

Ⅲ. SRM 除去等の食肉処理に関連した人のプリオン病のリスク

1. 定型 BSE 感染牛の体内におけるプリオンの分布

(1) 食品安全委員会における過去の評価

食品安全委員会は、定型 BSE 感染牛の体内におけるプリオンの分布について、2012 年 10 月時点の最新の文献に基づき、知見を取りまとめた(参照 1)。概要は以下のとおりである。

① 定型 BSE プリオンの経口投与量と潜伏期間及び発症率の関係

Wells ら (2007) によると、定型 BSE 実験感染牛 (経口感染) では、投与量の減少とともに、臨床症状が認められるまでの期間 (潜伏期間) が長くなり、両者は逆相関する。最短の潜伏期間は、100 g 投与で 31 か月、10 g 投与で 41 か月、1 g 投与で 45 か月、0.1 g 投与で 53 か月であり、これより少ない投与量では、発症率が著しく低くなる。

② 定型 BSE プリオンの経口投与量と中枢神経系で PrP^{Sc} が検出されるようになる時期の関係

定型 BSE 実験感染牛 (経口感染) で、中枢神経系で PrP^{Sc} が検出される時期は、定型 BSE 感染牛脳 100 g の投与後 24 か月目以降、5 g の投与後 34 か月目以降、1 g の投与後 44 か月目以降であった。中枢神経系で PrP^{Sc} が検出される時期は、投与量の減少に伴い遅くなる。100 g の投与実験では、延髄門部で感染性が認められる前に、胸部せき髄等で感染性が認められた例も報告されているが、IHC で PrP^{Sc} は検出されておらず、その量は非常に少ないと判断された。なお、日本の 5 g の経口投与実験でも、投与後 48 か月目の牛において、延髄門部では PrP^{Sc} は検出されず、胸部せき髄において PrP^{Sc} が検出された報告例がある。

③ 定型 BSE プリオンの経口投与実験による潜伏期間と摂取量の推計

英国における野外の発生状況等から、定型 BSE の潜伏期間は、平均 5~5.5 年と推定されている。この平均潜伏期間と上記感染実験で認められた潜伏期間の比較から、英国で定型 BSE が流行していた時期においても、野外で BSE 感染牛が摂取した BSE プリオン量は、BSE 感染牛の脳幹 0.1 g~1 g に含まれる BSE プリオン量に相当すると推察されている。

④ 定型 BSE 感染牛の SRM 以外の組織における BSE プリオンの存在

実験感染牛及び野外発生例ともに、SRM 以外の副腎、末梢神経などにプリオン感染性、又は PrP^{Sc} が検出される。ただし、その単位組織重量当たりのプリオン又は PrP^{Sc} の量は脳の 1/1,000 以下と微量である。また、これらの組織に PrP^{Sc} が検出されるのは、中枢神経系で PrP^{Sc} が検出される時期と

1 同時期あるいはそれ以降である。末梢神経に存在する PrP^{Sc} 又はプリオンの
2 大部分は、中枢神経系組織から遠心性に広がったものと考えられる。

3 4 ⑤ 定型 BSE 感染牛の腸管における BSE プリオンの存在

5 腸管における PrP^{Sc} 又はプリオン感染性は、報告により差異はあるものの、
6 実験感染牛 (経口投与) 及び野外発生例ともに、主に回腸遠位部に分布す
7 る。BSE 感染牛脳 100 g を投与した牛では、早い例では 4 か月目から回腸
8 で PrP^{Sc} が検出されている。また、空腸でもプリオン感染性及び PrP^{Sc} が検
9 出されているが、マウスバイオアッセイでの発症率が非常に低いことから、
10 感染価は非常に低いと考えられる。BSE 感染牛脳 5 g を投与した牛では、
11 回腸遠位部よりも上部の回腸 (盲腸との接合部から 2 m 以上離れた部位)
12 の一部で PrP^{Sc} が検出されている。この部位では PrP^{Sc} 陽性となるリンパ
13 胞の頻度が非常に低いことから、蓄積する PrP^{Sc} は非常に少ないと考えられ
14 る。これらの結果から、小腸における PrP^{Sc} の蓄積は、投与量が少なくなる
15 につれて減少、かつ、回腸遠位部に限局し、1 g の投与量ではほとんど蓄積
16 が認められない。

