

ケベック州においては、州独自の個体識別システムが存在し、ケベック州農業追跡局 (Agri-Traçabilité Québec (ATQ)) が複数の動物種を対象とした単一のデータベース(ATQ データベース)を管理している。すべての牛は、出生時又はケベック州への到着時に 2 つの耳標 (吊り下げタグ及び高周波個体識別タグ)により個体識別することが義務化されている。これは、ケベック州以外で利用されているものと同様のもので、カナダ牛個体識別庁の認証を受けている。(参照 25, 27, 28, 29, 30)

③と畜場及びと畜頭数

連邦政府に登録されていると畜場数は合計 35 施設である。これらの施設は、処理時間内は常時、CFIA による検査を受けている(参照 24)。そのうち、対日輸出認定施設は、平成 23 年 11 月時点で 12 施設である。(参照 31)

年間と畜頭数は 2009 年のデータで約 341 万頭であり、うち連邦政府に登録されていると畜場での頭数は約 314 万頭、うち 30 か月齢超は約 60 万頭である。(参照 24)

4. フランス

(1) SRM 除去

①SRM 除去の実施方法等

フランスでは、12 か月齢超の頭蓋（下顎を除き脳、眼を含む。）及びせき髄、30 か月齢超のせき柱（尾椎、頸椎・胸椎・腰椎の棘突起及び横突起並びに正中仙骨稜・仙骨翼を除き、背根神経節を含む。）、及び全月齢の扁桃、十二指腸から直腸までの腸管及び腸間膜が SRM として規定されている。(参照 32)

SRM 除去はと畜場における牛の特定危険部位管理指針 (SRM GUIDE) に従って行われ、農水省獣医療局地方当局(DDVS)の検査官により検査・監督が行われている。また、SRM 除去の方法については、農水省食品総局中央当局(DGAL)及びフランス食品衛生安全庁(AFSSA)により検証が行われている。

12 か月齢超の牛は背割り前に吸引機によりせき髄を除去することが義務付けられており、背割り後に残存しているせき髄は作業員により除去され、検査官が枝肉検査時にせき髄が残存していないことを確認している。せき髄除去後に高圧水等を用いた枝肉洗浄は行われておらず、スチームバキュームを実施している。背割り鋸は 1 頭毎に洗浄されている。せき柱以外の SRM も、と畜場において除去されたことを食肉検査官が確認し、除去された SRM は専用のコンテナに廃棄される。30 か月齢超の牛の

せき柱は、食肉処理施設で除去される。(参照 33, 34, 35)

②SSOP、HACCPに基づく管理

全てのと畜場及び食肉処理場で、優良衛生規範(GHP)²の適用義務付けられている。

HACCP については、2001 年以降、全てのと畜場において導入が義務付けられている。食肉処理施設においても製品を消費者に直接販売する場合、2006 年から HACCP の導入が義務付けられている。(参照 33)

各施設の HACCP プランについては所管官庁の地方出先機関が規則への適合性の評価を行っている。(参照 34)

③日本向け輸出のための付加的要件等

2012 年現在、日本向けの輸出は行われていない。

(2) と畜処理の各プロセス

①と畜前検査及びと畜場における BSE 検査

と畜場に搬入される全ての牛について DDVS の獣医官が歩行状態などを目視で検査し、おびえ、恐怖、不安、知覚過敏、運動失調等の BSE を疑わせる臨床症状を示したものは隔離し、安楽殺の後、サンプルを採取して BSE 検査が実施される。(参照 34)

通常と畜牛の BSE 検査は、2001 年 1 月から 30 か月齢超、2001 年 7 月から 24 か月齢超、2004 年 8 月から 30 か月齢超、2009 年 1 月から 48 か月齢超、2011 年 7 月から 72 か月齢超を対象としたサーベイランスが実施されている。(参照 36)

②スタンニング、ピッシング

EU 規則及びフランス国内法により、人間による消費を目的とした動物の失神にスタンガンを使用することは全面的に禁止されており、スタンガン、スタナー型家畜銃を使用すると畜場はない。全ての施設において、ピストル型の家畜銃 (Captive bolt pistols : ボルトが頭蓋内に進入する) 又は脳震盪銃 (Concussion pistols : ボルトが頭蓋内に進入しない) が使用されており、家畜銃を使用している施設では、スタンニング孔を耐水性かつ耐久性を有する栓で塞いでいる。(参照 33, 34)

ピッシングは EU 規則及びフランス国内法により禁止されている。(参照 33, 34)

(3) その他

①機械的回収肉 (MRM)

EU 規則に基づき、管理されたリスク国又は不明のリスク国の牛の骨は機械的回収肉 (EU 規則では mechanically separated meat(MSM)) の製造に用いてはならないとされている。(参照 33, 37)

² 優良衛生規範(good hygienic practices:GHP) : SSOP と似た規則が含まれるが、表記形態が異なる。

②トレーサビリティ

フランスでは、牛の月齢確認には耳標、個体パスポートが使用されており、歯列検査は月齢判定の正式手段としては実施されていない。(参照 34)

1969 年から、6 か月齢以上の牛全てに個体識別番号付きの耳標が装着された。1995 年には全ての牛飼養農家が登録され、牛への 2 つの耳標の装着（1 つは生後 48 時間内に、2 つ目は生後 4 か月内に装着）が義務付けられた。さらに 1998 年には、全ての牛飼養農家が登録の対象となり、2 つの耳標は生後 7 日以内に装着され、母牛の個体識別番号が特定できる個体パスポートを携帯することが求められるようになった。その後、2006 年には、EU 規則にあわせて、生後 20 日以内に耳標を装着するように変更された。(参照 38)

③と畜場及びと畜頭数

と畜場及び食肉処理場は Regulation (EC) No 854/2004 に基づいた国の基準に従い、DDVS が許可している。2009 年現在、フランス国内における、EU 規則に合致した牛を処理するとと畜場数は 259 施設であり、食肉処理場は 1208 施設である。(参照 34)

年間と畜頭数は、2006 年のデータによると約 513 万頭であり、うち 30 か月齢超が約 233 万頭である。(参照 33)

5. オランダ

(1) SRM 除去

①SRM 除去の実施方法等

12 月齢超の頭蓋（下顎を除き脳、眼を含む。）及びせき髄、30 月齢超のせき柱（尾椎、頸椎・胸椎・腰椎の棘突起及び横突起並びに正中仙骨稜・仙骨翼を除き、背根神経節を含む。）及び全月齢の扁桃、十二指腸から直腸までの腸管及び腸間膜が SRM として規定されている。

せき髄は、枝肉の背割り後、せき柱管から小さな金属製の器具を用いて手作業で除去され、その後にせき柱管は吸引洗浄装置により洗浄され、せき髄の除去は検査官により確認される。背割り鋸は 1 頭毎に洗浄されるが、せき髄除去後の水による枝肉洗浄は行われない。

扁桃及び回腸遠位部を含む腸及び腸間膜はトレーニングを受けた作業員により除去され、検査官が検査の際に確認する。

全ての SRM は除去され、SRM 除去の確認は食品消費安全庁(VWA : the Food and Consumer Product Safety Authority)の検査官により検査・監督される。除去された SRM は、レンダリング又は焼却処分される。(参照 39, 40, 41, 42)

②SSOP、HACCP に基づく管理

オランダでは全ての施設において HACCP の導入が義務付けられている。大規模な施設は独自に HACCP プランを作成するが、小さな施設においては、Product Boards

for Livestock（オランダの業界団体）が作成したオランダ衛生規約(Dutch Hygiene Code) に従って HACCP プランを作成しているところが多い。

各施設の HACCP プランについては VWA が承認をしており、HACCP プランの更新や再評価についても VWA が監督する。更新や再評価の頻度については施設ごとに設定されている。(参照 39, 42)

③日本向け輸出のための付加的要件等

2012 年現在、日本向けの輸出は行われていない。

（２）と畜処理の各プロセス

①と畜前検査及びと畜場における BSE 検査

と畜場に搬入される全ての牛について、VWA の獣医官が歩行状態などを目視で検査する。不安、おびえ、知覚過敏症、運動失調症等 BSE を疑わせる症状を示す牛が確認された場合は、と畜場で処理されることなく生きたまま動物疾病管理中央研究所(CVI)に送られ、安楽殺の後、BSE 検査が実施される(参照 42)

通常と畜牛の BSE 検査は、2001 年 1 月から 30 か月齢超、2009 年 1 月から 48 か月齢超、2011 年 7 月から 72 か月齢超が対象となっている。(参照 41, 43)

②スタンニング、ピッシング

スタンニングについては、全ての施設において、金属製の棒状のものが発射されるスタンガンが使用されており、頭蓋内に圧縮空気が入るタイプのものは使用されていない。(参照 40, 42)

オランダ国内ではピッシングは禁止されている。(参照 42)

（３）その他

①機械的回収肉（MRM）

EU 規則に基づき、牛（子牛を含む。）を原料とした機械的回収肉については、製造が禁止されている。(参照 39, 44)

②トレーサビリティ

オランダでは牛の月齢の確認に歯列検査は利用しておらず、個体識別制度（IR システム）を利用している。IR システムは、1990 年に導入され、全ての牛が登録され、その移動が記録されるようになった。2000 年以降は欧州議会・理事会規則 2000/1760/EC に則って変更され、すべての国産牛及び輸入牛の追跡が可能となっている。すべての農家は、子牛を生後 3 日以内に登録するよう義務付けられている。(参照 41, 45)

③と畜場及びと畜頭数

2010 年現在、成牛を年間 1 万頭以上処理する施設が 9 施設、8 か月齢以下の子牛を

年間 10 万頭以上処理する施設が 4 施設、8～12 か月齢の子牛を年間 2 万 5 千頭以上処理する施設が 3 施設ある。(参照 43)

年間と畜頭数については、2010 年度のデータでは、約 203 万頭であり、うち 12 か月齢超の成牛が約 54 万頭、8 か月齢未満が約 124 万頭、9 か月齢から 12 か月齢が約 25 万頭である。(参照 43)

< 参考文献 >

（精査中）

1	【目次】	
2	VI 非定型 BSE	2
3	1. 背景	2
4	2. 非定型 BSE プリオンたん白質の性状及び牛における分布	2
5	3. 非定型 BSE プリオンたん白質の伝達性	4
6	(1) マウス又はウシを用いた感染実験	4
7	(2) サルを用いた感染実験	6
8	4. 非定型 BSE の疫学的特徴	7
9		

VI 非定型 BSE

1. 背景

非定型 BSE は無糖鎖 PrP^{Sc}¹⁾の分子量に基づいて、H 型(H-BSE)及び L 型(L-BSE)の 2 種類に大別される。²⁾ (参照 1 Biacabe, et al.(2004)#243, 2 Casalone, et al.(2004)#123, 3 食品安全委員会(2010)#265)

日本では、23 か月齢の去勢ホルスタイン種(BSE/JP8)及び 169 か月齢の黒毛和種(BSE/JP24)の 2 頭が、L-BSE と報告されている。H-BSE の報告はない (2012 年 5 月現在)。BSE/JP8 については、「Ⅲ. 感染実験等に関する科学的知見」にも記したとおり、症状は認められず、と畜場の BSE 迅速診断検査で疑陽性となった。脳における PrP^{Sc} 蓄積量が少なかったため、ELISA に用いた脳サンプルの残りをリンタングステン酸で濃縮して WB 解析の結果、非定型と確定された(参照 4 Yamakawa, et al.(2003)#112)。BSE/JP24 には起立障害がみられ、と畜場の BSE 迅速診断検査で陽性となった。BSE/JP8 の門部における PrP^{Sc} の蓄積量は非常に少なく、BSE/JP24 の 1/500～1/1,000 と推計された(参照 4 Yamakawa, et al.(2003)#112)。TgBovPrP マウスを用いた感染実験の結果、BSE/JP8 に由来する PrP^{Sc} の感染性は非常に低いと考えられた(参照 5 Yokoyama, et al.(2007)#69)。

