

内閣府食品安全委員会事務局  
平成17年度食品安全確保総合調査報告書

平成17年度  
伝達性海綿状脳症(TSE)に係るリスク  
評価に関する調査

報 告 書

平成18年3月

**MRI** 株式会社 三菱総合研究所

- 正 誤 表 -

ページ	修正箇所	正	誤
P20	5-12-1 翻訳欄	(空欄)	○
P20	5-12-1 H15 調査欄	○	(空欄)
P27	6-1-11 入手状況欄	◎	○
P39	7-7-4 H15 調査欄	○	(空欄)
P40	7-7-14 翻訳欄	○	(空欄)
P41	7-9-5 翻訳欄	○	(空欄)
P46	7-7-13 文献番号	8-2-8	7-7-13
P52	8-12-8 翻訳欄	○	(空欄)
P52	8-12-9 翻訳欄	○	(空欄)

## 目次

I. はじめに.....	1
1. 調査の目的.....	1
2. 構成.....	1
II. 文献収集.....	2
1. 文献収集の概要.....	2
2. 収集文献リスト.....	2
III. 収集文献の分析.....	54
1. プリオン不活化条件.....	54
1-1 加熱・加圧処理.....	54
1-2 酸・アルカリ処理.....	57
1-3 複合処理.....	58
1-4 その他の方法.....	59
2. プリオン除去方法.....	62
2-1 除去膜による除去.....	62
2-2 プリオンの分画.....	63
2-3 特定危険部位 (SRM) の除去.....	64
3. プリオン増殖阻止物質.....	67
3-1 正常プリオンたん白質に対する抗体を用いる方法.....	67
3-2 RNA アプタマーを用いる方法.....	68
3-3 ドミナントネガティブ効果のあるたん白質を用いる方法.....	68
3-4 異常プリオンたん白質の $\beta$ シート型構造を壊す方法.....	68
3-5 薬剤や化学物質を用いる方法.....	69
4. 反すう動物由来たん白質を含む食品、飼料及び肥料等の製造の基本工程におけるプリオンの不活化条件、除去方法及びその効果.....	72
4-1 反すう動物由来たん白質を含む食品の製造工程におけるプリオンの不活化条件.....	74
4-2 反すう動物由来たん白質を含む飼料の製造工程におけるプリオンの不活化.....	78
4-3 反すう動物由来たん白質を含む肥料の製造工程におけるプリオンの不活化.....	80
4-4 血液を原料とする製品の製造工程におけるプリオンの不活化.....	80
5. 実用化されている TSE 検査及び開発段階にある TSE 検査とそれらの特性.....	82
5-1 TSE 検査の概要とその特性.....	82
5-2 EU における TSE 検査方法の評価.....	86
6. 経時的なプリオンの蓄積量と TSE 発症との相関関係.....	100
6-1 TSE 病態発生機構.....	100
6-2 時間と蓄積量又は発症の関係.....	102
6-3 経口投与による感染.....	106

# 1. はじめに

## 1. 調査の目的

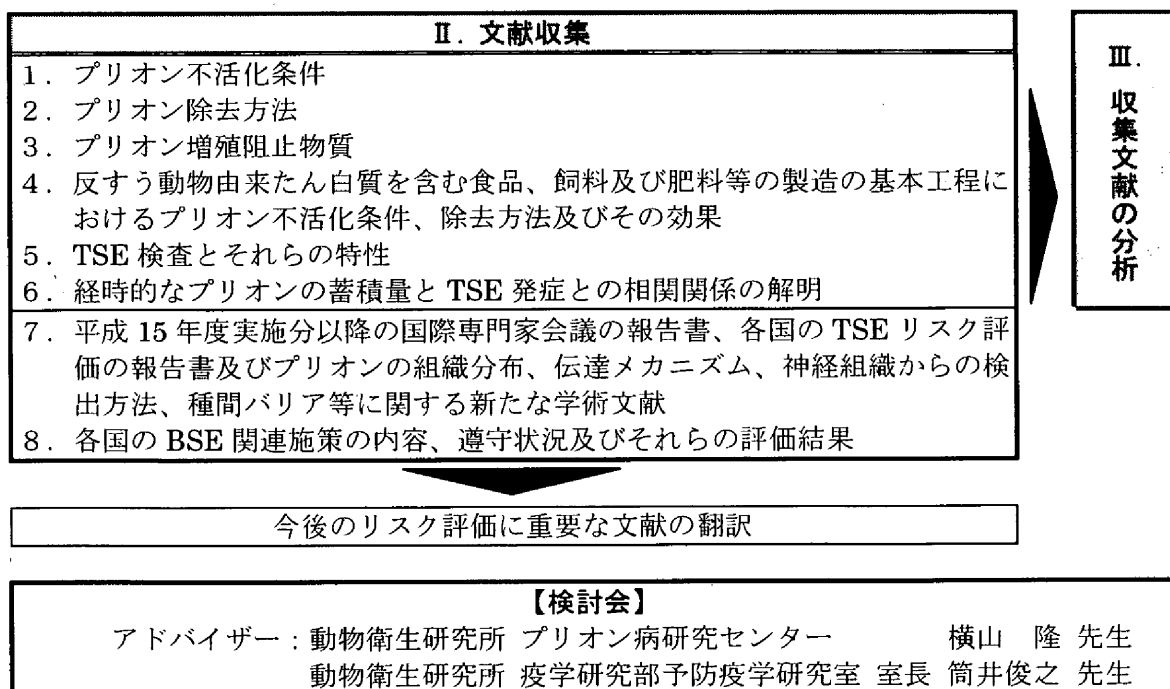
BSE (Bovine Spongiform Encephalopathy) のリスク評価に関して、従来の定性的リスク評価に加えて、新たに定量的な評価を導入することが求められているが、実施レベルでは未発展の状況にある。そのために、まず、平成 15 年度においては、リスク評価手法の情報収集を主な目的として、伝達性海綿状脳症 (TSE ; Transmissible Spongiform Encephalopathy) に係る食品等のリスク評価手法に関する調査を実施した。

これらの調査結果を踏まえ、平成 17 年度調査においては、食品、飼料、肥料等の製造工程において期待されるプリオンの不活化・除去方法、実用及び開発段階にある TSE 検査の種類と特性の比較及び、欧州委員会等の評価機関による各 TSE 検査の評価、各国の BSE 関連施策の内容等、今後のリスク評価の材料となる情報・データの収集及び整理を実施することを目的とする。

## 2. 構成

本調査においては、図 2-1 に示すとおり、各調査項目に沿って文献等の収集を行い、今後のリスク評価に重要と考えられるものについては翻訳を実施した。また、プリオン不活化条件、プリオン除去方法、プリオン増殖阻止物質、TSE 検査方法、プリオン蓄積量と発症との相関関係等に関して収集した文献については TSE の各疾患別に分析を行った。なお、文献の収集整理、分析、翻訳対象文献の絞込み等にあたり、アドバイザーによる検討会を開催し、さまざまなアドバイスを賜った。

図 2-1 構成





## II. 文献収集

### 1. 文献収集の概要

表 1-1 に示す調査項目、視点に基づき、インターネットや各種データベース等から文献を収集した。

表 1-1 調査項目および視点

調査項目	視点
1. プリオン不活化条件	・加熱・加圧、化学的処理等
2. プリオン除去方法	・特定危険部位の除去、ろ過・精製等
3. プリオン増殖阻止物質	
4. 反すう動物由来たん白質を含む食品（加工食品を含む）、飼料及び肥料等の製造の基本工程において、適応されるプリオンの不活化条件、除去方法及びその効果	・食品の対象は主にゼラチンとした
5. 実用化されている TSE 検査及び開発段階にある TSE 検査とそれらの特性	○TSE 検査方法 ・実用化段階：ELISA、ウェスタンブロット法、CDI 等 ・開発段階：RNA アプタマー、PMCA 法、蛍光相関法、診断チップ等 ○特性：操作法、操作時間、感度、特異性、実用性、生前診断の可能性 ※TSE 検査法については、特許を取得してから論文を提出する傾向があるため、最新情報を収集するために特許情報についても収集
6. 諸外国における TSE 検査データ等を用いた経時的なプリオンの蓄積量と TSE 発症との相関関係の解明	
7. 平成 15 年度実施分以降の国際専門家会議の報告書、各国の TSE リスク評価の報告書及びプリオンの組織分布、伝達メカニズム、神経組織からの検出方法、種間バリア等に関する新たな学術文献	
8. 各国の BSE 関連施策の内容、遵守状況及びそれらの評価結果	メキシコ、チリ、中国、オーストラリア、ニュージーランド、オーストラリア・ニュージーランド合同機関

### 2. 収集文献リスト

表 2-1 にそれぞれ各調査項目について収集した文献のリストを示す。

【凡例】：「入手状況」 ◎：全文入手 ○：要約のみ入手 ×：入手不可

・「翻訳」 ○：翻訳対象 無印：収録のみ

・「H15 調査」 ○：平成 15 年度調査で収集整理した文献のうち、本調査の各調査項目に該当するため、収録した文献

(1) プリオン不活化条件

表 2-1 プリオン不活化条件に係る収集文献リスト (32 件)

大区分	小区分	疾患種類	No.	著者	文献名	掲載誌	発行年	入手状況	開封	H15調査
総括	総括	-	1-1-1	D.M. Taylor	Inactivation of the BSE agent.	Comptes rendus biologies. 325(1): 75-6.	2002	◎		
		-	1-1-2	WHO/CDS/CSR ASH 訳) 国立精神・神経センター神経研究所 疾病研究第七部 岸田 日帯, 戸田 宏幸, 金子 清俊	WHO infection Control Guidelines for Transmissible Spongiform Encephalopathies Annex III Decontamination methods for Transmissible Spongiform Encephalopathies (TSE に関する汚染除去法)		2001	◎		
		-	1-1-3	G. McDonnell, P. Burke	The challenge of prion decontamination.	Clinical infectious diseases 36	2003	◎		
		-	1-1-4	C.I. Lasmezaz & D.B. Adams	Risk analysis of prion diseases in animals	Scientific and Technical Review, Vol. 22 (1)	2003	◎		
		-	1-1-5	立石潤	プリオンとプリオン病		2001	◎		
		-	1-1-6	吉岡都	プリオン不活化研究の現状	畜産技術 12 月	2004	◎		
		-	1-1-7	D.M. Taylor	Transmissible degenerative encephalopathies: Inactivation of the unconventional transmissible agents	Principles and Practice of Disinfection, Preservation, and Sterilization, London, Blackwell Publishing	2004	◎	○	
プリオンの不活化	加熱加圧処理	-	1-2-1	P. Brown, E. H. Rau, B. K. Johnson, et al.	New studies on the heat resistance of hamster-adapted scrapie agent: threshold survival after ashing at 600 degrees C suggests an inorganic template of replication.	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, March 28, vol. 97, no. 7: 3418-3421	2000	◎		
		-	1-2-2	R.H. Kimberlin, C.A. Walker, G.C. Millson, D.M. Taylor, P.A. Robertson, A.H. Tomlinson, A.G. Dickinson	Disinfection studies with two strains of mouse-passaged scrapie agent	Journal of the neurological sciences.	1983	○		
		-	1-2-3	T.R. Appel, M. Wolff, F. von Rheinbaden, M. Heinzl, D. Riesner	Heat stability of prion rods and recombinant prion protein in water, lipid and lipid-water mixtures	Journal of General Virology, 82: 465-473.	2001	◎		

大区分	小区分	疾患 種類	No.	著者	文献名	掲載誌	発行年	入手 状況	更新	H15 調査
		-	<u>1-2-4</u>	P. Brown, R. Meyer, F. Cardone, and M. Pocchiar	Ultra-high-pressure inactivation of prion infectivity in processed meat: a practical method to prevent human infection.	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, May 13, vol. 100, no. 10: 6093-6097	2003	◎		
		-	<u>1-2-5</u>	R.H. Kimberlin, C.A. Walker, G.C. Millson, D.M. Taylor, P.A. Robertson, A.H. Tomlinson and A.G. Dickinson	DISINFECTION STUDIES WITH TWO STRAINS OF MOUSE-PASSAGED SCRAPIE AGENT Guidelines for Creutzfeldt-Jakob and Related Agents	Journal of the Neurological Sciences, 59: 355-369	1983	◎		
		-	<u>1-2-6</u>	P. Brown, R.G. Rohwer, & D.C. Gajdusek	Newer data on the inactivation of scrapie virus of Creutzfeldt-Jakob disease virus in brain tissue.	Journal of Infectious Diseases, 153: 1145-1148.	1986	◎		
		-	<u>1-2-7</u>	D.R. Ernst & R.E. Race	Comparative analysis of scrapie agent inactivation methods.	Journal of Virological Methods, 41: 193-202	1993	◎		
		-	<u>1-2-8</u>	T.R. Appel, M.H. Groschup and D. Riesner	Acid inactivation of hamster scrapie prion rods. Abstracts of a Symposium on Characterization and Diagnosis of Prion Diseases in Animals and Man	Tübingen, 23-25: 169	1999	×		
		-	<u>1-3-1</u>	D.M. Taylor, S.L. Woodgate, and M.J. Atkinson	Inactivation of the bovine spongiform encephalopathy agent by rendering procedures	The Veterinary record, 137: 605-610	1995	◎		
	レンダ リング	-	<u>1-3-2</u>	D.M. Taylor et al, OIE	Rendering practices and inactivation of transmissible spongiform encephalopathy agents	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, May 13, vol. 100, no. 10: 6093-6097	2003	◎	○	○
		-	<u>1-3-3</u>	B.E.C. Schreuder, R.E. Geertsma, L.J.M. van Keulen, J.A.A.M. van Asten, P. Enthoven, R.C. Oberthuis, A.A. de Koeijer, A.D.M.E. Osterhaus	Studies on the efficacy of hyperbaric rendering procedures in inactivating bovine spongiform encephalopathy (BSE) and scrapie agents	The Veterinary Record, May 2	1998	◎		
	酸アル カリ処 理	-	<u>1-4-1</u>	M. Baier, A. Schwarz, M. Mielke	Activity of an alkaline 'cleaner' in the inactivation of the scrapie agent.	Journal of Hospital Infection 57: 80-84	2004	◎		
		-	<u>1-4-2</u>	J. Tateishi, et al.	Practical methods for chemical inactivation of Creutzfeldt-Jakob disease pathogen	Microbiology and Immunology, 35: 163-166	1991	◎		
		-	<u>1-4-3</u>	H. Diring, & H.R. Braig	Infectivity of unconventional viruses in dura mater.	Lancet, 1: 439-440	1989	◎		

大区分	小区分	疾患 種類	No.	著者	文献名	掲載誌	発行年	入手 状況	更新	H15 調査
		-	<u>1-2-7</u>	D.R. Ernst & R.E. Race	Comparative analysis of scrapie agent inactivation methods	Jóurnal of Viological Methods, 41: 193-202	1993	◎		
	LpH	-	<u>1-5-1</u>	R.E. Race, G.J. Raymond, Laboratory of Persistent Viral Diseases, Rocky Mountain Laboratories, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Hamilton, Montana	Inactivation of Transmissible Spongiform Encephalopathy (Prion) Agents by Environ LpH	Journal of Virology, Feb, Vol. 78, No. 4: 2164-2165	2004	◎		
	mPEG	-	<u>1-6-1</u>	M.D. Scott	Inactivation of prion proteins via covalent grafting with methoxypoly (ethylene glycol).	Medical hypotheses	2005	◎		
	複合処 理	-	<u>1-7-1</u>	G. Fichet, and others	Novel methods for disinfection of prion-contaminated medical devices	Lancet, 364: 521-26	2004	◎		
		-	<u>1-7-2</u>	J. Tateishi, et al.	Properties of the transmissible agent derived from chronic spongiform encephalopathy.	Annals of Neurology Vol. 7 No. 4	1980	◎		
		-	<u>1-7-3</u>	D.M. Taylor, H. Fraser, I. McConnell, et al.	Decontamination studies with the agents of bovine spongiform encephalopathy and scrapie.	Archives of virology, 139: 313-326	1994	◎		
		-	<u>1-7-4</u>	EC	UPDATED OPINION ON THE SAFETY WITH REGARD TO TSE RISKS OF GELATINE DERIVED FROM RUMINANT BONES OR HIDES FROM CATTLE, SHEEP OR GOATS	ADOPTED BY THE SCIENTIFIC STEERING COMMITTEE AT ITS MEETING OF 28-29 JUNE	2001	◎		
		-	<u>1-7-5</u>	E. Taguchi, Y. Tamai, K. Uchida, et al.	Proposal for a procedure for complete inactivation of the Creutzfeldt-Jakob disease agent.	Archives of Virology, 119: 297-301	1991	◎		
	ケラチ ナーゼ	-	<u>1-8-1</u>	J.P.M. Langeveld, J.J. Wang, D.F.M. van de Wiel, G.C. Shih, G.J. Garssen, A. Bossers, and J.C.H. Shih	Enzymatic degradation of prion protein in brain stem from infected cattle and sheep.	The Journal of infectious diseases, 188	2003	◎		
	その他	-	<u>1-9-1</u>	三輪岳宏他	異常プリオンたん白質を分解する新規酵素について	ブレインテクノニュース 96	2003	◎		
		-	<u>1-9-2</u>	S. Müller-Hellwig, M.H. Groschup, R. Pichner, M. Gareis, E. Märklbauer, S. Scherer, M.J. Loessner	Biochemical evidence for the proteolytic degradation of infectious prion protein PrP <sup>Sc</sup> in hamster brain homogenates by foodborne bacteria	Systematic and Applied Microbiology, 29: 165-171	2006	◎		

## (2) プリオン除去方法

表 2-2 プリオン除去方法に係る収集文献リスト (39 件)