17 野外発生例でも回腸遠位部から PrP^{Sc} 及びプリオン感染性が検出される
18 ことから、定型 BSE プリオンは長期間にわたり回腸遠位部に存在すると考
19 えられる。

20 21 22 (2) 2012 年 10 月評価以降の新たな知見

23 定型 BSE 感染牛の体内におけるプリオンの分布に関する 2012 年 10 月評価
24 以降の新たな知見を以下に整理した。

25
26 Franz らは、PrP^{Sc} の高感度の検出が可能な PMCA 法を用いて、臨床症状
27 を呈した牛における PrP^{Sc} の体内分布を調べた。BSE 感染牛脳 (TgbovXV を
28 用いて測定された感染力価は $10^{6.1}$ i.c./ ID₅₀) 100 g を経口投与した 4 頭の
29 Simmental 種の牛を、臨床症状を呈した段階で安楽死 (投与後 36、40、44
30 及び 50 か月目) させた。中枢神経系、末梢神経系、リンパ組織、消化器系、
31 骨格筋等の 48 部位の組織について、ウシ PrP を過剰発現する TgbovXV マウ
32 ス由来の脳組織を基質とした PMCA 法によって、PrP^{Sc} 蓄積の有無が調べら
33 れた。その結果、脳(4/4)、脊髄(4/4)、背根神経節(3/4)、腹腔及び腸間膜神経
34 節(3/4)、視神経(3/4)、直腸(3/4)、空回腸パイエル板(3/4)、三叉神経節(2/4)、
35 星状神経節(2/4)、空回腸腸間膜リンパ節(1/4)、食道(1/4)、第一胃(1/4)、第四
36 胃(1/4)及び副腎(1/4)で陽性となった。その他の組織では全て陰性であった。

37 (参照 2)

38 岡田らは、BSE 野外感染牛 3 頭 (いずれも死亡牛) 及び BSE 実験感染牛

「Ⅲ. SRM 除去等の食肉処理に関連した人のプリオン病のリスク (案)」

1 40 頭 (経口投与 28 頭、脳内接種 12 頭) から骨格筋を採取し、PrP^{Sc}の蓄積
2 を調べた。これらの牛から、咬筋、胸筋、肋間筋、上腕三頭筋、最長筋、大
3 腰筋、中殿筋、半腱様筋、大腿四頭筋、横隔膜及び舌 (頂部及び背部) の 12
4 の部位を採取し、WB 及び IHC で分析した。その結果、臨床症状を呈する牛
5 又は野外感染牛 (死亡牛) の咬筋、肋間筋、上腕三頭筋、大腰筋、半腱様筋
6 及び大腿四頭筋には、微量の PrP^{Sc}が検出されたが、臨床症状を呈していない
7 実験感染牛の筋肉組織からは PrP^{Sc}は検出されなかった。なお、PrP^{Sc}は筋紡
8 錘にのみ限局しており、筋原線維等のその他の組織には検出されなかった。
9 (参照 3)

10 Fast らは、臨床症状を呈する前の BSE 実験感染牛の空腸、回腸及び回盲接
11 続部における PrP^{Sc}の蓄積を調べた。BSE 感染牛の脳 100 g (TgbovXV を用
12 いて測定された感染力価は $10^{6.1}$ i.c ID₅₀/g) を経口投与された 8 頭の
13 Simmental 種の子牛を、投与後 1、4 及び 24 か月で安楽死させ、空腸、回
14 腸及び回盲接合部を採取した。投与後 4 か月以降の牛の回腸及び投与後 24 か
15 月目の牛 1 頭の回盲接合部に、IHC で PrP^{Sc}の蓄積が認められたが、空腸で
16 は検出されなかった。また、ウシ PrP を過剰発現したトランスジェニックマ
17 ウスである TgBovXV マウスを用いたバイオアッセイによって各組織の感染
18 性を調べたところ、投与後 4 か月以降の回腸及び投与後 24 か月の空腸及び回
19 盲接合部で感染性が認められた。なお、回腸と比較すると、空腸及び回盲接
20 合部に分布する感染性は低かった。(参照 4)。
21