2010 年までの知見に基づくこれまでの食品安全委員会の評価における非定型 BSE の知見は以下のとおりである。(参照 3 食品安全委員会(2010)#265)

- ・ほとんどの非定型 BSE は、8 歳を超える高齢牛であり、確認年齢の幅は、日本の 23 か月齢の牛を除くと、6.3～18 歳であった。
- ・フランスにおいて H-BSE、L-BSE の発生頻度は検査した成牛 100 万頭当たり 0.41 及び 0.35 頭であった。8 歳超の牛に限るとそれぞれ 1.9 及び 1.7 頭であった。
- ・L-BSE 及び H-BSE の PrP^{Sc} はマウス及び異種(ウシ及びヒツジ)PrP 遺伝子トランスジェニック(Tg)マウス又は近交型マウスに脳内接種で伝達される。L-BSE の PrP^{Sc} は、ヒト型プリオン遺伝子 Tg マウス及び霊長類に容易に伝達されることが示されており、定型 BSE よりも高い病原性を有する可能性が指摘されている。

以下では、非定型 BSE について、PrP^{Sc} の性状、分布、感染性及び疫学的特徴に関して、これまでの評価に用いていない知見について整理した。

2. 非定型 BSE プリオンたん白質の性状及び牛における分布

日本で発生した L-BSE 牛 BSE/JP24 の延髄 10%ホモジネート 1 ml が 5 頭の

1) 定型 PrP^{Sc} の分子は 2 か所の糖鎖付加部分を有し、WB 解析より、無糖鎖 PrP^{Sc}、糖鎖が 1 個ついている単糖鎖 PrP^{Sc} 及び糖鎖が 2 個ついている 2 糖鎖 PrP^{Sc} の、3 本のバンドパターンが検出される。(参照 1)

2) 無糖鎖 PrP^{Sc} の分子量が、定型 BSE では 20 kDa であるが、H 型では、21 kDa と大きく、WB のバンドの位置が定型 BSE に比べて高く検出され、L 型では、分子量が 19 kDa と小さく、WB のバンドの位置が低く検出される。

1 子牛(ホルスタイン種、2~3 か月齢)に脳内接種された。接種後 10、12 及び 16 か
2 月後にと殺した牛の各組織を採取して、リンタングステン酸で沈殿させた PrP^{Sc}
3 を WB で検査した。いずれの時期にも中枢神経及び末梢神経組織に PrP^{Sc} の蓄積
4 が認められたが、脾臓を含むリンパ組織には認められなかった。(参照 6 Iwamaru,
5 et al.(2010)#37)

6 ドイツで発生した L-BSE 及び H-BSE 牛の 10%脳幹ホモジネート 1 ml をそれ
7 ぞれ 6 頭の Holstein/Friesian 牛に脳内接種し、PrP^{Sc} の組織内分布が調べられた。
8 全ての牛に接種後 14 か月で臨床症状が認められた。脳幹の WB 検査の結果、5
9 か月後にと殺された 1 頭を除く全ての牛 PrP^{Sc} の蓄積が認められた。ELISA 法を
10 用いて各組織の PrP^{Sc} の蓄積を調べた結果、末梢神経、扁桃、脾臓、回腸パイエル
11 板、舌神経組織等には認められなかった。(参照 7 Balkema-Buschmann, et
12 al.(2011)#164, 8 Balkema-Buschmann, et al.(2011)#167)

13 イタリアで発生した 15 歳齢 BASE⁽³⁾(L-BSE)牛の 10%脳(視床)ホモジネート
14 1 ml を 4 か月齢の Friesian 及び Alpine Brown 子牛 6 頭に脳内接種して、PrP^{Sc}
15 の脳内分布が調べられた。比較のために、定型 BSE 牛ホモジネートの脳内接種
16 も行われた。BASE 脳を接種された牛は、461-551 日後に神経症状を発現した。
17 脳内 PrP^{Sc} は、BSE 脳を接種された牛では大脳と小脳には他の部位よりも少量し
18 か認められなかったのに対し、BASE 脳を接種された牛では、大脳、小脳、海馬
19 で多量に認められた。(参照 9 Lombardi, et al.(2008)#187)

20 上記の BASE 脳を接種された実験感染牛の 1 頭に加え、アクティブサーベイラ
21 ンスで確認された 14 歳齢及び 13 歳齢の無症状 BASE 牛の筋肉等の組織の感染性
22 が、各組織の 10%ホモジネートを TgbovXV マウスに接種 (20 µl 脳内+100 µl 腹
23 腔) することによって調べられた。14 歳齢の自然感染牛の殿筋及び肋間筋を接種
24 したマウスは、各 7 匹中 1 匹(1/7)及び 9 匹中 1 匹(1/9)が感染し、また、実験感染
25 牛の背最長筋を接種したマウスは 7 匹中 5 匹(5/7)が感染した。対照として用いた
26 各牛由来の脳組織は、それぞれ接種した 5 匹全てに感染がみられた。実験感染牛
27 では IHC により、背最長筋と深胸筋に PrP^{Sc} が認められたが、前肢と後肢の両側
28 の筋肉には認められなかった。13 歳齢の自然感染牛では、IHC により、僧帽筋、
29 大腿二頭筋、半腱様筋、ひ骨筋に PrP^{Sc} が認められたが、前肢、胸部、臀部、腹
30 部、後肢の 11 種類の筋肉には認められなかった。ひ骨筋の筋線維の細胞質には
31 PrP^{Sc} 沈着が認められた。一方、脾臓、頸部リンパ節、腎臓の各組織には TgbovXV
32 マウスへの感染性は認められなかった。(参照 10 Suardi, et al.(2012)#246)

33
34 H-BSE の生体内分布を調べる目的で、カナダで発生した H-BSE 牛の脳が 3~
35 4 か月齢の子牛(ホルスタイン種)3 頭に脳内接種された。接種後 12 か月目に初期
36 の臨床症状が認められた。感染牛は、接種後 507~574 日目にと殺され、組織が

⁽³⁾ BASE : イタリアで見つかった、定型 BSE とは生化学的及び病理学的特徴が異なる BSE 牛。
IHC の結果、視床、嗅球等の吻構造部分にアミロイド状変性・空胞及びクローラー斑が認められ、
この特徴により、Bovine Amyloidotic Spongiform Encephalopathy (BASE)と名付けられた。

採取された。CNS 及び脊髄神経、馬尾、DRG、三叉神経節などの末梢神経組織に PrP^{Sc}が認められた。リンパ組織に PrP^{Sc}は検出されなかった。(参照 11 Okada, et al.(2011)#117)

スイスにおいて 2011 年に農場で死亡し、BSE 検査で陽性となった臨床症状のみられない 8 歳齢の牛、及びと畜場で BSE 検査陽性と認められた 15 歳齢の牛の 2 頭の脳幹を用いた WB の結果、定型 BSE 及び従来の非定型 BSE である H-BSE 及び L-BSE とは異なったタイプの BSE が報告された⁽⁴⁾(参照 12 Seuberlich, et al.(2012)#248)が、詳細については報告されていない。

3. 非定型 BSE プリオンたん白質の伝達性

(1) マウス又はウシを用いた感染実験

食品安全委員会の評価書(参照 3 食品安全委員会(2010)#265)によれば、L-BSE の野外発生牛の脳を脳内接種した牛は L-BSE を発症し、その症状及び病理学的特徴は、定型 BSE とは異なることが報告されている。L-BSE 由来の PrP^{Sc}は、脳内接種により野生型マウス並びにウシ型、ヒツジ型及びヒト型プリオン遺伝子トランスジェニックマウスに容易に伝達されることが示されていることに加え、L-BSE 由来 PrP^{Sc}を接種されたマウスは定型 BSE 由来 PrP^{Sc}を接種されたマウスに比べ、潜伏期間及び生存期間が短かったことから、EFSA は、L-BSE 由来 PrP^{Sc}の病原性が定型 BSE 由来 PrP^{Sc}よりも高い可能性があるとしている(参照 13 EFSA(2011)#197)。

日本で発生した L-BSE 牛 BSE/JP 24 の延髄 10%ホモジネート 1ml を脳内接種された 5 頭の牛のうち、接種後 10、12 及び 16 か月後にと殺した各 1 頭の牛の延髄門部、坐骨神経、副腎、腕神経叢、迷走神経の感染性について、Tgbov XV マウス(5 匹/群)への脳内接種によって感染性があることが認められた。それらの末梢神経の感染価は、延髄門部の 1/1000 と推定された。(参照 6 Iwamaru, et al.(2010)#37)

Suardi らはイタリアのアクティブサーベイランスで発見された無症状の L-BSE 野外発生牛(14 歳齢)及び終末期の L-BSE 実験感染牛(参照 9 Lombardi, et al.(2008)#187)の脳、筋肉、腎臓、脾臓及びリンパ節の 10%ホモジネートを Tgbov XV マウス(5~14 匹/群)に脳内(20 µl)及び腹腔内接種(100 µl)して、各組織の感染性を調べた。野外発生牛及び L-BSE 実験感染牛の脳を接種したマウスでは、全てに感染が認められた。野外発生牛の殿筋又は肋間筋を接種したマウスについては、それぞれ 7 匹中 1 匹又は 9 匹中 1 匹に臨床症状が認められたと報告されている。また、実験感染牛の背最長筋を接種したマウスの 7 匹中 5 匹に臨床症状が認められた。(参照 10 Suardi, et al.(2012)#246)

⁽⁴⁾ WB 検査の結果、無糖鎖 PrP^{Sc}、単糖鎖 PrP^{Sc} 及び 2 糖鎖 PrP^{Sc} の分子量が各々 16、20 及び 25 kDa であった。

1 H-BSE 由来 PrP^{Sc} は、脳内接種により野生型マウス及び牛型プリオン遺伝子ト
2 ランスジェニックマウスに伝達するが、ヒト型プリオン遺伝子トランスジェニッ
3 クマウスへの伝達は認められていない(参照 3 食品安全委員会(2010)#265)。

4 Baron らは、H-BSE の脳幹を C57BL/6 マウスに脳内接種する継代感染実験に
5 より、PrP^{Sc} が定型 BSE の特徴を示すようになったことを報告している。フラン
6 スの H-BSE 野外発生牛 3 頭及び定型 BSE の 1%脳幹ホモジネート(20 µl)をマウ
7 スに脳内接種し継代した結果、H-BSE を接種したマウスにおける潜伏期間は、1
8 世代目及び 2 世代目ともに定型 BSE を接種したマウスの潜伏期間より長かった。
9 H-BSE 牛脳幹を継代した、二世世代目のマウスについては、41 匹中 5 匹に定型 BSE
10 と似た WB パターン及び PrP^{Sc} の脳内分布が認められた。定型 BSE と似た WB
11 パターンマウスの生存期間は 322～405 日であり、H-BSE の WB パターンを示
12 したマウスの生存期間 492～654 日より短く、それぞれの脳を継代した三世代目
13 のマウス(16 匹/群)においては、生存期間が 183±6 日(15 匹が感染) 及び 721±121
14 日(14 匹が感染)であった。以上の結果より、著者らは定型 BSE が孤発性の BSE
15 に由来している可能性を推測している。(参照 14 Baron, et al.(2011)#124)

16 Torres らは、フランスの 4 例及びポーランドの 1 例の計 5 例の 8 から 15 歳の
17 H-BSE 野外感染牛について、Tg110⁽⁵⁾マウスを用いて感染実験を実施した。10%
18 脳幹ホモジネート 20 µl を脳内接種したマウスは全て感染した。それらマウスの
19 生存期間の潜伏期間は、定型 BSE 脳を接種されたマウスの生存期間とほぼ同じ
20 であった。これらのうち、2 頭の感染牛の脳幹を接種された 12 匹中 3 匹及び 12
21 匹中 2 匹のマウスにおいては、脳の病理組織像及び PrP^{Sc} の WB パターンが定型
22 BSE と似ていた。この WB パターンは、継代感染した TgBov マウスでも確認さ
23 れた。(参照 15 Torres, et al.(2011)#269)

