

農研機構について

研究センター・部門

研究情報

品種・特許

産学官連携

広報・イベント

[ホーム](#) > [広報活動](#) > [プレスリリース](#) > [動物衛生研究部門](#) > L型非定型BSEが牛に経口的に伝達されることを確認

プレスリリース

L型非定型BSEが牛に経口的に伝達されることを確認

情報公開日:2017年1月18日(水曜日)

ポイント

- ・従来型のBSE¹⁾とは異なる「**L型非定型BSE²⁾**」が、牛に経口的に伝達されることを世界で初めて明らかにしました。
- ・経口投与によるL型非定型BSE発症には、従来のBSEに比べて長い潜伏期間を要すること、起立不能以外の明らかな臨床症状を示さないことが確認されました。
- ・L型非定型BSEの経口伝達は、実験的に大量の**プリオン³⁾**を投与した場合のみ成立し、通常の飼育環境において経口伝達されるリスクは極めて低いと考えられますが、感染防止のためには、引き続き適切なリスク管理が必要と考えられます。

概要

1. 従来型の牛海綿状脳症(定型BSE)は経口的に牛に伝達されます。現在、定型BSEは、肉骨粉などの動物性タンパク質の牛への給与を禁止する飼料規制等のBSE対策により世界中で発生数が減少し、わが国においても、2003年に出生した牛からはBSEが確認されていません。また、わが国は、2013年に**国際獣疫事務局(OIE)⁴⁾**により「無視できるBSEリスク」の国に認定されています。
2. 一方、2003年以降に定型BSEとは異なるBSE(非定型BSE)が欧米各国で見つかり、日本でも2006年に14歳(169か月)の老齢牛にL型非定型BSEが確認されました。しかし、非定型BSEは科学的知見が乏しく、牛に経口的に伝達されるかどうかは不明でした。
3. 農研機構ではL型非定型BSEの性状解明を進めており、今回、大量のL型非定型BSEプリオンを含む感染牛由来の脳材料を牛に経口投与すると、7年以上の長い潜伏期間を経て伝達が成立することを確認しました。なお、今回の実験で発症した牛は、非定型BSEの脳内接種で認められる元気消失、頭を下げる、食欲減退などのような特徴的な所見は明確でなく、起立不能となった後、死亡しました。
4. 定型BSEと比較して、L型非定型BSEの伝達には、大量投与、長期間の潜伏期間を要します。通常の飼育環境においてL型非定型BSEが牛に経口的に伝達されるリスクは極めて低いと考えられますが、感染防止のためには、引き続き、飼料規制等の、リスクに応じた適切なリスク管理が必要と考えられます。
5. 本成果により、これまで分かっていたなかった非定型BSEの伝達特性の一部が明らかとなりました。これは、飼料規制等のBSE管理措置において、非定型BSEのリスクを検討する際に有用な知見となると考えられます。
6. 本成果は、米国科学雑誌「Emerging Infectious Diseases」2017年2月号にオンライン掲載されました。([doi: 10.3201/eid2302.161416](https://doi.org/10.3201/eid2302.161416))

予算

農林水産省委託プロジェクト「海外侵入防止プロジェクト」

背景

BSEは牛の病気の一つで、**異常プリオンタンパク質³⁾**が脳に蓄積することにより発症します。BSE罹患牛を原料とした肉骨粉等のBSEプリオンを含む飼料を他の牛に与えたことが原因で、英国などを中心に牛の間でBSEが広がり、日本でも2001年9月～2009年1月に罹患牛が発見されました。さらにBSEは、ヒトの変異型ヤコブ病を引き起こしたことから世界中で食の安全の問題を提起しました。現在は、肉骨粉等の動物性タンパク質の牛への給与を禁止する飼料規制等のBSE対策により、世界中でBSEの発生数は減少しています。日本では、2003年以降に出生した牛からはBSEは確認されていません。さらに、BSE対策の実効性が評価されたことにより、日本は2013年に国際獣疫事務局(OIE)により「無視できるBSEリスク」の国に認定されました。