大区分	小区分	疾患種類	No.	著者	文献名	掲載誌	発行年	入手状況	翻訳	H15調査
プリオンの除去	除去膜による除去	-	<u>2-1-1</u>	岡田 義昭(国立感染症研究所血液・安全性研究部)	血液中でのプリオンたん白質の存在様式の解析と血液製剤からのプリオン除去の研究	厚生科学研究費補助金 健康安全確保総合研究 食品の安全性高度化推進研究	2005	○		
		-	<u>2-1-2</u>	S. Sowemimo-Coker, R. Kascsak, A. Kim, F. Andrade, S. Pesci, R. Kascsak, C. Meeker, R. Carp, P. Brown	Removal of exogenous (spiked) and endogenous prion infectivity from red cells with a new prototype of leukoreduction filter.	Transfusion, Vol. 45	2005	◎		
	分画	-	<u>2-2-1</u>	M. Vey, H. Baron, T. Weimer, A. Groner	Purity of spiking agent affects partitioning of prions in plasma protein purification	Biologicals : journal of the International Association of Biological Standardization. 30: 187-196	2002	◎		
		-	<u>2-2-2</u>	K. Cai, J.L.C. Miller, C.J. Stenland, K.J. Gilligan, R.C. Hartell, J.C. Terry, R.B. Evans-Storms, R. Rubenstein, S.R. Petteway, D.C. Lee	Solvent-dependent precipitation of prion protein. Biochem.	Biochimica et Biophysica Acta, 1597: 28-35	2002	◎		
		-	<u>2-2-3</u>	P.R. Foster, A.G. Welch, C. McLean, B.D. Griffin, J.C. Hardy, A. Bartley, S. MacDonald, A.C. Bailey	Studies on the removal of abnormal prion protein by processes used in the manufacture of human plasma products	Vox sanguinis, 78: 86-95	2000	◎		
	その他	-	<u>2-3-1</u>	Scientific Steering Committee	Listing of Specified Risk Materials: a scheme for assessing relative risks to man, Opinion of the SSC adopted on 9 December 1997		1997	◎		
-		<u>2-3-2</u>	G. Pauli	Tissue safety in view of CJD and variant CJD.	Cell Tissue Bank. 6:191-200	2005	◎			
危険部位	-	<u>2-4-1</u>	H. Reichl, A. Balen, C.A.M. Jansen	Prion transmission in blood and urine: what are the implications for recombinant and urinary-derived gonadotrophins?	Human Reproduction, 17: 2501-2508	2002	◎			
	-	<u>2-4-2</u>	O. Windl, M. Dempster, J.P. Estibeiro, R. Lathe, R. de Silva, T. Esmonde, R. Will, A. Springbett, T.A. Campbell, K.C. Sidle, M.S. Palmer, J. Collinge	Genetic basis of Creutzfeldt-Jacob disease in the United Kingdom: a systematic analysis of predisposing mutations and allelic variation in the PRNP gene.	Human genetics, 98(3): 259-264.	1996	◎			
	-	<u>2-4-3</u>	J. Tateishi, et al.	Removal of causative agent of CJD through membrane filter method	Membrane, vol.18, no.6: 357-362.	1993	◎			

大区分	小区分	疾患 種類	No.	著者	文献名	掲載誌	発行年	入手 状況	翻訳	H15 調査
		-	2-4-4	立石潤 他	Creutzfeldt-Jakob 病の動物実験と病原体の分離	神経進歩, 31 巻 1 号, 2 月	1987	◎		
		-	2-4-5	EC	COMMISSION REGULATION (EC) No 1139/2003 of 27 June 2003 amending Regulation (EC) No 999/2001 of the European Parliament and of the Council as regards monitoring programmes and specified risk material	Official Journal of the European Union (6/28)	2003	◎		○
		-	2-4-6	EC	COMMISSION REGULATION (EC) No 1494/2002 of 21 August 2002 amending Annexes III, VII and XI to Regulation (EC) No 999/2001 of the European Parliament and the Council as regards monitoring of bovine spongiform encephalopathy, eradication of transmissible spongiform encephalopathy, removal of specified risk materials and rules for importation of live animals and products of animal origin (Text with EEA relevance)	Official Journal of the European Union (8/22)	2002	◎		○
		-	2-4-7	主任研究者 品川 森一	第 4 回牛海面状脳症に関する研究班会議 (背割り前のせき髓の除去等の推進について)	厚生科学研究費補助金 厚生科学特別研究事業 総括・分担研究報告書	2002	◎		○
		-	2-4-8	D.M. Taylor, K. Fernie, P.J. Steele	Boiling in sodium hydroxide inactivates mouse-passaged BSE agent	Abstracts of a Meeting of the Association of Veterinary Teachers and Research Workers	1999	×		
		-	2-4-9	D.M. Taylor, A.H. Grobber, P.J. Steele	Preliminary data on the inactivation of TSE agents by a short NaOH treatment in the acid bone gelatin manufacturing process	A report to the EC Scientific Steering Committee	2001	×		
		-	2-4-10	M. Grandgeorge, R. Labatut, J.M. Rouzioux, J.L. Tayot, J.L. Veron	Method for removing unconventional transmissible agents from a protein solution.	International Patent Application	1997	×		
		-	2-4-11	M. Gawryl, R.A. Houtchens, W.Light W	A method for chromatographic removal of prions.	International Patent Application	1998	×		
		-	2-4-12	P. Brown	Survival of scrapie virus after 3 years' interment	Lancet. Vol337, Feb.2	1991	◎		

大区分	小区分	疾患 種類	No.	著者	文献名	掲載誌	発行年	入手 状況	翻訳	H15 調査
		-	<u>2-4-13</u>	P. Brown, P.P. Liberski, A. Wolff, D.C. Gajdusek	Resistance of scrapie infectivity to steam autoclaving after formaldehyde fixation and limited survival after ashing at 360 degrees C: practical and theoretical implications.	The Journal of infectious diseases. 161: 467-472	1990	◎		
		-	<u>2-4-14</u>	P. Brown, C.J.Jr. Gibbs, D.C. Gajdusek, F. Cathala, R. LaBauge	Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease from formalin-fixed, paraffin-embedded human brain tissue.	The New England journal of medicine. Vol.315, no.25, Dec.18	1986	◎		
		-	2-4-15	D. Burger, J.R. Gorham	Observation on the remarkable stability of transmissible mink encephalopathy virus.	Research in veterinary science, 22(1): 131-2	1977	×		
		-	<u>2-4-16</u>	H. Fraser, M.E. Bruce, A. Chree, I. McConnell, G.A. Wells	Transmission of bovine spongiform encephalopathy and scrapie to mice.	The Journal of general virology, 73: 1891-1897	1992	◎		
		-	2-4-17	A.G. Dickinson, D.M. Taylor	Resistance of scrapie agent to decontamination.	The New England journal of medicine, Vol. 299, Issue 25: 1413-1414	1978	×		
		-	2-4-18	H.L. Amyx et al.	Some physical and chemical characteristics of a strain of Creutzfeld-Jakob disease in mice.	Abstracts of the Twelfth World Congress of Neurology, Kyoto, 20-25 September, p.255	1981	×		
		-	2-4-19	J.T. Stamp, J.C. Brotherston, L. Zlotnic, J.M.K. McKay and W. Smith	Further Studies on scrapie	Journal of Comparative Pathology, 69: 268-280.	1959	×		
		-	<u>2-4-20</u>	D.A. Haig, M.C. Clarke	The effect of beta-propiolactone on the scrapie agent.	The Journal of general virology, 3: 281-283	1968	◎		
		-	<u>2-4-21</u>	P. Brown, C.J.Jr. Gibbs, H.L. Amyx, D.T. Kingsbury, R.G. Rohwer, M.P. Sulima, D.C. Gajdusek	Chemical disinfection of Creutzfeldt-Jakob disease virus.	The New England journal of medicine, Vol.301, No.21	1982	◎		
		-	2-4-22	A.G. Dickinson	Scrapie in Sheep and Goats	Slow Virus Diseases of Animals and Man (ed. Kimberlin, R.H.): 209-241, Amsterdam: North-Holland	1976	×		
		-	<u>2-4-23</u>	A.S. Walker, C.B. Inderlied, D.T. Kingsbury	Conditions for the chemical and physical inactivation of the K. Fu. strain of the agent of Creutzfeldt-Jakob disease.	American journal of public health, June, Vol.73, No.6	1983	◎		
		-	2-4-24	G.C. Millson et al.	The physico-chemical nature of the scrapie agent	Slow Virus Diseases of Animals and Man (ed. Kimberlin, R.H.): 209-241, Amsterdam: North-Holland	1976	×		

大区分	小区分	疾患 種類	No.	著者	文献名	掲載誌	発行年	入手 状況	翻訳	H15 調査
		-	<u>2-4-25</u>	P. Brown, R.G. Rohwer, E.M. Green, D.C. Gajdusek	Effect of chemicals, heat, and histopathologic processing on high-infectivity hamster-adapted scrapie virus.	The Journal of infectious diseases. Vol.145, No.5	1982	◎		
		-	2-4-26	D.M. Asher, C.J. Gibbs, A.R. Diwan, D.T. Kingsbury, M.P. Sulima and D.C. Gajdusek	Effects of several disinfectants and gas sterilization on the infectivity of scrapie and Cruetzfeldt-Jakob disease.	Abstracts of the Twelfth World Congress of Neurology, Kyoto, 20-25 September: 225	1981	×		
		-	2-4-27	G.D. Hunter & G.C. Millson	Experiments on the comparative potency of tissue extracts from mice injected with scrapie.	Research in Veterinary science.	1964	×		
		-	<u>2-4-28</u>	D.C. Gajdusek & C.J. Gibbs	Slow latent and temperature virus injections o the central nervous system.	Infections of the Nervous System	1968	◎		
		-	2-4-29	R. Latarjet	Inactivation of the agents of scrapie, Creutzfeldt-Jakob disease, and kuru by radiations	Slow Transmissible Disease of the Nervous System, Vol.2 (eds Prusiner, S.B. & Hadlow, W.J.): 387-407. London: Academic Press	1979	×		
		-	<u>2-4-30</u>	D.M. Taylor, M.F. Diprose	The response of the 22A strain of scrapie agent to microwave irradiation compared with boiling.	Neuropathology and applied neurobiology.	1996	○		
		-	<u>2-4-31</u>	D.M. Taylor, K. Fernie, I. McConnell, P.J. Steele	Survival of scrapie agent after exposure to sodium dodecyl sulphate and heat.	Veterinary microbiology. 67: 13-16	1999	◎		
		-	<u>1-7-2</u>	J. Tateishi, et al.	Properties of the transmissible agent derived from chronic spongiform encephalopathy.	Annals of Neurology Vol. 7 No 4	1980	◎		



## (3) プリオン増殖阻止物質

表 2-3 プリオン増殖阻止物質に係る収集文献リスト (32 件)

大区分	小区分	疾患 種類	No.	著者	文献名	掲載誌	発行年	入手 状況	翻訳	H15 調査
遺伝子 を利用	siRNA	-	<u>3-1-1</u>	N. Daude, M. Marella, J. Chabry	Specific inhibition of pathological prion protein accumulation by small interfering RNAs	Journal of cell science, 116: 2775-2779	2003	◎		
	RNA ア プタマ ー	-	<u>3-2-1</u>	D. Proske, S. Gilch, F. Wopfner, H.M. Schatzl, E.L. Winnacker, M. Famulok	Prion-protein-specific aptamer reduces PrPSc formation.	Chembiochem: a European journal of chemical biology, 3: 717-725	2002	◎		
たん 白 質 や ペ プ チ ド を 利用	抗体	-	<u>3-3-1</u>	C.L. Kim, A. Karino, N. Ishiguro, M. Shinagawa, M. Sato, M. Horiuchi	Cell-surface retention of PrPC by anti-PrP antibody prevents protease-resistant PrP formation.	The Journal of general virology, 85: 3473-3482	2004	◎		
		-	<u>3-3-2</u>	A.R. White, P. Enever, M. Tayebi, R. Mushens, J. Linehan, S. Brandner, D. Anstee, J. Collinge, S. Hawke	Monoclonal antibodies inhibit prion replication and delay the development of prion disease	Nature, 422: 80-83	2003	◎		
		-	<u>3-3-3</u>	E.M. Sigurdsson, D.R. Brown, M. Daniels, R.J. Kascsak, R. Carp, H.C. Meeker, B. Frangione, T. Wisniewski	Immunization delays the onset of prion disease in mice	The American journal of pathology, 161: 13-17	2002	◎		
		-	<u>3-3-4</u>	M. Enari, E. Flechsig, C. Weissmann	Scrapie prion protein accumulation by scrapie-infected neuroblastoma cells abrogated by exposure to a prion protein antibody	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, July 31, vol.98, no.16: 9295-9299	2001	◎		
		-	<u>3-3-5</u>	D. Peretz, R.A. Williamson, K. Kaneko, J. Vergara, E. Leclerc, G. Schmitt-Ulms, I.R. Mehlhorn, G. Legname, M.R. Wormald, P.M. Rudd, R.A. Dwek, D.R. Burton, S.B. Prusiner	Antibodies inhibit prion propagation and clear cell cultures of prion infectivity.	Nature 412: 739-743	2001	◎		
		-	<u>3-3-6</u>	F.L. Heppner, C. Musahl, I. Arrighi, M.A. Klein, T. Rulicke, B. Oesch, R.M. Zinkernagel, U. Kalinke, A. Aguzzi	Prevention of scrapie pathogenesis by transgenic expression of anti-prion protein antibodies.	Science 294: 178-182	2001	◎		
		-	<u>3-4-1</u>	C. Soto, R.J. Kascsak, G.P. Saborio, P. Aucouturier, T. Wisniewski, F. Prelli, R. Kascsak, E. Mendez, D.A. Harris, J. Ironside, F. Tagliavini, R.I. Carp, B. Frangione	Reversion of prion protein conformational changes by synthetic beta-sheet breaker peptides	Lancet 355: 192-197	2000	◎		

大区分	小区分	疾患種類	No.	著者	文献名	掲載誌	発行年	入手状況	翻訳	H15調査
	プリオンたん白質の一部	-	<u>3-5-1</u>	J. Chabry, B. Caughey, B. Chesebro	Specific inhibition of in vitro formation of protease-resistant prion protein by synthetic peptides	The Journal of Biological Chemistry, Vol.273, No.21.: 13203-13207.	1998	◎		
	dominant negative PrPc	-	<u>3-6-1</u>	K. Kaneko, L. Zulianello, M. Scott, C.M. Cooper, A.C. Wallace, T.L. James, F.E. Cohen, S.B. Prusiner	Evidence for protein X binding to a discontinuous epitope on the cellular prion protein during scrapie prion propagation	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 94: 10069-10074	1997	◎		
		-	<u>3-6-2</u>	V. Perrier, et al.	Mimicking dominant negative inhibition of prion replication through structure-based drug design.	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, . May 23, vol.97, no.11: 6073-6078	2000	◎		
		-	<u>3-6-3</u>	L. Zulianello, et al.	Dominant-negative inhibition of prion formation diminished by deletion mutagenesis of the prion protein.	Journal of virology, Vol. 74, No. 9: 4351-4360	2000	◎		
薬剤や化学物質を利用	Congo red	-	<u>3-7-1</u>	K. Ishikawa, K. Doh-ura, Y. Kudo, N. Nishida, I. Murakami-Kubo, Y. Ando, T. Sawada, T. Iwaki	Amyloid imaging probes are useful for detection of prion plaques and treatment of transmissible spongiform encephalopathies.	The Journal of general virology. 85: 1785-1790	2004	◎		
		-	<u>3-7-2</u>	R. Demaimay, B. Chesebro, and B. Caughey.	Inhibition of formation of protease-resistant prion protein by Trypan Blue, Sirius Red and other Congo Red analogs.	Archives of virology. Supplementum.	2000	○		
		-	<u>3-7-3</u>	S. Caspi, M. Halimi, A. Yanai, S.B. Sasson, A. Taraboulos and R. Gabizon	The anti-prion activity of Congo red. Putative mechanism.	The Journal of biological chemistry, Vol.273, No.6, February 6: 3484-3489	1998	◎		
	PPS(Pentosan polysulphate)& DS(Dextran sulphate)	-	<u>3-8-1</u>	K. Doh-ura, K. Ishikawa, I. Murakami-Kubo, K. Sasaki, S. Mohri, R. Race, T. Iwaki	Treatment of transmissible spongiform encephalopathy by intraventricular drug infusion in animal models	Journal of virology, 78: 4999-5006	2004	◎		
		-	<u>3-8-2</u>	S.L. Shyng, S. Lehmann, K.L. Moulder, D.A. Harris	Sulfated glycans stimulate endocytosis of the cellular isoform of the prion protein, PrPC, in cultured cells	The Journal of biological chemistry, 270: 30221-30229	1995	◎		
		-	<u>3-8-3</u>	B. Caughey, G.J. Raymond	Sulfated polyanion inhibition of scrapie-associated PrP accumulation in cultured cells	Journal of virology, 67: 643-50	1993	◎		
		-	<u>3-8-4</u>	H. Diringier, B. Ehlers	Chemoprophylaxis of scrapie in mice.	The Journal of general virology. 72: 457-460	1991	◎		