24
25 Wilson らは、イタリアで発生した L-BSE、フランスで発生した H-BSE 及び英
26 国で発生した定型 BSE の脳幹 10%ホモジネート(20 µg)を Bov6 マウス⁽⁶⁾(22 又は
27 24 匹/群)に脳内接種して、病理学的及び分子学的分析を行った。IHC の結果、全
28 てのマウスの脳幹に PrP^{Sc} が認められた。定型 BSE、L-BSE 及び L-BSE を接種
29 したマウスにおいて、感染率はそれぞれ 22/22、24/24、17/23、PrP^{Sc} 沈着又は空
30 胞形成が認められたのは、それぞれ 328 日、387 日及び 476 日目であったが、推
31 計された平均生存期間には差が認められなかった。マウスの脳から分離された
32 PrP^{Sc} の WB パターンは、それぞれ接種した PrP^{Sc} の WB パターンと同様であっ
33 た。PrP^{Sc} の蓄積は、マウスでは脾臓にも認められた。同様に、BSE、L-BSE 及
34 び H-BSE の脳幹を 129/Ola マウス(8 又は 24 匹/群)に脳内接種した結果、定型
35 BSE では、接種した 8 匹全てに臨床症状がみられ、脳に PrP^{Sc} 沈着及び空胞形成
36 が認められたのに対し、L-BSE を接種した 24 匹中 1 匹の脳に空胞形成、又は

(5) ウシ型 PrP 遺伝子を発現する Tg マウスで、牛の脳内の PrP レベルより約 8 倍多く PrP を発現する。

(6) ウシ型 PrP 遺伝子を発現する Tg マウス。

H-BSE を接種した 24 匹中 5 匹に PrP^{Sc} の蓄積がみられたが、臨床症状はいずれのマウスにも認められなかった。(参照 16 Wilson, et al.(2012)#247)

Beringue らは、ヒト Met¹²⁹PrP を過剰発現している Tg650 マウスに、3 頭の H-BSE 牛由来脳ホモジネート(脳組織 2 mg 相当) を脳内接種して二世代継代して、感染性を調べた。H-BSE に感染性は認められなかった。(参照 17 Beringue, et al.(2008)#58)

同じグループは、ヒト PrP(コドン 129 MM、MV、VV の各型の遺伝子)⁽⁷⁾を自然レベルで発現する Tg(HuMM)、Tg(HuMV)及び Tg(HuVV)マウス、牛の PrP を発現する Bov6 マウス、並びに野生型 129/Ola マウスに、BASE、H-BSE 又は定型 BSE 牛の 10%脳幹ホモジネートを脳内接種(20 µg)する感染実験を実施した。Bov6 マウスには、BASE 脳幹を接種した 24 匹全てのマウスに症状が認められたが、ヒト PrP を発現するマウスでは、脳の PrP 沈着と空胞はいずれの BSE 脳幹の投与によっても認められなかった。著者らは、反すう動物と人の間には明らかなバリアーが存在すると考察している。(参照 18 Wilson, et al.(2012)#267)

(2) サルを用いた感染実験

Comoy らは、イタリアの BASE(L-BSE) 野外発生牛(15 歳齢) の脳幹と視床の混合物の 10%ホモジネート 250 µl(組織 25 mg)又は英国で発生した定型 BSE 牛の脳幹(組織 100 mg)をそれぞれカニクイザル 1 頭または 2 頭に脳内接種する感染実験を実施した。前者の組織中の PrP^{Sc}L-BSE は、濃度は後者の 1/10 に調整された。その結果、L-BSE を接種されたサルは、定型 BSE を接種されたサルに比べて潜伏期間が短く(21 か月 vs 37.5 か月)、生存期間も短かった(26 か月 vs 40 か月)。定型 BSE と異なり L-BSE に感染したカニクイザルでは、大脳に広く空胞及び神経膠症(グリオシス)が認められた。L-BSE の PrP^{Sc} は、びまん性シナプス分布を示した。カニクイザルに蓄積した PrP^{Sc} は、接種した L-BSE 由来 PrP^{Sc} の WB パターンと同様だった。(参照 19 Comoy, et al.(2008)#60)

小野らは、日本で確認された 169 か月齢の L-BSE 牛(BSE/JP24) の脳ホモジネート(量不明)を 2 匹のカニクイザルに脳内接種した。接種後 19 か月目及び 20 か月目にカニクイザルに神経学的症候が現れ、24~25 か月目に末期症状が認められたため安楽死させた。カニクイザルにおける L-BSE の潜伏期間及び発症期間は、定型 BSE の感染実験結果に比べて短かった⁽⁸⁾。PrP^{Sc} の分布は主に中枢神経系組織に限定されていた。カニクイザルの脳に蓄積した PrP^{Sc} の WB パターンは、接種した L-BSE と同じであった。IHC の結果、大脳皮質中の PrP^{Sc} は、びまん性シナプス分布を示したが、大脳皮質及び脳幹においては、微細及び粗大顆粒や小斑が認められた。(参照 20 Ono, et al.(2011)#166)

Mestre-Frances らは、フランスの L-BSE 野外発生牛の脳をネズミキツネザル

⁽⁷⁾ ヒト PrP 遺伝子のコドン 129 の遺伝子型には M/M 型、M/V 型、V/V 型があり、遺伝子型により、感受性が異なると考えられている。(後述)

⁽⁸⁾ 定型 BSE プリオンを接種すると、潜伏期間は 38-40 か月であった。(参照 17 Comoy, et al.(2008)#60)

(*Microcebus murinus*)に脳内接種(5 mg)及び経口投与(5 又は 50 mg)する感染実験を実施した。脳内接種により 4 匹全てに感染が認められた。経口投与では、5 mg 投与の 1 匹に、脳内接種群と同様の臨床症状が認められ、50 mg 投与の 2 匹及び 5 mg 投与した 2 匹では、弱い臨床症状が認められた。(参照 21 Mestre-Frances, et al.(2012)#198)

4. 非定型 BSE の疫学的特徴

OIE では、定型と非定型を区別して報告することは求めているため、現時点では非定型 BSE の正確な発生頭数は明らかではなく、世界的な非定型 BSE の発生頻度・分布については不明である(参照 3 食品安全委員会(2010)#265)

2010 年 12 月までに報告されている 61 例の世界の非定型 BSE について表 1 にまとめた。

これに加えて、スイスの動物園で 19 歳のコブウシに非定型 BSE-H 型が観察された(参照 22 Seuberlich, et al.(2006)#271)⁽⁹⁾。

表 1 世界の非定型 BSE の発生頭数(2010 年 12 月現在)

国	H-BSE	L-BSE	合計
オーストリア	0	2	2
カナダ	1	1	2
デンマーク	0	1	1
フランス	14	13	27
ドイツ	1	1	2
アイルランド	1	0	1
イタリア	0	4	4
日本	0	2	2
ポーランド	2	8	10
スウェーデン	1	0	1
スイス	1	0	1
オランダ	1	2	3
英国	3	0	3
米国	2	0	2
合計	27	34	61

Biacabe らは、2001 年から 2007 年におけるフランスの BSE 発生牛について疫

⁽⁹⁾ このコブウシは、臨床症状が認められた唯一の非定型 BSE であり、この例を除くと、非定型 BSE には明確な BSE の臨床症状は認められていない。(参照 1 Biacabe, et al.(2004)、#243)

学的動向を分析した。フランスでは、EU サーベイランス計画に基づいて 2001 年 7 月から 2007 年 7 月にかけて、EU において BSE 検査された頭数の約 30%にあたる 1,712 万頭の成牛のアクティブサーベイランスが実施された。このうち、およそ 360 万頭は 8 歳齢以上の牛であった。BSE と確定された牛は 645 頭であった。WB の結果、定型 BSE が 584 頭、H-BSE が 7 頭、L-BSE が 6 頭、不明が 48 頭であった。非定型 BSE は、全てアクティブサーベイランスでみつかり、死亡牛が 9 頭、健康と畜牛が 4 頭であった。非定型 BSE 牛は全て 8 歳以上であった。出生コホート分布をみると、H-BSE 及び L-BSE とともに、牛の出生年は 1986 年から 1997 年にかけてほぼ一様に分布していた。

一方、定型 BSE 牛の出生年は 1990 年から 2001 年に集中していた(図 1 参照)。この結果は、BSE の発症の時期及び頻度が非定型 BSE と定型 BSE では異なっていることを示していた。著者らは、飼料からの要因で起こることも否定できないが、非定型 BSE は、孤発性のプリオン疾患という仮説に沿う結果であると考察している。(参照 23 Biacabe, et al.(2008)#35)

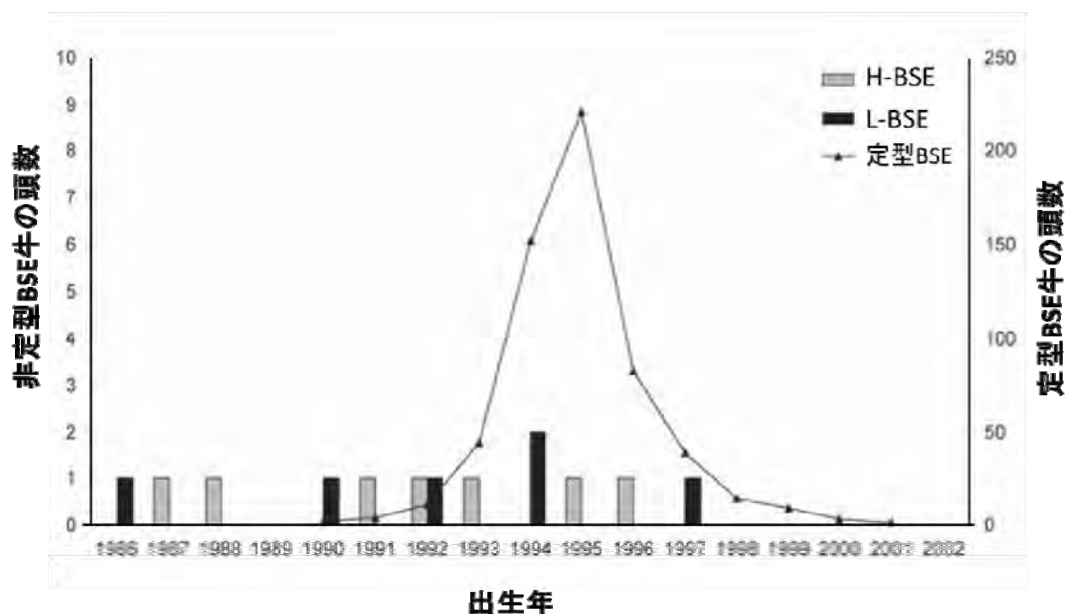


図 1 フランスにおける定型 BSE 及び非定型 BSE の出生コホート分布

Biacabe らの文献より作成 (参照 23 Biacabe, et al.(2008)#35)

病気の牛等を対象とした EU のパッシブサーベイランスでは、非定型 BSE は確認されていない(参照 13 EFSA(2011)#197)。これは、非定型 BSE の症状が定型 BSE と異なる可能性があること、また、フランス及びドイツでは非定型 BSE の頻度が 300 万頭に 1 頭であるため、パッシブサーベイランスの規模では主に高齢牛で認められる非定型 BSE を検出するのには、標本サイズが小さすぎることに
よる可能性が指摘されている。(参照 24 Seuberlich, et al.(2010)#1)

Polak らは、ポーランドにおけるアクティブサーベイランスで 2002～2006 年に確認された 50 例の BSE 牛脳組織について遡り検査を行った結果、6 頭の

