



## *BSE – update on what is known and not known*



**Dr. Danny Matthews**  
**Veterinary Laboratories Agency,**  
**Weybridge, UK**



## BSE – 最新情報・わかっていること / わかっていないこと



ダニー・マシューズ博士  
英獣医学研究所,  
ウェイブリッジ, 英国

# What is known?

---



- Route of infection - feed and maternal risk
- Oral infectious dose
- Reassessment of feed risks - BARBs
- Pathogenesis



- 感染経路 – 飼料および母系感染
- 経口感染量
- 飼料によるリスクの再評価 -  
BARBs
- 病原



- The origin
- Preferred age for testing
- The dangers associated with intestine
- Alternative strains

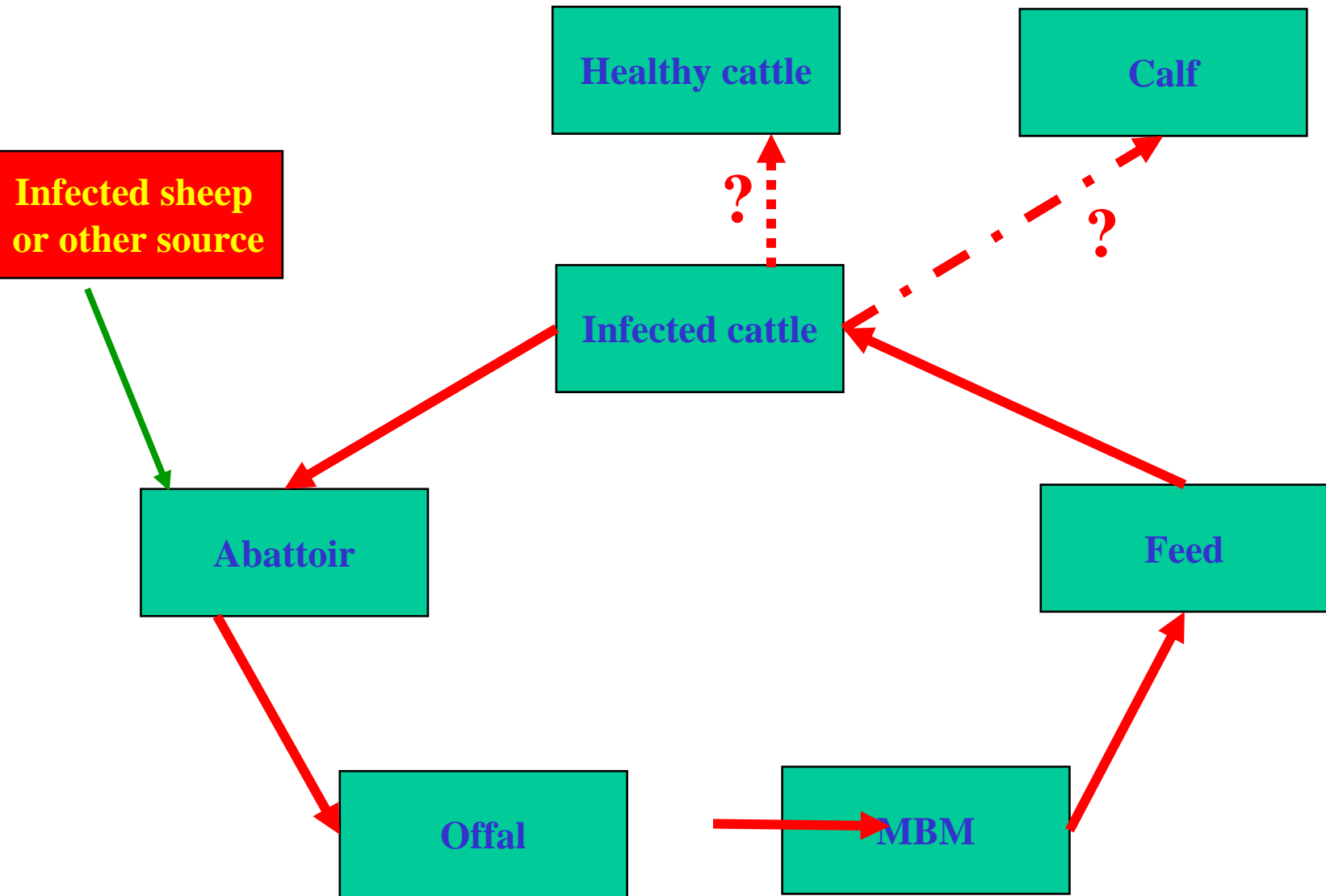
# 何がわかっていないのか？

---

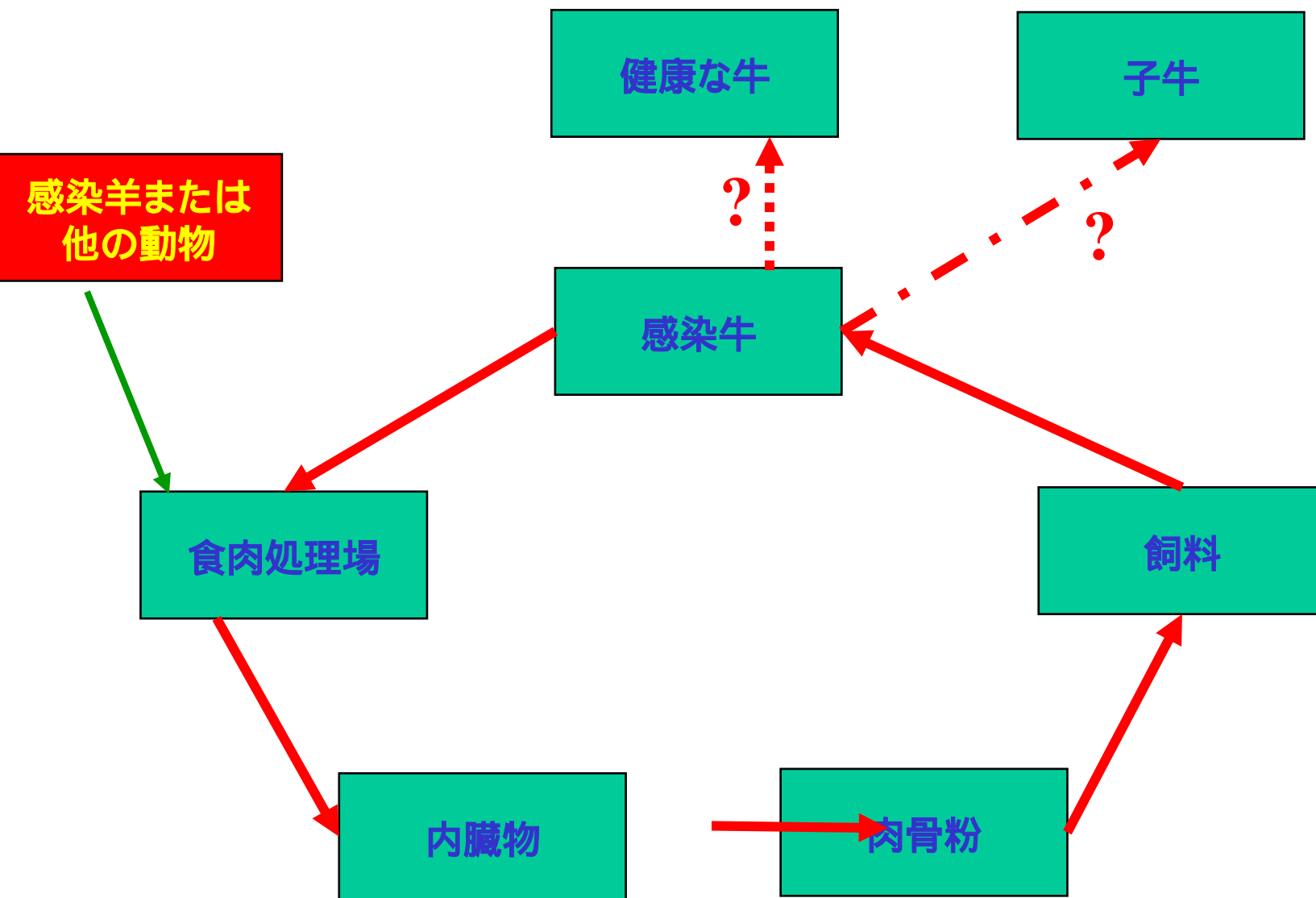


- BSEのオリジン
- 試験に適する月齢
- 腸に関係した危険
- 代替的系統

# Transmission of BSE

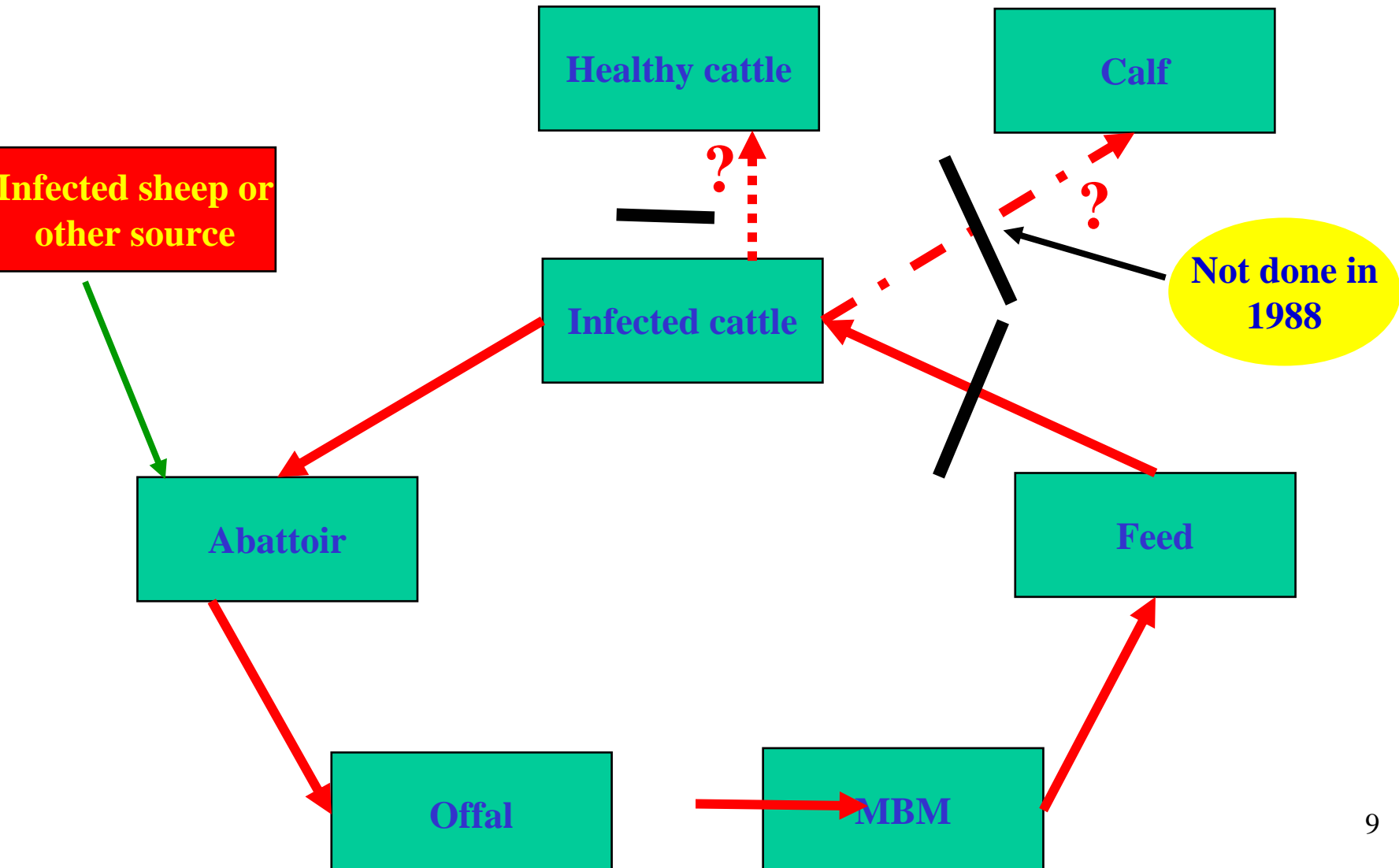


# BSE の伝染経路

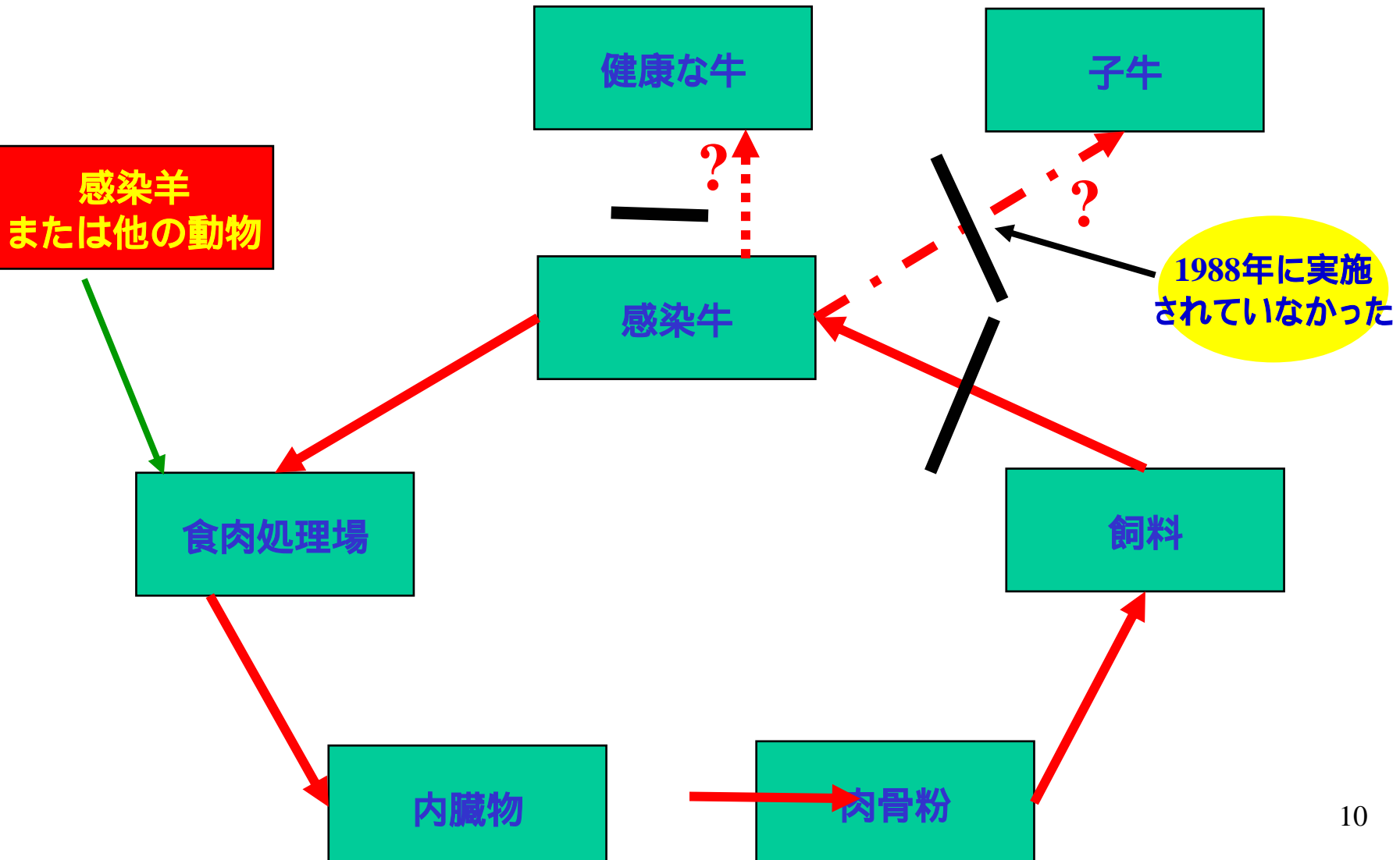




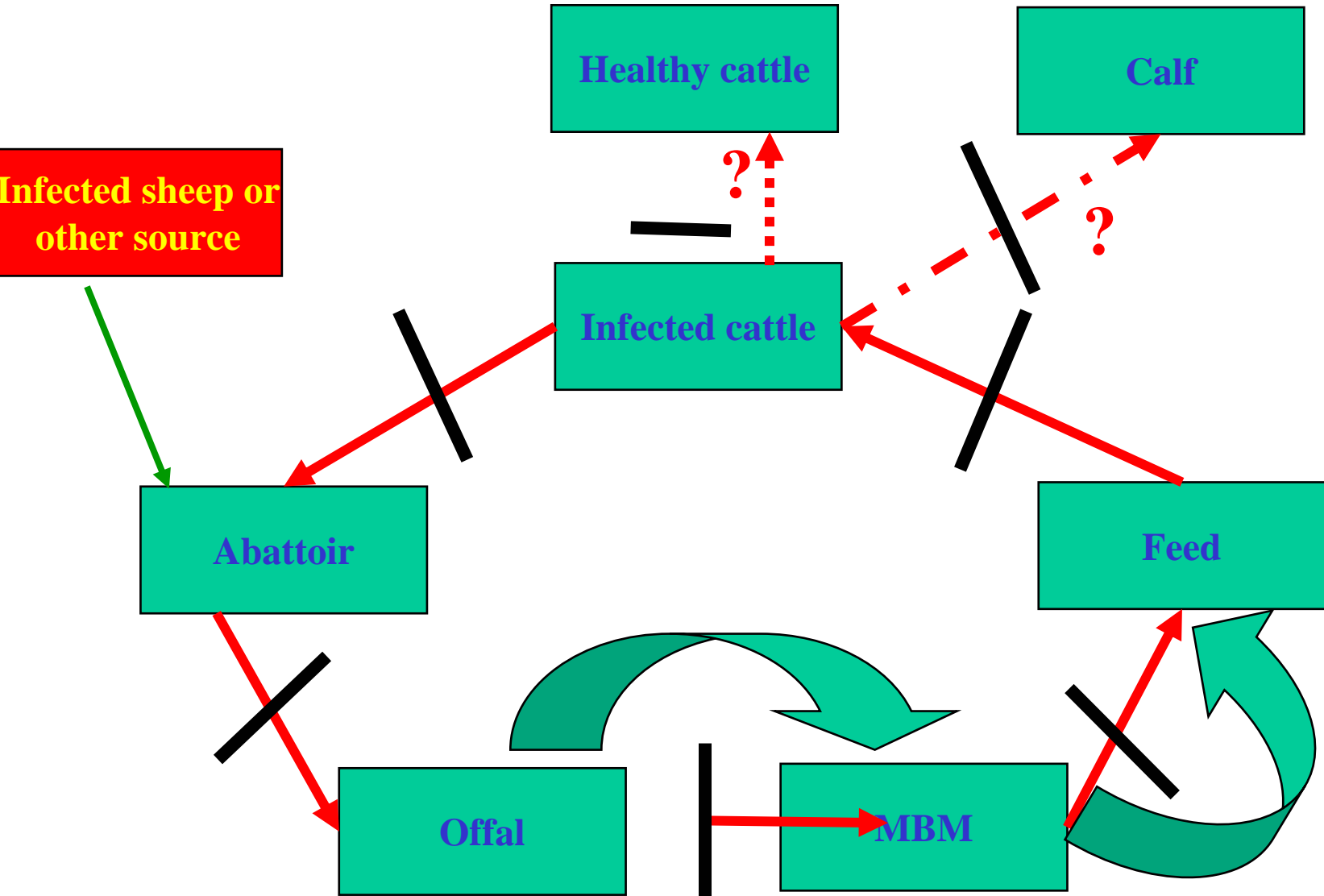
# Breaking the chain of infection - 1



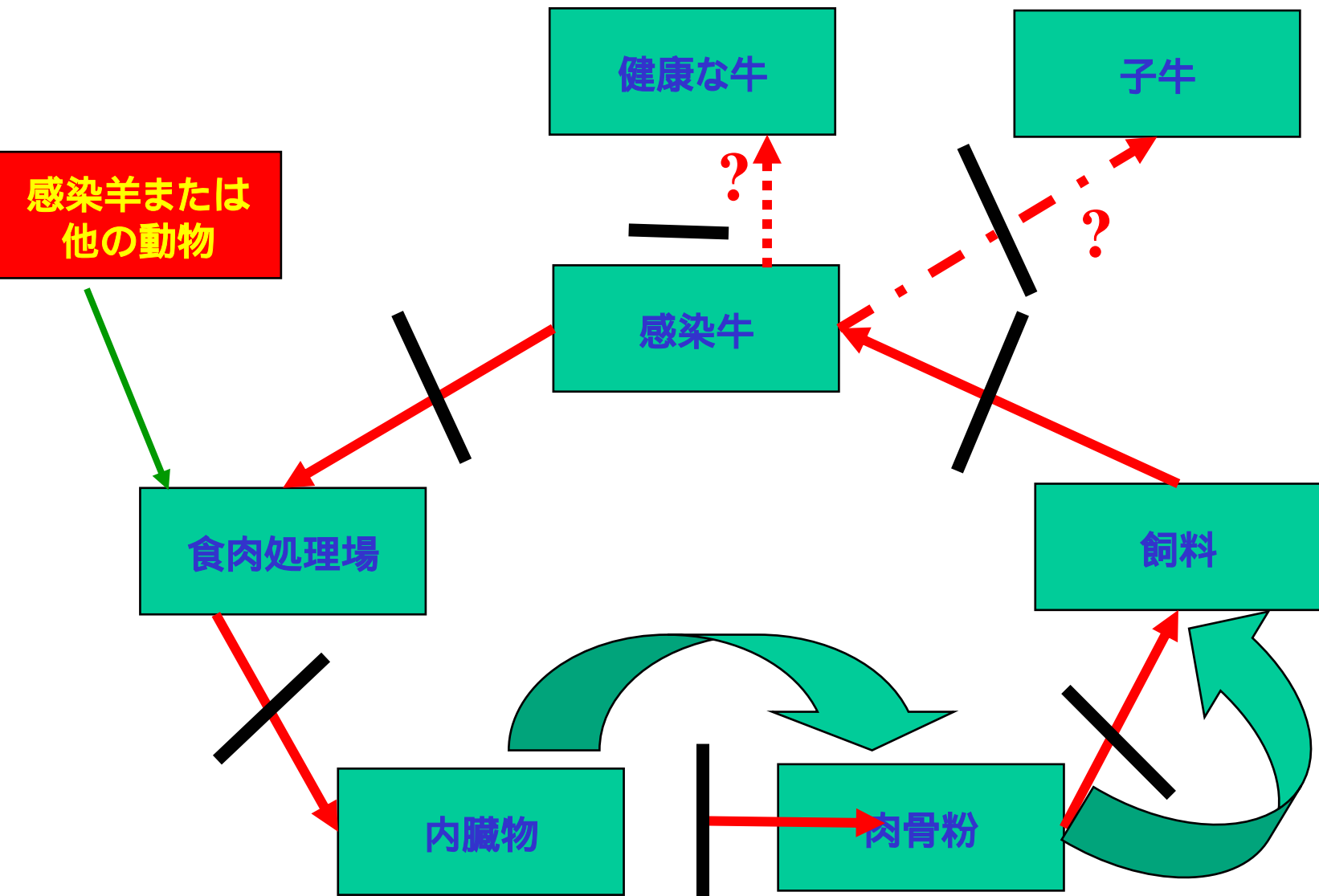
# 伝染連鎖を断ち切る - 1



# Transmission of BSE



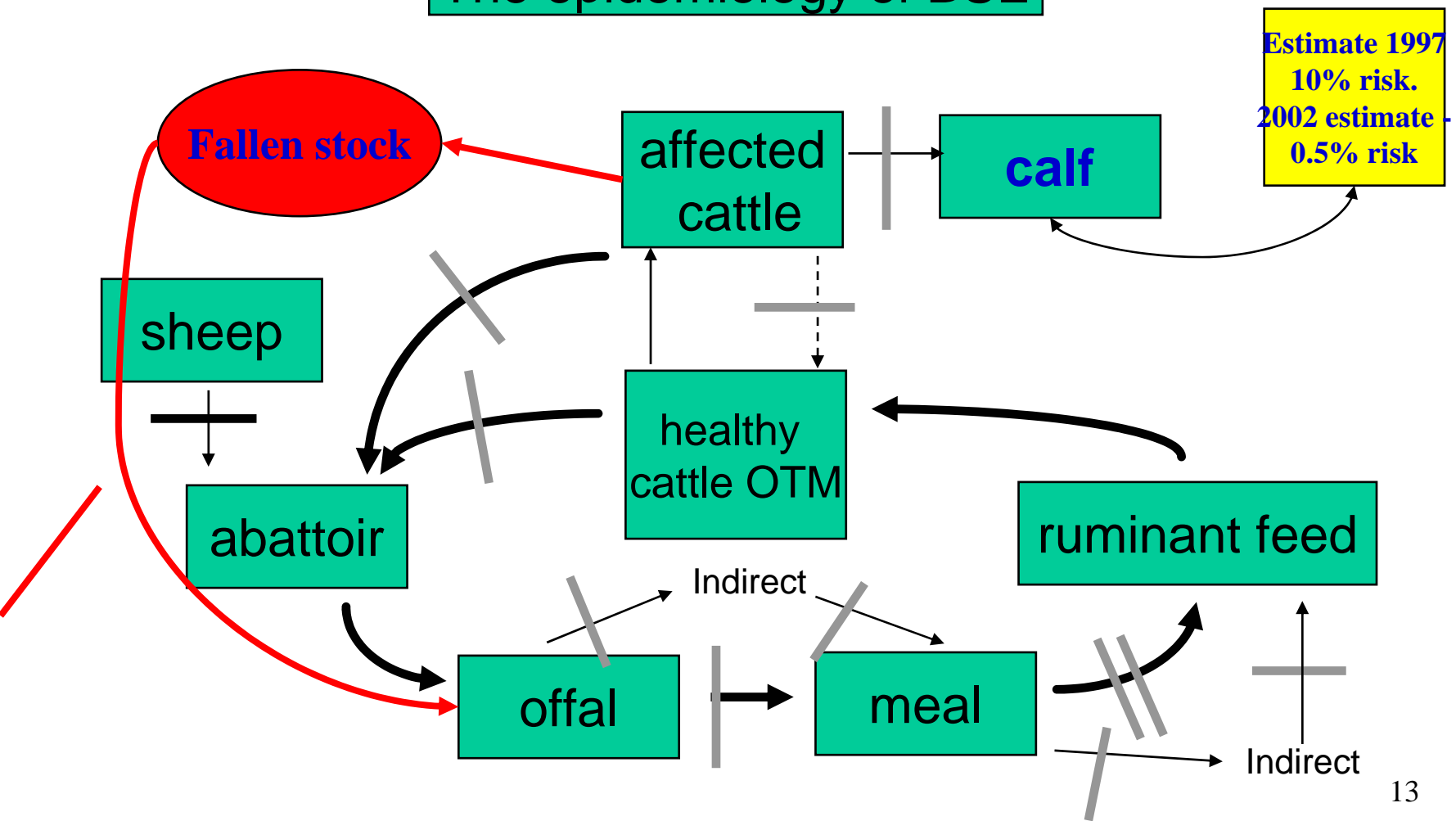
# BSEの伝染



# The current situation

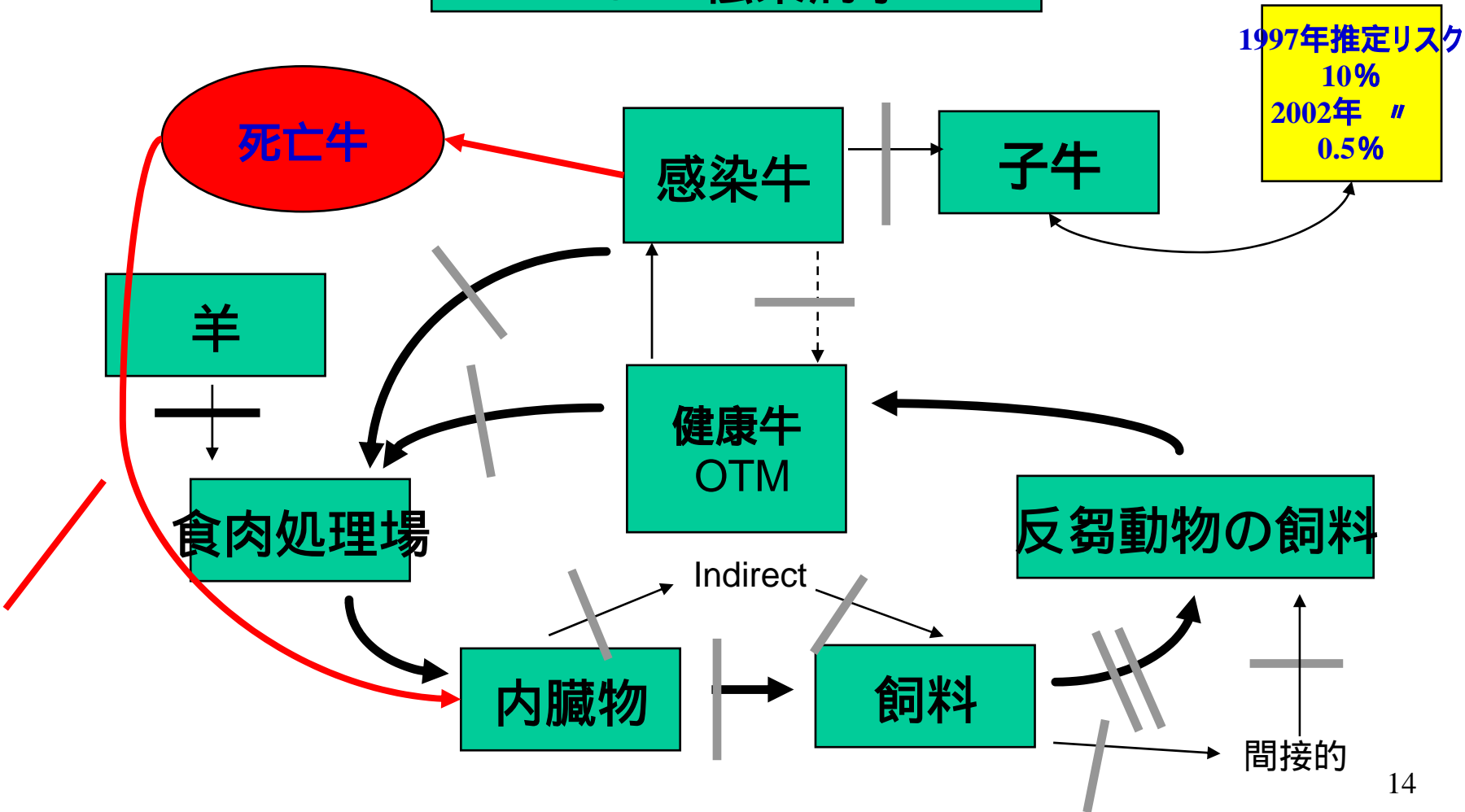


## The epidemiology of BSE





## BSE 伝染病学





## BSE Attack rate study - oral dose response

---

<b>Dose*(g)</b>	<b>3x100</b>	<b>100</b>	<b>10</b>	<b>1</b>
<b>Confirmed positive†</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>7</b>	<b>7</b>
<b>Incubation period (months)</b>	<b>33-42</b>	<b>33-61</b>	<b>42-72</b>	<b>45-75</b>

---

\* Titre of inoculum  $10^{3.5} \log_{10}$  mouse (ic+ip) LD<sub>50</sub>/g