1 2. vCJD の発生状況等

2 vCJD は、人の伝達性海綿状脳症 (TSE) の一つである。vCJD は、定型 BSE
3 感染牛及び vCJD 患者の脳をマウスに接種する感染実験により感染が認められ
4 たこと、原因物質の分子生物学的性状が類似していたこと、定型 BSE と vCJD
5 の発生数の推移には関連性が認められたこと等から、定型 BSE 感染牛由来の食
6 品を介して人に感染する可能性のあると考えられている。

7 食品安全委員会は、2012 年 10 月評価書において、「人の (定型) BSE プリ
8 オンへの感受性については、ヒトプリオンたん白質を過剰発現するトランスジ
9 ェニックマウスやサルを用いた感染実験結果から、牛と人との間に種間バリア
10 が存在することにより、牛に比べて感受性は低い」と判断した (参照 1)。そ
11 の後、2012 年 10 月評価書における評価に影響を及ぼすような新たな定型 BSE
12 と vCJD の関連についての科学的知見は得られていない。

13 vCJD の発生状況について以下に整理した。

14

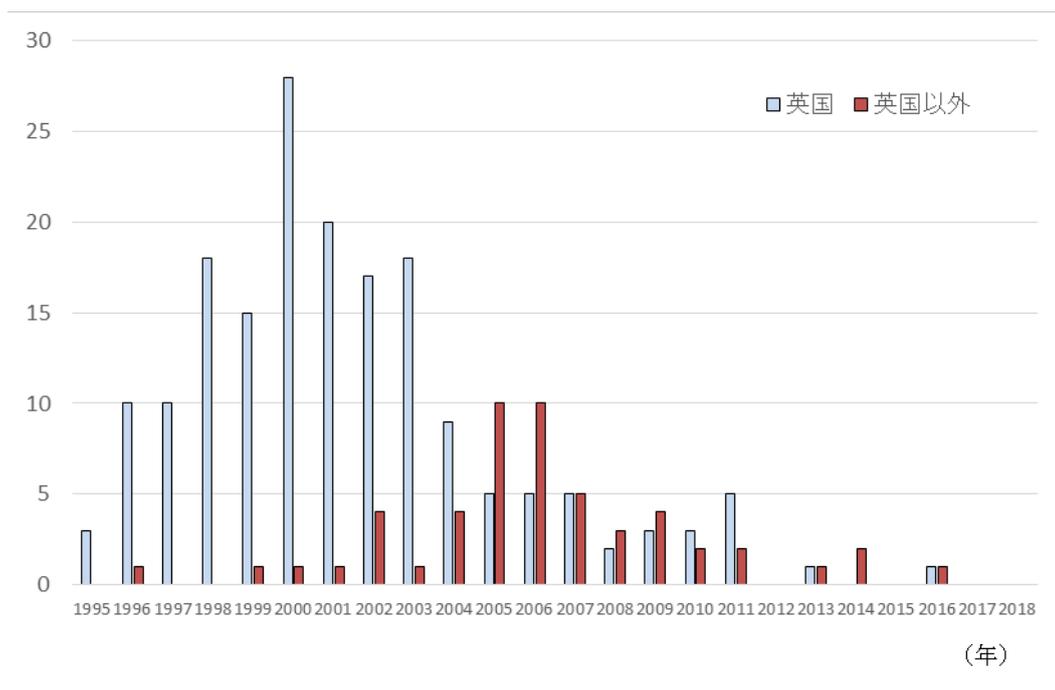
15 (1) 世界の vCJD 発生状況

16 全世界の vCJD 症例の発生総数は、2018 年 7 月末現在で、英国国立 CJD
17 サーベイランス研究所 (The National CJD Research & Surveillance Unit :
18 NCJDRSU) の報告によれば、全世界で 231 例である。内訳は、英国が 178
19 例 (輸血による感染事例 3 例を含む。) と最も多く、次いで、フランス (27
20 例)、スペイン (5 例)、アイルランド (4 例)、米国 (4 例)、イタリア (3
21 例)、オランダ (3 例)、ポルトガル (2 例)、カナダ (2 例)、サウジアラ
22 ビア (1 例)、台湾 (1 例)、日本 (1 例) である¹。英国では、1989 年に牛
23 の特定臓器 (SBO)²の食品への使用を禁止し、1992 年には牛の頭部の機械
24 的回収肉 (MRM) の食品としての利用を、1995 年には脊柱の MRM の食品
25 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
26 ることを禁止した (2005 年 9 月に廃止)。英国における患者発生数の推移を
27 見ると、これらの措置を講じた結果、2000 年をピークに患者数は減少してお
28 り、これまで 1990 年以降の出生者からは、vCJD 患者は確認されていない。
29 (参照 5-8)

¹ The National CJD Research & Surveillance Unit(NCJDRSU)