1 H-BSE 牛と 1 頭の L-BSE 牛を確認している(参照 25 Polak, et al.(2008)#93)。
2 Tester らは、スイスにおいてパッシブサーベイランスで確認された 8 歳以上の
3 BSE 牛 37 頭の脳組織を検査に供し、うち 1 頭が H-BSE であったとしている(参
4 照 26 Tester, et al.(2009)#39)。Dudas らは、カナダにおけるアクティブサーベイラ
5 ンスで 2003～2009 年に確認された 17 例の BSE 牛を遡り検査を行った結果、
6 H-BSE と L-BSE を各 1 頭に見出した(参照 27 Dudas, et al.(2010)#32)。Dobly ら
7 は、ベルギーにおいて 1999～2008 年までに確認された BSE 牛のうちの 7 歳以
8 上の牛 42 頭の遡り検査によって、非定型 BSE は認められなかったとしている(参
9 照 28 Dobly, et al.(2010)#31)が、その後、Bosschere et al. (2011) は 64 か月齢の
10 牛 1 頭に L-BSE を確認している。英国においてパッシブサーベイランスによっ
11 て BSE が確認された 523 頭のウシには非定型 BSE は認められていないが(参照
12 29 Stack, et al.(2011)#7)、それとは別に 3 頭の H-BSE 牛の発生が報告されている(参
13 照 30 Stack, et al.(2009)#34) Terry et al., 2007)。日本においては、L-BSE に類似
14 した PrP^{Sc}をもつ 23 か月齢と 169 か月齢の牛が報告されているが、前者につい
15 ては脳組織の伝達性の知見は得られていない(参照 4 Yamakawa, et al.(2003)#112,
16 31 Hagiwara, et al.(2007)#70)。

17 その他に、デンマーク、ドイツ、アイルランド、オランダ、スウェーデン、米
18 国等において非定型 BSE 牛の発生が報告されている。(参照 24 Seuberlich, et
19 al.(2010)#1)

20 Sala らは、フランスで 2001 年 1 月から 2009 年後期までに見出された 12 頭
21 の L-BSE と 11 頭の H-BSE 感染牛について解析を行い、その間に見出された定
22 型 BSE 感染牛と比較した結果、感染が検出された年齢は、それぞれ 8.4-18.7 歳
23 (平均 12.4 歳)、8.3-18.2 歳 (平均 12.5 歳)、3.5-15.4 歳 (平均 7.0 歳) であり、
24 L-BSE の 4 例については地理的に有意なクラスターが認められたことを報告して
25 いる。(参照 32 Sala, et al.(2012)#311)

< 参考文献 >

- 1 A. G. Biacabe, J. L. Laplanche, S. Ryder and T. Baron. Distinct molecular phenotypes in
bovine prion diseases. EMBO Rep. 2004; 5: 110-5; #243
- 2 C. Casalone, G. Zanusso, P. Acutis, S. Ferrari, L. Capucci, F. Tagliavini, S. Monaco and M.
Caramelli. Identification of a second bovine amyloidotic spongiform encephalopathy:
molecular similarities with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Proc Natl Acad Sci U S A.
2004; 101: 3065-70; #123
- 3 食品安全委員会. 内閣府食品安全委員会,我が国に輸入される牛肉及び牛内臓に係る食品健康影響
評価（オーストラリア、メキシコ、チリ、コスタリカ、パナマ、ニカラグア、ブラジル、ハンガ
リー）. 2010; #265
- 4 Y. Yamakawa, K. Hagiwara, K. Nohtomi, Y. Nakamura, M. Nishijima, Y. Higuchi, Y. Sato, T.
Sata, M. o. H. L. Expert Committee for Bse Diagnosis and J. Welfare of. Atypical proteinase
K-resistant prion protein (PrPres) observed in an apparently healthy 23-month-old Holstein
steer. Jpn J Infect Dis. 2003; 56: 221-2; #112
- 5 T. Yokoyama, K. Masujin, Y. Yamakawa, T. Sata, Y. Murayama, Y. Shu, H. Okada, S. Mohri
and M. Shinagawa. Experimental transmission of two young and one suspended bovine
spongiform encephalopathy (BSE) cases to bovinized transgenic mice. Jpn J Infect Dis. 2007;
60: 317-20; #69
- 6 Y. Iwamaru, M. Imamura, Y. Matsuura, K. Masujin, Y. Shimizu, Y. Shu, M. Kurachi, K. Kasai,
Y. Murayama, S. Fukuda, S. Onoe, K. Hagiwara, Y. Yamakawa, T. Sata, S. Mohri, H. Okada
and T. Yokoyama. Accumulation of L-type bovine prions in peripheral nerve tissues. Emerg
Infect Dis. 2010; 16: 1151-4; #37
- 7 A. Balkema-Buschmann, C. Fast, M. Kaatz, M. Eiden, U. Ziegler, L. McIntyre, M. Keller, B.
Hills and M. H. Groschup. Pathogenesis of classical and atypical BSE in cattle. Prev Vet Med.
2011; 102: 112-7; #164
- 8 A. Balkema-Buschmann, U. Ziegler, L. McIntyre, M. Keller, C. Hoffmann, R. Rogers, B. Hills
and M. H. Groschup. Experimental challenge of cattle with German atypical bovine
spongiform encephalopathy (BSE) isolates. J Toxicol Environ Health A. 2011; 74: 103-9; #167
- 9 G. Lombardi, C. Casalone, D. A. A, D. Gelmetti, G. Torcoli, I. Barbieri, C. Corona, E. Fasoli, A.
Farinazzo, M. Fiorini, M. Gelati, B. Iulini, F. Tagliavini, S. Ferrari, M. Caramelli, S. Monaco,
L. Capucci and G. Zanusso. Intraspecies transmission of BASE induces clinical dullness and
amyotrophic changes. PLoS Pathog. 2008; 4: e1000075; #187
- 10 S. Suardi, C. Vimercati, C. Casalone, D. Gelmetti, C. Corona, B. Iulini, M. Mazza, G.
Lombardi, F. Moda, M. Ruggerone, I. Campagnani, E. Piccoli, M. Catania, M. H. Groschup, A.
Balkema-Buschmann, M. Caramelli, S. Monaco, G. Zanusso and F. Tagliavini. Infectivity in
skeletal muscle of cattle with atypical bovine spongiform encephalopathy. PLoS One. 2012; 7:
e31449; #246
- 11 H. Okada, Y. Iwamaru, M. Imamura, K. Masujin, Y. Matsuura, Y. Shimizu, K. Kasai, S. Mohri,

- 1 T. Yokoyama and S. Czub. Experimental H-type bovine spongiform encephalopathy
2 characterized by plaques and glial- and stellate-type prion protein deposits. *Vet Res.* 2011;
3 42: 79; #117
- 4 12 T. Seuberlich, M. Gsponer, C. Drogemuller, M. P. Polak, S. McCutcheon, D. Heim, A.
5 Oevermann and A. Zurbriggen. Novel prion protein in BSE-affected cattle, Switzerland.
6 *Emerg Infect Dis.* 2012; 18: 158-9; #248
- 7 13 EFSA. Joint Scientific Opinion on any possible epidemiological or molecular
8 association between TSEs in animals and humans. 2011; #197
- 9 14 T. Baron, J. Vulin, A. G. Biacabe, L. Lakhdar, J. Verchere, J. M. Torres and A. Bencsik.
10 Emergence of classical BSE strain properties during serial passages of H-BSE in
11 wild-type mice. *PLoS One.* 2011; 6: e15839; #124
- 12 15 J. M. Torres, O. Andreoletti, C. Lacroux, I. Prieto, P. Lorenzo, M. Larska, T. Baron and J.
13 C. Espinosa. Classical bovine spongiform encephalopathy by transmission of H-type prion
14 in homologous prion protein context. *Emerg Infect Dis.* 2011; 17: 1636-44; #269
- 15 16 R. Wilson, P. Hart, P. Piccardo, N. Hunter, C. Casalone, T. Baron and R. M. Barron.
16 Bovine PrP expression levels in transgenic mice influence transmission characteristics of
17 atypical bovine spongiform encephalopathy. *J Gen Virol.* 2012; 93: 1132-40; #247
- 18 17 V. Beringue, L. Herzog, F. Reine, A. Le Dur, C. Casalone, J. L. Vilotte and H. Laude.
19 Transmission of atypical bovine prions to mice transgenic for human prion protein.
20 *Emerg Infect Dis.* 2008; 14: 1898-901; #58
- 21 18 R. Wilson, C. Plinston, N. Hunter, C. Casalone, C. Corona, F. Tagliavini, S. Suardi, M.
22 Ruggerone, F. Moda, S. Graziano, M. Sbriccoli, F. Cardone, M. Pocchiari, L. Ingrosso, T.
23 Baron, J. Richt, O. Andreoletti, M. Simmons, R. Lockety, J. C. Manson and R. M. Barron.
24 Chronic wasting disease and atypical forms of bovine spongiform encephalopathy and
25 scrapie are not transmissible to mice expressing wild-type levels of human prion protein.
26 *J Gen Virol.* 2012; 93: 1624-9; #267
- 27 19 E. E. Comoy, C. Casalone, N. Lescoutra-Etcheagaray, G. Zanusso, S. Freire, D. Marce, F.
28 Auvre, M. M. Ruchoux, S. Ferrari, S. Monaco, N. Sales, M. Caramelli, P. Leboulch, P.
29 Brown, C. I. Lasmezas and J. P. Deslys. Atypical BSE (BASE) transmitted from
30 asymptomatic aging cattle to a primate. *PLoS One.* 2008; 3: e3017; #60
- 31 20 F. Ono, N. Tase, A. Kurosawa, A. Hiyaoka, A. Ohyama, Y. Tezuka, N. Wada, Y. Sato, M.
32 Tobiume, K. Hagiwara, Y. Yamakawa, K. Terao and T. Sata. Atypical L-type bovine
33 spongiform encephalopathy (L-BSE) transmission to cynomolgus macaques, a
34 non-human primate. *Jpn J Infect Dis.* 2011; 64: 81-4; #166
- 35 21 N. Mestre-Frances, S. Nicot, S. Rouland, A. G. Biacabe, I. Quadrio, A. Perret-Liaudet, T.
36 Baron and J. M. Verdier. Oral transmission of L-type bovine spongiform encephalopathy
37 in primate model. *Emerg Infect Dis.* 2012; 18: 142-5; #198
- 38 22 T. Seuberlich, C. Botteron, C. Wenker, V. A. Cafe-Marcial, A. Oevermann, B. Haase, T.
39 Leeb, D. Heim and A. Zurbriggen. Spongiform encephalopathy in a miniature zebu.

- Emerg Infect Dis. 2006; 12: 1950-3; #271
- 23 A. G. Biacabe, E. Morignat, J. Vulin, D. Calavas and T. G. Baron. Atypical bovine spongiform encephalopathies, France, 2001-2007. Emerg Infect Dis. 2008; 14: 298-300; #35
- 24 T. Seuberlich, D. Heim and A. Zurbriggen. Atypical transmissible spongiform encephalopathies in ruminants: a challenge for disease surveillance and control. J Vet Diagn Invest. 2010; 22: 823-42; #1
- 25 M. P. Polak, J. F. Zmudzinski, J. G. Jacobs and J. P. Langeveld. Atypical status of bovine spongiform encephalopathy in Poland: a molecular typing study. Arch Virol. 2008; 153: 69-79; #93
- 26 S. Tester, V. Juillerat, M. G. Doherr, B. Haase, M. Polak, F. Ehrensperger, T. Leeb, A. Zurbriggen and T. Seuberlich. Biochemical typing of pathological prion protein in aging cattle with BSE. Virol J. 2009; 6: 64; #39
- 27 S. Dudas, J. Yang, C. Graham, M. Czub, T. A. McAllister, M. B. Coulthart and S. Czub. Molecular, biochemical and genetic characteristics of BSE in Canada. PLoS One. 2010; 5: e10638; #32
- 28 A. Dobly, J. Langeveld, L. van Keulen, C. Rodeghiero, S. Durand, R. Geeroms, P. Van Muylem, J. De Sloovere, E. Vanopdenbosch and S. Roels. No H⁻ and L-type cases in Belgium in cattle diagnosed with bovine spongiform encephalopathy (1999-2008) aging seven years and older. BMC Vet Res. 2010; 6: 26; #31
- 29 M. J. Stack, S. J. Moore, A. Davis, P. R. Webb, J. M. Bradshaw, Y. H. Lee, M. Chaplin, R. Focosi-Snyman, L. Thurston, Y. I. Spencer, S. A. Hawkins, M. E. Arnold, M. M. Simmons and G. A. Wells. Bovine spongiform encephalopathy: investigation of phenotypic variation among passive surveillance cases. J Comp Pathol. 2011; 144: 277-88; #7
- 30 M. J. Stack, R. Focosi-Snyman, S. Cawthraw, L. Davis, M. J. Chaplin and P. J. Burke. Third atypical BSE case in Great Britain with an H-type molecular profile. Vet Rec. 2009; 165: 605-6; #34
- 31 K. Hagiwara, Y. Yamakawa, Y. Sato, Y. Nakamura, M. Tobiume, M. Shinagawa and T. Sata. Accumulation of mono-glycosylated form-rich, plaque-forming PrPSc in the second atypical bovine spongiform encephalopathy case in Japan. Jpn J Infect Dis. 2007; 60: 305-8; #70
- 32 C. Sala, E. Morignat, N. Oussaid, E. Gay, D. Abrial, C. Ducrot and D. Calavas. Individual factors associated with L⁻ and H-type Bovine Spongiform Encephalopathy in France. BMC Vet Res. 2012; 8: 74; #311