大区分	小区分	疾患 種類	No.	著者	文献名	掲載誌	発行年	入手 状況	翻訳	H15 調査
		-	<u>3-8-5</u>	B. Ehlers, H. Diringen	Dextran sulphate 500 delays and prevents mouse scrapie by impairment of agent replication in spleen	The Journal of general virology. 65: 1325-1330	1984	◎		
	ポリフェ ノール	-	<u>3-9-1</u>	D.A. Kocisko, G.S. Baron, R. Rubenstein, S.C. Kuizon, B. Caughey	New inhibitors of scrapie-associated prion protein formation in a library of 2000 drugs and natural products.	Journal of virology. 77: 10288-12094	2003	◎		
	抗マラ リヤ薬 など	-	<u>3-10-1</u>	C. Korth, B.C.H. May, F.E. Cohen and S.B. Prusiner	Acridine and phenothiazine derivatives as pharmacotherapeutics for prion disease	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America August 14, vol.98 no.17: 9836-9841	2001	◎		
-		<u>3-10-2</u>	A. Barret, F. Tagliavini, G. Forloni, et al.	Evaluation of quinacrine treatment for prion diseases.	Journal of virology, Aug., Vol. 77, No. 15: 8462-8469	2003	◎			
-		<u>3-10-3</u>	H. Furukawa, M. Takahashi, M. Nakajima, and T. Yamada.	Prospects of the therapeutic approaches to Creutzfeldt-Jakob disease: a clinical trial of the antimalarial, quinacrine.	Nippon Rinsho	2002	○			
-		<u>3-10-4</u>	B.C. May, A.T. Fafarman, S.B. Hong, M. Rogers, L.W. Deady, S.B. Prusiner and F.E. Cohen	Potent inhibition of scrapie prion replication in cultured cells by bis-acridines.	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, March 18, vol.100, no.6: 3416-3421	2003	◎			
-		<u>3-11-1</u>	S. Supattapone, H. Wille, L. Uyechi, J. Safar, P. Tremblay, F.C. Szoka, F.E. Cohen, S.B. Prusiner, M.R. Scott	Branched polyamines cure prion-infected neuroblastoma cells	Journal of virology, Vol.75, No.7: 3453-3461	2001	◎			
	抗生物 質	-	<u>3-12-1</u>	A. Mange, N. Nishida, O. Milhavel, H.E. McMahon, D. Casanova, S. Lehmann	Amphotericin B inhibits the generation of the scrapie isoform of the prion protein in infected cultures	Journal of virology, Vol.74, No.7: 3135-3140	2000	◎		
-		<u>3-12-2</u>	G. Forloni, S. Iussich, T. Awan, L. Colombo, N. Angeretti, L. Girola, I. Bertani, G. Poli, M. Caramelli, M. Grazia Bruzzone, L. Farina, L. Limido, G. Rossi, G. Giaccone, J. W. Ironside, O. Bugiani, M. Salmona and F. Tagliavini	Tetracyclines affect prion infectivity.	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, August 6, vol.99, no.16: 10849-10854	2002	◎			

大区分	小区分	疾患 種類	No.	著者	文献名	掲載誌	発行年	入手 状況	翻訳	H15 調査
	Lysosomotr opic Agents and Cysteine Protease Inhibitors	-	<u>3-13-1</u>	K. Doh-Ura, T. Iwaki, B. Caughey	Lysosomotropic agents and cysteine protease inhibitors inhibit scrapie-associated prion protein accumulation	Journal of virology, Vol.74, No.10: 4894-4897	2000	◎		
	ポルフ イリン	-	<u>3-14-1</u>	B. Caughey, M. Horiuchi, R. Demaimay, G.J. Raymond	Inhibition of protease-resistant prion protein formation by porphyrins and phthalocyanines	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 95: 12117-17122	1998	◎		
	クルクミ ン	-	<u>3-15-1</u>	B. Caughey, L.D. Raymond, G.J. Raymond, L. Maxson, J. Silveira and G.S. Baron	Inhibition of protease-resistant prion protein accumulation in vitro by curcumin.	Journal of virology, May, Vol.77, No.9: 5499-5502	2003	◎		

(4) 反すう動物由来たん白質を含む食品、飼料及び肥料等の製造の基本工程において適応されるプリオン不活化条件、除去方法及びその効果  
 表 2-4 反すう動物由来たん白質を含む食品、飼料及び肥料等の製造の基本工程において適応されるプリオン不活化条件、除去方法及びその効果に係る収集文献リスト (32 件)

区分	疾患種類	No.	著者	文献名	掲載誌	発行年	入手状況	翻訳	H15調査
総括	-	4-1-1	日本ゼラチン工業組合	ゼラチンの BSE 安全性に関する研究報告会		2002	◎		
	-	4-1-2	EFSA	Quantitative Assessment of the Residual BSE Risk in Bovine-Derived Products	The EFSA Journal, 307: 1-135	2004	◎		
ゼラチンのプリオン不活化(加熱・加圧)	-	4-2-1	A.H. Grobden, P.J. Steele, R.A. Somerville RA, Taylor DM, B.E. Schreuder	Inactivation of the BSE agent by the heat and pressure process for manufacturing gelatin.	The Veterinary record, September 3.	2005	◎		
	-	1-3-2	D.M. Taylor et al., OIE	Rendering practices and inactivation of transmissible spongiform encephalopathy agents	Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics), 22(1): 297-310	2003	◎	○	○
ゼラチン製法の評価(酸・アルカリ処理)	-	4-3-1	A.H. Grobden, P.J. Steele, R.A. Somerville, D.M. Taylor	Inactivation of the bovine-spongiform-encephalopathy (BSE) agent by the acid and alkaline processes used in the manufacture of bone gelatine	Biotechnology and applied biochemistry, 39: 329-338	2004	◎		
	-	4-3-2	D.M. Taylor, R.A. Somerville, P.J. Steele, A.H. Grobden	Validation of the clearance of TSE agent by the alkaline gelatine manufacturing process. Ref. No. 06667/alkaline 301V, P1-96	Institute for Animal Health Neuropathogenesis Unit - Edinburgh	2002	◎		
	-	4-3-3	EC	Updated opinion on the safety with regard to TSE risks of gelatine derived from ruminant bones or hides.	Adopted by The Scientific Steering Committee at its meeting of 6-7 March	2003	◎		
	-	4-3-4	D.M. Taylor, R.A. Somerville, P.J. Steele, A.H. Grobden	Validation of the clearance of TSE agent by the initial steps of the alkaline gelatine manufacturing process ref. no. 667/alkaline263K	EC Research Project No. QLK1-2000-00009: Evaluation of the inactivation / removal effect of the gelatin manufacturing process on TSE infectivity	2003	◎		

区分	疾患種類	No.	著者	文献名	掲載誌	発行年	入手状況	翻訳	H15調査
	-	4-3-5	D.M. Taylor, S.L. Woodgate & A.J. Fleetwood	Scrapie agent survives rendering procedures. In Abstracts of the Jubilee Meeting of the Association of Veterinary Teachers and Research Workers, Scarborough, p.33		1996b	×		
	-	4-3-6	D.M. Taylor, S.L. Woodgate, A.J. Fleetwood, R.J.G. Cawthorne	Papers and Articles Effect of rendering procedures on the scrapie agent	The Veterinary Record, December 20/27, 141: 643-649	1997	◎		
	-	1-3-1	D.M. Taylor, S.L. Woodgate, M.J. Atkinson	Papers and Articles Inactivation of the bovine spongiform encephalopathy agent by rendering procedures.	The Veterinary Record, December 9	1995	◎		
	-	1-3-3	B.E.C. Schreuder, R.E. Geertsma, L.J.M. van Keulen, J.A.A.M. van Asten, P. Enthoven, R.C. Oberthuir, A.A. de Koeijer, A.D.M.E. Osterhaus	Papers and Articles Studies on the efficacy of hyperbaric rendering procedures in inactivating bovine spongiform encephalopathy (BSE) and scrapie agents.	The Veterinary Record, May 2	1998	◎		
ゼラチン製法の評価(いろいろな方法)	-	4-4-1	GME	The Removal and Inactivation of Potential TSE Infectivity by the Different Gelatin Manufacturing Processes	Prepared by the Gelatine Manufacturers of Europe (GME)	2003	◎		
肥料製法の評価	-	4-5-1	T. Yokoyama, K. Shimada, Y. Tagawa, Y.K. Ushiki, Y. Iwamaru, H.K. Hayashi and M. Shinawgawa National Institute of Animal Health, Prion Disease Research Center, Ibaraki 305-0856, Nippi Research Institute of Biomatrix, Tokyo 120-8601, Japan 横山隆、嶋田希美、品川森一、動物衛生研究所、プリオン病研究センター	Original Article Western blot assessment of prion inactivation by alkali treatment in the process of horticultural fertilizer production from meat meal 異常プリオンたん白質の検出を指標とした肥料用肉粕液のプリオン不活化の評価	Soil Science and Plant Nutrition 52: 71-76	2006	◎		
血漿からの生産物	-	4-6-1	D.M. Taylor	Inactivation of TSE agents: safety of blood and blood-derived products	Transfusion clinique et biologique : journal de la Société française de transfusion sanguine, 10: 23-25	2003	◎	○	

区分	疾患 種類	No.	著者	文献名	掲載誌	発行年	入手 状況	翻訳	H15 調査
獣脂のリスク評価	-	<u>4-7-1</u>	EFSA	Opinion of the BIOHAZ Panel on the "Assessment of the human and animal BSE risk posed by tallow with respect to residual BSE risk"	The EFSA Journal 221: 1-47.	2005	◎		
食肉	-	<u>1-2-4</u>	P. Brown, R. Meyer, F. Cardone and M. Pocchiar	Ultra-high-pressure inactivation of prion infectivity in processed meat: a practical method to prevent human infection.	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, May 13, vol. 100, no. 10: 6093-6097	2003	◎		
	-	<u>4-8-1</u>	C.R. Helps, P. Hindell, T.J. Hillman, A.V. Fisher, H. Anil, A.C. Knight, R.T. Whyte, D.H. O'Niell, T.G. Knowles and D.A. Harbour	Contamination of beef carcasses by spinal cord tissue during splitting	Food Control. 13: 417-423	2002	◎	○	
	-	<u>4-8-2</u>	EC	OPINION ON SAFE SOURCING OF SMALL RUMINANT MATERIALS	ADOPTED BY THE SCIENTIFIC STEERING COMMITTEE AT ITS MEETING OF 4-5 APRIL	2002	◎		
	-	<u>4-8-3</u>	主任研究者 佐多徹太郎 国立感染症研究所感染病理部	「食肉の神経組織による汚染防止に関する研究」		1999	◎		
その他	-	<u>4-9-1</u>	D.M. Taylor, K. Fernie, P.J. Steele, I. McConnell and R.A. Somerville	Thermostability of mouse-passaged BSE and scrapie is independent of host PrP genotype: implications for the nature of the causal agents.	Journal of General Virology, 83: 3199-3204	2002	◎		
	-	<u>4-9-2</u>	CENTER FOR VETERINARY MEDICINE FOOD AND DRUG ADMINISTRATION	FINDING OF NO SIGNIFICANT IMPACT AND ENVIRONMENTAL ASSESSMENT FOR 21 CFR 589.2000 PROHIBITION OF PROTEIN DERIVED FROM RUMINANT AND MINK TISSUES IN RUMINANT FEEDS	CENTER FOR VETERINARY MEDICINE FOOD AND DRUG ADMINISTRATION	1996	◎		
	-	<u>4-9-3</u>	A.H. Grobber, P.J. Steele	Validation of the clearance of TSE infectivity by the initial steps of the acid bone gelatine manufacturing process with an additional short NaOH treatment.	sponsored by GME and EC: 1-14	2003	×		
	-	<u>4-9-4</u>	D.M. Taylor, R.A. Somerville, P.J. Steele, A.H. Groben	Validation of the clearance of TSE agent by the initial steps of the alkaline gelatine manufacturing process. Ref. No. 0667/alkaline 263K. P1-73		2003	×		

区分	疾患 種類	No.	著者	文献名	掲載誌	発行年	入手 状況	翻訳	H15 調査
	-	4-9-5	N. Manzke, G. Schlaf, R. Poethke, K. Felgenhauer, M. Mader,	On the removal of nervous proteins from material used for gelatin manufacturing during processing.	Die Pharmazeutische Industrie, 58: 837-841	1996	×		
	-	4-9-6	Inveresk Research International	Validation of the clearance of scrapie from the manufacturing process of gelatine.	IRI Project No.851180 sponsored by GME Tranent(Scotland): 1-25	1996	×		
	-	4-9-7	R. Schrieber, U. Seybold,	Gelatine production, the six steps to maximum safety.	In : F. Brown (Editor), Transmissible spongiform encephalopathies-impact on Animal and Human health, Dev. Biol. Stand, Basel Karger 80: 195-198	1993	×		
	-	4-9-8	P. Brown, R.G. Rohwer,	Newer data on the inactivation of scrapie virus or Creutzfeldt-Jakob Disease virus in brain tissue.	The Journal of infectious diseases, 153: 1145-1148	1986	×		
	-	<u>4-9-9</u>	OIE G. Gizzi et al.	An overview of tests for animal tissues in feeds applied in response to public health concerns regarding bovine spongiform encephalopathy.	Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics), 22(1): 311-331	2003	◎		○
	-	<u>4-9-10</u>	EC	Preliminary report on Quantitative Risk Assessment on the Use of the Vertebral Column for the production of Gelatine and Tallow	SUBMITTED TO THE SCIENTIFIC STEERING COMMITTEE AT ITS MEETING OF 13-14 APRIL	2000	◎		○
	-	4-9-11	A.H. Grobden, B.E.C. Schreuder, R.A. Somerville, P.J. Steele, D.M. Taylor	Report on the inactivation/removal of TSE infectivity by the manufacturing processes of gelatine.	Status report on 13 June provided to the secretariat of the Scientific Steering Committee not for public release.	2002	×		
	-	<u>4-9-12</u>	M.H. Anil, S. Love, S. Williams, A. Shand, J.L. McKinstry, C.R. Helps, A. Waterman-Pearson, J. Seghatchian, D.A. Harbour	Potential contamination of beef carcasses with brain tissue at slaughter.	The Veterinary record, 145, October 16: 460-462	1999	◎		



(5) 実用化されている TSE 検査及び開発段階にある TSE 検査とそれらの特性

表 2-5 実用化されている TSE 検査及び開発段階にある TSE 検査とそれらの特性に係る収集文献リスト (71 件)

区分	疾患種類	No.	筆者	文献名	掲載誌	発行年	入手状況	翻訳	H15調査
総括	BSE,CJD	5-1-1	堀内 基広	人獣共通感染症としてのプリオン病	ウイルス 第55巻 第1号: 45-54, 2005	2005	◎		
	BSE	5-1-2	能田健,永井英貴,平沢緑	牛海綿状脳症(BSE)診断技術の開発動向	JVM獣医畜産新報 Vol.56, No.9	2003	◎		
複数の検査	BSE,SC	5-2-1	佐多 徹太郎(国立感染症研究所(感染病理部))	プリオン検出技術の高度化及び牛海綿状脳症の感染・発症機構に関する研究(総括)		2005	○		
	BSE	5-2-2	主任研究者 佐多徹太郎 国立感染症研究所感染病理部	平成15年度厚生労働科学研究費補助金 食品安全確保研究事業 総括・分担研究報告書「プリオン検出技術の高度化及び牛海綿状脳症の感染・発症機構に関する研究」	厚生労働科学研究補助金 食品安全確保研究事業	2004	◎		
PMCA	SC	5-3-1	J. Castilla, P. Saá, C. Soto	Detection of prions in blood	Nature Medicine Vol.11, No.9: 982 - 985	2005	◎	○	
	SC	5-3-2	山内一也	日本獣医学会 人獣共通感染症 第118回 プリオンの高感度検出法(および117回一部修正) 霊長類フォーラム: 人獣共通感染症(第118回)6/23/01 プリオンの高感度検出法(および117回一部修正)	社団法人日本獣医学会 HP	2001	◎		
	SC	5-3-3	G.P. Saborio, B. Permanne and C. Soto	Sensitive detection of pathological prion protein by cyclic amplification of protein misfolding	Nature, 411: 810-813,	2001	◎	(模式図) ○	
ウェスタンブロットイング	CJD	5-4-1	H.K. Narang, A. Dagdanova, Z. Xie, Q. Yang, S.G. Chen	Sensitive detection of prion protein in human urine.	Experimental Biology and Medicine. 230: 343-349	2005	◎		
	BSE	5-4-2	山河 芳夫 国立感染症研究所細胞化学部	平成14年度厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業(牛海綿状脳症研究分野)、分担研究報告書「異常型プリオンたん白質の生化学的検出」		2002	◎		

区分	疾患種類	No.	筆者	文献名	掲載誌	発行年	入手状況	翻訳	H15調査
	CJD	<u>5-4-3</u>	H. Furukawa, K. Doh-ura, R. Okuwaki, S. Shirabe, K. Yamamoto, H. Udono, T. Ito, S. Katamine, M. Niwa	A pitfall in diagnosis of human prion diseases using detection of protease-resistant prion protein in urine.	The Journal of biological chemistry. . Vol. 279, No. 22: 23661-23667	2004	◎		
	BSE	<u>5-4-4</u>	主任研究者 佐多徹太郎 国立感染症研究所感染病理部長	平成 14 年度厚生科学研究費補助金 健康安全確保総合研究分野 肝炎等克服緊急対策研究事業(牛海綿状脳症研究分野)「プリオン検出技術の高度化及び牛海綿状脳症の感染・発症機構に関する研究」	厚生労働科学研究補助金 健康安全確保総合研究分野 肝炎等克服緊急対策研究事業(牛海綿状脳症研究分野)	2003	◎		
	CJD	<u>5-4-5</u>	J.D.J. Wadsworth, S. Joiner, A.F. Hill, T.A. Campbell, M. Desbruslais, P.J. Luthert and J. Collinge	Tissue distribution of protease resistant prion protein in variant Creutzfeldt-Jakob disease using a highly sensitive immunoblotting assay	Lancet, 358: 171-180	2001	◎		
細菌マーカーを用いた方法		<u>5-5-1</u>	D.M. Prendergast, J.J. Sheridan, D.J. Daly, D.A. McDowell, I.S. Blair	The use of a marked strain of Pseudomonas fluorescens to model the spread of brain tissue to the musculature of cattle after shooting with a captive bolt gun.	Journal of applied microbiology, 96(3): 437-446	2004	◎		
バイオアッセイ	BSE	<u>5-6-1</u>	山崎 壮(国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部)	平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金 食品安全確保研究事業(牛海綿状脳症対策研究分野) 総括・分担研究報告書「異常型プリオンたん白質汚染のインピトロ高感度検出法の開発」	厚生労働科学研究補助金 食品安全確保研究事業	2004	◎		
ELISA	BSE	<u>5-7-1</u>	農林水産省	牛海綿状脳症(BSE)検査対応マニュアル(農林水産省、2003年10月)		2003	◎		
	BSE	<u>5-7-2</u>	J.P. Dealys, E. Comoy, S. Hawkins, S. Simons, H. Schimmel, G. Wells, J. Grassl and J. Moynagh	Screening slaughtered cattle for BSE.	Nature, Vol409: 476-477	2001	◎		
	BSE	<u>5-7-3</u>	OIE	Bovine spongiform encephalopathy	Manual of standards for diagnostic tests & vaccines, Chapter 2.3.13	2001	◎		
	BSE	<u>5-7-4</u>	伊藤ハム	3月5日付BSE検査に関する新聞記事について	伊藤ハム HP	2005	◎		
CDI(conformation-dependent immunoassay)	CJD	<u>5-8-1</u>	A. Bellon, W. Seyfert-Brandt, W. Lang, H. Baron, A. Groner, M. Vey	Improved conformation-dependent immunoassay: suitability for human prion detection with enhanced sensitivity.	The Journal of general virology, 84: 1921-1925	2003	◎		