† Study terminated at 110 months after exposure



## BSE 感染価決定実験 – 経口感染量反応

量*(g)	3x100	100	10	1
陽性反応†	10	10	7	7
潜伏期間 (月数)	33-42	33-61	42-72	45-75

\* 接種材料の滴定濃度  $10^{3.5} \log_{10}$  mouse (ic+ip) LD<sub>50</sub>/g

† 研究は暴露後の110ヶ月で終了





**Attack rate 2 - needed to see if lower doses would infect and determine end point**

	<b><u>Cases</u></b>	<b><u>Months pi at death</u></b>
<b>5 @ 1g;</b>	<b>3</b>	<b>59, 65, 73 months</b>
<b>15 @ 0.1g;</b>	<b>3</b>	<b>55, 57, 62 months</b>
<b>15 @ 0.01g;</b>	<b>1</b>	<b>57 months</b>
<b>15 @ 0.001g</b>	<b>1</b>	<b>69 months</b>

**Experiment currently 79 months post infection as at September**



**感染価 2 – もしより少ない投与量で感染および死亡時期が確認されるのであればさらに考察が必要**

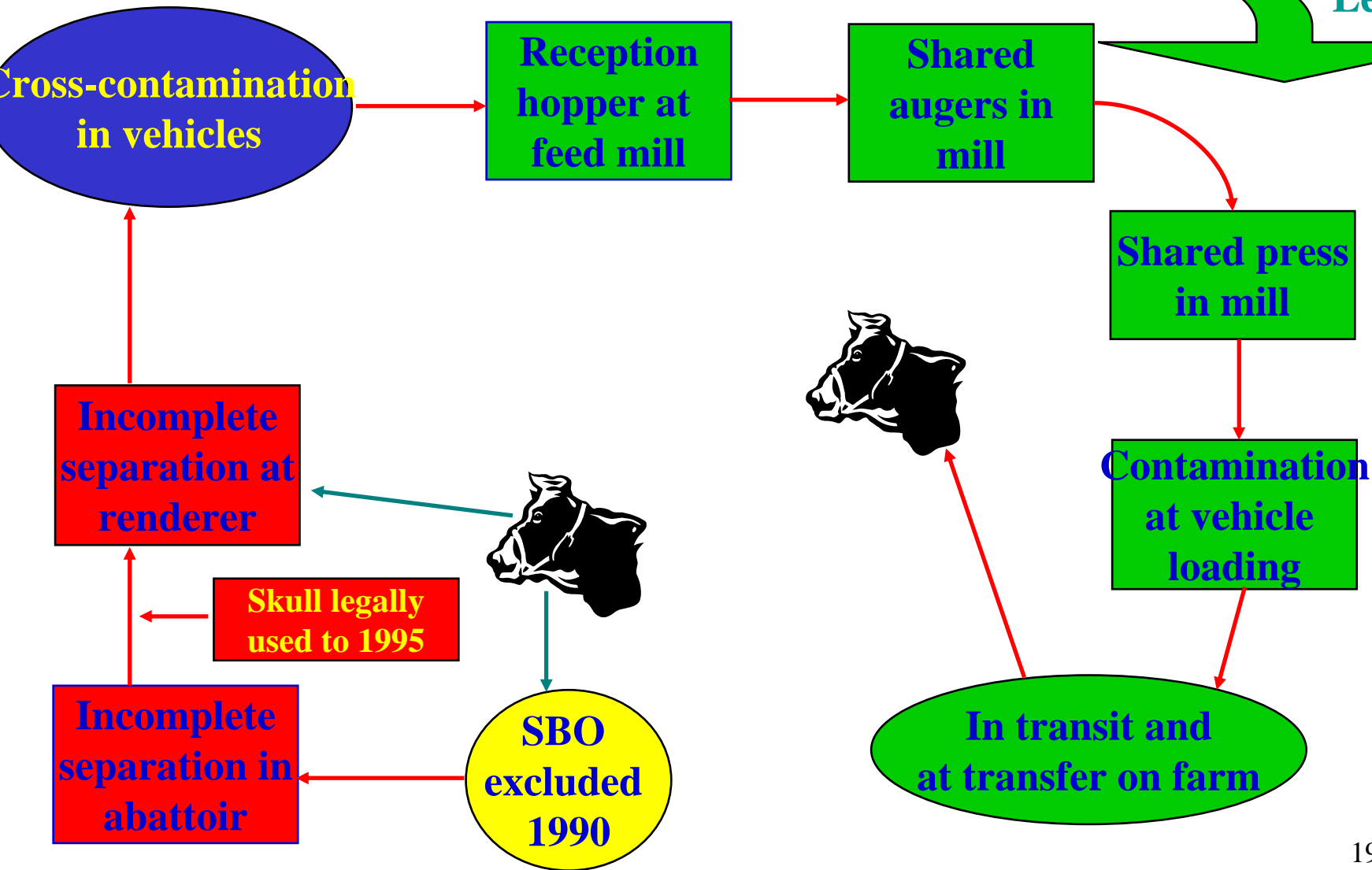
	<u>ケース</u>	<u>投与後致死月数</u>
5 頭 1g;	3	59, 65, 73ヶ月
15 頭 0.1g;	3	55, 57, 62ヶ月
15 頭 0.01g;	1	57ヶ月
15 頭 0.001g	1	69ヶ月

**現状の実験では感染後79ヶ月 (2004年9月時点)**

# Points of compromise



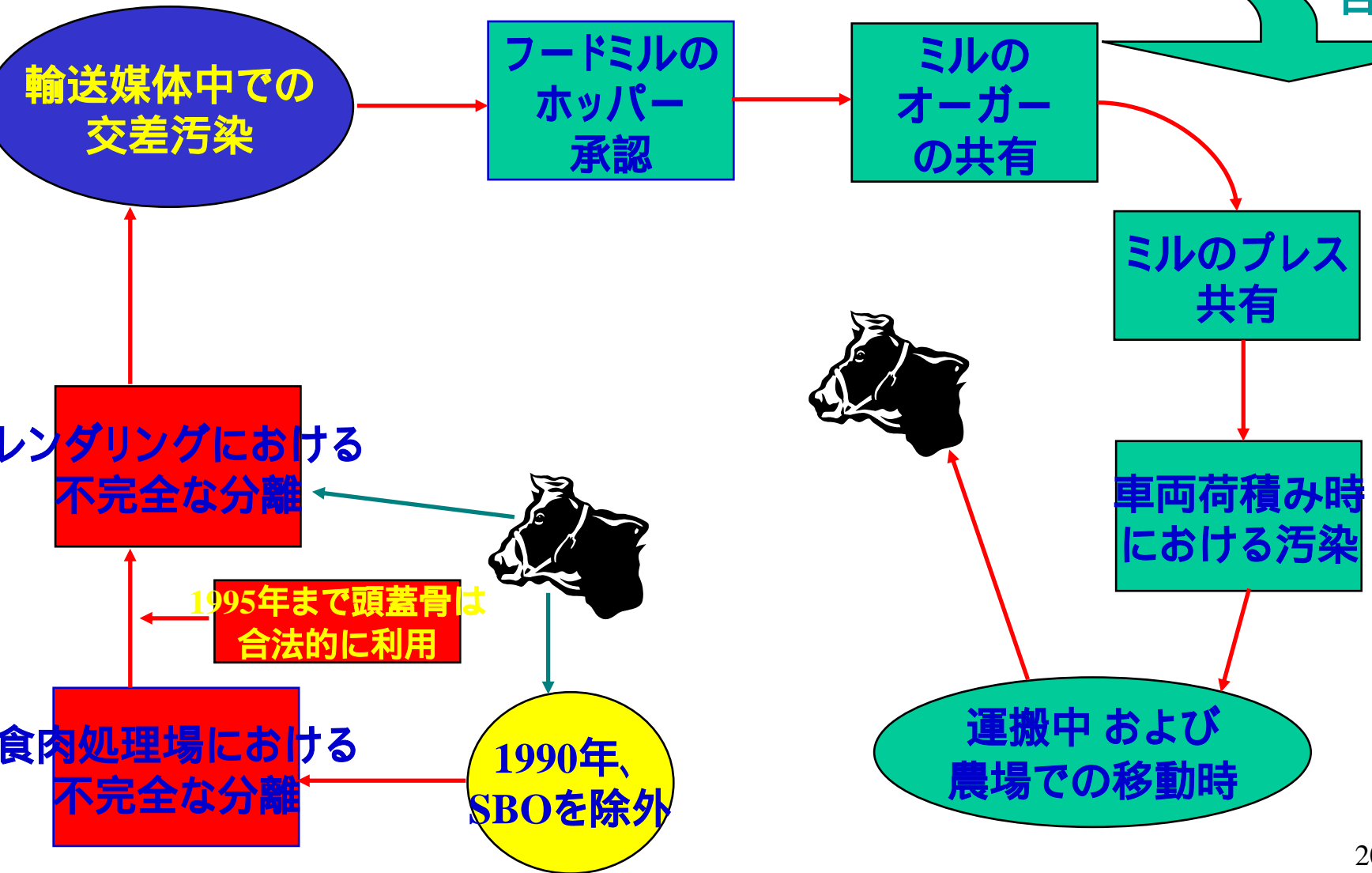
Legal



# 折衷案的なポイント



合法



# UK Cases born after August 1996



<u>Category of case</u>	<u>Number</u>
-------------------------	---------------

Clinical case	23
---------------	----

Casualty	35
----------	----

Fallen stock	9
--------------	---

Healthy OTMS	16
--------------	----

Total (as at 25 August 2004)	83
------------------------------	----

# 1996年8月以降産のケース(英国)



<u>ケースのカテゴリ</u>	<u>数</u>
臨床例	23
事故牛/障害牛	35
死亡牛	9
健康的OTMS	16
合計 (2004年8月25日時点)	83

# UK Cases born after August 1996



Beef suckler cows	19
Dairy cows	60
Awaited	2
Total herds involved	80
No BSE previously in herd	16