1	【目次】	
2	VII 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD)	2
3	1. 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) の発生状況及び疫学	2
4	(1) vCJD に関する背景	2
5	(2) 世界の vCJD 患者発生数	4
6	(3) vCJD の疫学	5
7	2. BSE のヒトへの感染リスク	7
8	(1) BSE の伝達に関する種間バリア	7
9	(2) ヒト型遺伝子組換えマウスを用いた定型 BSE の感染実験	7
10	(3) サルを用いた定型 BSE の感染実験	10
11		
12		

Ⅶ 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD)

1. 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) の発生状況及び疫学

(1) vCJD に関する背景

変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(variant Creutzfeldt-Jakob disease ; vCJD)は、ヒトの伝達性海綿状脳症(TSE)¹の一つであり、現在でも直接的な科学的証拠は確認されていないものの、BSE と vCJD の時系列的な発生数の推移には、疫学的に相関関係が認められたこと等から、BSE 感染牛から食品を介して人に伝達する可能性のある人獣共通感染症と考えられている(参照 1 Will, et al.(1996)#270, 2 Smith(2003)#274, 3 EFSA(2011)#197)。家畜の TSE に対する様々な措置により BSE の発生が減少し、同様に vCJD の患者数も減少した(図 1)。(参照 2 Smith(2003)#274, 3 EFSA(2011)#197, 4 Budka(2011)#317)

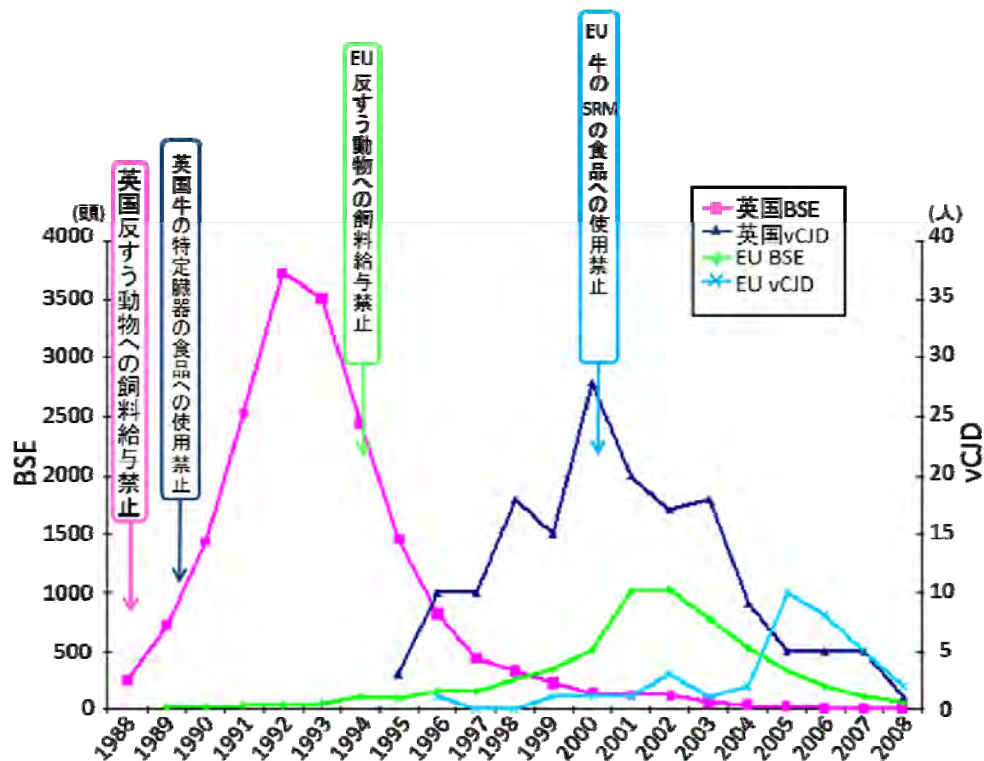


図 1 1988 年から 2008 年における英国及び EU における BSE 及び vCJD の発生数の推移

英国では 1989 年 11 月に BSE に対する食品安全対策として牛の特定臓器 (SBO: specified bovine offal、脳、せき髄、脾臓、胸腺、扁桃、腸。) の食

¹ プリオン病 (TSE) のうちヒトのプリオン病のひとつがクロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) である。CJD は、その発生機序から、「弧発性 CJD (sCJD)」、2. 「遺伝性 CJD」、「獲得性 CJD」の 3 つに分類され、変異型 CJD (vCJD) は「獲得性 CJD」に位置付けられている。

² http://www.ecdc.europa.eu/es/healthtopics/Pages/3604_Factsheet.aspx

品への使用を禁止した。1992 年には牛の頭部の機械的回収肉 (MRM: mechanically recovered meat) の食品としての利用を、1995 年にはせき柱の MRM の食品としての利用を禁止した。さらに 1996 年には 30 か月齢超の牛を食用とすることを禁止した(2005 年 9 月に廃止)。(参照 5 Defra(2010)#280)

EU においては、EC 規則 418/2000 により、2000 年 10 月以降、BSE 病原体が含まれる可能性のある組織(SRM)の除去及び処分が規定され、食品への利用が禁止されている。(参照 6 EFSA(2007)#104)

日本では、2001 年 10 月にと畜場法施行規則を改正し、すべての牛の舌、頬肉を除く頭部、せき髄及び回腸遠位部³についてと畜解体時に除去、焼却することが義務づけられており、食品としての利用は禁止されている。(参照 7 農林水産省(2008)#281)

ヨーロッパ諸国では、1993 年に CJD 症例に関するサーベイランスが、特定の加盟国(フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、スロバキア、スペイン及びイギリス)による欧州 CJD 共同研究グループ(EUROCJD)として開始された。その後 1997 年には、オーストリア、オーストラリア、カナダ及びスイスが加わり、欧州及び同盟国 CJD 共同研究グループと名称を変更し、vCJD サーベイランスの継続、発展等を目的として、国内で登録された CJD のデータの比較を行っている。さらに 1998 年には CJD の疫学的サーベイランスを全加盟国に拡大すべきとの欧州連合理事会の勧告を受けてベルギー、デンマーク等の 10 か国を加えた NEUROCID が確立された。(参照 3 EFSA(2011)#197) 現在では両者は European Creutzfeldt Jakob Disease Surveillance Network (EUROCJD)として統合されている。

日本における vCJD を含むプリオン病のサーベイランスでは、1996 年度に「クロイツフェルト・ヤコブ病等に関する緊急全国調査」、1997 年 2 月から 1999 年 3 月にかけて「クロイツフェルト・ヤコブ病及び類縁疾患調査」が実施されている。1999 年 4 月からは、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律(平成 10 年法律第 114 号)の施行に伴い、届出の必要な四類感染症(その後の法改正により、現在は五類感染症)として、日本で発生する全ての CJD が把握されるようになった。そして、その疫学像の詳細を明らかにするために、vCJD 発生が探知可能なサーベイランスが行われている。(参照 8 厚生労働省遅発性ウイルス感染調査研究班(2002)#282, 9 厚生労働省追加提出資料 1-4(2012)#284)

³ 盲腸との接続部分から 2 メートルまでの部位

(2) 世界の vCJD 患者発生数

vCJD 患者発生総数⁴は、全世界で 227 人(2012 年 7 月現在)⁵である。英国が 176 人と最も多く、英国以外では、フランス (27 人)、アイルランド(4 人)、イタリア(2 人)オランダ(3 人)、ポルトガル(2 人)スペイン(5 人)、米国(3 人)、カナダ(2 人)、サウジアラビア(1 人)、台湾(1 人)、日本(1 人)で発生が確認されている。

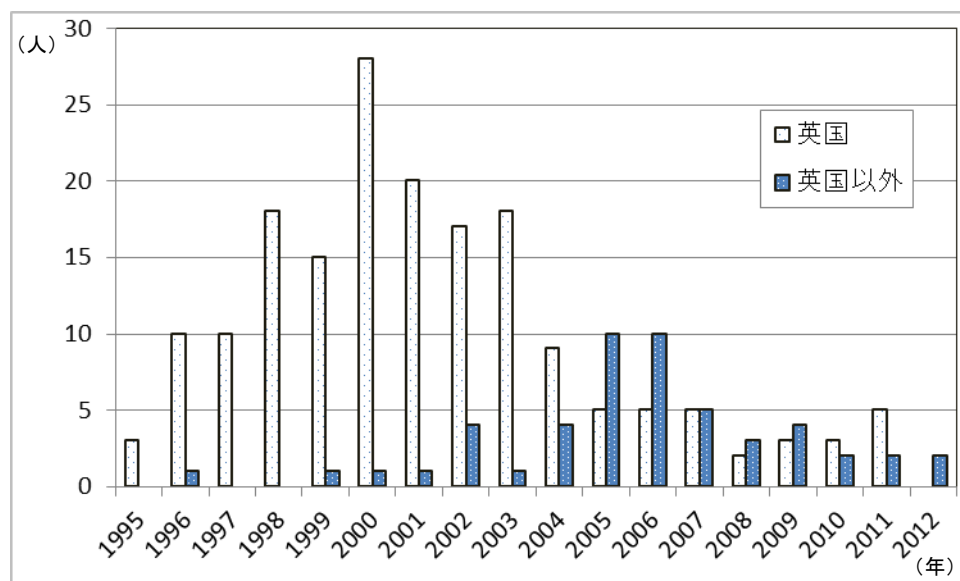


図2 年別 vCJD 患者発生数

① 英国等における vCJD の発生状況

英国においては、1995 年に初めて vCJD 患者が確認され、その後、2000 年の 28 人をピークに、2005 年に 5 人、2010 年に 3 人と発生数は減少している。2012 年 6 月現在、vCJD の発生総数は 176 人で、生存患者はいない。(参照 10 Ironside(2012)#277, 11 Andrews(2011)#278) 英国以外では、フランスで 1996 年に vCJD 患者が確認された。その後各国で、2005 年及び 2006 年をピークに、1999 年から 50 人の患者が確認されている。英国以外での vCJD の感染源としては、1980 年から 1990 年にかけて英国より生きたまま輸入された牛の頭数及び 1980 年から 1996 年にかけて、と殺後に英国より輸入された牛の頭数と、各国における vCJD 患者数との相関が認められることより、英国からの牛の輸入が、世界各国におけるヒトへの BSE の曝露源として最も重要な要素である可能性が示唆されている。(参照 12 Sanchez-Juan, et al.(2007)#87, 13 厚生労働省提出資料(2008)#279)