一方で2003年以降、定型BSEとは異なる性状の「非定型BSE(H型、L型の2タイプ)」が全世界で110例ほど確認されており、日本でも2006年に14歳の老齢牛でL型非定型BSEが確認されました。

しかし、非定型BSEに関する科学的知見は乏しく、リスクの推定が困難となっています。特に伝達特性は、リスクの推定に重要です。そこで農研機構は、国内で確認されたL型非定型BSEの材料を活用して、L型非定型BSEの性状解明に関する研究を進めてきました。

経緯

定型BSEは、発症牛の脳を別の牛の脳内に接種することで伝達されることが知られています。農研機構はこれまでに、L型非定型BSEも牛に脳内接種すると伝達されることを確認しています。脳内接種を行った場合、L型非定型BSEは、発病するまでの潜伏期間が定型BSEよりも短いのが特徴です(表参照)。

一方、定型BSEは通常BSEプリオンを含む飼料を通じ経口で牛に伝達されますが、L型非定型BSEが経口的に伝達されるかどうかは調べられていませんでした。野外におけるBSEの広がりは、BSEプリオンの経口伝達の特性が大きく関わります。そこで今回、L型非定型BSEが牛に経口的に伝達されるかどうかを調べました。

内容・意義

1. 大量のL型非定型BSEプリオン(発症牛の脳50g)を経口投与された牛1頭において、7年4か月の潜伏期間を経て伝達を確認されました。なお、1、5、10 gの脳を経口投与した牛を4年から7年後に検査しましたが、異常プリオンタンパク質の蓄積は確認されませんでした。従来型のBSE(脳5 gを牛に経口投与した場合、2年半～7年:平均4年の潜伏期間で発症)と比較して、L型非定型BSE の牛への経口伝達には大量の投与が必要で、かつその伝達効率も悪いこと(表参照)から、通常の環境においてはL型非定型BSEの牛への経口伝達のリスクは極めて低いと考えられますが、感染防止のためには、引き続き、飼料規制等の、リスクに応じた適切なリスク管理が必要と考えられます。
2. L型非定型BSEプリオンの経口投与によって起立不能が確認されたのは、16頭中1例(1例は観察中)で、死亡時の年齢が7歳であったことから、この発症が投与したプリオンとは無関係な**孤発性**⁵⁾であった可能性はぬぐいきれません。しかしながら、今回の経口投与による中枢神経系における異常プリオンタンパク質の体内分布は、孤発性と考えられている野外の非定型BSE発症例や脳内接種実験での症例とは異なっており、この違いは投与経路が経口であったことに起因すると考えられました。すなわち、経口的に非定型BSEに感染した可能性が高いと考えられます。
3. 牛に L型非定型BSEを脳内接種する実験では、特徴的な臨床症状(元気消失、頭を下げる、食欲減退など)が観察されますが、今回の経口投与実験では、このような特徴的な所見は明確でなく、起立不能となった後、死亡しました。また、乳牛の分娩前後で生じる起立や歩行が出来ない**ダウンー症**⁶⁾で観られるくるぶしを曲げる姿勢はとらず、前後肢ともに前方へと投げ出す姿勢をしていました。