区分	疾患種類	No.	筆者	文献名	掲載誌	発行年	入手状況	翻訳	H15調査
RNA アプタマー	一般	<u>5-9-1</u>	N.M. Sayer, M. Cubin, A. Rhie, M. Bullock, A. Tahiri-Alaoui, W. James	Structural determinants of conformationally selective, prion-binding aptamers.	The Journal of biological chemistry, Vol. 279, No. 13, Issue of March 26: 13102-13109	2004	◎		
	SC	<u>5-9-2</u>	A. Rhie, L. Kirby, N. Sayer, R. Wellesley, P. Disterer, I. Sylvester, A. Gill, J. Hope, W. James, A. Tahiri-Alaoui	Characterization of 2'-fluoro-RNA aptamers that bind preferentially to disease-associated conformations of prion protein and inhibit conversion.	The Journal of biological chemistry, Vol. 278, No. 41, Issue of October 10: 39697-39705	2003	◎		
フローサイトメトリー	BSE	<u>5-10-1</u>	L. Trieschmann, A.N. Santos, K. Kaschig, S. Torkler, E. Maas, H. Schatzl, G. Bohm	Ultra-sensitive detection of prion protein fibrils by flow cytometry in blood from cattle affected with bovine spongiform encephalopathy.	BMC biotechnology	2005	◎		
蛍光関連法	CJD	<u>5-11-1</u>	J. Bieschke, A. Giese, W. Schulz-Schaeffe, I. Zerr, S. Poser, M. Eigen, and H. Kretzschmar	Ultrasensitive detection of pathological prion protein aggregates by dual-color scanning for intensely fluorescent targets	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, May 9, vol.97, no.10: 5468-5473	2000	◎		
	一般	<u>5-11-2</u>	M. アイゲン	狂牛病-変異プリオンをとらえろ	日経サイエンス 1月号	2002	◎		
	一般	<u>5-11-3</u>		BSEの全自動検査装置 生きた牛からプリオンをとらえる	JST NEWS Vol.1, No.5	2005	◎		
TSE 迅速検査方法に係る EC 規則	TSE	<u>5-12-1</u>	EC	REGULATION (EC) No 999/2001 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 22 May 2001 laying down rules for the prevention, control and eradication of certain transmissible spongiform encephalopathies	Official Journal of the European Communities, L 147 (5/31)	2001	◎	○	
	TSE	<u>5-12-2</u>	EC	COMMISSION REGULATION (EC) No 1053/2003 of 19 June 2003 amending Regulation (EC) No 999/2001 of the European Parliament and of the Council as regards rapid tests	Official Journal of the European Union, L152 (6/20)	2003	◎		
	TSE	<u>5-12-3</u>	EC	COMMISSION REGULATION (EC) No 260/2005 of 16 February 2005 amending Regulation (EC) No 999/2001 of the European Parliament and of the Council as regards rapid tests	Official Journal of the European Union, L46 (2/17)	2005	◎		

区分	疾患種類	No.	筆者	文献名	掲載誌	発行年	入手状況	翻訳	H15調査
	TSE	<u>5-12-4</u>	EC	COMMISSION REGULATION (EC) No 253/2006 of 14 February 2006 amending Regulation (EC) No 999/2001 of the European Parliament and of the Council as regards rapid tests and measures for the eradication of TSEs in ovine and caprine animals	Official Journal of the European Union, L44(2/15)	2006	◎		
BSE 迅速検査方法のフィールド試験 プロトコル	BSE	<u>5-13-1</u>	EC	Opinion of The SSC on Design of A Field Trial for The Evaluation of New Rapid BSE Post Mortem Tests		2002	◎		
	BSE	<u>5-13-2</u>	EFSA	Scientific Report of the European Food Safety Authority on the Design of a Field Trial Protocol for the Evaluation of New Rapid BSE post mortem Tests Question N° EFSA-Q-2003-084	EFSA Scientific Report, 1, 1-10 on the Design of a Field Trial Protocol for the Evaluation of New Rapid BSE post mortem Tests.	2004	◎		
	BSE	<u>5-13-3</u>	EFSA	Scientific Report of the European Food Safety Authority on the Design of a Field Trial Protocol for the Evaluation of BSE Tests for Live Cattle Question N° EFSA-Q-2003-084	EFSA Scientific Report, 9, 1-8 on the Design of a Field Trial Protocol for the Evaluation of BSE Tests for Live Cattle.	2004	◎		
BSE 迅速検査方法の評価	BSE	<u>5-14-1</u>	EC	The Evaluation of Tests for the Diagnosis of Transmissible Spongiform Encephalopathy in Bovines		1999	◎		
	BSE	<u>5-14-2</u>	EC	The Evaluation of Five Rapid Tests for the Diagnosis of Transmissible Spongiform Encephalopathy in Bovines (2nd Study)		2002	◎		○
	BSE	<u>5-14-3</u>	EC	Opinion on the field trial evaluation of two new rapid BSE post mortem tests Results achieved using the LIA Test (Prionics) and the a CDI Test (InPro) in the field trial		2003	◎		
	BSE	<u>5-14-4</u>	EC	The Evaluation of 10 Rapid Post Mortem Tests for the Diagnosis of Bovine Spongiform Encephalopathy in Bovines		2004	◎		○
	BSE	<u>5-14-5</u>	EC	The Field Trial of Seven New Rapid Post Mortem Tests for the Diagnosis of Bovine Spongiform Encephalopathy in Bovines		2004	◎		

区分	疾患種類	No.	筆者	文献名	掲載誌	発行年	入手状況	翻訳	H15調査
	BSE	<u>5-14-6</u>	EFSA	EFSA Scientific Report on the evaluation of seven new rapid post mortem BSE tests Question N° EFSA-Q-2003-084	EFSA Scientific Report, 18, 1-13 on the Evaluation of Seven New Rapid post mortem BSE Tests	2004	◎		
	BSE	<u>5-14-7</u>	EFSA	EFSA Scientific Report on the Evaluation of two Rapid post mortem BSE Tests Question N° EFSA-Q-2003-084	EFSA Scientific Report, 48, 1-10 on the Evaluation of Two Rapid post mortem BSE Tests	2005	◎		
TSE 迅速検査の評価プロトコル	TSE	<u>5-15-1</u>	EC	Opinion on A Programme for the Evaluation of Rapid post mortem Tests to detect TSE in Small Ruminants	adopted by the Scientific Steering Committee at its meeting of 7-8 November	2002	◎		
TSE 迅速検査方法の評価	TSE	<u>5-16-1</u>	EC	The Evaluation of Rapid Post Mortem Tests for the Diagnosis of TSE in Sheep		2004	◎		
	TSE	<u>5-16-2</u>	EFSA	Scientific Report of the European Food Safety Authority on the Evaluation of Rapid post mortem TSE Tests intended for Small Ruminants Question N° EFSA-Q-2003-084	EFSA Scientific Report, 31, 1-17 on the Evaluation of Rapid post mortem TSE Tests intended for Small Ruminants	2005	◎		
	TSE	<u>5-16-3</u>	EC	Report on Beckman Coulter's 'InPro CDI.™' rapid post-mortem BSE test (version 2). in the EU scrapie test evaluation 2005	GE/RM Unit/11	2005	◎		
	TSE	<u>5-16-4</u>	EC	Report on the IDEXX HerdCheck® BSE rapid post-mortem test in the EU scrapie test evaluation 2005	GE/RM Unit/12	2005	◎		
	TSE	<u>5-16-5</u>	EFSA	Scientific Report of the European Food Safety Authority on the Evaluation of Rapid post mortem TSE Tests intended for Small Ruminants Question N° EFSA-Q-2003-084	EFSA Scientific Report, 49, 1-16 on the Evaluation of Rapid post mortem TSE Tests intended for Small Ruminants	2005	◎		
EC が認めたキットの評価	SC	<u>5-17-1</u>	E. Monleon, M. Monzon, P. Hortells, R. Bolea, C. Acin, F. Vargas, J.J. Badiola	Approaches to Scrapie diagnosis by applying immunohistochemistry and rapid tests on central nervous and lymphoreticular systems	Journal of virological methods, 125: 165-171	2005	◎		
	SC	<u>5-17-2</u>	E. Bozzetta, P.L. Acutis, F. Martucci, R. Nappi, C. Casalone, M. Mazza, M. Caramelli	Evaluation of rapid tests for the diagnosis of transmissible spongiform encephalopathies in sheep and goats.	Acta neuropathologica, 107: 559-562	2004	◎		

区分	疾患種類	No.	筆者	文献名	掲載誌	発行年	入手状況	翻訳	H15調査
	TSE	5-17-3	J.P. Deslys, J. Grassi	Screening tests for animal TSE: present and future	Pathologie-biologie, 53: 221-228	2005	◎		
	BSE	5-13-1	EC	Opinion of The SSC on Design of A Field Trial for The Evaluation of New Rapid BSE Post Mortem Tests ADOPTED ON 22 FEBRUARY		2002	◎		
その他	-	5-18-1	袖山信幸、水澤英洋	プリオン病:最近の進歩	日本内科学会雑誌, 93: 169-176	2004	○		
	-	5-18-2	古川ひさ子他	プリオン病及び遅発性ウイルス感染に関する調査研究「尿中プリオンたん白検出によるプリオン病診断の問題点」	プリオン厚生労働科学研究補助金、難治性疾患克服研究事業プリオン及び遅発性ウイルス感染に関する調査研究班(平成15年度研究報告書): 58-66	2004	◎		
	-	5-18-3	J. Safar, H. Wille, V. Itri, D. Groth, H. Serban, M. Torchia, F.E. Cohen, S.B. Prusiner	Eight prion strains have PrPSc molecules with different conformations	Nature medicine, Vol.4, Num.10: 1157-1165	1998	◎		
	-	5-18-4	S. Weiss, D. Proske, M. Neumann, M.H. Groschup, H.A. Kretzschmar, M. Famulok, E.L. Winnacker	RNA aptamers specifically interact with the prion protein PrP.	Journal of virology, Vol.71, No.11: 8790-8797	1997	◎		
	-	5-18-5	C. Herzog, J. Riviere, N. Lescoutra-Etcheagaray, A. Charbonnier, V. Leblanc, N. Sales, J.P. Deslys, C.I. Lasmezas	PrP TSE distribution in a primate model of variant, sporadic, and iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease.	Journal of virology, Vol.79, No.22: 14339-14345	2005	◎		
	-	5-18-6	G.A. Wells, S.A. Hawkins, R.B. Green, Y.I. Spencer, I. Dexter, M. Dawson	Limited detection of sternal bone marrow infectivity in the clinical phase of experimental bovine spongiform encephalopathy (BSE).	The Veterinary record, 1999, 144(11): 292-294	1999	◎		
	-	5-18-7	OIE C. Saegerman, et al.	Differential diagnosis of neurologically expressed disorders in Western European cattle	Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics), 22(1): 83-102	2003	◎		○
	-	5-18-8	鎌江 伊三夫、中條 航、相野 博司、柳澤 振一郎	牛海綿状脳症スクリーニングシステムの感度と特異性の分析	臨床病理, 51, 12	2003	◎		○
	-	5-18-9	カナダ	Immunohistochemical Detection of Prion Protein in Bovine Spongiform Encephalopathy Using A DAKO AUTOSTAINER		2002	◎		○

区分	疾患 種類	No.	筆者	文献名	掲載誌	発行年	入手 状況	翻 訳	H15 調査
	-	<u>5-18-10</u>	カナダ	Detection of Pathological Prion Protein in Bovine Spongiform Encephalopathy Using the Prionics-check Western Blot		2003	◎		○
	-	<u>5-18-11</u>	EC	COMMISSION REGULATION (EC) No 270/2002 of 14 February 2002 amending Regulation (EC) No 999/2001 of the European Parliament and of the Council as regards specified risk material and epidemio-surveillance for transmissible spongiform encephalopathies and amending Regulation (EC) No 1326/2001 as regards animal feeding and the placing on the market of ovine and caprine animals and products thereof	Official Journal of the European Communities L45 (2/15)	2002	◎		○
	-	<u>5-18-12</u>	EC	Opinion on requirements for statistically authoritative BSE/TSE survey	ADOPTED BY THE SCIENTIFIC STEERING COMMITTEE AT ITS MEETING OF 29-30 NOVEMBER	2001	◎		○
	-	<u>5-18-13</u>	EC	COMMISSION REGULATION (EC) No 1248/2001 of 22 June 2001 amending Annexes III, X and XI to Regulation (EC) No 999/2001 of the European Parliament and of the Council as regards epidemio-surveillance and testing of transmissible spongiform encephalopathies	Official Journal of the European Communities L173 (6/27)	2001	◎		○
	-	<u>5-18-14</u>	WHO	The Revision of the Surveillance Case Definition for Variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD)	WHO/CDS/CSR/EPH/2001.5	2001	◎		○
	-	<u>5-18-15</u>	WHO Working Group	Report Working Group on International Reference Materials for Diagnosis and Study of Transmissible Spongiform Encephalopathies(TSEs) Third Meeting		2001	◎		○

区分	疾患 種類	No.	筆者	文献名	掲載誌	発行年	入手 状況	翻 訳	H15 調査
	-	<u>5-18-16</u>	EC	REPORT ON THE MONITORING AND TESTING OF BOVINE ANIMALS FOR THE PRESENCE OF BOVINE SPONGIFORM ENCEPHALOPATHY		2000	◎		○
	-	<u>5-18-17</u>	EC	Opinion of the Scientific Steering Committee on BSE-related culling in Cattle	Adopted at the meeting of 14/15 September	2000	◎		○
	-	<u>5-18-18</u>	WHO Working Group	Report Working Group on International Reference Materials for Diagnosis and Study of Transmissible Spongiform Encephalopathies(TSEs) Second Meeting		2000	◎		○
	-	<u>5-18-19</u>	WHO Working Group	Report Working Group on International Reference Materials for Diagnosis and Study of Transmissible Spongiform Encephalopathies(TSEs)		1999	◎		○
	-	<u>5-18-20</u>	WHO	Report of a WHO Consultation on Clinical and Neuropathological Characteristics of the New Variant of CJD and Other Human and Animal Transmissible Spongiform Encephalopathies		1996	◎		○
	-	<u>5-18-21</u>	WHO	Report of a WHO Consultation on Public Health Issues Related to Human and Animal Transmissible Spongiform Encephalopathies		1996	◎		○
	-	5-18-22	P. Saa, J. Castilla, C. Soto	Cyclic amplification of protein misfolding and aggregation.	Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)	2005	×		



(6) 経時的なプリオンの蓄積量と TSE 発症との相関関係

表 2-6 経時的なプリオンの蓄積量と TSE 発症との相関関係に係る収集文献リスト (38 件)

区分	疾患種類	No.	著者	論文名	掲載文献	発行年	入手状況	翻訳	H15調査
時間と蓄積量または発症の関係	BSE	<u>6-1-1</u>	EC	Report on the monitoring and testing of ruminants for the presence of transmissible spongiform encephalopathy (TSE) in the EU in 2003, including the results of the survey of prion protein genotype in sheep breeds.		2004	◎		
	CJD	<u>6-1-2</u>	A.J. Valleron, P.Y. Boelle, R. Will and J.Y. Cesbron	Estimation of epidemic size and incubation time based on age characteristics of vCJD in the United Kingdom	Science, 294: 1726-1728	2001	◎		
	BSE	<u>6-1-3</u>	EC	Report on the monitoring and testing of ruminants for the presence of transmissible spongiform encephalopathy (TSE) in the EU in 2001, including the results of the survey of prion protein genotype in sheep breeds. 2001.		2001	◎		
	BSE	<u>6-1-4</u>	L.A. Terry, S. Marsh, S.J. Ryder, S.A.C. Hawkins, G.A.H. Wells, Y.I. Spencer	Detection of disease-specific PrP in the distal ileum of cattle exposed orally to the agent of bovine spongiform encephalopathy	Veterinary Record, 152: 387-392	2003	◎		
	SC	<u>6-1-5</u>	O. Andreoletti, P. Berthon, D. Marc, P. Sarradin, J. Grosclaude, L.J. van Keulen, F. Schelcher, J.M. Elsen, F. Lantier	Early accumulation of PrP (Sc) in gut-associated lymphoid and nervous tissues of susceptible sheep from a Romanov flock with natural scrapie.	The Journal of general virology, 81: 3115-3126	2000	◎		
	TME	<u>6-1-6</u>	J.C. Bartz, C. Dejoia, T. Tucker, A.E. Kincaid, R.A. Bessen	Extraneural prion neuroinvasion without lymphoreticular system infection.	Journal of virology, Vol.79, No.18: 11858-11863	2005	◎		
	BSE,SC	<u>6-1-7</u>	C.M. Thuring, L.J. van Keulen, J.P. Langeveld, M.E. Vromans, F.G. van Zijderveld, T. Sweeney	Immunohistochemical distinction between preclinical bovine spongiform encephalopathy and scrapie infection in sheep.	Journal of Comparative Pathology Vol.132: 59-69	2005	◎		
	BSE	<u>6-1-8</u>	G.A. Wells, J. Spiropoulos, S.A. Hawkins, S.J. Ryder	Pathogenesis of experimental bovine spongiform encephalopathy: preclinical infectivity in tonsil and observations on the distribution of lingual tonsil in slaughtered cattle.	The Veterinary Record, 156: 401-407	2005	◎	○	
	TME	<u>6-1-9</u>	J.C. Bartz, A.E. Kincaid, R.A. Bessen	Rapid Prion Neuroinvasion following Tongue Infection	Journal of virology, Jan., Vol.77, No.1: 583-591	2003	◎		