また、英国においては BSE 患者が 18 万頭と多く、1985 年から 1996 年

⁴ 死後の病理学的検査により vCJD と確定診断された患者数

⁵ EUROCDJ ホームページ <http://www.eurocjd.ed.ac.uk/surveillance%20data%204.htm>

の間に推定 300 万頭の牛がフードチェーンに入ったと考えられた。英国における vCJD 患者数の推計総数は 5,000 人と仮定されていた(参照 14 食品安全委員会(2004)#209)が、現在までに(2012 年 6 月現在)⁶、英国で確認されている vCJD 患者の数は 176 例である。(参照 15 Mackay, et al.(2011)#181, 16 Hilton, et al.(2002)#228, 17 Peden, et al.(2010)#257, 18 Clewley, et al.(2009)#272)

② 日本における vCJD の発生

厚生労働省が行っている日本の感染症発生動向調査及び研究班のサーベイランスによれば、2012 年 6 月現在、vCJD の発生は、2005 年 2 月に 1 例のみが報告されている。患者は、1990 年 2 月、37 歳の時に英国、フランス及びスペインにそれぞれ短期間(合計約 1 か月間)渡航経験がある男性で、硬膜移植等の手術歴はなかった。2001 年 6 月 (48 歳)、患者は筆記が困難になり、その後精神障害及び感覚障害を呈し、無動性無言状態を経て、2004 年 12 月に 51 歳で死亡した。生前の MRI、脳波検査(EEG)の検査結果から孤発性 CJD(sCJD)と診断されていたが、死亡後の脳の病理学的検査(組織学的所見及び IHC)、WB により確定診断され、vCJD と認定された。本症例の臨床経過は約 43 か月であった。この患者のプリオンたん白質のコドン 129 の遺伝子型は MM 型⁷であった(参照 19 Shinde, et al.(2009)#239)。感染経路に関する調査の結果、発症原因については、プリオンたん白質遺伝子の変異もなく、日本での BSE の報告年と当該患者の発病年が同じであること等から、「フランスや日本での感染も否定できないが、英国における感染の蓋然性が高い」と結論づけられている(参照 20 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(2005)#287)。

(3) vCJD の疫学

①vCJD の発症年齢及び潜伏期間

vCJD は発症年齢及び病理学的特徴の違いから sCJD と区別されている。sCJD と vCJD との臨床上の相違点を表 1 に示す。(参照 15 Mackay, et al.(2011)#181)

⁶ EUROCID ホームページ <http://www.eurocid.ed.ac.uk/surveillance%20data%204.htm>

⁷ プリオンたん白遺伝子のコドン 129 の遺伝子型には MM 型、MV 型、VV 型があり、公式に確認されている BSE 感染牛由来の vCJD では MM 型の遺伝子を有する患者のみと報告されている。(参照 15 Mackay,et al.(2011)#181)

＜表 1 sCJD と vCJD の臨床上の相違点＞

	sCJD	vCJD
平均死亡年齢	67 歳	29 歳
平均罹患期間	4 か月	13 か月
認知症の急速進行	一般的	まれ
発症時の精神障害	まれ	一般的
感覚障害	まれ	一般的

(参照 15 Mackay, et al.(2011)#181)

vCJD の潜伏期間については、不明な点が多く、様々な仮説においても数年から 25 年以上と幅広い推定潜伏期間が報告されている(参照 14 食品安全委員会(2004)#209)。1990 年代後半より、症状は認められないが、脾臓、虫垂及び扁桃に PrP^{Sc} の蓄積が観察される例が報告されており、症状が発現する前の人の集団が存在していると考えられている(参照 16 Hilton, et al.(2002)#228, 17 Peden, et al.(2010)#257, 18 Clewley, et al.(2009)#272)。この集団についての詳細も不明であり、潜伏期間の予測は困難である(参照 3 EFSA(2011)#197)。

② vCJD の感染に対する遺伝子特性

これまでに英国で報告されている vCJD 患者の遺伝子型は、プリオンたん白質遺伝子のコドン 129 が MM 型であり、この遺伝子型を有するヒトはその他の型のヒトに比べて vCJD の潜伏期間が短い、感受性がより強い、またはその両者であるとの指摘がなされている。日本では、全人口に占める MM 型の割合は英国よりも高く、91.6%と報告されている。(参照 14 食品安全委員会(2004)#209)

プリオンたん白質遺伝子のコドン 129 が MV 型の人の脾臓に PrP^{Sc} が検出されており、この人は vCJD 患者由来の血液の輸血歴があったことより、MM 型に限らず vCJD が発症する可能性が指摘されている(参照 21 Peden, et al.(2004)#252)。2009 年に、プリオンたん白質遺伝子のコドン 129 が MV 型である 30 歳男性の vCJD 患者が報告された。しかし、この患者は輸血歴、組織移植歴ともになかったが、解剖所見がないことより、vCJD と確定されていない。(参照 22 Kaski, et al.(2009)#83)。一般的に、プリオン病は 129 の遺伝子多型にかかわらず発症するが、MV 型は発症までの潜伏期間が長いことが報告されている(参照 15 Mackay, et al.(2011)#181)。プリオン遺伝子コドン 129 の遺伝子多型と vCJD の潜伏期間との関係についての詳細は不明である。しかし、129 MV 型及び VV 型では、MM 型に比べて潜伏期間が長くなっていることも否定できず、今後、潜伏期の長い MV 型の vCJD 患者が

確認される可能性も懸念される。したがって、今後のスクリーニング調査及びサーベイランスでのデータについて慎重に継続検証する必要があると指摘されている。(参照 15 Mackay, et al.(2011)#181, 21 Peden, et al.(2004)#252, 22 Kaski, et al.(2009)#83, 23 Mead, et al.(2007)#85)

③ BSE の発生と vCJD 発生の関係

英国における 1987 年から 2008 年までの BSE 発生数と vCJD 発生数の推移には、疫学的な相関が認められる。肉骨粉(MBM)の牛用飼料への利用と BSE の発生との疫学的関連が示されていること、また、2000 年以降英国での vCJD の患者発生数が減少していること、及び牛内臓の食品への使用が禁止された 1989 年以降に生まれた vCJD の患者は確認されていないことから、まん延防止のための措置が成功した可能性が示唆されている。(参照 2 Smith(2003)#274, 15 Mackay, et al.(2011)#181)

2. BSE のヒトへの感染リスク

(1) BSE の伝達に関する種間バリア

BSE プリオンの種の壁(バリア)やヒトへの感染リスクのデータを得るためには、疫学調査のほかにヒトに類似する動物を使った実験が必要である。「日本における牛海綿状脳症(BSE)対策について中間とりまとめ」(参照 14 食品安全委員会(2004)#209)の中で、BSE 由来 PrP が牛からヒトに伝達される際の「種間バリア」の程度について、異なった動物種を使った感染実験結果から、牛とヒトの種間バリアが存在すると推測されていると述べられており、この推測を否定する知見等は得られていない。以下において、その後の新しい研究成果と、ヒトに近い霊長類(サル)を使った感染実験結果について、現在までに得られた知見を整理する。(参照 24 Lasmezas, et al.(2001)#296, 25 Wilson, et al.(2012)#267, 26 Hill, et al.(1997)#305)

(2) ヒト型遺伝子組換えマウスを用いた定型 BSE の感染実験

BSE のヒトへの感染リスクを見るためのマウスを使った感染実験を行うにあたって、ヒト型 PrP 遺伝子をマウスに発現させて実験に供するために、導入するヒト型遺伝子の種類や方法等によってさまざまなヒト型遺伝子組換えマウス(ヒト型 Tg マウス)⁸が作成されてきた。(参照 27 Wadsworth, et al.(313, 28 Telling, et al.(1995)#308)

2002 年の Asante らの論文では、正常ヒト脳 PrP より 2 倍高く過剰発現させた 129MM Tg35 及び正常ヒト脳 PrP より 4 倍高く過剰発現させた 129MM

⁸ ヒト型プリオンたん白遺伝子導入マウス(Tg マウス)には、ヒト型プリオン遺伝子発現マウス(いわゆるノックインマウス)、遺伝子過剰発現マウス等があり(参照 Bishop(2006)#299、Telling(1995)#308、)、マウスでは脳内接種実験に利用されている。

Tg45 マウスを用いて、BSE とヒトの種間バリアの存在を調べた。その結果、vCJD 患者の脳組織 1%ホモジネートを 30 μ l 接種された 129MM Tg35 マウスのほとんど(13/14)は、)、臨床症状が現れないまま接種後 342~726 日後に死亡した。これら無症状のマウスは、全てのマウスの脳に IHC で病変像が見られ、WB 法で解析されたパターンは type4⁹であった。BSE 自然発症牛脳幹ホモジネートを同等量接種された 129MM Tg35 マウスでは、長い潜伏期間(338 $\pm$ 492 日)を経て、6/49(12%)に臨床症状が現れ、ほとんどのマウスが type2 の WB パターンを示した。129MM Tg45 マウスを用いて、同様の感染実験を行った結果、BSE 及び vCJD 由来 PrP^{Sc} を接種されたどちらのマウス群も vCJD に類似した脳の神経病理学的変化を起こし、WB パターンも、vCJD に類似した type 4 であった。以上の実験結果より著者らは、二つの疾病は同一プリオンに起因していると推測した。さらに、BSE 由来 PrP^{Sc} を接種された 129MM Tg 35 マウスの多くは、sCJD の PrP^{Sc} type 2 と類似した WB パターンを示し、vCJD の WB パターンとは異なっていた。著者らは一部の sCJD も BSE 由来 PrP の曝露に起因していることの可能性が示唆されるが、このことに関してはまだ議論の余地があるとしている。(参照 30 Asante, et al.(2002)#258)

さらに、Asante ら(2006)は、129MM¹⁰ Tg45 と 129VV Tg 152、及び 129MV Tg45/152 の正常ヒト脳 PrP より 4~6 倍高く過剰発現させた 3 種類の Tg マウスを用いた実験を実施した(図 3)。

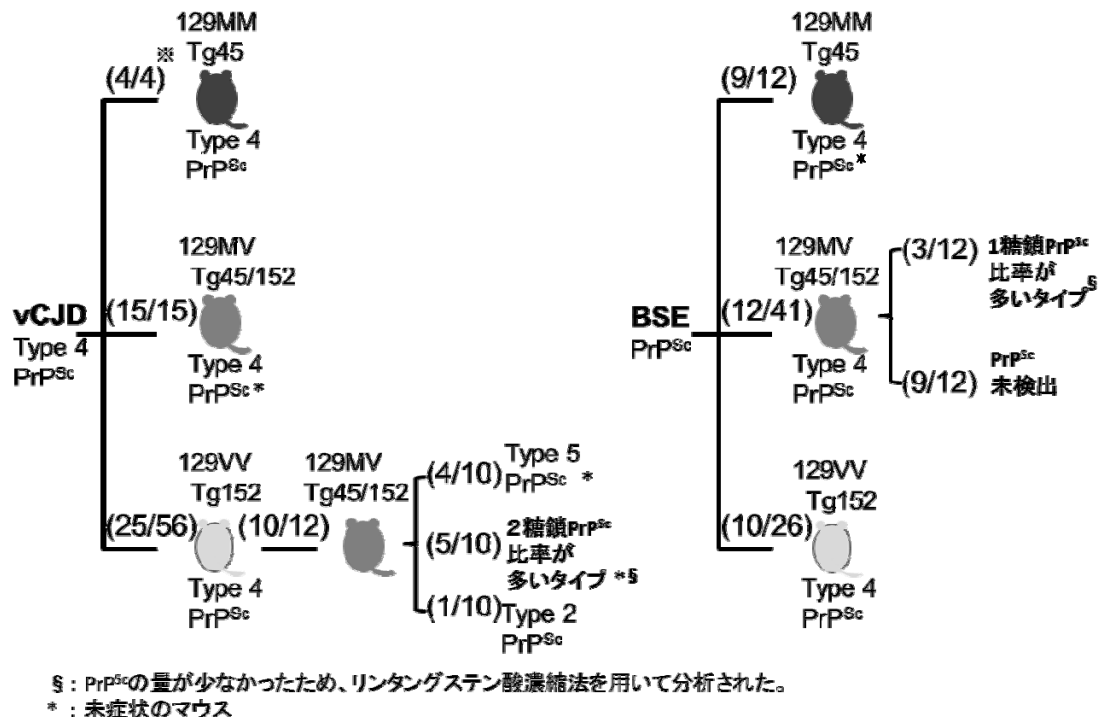
ヒト PrP 129 MM 型 Tg マウスに定型 BSE 自然感染牛脳幹及び vCJD 患者脳の組織 1%ホモジネート 30 μ l を脳内接種した結果、どちらも脳に vCJD 様神経病理学的変化が認められた。WB パターンにおいても type 4 の PrP^{Sc} が検出され、vCJD に類似していた。このことから、著者らは二つの疾病は同一 PrP^{Sc} に起因していると考えた。vCJD 由来 PrP^{Sc} を接種したマウスでは、129MM Tg45(4/4)、129MV Tg 45/152(15/15)及び 129VV Tg152(25/56(45%))と、全ての遺伝子型マウスで伝達が認められた。BSE 由来 PrP^{Sc} を接種したマウスでは、129MM Tg45(9/12(75%))、129MVTg45/152(12/41(29%))及び 129VVTg152(10/26(39%))という陽性率¹¹⁾が得られ、BSE 由来 PrP^{Sc} の 129MV 型 Tg マウスへの感染率はあまり高くないことが示された。以上のことから