今後の予定・期待

本成果は、飼料規制等のBSE管理措置において、非定型BSEのリスクを検討する際に有用な知見となります。

用語の解説

1. BSE
牛海綿状脳症(Bovine Spongiform Encephalopathy: BSE)。
牛の脳に異常プリオンタンパク質(用語の解説3参照)が蓄積して、脳の組織に空胞が出来てスポンジ(海綿)状となり、脳の機能が障害されて死亡する病気です。発症初期の牛は、群れから離れたり筋肉を震わせたりする程度で目立った症状は観られませんが、やがて音や接触に対して過敏に反応するようになり、病状がさらに進むと歩様が乱れたりして、最終的に立てなくなります。外的刺激に対する過敏反応や興奮症状がみられます。1986年にイギリスで初めて発見されました。
2. 非定型BSE・L型非定型BSE
非定型BSEは主に8歳以上の老齢牛に認められるBSEで、全世界で110例ほど確認されています。野外(自然発症)例では、臨床症状として確認されているのは起立不能のみであり、脳内接種実験牛で確認されている頭を下げる、沈鬱、外的刺激に過敏となる等の臨床症状は確認されていません。糖鎖を除いた異常プリオンタンパク質の分子量が定型BSEのそれと比較して大きいH型と小さいL型の2種類が知られています。8歳以下での発生はH型で2頭、L型で1頭が確認されています。L型非定型BSEの起源は不明ですが、100万頭に0.09頭の割合で極めて稀に発生する孤発性と考えられています。ヒトへの伝達性は明らかではなく、科学的知見が乏しいことからOIEのリスクステータス認定におけるリスク評価からは除かれています。L型非定型BSEは、国内では、2006年にと畜検査で確認されました(黒毛和種、14歳)。
3. プリオン・異常プリオンタンパク質
プリオンを構成するタンパク質(プリオンタンパク質)は、動物が元来持っているタンパク質の1つです。このプリオンタンパク質が何らかの原因で異なる構造を取ってタンパク分解酵素で分解されにくいように変化を起こして凝集するようになったものが異常プリオンタンパク質です。多くの場合、外来性の異常プリオンタンパク質が元になって連鎖的に体内の正常プリオンタンパク質が構造変化を起こし、異常プリオンタンパク質になります。異常プリオンタンパク質が重合化したものが病原体であるプリオンと考えられています。
4. 国際獣疫事務局(OIE)
1924年に発足した世界の動物衛生の向上を目的とする国際機関であり、2015年5月現在180か国・地域が加盟しています。また、WTO/SPS協定上、動物衛生及び人獣共通感染症に関する国際基準の設定機関とされています。
5. 孤発性
原因が特定できずに突発的に時々発生すること。散発性とも呼ばれます。
6. ダウナー症
乳牛牛が明確な理由がなく、乳熱(分娩性低カルシウム血症)を伴わずに起立不能、もしくは起立困難となった状態で、分娩後7日以内の高泌乳牛に多発します。BSEでも末期には起立不能を起こすことから鑑別が必要です。

関連情報

Okada H, Iwamaru Y, Imamura M, Miyazawa K, Matsuura Y, Masujin K, et al. Oral transmission of L-type bovine spongiform encephalopathy agent among cattle. Emerg Infect Dis. 2017 Feb [date cited]. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2302.161416>

参考図

表 定型BSEとL型非定型BSEの発症に要する期間の比較(年)

		定型 BSE			L 型非定型 BSE		
		投与量*	例数	期間	投与量*	例数	期間
実験投与群	脳内接種牛	0.1g	3	1.9±0.1	0.1g	3	1.3±0.02
	経口投与牛	5g	6	4.7±1.9	50g	1	7.6
野外発生例**		—	33	6.7±2.1	—	62	8≤

* 脳内接種または経口投与した BSE 発症牛の脳 (g)

** 定型 BSE は国内発生頭数、L 型非定型 BSE は世界での発生頭数

お問い合わせ

研究推進責任者

農研機構動物衛生研究部門長 坂本 研一

研究担当者

農研機構動物衛生研究部門 越境性感染症研究領域 岩丸 祥史

広報担当者

農研機構動物衛生研究部門 疾病対策部 鈴木 孝子
[動物疾病についてのお問い合わせ\(メールフォーム\)](#)

Oral Transmission of L-Type Bovine Spongiform Encephalopathy Agent among Cattle

**Hiroyuki Okada, Yoshifumi Iwamaru,
Morikazu Imamura, Kohtaro Miyazawa,
Yuichi Matsuura, Kentaro Masujin,
Yuichi Murayama, Takashi Yokoyama**

To determine oral transmissibility of the L-type bovine spongiform encephalopathy (BSE) prion, we orally inoculated 16 calves with brain homogenates of the agent. Only 1 animal, given a high dose, showed signs and died at 88 months. These results suggest low risk for oral transmission of the L-BSE agent among cattle.