Dams for which data is available	70
Number of dams BSE positive	0

**Conclude that, on the basis of evidence available, maternal transmission cannot explain the occurrence of the majority of these cases**

# 1996年8月以降産のケース(英国)



肉用乳牛	19
乳牛	60
待機	2
関連牛群合計	80
以前BSEが発生していない牛群	16
データがある雌牛	70
BSE陽性雌牛	0

集約して言えば、現在わかっていることを基にすると、これらのケースからは、母系感染の有無を証明することはできない。



# Sources of infectivity



- Imported - post-1996 in the UK to incorporate in exported products
- Imported - accidentally, in other non-MBM feed sources
- Indigenous - destroyed under supervision so unlikely to be the cause



- 輸入品 - 1996年以降の英国では  
輸出用生産物に含有された
- 輸入品 - 誤って、肉骨粉ではないものに混入
- 固有の - 監視体制の下、感染源ではな  
いもののように破壊された

# Relevance of the results

---



- Even if incorporation of mammalian/ruminant meat and bone meal is prohibited by law, the results highlight the difficulties of preventing low levels of cross-contamination if mammalian MBM and other raw materials/finished feeds are stored or processed in the same premises
- this may be outside the control of the manufacturer or national authorities especially during transshipment



- 例え哺乳類/反すう動物の肉骨粉の混入が法的に禁止されたとしても、哺乳類や他の生鮮加工材料/加工品が同じ場所で貯蔵または加工された場合、少量の交差汚染を防ぐことは難しい。
- このことは、工場経営者や国家当局ではコントロールできないことなのかもしれない。特に積み替え作業中は危険である。

# Relevance of the results

---



- Need to recognise that some risk is likely to exist even if importation is restricted to fish or vegetable proteins
- Need to openly manage those risks
- Need to openly question and audit risk management procedures.
  
- It's not all bad news.