<http://www.cjd.ed.ac.uk/documents/worldfigs.pdf>

² 脳、せき髄、脾臓、胸腺、扁桃及び腸を含む。



図● 世界の年別 vCJD 症例発生数

(2) vCJDの感染に対する遺伝的特性

プリオンたん白質遺伝子多型により、129番目のアミノ酸(コドン129)には、メチオニン/メチオニン(MM)型、メチオニン/バリン(MV)型及びバリン/バリン(VV)型(以下それぞれ「MM型」、「MV型」及び「VV型」という。)³があり、このアミノ酸多型がvCJDの発症リスクに関係する可能性が示唆されている(参照9)。これまで英国で報告されているvCJD患者の遺伝子型は、後述する1例を除きMM型であり、この遺伝子型を有する人はその他の型を有する人に比べてvCJDの潜伏期間が短い、感受性がより強い、又はその両者であると考えられている。(参照9, 10, 11)

他方、人のプリオン病であるクールー⁴では、MV型は発症までの潜伏期間が長いことが報告されており、vCJDにおいてもクールーと同様に潜伏期間が長いと仮定すれば、今後、MV型やVV型のvCJD患者が確認される可能性も考えられるとされていた(参照9, 10, 12)。2016年4月に英国において、新たにMV型のvCJD患者が確認された⁵。

³ 日本人のコドン129のアミノ酸多型の割合は、MM型約92%、MV型約8%、VV型約0%(Doh-ura K. et al., Nature. 1991; 353: 6347, 801-802.)。

⁴ ニューギニアのフォア族に流行した疾患。フォア族には死者を追悼するための食人の習慣があり、流行の基盤となった。食人が禁止されるとともに患者数は減少した(Gajdusek DC. Science. 1977; 2:197(4307):943-60.)。

⁵ The National CJD Research & Surveillance Unit(NCJDRSU)
<http://www.cjd.ed.ac.uk/documents/worldfigs.pdf>

1 Hilton らは、潜在的な vCJD 患者を調査する目的で 1995～1999 年に 10～
2 50 歳の英国人 8,318 人から切除された虫垂又は扁桃を、免疫組織化学的手法
3 を用いて調べたところ、虫垂 1 検体中の 1 個のリンパ球に PrP の蓄積が認
4 められた。また、Hilton らは、1995 年以降に切除された計 12,674 検体の虫
5 垂又は扁桃について、免疫組織化学的手法を用いて調べたところ、3 検体 (う
6 ち 1 検体は上記の検体と同じもの) の虫垂に PrP の蓄積が認められた。(参照
7 13, 14)