The epidemic of bovine spongiform encephalopathy (BSE) in cattle is thought to be caused by oral infection through consumption of feed containing the BSE agent (prion). Since 2003, different neuropathologic and molecular phenotypes of BSE have been identified as causing ≈ 110 cases of atypical BSE worldwide, mainly in aged cattle. Although the etiology and pathogenesis of atypical BSE are not yet fully understood, atypical BSE prions possibly cause sporadic cases of BSE (1).

The L-type BSE (L-BSE) prion has been experimentally transmitted to cattle by intracerebral challenge, and the incubation period was shorter than that for classical BSE (C-BSE) prions (2–6). The origin of transmissible mink encephalopathy in ranch-raised mink is thought to be caused by ingestion of L-BSE-infected material (7). Although L-BSE has been orally transmitted to mouse lemurs (8), it remains to be established whether L-BSE can be transmitted to cattle by oral infection. We therefore investigated the transmissibility of L-BSE by the oral route and tissue distribution of disease-associated prion protein (PrP^{Sc}) in cattle. All experiments involving animals were performed with the approval of the Animal Ethical Committee and the Animal Care and Use Committee of the National Institute of Animal Health (approval nos. 07–88 and 08–010).

The Study

We divided a group of 16 Holstein female calves, 3–5 months of age, into 4 groups of 2–6 animals each. Each group of calves was orally administered 1 g ($n = 4$), 5 g ($n = 6$), 10 g ($n = 4$), or 50 g ($n = 2$) of pooled whole-brain homogenate prepared from cattle experimentally infected

with L-BSE (3,6) (Table). The endpoint titer of the pooled brain homogenate assayed in bovinized transgenic (TgBo-PrP) mice was $10^{6.9}$ of 50% lethal dose/g tissue (data not shown). As noninfected controls, 3 female calves were obtained at 3–4 months of age and euthanized at 60, 92, and 103 months of age, and samples were analyzed as for the experimental animals.

At 88 months after inoculation, 1 of the animals (91 months of age) that had received 50 g of L-BSE-infected brain homogenate was unable to get up. The animal extended her forelimbs and hind limbs rigidly forward but did not show persistent knuckling of her fetlock; she did not have difficulty eating and drinking. Seven days after appearance of clinical signs, the animal was found dead, having shown no characteristic signs of L-BSE, such as dullness, lowering of the head, and overreactivity to external stimuli, which had previously been observed after intracerebral inoculation of animals under experimental conditions (4).

Histopathologic examination of tissues from this animal revealed minimal or mild spongiform changes of the gray matter neuropil in the thalamic and brainstem nuclei; however, these changes were not visible in the cerebral and cerebellar cortices, the olfactory bulb, or the dorsal motor nucleus of the vagus nerve at the obex. Higher amounts of proteinase K-resistant PrP^{Sc}, analyzed by Western blotting with monoclonal antibody T2 (9), were detected in the thalamus, brainstem, cerebellum, spinal cord, and retina (Figure 1, lanes 8–16; Figures 2, panels A, B), whereas PrP^{Sc} accumulation was lower in the cerebral cortices and the olfactory bulb (Figure 1, lanes 1–6). The molecular characteristics of proteinase K-resistant PrP^{Sc}, such as the molecular weight and the glycoform profile in the brain of the animal, were identical to those observed in the inoculum. The most conspicuous PrP^{Sc} finding, obtained by using immunohistochemistry with monoclonal antibody F99/97.6.1 (VMRD, Pullman, WA, USA), was fine and coarse granular deposits in the neuropil of the thalamus, brainstem, and gray matter of the spinal cord, and in the retina. Perineuronal PrP^{Sc} staining was conspicuous in the large neurons of the thalamic and brainstem nuclei (Figure 2, panel C) but less common in other brain areas. Fewer PrP^{Sc} deposits were dispersed in the dorsal motor nucleus of the vagus nerve at the obex (Figure 2, panel A). No amyloid plaques were detectable in any brain section. In the extracerebral tissues, PrP^{Sc} was lower in most of the samples from the nerve ganglia