- たとえ魚または植物性たんぱく質の輸入が規制されたとしても、ある程度リスクが存在することを認識しなければならない
- 隠し立てしないでそれらのリスクを管理しなければならない
- オープンな質疑および過去のリスク管理についての監査の必要性
- すべて悪い情報ばかりではない

# Diagrammatic representation of the BSE epidemic



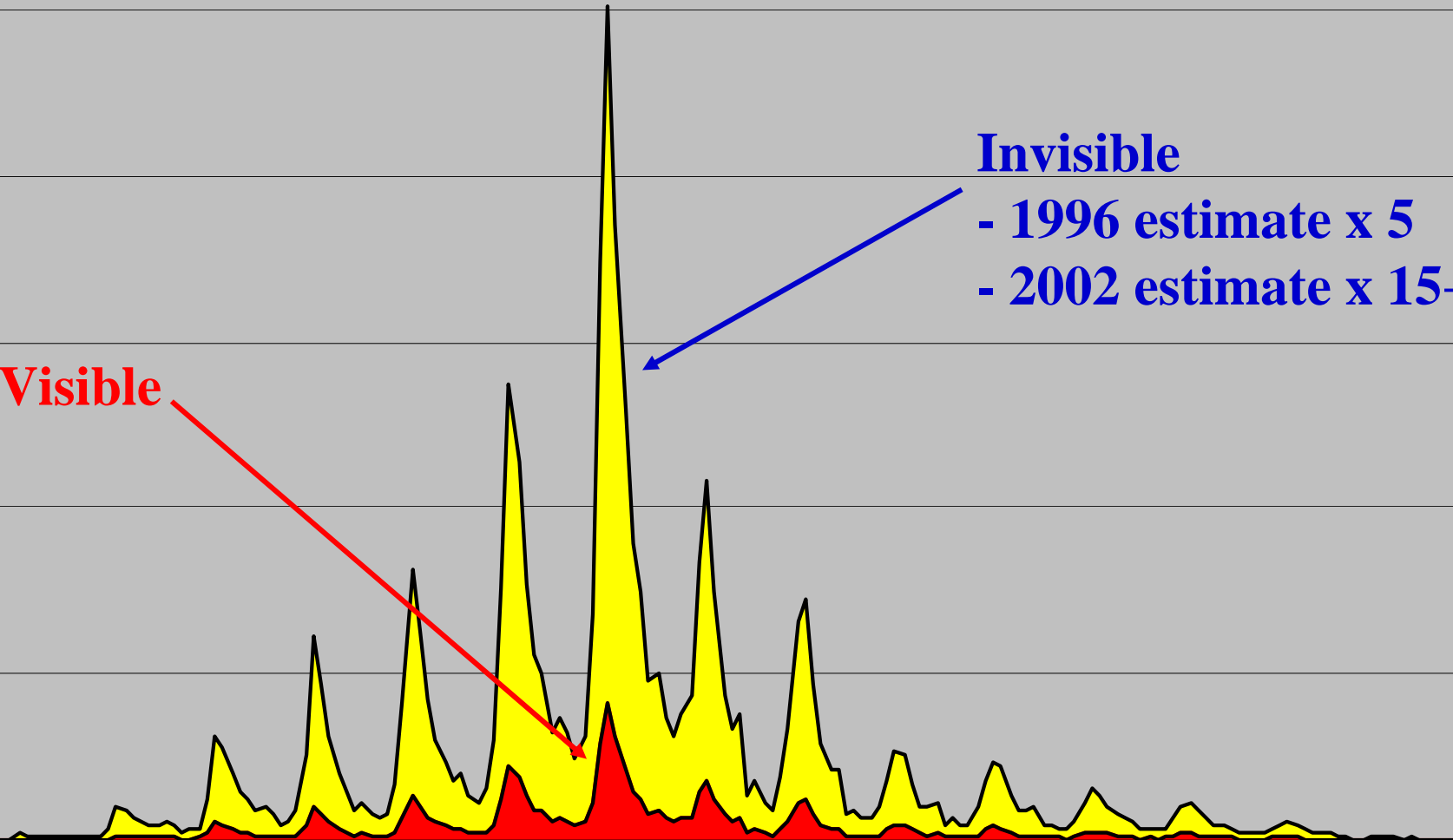
Plot is by date of birth

**Invisible**

- 1996 estimate x 5

- 2002 estimate x 15-

**Visible**

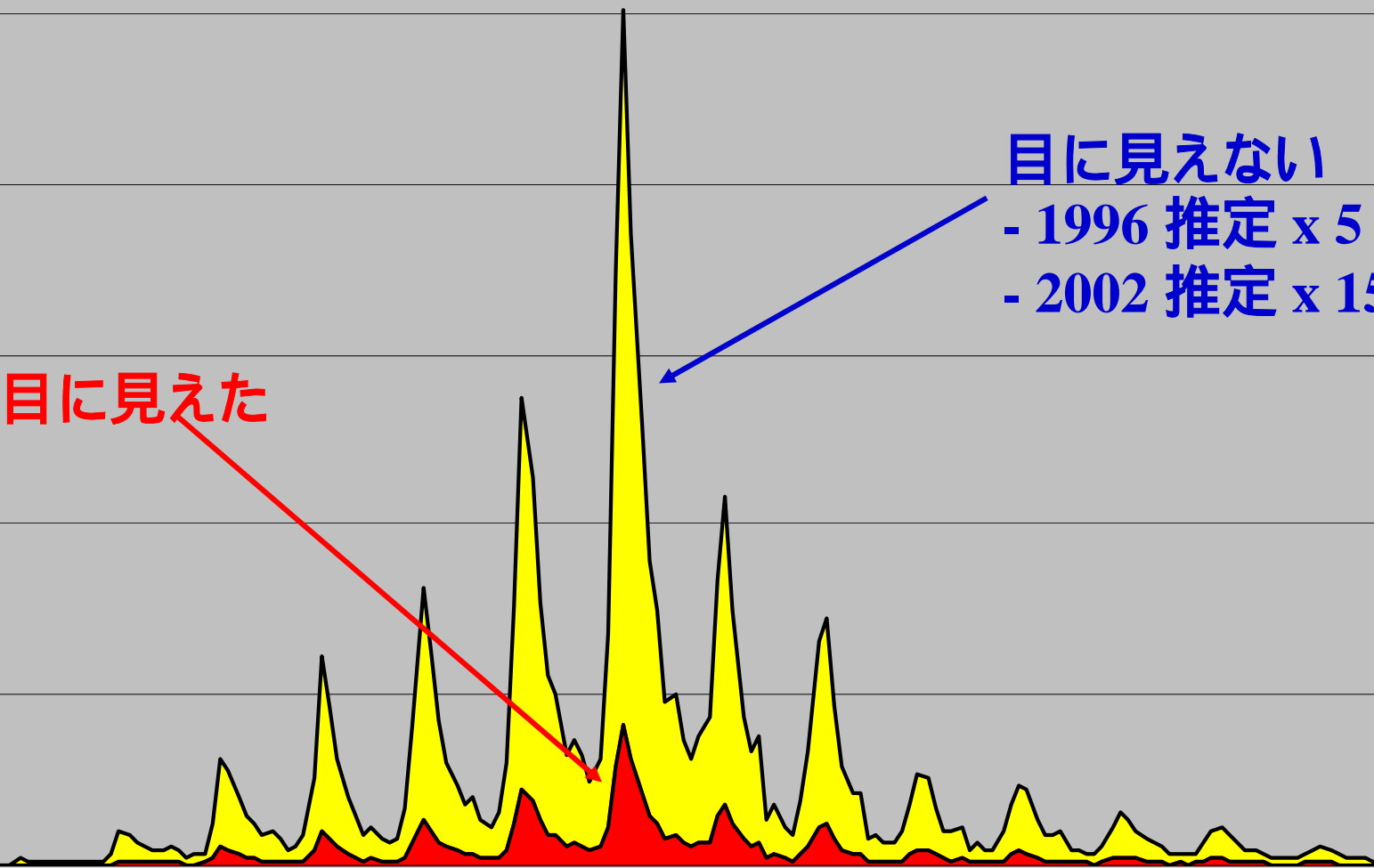




プロットは誕生日

目に見えない  
- 1996 推定 x 5  
- 2002 推定 x 15+

目に見えた







## Bioassay (R111 mice) of Infectivity in Tissues from Naturally Infected Cattle Clinically Affected with BSE<sup>1</sup>

Infectivity: Brain, cervical spinal cord, terminal spinal cord, retina

No Infectivity: 51 tissues (approx. total assays = 100)<sup>2</sup>

This work was done at the Institute for Animal Health, Edinburgh and Compton

1. From: Fraser & Foster (1994) and unpublished data. Also MAFF (1998)
2. **Number of animals sampled per tissue is variable and limited**



## 自然感染したBSE牛の組織中の臨床症状 感染価バイオアッセイ (RIII マウス)<sup>1</sup>

感染: 脳, 頸髄, 末端脊髄, 網膜

非感染: 51 組織 (約. アッセイ合計 = 100)<sup>2</sup>

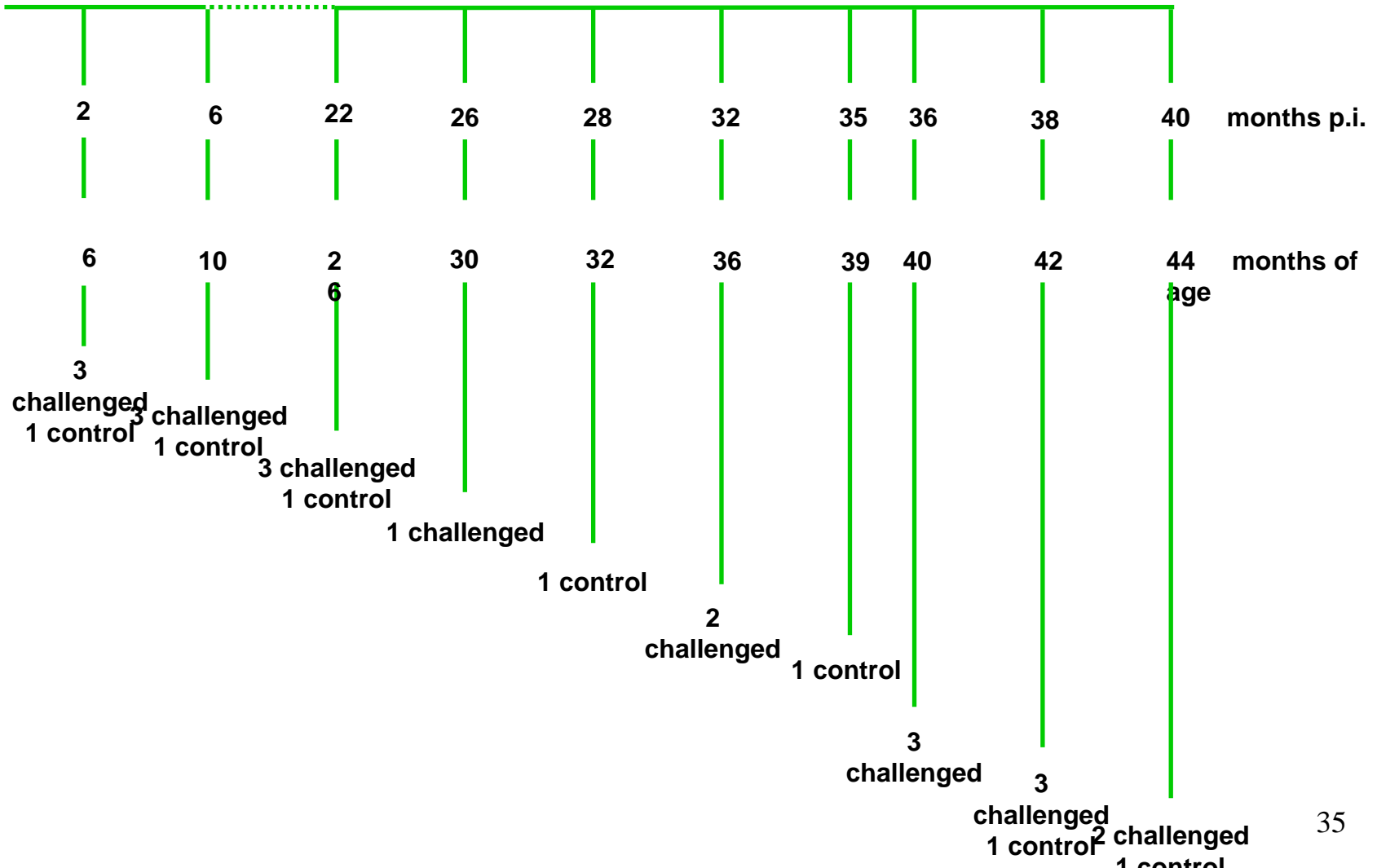
この研究はエディンバラとコンプトンの動物衛生研究所で行われた。

1. 出典: Fraser & Foster (1994) および未出版データ. MAFF (1998)
2. 組織ごとに抽出された頭数は可変的および限定的である。