区分	疾患種類	No.	著者	論文名	掲載文献	発行年	入手状況	翻訳	H15調査
	SC	<u>6-1-10</u>	C. Cunningham, R. Deacon, H. Wells, D. Boche, S. Waters, C.P. Diniz, H. Scott, J.N. Rawlins, V.H. Perry	Synaptic changes characterize early behavioural signs in the ME7 model of murine prion disease.	The European journal of neuroscience, Vol.17: 2147-2155	2003	◎		
	BSE	<u>6-1-11</u>	J. Grassi, E. Comoy, S. Simon, C. Creminon, Y. Frobert, S. Trapmann, H. Schimmel, S.A. Hawkins, J. Moynagh, J.P. Deslys, G.A. Wells	Rapid test for the preclinical postmortem diagnosis of BSE in central nervous system tissue.	The Veterinary record, 149: 557-582	2001	○		
	SC	<u>6-1-12</u>	L.J. van Keulen, B.E. Schreuder, M.E. Vromans, J.P. Langeveld, M.A. Smits	Pathogenesis of natural scrapie in sheep.	Archives of virology, Supplementum.	2000	○		
	BSE.SC	<u>6-1-13</u>	EC SSC	UPDATE OF THE OPINION ON TSE INFECTIVITY DISTRIBUTION IN RUMINANT TISSUES	INITIALLY ADOPTED BY THE SCIENTIFIC STEERING COMMITTEE AT ITS MEETING OF 10-11 JANUARY 2002 AND AMENDED AT ITS MEETING OF 7-8 NOVEMBER	2002	◎		
	BSE	<u>6-1-14</u>	山内一也	霊長類フォーラム: 人獣共通感染症(第157回)6/18/2004 ウシを用いたBSEの発病機構に関する研究の現状		2004	◎		
	SC	<u>6-1-15</u>	A.R. McLean, C. J. Bostock	Scrapie infections initiated at varying doses: an analysis of 117 titration experiments.	Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences, 355: 1043-1050.	2000	◎		
TSE病態発生機構	一般	<u>6-2-1</u>	動物衛生研究所	平成9年～14年度 プリオン病の病態発生機構の解析(プリオン病)	畜産対応研究	2004	◎		
	BSE	<u>6-2-2</u>	A. Buschman, M.H. Groschup	Highly bovine spongiform encephalopathy-sensitive transgenic mice confirm the essential restriction of infectivity to the nervous system in clinically diseased cattle	The Journal of Infectious Diseases :192(1September), Buschmann and Groschup	2005	◎		
	TME	<u>6-2-3</u>	E.R. Mulcahy, J.C. Bartz, A.E. Kincaid, R.A. Bessen	Prion Infection of Skeletal Muscle Cells and Papillae in the Tongue	Journal of Virology, July, Vol.78, No.13: 6792-6798	2004	◎		
	CWD	<u>6-2-4</u>	C.J. Sigurdson, C. Barillas-Mury, M.W. Miller, B. Oesch, L.J. van Keulen, J.P. Langeveld, E.A. Hoover	PrP(CWD) lymphoid cell targets in early and advanced chronic wasting disease of mule deer.	The Journal of general virology. 83: 2617-2628	2002	◎		

区分	疾患 種類	No.	著者	論文名	掲載文献	発行年	入手 状況	翻 訳	H15 調査
	SC	<u>6-2-5</u>	L.J. van Keulen, B.E. Schreuder, M.E. Vromans, J.P. Langeveld, M.A. Smits	Scrapie-associated prion protein in the gastrointestinal tract of sheep with natural scrapie.	Journal of comparative pathology. Vol.121: 55-63	1999	◎		
	CJD,GS S,SC	<u>6-2-6</u>	A. Walis, J. Bratosiewicz, B. Sikorska, P. Brown, D.C. Gajdusek, P.P. Liberski	Ultrastructural changes in the optic nerves of rodents with experimental Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD), Gerstmann-Straussler-Scheinker disease (GSS) or scrapie.	Journal of comparative pathology. Vol. 129: 213-225	2003	◎		
		<u>6-2-7</u>	C. DeJoia, B. Moreaux, K. O'Connell and R. A. Bessen	Prion Infection of Oral and Nasal Mucosa	Journal of Virology: 4546-4556	2006	◎		
		<u>6-2-8</u>	M. Asano, S. Mohri, J.W. Ironside, M. Ito, N. Tamaoki, T. Kitamoto	vCJD prion acquires altered virulence through trans-species infection	Biochemical and Biophysical Research Communications 342(2006): 293-299	2006	◎		
経口投与による 感染	CJD	<u>6-3-1</u>	C.I. Lasmezas, E. Comoy, S. Hawkins, C. Herzog, F. Mouthon, T. Konold, F. Auvre, E. Correia, N. Lesoutra-Etcheagaray, N. Sales, G. Wells, P. Brown, J.P. Deslys	Risk of oral infection with bovine spongiform encephalopathy agent in primates.	Lancet. 365: 781-783	2005	◎	○	
	SC	<u>6-3-2</u>	A. Thomzig, C. Kratzel, G. Lenz, D. Kruger, M. Beekes	Widespread PrPSc accumulation in muscles of hamsters orally infected with scrapie.	EMBO reports. VOL.4, NO.5	2003	◎		
	BSE	<u>6-3-3</u>	G.A. Wells, S.A. Hawkins, A.R. Austin, S.J. Ryder, S.H. Done, R.B. Green, I. Dexter, M. Dawson, R.H. Kimberlin	Studies of the transmissibility of the agent of bovine spongiform encephalopathy to pigs.	The Journal of general virology. 84: 1021-1031	2003	◎		
	BSE	<u>6-3-4</u>	EFSA	Opinion of the Scientific Panel on Biological Hazards on the assessment of the age limit in cattle for the removal of certain Specified Risk Materials (SRM). Question N° EFSA-Q-2004-146	The EFSA Journal, 220, 1-7. Opinion on the assessment of the age limit in cattle for removal of certain specified risk materials (SRM).	2005	◎	○	

区分	疾患 種類	No.	著者	論文名	掲載文献	発行年	入手 状況	翻 訳	H15 調査
	BSE	<u>6-3-5</u>	EFSA	Annex to the opinion of the Scientific Panel on Biological Hazards on the assessment of the age limit in cattle for the removal of certain Specified Risk Materials (SRM). Report of the Working Group	The EFSA Journal, 220, 1-21. Annex to the Opinion. Report of the Working Group on the assessment of the age limit in cattle for the removal of certain specified risk materials (SRM).	2005	◎	○	
	-	<u>6-3-6</u>	J.H. Denton, C.N. Coon, J.E. Pettigrew and C.M. Parsons	Historical and Scientific Perspectives of Same Species Feeding of Animal By-Products	Journal of Applied Poultry Research, 14: 352-361	2005	◎		
その他	-	<u>6-4-1</u>	C.M. Thuring, J.H. Erkens, J.G. Jacobs, A. Bossers, L.J. van Keulen, G.J. Garssen, F.G. van Zijderveld, S.J. Ryder, M.H. Groschup, T. Sweeney, J.P. Langeveld	Discrimination between scrapie and bovine spongiform encephalopathy in sheep by molecular size, immunoreactivity, and glycoprofile of prion protein.	Journal of clinical microbiology, Vol.42, No.3: 972-980	2004	◎		
	-	<u>6-4-2</u>	K.I. O'Rourke, T.V. Baszler, T.E. Besser, J.M. Miller, R.C. Cutlip, G.A. Wells, S.J. Ryder, S.M. Parish, A.N. Hamir, N.E. Cockett, A. Jenny, D.P. Knowles	Preclinical Diagnosis of Scrapie by Immunohistochemistry of Third Eyelid Lymphoid Tissue	Journal of clinical microbiology, Vol.38, No.9: 3254-3259	2000	◎		
	-	<u>6-4-3</u>	H.F. Baker, R.M. Ridley, G.A. Wells, J.W. Ironside	Prion protein immunohistochemical staining in the brains of monkeys with transmissible spongiform encephalopathy.	Neuropathology and applied neurobiology. 24: 476-486	1998	◎		
	-	<u>6-4-4</u>	C.R. Birkett, R.M. Hennion, D.A. Bembridge, M.C. Clarke, A. Chree, M.E. Bruce, C.J. Bostock	Scrapie strains maintain biological phenotypes on propagation in a cell line in culture.	The EMBO journal. Sept, Vol.38, No.9: 3254-3259	2001	◎		
	-	<u>6-4-5</u>	L.J. van Keulen, J.P. Langeveld, G.J. Garssen, J.G. Jacobs, B.E. Schreuder, M.A. Smits	Diagnosis of bovine spongiform encephalopathy: a review.	The Veterinary quarterly	2000	○		
	-	<u>6-4-6</u>	J.P. Deslys, E. Comoy, S. Hawkins, S. Simon, H. Schimmel, G. Wells, J. Grassi, J. Moynagh.	Screening slaughtered cattle for BSE.	Nature, VOL.409: 476	2001	◎		
	-	<u>6-4-7</u>	S.J. Ryder, S.A. Hawkins, m. Dawson, G.A. Wells	The neuropathology of experimental bovine spongiform encephalopathy in the pig.	Journal of comparative pathology. Vol. 122: 131-143	2000	◎		

区分	疾患 種類	No.	著者	論文名	掲載文献	発行年	入手 状況	翻訳	H15 調査
	-	<u>6-4-8</u>	M. Beekes, E. Baldauf, S. Cassens, H. Diringer, P. Keyes, A.C. Scott, G.A. Wells, P. Brown, C.J. Jr. Gibbs, D.C. Gajdusek	Western blot mapping of disease-specific amyloid in various animal species and humans with transmissible spongiform encephalopathies using a high-yield purification method.	The Journal of general virology	1995	○		
	-	<u>6-4-9</u>	M.H. Groschup	Prion Diseases: Diagnosis and Pathogenesis	Special Edition of Archives of Virology, Supplement 16	2001	◎		

(7) 国際専門家会議の報告書、各国のTSEリスク評価の報告書等

表 2-7 国際専門家会議の報告書、各国のTSEリスク評価の報告書等に係る収集文献リスト (143件)

区分	疾患種類	No.	著者	論文名	掲載文献	発行年	入手状況	翻訳	H15調査
国際専門家会議の報告書	-	<u>7-1-1</u>	EC SSC	Update of the Opinion on the Geographical Risk of Bovine Spongiform Encephalopathy (GBR)	adopted by the SSC on 7 November	2002	◎		
	-	<u>7-1-2</u>	SEAC	Statement on Infectivity in Bovine Tonsil. Jan 2002	SEAC Statement	2002	◎		
	-	<u>7-1-3</u>	EC SSC	Report on the Assessment of the Geographical BSE-Risk of Germany		2002	◎		
	-	<u>7-1-4</u>	EEC	Guidelines for minimizing the risk of transmitting agents causing spongiform encephalopathy via medicinal product	Biologicals : journal of the International Association of Biological Standardization, 20: 155-188	1992	◎		
	-	<u>7-1-5</u>	OIE	Annual incidence rate of bovine spongiform encephalopathy (BSE) in the United Kingdom Number of indigenous cases* per million bovines aged over 24 months		2004	◎		○
	-	<u>7-1-6</u>	B.E.C. Schreuder et al.	Bovine spongiform encephalopathy in sheep?	Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics), 22 (1): 103-120	2003	◎		○
	-	<u>7-1-7</u>	K. Sugiura, K. Ito, R. Yokoyama, S. Kumagai and T. Onodera	A model to assess the risk of the introduction into Japan of the bovine spongiform encephalopathy agent through imported animals, meat and meat-and-bone meal	Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics), 22 (3): 777-794	2003	◎		○
	-	<u>7-1-8</u>	EC SSC	Overview of the BSE risk assessments of the European Commission's Scientific Steering Committee (SSC) and its TSE/BSE ad hoc Group		2003	◎		○
	-	<u>7-1-9</u>	EC	Opinion on Chronic Wasting disease and tissues that might carry a risk for human and animal feed chains		2003	◎		○

区分	疾患 種類	No.	著者	論文名	掲載文献	発行年	入手 状況	翻訳	H15 調査
-		<u>7-1-10</u>	EC	Scientific report on stunning methods and BSE risks		2002	◎		○
-		<u>7-1-11</u>	EC	Scientific opinion on stunning methods and BSE risks		2001	◎		○
-		<u>7-1-12</u>	EC	Opinion on TSE infectivity distribution in ruminant tissues ( state of knowledge, December 2001 )		2001	◎		○
-		<u>7-1-13</u>	EC	PRELIMINARY SCIENTIFIC OPINION AND REPORT ON STUNNING METHODS AND BSE RISKS		2001	◎		○
-		<u>7-1-14</u>	EC	Opinion on: Monitoring some important aspects of the evolution of the Epidemic of BSE in Great-Britain		2000	◎		○
-		<u>7-1-15</u>	EC SSC	Final Opinion of the SCIENTIFIC STEERING COMMITTEE on the Geographical Risk of Bovine Spongiform Encephalopathy (GBR)		2000	◎		○
-		<u>7-1-16</u>	EC SSC	Opinion - Oral exposure of Humans to the BSE agent : infective dose and species barrier		2000	◎		○
-		<u>7-1-17</u>	WHO	WHO consultation on public health and animal Transmissible Spongiform Encephalopathies: Epidemiology, risk and research requirements. With the participation of the Office International des Epizooties.		1999	◎		○
-		<u>7-1-18</u>	EC SSC	Opinion of the SSC on the human exposure risk (HER) via food with respect to BSE		1999	◎		○
-		<u>7-1-19</u>	EC SSC	Opinion of the SSC on a method to assess the Geographical BSE-Risk (GBR) of Countries or Regions		1999	◎		○
-		<u>7-1-20</u>	P. GALE, (WRc plc)	Quantitative BSE risk assessment: relating exposures to risk.	Letters in Applied Microbiology, 27: 239-242	1998	◎		○
-		<u>7-1-21</u>	EC SSC	Preliminary-opinion on A method to assess the geographical BSE-Risk of Countries or Regions		1998	◎		○

区分	疾患 種類	No.	著者	論文名	掲載文献	発行年	入手 状況	翻 訳	H15 調査
-		<u>7-1-22</u>	EC SSC	Opinion of the SSC on defining the BSE risk for specified geographical areas 23 January 1998		1998	◎		○
-		<u>7-1-23</u>	WHO	Report of a WHO consultation on medicinal and other products in relation to human and animal Transmissible Spongiform Encephalopathies. With the participation of the Office International des Epizooties (OIE).		1997	◎		○
-		<u>7-1-24</u>	WHO M.H. Wahdan	Public health aspects of human and animal spongiform encephalopathies	Vol. 2, Issue 1: 73-81	1996	◎		○
-		<u>7-1-25</u>	OIE	Official animal health status		2006	◎		
-		<u>7-1-26</u>	SEAC	Chronic wasting disease in UK deer.htm		2005	◎		
-		<u>7-1-27</u>	SEAC	Early phase of vCJD infection in blood transfusion recipients		2005	◎		
-		<u>7-1-28</u>	SEAC	Hypothesis that BSE originated from a human TSE		2005	◎		
-		<u>7-1-29</u>	SEAC	MATERNAL TRANSMISSION OF vCJD		2005	◎		
-		<u>7-1-30</u>	SEAC	Summary of SEAC discussion of vertebral column		2005	◎		
-		<u>7-1-31</u>	WHO	WHO manual for surveillance of human transmissible spongiform encephalopathies including variant Creutzfeldt-Jakob disease		2005	◎		
-		<u>7-1-32</u>	WHO	WHO Impact of BSE		2006	◎		
-		<u>7-1-33</u>	WHO	WHO Surveillance and control		2006	◎		
-		<u>7-1-34</u>	THE TSE/BSE AD HOC GROUP OF THE SSC	REPORT ON THE SAFETY OF SHEEP INTESTINE AND NATURAL CASINGS DERIVED THEREFROM IN REGARD TO RISKS FROM ANIMAL TSE AND BSE IN PARTICULAR		2002	◎		
-		<u>5-7-3</u>	OIE	Bovine spongiform encephalopathy	Manual of standards for diagnostic tests & vaccines, Chapter 2.3.13.	2001	◎		
-		<u>5-14-1</u>	EC	The Evaluation of Tests for The Diagnosis of Transmissible Spongiform Encephalopathy in Bovines, 8 July 1999		1999	◎		



区分	疾患種類	No.	著者	論文名	掲載文献	発行年	入手状況	翻訳	H15調査
	-	<u>6-1-13</u>	EC SSC	Update of the Opinion on TSE infectivity distribution in ruminant tissues		2002	◎		○
各国の TSE リスク評価	-	<u>7-2-1</u>	食品安全委員会	米国産牛肉等のリスク管理措置に関する意見交換会 参考 2: 我が国における牛海綿状脳症(BSE)対策に係る食品影響評価		2005	◎		
	-	<u>7-2-2</u>	内閣府食品安全委員会事務局	米国産牛肉等のリスク管理措置に関する意見交換会 参考 1: 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について		2005	◎		
	-	<u>7-2-3</u>	ドイツ連邦リスク評価研究所	と畜牛に対する BSE 検査実施年齢の 24 ヶ月齢以上から 30 ヶ月齢以上への引き上げに関する意見表明、2003 年 12 月 22 日	Stellungnahme des BfR vom 22. Dezember.	2003	◎		
	-	<u>7-2-4</u>	USDA	「米国における牛海綿状脳症(Bovine Spongiform Encephalopathy)の可能性についての評価」		2001	◎		
	-	<u>7-2-5</u>	USDA/APHIS/VS	Qualitative analysis of BSE risk factors in the United States	USDA	1991	×		
	-	<u>7-2-6</u>	カナダ W. Leiss	BSE RISK IN CANADA, PART 3: TWO STINKING COWS - AND THE WAY FORWARD FOR CANADA		2004	◎		○
	-	<u>7-2-7</u>	カナダ M. Tyshenko	BSE RISK IN CANADA, PART 2: CURRENT METHODS OF TESTING FOR BOVINE SPONGIFORM ENCEPHALOPATHY (BSE)		2004	◎		○
	-	<u>7-2-8</u>	A.C. Ghani et al. (University of London)	Updated projections of future vCJD deaths in the UK	BMC Inf. Diseases (3)	2003	◎		○
	-	<u>7-2-9</u>	D. Heim, et al.	Risk management of transmissible spongiform encephalopathies in Europe	Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics), 22 (1): 179-199	2003	◎		○
	-	<u>7-2-10</u>	J.A. Kellar, et al.	Risk management of the transmissible spongiform encephalopathies in North America	Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics), 22 (1): 201-225	2003	◎		○