Author affiliation: National Agriculture and Food Research Organization, Ibaraki, Japan

DOI: <http://dx.doi.org/10.3201/eid2302.161416>

Table. Experimental oral inoculation of 16 calves with brain homogenate of L-type bovine spongiform encephalopathy prions*

Inoculum dose, g	No. inoculated	No. died (postinoculation mo)	No. euthanized (postinoculation mo)
1	4	0	2 (51), 2 (52)
5	6	0	1 (54), 2 (70), 1 (73), 1 (75), 1 (82)
10	4	0	1 (74), 1 (81), 1 (85), 1 (86)
50	2	1 (88)	0

*Necropsies were performed on all animals except the 1 still alive as of December 2016.

(trigeminal, dorsal root, stellate, cervical cranial, nodose, and celiac and mesenteric), cauda equina, vagal nerve, optic nerve, neurohypophysis, ocular muscle, and adrenal medulla (Figure 1, lanes 17–33; Figures 2, panels D–H). However, no PrP^{Sc} signal was detected in most of the somatic nerve fibers (Figure 1, lanes 25, 26, 29, 30), the enteric nervous system (Figure 1, lanes 32, 33), and any lymphoid organs including the remaining Peyer’s patches (data not shown).

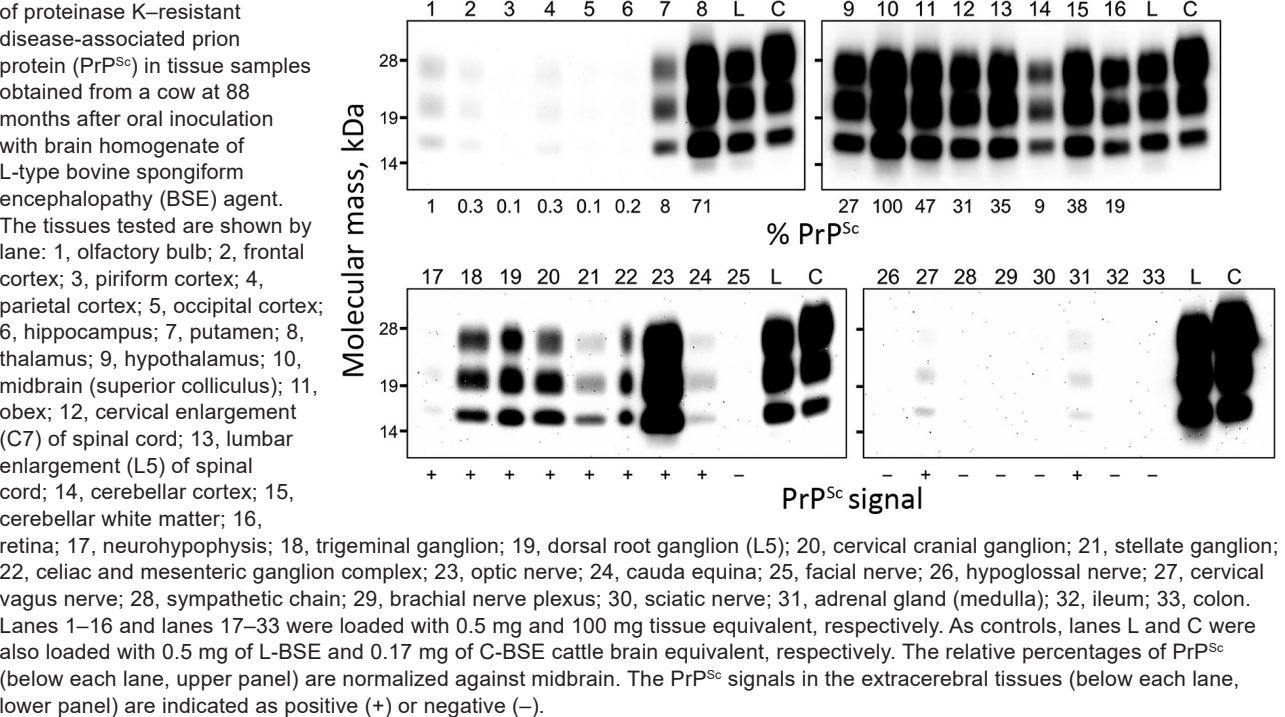
The only other animal inoculated with 50 g of L-BSE brain material was alive and clinically healthy as of postinoculation month 94 (December 2016). Calves that received 1 g, 5 g, or 10 g of L-BSE brain tissues showed no clinical signs of BSE and were euthanized and underwent necropsy 51–86 months after inoculation (Table). For all of these animals and the uninfected controls, PrP^{Sc} results were negative by Western blot and immunohistochemical analysis.