# Pathogenesis of BSE

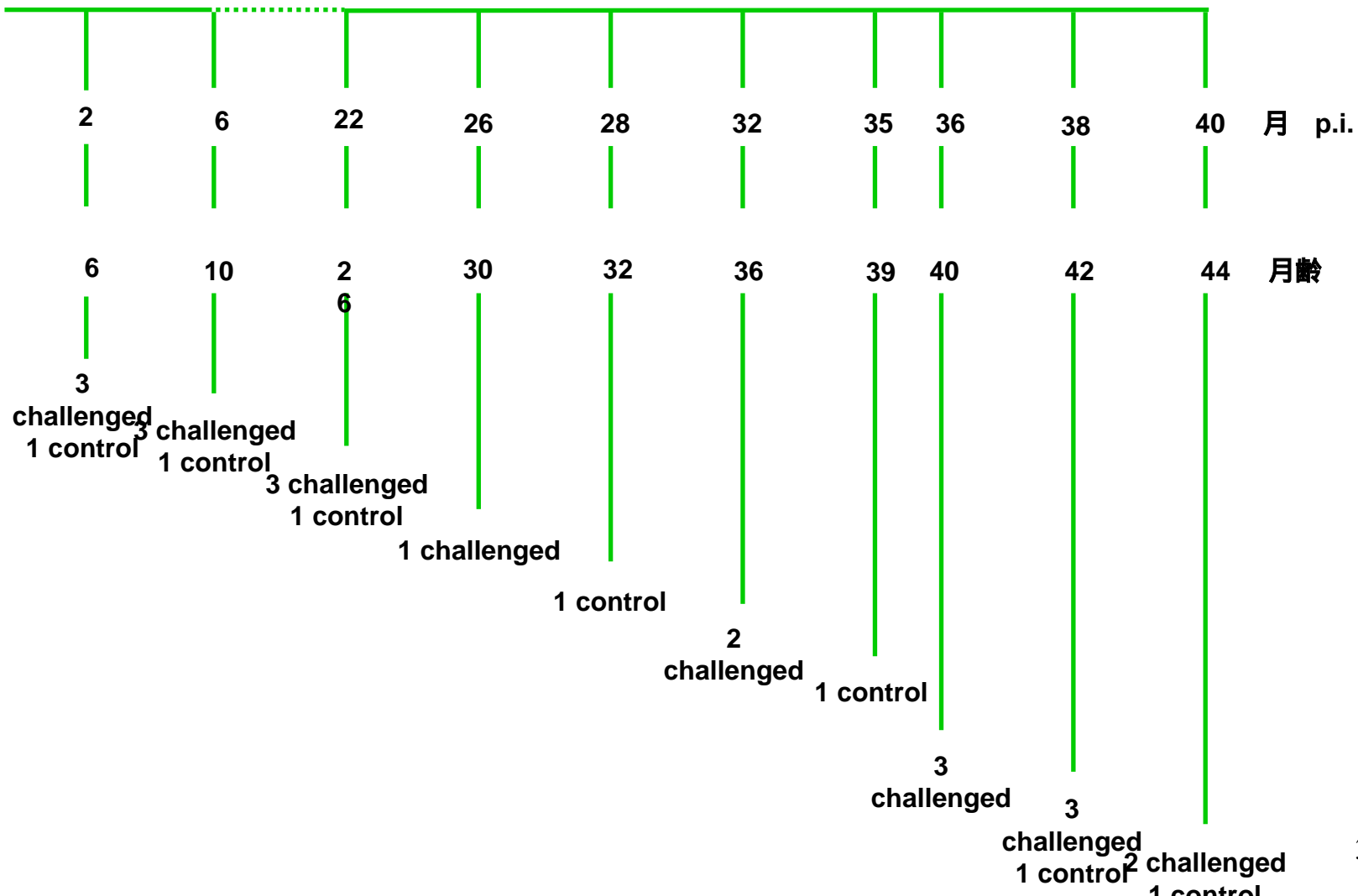


## Schedule of sequential kills



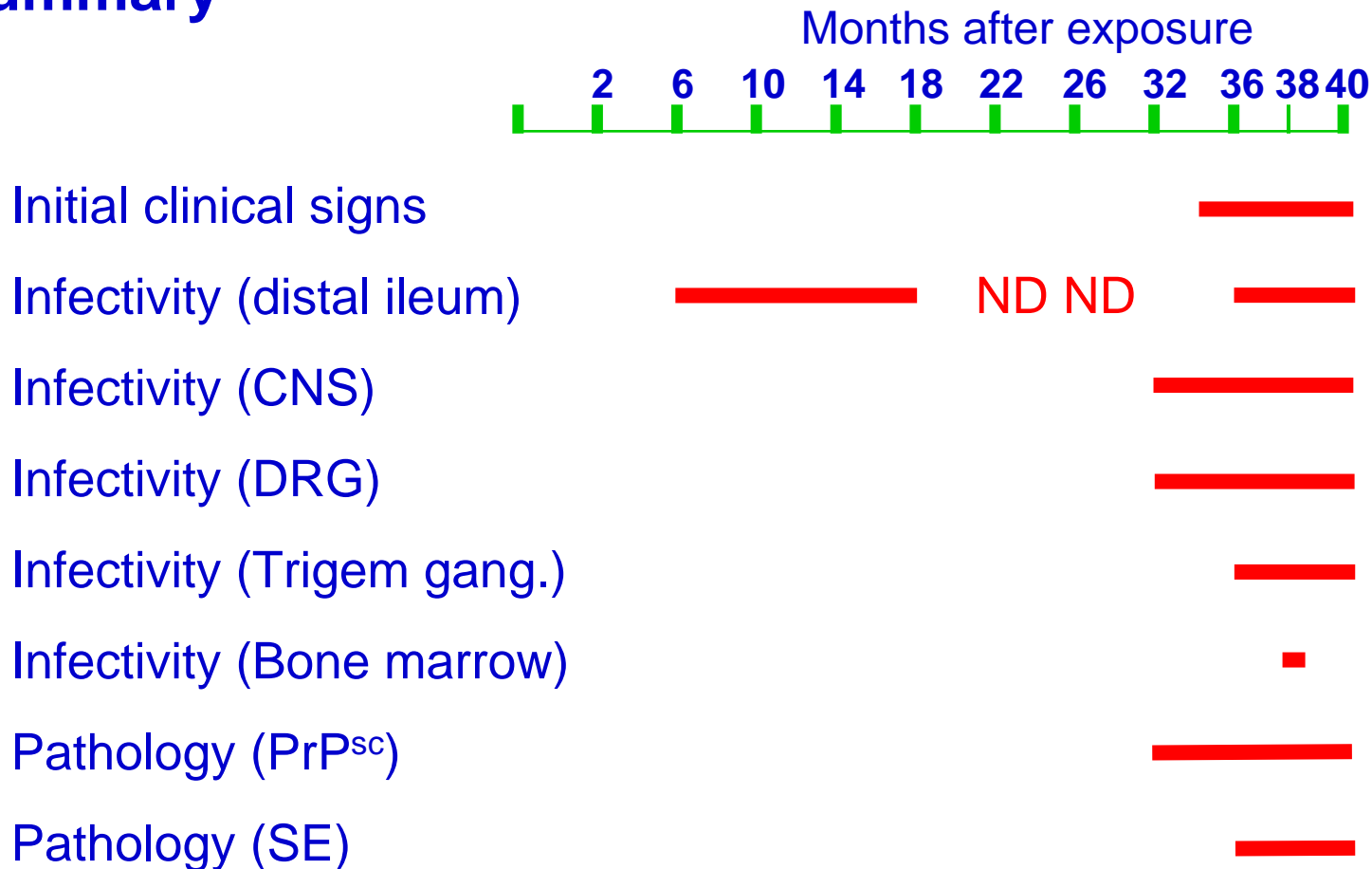


## 段階的と畜のスケジュール



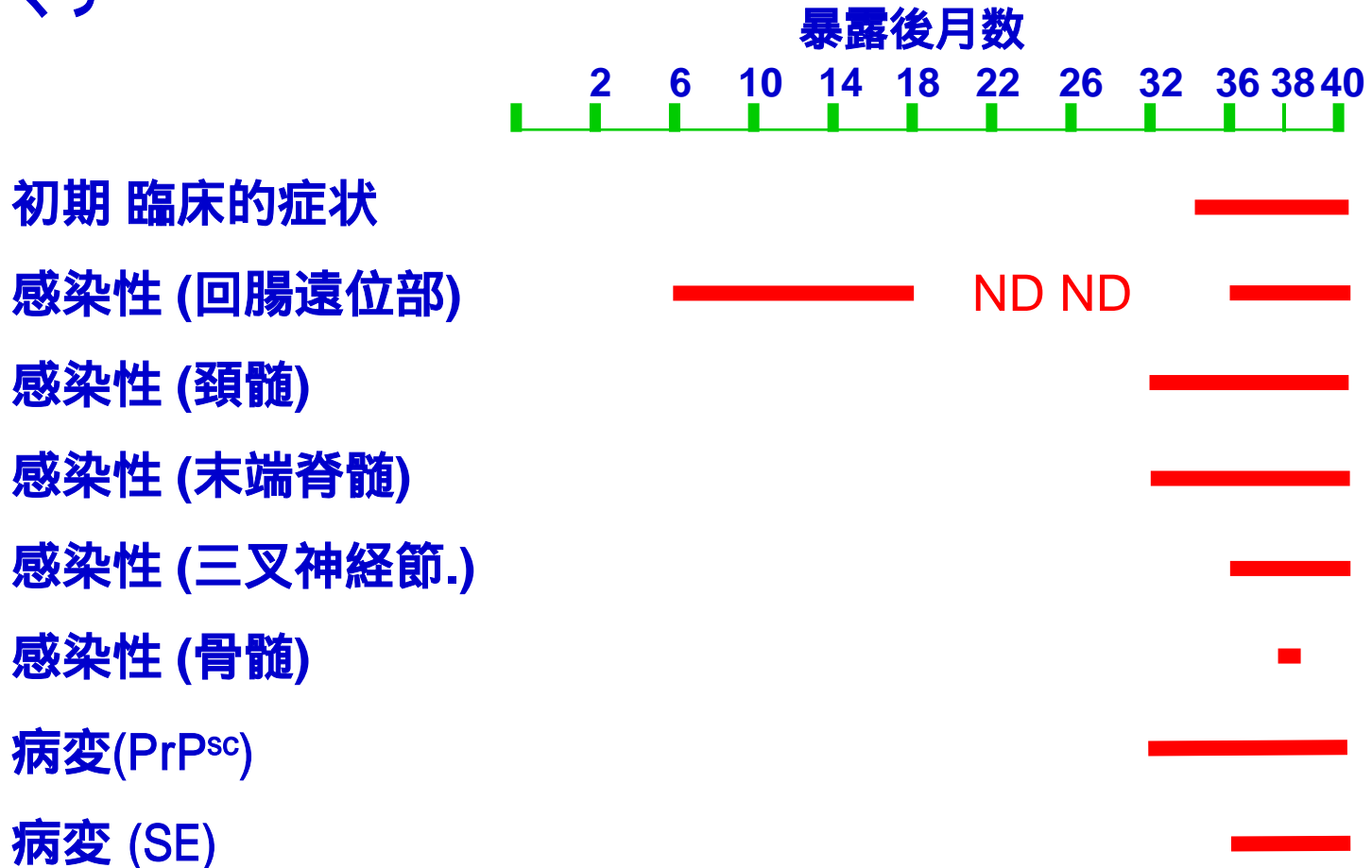


## Summary





## サマリー



# Bioassay of BSE infectivity in cattle



Tissues selected and time after exposure of donor cattle

TISSUE POOLS	TIME POST EXPOSURE (MONTHS)
medulla and/or spinal cord	6, 10, 18, 22, 26, 32
muscle (masseter/semitend/longissimus dorsi)	6, 18, 26, 32
sciatic/radial nerves	6, 18, 26, 32
parotid/submandibular salivary glands	18, 26
distal ileum	6, 10, 18, 26, 32
liver	6, 18, 26, 32
tonsil	6, 10, 18, 26
spleen	6, 10, 18, 26
thymus	6, 10
mesenteric In	6, 18, 26
prescap/popliteal In	6, 18, 26
buffy coat	6, 18, 26, 32
bone marrow	22, 26, 32, 36
skin	18, 26, 32
urine	18

# バイオアッセイによる牛のBSE感染性



## ドナー牛の選択された組織及び暴露後の経過時間

蓄積された組織	暴露後の経過時間(月)
髄質 および/または 脊髄	6, 10, 18, 22, 26, 32
筋肉 (咬筋/半腱様筋/背最長筋)	6, 18, 26, 32
肋骨/橈骨神経	6, 18, 26, 32
耳下腺/顎下腺唾液腺	18, 26
回腸遠位部	6, 10, 18, 26, 32
肝臓	6, 18, 26, 32
扁桃	6, 10, 18, 26
脾臓	6, 10, 18, 26
胸腺	6, 10
腸間膜内	6, 18, 26
前肩甲骨/膝窩内	6, 18, 26
軟膜	6, 18, 26, 32
骨髓	22, 26, 32, 36
皮膚	18, 26, 32
骨	18



# Bioassay of BSE infectivity in cattle



Incubation / survival\* periods of i.c. inoculated recipients by tissue group

TISSUE	INCUBATION / SURVIVAL PERIOD (MTHS)
medulla and/or spinal cord	69/69, 77/75, 67/67, 79, 77, <u>23</u>
muscle (masseter/semitend/longissimus dorsi)	72, 95, 67, 94
sciatic/radial nerves	70, 68, 67, 93
parotid/submandibular salivary gland	68, 67
distal ileum	<u>27</u> , <u>22</u> , <u>24</u> , 67, 79
liver	72, 95, 67, 94
tonsil	70, <u>45</u> <sup>†</sup> , 68, 66
spleen	70, 74, 68, 66
thymus	77, 73
mesenteric ln	69, 68, 67
prescap/popliteal ln	70, 67, 68
muffy coat	70, 68, 67, 93
bone marrow	66, 66, 66, 66
skin	68, 67, 77
urine	61

\* As of Sept 2004

† 1/5 cattle to date

SE 1824/5<sup>41</sup>

# バイオアッセイによる牛のBSE感染性



i.c.の**潜伏** / **残存\*** 期間 組織群毎の投与受容量

組織	INCUBATION / SURVIVAL PERIOD (MTHS)
髄質 および/または 脊髄	69/69, 77/75, 67/67, 79, 77, <u>23</u>
筋肉 (咬筋/半腱様筋 /背最長筋)	72, 95, 67, 94
坐骨/橈骨神経	70, 68, 67, 93
耳下腺/顎下腺唾液腺	68, 67
回腸遠位部	<u>27</u> , <u>22</u> , <u>24</u> , 67, 79
肝臓	72, 95, 67, 94
扁桃	70, <u>45</u> <sup>†</sup> , 68, 66
脾臓	70, 74, 68, 66
胸腺	77, 73
腸間膜内	69, 68, 67
前肩甲骨 /膝窩内	70, 67, 68
軟膜	70, 68, 67, 93
骨髓	66, 66, 66, 66
皮膚	68, 67, 77
尿	61

\* 2000年9月

† 1/5 cattle to date

SE 1824/512

# Bioassay of LRS tissues from naturally occurring clinical cases of BSE by i.c. inoculation of cattle

- **Lymph node pool (4)\* or spleen**  
(each pooled from 5 cases BSE)
  - RIII mice - negative at end point (700 days p.i)
  - Friesian/Holstein cattle: negative at end point (86 months p.i)
  - Potential titre  $<10^{-1} \log_{10}$  cattle (i.c) LD<sub>50</sub> /g
- **Nictitating membrane (lymphoid tissue) pool**  
(10 clinical cases of suspect BSE- 9 confirmed)
  - 1/5 cattle (incubation: 31months)  
(assay duration at Sept 2004: 55 m)
  - Approximates to titre:  $10^1 - 10^2 \log_{10}$  cattle (i.c)  
LD<sub>50</sub> /g

\* Retropharyngeal, mesenteric, popliteal and prescapular(sup. cervical)