区分	疾患 種類	No.	著者	論文名	掲載文献	発行年	入手 状況	翻訳	H15 調査
	-	<u>7-2-11</u>	USDA	Risk Analysis: BSE Risk from Importation of Designated Ruminants and Ruminant Products from Canada into the United States		2003	◎		○
	-	<u>7-2-12</u>	J.T. Cohen, G.M. Gray	Evaluation of the Potential for Bovine Spongiform Encephalopathy in the United States	Harvard Center for Risk Analysis Harvard School of Public Health	2003	◎		○
	-	<u>7-2-13</u>	AFSSA	Risques sanitaires au regard de l'ESB lies aux rejets dans l'environnement des effluents et boues issus d'abattoirs et d'equarrissages		2003	◎		○
	-	<u>7-2-14</u>	カナダ W. Leiss	Risk Issue Chronicles, No. 5: BSE Risk in Canada: Finally, the Penny Drops		2003	◎		○
	-	<u>7-2-15</u>	カナダ 保健省	Infection Control Guidelines Classic Creutzfeldt-Jakob Disease in Canada	Canada Communicable Disease Report ISSN Vol. 28S5: 1188-4169	2002	◎		○
	-	<u>7-2-16</u>	J.T. Cohen, K. Duggar, G.M. Gray, S. Kreindel	Evaluation of the Potential for Bovine Spongiform Encephalopathy in the United States	Harvard Center for Risk Analysis Harvard School of Public Health	2001	◎		○
	-	<u>7-2-17</u>	Secondo Tarditi, (University of Siena) イタリア	Diffusion of Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE) and Mortality by Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD)		2001	◎		○
	-	<u>7-2-18</u>	スイス 経済省	Report on the assessment of the Geographical BSE-risk of SWITZERLAND		2000	◎		○
	-	<u>7-2-19</u>	EC SSC	Report on the Assessment of the Geographical BSE-Risk (GBR) of The UNITED STATES OF AMERICA		2000	◎		○
	-	<u>7-2-20</u>	EC SSC	Report on the Assessment of the Geographical BSE-Risk (GBR) of CANADA		2000	◎		○
	-	<u>7-2-21</u>	NIH	NIAID scientists characterize the most infectious prion protein particles		2005	◎		
プリオン組織分布	-	<u>7-3-1</u>	J.W. Ironside, D.A. Hilton, A. Ghani, N.J. Johnston, L. Conyers, L.M. McCardle, D. Best	Retrospective study of prion-protein accumulation in tonsil and appendix tissues	The Lancet, 355: 1693-1694	2000	◎		

区分	疾患 種類	No.	著者	論文名	掲載文献	発行年	入手 状況	翻 訳	H15 調査
	-	<u>7-3-2</u>	H. Fraser, A.G. Dickinson,	Scrapie in mice. Agent-strain differences in the distribution and intensity of grey matter vacuolation	Journal of comparative pathology, 83: 29-40	1973	◎		
	-	<u>7-3-3</u>	C Herzog et al., (DRM)、フランス	Tissue distribution of bovine spongiform encephalopathy agent in primates after intravenous or oral infection	The Lancet, 2004 Feb 7; 363(9407): 422-8.	2004	◎		○
	-	<u>7-3-4</u>	H. Seeger, M. Heikenwalder, N. Zeller, J. Kranich, P. Schwarz, A. Gaspert, B. Seifert, G. Miele, A. Aguzzi	Coincident scrapie infection and nephritis lead to urinary prion excretion.	Science, Vol.310	2005	◎		
	-	<u>7-3-5</u>	M. Glatzel, E. Abela, M. Maissen and A. Aguzzi	Extraneural Pathologic Prion Protein in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease	The new england journal of medicine, 349, 19	2003	◎		
	-	<u>7-3-6</u>	Y. Iwamaru, Y. Okubo, T. Ikeda, H. Hayashi, M. Imamura, T. Yokoyama, M. Shinagawa	PrPSc distribution of a natural case of bovine spongiform encephalopathy.	International Symposium Prion Disease Food and Drug Safety, Sendai, Japan 2004.	2004	×		
	-	<u>7-3-7</u>	M. Heikenwalder, N. Zeller, H. Seeger, M. Prinz, P.C. Klöhn, P. Schwarz, N.H. Ruddle, C. Weissmann, A. Aguzzi	Chronic Lymphocytic Inflammation Specifies the Organ Tropism of Prions	Science, Vol. 307	2005.	◎		
	伝達メカニズム	-	<u>7-4-1</u>	CA. Llewelyn, P.E. Hewitt, R.S.G. Knight, K. Amar, S. Cousens, J. Mackenzie, R.G. Will	Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion.	The Lancet, 363(9407): 417-421	2004	◎	
-		<u>7-4-2</u>	N.A. Mabbott and M.E. Bruce	The immunobiology of TSE disease.	The Journal of general virology, 82: 2307-2318	2001	◎		
-		<u>7-4-3</u>	J. Tateishi, et al.	First experimental transmission of fatal familial insomnia	Nature, 376, 434	1995	◎		
-		<u>7-4-4</u>	C. Kyme	Greatest infectivity associated with smaller subfibrillar particles	NATURE CLINICAL PRACTICE NEUROLOGY DECEMBER VOL 1 NO 2 (Original article Silveira JR et al. (2005) The most infectious prion protein particles. Nature 437: 257-261)	2003	◎		
-		<u>7-4-5</u>	A. Aguzzi, F.L. Heppner, M. Heikenwalder, M. Prinz, K. Mertz, H. Seeger and M. Glatzel	Immune system and peripheral nerves in propagation of prions to CNS	British Medical Bulletin, 66: 141-159	2003	◎		

区分	疾患 種類	No.	著者	論文名	掲載文献	発行年	入手 状況	翻 訳	H15 調査
	-	<u>7-4-6</u>	M. Prinz, G. Huber, A.J. Macpherson, F.L. Heppner, M. Glatzel, H.P. Eugster, N. Wagner, A. Aguzzi	Oral prion infection requires normal numbers of Peyer's patches but not of enteric lymphocytes.	The American journal of pathology. Vol. 162, No. 4	2003	◎		
	-	<u>7-4-7</u>	M. Prinz, M. Heikenwalder, T. Junt, P. Schwarz, M. Glatzel, F. L. Heppner, Y.X. Fu, M. Lipp and A. Aguzzi	Positioning of follicular dendritic cells within the spleen controls prion neuroinvasion.	Nature, VOL.425, 30 OCTOBER	2004	◎		
	-	<u>7-4-8</u>	N.A. Mabbott, C.F. Farquhar, K.L. Brown and M.E. Bruce	Involvement of the immune system in TSE pathogenesis	IMMUNOLOGY TODAY, Vol.19 No.5	1998	◎		
	-	<u>7-4-9</u>	M. Prinz, M. Heikenwalder, P. Schwarz, K. Takeda, S. Akira, A. Aguzzi	Prion pathogenesis in the absence of Toll-like receptor signalling.	EMBO Reports Vol.4 No.2	2003	◎		
	-	<u>7-4-10</u>	N. Hunter, F. Houston	Can prion diseases be transmitted between individuals via blood transfusion: evidence from sheep experiments.	Developments in biologicals.	2002	○		
	-	<u>7-4-11</u>	F. Houston, J.D. Foster, A. Chong, N. Hunter, C.J. Bostock	Transmission of BSE by blood transfusion in sheep	The Lancet, Vol.356	2000	◎		
	-	<u>7-4-12</u>	N. Hunter, J. Foster, A. Chong, S. McCutcheon, D. Pamham, S. Eaton, C. MacKenzie, F. Houston	Transmission of prion diseases by blood transfusion	The Journal of general virology. 83: 2897-2905	2002	◎		
	-	<u>7-4-13</u>	J.R. Silveira, G.J. Raymond, A.G. Hughson, R.E. Race, V.L. Sim, S.F. Hayes, B. Caughey	The most infectious prion protein particles.	Nature, Vol.437	2005	◎		
	-	<u>7-4-14</u>	T. Blättler, S. Brandner, A.J. Raeber, M.A. Klein, T. Voigtländer, C. Weissmann and A. Aguzzi	PrP-expressing tissue required for transfer of scrapie infectivity from spleen to brain	Nature, VOL.389	1997	◎		
	-	<u>4-8-3</u>	M.H. Anil, S. Love, S. Williams, A. Shand, J.L. McKinstry, C.R. Helps, A. Waterman-Pearson, J. Seghatchian, D.A. Harbour 主任研究者 佐多徹太郎 国立感染症研究所感染病理部	Potential contamination of beef carcasses with brain tissue at slaughter. 「食肉の神経組織による汚染防止に関する研究」	The Veterinary record, 145(16): 460-462.35	1999	日本語◎		
	-	<u>7-2-21</u>	NIH	NIAID scientists characterize the most infectious prion protein particles		2005	◎		
神経組織からの 検出方法	-	<u>7-5-1</u>	M. Moudjou, Y. Frobert, J. Grassj, C. La Bonnadiere	Cellular prion protein status in sheep: tissue-specific biochemical signatures.	The Journal of general virology. 82: 2017-2024	2001	◎		

区分	疾患 種類	No.	著者	論文名	掲載文献	発行年	入手 状況	翻訳	H15 調査
	-	<u>7-5-2</u>	T. Kitamoto, et al.	Abnormal isoform of prion proteins accumulates in the synaptic structures of the central nervous system in patients with Creutzfeldt-Jakob disease	The American journal of pathology, 140, 1285	1992	○		
	-	<u>7-5-3</u>	K. Hikita, et al.	Morphogenesis of amyloid plaques in mice with Creutzfeldt-Jakob disease	Acta Neuropathol, 68, 138	1985	○		
	-	<u>7-5-4</u>	国立感染症研究所	平成 14 年度厚労科研費肝炎等克服緊急対策事業(牛海面状脳症研究分野)「7.異常型プリオンたん白質の生化学的検出」		2003	◎		○
	-	<u>7-5-5</u>	C.A. Donnelly, et al. (University of London)	Implications of BSE infection screening data for the scale of the British BSE epidemic and current European infection levels	Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Containing papers of a Biological character. Royal Society (Great Britain), Nov 7:269(1506): 2179-90.	2002	◎		○
	-	<u>7-5-6</u>	S. Love, C.R. Helps, S. Williams, J.L. Mckinstry, S.N. Brown, D.A. Harbour, M.H. Anil,	Methods for detection of haematogenous dissemination of brain tissue after stunning of cattle with captive bolt guns.	Journal of Neuroscience Methods, 99: 53-58	2000	◎		
種間バリア	-	<u>7-6-1</u>	A.N. Harmir, R.C. Cutlip, J.M. Miller, E.S. Williams, M.J. Stack, M.W. Miller, I. O'Rourke. and M.J. Chaplin	Preliminary findings on the experimental transmission of chronic wasting disease agent of mule deer to cattle	Journal of Veterinary Diagnostic Investigation, 13: 91-96	2001	○		
	-	<u>7-6-2</u>	R.M. Ridley, H.F. Baker and C.P. Windle	Failure to transmit bovine spongiform encephalopathy to marmosets with ruminant-derived meal	Lancet, Vol 348	1996	◎		
	-	<u>7-6-3</u>	J. Tateishi, et al.	Experimental transmission of Creutzfeldt-Jakob disease and related diseases to rodents	Neurology, 46, 532	1996	○		
	-	<u>7-6-4</u>	D.M. Taylor, C.E. Ferguson, C.J. Bostock and M. Dawson	Absence of disease in mice receiving milk from cows with bovine spongiform encephalopathy	The Veterinary record, 136: 592	1995	◎		
	-	7-6-5	M. Bruce, et al.	Transmission of bovine spongiform encephalopathy and scrapie to mice: strain variation and the species barrier	Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences, 343, 405	1994	×		

区分	疾患 種類	No.	著者	論文名	掲載文献	発行年	入手 状況	翻 訳	H15 調査
	-	<u>7-6-6</u>	H. Bueller, A. Aguzzi, A. Sailer, R-A. Greiner, P. Autenried, M. Aguet and C. Weissmann	Mice devoid of PrP are resistant to scrapie	Cell, 73: 1339-1347	1993	◎		
	-	<u>7-6-7</u>	H. Fraser, M.E. Bruce, A. Chree, I. McConnell, G.A.H. Wells	Transmission of bovine spongiform encephalopathy and scrapie to mice	The Journal of general virology, 73: 1891-1897	1992	○		
	-	<u>7-6-8</u>	D. Matthews, et al.	The potential for transmissible spongiform encephalopathies in non-ruminant livestock and fish	Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics), 22 (1)	2003	◎		○
	-	<u>6-3-1</u>	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, J.P. Deslys	Risk of oral infection with bovine spongiform encephalopathy agent in primates	Lancet, 365: 781-83	2005	◎		
リスク評価・疫学	-	<u>7-7-1</u>	K. Sugiura	Risk of introduction of BSE into Japan by the historical importation of cattle from the United Kingdom and Germany.	Preventive veterinary medicine, 64: 191-200.	2004	◎		
	-	<u>7-7-2</u>	S. Cousens, D. Everington, H.J. Ward, J. Huillard, R.G. Will, P.G. Smith	The geographical distribution of variant Creutzfeldt-Jacob disease cases in the UK: what can we learn from it?	Statistical methods in medical research, 12(3): 235-246	2003	○		
	-	<u>7-7-3</u>	M. Soldevila, F. Calafell, A.M. Andrés, J. Yagüe, A. Helgason, K. Stefánsson and J. Bertranpetit	Prion susceptibility and protective alleles exhibit marked geographic differences.	Human Mutation, 22(1): 104-105	2003	◎		
	-	<u>7-7-4</u>	N.M. Ferguson, A.C. Ghani, C.A. Donnelly, T.J. Hagenaars and R.M. Anderson	Estimating the human health risk from possible BSE infection of the British sheep flock	Nature, 415: 420-424	2002	◎		
	-	<u>7-7-5</u>	C.A. Donnelly and N.M. Ferguson	Statistical aspects of BSE and vCJD: models for epidemics. Monographs on Statistics and Applied Probability No.84.	Chapman & Hall/CRC, Boca Ratonm Florida: 256	1999	◎		○
	-	<u>7-7-6</u>	N.M. Ferguson, C.A. Donnelly, M.E.J. Woolhouse, R.M. Anderson	The epidemiology of BSE in Cattle herds in Great Britain. II. Model construction and analysis of transmission dynamics.	Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences, 352(1355): 803-838	1997	◎		○

区分	疾患 種類	No.	著者	論文名	掲載文献	発行年	入手 状況	翻 訳	H15 調査
	-	<u>7-7-7</u>	E.S. Williams. et al.	Transmissible spongiform encephalopathies in non-domestic animals: origin, transmission and risk factors.	Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics), 22(1): 145-156	2003	◎		○
	-	<u>7-7-8</u>	J.N. Huillard d'Aignaux, et al. (University of London)	The predictability of the epidemic of variant Creutzfeldt-Jakob disease by back-calculation methods. Sta.Meth.Med.Res2003(12):203-220	Statistical Methods in Medical Research, 12: 203-220.	2003	◎		○
	-	<u>7-7-9</u>	L.A. Detwiler, et al.	The epidemiology of scrapie	Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics), 22 (1)	2003	◎		○
	-	<u>7-7-10</u>	R.S. Morley, et al.	Assessment of the risk factors related to bovine spongiform encephalopathy	Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics), 22 (1)	2003	◎		○
	-	<u>7-7-11</u>	P. Gale, C. Young, G. Stanfield, D. Oakes, (WRc plc)	Development of a risk assessment for BSE in the aquatic environment.	Journal of applied Microbiology, 84: 467-477	1998	◎		○
	-	<u>7-7-12</u>	EFSA	Opinion of the European Food Safety Authority on BSE risk from dissemination of brain particles in blood and carcass following stunning	EFSA JOURNAL	2004	◎	○	
	-	<u>7-7-13</u>	N. Hunter, W. Goldmann, E. Marshall, G. O'Neill	Sheep and goats: natural and experimental TSEs and factors influencing incidence of disease.	Archives of virology. Supplementum.	2000	◎		
	-	<u>7-7-14</u>	T. Tsutsui, F. Kasuga	Assessment of the impact of cattle testing strategies on human exposure to BSE agents in Japan	International Journal of Food Microbiology, 107: 256-264	2006	◎		
	-	<u>7-7-15</u>	DNV CONSULTING	Sources of bse infectivity Project mo 3018 for the food standards agency	Job No. 20016400, Version 3 - Final	2002	◎		
	-	<u>7-7-16</u>	N.G. Gregory	Recent concerns about stunning and slaughter	Meat Science, 70: 481-491	2005	◎		
新型のエージェント	-	<u>7-8-1</u>	A. Le Dur, V. Béringue, O. Andréoletti, F. Reine, T.Lan. Lai, T. Baron, B. Bratberg, J.L. Vilotte, P. Sarradin, S.L. Benestad and H. Laude	A newly identified type of scrapie agent can naturally infect sheep with resistant PrP genotypes	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America November 1, vol. 102 no. 44: 16031-16036	2005	◎		