Conclusions

Our results suggest that the risk for oral transmission of L-BSE among cattle may be very low; after 88 months, the only case of transmission occurred in a cow that had

been inoculated with a high dose of L-BSE–infected brain homogenate. The incubation period was much longer for cattle dosed orally with L-BSE–infected brain homogenate than for cattle dosed orally with C-BSE–infected tissue (34–74 mo for C-BSE) (10). This finding may suggest that the L-BSE prion requires much longer to propagate from the gut to the central nervous system. In addition, the lack of clinical signs, except for difficulty in rising, may present a genuine clinical picture of L-BSE under natural conditions (11). In most cases of naturally occurring atypical BSE identified so far, the animals were >8 years of age, except for 3 cases: 1 H-BSE and 1 L-BSE in Spain (1) and 1 H-BSE in Germany (12). Therefore, we cannot exclude the possibility that L-BSE developed sporadically/spontaneously. However, this case may not have naturally occurred, in view of the low prevalence of L-BSE in Japan during October 2001–August 2016, which was 0.065 cases/1 million tested adult animals. In our study, the remaining live animal, challenged with 50 g of L-BSE brain homogenate, will provide the further information about the oral transmissibility to cattle. Bioassays of brain samples in TgBo-PrP mice are ongoing.

Figure 1. Western blot analysis



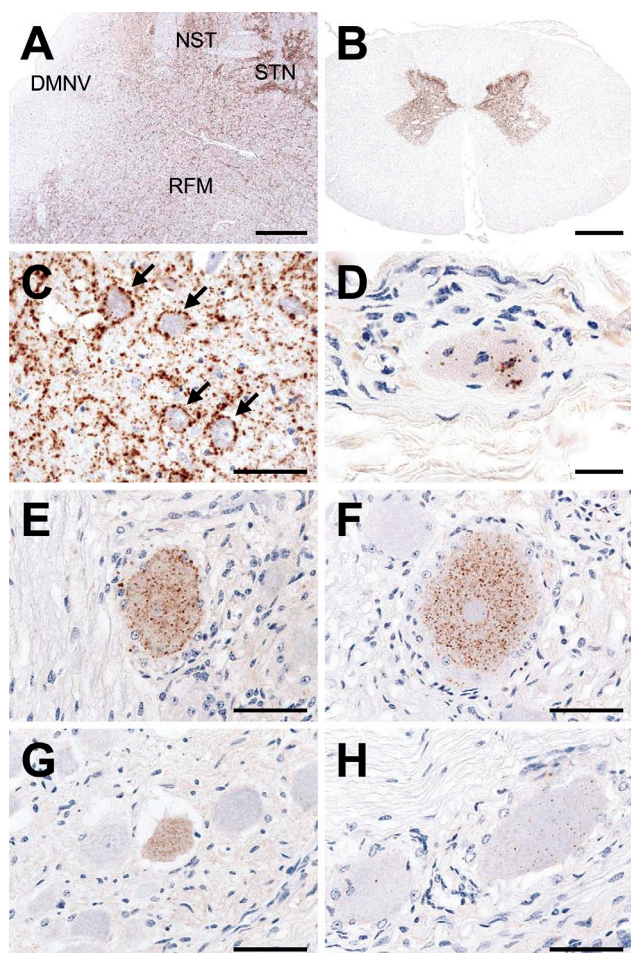


Figure 2. Immunohistochemical detection of disease-associated prion protein (PrP^{Sc}) in a cow at 88 months after oral inoculation with brain homogenate of L-type bovine spongiform encephalopathy agent. A) Low amount of PrP^{Sc} deposition in the dorsal motor nucleus of the vagus nerve (DMNV) compared with the more pronounced depositions in the solitary tract nucleus (NST), the spinal tract of trigeminal nerve (STN), and the reticular formation (RFM) in the medulla oblongata at the obex level. Scale bar indicates 200 μ m. B) Conspicuous PrP^{Sc} deposition in the gray matter of spinal cord (L6). Scale bar indicates 2 mm. C) Granular staining in the neuropil and perineuronal staining (arrows) in the oculomotor nucleus of the midbrain. Scale bar indicates 50 μ m. D) Granular PrP^{Sc} deposition in the muscle spindle of the ocular muscle. Scale bar indicates 20 μ m. E–H) PrP^{Sc} in the trigeminal (E), dorsal root (F), cervical cranial (G), and nodose ganglion (H). Scale bars indicate 50 μ m.