⁹ PrP^{Sc} は糖鎖の形により 4 種のタイプに分けられる。sCJD と医原性 CJD (iCJD)由来 PrP^{Sc} は type 1 から 3 に分類分けされ、type 1 は sCJD 由来 PrP^{Sc} 129MM, type 2 は全ての 129 遺伝子型を示す。type 3 では、数例の sCJD と iCJD が MM 型示したが、通常は MV 型である。vCJD は type 4 に分類され、MM 型のみである。なお、type 2 の WB パターンは vCJD 由来 type 4 のパターンと識別が困難である。(参照 Collinge(1996) #225, Hill (1997) #305, Hill(2003) #312)

¹⁰ ヒト PrP 遺伝子のコドン 129 の遺伝子型には MM 型、MV 型、VV 型があり、公式に確認されている BSE 感染牛由来の vCJD では MM 型の遺伝子を有する患者のみと報告されている。(参照 Mackay, et al.(2011)#181)

¹¹ 臨床症状、PrP^{Sc} の沈着、そして脳の IHC 像のいずれかで陽性になったものを伝達陽性とする。また、WB のパターンが変化することが報告されている。

著者らは、vCJD 由来 PrP^{Sc} を接種されたマウスのほうが、BSE 由来 PrP^{Sc} を接種されたマウスより高い発病率であるとした。著者らは、ヒト型プリオンたん白遺伝子のコドン 129MV 型マウスでは、定型 BSE 由来プリオンの伝達効率は良くないと考えた。(参照 31 Asante, et al.(2006)#253)



※ 臨床症状、WB又はIHCが陽性であったマウス数 / PrP^{Sc}を脳内接種した総マウス数

Asante らの文献{Asante, 2002 #58}より作成

図 3 vCJD(A)と BSE(B)PrP^{Sc} の Tg マウスへの感染結果

Wadsworth らは、ヒト型 Tg マウスの 129MM Tg35、129MM Tg45 及び 129VV Tg152 マウスを用いて、BSA 由来 PrP^{Sc} と vCJD 由来 PrP^{Sc} の感染実験を行った。その結果、BSE 由来 PrP^{Sc} の感染率は、129MM Tg45(9/12 (75%))、129MM Tg35(14/49(29%))および 129VV Tg152(10/26(39%))であった。継代接種により、129MM Tg35 マウスでは感染率が上昇したが、129VV Tg152 の感染率は低いままであった。vCJD 由来 PrP^{Sc} を接種したマウスの感染率は、129MM Tg45 (4/4)、129MM Tg35(14/14)および VVTg152(25/56 (45%))であった。129VV Tg152 マウスの脳を継代接種した結果、129MM Tg35 マウスでは感染率が上昇した(14/15)が、VVTg152 マウスでは、初代接種と同様(7/11)であった。以上のことから著者らは、ヒト型 PrP129VV は、BSE 由来 PrP^{Sc} 伝達に対するバリアが高いと考えた。(参照 32 Wadsworth, et al.(2004)#254)

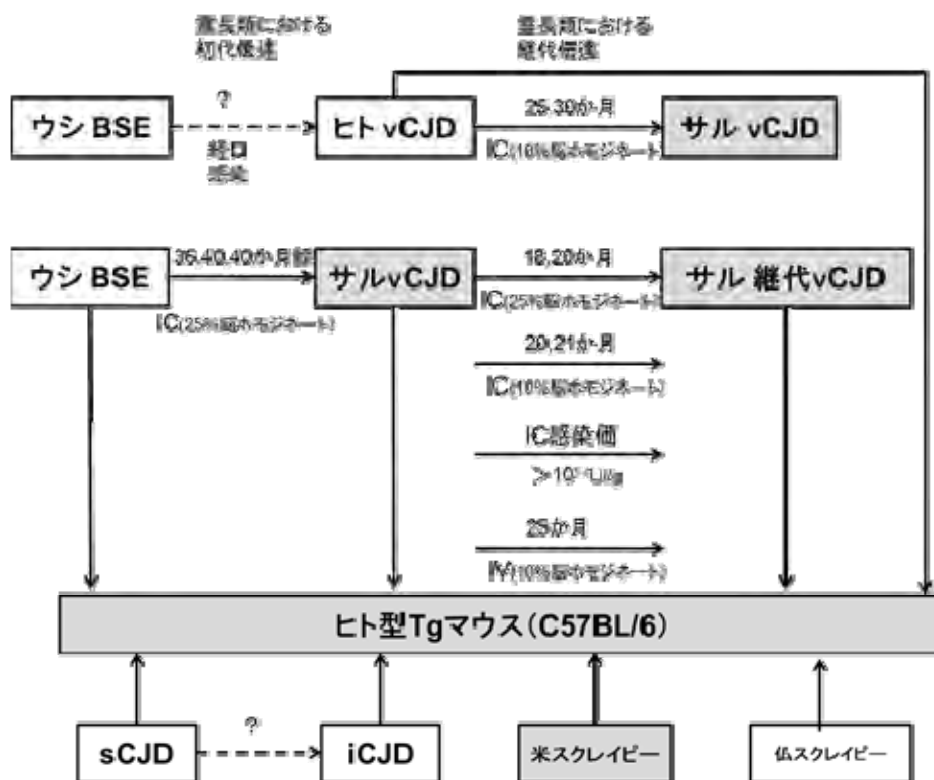
Bishop らの実験では、ウシ型 PrP-Tg マウス並びにヒト型 PrP 129 MM 型 MV 型及び VV 型 Tg マウスに定型 BSE 由来 PrP^{Sc} 及び vCJD 患者由来 PrP^{Sc} を感染させた結果、BSE 由来 PrP^{Sc} は、ウシ型 PrP-Tg マウスには感染成立し

た(22/22)が、ヒト型 Tg マウスでは、129MM 型 (0/18)、129MV 型(0/23)及び
129VV 型(0/22)の Tg マウスいずれも感染しなかった。vCJD 由来 PrP^{Sc} は、
主に 129MM 型(11/17)(65%)と 129MV 型(11/16)(69%)Tg マウスに感染が成立
した (129VV 型 Tg マウスでは 1/16(6%))。 (参照 33 Bishop, et al.(2006)#299)

(3) サルを用いた定型 BSE の感染実験

2 頭の成獣カニクイザルと 1 頭の幼獣カニクイザルに、BSE 由来 PrP^{Sc} の
25%脳ホモジネートを脳内接種した結果、成獣サルは接種後 150 週目に中枢
神経症状を示し、発症後 10~11 週目に安楽死させた。幼獣サルは接種後 128
週目で同様の症状を呈し、23 週後に安楽死させた。全てのサルの脳組織像
は、vCJD と同様の病理学的所見を示した。(参照 34 Lasmezas, et
al.(1996)#301)

一方、vCJD 由来 PrP^{Sc} をサルに脳内接種する感染実験では、潜伏期間 25~30
か月を経て発症した。このサルの脳を更にサルに継代接種した場合とほぼ同
様の潜伏期間で発症した。またサル継代 BSE-PrP^{Sc} の脳内接種量を変化させ
ると、 10^{-1} で 2~21 か月、 10^{-2} で 28 か月、 10^{-3} で 33 か月、 10^{-5} で 38~48 か月
後にそれぞれ発症した。同様に、静脈内接種では 25 か月で発症し、その脳
の病理所見も同様な結果が得られた。(図 4) 著者らは、ヒトの体内で継代
された BSE 由来 PrP^{Sc} は、牛からヒトへ感染する PrP^{Sc} より伝達しやすく、
BSE 由来のものから変異したものだと考えた。(参照 24 Lasmezas, et
al.(2001)#296)



Lasmézas らの文献(参照 24 Lasmezas, et al.(2001)#296)より作成

図 4 カニクイザルと C57BL/6 マウスへの BSE 由来 PrP^{Sc} および vCJD 由来 PrP^{Sc} の感染実験

Herzog らは、霊長類(カニクイザル)に対する BSE 由来 PrP^{Sc} の伝達性及び生体内分布を見るために、静脈内接種又は経口投与による感染実験を実施した。その結果、発症までの潜伏期間は、静脈内接種の方が経口感染よりかなり短期間であった。PrP^{Sc} は、感染したサル体内の脾臓や扁桃などのリンパ組織や、消化器官では、十二指腸から直腸への全ての腸に認められた。腸においては、パイエル板及び腸管粘膜にある神経線維や交感神経に沈着しているのが見られた。以上の実験結果から、静脈内接種によって感染が成立していることから、vCJD の発症に輸血等の医原性の感染の可能性が示唆された。(参照 35 Herzog, et al.(2004)#302)

Lasmézas らは、BSE 由来 PrP^{Sc} の経口感染効率とヒトへの種間バリアを調べるために、5 g の BSE 感染牛由来の脳ホモジネートをカニクイザルに経口投与する実験を行った。その結果、1 匹は接種後 60 か月で発症し、63 か月で安楽死させた。もう 1 匹は 76 か月でも感染は成立しなかった。このサルは、接種後 72 か月目に扁桃生検を行ったが陰性であった。(参照 36 Lasmezas, et al.(2005)#76)

Herzog らはカニクイザルを用いて霊長類モデルの vCJD、sCJD、医原性 CJD (iCJD) 及び BSE 由来 PrP^{Sc} のそれぞれの体内分布をみるための感染実

1 験を行った。サルの遺伝型は、すべて MM 型であった。フランス人の vCJD
2 患者(1 人)、英国人(3 人)の vCJD 患者、フランス人 sCJD 患者(1 人 (MM
3 type 2))、フランス人 iCJD 患者(MM type 1)から採取した脳の 10%ホモジネ
4 ートが用いられた。脳内接種、扁桃内接種及び経口投与した。vCJD 由来 PrP^{Sc}
5 を接種した霊長類の潜伏期間は短く、脳内接種及び扁桃接種されたサルとも、
6 sCJD 及び iCJD より約半分の期間で発症した。脳内接種したサルについて、
7 リンパ節、脾臓、扁桃、パイエル板、末梢神経、筋肉、副腎及び腸管におけ
8 る PrP^{Sc} の蓄積が ELISA 法により調べられた。sCJD、iCJD と異なり、BSE
9 及び vCJD では、PrP^{Sc} がリンパ節、脾臓、扁桃及び腸管パイエル板に認めら
10 れた。(参照 37 Herzog, et al.(2005)#297)

11 これらの感染実験の結果から、サルの PrP 遺伝子のコドンが 129MM であ
12 り、vCJD に感染したヒトの脳に現れる海綿状の空胞形成及び特徴的なプラ
13 ーク像が、サルでも同様に観察され、ヒトと同じ病理組織学的所見が示され
14 た。サルは消化管の病態生理がヒトに類似していることから、定型 BSE が
15 ヒトに伝達され、vCJD の発生に関与しているかもしれないということが示
16 された。(参照 Lasmézas(1996) #301、Lasmézas (2000) #296)