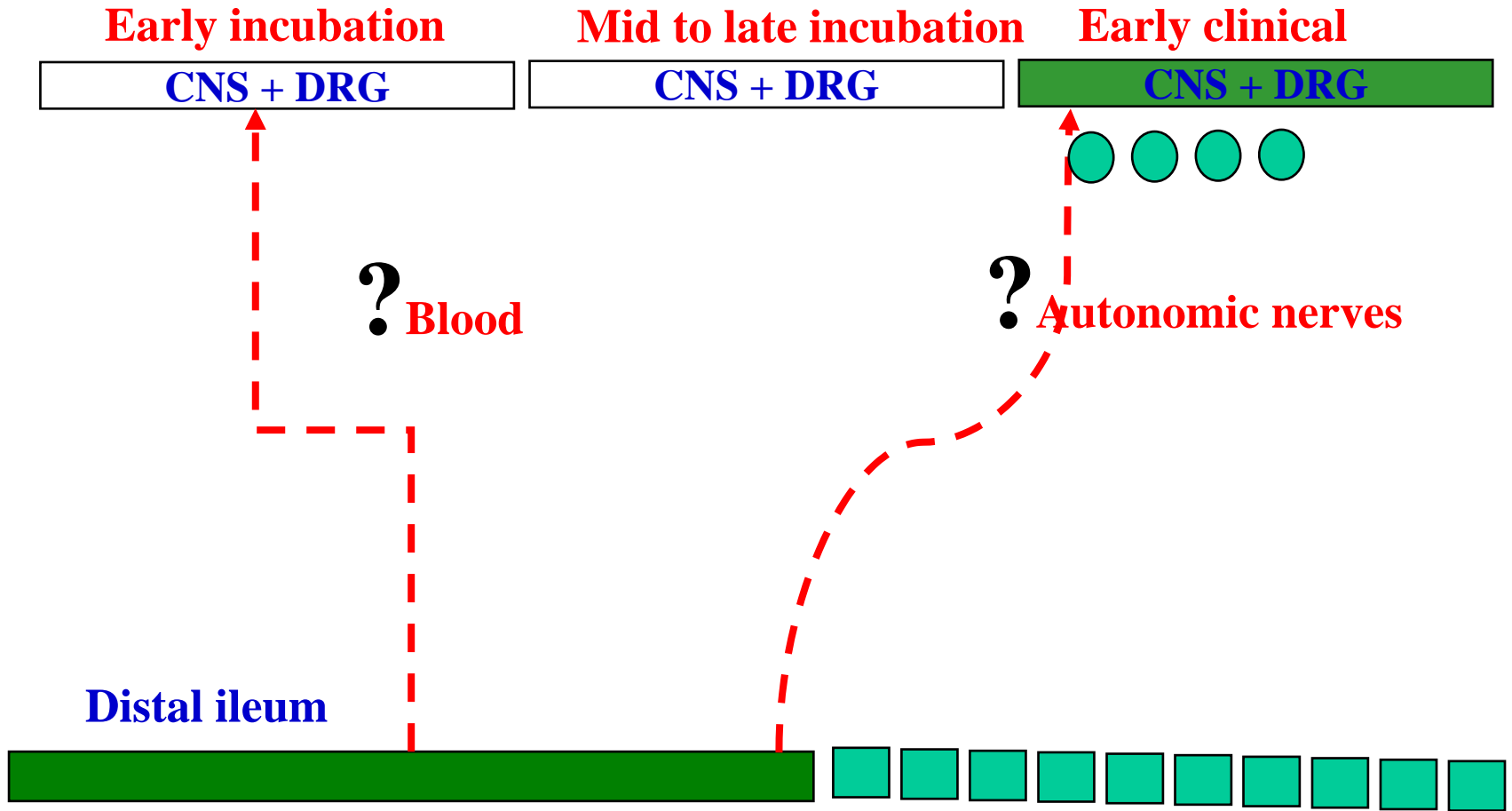


## LRS組織のバイオアッセイ

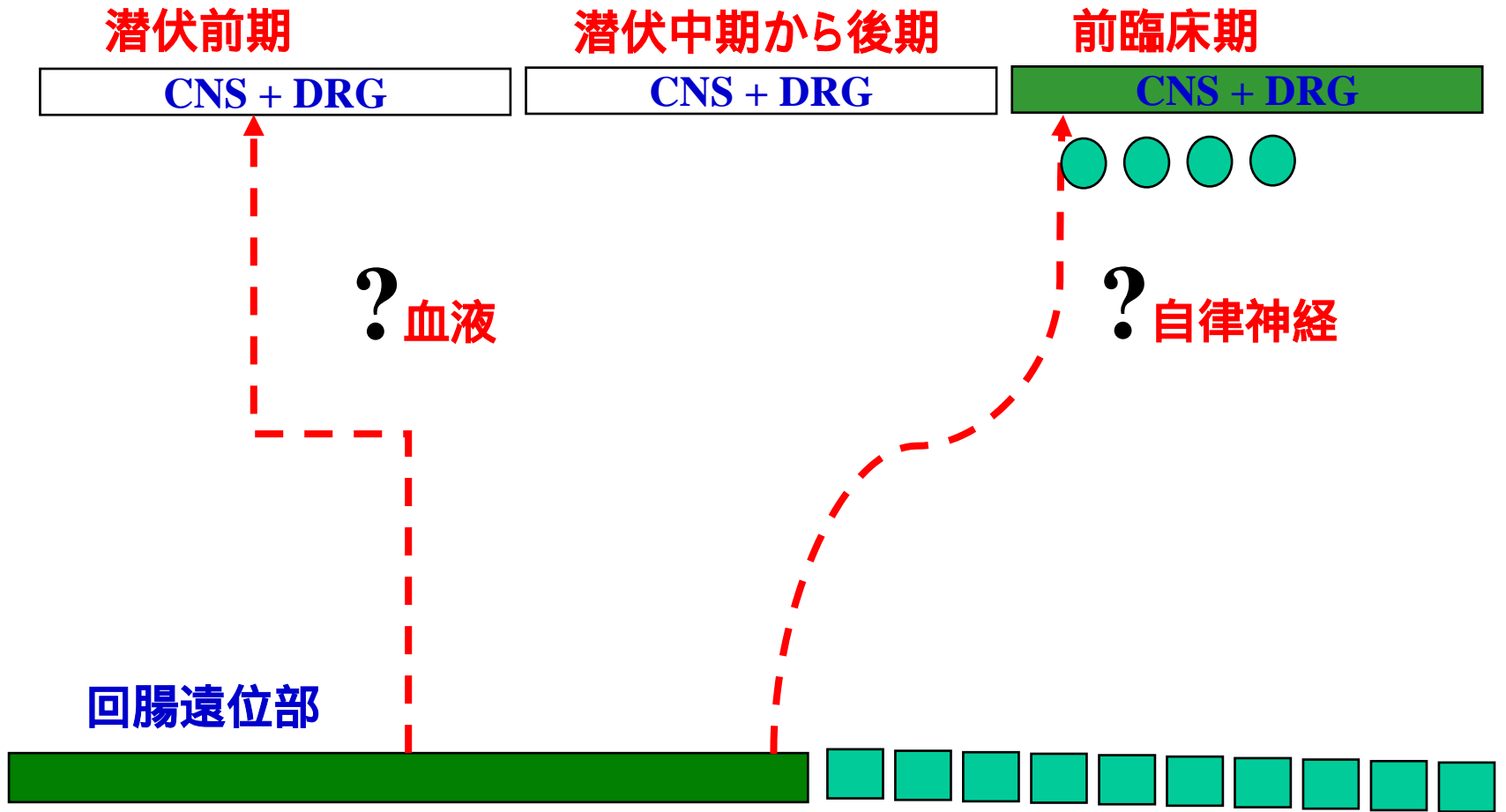
- リンパ節蓄積 (4)\* または 脾臓  
(それぞれは5つのBSEケースから蓄積されたもの)
  - RIII マウス – 最終時点で陰性 (700 日 p.i)
  - フリージアン/ホルスタイン 牛: 最終時点で陰性 (86 ヶ月 p.i)
  - 潜在力価  $<10^{-1} \log_{10}$  牛 (i.c) LD<sub>50</sub> /g
- 瞬膜 (リンパ系組織) 蓄積  
(BSEが疑われる10の臨床例- 9 確定)
  - 1/5 牛 (培養: 31ヶ月)  
(アッセイ期間 2004年9月: 55 m)
  - 概算力価:  $10^1 - 10^2 \log_{10}$  cattle (i.c) LD<sub>50</sub> /g

\* 咽頭, 腸間膜, 膝窩および 前肩甲骨(sup. 頸部) リンパ節

# PATHOGENESIS SUMMARY



# 病原についての概要



# What is not known?

---



- **The origin of BSE**
- **Still most probably scrapie**
- **But could have been spontaneous**
- **Or of exotic origin**
- **So far this does not seem to matter as control measures appear to be appropriate.**



- BSEのオリジン
- おそらくスクレイピー由来
- しかし、自然発症的な病気である可能性も
- または、違ったオリジン
- 今までの制御対策が適正だと思われるように、これが問題とはなっていないようだ。



# What is not known?



## The influence of pathogenesis on the effectiveness of testing

TISSUE POOLS	TIME POST EXPOSURE (MONTHS)
<b>Medulla and/or spinal cord</b>	<b>6, 10, 18, 22, 26, 32</b>
Muscle (masseter/semitend/longissimus dorsi)	6, 18, 26, 32
Sciatic/radial nerves	6, 18, 26, 32
Parotid/submandibular salivary glands	18, 26
<b>Distal ileum</b>	<b>6, 10, 18, 26, 32</b>
Liver	6, 18, 26, 32
Tonsil	6, 10, 18, 26
Spleen	6, 10, 18, 26
Thymus	6, 10
Mesenteric Ln	6, 18, 26
Pre-scap/popliteal Ln	6, 18, 26
Muffy coat	6, 18, 26, 32
Bone marrow	22, 26, 32, 36
Skin	18, 26, 32
Urine	18

# 何がわかっていないのか？



## 試験の有効性上の発症の影響

### 蓄積組織

### 曝露後の経過時間 (月)

#### 髄質および/または 脊髄

6, 10, 18, 22, 26, 32

筋肉 (咬筋/半腱様筋/背最長筋)

6, 18, 26, 32

坐骨/橈骨神経

6, 18, 26, 32

耳下腺/顎下腺唾液腺

18, 26

#### 回腸遠位部

6, 10, 18, 26, 32

肝臓

6, 18, 26, 32

扁桃

6, 10, 18, 26

脾臓

6, 10, 18, 26

胸腺

6, 10

腸間膜内

6, 18, 26

前肩甲骨/膝窩内

6, 18, 26

軟膜

6, 18, 26, 32

骨髄

22, 26, 32, 36

皮膚

18, 26, 32

尿

18

# Bioassay of BSE infectivity in cattle



Incubation / survival\* periods of i.c. inoculated recipients by tissue group

medulla and/or spinal cord

3

INCUBATION / SURVIVAL  
PERIOD (MTHS)

69/69, 77/75, 67/67, 79, 77,

Possible early signs of transmission in sample collected at 26 months post inoculation, but incubation in ic. Challenged cattle is very long.

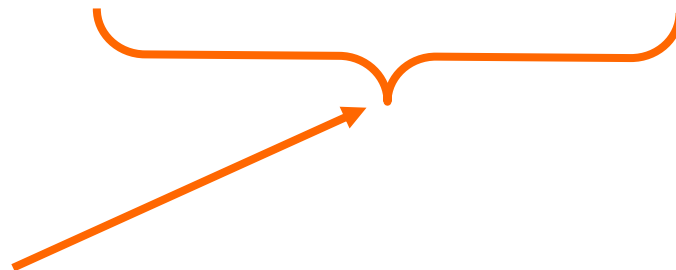
Further research to be carried out in the next 12 months to evaluate the effectiveness of rapid and confirmatory tests in detecting positive animals in the early stages of incubation using samples from the VLA's second pathogenesis study – 100 cattle exposed to 100g by Mouth, 100 cattle exposed to 1g, and 100 unexposed cattle.



## i.c.の潜伏/残存\* 期間 組織群毎の投与受容量

組織  
骨髄 およびまたは 脊髄  
23

潜伏/残存 期間 (月数)  
69/69, 77/75, 67/67, 79, 77,

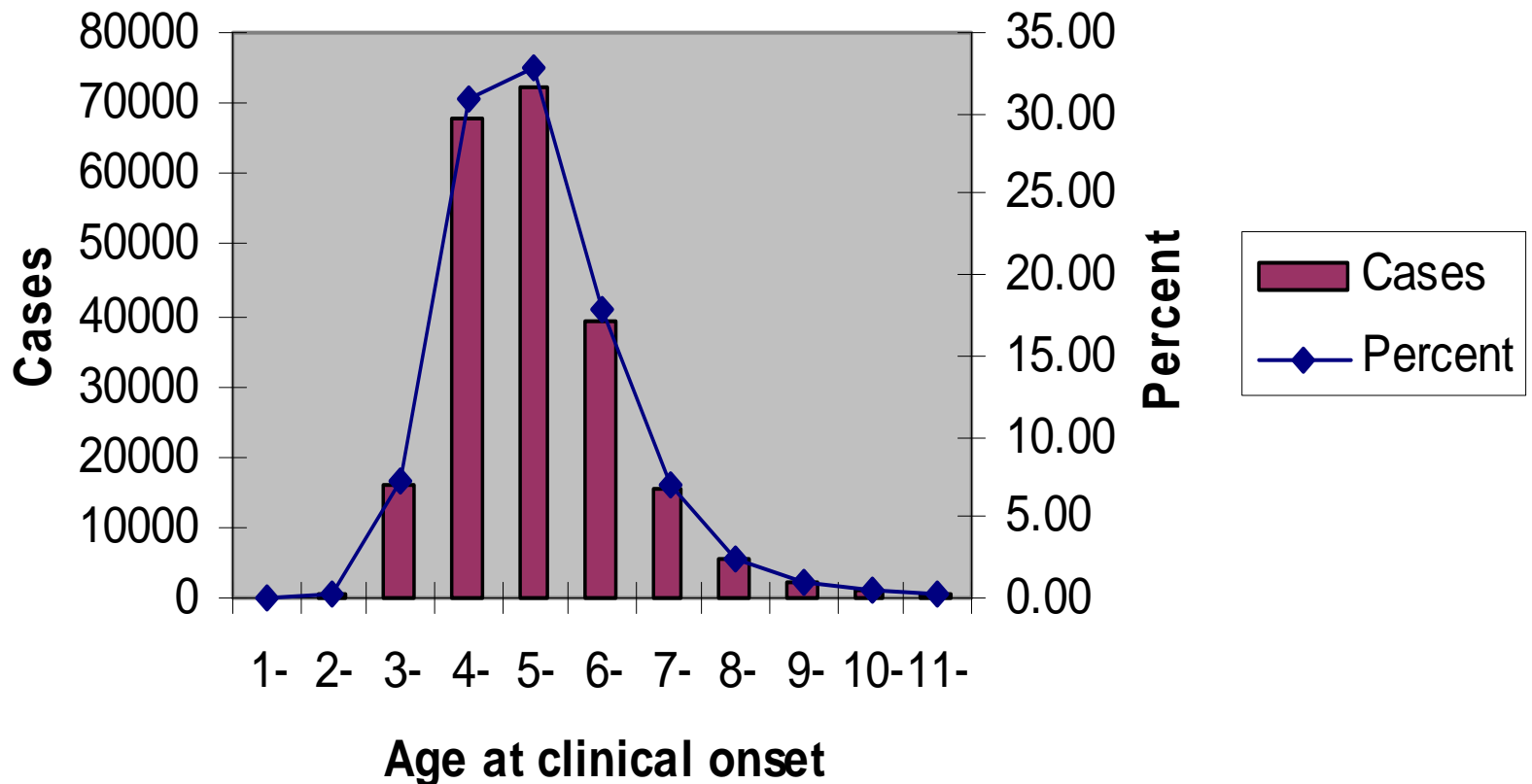


接種 (i.c.) 後26ヶ月のサンプルを集めたもののうち、おそらく感染の初期症状。長い期間試験するVLAの第2回病変試験からサンプルを使用。接種初期段階の陽性と疑われる牛の迅速確認試験の効果を評価する、さらに12ヶ月実施された研究。