The neuroanatomical PrP^{Sc} distribution pattern of orally challenged cattle differed somewhat from that described in cattle naturally and intracerebrally challenged with L-BSE (2–6, 11, 13, 14). The conspicuous differences between the case we report and cases of natural and experimental infection are 1) higher amounts of PrP^{Sc} in the caudal medulla oblongata and the spinal cord coupled with that in the thalamus and the more rostral brainstem

and 2) relatively low amounts of PrP^{Sc} in the cerebral cortices and the olfactory bulb. Furthermore, fewer PrP^{Sc} deposits in the dorsal motor nucleus of the vagus nerve may indicate that the parasympathetic retrogressive neuroinvasion pathway does not contribute to transport of the L-BSE prion from the gut to the brain, which is in contrast to the vagus-associated transport of the agent in C-BSE (15). PrP^{Sc} accumulation in the extracerebral tissues may be a result of centrifugal trafficking of the L-BSE prion from the central nervous system along somatic or autonomic nerve fibers rather than centripetal propagation of the agent (4, 6, 9). Consumption of L-BSE-contaminated feed may pose a risk for oral transmission of the disease agent to cattle.

Acknowledgments

We thank Naoko Tabeta, Naomi Furuya, Junko Yamada, Ritsuko Miwa, Noriko Shinozaki, and the animal caretakers for their expert technical assistance.

This work was supported by grants-in-aid from the BSE and Other Prion Disease project and the Improving Food Safety and Animal Health project of the Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries, Japan.

Dr. Okada is a veterinary pathologist and chief researcher at the National Institute of Animal Health, National Agriculture and Food Research Organization, Ibaraki, Japan. His research focuses on the pathogenesis of animal prion diseases in ruminants as natural hosts and in experimentally infected animals.