8 さらに、Wadsworth らは、Hilton らが報告した PrP 蓄積の認められた上
9 記 3 例のうちの VV 型の 2 例の虫垂を使い、ヒト PrP (コドン 129M 型) を
10 発現するトランスジェニックマウスの脳内に、組織のホモジネート (0.2～
11 1%) 30 μL を接種し感染性を調べたところ、感染性は認められなかった(参照
12 15)。

13 その後、Gill らは、2000～2012 年に切除された英国の 32,441 人の虫垂を
14 IHC で調べた。その結果、16 例に、PrP^{Sc} の蓄積が認められた。なお、16 例
15 のコドン 129 については、MM 型は 8 例、MV 型は 4 例、VV 型は 4 例であ
16 った。なお、当該調査で PrP^{Sc} の蓄積が認められた事例は、いずれも 1985 年
17 以前の出生コホートに属していた。(参照 16)

18 19 (3) 評価対象国における CJD サーベイランス及び vCJD 症例

20 ①米国

21 米国では、CDC (疾病管理予防センター) が複数のサーベイランスメカ
22 ニズムを利用して、米国内の vCJD の傾向及び最新の発生率を把握してい
23 る。医師は、vCJD 疑い例を地域の保健担当部局を通じて州の保健担当部局
24 へ報告することが奨励されている。CDC は死因データ又は医療従事者が報
25 告した 55 歳未満の vCJD 死亡例の臨床及び神経病理記録の調査を行っている
26 。(参照 17)

27 米国では、2018 年 8 月末現在、4 名の vCJD 症例が報告されている。CDC
28 の見解によれば、うち 2 名は英国で、1 名はサウジアラビアで BSE プリオン
29 にばく露されたことを示す証拠があるとされている。もう 1 名について
30 は、米国外で生まれ、クウェート、ロシア及びレバノンに居住経験がある
31 が、感染が起こった場所は不明確であるとされている(参照 18)。

32 33 ②カナダ

34 カナダでは、1998 年に CJD のサーベイランスシステムを構築している。
35 医師は州法に従い、CJD を地域の保健機関に報告しなければならない。そ
36 の後、全国に配置された現地調査員が診療記録を調査している。(参照 19)

37 カナダでは、2018 年 8 月末現在、2 名の vCJD 症例が報告されている。
38 カナダ公衆衛生庁の見解によれば、1 名は、BSE 流行時に複数回にわたり

1 英国に滞在し、加工肉製品を喫食したことがわかっており、カナダ国内で
2 は牛肉はほとんど喫食しなかったことから、英国滞在中にばく露されたと
3 推測されている。1名については、中東で生まれて、カナダに移住する以前
4 に複数の国に居住歴があり、カナダへの移住直前に発症の兆候が見られて
5 いたことから、カナダ国外でばく露されたものと考察されている(参照 20
6 厚労資料 2)。

7

8

③アイルランド

9 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開
10 始され、その後加盟国を拡大し、現在まで継続されている(参照 9, 21)。ア
11 イルランドでは、国内法に基づき、1996 年から CJD が報告対象とされた(参
12 照 22)。

13 アイルランドでは、2018 年 8 月末現在、4 名の vCJD 症例が報告されて
14 いる。2 名は BSE 流行時に英国滞在歴があることがわかっており、2 名に
15 ついて渡航歴は不明である(参照 23)。

16

17

3. 非定型 BSE について

19 非定型 BSE については、別添に示すとおり、国内評価以降、プリオンの感染
20 性に係る知見が新たに 3 つ、体内分布に係る知見が新たに 2 つ報告されたが、
21 「適切なリスク管理措置を前提とすれば、牛肉及び牛の内臓 (SRM 以外) の撰
22 取に由来する非定型 BSE プリオンによる vCJD を含む人のプリオン病発症の可
23 能性は極めて低いと考える」とした国内評価における見解に影響を及ぼすもの
24 ではない。