- 100g/月投与:100頭、1g/月投与:100頭、投与されない牛100頭

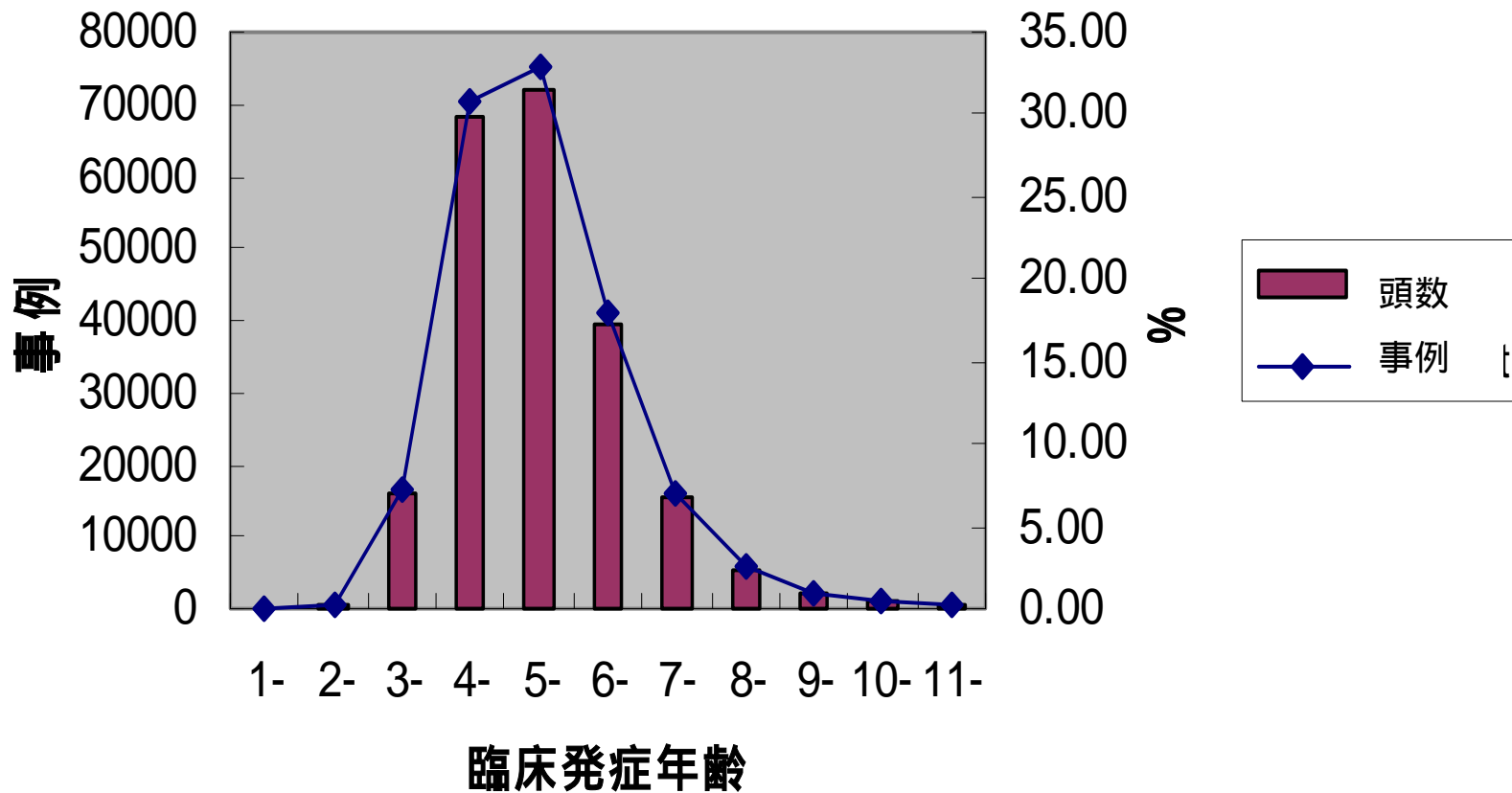


## BSE cases by age at onset



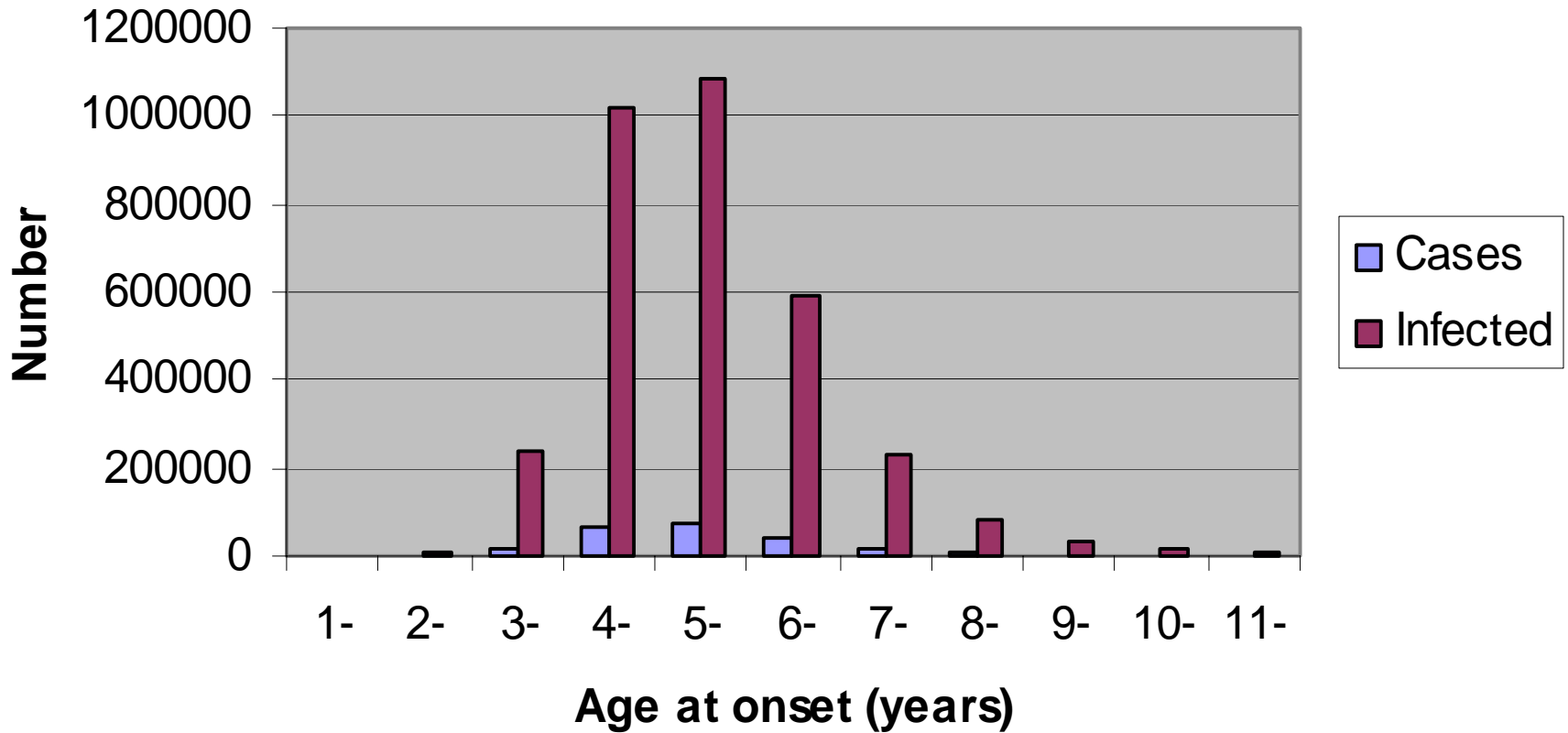


## BSE 事例 (発症年齢順)





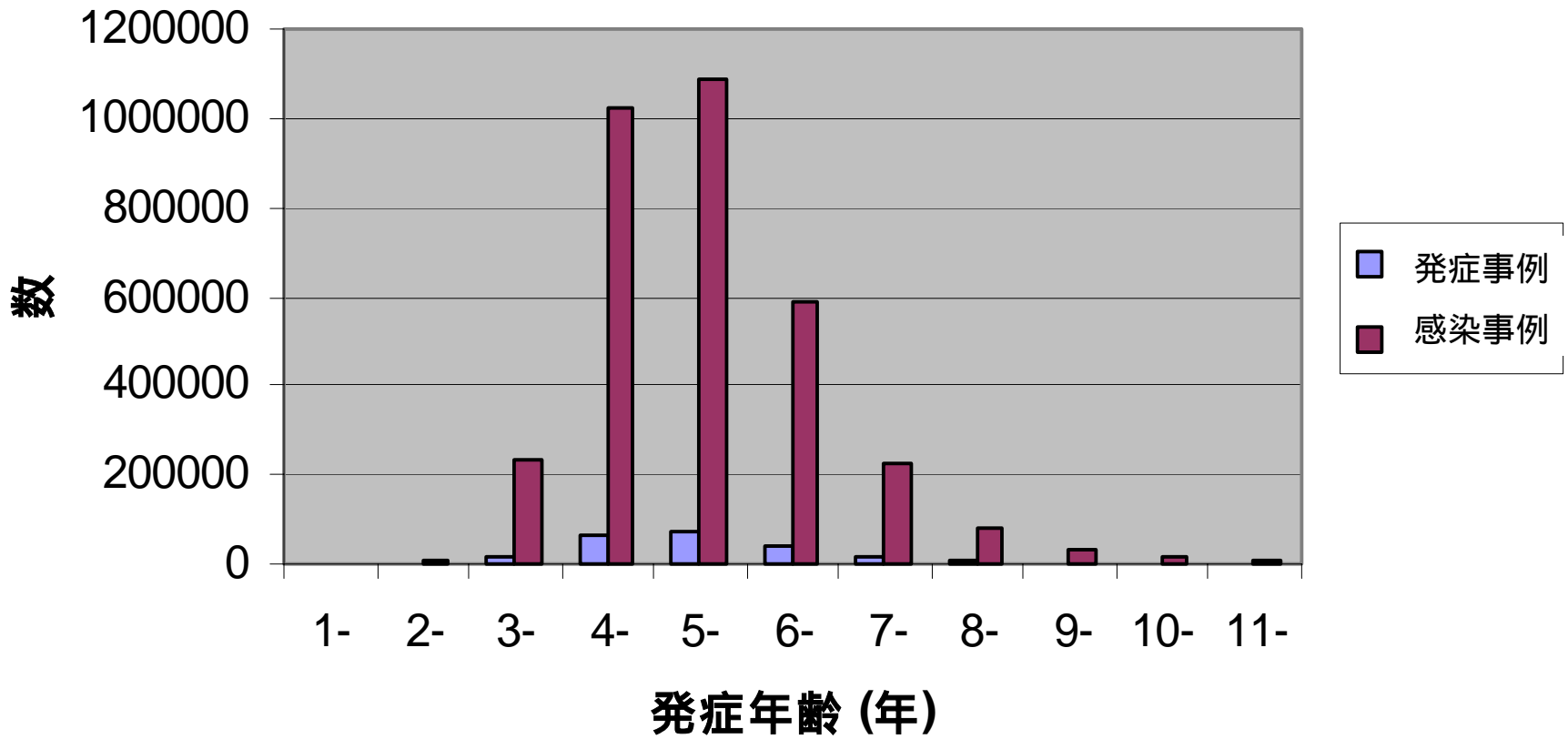
## BSE Cases by age at clinical onset



ected assumed to be observed cases x 15; total cases < 24 mths of known age = 4; estimated infected



## BSE 事例（臨床症状発症年齢順）



疑感染事例 x 15; 合計事例数 < 24 ヲ月 = 4; 感染推定 60



# OPTIMUM TEST TIMING



24 months

Early incubation

Mid to late incubation

Early clinical

CNS + DRG

CNS + DRG

CNS + DRG

?

?

Onset at 30 months  
if left alive

Distal ileum



Infection

Clinical

# 試験の最適月齢



24ヶ月

初期潜伏時期

中期-後期潜伏時期

初期臨床症状

CNS + DRG

CNS + DRG

CNS + DRG

?

?

もし生き残って  
いれば  
30ヶ月で発症

回腸遠位部



感染

臨床

# OPTIMUM TEST TIMING



24 months

Early incubation

Mid to late incubation

Early clinical

CNS + DRG

CNS + DRG

CNS + DRG

?

?

Onset at 48 months if left alive

Distal ileum



Infection

Clinical

# 試験の最適月齢



24ヶ月

初期潜伏時期

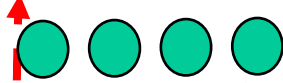
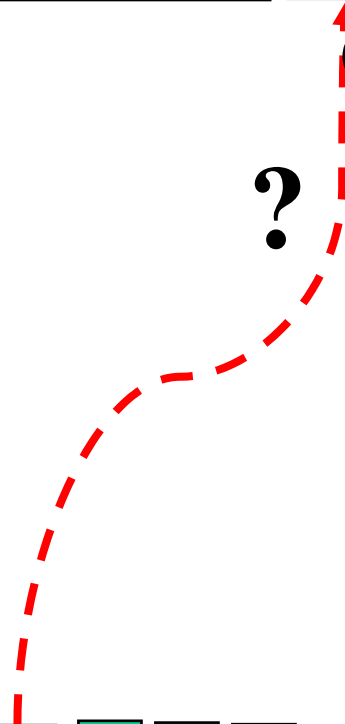
中期-後期潜伏時期

初期臨床症状

CNS + DRG

CNS + DRG

CNS + DRG



もし生き残って  
いれば  
48ヶ月で発症

回腸遠位部



感染

臨床



60

# OPTIMUM TEST TIMING



24 months

Early incubation

Mid to late incubation

Early clinical

CNS + DRG

CNS + DRG

CNS + DRG

?

?