References

1. European Food Safety Authority. Protocol for further laboratory investigations into the distribution of infectivity of atypical BSE. *EFSA Journal*. 2014;12:3798. <http://dx.doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3798>
2. Balkema-Buschmann A, Ziegler U, McIntyre L, Keller M, Hoffmann C, Rogers R, et al. Experimental challenge of cattle with German atypical bovine spongiform encephalopathy (BSE) isolates. *J Toxicol Environ Health A*. 2011;74:103–9. <http://dx.doi.org/10.1080/15287394.2011.529060>
3. Fukuda S, Iwamaru Y, Imamura M, Masujin K, Shimizu Y, Matsuura Y, et al. Intraspecies transmission of L-type-like bovine spongiform encephalopathy detected in Japan. *Microbiol Immunol*. 2009;53:704–7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1348-0421.2009.00169.x>
4. Konold T, Bone GE, Clifford D, Chaplin MJ, Cawthraw S, Stack MJ, et al. Experimental H-type and L-type bovine spongiform encephalopathy in cattle: observation of two clinical syndromes and diagnostic challenges. *BMC Vet Res*. 2012;8:22. <http://dx.doi.org/10.1186/1746-6148-8-22>
5. Lombardi G, Casalone C, D' Angelo A, Gelmetti D, Torcoli G, Barbieri I, et al. Intraspecies transmission of BASE induces clinical dullness and amyotrophic changes. *PLoS Pathog*. 2008;4:e1000075. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1000075>
6. Okada H, Iwamaru Y, Kakizaki M, Masujin K, Imamura M, Fukuda S, et al. Properties of L-type bovine spongiform encephalopathy in intraspecies passages. *Vet Pathol*. 2012;49:819–23. <http://dx.doi.org/10.1177/0300985811427150>

7. Baron T, Bencsik A, Biacabe AG, Morignat E, Bessen RA. Phenotypic similarity of transmissible mink encephalopathy in cattle and L-type bovine spongiform encephalopathy in a mouse model. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:1887–94. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1312.070635>
8. Mestre-Francés N, Nicot S, Rouland S, Biacabe AG, Quadrio I, Perret-Liaudet A, et al. Oral transmission of L-type bovine spongiform encephalopathy in primate model. *Emerg Infect Dis.* 2012;18:142–5. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1801.111092>
9. Iwamaru Y, Imamura M, Matsuura Y, Masujin K, Shimizu Y, Shu Y, et al. Accumulation of L-type bovine prions in peripheral nerve tissues. *Emerg Infect Dis.* 2010;16:1151–4. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1607.091882>
10. Wells GA, Konold T, Arnold ME, Austin AR, Hawkins SA, Stack M, et al. Bovine spongiform encephalopathy: the effect of oral exposure dose on attack rate and incubation period in cattle. *J Gen Virol.* 2007;88:1363–73. <http://dx.doi.org/10.1099/vir.0.82421-0>
11. Casalone C, Zanusso G, Acutis P, Ferrari S, Capucci L, Tagliavini F, et al. 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. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0305777101>
12. Guldemann C, Gsponer M, Drögemüller C, Oevermann A, Seuberlich T. Atypical H-type bovine spongiform encephalopathy in a cow born after the reinforced feed ban on meat-and-bone meal in Europe. *J Clin Microbiol.* 2012;50:4171–4. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.02178-12>
13. Polak MP, Zmudzinski JF. Distribution of a pathological form of prion protein in the brainstem and cerebellum in classical and atypical cases of bovine spongiform encephalopathy. *Vet J.* 2012;191:128–30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.12.019>
14. Priemer G, Balkema-Buschmann A, Hills B, Groschup MH. Biochemical characteristics and PrP^{Sc} distribution pattern in the brains of cattle experimentally challenged with H-type and L-type atypical BSE. *PLoS One.* 2013;8:e67599. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0067599>
15. Kaatz M, Fast C, Ziegler U, Balkema-Buschmann A, Hammerschmidt B, Keller M, et al. Spread of classic BSE prions from the gut via the peripheral nervous system to the brain. *Am J Pathol.* 2012;181:515–24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.05.001>

Address for correspondence: Hiroyuki Okada, National Institute of Animal Health, National Agriculture and Food Research Organization, 3-1-5 Kan-nondai, Tsukuba, Ibaraki 305-0856, Japan; email: okadahi@affrc.go.jp

The Public Health Image Library (PHIL)



The Public Health Image Library (PHIL), Centers for Disease Control and Prevention, contains thousands of public health-related images, including high-resolution (print quality) photographs, illustrations, and videos.

PHIL collections illustrate current events and articles, supply visual content for health promotion brochures, document the effects of disease, and enhance instructional media.

PHIL images, accessible to PC and Macintosh users, are in the public domain and available without charge.

Visit PHIL at:
<http://phil.cdc.gov/phil>