17
18 Ono らの報告によると、BSE 由来 10%脳ホモジネートをカニクイザルの
19 脳内に 200 µl 接種したところ、接種後 29～44 か月で発症し、その後 8～15
20 か月で安楽死させた。このサルの脳ホモジネートをサルに脳内接種したとこ
21 ろ、潜伏期間は短縮し、13～15 か月で発症し、5～6 か月で安楽死させた。
22 サルの脳の病理組織像は vCJD と類似し、WB パターンでも BSE 由来 PrP^{Sc}
23 と一致した。本症例では、これまでの報告と異なり、リンパ系組織への沈着
24 がみられなかった。(参照 38 Ono, et al.(2011)#298)

＜参考文献＞

- 1 R. G. Will, J. W. Ironside, M. Zeidler, S. N. Cousens, K. Estibeiro, A. Alperovitch,
2 S. Poser, M. Pocchiari, A. Hofman and P. G. Smith. A new variant of
3 Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet*. 1996; 347: 921-5; #270
- 4 P. G. Smith. The epidemics of bovine spongiform encephalopathy and variant
5 Creutzfeldt-Jakob disease: current status and future prospects. *Bull World Health*
6 *Organ*. 2003; 81: 123-30; #274
- 7 EFSA. Joint Scientific Opinion on any possible epidemiological or molecular
8 association between TSEs in animals and humans. 2011; #197
- 9 H. Budka. Editorial: The European Response to BSE: A Success Story. *EFSA*
10 *Journal*. 2011; 9(9):e991#317
- 11 Defra. BOVINE SPONGIFORM ENCEPHALOPATHY CHRONOLOGY OF
12 EVENTS. 2010; #280
- 13 EFSA. Opinion of the Scientific Panel on Biological Hazards on the assessment of
14 the likelihood of the infectivity in SRM derived from cattle at different age groups
15 estimated by back calculation modeling. *EFSA Journal*. 2007; 2007.476.: #104
- 16 農林水産省. 国際獣疫事務局への BSE リスクステータス認定申請書. 2008;
17 #281
- 18 厚生労働省遅発性ウイルス感染調査研究班. 厚生労働省疾病対策研究事業
19 「クロイツフェルト・ヤコブ病診断マニュアル[改訂版]. 2002; #282
- 20 厚生労働省追加提出資料 1-4. プリオン病のサーベイランスと感染予防に関
21 する調査研究 平成 23 年度 総括・分担研究報告書(研究代表者 水澤英洋).
22 2012; #284
- 23 J. W. Ironside. Variant Creutzfeldt-Jakob disease: an update. *Folia Neuropathol*.
24 2012; 50: 50-6; #277
- 25 N. J. Andrews. Incidence of variant Creutzfeldt-Jakob disease diagnoses and deaths
26 in the UK. January 1994 – December 2010. 2011; #278
- 27 P. Sanchez-Juan, S. N. Cousens, R. G. Will and C. M. van Duijn. Source of variant
28 Creutzfeldt-Jakob disease outside United Kingdom. *Emerg Infect Dis*. 2007; 13:
29 1166-9; #87
- 30 厚生労働省提出資料. オランダに関する資料 5-3. 2008; #279
- 31 食品安全委員会. 日本における牛海綿状脳症(BSE)対策について中間とりま
32 とめ. 2004; #209
- 33 G. A. Mackay, R. S. Knight and J. W. Ironside. The molecular epidemiology of
34 variant CJD. *Int J Mol Epidemiol Genet*. 2011; 2: 217-27; #181
- 35 D. A. Hilton, A. C. Ghani, L. Conyers, P. Edwards, L. McCardle, M. Penney, D.
36 Ritchie and J. W. Ironside. Accumulation of prion protein in tonsil and appendix:
37 review of tissue samples. *BMJ*. 2002; 325: 633-4; #228
- 38

- 1 17 A. Peden, L. McCardle, M. W. Head, S. Love, H. J. Ward, S. N. Cousens, D. M.
2 Keeling, C. M. Millar, F. G. Hill and J. W. Ironside. Variant CJD infection in the
3 spleen of a neurologically asymptomatic UK adult patient with haemophilia.
4 Haemophilia. 2010; 16: 296-304; #257
- 5 18 J. P. Clewley, C. M. Kelly, N. Andrews, K. Vogliqi, G. Mallinson, M. Kaisar, D. A.
6 Hilton, J. W. Ironside, P. Edwards, L. M. McCardle, D. L. Ritchie, R. Dabaghian,
7 H. E. Ambrose and O. N. Gill. Prevalence of disease related prion protein in
8 anonymous tonsil specimens in Britain: cross sectional opportunistic survey. BMJ.
9 2009; 338: b1442; #272
- 10 19 A. Shinde, T. Kunieda, Y. Kinoshita, R. Wate, S. Nakano, H. Ito, M. Yamada, T.
11 Kitamoto, Y. Nakamura, S. Matsumoto and H. Kusaka. The first Japanese patient
12 with variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD). Neuropathology. 2009; 29: 713-9;
13 #239
- 14 20 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. 変異型
15 クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) に係る感染経路について. 2005; #287
- 16 21 A. H. Peden, M. W. Head, D. L. Ritchie, J. E. Bell and J. W. Ironside. Preclinical
17 vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. Lancet.
18 2004; 364: 527-9; #252
- 19 22 D. Kaski, S. Mead, H. Hyare, S. Cooper, R. Jampana, J. Overell, R. Knight, J.
20 Collinge and P. Rudge. Variant CJD in an individual heterozygous for PRNP codon
21 129. Lancet. 2009; 374: 2128; #83
- 22 23 S. Mead, S. Joiner, M. Desbruslais, J. A. Beck, M. O'Donoghue, P. Lantos, J. D.
23 Wadsworth and J. Collinge. Creutzfeldt-Jakob disease, prion protein gene codon
24 129VV, and a novel PrPSc type in a young British woman. Arch Neurol. 2007; 64:
25 1780-4; #85
- 26 24 C. I. Lasmezas, J. G. Fournier, V. Nouvel, H. Boe, D. Marce, F. Lamoury, N. Kopp,
27 J. J. Hauw, J. Ironside, M. Bruce, D. Dormont and J. P. Deslys. Adaptation of the
28 bovine spongiform encephalopathy agent to primates and comparison with
29 Creutzfeldt-- Jakob disease: implications for human health. Proc Natl Acad Sci U S
30 A. 2001; 98: 4142-7; #296
- 31 25 R. Wilson, C. Plinston, N. Hunter, C. Casalone, C. Corona, F. Tagliavini, S. Suardi,
32 M. Ruggerone, F. Moda, S. Graziano, M. Sbriccoli, F. Cardone, M. Pocchiari, L.
33 Ingrosso, T. Baron, J. Richt, O. Andreoletti, M. Simmons, R. Lockey, J. C. Manson
34 and R. M. Barron. Chronic wasting disease and atypical forms of bovine
35 spongiform encephalopathy and scrapie are not transmissible to mice expressing
36 wild-type levels of human prion protein. J Gen Virol. 2012; 93: 1624-9; #267
- 37 26 A. F. Hill, M. Desbruslais, S. Joiner, K. C. Sidle, I. Gowland, J. Collinge, L. J.
38 Doey and P. Lantos. The same prion strain causes vCJD and BSE. Nature. 1997;

- 389: 448-50, 526; #305
- 27 J. D. Wadsworth, E. A. Asante and J. Collinge. Review: contribution of transgenic models to understanding human prion disease. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 36: 576-97; #313
- 28 G. C. Telling, M. Scott, J. Mastrianni, R. Gabizon, M. Torchia, F. E. Cohen, S. J. DeArmond and S. B. Prusiner. Prion propagation in mice expressing human and chimeric PrP transgenes implicates the interaction of cellular PrP with another protein. *Cell.* 1995; 83: 79-90; #308
- 29 J. Collinge, K. C. Sidle, J. Meads, J. Ironside and A. F. Hill. Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of 'new variant' CJD. *Nature.* 1996; 383: 685-90; #225
- 30 E. A. Asante, J. M. Linehan, M. Desbruslais, S. Joiner, I. Gowland, A. L. Wood, J. Welch, A. F. Hill, S. E. Lloyd, J. D. Wadsworth and J. Collinge. BSE prions propagate as either variant CJD-like or sporadic CJD-like prion strains in transgenic mice expressing human prion protein. *EMBO J.* 2002; 21: 6358-66; #258
- 31 E. A. Asante, J. M. Linehan, I. Gowland, S. Joiner, K. Fox, S. Cooper, O. Osiguwa, M. Gorry, J. Welch, R. Houghton, M. Desbruslais, S. Brandner, J. D. Wadsworth and J. Collinge. Dissociation of pathological and molecular phenotype of variant Creutzfeldt-Jakob disease in transgenic human prion protein 129 heterozygous mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103: 10759-64; #253
- 32 J. D. Wadsworth, E. A. Asante, M. Desbruslais, J. M. Linehan, S. Joiner, I. Gowland, J. Welch, L. Stone, S. E. Lloyd, A. F. Hill, S. Brandner and J. Collinge. Human prion protein with valine 129 prevents expression of variant CJD phenotype. *Science.* 2004; 306: 1793-6; #254
- 33 M. T. Bishop, P. Hart, L. Aitchison, H. N. Baybutt, C. Plinston, V. Thomson, N. L. Tuzi, M. W. Head, J. W. Ironside, R. G. Will and J. C. Manson. Predicting susceptibility and incubation time of human-to-human transmission of vCJD. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 393-8; #299
- 34 C. I. Lasmezas, J. P. Deslys, R. Demaimay, K. T. Adjou, F. Lamoury, D. Dormont, O. Robain, J. Ironside and J. J. Hauw. BSE transmission to macaques. *Nature.* 1996; 381: 743-4; #301
- 35 C. Herzog, N. Sales, N. Etchegaray, A. Charbonnier, S. Freire, D. Dormont, J. P. Deslys and C. I. Lasmezas. Tissue distribution of bovine spongiform encephalopathy agent in primates after intravenous or oral infection. *Lancet.* 2004; 363: 422-8; #302
- 36 C. I. Lasmezas, E. Comoy, S. Hawkins, C. Herzog, F. Mouthon, T. Konold, F. Auvre, E. Correia, N. Lescoutra-Etchegaray, N. Sales, G. Wells, P. Brown and J. P.

- 1 Deslys. Risk of oral infection with bovine spongiform encephalopathy agent in
2 primates. Lancet. 2005; 365: 781-3; #76
- 3 37 C. Herzog, J. Riviere, N. Lescoutra-Etchegaray, A. Charbonnier, V. Leblanc, N.
4 Sales, J. P. Deslys and C. I. Lasmezas. PrPTSE distribution in a primate model of
5 variant, sporadic, and iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. J Virol. 2005; 79:
6 14339-45; #297
- 7 38 F. Ono, K. Terao, N. Tase, A. Hiyaoka, A. Ohyama, Y. Tezuka, N. Wada, A.
8 Kurosawa, Y. Sato, M. Tobiume, K. Hagiwara, Y. Yamakawa and T. Sata.
9 Experimental transmission of bovine spongiform encephalopathy (BSE) to
10 cynomolgus macaques, a non-human primate. Jpn J Infect Dis. 2011; 64: 50-4;
11 #298
12
13

1 VIII 食品健康影響評価

2
3 以上を踏まえると、

4 ① 今回評価要請のあった、国内措置としての検査対象月齢を「21 か月齢以上」から
5 「31 か月齢以上」とした場合のリスクは、………

6
7 ② 今回評価要請のあった、米国、カナダ、フランス及びオランダの国境措置としての
8 月齢制限を「20 か月齢以下」（フランス及びオランダについては「輸入禁止」）
9 から「30 か月齢以下」とした場合のリスクは、………

10
11 ③ また、SRM の範囲の見直しに関しては、以上の BSE の発生状況や感染実験の結果
12 等を踏まえると、頭部（扁桃を除く。）、せき髄及びせき柱について、「全月齢」
13 から「30 か月齢超」とした場合のリスクは、………