区分	疾患種類	No.	著者	論文名	掲載文献	発行年	入手状況	翻訳	H15調査
サルを用いた実験	-	6-3-1	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, J.P. Deslys	Risk of oral infection with bovine spongiform encephalopathy agent in primates	Lancet, 365: 781-83	2005	◎		
めん山羊スクレイピー	めん山羊スクレイピー	7-7-13	N. Hunter, W. Goldmann, E. Marshall, G. O'Neill	Sheep and goats: natural and experimental TSEs and factors influencing incidence of disease.	Archives of virology. Supplementum.	2000	◎		
CWD	CWD	7-9-1	Q. Kong, S. Huang, W. Zou, D. Vanegas, M. Wang, D. Wu, J. Yuan, M. Zheng, H. Bai, H. Deng, K. Chen, A.L. Jenny, K. O'Rourke, E.D. Belay, L.B. Schonberger, R.B. Petersen, M.S. Sy, S.G. Chen, P. Gambetti	Chronic wasting disease of elk: transmissibility to humans examined by transgenic mouse models.	The Journal of neuroscience, the official journal of the Society for Neuroscience.	2005	○		
	CWD	7-9-2	M.W. Miller, M.M. Conner	Epidemiology of chronic wasting disease in free-ranging mule deer: spatial, temporal, and demographic influences on observed prevalence patterns.	Journal of wildlife diseases.	2005	○		
	CWD	7-9-3	N. Kataoka, M. Nishimura, M. Horiuchi, N. Ishiguro	Surveillance of Chronic Wasting Disease in Sika Deer, Cervus nippon, from Tokachi District in Hokkaido	Journal of Veterinary Medical Science, 67(3):349-351	2005	◎		
	CWD	7-9-4	E.D. Belay, R.A. Maddox, E.S. Williams, N.W. Miller, P. Gambetti, L.B. Schonberger	Chronic wasting disease and potential transmission to humans.	Emerging infectious diseases, Vol. 10, No. 6	2004	◎		
	CWD	7-9-5	M.D. Salman	Chronic wasting disease in deer and elk: scientific facts and findings.	Journal of Veterinary Medical Science, 65(7):761-768	2003	◎		
	CWD	7-9-6	R.C. Angers, S.R. Browning, T.S. Seward, C.J. Sigurdson, M.W. Miller, E.A. Hoover, G.C. Telling	Prions in Skeletal Muscles of Deer with Chronic Wasting Disease	Scienceexpress, 26 January : Page1-10	2006	◎		
	CWD	7-9-7	E. Schettler, F. Steinbach, I. Eschenbacher-Kaps, K. Gerst, F. Meussdoerffer, K. Risch, W.J. Streich and K. Frölich	Surveillance for Prion Disease in Cervids, Germany	Emerging Infectious Diseases, Vol. 12, No. 2	2006	◎		
	CWD	7-9-8	E.S. Williams	Chronic wasting disease.	Veterinary pathology, 42: 530-549	2005	◎	○	



区分	疾患種類	No.	著者	論文名	掲載文献	発行年	入手状況	翻訳	H15調査
TME	TME	<u>7-10-1</u>	J.C. Bartz, J.M. Aiken, R.A. Bessen	Delay in onset of prion disease for the HY strain of transmissible mink encephalopathy as a result of prior peripheral inoculation with the replication-deficient DY strain.	Journal of General Virology, 85: 265-273	2004	◎		
	TME	<u>7-10-2</u>	C.J. Sigurdson, M.W. Miller	Other animal prion diseases.	British Medical Bulletin, 66: 199-212	2003	◎		
	TME	<u>7-10-3</u>	E.S. Williams, M.W. Miller	Transmissible spongiform encephalopathies in non-domestic animals: origin, transmission and risk factors.	Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)	2003	◎	○	
その他	-	<u>7-11-1</u>	D.A. Hilton, A.C. Ghani, L. Conyers, P. Edwards, L. McCardle, D. Ritchie, M. Penney, D. Hegazy, J.W. Ironside	Prevalence of lymphoreticular prion protein accumulation in UK tissue samples.	The Journal of pathology, 203(3): 733-739.	2004	◎		
	-	<u>7-11-2</u>	A.H. Peden, M.W. Head, D.L. Ritchie, J.E. Bell, J.W. Ironside	Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient.	Lancet, 364: 527-529	2004	◎		
	-	<u>7-11-3</u>	Y. Yamakawa, K. Hagiwara, K. Nohtomi, Y. Nakamura, M. Nishijima, Y. Higuchi, Y. Sato, T. Sata and the Expert Committee for BSE Diagnosis, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.	Atypical Proteinase K-Resistant Prion Protein(PrPres) Observed in an Apparently Healthy 23-Month -Old Holstein	Japanese journal of infectious diseases, 56	2003	◎		
	-	<u>7-11-4</u>	J.X. Aignaux, S.N. Cousens, P.G. Smith	Predictability of the UK variant Creutzfeldt-Jacob disease epidemic.	Science, 294(5547): 1729-1731	2001	◎		
	-	<u>7-11-5</u>	G.M. Shaked, Y. Shaked, Z. Kariv-Inbal, M. Halimi, I. Avraham, R. Gabizon	A protease resistant prion protein isoform is present in urine of animals and humans affected with prion diseases.	The Journal of biological chemistry, 276: 31479-31482	2001	◎		
	-	<u>7-11-6</u>	H. Baron : In Prusiner, SB (ed).	Prion Biology and Disease.	Cold Spring Harbor Lab Press, USA, Chapter 17.: 743-777	1999	×		
	-	<u>7-11-7</u>	O. Windl, M. Dempster, J.P. Estibeiro, R. Lathe, R. de Silva, T. Esmonde, R. Will, A. Springbett, T.A. Campbell, K.C. Sidle, M.S. Palmer, J. Collinge	Genetic basis of Creutzfeldt-Jacob disease in the United Kingdom: a systematic analysis of predisposing mutations and allelic variation in the PRNP gene.	Human genetics, 98(3): 259-264.	1996	◎		
	-	<u>7-11-8</u>	G.A. Wells and J.W. Wilesmith	The neuropathy and epidemiology of bovine spongiform encephalopathy.	Brain pathology, 5: 91-103	1995	◎		

区分	疾患 種類	No.	著者	論文名	掲載文献	発行年	入手 状況	翻 訳	H15 調査
	-	<u>7-11-9</u>	D.R. Borchelt, V.E. Koliatsos, M. Guarnieri, C.A. Pardo, et al.	Rapid anterograde axonal transport of the cellular prion glycoprotein in the peripheral and central nervous systems	The Journal of biological chemistry, 269, 14711	1994	◎		
	-	<u>7-11-10</u>	P. Brown, C.J. Jr. Gibbs, P. Rodgers-Johnson, et al.	Human spongiform encephalopathy: the National Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease	Annals of neurology, 35: 513-529	1994	◎		
	-	<u>7-11-11</u>	J. Collinge, M.S. Palmer, A.J. Dryden	Genetic predisposition to iatrogenic Creutzfeldt-Jacob disease.	Lancet, 337(8755): 1441-1442	1991	◎		
	-	<u>7-11-12</u>	Dr. D. Heim	Review of the BSE problem World-Wide		2002	◎		○
	-	<u>7-11-13</u>	DEFRA	Defra, UK - Animal health and welfare - BSE - General Q&A		2005	◎		
	-	<u>7-11-14</u>	S.J. Everest, L. Thorne, D.A. Barnicle, J.C. Edwards, H. Elliott, R. Jackman and J. Hope	Atypical prion protein in sheep brain collected during the British scrapie-surveillance programme	Journal of General Virology, 86: 827-838	2005	◎		
	-	<u>7-11-15</u>	M. Eliot	BSE agent signatures in goat	The Veterinary record, 2005.4.16: 523-524	2005	◎		
	-	<u>7-11-16</u>	L. González, S. Martin, F.E. Houston, N. Hunter, H.W. Reid, S.J. Bellworthy and M. Jeffrey	Phenotype of disease-associated PrP accumulation in the brain of bovine spongiform encephalopathy experimentally infected sheep	Journal of General Virology, 86: 827-838	2005	◎		
	-	<u>7-11-17</u>	S. Martin, L. González, A. Chong, F.E. Houston, N. Hunter and M. Jeffrey	Immunohistochemical characteristics of disease-associated PrP are not altered by host genotype or route of inoculation following infection of sheep with bovine spongiform encephalopathy	Journal of General Virology, 86: 839-848	2005	◎		

(8) 各国の BSE 関連施策の内容、遵守状況及びそれらの評価結果

表 2-8 各国の BSE 関連施策の内容、遵守状況及びそれらの評価結果に係る収集文献リスト (101 件)

区分	疾患種類	No.	著者	論文名	掲載文献	発行年	入手状況	翻訳	H15調査
国際基準	-	8-1-1	農林水産省消費・安全局	OIEにおけるBSEルールの改正に関する意見交換会(第2回)資料 1:BSEに関する国際基準の改正について		2005	◎		
	-	8-1-2	農林水産省消費・安全局	OIEにおけるBSEルールの改正に関する意見交換会(第2回)資料 2:OIE:BSEコード改正に関する主要論点(第73回 OIE 総会(2005年5月22~27日、パリ))		2005	◎		
	-	8-1-3	OIE	Terrestrial Animal Health Code, 11th edition Chapter 2.3.13			◎		○
	-	8-1-4	OIE	Terrestrial Animal Health Code, 11th edition Appendix 3.8.4			◎		○
EU	-	8-2-1	P. Sellier, OIE	Protein nutrition for ruminants in European countries, in the light of animal feeding regulations linked to bovine spongiform encephalopathy	Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics), 22 (1)	2003	◎		○
	-	8-2-2	EC 保健・消費者保護総局	REPORT ON THE MONITORING AND TESTING OF RUMINANTS FOR THE PRESENCE OF TRANSMISSIBLE SPONGIFORM ENCEPHALOPATHY (TSE) in 2002		2003	◎		○
	-	8-2-3	EC	COMMISSION REGULATION (EC) No 1234/2003 of 10 July 2003 amending Annexes I, IV and XI to Regulation (EC) No 999/2001 of the European Parliament and of the Council and Regulation (EC) No 1326/2001 as regards transmissible spongiform encephalopathies and animal feeding		2003	◎		○
	-	8-2-4	EC	REGULATION (EC) No 1774/2002 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 3 October 2002 laying down health rules concerning animal by-products not intended for human consumption		2002	◎		○

区分	疾患 種類	No.	著者	論文名	掲載文献	発行年	入手 状況	翻訳	H15 調査
-		<u>8-2-5</u>	EC	COMMISSION REGULATION (EC) No 1326/2001 of 29 June 2001 laying down transitional measures to permit the changeover to the Regulation of the European Parliament and of the Council (EC) No 999/2001 laying down rules for the prevention, control and eradication of certain transmissible spongiform encephalopathies, and amending Annexes VII and XI to that Regulation		2001	◎		○
-		<u>8-2-6</u>	EC	REPORT ON THE MONITORING AND TESTING OF RUMINANTS FOR THE PRESENCE OF TRANSMISSIBLE SPONGIFORM ENCEPHALOPATHY (TSE) in The EU 2004		2005	◎		
-		<u>8-2-7</u>	EC	The TSE Roadmap		2005	◎		
-		<u>5-12-1</u>	EC	REGULATION (EC) No 999/2001 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 22 May 2001 laying down rules for the prevention, control and eradication of certain transmissible spongiform encephalopathies		2001	◎		○
-		<u>6-3-4</u>	EFSA	Opinion of the BIOHAZ Panel on the assessment of the age limit in cattle for the removal of certain Specified Risk Materials (SRM).	EFSA JOURNAL	2005	◎		
-		<u>7-1-13</u>	EC	PRELIMINARY SCIENTIFIC OPINION AND REPORT ON STUNNING METHODS AND BSE RISKS		2001	◎		
-		<u>7-7-12</u>	EFSA	Opinion of the European Food Safety Authority on BSE risk from dissemination of brain particles in blood and carcass following stunning	EFSA JOURNAL	2004	◎		

区分	疾患 種類	No.	著者	論文名	掲載文献	発行年	入手 状況	翻 訳	H15 調査
	-	<u>7-7-13</u>	EC	COMMISSION DECISION of 29 June 2000 regulating the use of material presenting risks as regards transmissible spongiform encephalopathies and amending Decision 94/474/EC	Official Journal of the European Communities	2000	◎		
アジア	-	<u>8-3-1</u>	Y. Ozawa, OIE	Risk management of transmissible spongiform encephalopathies in Asia	Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics), 22 (1)	2003	◎		○
アメリカ	-	<u>8-4-1</u>	米国農務省	Final Report to the Government of Japan Determining the Relationship between Chronological and Physiological Age in the U.S. Fed-Beef Population	米国農務省による「牛枝肉の生理学的成熟度に関する研究」の最終報告書	2005	◎		
	-	<u>8-4-2</u>	米国 農務省	Report on Measures Relating to Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE) in The UNITED STATES		2004	◎		○
	-	<u>8-4-3</u>	米国 農務省	Federal Register, Department of Agriculture, FSIS, 9CFR301, 309et al.		2004	◎		○
	-	<u>8-4-4</u>	ハーバード大学	Evaluation of the Potential Spread of BSE in Cattle and Possible Human Exposure Following Introduction of Infectivity into the United States from Canada		2003	◎		○
	-	<u>8-4-5</u>	農水省	ステータス評価法(案)によるアメリカについての評価結果(アメリカに対する BSE ステータス評価)		-	◎		○
	-	<u>8-4-6</u>	米国 農務省	Bovine Spongiform Encephalopathy/Surveillance		-	◎		○
	-	<u>8-4-7</u>	GAO	MAD COW DISEASE FDA's Management of the Feed Ban Has Improved, but Oversight Weaknesses Continue to Limit Program Effectiveness		2005	◎		
	-	<u>8-4-8</u>	GAO	HUMANE METHODS OF SLAUGHTER ACT USDA Has Addressed Some Problems but Still Faces Enforcement Challenges		2004	◎		

区分	疾患種類	No.	著者	論文名	掲載文献	発行年	入手状況	翻訳	H15調査
	-	<u>8-4-9</u>	GAO	MAD COW DISEASE Improvements in the Animal Feed Ban and Other Regulatory Areas Would Strengthen U.S. Prevention Efforts		2002	◎		○
	-	<u>8-4-10</u>	GAO	Mad Cow Disease: An Evaluation of a Small Feed Testing Program FDA Implemented in 2003 With Recommendations for Making the Program a Better Oversight Tool		2005	◎		
	-	<u>8-4-11</u>	GAO	Department of Agriculture, Food Safety and Inspection Service: Meat Produced by Advanced Meat/Bone Separation Machinery and Meat Recovery (AMR) Systems		2004	◎		
	-	<u>8-4-12</u>	OIG	USDA Office of Inspector General Statement on Audit Work Related to the BSE Test Result Announced on June 10, 2005		2005	◎		
	-	<u>8-4-13</u>	USDA	Prohibition of the Use of Certain Stunning Devices Used to Immobilize Cattle During Slaughter	Federal Register, Vol. 69, No.7, Monday, January 12, 2004, Rules and Regulations	2004	◎		
	-	<u>8-4-14</u>	AVMA	2000 Report of the AVMA Panel on Euthanasia	Journal of the American Veterinary Medical Association, Vol 218, No. 5	2000	◎		
	-	<u>8-4-15</u>	DEPARTMENT OF AGRICULTURE Food Safety and Inspection Service	Meat Produced by Advanced Meat/ Bone Separation Machinery and Meat Recovery (AMR) Systems	Federal Register, Vol. 69, No.7, Monday, January 12, 2004, Rules and Regulations	2004	◎		
	-	<u>8-4-16</u>		Title 21: Food and Drugs PART 589— SUBSTANCES PROHIBITED FROM USE IN ANIMAL FOOD OR FEED			◎		
	-	<u>8-4-17</u>	USDA	USDA Export Verification (EV) Program Specified Product Requirements for Beef - Japan		2005	◎		
	-	<u>8-4-18</u>	USDA	Report of the North American Chief Veterinary Officers on harmonization of BSE Strategy		2005	◎		

区分	疾患 種類	No.	著者	論文名	掲載文献	発行年	入手 状況	翻 訳	H15 調査
	-	8-4-19	J. T. Cohen, G. M. Gray Harvard Center for Risk Analysis	Harvard Risk Assessment of Bovine Spongiform Encephalopathy Update Phase IA		2005	◎	○	
イギリス	-	8-5-1	内閣府食品安全委員会	「英国におけるBSE対策の変遷とリスクコミュニケーション」		2004	◎		
	-	8-5-2	UK, Committee on Safety of Medicines	Sourcing of plasma and urinary derived medicinal products.	UK, Committee on Safety of Medicines, March 14	2003	◎		
	-	8-5-3	英国 厚生省	RISK ASSESSMENT FOR vCJD AND DENTISTRY		2003	◎		○
	-	8-5-4	EC 保健・消費者保護総局	Final report of a mission carried out in the United Kingdom (Great Britain) from 23 to 31 May 2002 in order to evaluate the implementation of certain EC measures aimed at the eradication, control and prevention of Transmissible Spongiform Encephalopathies		2002	◎		○
	-	8-5-5	英国 環境・食料・農村地域省	Response to the Report of the BSE Inquiry		2001	◎		○
	-	8-5-6	英国 食品基準庁	Review of BSE Controls		2000	◎		○
	-	8-5-7	英国 政府の委託を受けた委員会	The Report of the Inquiry		1997	◎		○
	-	7-1-14	EC	Opinion on: Monitoring some important aspects of the evolution of the Epidemic of BSE in Great-Britain		2000	◎		○
	-	7-7-4	N.M. Ferguson, A.C. Ghani, C.A. Donnelly, T.J. Hagenaars and R.M. Anderson	Estimating the human health risk from possible BSE infection of the British sheep flock	Nature, Vol.415, 24 anuary: 420-424	2002	◎		○
デンマーク	-	8-6-1	デンマーク食料・農業・水産省	The Current Status of BSE and other TSE conditions in Denmark		2003	◎		○
	-	8-6-2	デンマーク食料・農業・水産省	Status on the handling of the risk of BSE in Denmark		2002	◎		○
カナダ	-	8-7-1	Canadian Food Inspection Agency	Standards for the Slaughter of Cattle and Processing of Beef Products Eligible for Export to Japan		2005	◎		
	-	8-7-2	専門家国際監視チーム	Report on action taken by CANADA in response to the confirmation of an indigenous case of BSE		2003	◎		○