Onset at 60 months  
if left alive

Distal ileum



Infection

Clinical

# 試験の最適月齢



24ヶ月

初期潜伏時期

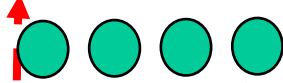
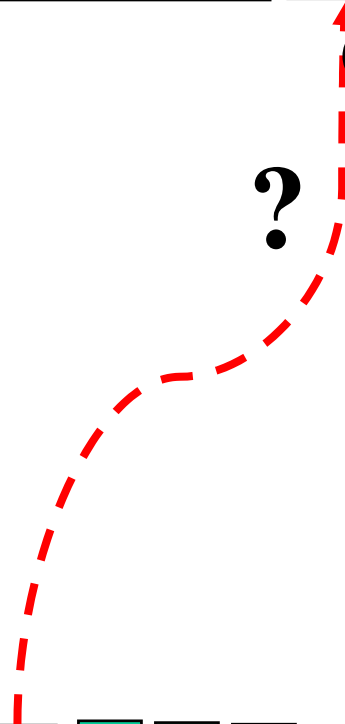
中期-後期潜伏時期

初期臨床症状

CNS + DRG

CNS + DRG

CNS + DRG



もし生き残って  
いれば  
60ヶ月で発症

回腸遠位部



感染

臨床



## The risks associated with intestine

TISSUE	潜伏/残存 期間 (月数)
distal ileum	<u>27</u> , <u>22</u> , <u>24</u> , 67, 79



Has the large oral dose (100g) resulted in potential overestimation of risk associated with the distal ileum and intestine in general.

Is it possible to redefine the areas of risk to enable greater precision in definition of SRM?

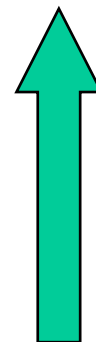
Can distal ileum be used as a target tissue for testing in abattoirs? It is the earliest tissue that is infectious, and is also IHC positive, but with uneven distribution.



## 腸に関わるリスク

臓器  
回腸遠位部

潜伏/残存 期間 (月数)  
27, 22, 24, 67, 79



多経口投与量(100g)は、通常、回腸遠位部および腸に関するリスクの  
過大評価を招きかねない。

SRMの定義についてより正確なリスクの範囲を再定義することは可能か？

食肉処理場において回腸遠位部は検査の1つのターゲット組織とされるべきか？

最も早く感染が確認される組織であり、且つIHC陽性であるが、不均一な分布である。



# What is not known?

---



## Immunostaining of distal ileum

Months pi.	Animal	+ve follicles/follicles observed
2	187	0/89
	219	0/64
	198	0/185
6	265	1/44
	298	0/220
	199	2/110
10	272	3/184
	235	2/155
	275	5/138

# 何がわかっていないのか?



## 回腸遠位部の免疫染色

月数 pi.

動物

**+ve**

空胞/測定された  
空胞

**2**

187

**0/89**

219

**0/64**

198

**0/185**

**6**

265

**1/44**

298

**0/220**

199

**2/110**

**10**

272

**3/184**

235

**2/155**

275

**5/138**

# What is not known?



## Immunostaining of distal ileum

<b>Months pi.</b>	<b>Animal</b>	<b>+ve follicles/follicles observed</b>
<b>14</b>	264	<b>16/243</b>
	301	<b>0/69</b>
	222	<b>0/138</b>
<b>18</b>	230	<b>1/321</b>
	229	<b>5/112</b>
	303	<b>2/98</b>
<b>32</b>	254	<b>0/3</b>
	232	<b>0/3</b>



## 回腸遠位部の免疫染色

月数 pi.	動物	+ve 空胞/測定された 空胞
14	264	16/243
	301	0/69
	222	0/138
18	230	1/321
	229	5/112
	303	2/98
32	254	0/3
	232	0/3

# What is not known?



## Immunostaining of distal ileum

<b>Months pi.</b>	<b>Animal</b>	<b>+ve follicles/follicles observed</b>
<b>35</b>	299	<b>1/5</b>
<b>36</b>	194	<b>1/12</b>
	231	<b>0/16</b>
<b>38</b>	261	<b>2/6</b>
	192	<b>0/22</b>
	300	<b>0/12</b>
<b>40</b>	277	<b>5/6</b>
	296	<b>0/18</b>

# 何がわかっていないのか？



## 回腸遠位部の免疫染色

月数 pi.

動物

+ve

空胞/測定された 空胞

35

299

1/5

36

194

1/12

231

0/16

38

261

2/6

192

0/22

300

0/12

40

277

5/6

296

0/18

# IHC results 6 months post-challenge



Animal	Duodenum	Jejunum	Ileum	Colon
1	0/24	0/74	1/610	0/35
2	0/52	0/55	8/471	0/61
3	-	0/228	4/570	0/23
4	0/3	0/401	0/409	0/5
5	0/5	0/314	0/458	0/73
6	0/8	0/70	0/533	0/10

Supplementary study to earlier investigation of tissues from 1st pathogenesis study.

**Challenged animals red. Negative controls green.**

No follicles detected in caecum.

**Results represent follicles counted in three sections separated by at least 0.5cm.**

# IHCは試験後6ヶ月後で生じる



	十二指腸	空腸	回腸	結腸
	0/24	0/74	1/610	0/35
	0/52	0/55	8/471	0/61
	-	0/228	4/570	0/23
	0/3	0/401	0/409	0/5
	0/5	0/314	0/458	0/73
	0/8	0/70	0/533	0/10

最初の病因研究からより早い組織検査の補助研究

試験動物: 赤. 陰性制御: 緑.

盲腸に空泡無し.

結果として、空泡は少なくとも0.5cm離れている3つのセクションに見られる。<sup>72</sup>



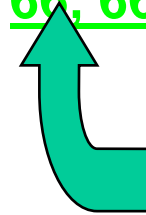
# What is not known? The significance of trace infection



Incubation / survival\* periods of i.c. inoculated recipients by  
tissue group  
PERIOD (MTHS)  
bone marrow

INCUBATION / SURVIVAL

66, 66, 66, 66



Revisit old mouse  
brains with IHC to  
re-evaluate success of  
transmission.

# 何がわかっていないのか？ 感染経路で重要なもの



i.c. 潜伏 / 残存\* 期間 組織グループごとの接種受容体

組織	潜伏 / 残存	期間 (月数)
骨髄	<u>66, 66, 66, 66</u>	

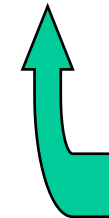
感染成功の再評価  
のために年取った  
マウスの脳のIHC  
について再考察すべき

# What is not known? The significance of trace infection



Incubation / survival\* periods of i.c. inoculated recipients by tissue group

PERIOD (MTHS)	INCUBATION	SURVIVAL
tonsil	<u>70</u>	<u>45</u> <sup>†</sup> , <u>68</u> , <u>66</u>



Is further work needed  
On tongue/tonsil?  
Probably not.

\* As of Sept 2004

† 1/5 cattle to date

# 何がわかっていないのか？ 感染経路で重要なもの



i.c. 潜伏 / 残存\* 期間 組織グループごとの接種受容体

組織  
扁桃

潜伏 / 残存 期間 (月数)

70, 45<sup>†</sup>, 68, 66



さらに舌/扁桃の研究  
が必要か？  
  
おそらく必要ない。

# What is not known? The significance of trace infection



Incubation / survival\* periods of i.c. inoculated recipients by tissue group

PERIOD (MTHS)	INCUBATION / SURVIVAL
muscle (masseter/semitend/longissimus dorsi)	72, 95, 67, 94



**Is further work needed on muscle or other edible tissues?  
Negative transmission does not mean absence of infectivity.  
Minimum detectable levels compromised by limiting size of inoculum and effect of pooling of tissues.**

# 何がわかっていないのか？ 感染経路で重要なもの



## i.c. 潜伏 / 残存\* 期間 組織グループごとの接種受容体

組織  
筋肉 (咬筋/半腱様筋/背最長筋)

潜伏 / 残存 期間 (月数)  
72, 95, 67, 94



筋肉や他の食べられる組織についてさらに研究が必要か？  
陰性感染は感染性がないということではない。  
接種材料量の限定および組織の蓄積によって感知される最小検知レベル

# What is not known? Are there strains of BSE?

---



- In 2003, Japan, Italy, France all claimed detection of possible new isolates/strains of BSE - **also now Denmark and Netherlands**
- Italian data most convincing because of involvement of immunohistochemistry and western immunoblotting
- Using new methodologies that have not been applied to the majority of cases during the UK epidemic



- 2003年, 日本, イタリア, フランスが新しいBSEの臨床分離株/変種が存在する可能性を示唆した。 - また、現在、デンマークおよびオランダも同様。
- イタリアのデータは、免疫組織化学およびウエスタン免疫ブロット法の関与から、もっとも説得力がある。
- 英国での流行時の主要な事例に使われなかった新しい方法の使用



# What is not known? Are there strains of BSE?

---



- Difficult to compare results due to limited range of tests used – predominantly western immunoblotting
- Lack of consistency in terms of methodology
- Lack of correlation with effects of storage and handling of material which may generate apparent variations
- **BUT.....**

何かわかっていないのか？ BSEの変種は存在する  
るか？

---



- 実施試験の限定されたレンジだけで結果を比較することは難しい。－主にウエスタン免疫プロット法
- 方法論の面で一貫性が欠如
- 明らかに変種を生ずるような蓄積結果および材料管理の相関関係の欠如
- しかし.....

# What is not known? Are there strains of BSE?



The pathogenicity, phenotype and pathogenesis of endemic scrapie in cattle

- ***Intra-cranial challenge***
- **Two groups of 10 cattle inoculated i/c with pooled scrapie sourced pre-1975 and post-1990**
- **Disease in most animals from both groups, with survivors in both groups - currently 64 months pi. (Sept 2004)**

# 何がわかっていないのか？ BSEの変種は存在するか？

牛におけるスクレイピー固有種の病原性、表現型および病因

- **脳内接種試験**
- **10頭ずつの2グループに1975年以前および1990年以降のプールスクレイピーとi/c接種**
- **両グループのほとんどの牛、両グループの残存牛 – 現在 64 ヶ月 pi.**

**(2004年9月)**

# What is not known? Are there strains of BSE?



**The pathogenicity, phenotype and pathogenesis of endemic scrapie in cattle**

- **Pre-1975 inoculum**
- **8/10 succumbed to disease**
- **No or virtually no vacuolar pathology, intra-neuronal PrP deposits**
- **Low MW PrP27-30 on WB (7/8)**

# 何がわかっていないのか? BSEの変種は存在するか?



## 牛におけるスクレイピー固有種の病原性、表現型および病因

- 1975年以前の接種材料
- 8/10 が死亡
- なしまたは実質的には空泡病変なし, 脳内PrP蓄積
- ウェスタンブロット法(7/8)で低いMW PrP27-30

# What is not known? Are there strains of BSE?



**The pathogenicity, phenotype and pathogenesis of endemic scrapie in cattle**

- **Post -1990 inoculum**
- **6/10 succumbed to disease**
- **Variable vacuolar pathology, some similar to, though none identical to, BSE. Punctate deposits of PrP in neuropil**
- **High MW PrP<sub>27-30</sub> in WB (4/6) and low MW (2/6)**

# 何がわかっていないのか? BSEの変種は存在するか?



牛におけるスクレイピー固有種の病原性、表現型および病因

- 1990年以降の接種材料
- 6/10 が死亡
- 変形空泡病理,BSEといくつかは同様, しかしながら 全く同じではない. 神経網内のPrP点状蓄積
- ウエスタンプロット法で (4/6)高い MW PrP27-30 および低い MW (2/6)



# What is not known? Are there strains of BSE?



**The pathogenicity, phenotype and pathogenesis of endemic scrapie in cattle**

- **Bioassay in mice of brain material derived from the affected cattle has given poor success of transmission, thus strain typing has not been possible to date.**

# 何がわかっていないのか? BSEの変種は存在するか?



## 牛におけるスクレイピー固有種の病原性、変型 および病因

- 感染牛から採取した脳内物質を接種したマウスのバイオアッセイはうまく伝染性を証明できていない。したがって、変種型分類は年代について見極めることはできない。

# What is not known? Are there strains of BSE?



**The pathogenicity, phenotype and pathogenesis of endemic scrapie in cattle**

- ***Oral challenge***
- **Two groups of cattle challenged orally with 100g of either ARQ carrying scrapie or VRQ scrapie (in Sept and Dec 2000 respectively)**
- **Timed kills at 10 and 20 months (5 animals each)**
- **10 animals from each group left to end point (planned for 7 years post challenge - currently 48/45 months pi (Sept 2004))**

# 何がわかっていないのか? BSEの変種は存在するか?



牛におけるスクレイピー固有種の病原性、変型  
および病因

## ■ 経口投与試験

■ 100gのスクレイピー伝播ARQおよびVRQスクレイピーをそれぞれ経口投与した2つのグループ (それぞれ2000年9月および12月)

■ 10ヶ月時および20ヶ月時にと畜 (5頭ずつ)

■ それぞれのグループは最終時点で10頭ずつ残す(撮取試験後7年間観察する予定 – 現在 投与後 48/45ヶ月 (2004年9月)



- The field and experimental data support the hypothesis that cattle can support more than one phenotype of prion disease.
- While oral challenges with scrapie may suggest that transmission by the oral route is unlikely to be effective, how do alternative phenotypes arise?
- Nomenclature has to be agreed via the OIE, together with an investigation of the significance of different phenotypes



- 現場および実験データによって、牛には1つ以上のプリオン病の表現型があるという仮説をたてることができる。
- スクレイパーの経口摂取試験は経口感染の可能性を示唆するかもしれないが、あまり効果的ではない。どのように代替的変型が発生するのか？
- 命名は、変形表現型の有意性調査とともにOIEを通じて、了承されなければならない。

# Conclusions?

---



- There is still much to be learned about BSE and indeed scrapie
- Although some effective risk management measures have been identified to reduce animal and human health risks, it would be premature to assume that they will resolve all risks, but residual risks should be small relative to those identified so far
- New data will emerge as scientific tools enable smaller quantities of infectivity to be detected, but won't necessarily affect overall risks
- Thank you.



- BSEおよびスクレイピーについても、まだまだ研究すべきことがたくさんある。
- しかしながら、いくつかの効果的なリスク管理措置は動物および人間の健康へのリスクを低減している。管理機関がすべてのリスクを取り除くことができるだろうと推測することは時期早尚かもしれないが、未解決のリスクはできる限り小さくする努力をすべきである。
- 実験ツールの発達によって、より小さな量で感染性が感知できるようになり、新しいデータの獲得ができるようになったとしても、すべてのリスクを把握することはできないだろう。
- ありがとう。





- Data on BSE pathogenesis and attack rate studies - Gerald Wells, Steve Hawkins and Timm Konold, VLA
- Scrapie to cattle - Steve Ryder.
- IHC data - Linda Terry



- BSEの病因論および感染価決定実験- Gerald Wells, Steve Hawkins and Timm Konold, VLA
- 牛のスクレイパー - Steve Ryder.
- IHC データ - Linda Terry