25

1 4. まとめ

2 定型 BSE については、2012 年 10 月評価で整理した知見によれば、現行の
3 SRM 以外の組織に分布する PrP^{Sc} は極めて少ない。また、2012 年 10 月評価
4 以降、PrP^{Sc} の体内分布に係る知見が新たに 3 つ報告されたが、これらの報告
5 のなかで、現行の SRM 以外の組織で PrP^{Sc} が検出されたとされている牛はい
6 ずれも、臨床症状を呈する段階の牛又は想定される野外での BSE プリオンの
7 摂取量（脳組織 1 g 相当以下）を大きく超える量の BSE プリオンを投与され
8 た牛である。2012 年 10 月評価で評価を行った現在の SRM 範囲が不十分であ
9 ることを示す知見はない。

10 vCJD については、2018 年 7 月末現在で、全世界で 231 例が確認されてい
11 る。英国では、1989 年に SBO の食品への使用禁止、1995 年に MRM の製造
12 禁止等の措置を講じた結果、2000 年をピークに患者数は減少しており、これ
13 まで 1990 年以降の出生者からは、vCJD 患者は確認されていない。なお、プ
14 リオン病は一般的に、発症までに長期の潜伏期間を要すること、プリオンた
15 ん白質遺伝子多型による感受性の違いがある可能性が示唆されている。

16 なお、本評価の評価対象とされている 3 か国は、いずれも CJD サーベイラ
17 ンスを継続的に実施している。

18

1 <参照文献>

- 2 1 食品安全委員会. 牛海綿状脳症 (BSE) 対策の見直しに係る食品健康影響
3 評価. 2012
- 4 2 #590) Franz M1, Eiden M, Balkema-Buschmann A, Greenlee J, Schatzl
5 H, Fast C, Richt J, Hildebrandt JP, Groschup MH. Detection of PrP(Sc)
6 in peripheral tissues of clinically affected cattle after oral challenge
7 with bovine spongiform encephalopathy. J Gen Virol. 2012; 93(12):
8 2740-2748.
- 9 3 #470) Okada H, Miyazawa K, Fukuda S, Iwamaru Y, Imamura M,
10 Masujin K, Matsuura Y, Fujii T, Fujii K, Kageyama S, Yoshioka M,
11 Murayama Y, Yokoyama T. The Presence of Disease-Associated Prion
12 Protein in Skeletal Muscle of Cattle Infected with Classical Bovine
13 Spongiform Encephalopathy. J Vet Med Sci. 2014; 76(1): 103-107.
- 14 4 #589) Fast C, Keller M, Balkema-Buschmann A, Hills B, Groschup MH.
15 Complementary studies detecting classical bovine spongiform
16 encephalopathy infectivity in jejunum, ileum and ileocaecal junction in
17 incubating cattle. Vet Res. 2013; 44:123-125
- 18 5 2016-73) Defra. BOVINE SPONGIFORM ENCEPHALOPATHY
19 CHRONOLOGY OF EVENTS. 2010.
- 20 6 2016-74) Ironside JW. Variant Creutzfeldt-Jakob disease: an update.
21 Folia Neuropathol. 2012; 50(1):50-56.
- 22 7 2016-75) Andrews NJ. Incidence of variant Creutzfeldt-Jakob disease
23 diagnoses and deaths in the UK. January 1994 – December 2011. 2012.
- 24 8 2016-76) NCJDRSU. 23rd Annual report 2014: CJD Surveillance in the
25 UK. 2015.
- 26 9 2016-55) EFSA. Joint Scientific Opinion on any possible
27 epidemiological or molecular association between TSEs in animals and
28 humans. EFSA Journal 2011; 9(1):1945-2055
- 29 10 2016-80) Peden AH, Head MW, Ritchie DL, Bell JE, Ironside JW.
30 Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129
31 heterozygous patient. Lancet 364: 527-529. 2004.
- 32 11 2016-81) Peden A, McCardle L, Head MW, Love S, Ward HJ, Cousens
33 SN, Keeling DM, Millar CM, Hill FG, Ironside JW. Variant CJD
34 infection in the spleen of a neurologically asymptomatic UK adult
35 patient with haemophilia. Haemophilia. 2010; 16(2):296-304.
- 36 12 2016-82) Mackay GA, Knight RS, Ironside JW. The molecular
37 epidemiology of variant CJD. Int J Mol Epidemiol Genet. 2011;
38 30:2(3):217-227.

- 1 13 2016-83) Hilton DA, Ghani AC, Conyers L, Edwards P, McCardle L,
2 Penney M, Ritchie D, Ironside JW. Accumulation of prion protein in
3 tonsil and appendix: review of tissue samples. BMJ. 2002;
4 325(7365):633-634.
- 5 14 2016-84) Hilton DA, Ghani AC, Conyers L, Edwards P, McCardle L,
6 Ritchie D, Penney M, Hegazy D, Ironside JW. Prevalence of
7 lymphoreticular prion protein accumulation in UK tissue samples. J
8 Pathol. 2004; 203(3):733-739.
- 9 15 2016-85) Wadsworth JD, Dalmau-Mena I, Joiner S, Linehan JM,
10 O'Malley C, Powell C, Brandner S, Asante EA, Ironside JW, Hilton DA,
11 Collinge J. Effect of fixation on brain and lymphoreticular vCJD prions
12 and bioassay of key positive specimens from a retrospective vCJD
13 prevalence study. J Pathol. 2011; 223(4):511-518.
- 14 16 2016-86) Gill ON, Spencer Y, Richard-Loendt A, Kelly C, Dabaghian R,
15 Boyes L, Linehan J, Simmons M, Webb P, Bellerby P, Andrews N,
16 Hilton DA, Ironside JW, Beck J, Poulter M, Mead S, Brandner S.
17 Prevalent abnormal prion protein in human appendixes after bovine
18 spongiform encephalopathy epizootic: large scale survey. BMJ. 2013;
19 347:f5675.
- 20 17 201) 米国諮問参考資料(2012 年提出). 米追加資料 2. 米国のクロイツフ
21 ェルト・ヤコブ病 (vCJD) の患者数及び監視体制に関する情報. 2012
22 18 米国諮問参考資料.(2017 年提出). 1-6. Basic questionnaire for the
23 preparation of information required for the risk assessment of Bovine
24 Spongiform Encephalopathy (BSE) in the United States of America.
25 2017
- 26 19 202) カナダ諮問参考資料(2012年 5月 22日提出). 追加資料. カナダのク
27 ロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) の患者数及び監視体制に関する情報.
28 2012
- 29 20 カナダ諮問参考資料.(2017 年提出). 1-2. Basic questionnaire for the
30 preparation of information required for the risk assessment of Bovine
31 Spongiform Encephalopathy (BSE) in Canada. 2017
- 32 21 ECDC. European Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Network
33 (EuroCJD).
34 [https://ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-](https://ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/european-creutzfeldt-jakob)
35 [and-laboratory-networks/european-creutzfeldt-jakob](https://ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/european-creutzfeldt-jakob)
- 36 22 アイルランド諮問参考資料(2013 年提出) . 1-4. Response from the
37 Department of Agriculture, Fisheries and Food of Ireland (DAFF) to
38 queries raised by the Office of Import Food Safety Inspection and

第 112 回プリオン専門調査会

「Ⅲ. SRM 除去等の食肉処理に関連した人のプリオン病のリスク（案）」

- 1 Safety Division in Attachment 1, appended to correspondence dated
2 25th March 2009. 2009
3 23 アイルランド諮問参考資料(2013 年提出) . 1-5. Response by the
4 Department of Agriculture, Fisheries and Food of Ireland (DAFF) to
5 the second supplementary questionnaire on BSE and Beef provided by
6 the Ministry of Health Labour & Welfare of Japan., 2010
7