区分	疾患種類	No.	著者	論文名	掲載文献	発行年	入手状況	翻訳	H15調査
	-	8-7-3	カナダ APFRAN	Risk Assessment on Bovine Spongiform Encephalopathy in Cattle in Canada		2002	◎		○
	-	8-7-4	農水省	ステータス評価法(案)によるカナダについての評価結果(カナダに対する BSE ステータス評価)		-	◎		○
メキシコ	-	8-8-1	農業畜産農村開発水産食品省食品衛生安全品質管理局 (SAGARPA SENASICA)	Medidas de prevención para evitar la introducción de la Encefalopatía Espongiforme Bovina a México y su vigilancia epidemiológica. (BSE の侵入防止対策とサーベイランス)		2005	◎	○	
	-	8-8-2	農業畜産農村開発水産食品省食品衛生安全品質管理局 (SAGARPA SENASICA)	Encefalopatía Espongiforme Bovina (BSE)		2004	◎	○	
	-	8-8-3	農業畜産農村開発水産食品省 (SAGARPA)	REABRE MÉXICO SUS FRONTERAS A LA CARNE CON HUESO DE BOVINOS MENORES A 30 MESES ORIGINARIOS DE CANADÁ Y EUA (アメリカ、カナダからの 30 ヶ月齢未満の骨付き牛肉の輸入再開のプレスリリース)		2006	◎		
チリ	-	8-9-1	農業省農牧庁 (SAG)	La prevención de EEB desde 1990 (1990 年以降の BSE 対策の概要)			◎	○	
	-	8-9-2	農業省農牧庁 (SAG)	Instructivo Técnico: Procedimiento de sacrificio y destrucción de bovinos ante la detección de Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB) (牛の解体手順の技術マニュアル)		2005	◎	○	
	-	8-9-3	農業省農牧庁 (SAG)	Instructivo Técnico: Colecta y envío de muestras para diagnóstico de laboratorio de Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB) (BSE 診断のためのサンプルの採取・輸送の技術マニュアル)		2005	◎	○	
	-	8-9-4	農業省農牧庁 (SAG)	MANUAL DE PROCEDIMIENTOS DE CONTINGENCIA DE ENCEFALOPATIA ESPONGIFORME BOVINA (EEB) (BSE に係る緊急時対応手順マニュアル)		2005	◎	○	



区分	疾患種類	No.	著者	論文名	掲載文献	発行年	入手状況	翻訳	H15調査
	-	<u>8-9-5</u>	農業省農牧庁(SAG)	Instructivo Técnico para la Vigilancia de las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles (EET s),CHILE 2005 (TSE サーベイランスの技術マニュアル)		2005	◎	○	
	-	<u>8-9-6</u>	農業省農牧庁(SAG)	Instructivo Técnico para el control del uso de proteínas de mamíferos en alimentos para rumiantes. (反芻動物への飼料としての哺乳動物由来たん白質の使用規制に係る技術マニュアル)		2005	◎	○	
	-	<u>8-9-7</u>	農業省農牧庁(SAG)	BASES TECNICAS DEL PLAN DE VIGILANCIA INTENSIVA DE ENCEFALOPATIA ESPONGIFORME BOVINA. 2005 - 2006 (BSE アクティブサーベイランス計画の技術的基礎)		2005	◎	○	
	-	<u>8-9-8</u>	農業省農牧庁(SAG)	PROCEDIMIENTO OBSERVACION, TOMA DE MUESTRAS E INFORME DE BOVINOS PARA LA VIGILANCIA DE EEB POR MEDICOS VETERINARIOS ACREDITADOS (BSE サーベイランスにおける獣医師による観察、サンプルの採取、報告の手順)		2005	◎	○	
	-	<u>8-9-9</u>	農業省農牧庁(SAG)	INSTRUCTIVO TECNICO PARA LA VIGILANCIA DE LA ENCEFALOPATIA ESPONGIFORME BOVINA(EEB) EN EXPLOTACIONES BOVINAS EXPUESTAS DIRECTAMENTE A LAS HARINAS DE CARNE Y HUESO DE CANADA (カナダの肉骨粉を接種した牛のモニタリングに関する技術マニュアル)		2005	◎	○	
	-	<u>8-9-10</u>	農業省農牧庁(SAG)	ESTABLECE MEDIDAS SANITARIAS DE PREVENCIÓN DE LAS ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES EN LOS ANIMALES Y DEROGA RESOLUCIÓN QUE INDICA (TSE の発生防止に係る衛生対策)		2005	◎		

区分	疾患種類	No.	著者	論文名	掲載文献	発行年	入手状況	翻訳	H15調査
	-	8-9-11	EFSA	Scientific Report of the European Food Safety Authority on the Assessment of the Geographical BSE-Risk (GBR) of CHILE. Question N° EFSA-Q-2003-083	EFSA JOURNAL	2005	◎		
	-	8-9-12	EFSA	Working Group Report on the Assessment of the Geographical BSE-Risk (GBR) of CHILE	EFSA JOURNAL	2005	◎		
中国	-	8-10-1	農業部(MOA)	关于加强疯牛病防治工作的通知 (BSEの防止・管理対策の強化に関する通知)		2002	◎	○	
	-	8-10-2	農業部(MOA)	中国将继续开展 BSE 的主动监测工作 (BSE のアクティブサーベイランスの継続的發展)		2002	◎	○	
	-	8-10-3	農業部(MOA)	国家动物疫情测报体系管理规范(试行) (動物疫病サーベイランス体系管理規範(試行))		2002	◎	○	
	-	8-10-4	農業部(MOA)	Risk Analysis and Assessment of Bovine Spongiform Encephalopathy in China		2000	◎	○	
	-	8-10-5	農業部(MOA)	2004 年中国牛海绵状脑病监测情况(兽医公报 2005 年第 7 卷第 2 期) (2004 年の BSE サーベイランスの結果(獣医公報 2005 年 Vol.7 No.2))		2005	◎		
オーストラリア	-	8-11-1	Animal Health Australia (AHA)	The History of Australia's TSE Measures		2005	◎		
	-	8-11-2	Animal Health Australia (AHA)	TSE Freedom Assurance Program			◎		
	-	8-11-3	Animal Health Australia (AHA)	AUSVETPLAN Disease Strategy Bovine spongiform encephalopathy Version 3.1		2005	◎	○	
	-	8-11-4	Animal Health Australia (AHA)	Transmissible Spongiform Encephalopathies, Australia and New Zealand Standard Diagnostic Protocols for TSE		2000	◎		
	-	8-11-5	Animal Health Australia (AHA)	National TSE Surveillance Program (NTSESP) National Guidelines for Field Operations		2004	◎	○	
	-	8-11-6	Animal Health Australia (AHA)	National Livestock Identification Scheme		2005	◎		
	-	8-11-7	Animal Health Australia (AHA)	National Animal Health Information System		2006	◎		
ニュージーランド	-	8-12-1	Ministry of Agriculture and Forestry (MAF)	Review of Ruminant Protein Regulations		2001	◎		

区分	疾患 種類	No.	著者	論文名	掲載文献	発行年	入手 状況	翻訳	H15 調査
	-	<u>8-12-2</u>	New Zealand Food Safety Authority (NZFSA)	Measure to Provide Ongoing Management of the Human Health Risks Associated with Imported Food Products Potentially Containing the Bovine Spongiform Encephalopathy Agent		2002	◎		
	-	<u>8-12-3</u>	New Zealand Food Safety Authority (NZFSA)	Standard Management Rule 21: Bovine meat, bovine derived ingredients and any food containing these (managed for BSE risk)		2005	◎		
	-	<u>8-12-4</u>	Ministry of Agriculture and Forestry (MAF)	New Zealand's TSE Preventive/Surveillance Programme			◎		
	-	<u>8-12-5</u>	Ministry of Agriculture and Forestry (MAF)	TSE Surveillance Incentives			◎		
	-	<u>8-12-6</u>	Ministry of Agriculture and Forestry (MAF)	Increased funding of two surveillance programmes		2002	◎		
	-	<u>8-12-7</u>	Ministry of Agriculture and Forestry (MAF)	Animal disease surveillance, TSE Surveillance Programme(Surveillance, Vol.32, no.2, June 2005; Annual Report 2004)		2005	◎		
	-	<u>8-12-8</u>	EFSA	Scientific Report of the European Food Safety Authority on the Assessment of the Geographical BSE-Risk (GBR) of NEW ZEALAND.		2005	◎		
	-	<u>8-12-9</u>	EFSA	Working Group Report on the Assessment of the Geographical BSE-Risk (GBR) of NEW ZEALAND		2005	◎		
豪 NZ 合同機関	-	<u>8-13-1</u>	Food Standards Australia New Zealand (FSANZ)	Certifying the BSE-free status of beef and beef products		2001	◎		
	-	<u>8-13-2</u>	Food Standards Australia New Zealand (FSANZ)	BSE RISK ASSESSMENT AND RISK MANAGEMENT STRATEGY		2002	◎	○	
	-	<u>8-13-3</u>	Food Standards Australia New Zealand (FSANZ)	Evaluation of the Risks to Human Health from the Consumption of Food Products derived from Cervids Affected by Chronic Wasting Disease		2006	◎	○	

区分	疾患種類	No.	著者	論文名	掲載文献	発行年	入手状況	翻訳	H15調査
	-	8-13-4	Food Standards Australia New Zealand (FSANZ)	ASSESSMENT OF THE RISK TO PUBLIC HEALTH RESULTING FROM EXPOSURE TO THE BOVINE SPONGIFORM ENCEPHALOPATHY (BSE) AGENT THROUGH CONSUMPTION OF BEEF AND BEEF-PRODUCTS		2002	◎		
日本	-	8-14-1	BSE 疫学検討チーム	牛海綿状脳症 (BSE) の感染源及び感染経路の調査について		2003	◎		○
	-	8-14-2	農水省	我が国の牛海綿状脳症 (BSE) ステータス評価手法について	農水省 HP	2002	◎		○
	-	8-14-3	農水省	牛用配合飼料の製造工場に対する緊急立入検査結果 (第9報)	農水省 HP	2001	◎		
	-	8-14-4	農水省	魚粉の製造工場に対する立入検査の結果について	農水省 HP	2002	◎		
	-	8-14-5	農水省	飼料安全法の基準・規格に違反する事例について	農水省 HP	2005	◎		
	-	8-14-6	厚生労働省	ピッシングに関する実態調査結果について		2005	◎		
	-	8-14-7	厚生労働省	BSE 対策に関する調査結果		2005	◎		
その他の国	-	8-15-1	C. van Gelderen, et al, OIE	Bovine spongiform encephalopathy in South America:	Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics), 22 (1): 227-236	2003	◎		○
	-	8-15-2	Dahlanuddin, et al, OIE	An exploration of risk factors for bovine spongiform encephalopathy in ruminant production systems in the tropics	Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics), 22 (1): 271-281	2003	◎		○
その他	-	8-16-1	TAFS	TAFS Position Paper		2004	◎		○
	BSE	8-16-2	A. Venien, D. Levieux	Differentiation of bovine from porcine gelatins using polyclonal anti-peptide antibodies in indirect and competitive indirect ELISA.	Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 39: 418-424	2005	◎		

### III. 収集文献の分析

#### 1. プリオン不活化条件

TSE を媒介するたん白質である異常型プリオンたん白質は、他の一般的なたん白質と異なり通常用いられているような高熱、紫外線、放射線、超音波などの条件ではほとんど変性せずに感染性を保ち続ける。現在までにプリオンの感染性を不活化させるためにいくつかの方法が研究されている。

##### 1-1 加熱・加圧処理

スクレイピープリオンを感染させたハムスターの脳のサンプルに対して 150°C、300°C、600°C、1000°C の温度条件で加熱処理した実験の結果、600°C 以上でプリオンは感染能を失った (600°C の加熱によりサンプルはほぼ炭化する)<sup>1-2-1</sup> とされ、このことから、単純な加熱のみでプリオンを不活化させるためには 600°C 以上の熱を加える必要があると考えられる。WHO のガイドラインによればプリオンによる汚染が考えられる物の処分としてもっともふさわしい方法は焼却処分であるとされ、一方、300 度未満の加熱処理は汚染除去に無効であるとされている<sup>1-1-2</sup>。

600°C 以上の高温による処理に耐えられない物に対しては、オートクレーブによる高圧・高温処理が試されている。オートクレーブは通常の病原体を不活化させるために広く用いられている有効な手段であるが、医療施設などで一般的に用いられている 121°C・15 分という滅菌条件の下ではプリオンの感染能をほとんど減らすことはできないとされる<sup>1-1-2</sup>。121°C・4 時間の加熱で潜伏期間は延長するが 0 にはならない<sup>2-4-4</sup> との報告や、136°C 以上 (4~32 分) で処理することで実用的なレベルまでプリオンの感染能を下げるができるとの報告もある<sup>1-2-2</sup>。また、温度は 135°C でも圧力を 1200Mpa と非常に高くすることでプリオンの感染能を低下させる効果があるとの報告もある<sup>1-2-4</sup>。しかしながら、これらいずれの方法でもプリオンを完全に不活化することはできず、完全な不活化のためには 600°C 以上の熱を加える必要があると考えられる。

不活化の効率を下げる要因としては、乾燥 (熱耐性の向上)、エタノールやホルマリン、グルタルアルデヒドによる固定<sup>1-1-2, 1-1-7</sup>、脂質を含む溶媒 (プリオンロッド<sup>1</sup> の場合)<sup>1-2-3</sup>、などが知られている。WHO ガイドラインでも汚染除去の際には固定薬に暴露させず、汚染除去剤に浸すまでは湿潤を保つこととされている<sup>1-1-2</sup>。乾燥については、実際の滅菌場面でこびりついたサンプルが高圧蒸気滅菌により固着することで、不活化の効果が低下する危険性が指摘されている<sup>1-1-7</sup>。

また、株による熱耐性の違い (たとえば SCME7、SC22C、SC139A、SC22A、BSE301V の順に熱耐性が低いとする報告がある<sup>1-1-7</sup>) や、固体か溶液かといった試料の性状によっても不活化条件が異なることも指摘されている。

---

<sup>1</sup>電子顕微鏡下で繊維状又は桿状構造物として観察される、プリオンたん白質が一定の規則で凝集したもの。

表 1-1 加熱・加圧処理によるプリオン不活化

処理条件		株*	材料	接種動物・ 接種方法	発症数 /接種数	潜伏期間 M±SD (日)	LogID <sub>50</sub> **	出典
加熱	無処理	Kuru	脳乳剤	マウス 脳内接種	5/6	133±14	—	1-7-2
	60℃ 30分	CJD	..	..	7/7	144±12	..	1-1-5
	80℃ 30分 上清	CJD	..	..	9/10	180±18	..	1-1-5
	80℃ 30分 沈さ	CJD	..	..	9/10	159±8	..	1-1-5
	100℃ 10分	CJD	..	..	4/5	160±17	..	1-1-5
	60℃ 30分	Kuru	脳乳剤	ラット 脳内接種	4/4	260±53	..	1-7-2
	80℃ 30分	Kuru	脳乳剤	ラット 脳内接種	3/4	261±45	..	1-7-2
	100℃ 10分	Kuru	脳乳剤	ラット 脳内接種	4/4	327±52	..	1-7-2
	121℃ 30分	CJD 福岡1株 a	脳乳剤	マウス 脳内接種	2/6	480±25	..	2-4-4
	121℃ 30分	CJD 福岡1株 b	脳乳剤	マウス 脳内接種	6/7	287±84	..	2-4-4
	121℃ 30分	CJD 福岡2株	脳乳剤	マウス 脳内接種	5/6	227±8	..	2-4-4
	121℃ 30分	CJD 福岡3株	脳乳剤	マウス 脳内接種	4/6	513±95	..	2-4-4
	121℃ 60分	CJD 福岡1株 a	脳乳剤	マウス 脳内接種	2/5	444±24	..	2-4-4
	121℃ 60分	CJD 福岡1株 b	脳乳剤	マウス 脳内接種	6/12	340±104	..	2-4-4
	121℃ 60分	CJD 福岡2株	脳乳剤	マウス 脳内接種	6/6	285±65	..	2-4-4
	121℃ 60分	CJD 福岡3株	脳乳剤	マウス 脳内接種	3/9	349±65	..	2-4-4
	121℃ 120分	CJD 福岡1株 a	脳乳剤	マウス 脳内接種	1/5	320	..	2-4-4
	121℃ 120分	CJD 福岡1株 b	脳乳剤	マウス 脳内接種	3/12	426±158	..	2-4-4
	121℃ 120分	CJD 福岡2株	脳乳剤	マウス 脳内接種	6/6	225±14	..	2-4-4
	121℃ 120分	CJD 福岡3株	脳乳剤	マウス 脳内接種	2/5	566±39	..	2-4-4
	121℃ 240分	CJD 福岡1株 a	脳乳剤	マウス 脳内接種	4/5	541±254	..	2-4-4
	121℃ 240分	CJD 福岡3株	脳乳剤	マウス 脳内接種	1/6	583	..	2-4-4
	126℃ 120分	SC139A	脳乳剤	マウス 脳内接種	..	..	≥6.9↓	1-2-2
	126℃ 120分	SC22A	脳乳剤	マウス 脳内接種	..	..	2.9↓	1-2-2
	126℃ 240分	SC22A	脳乳剤	マウス 脳内接種	..	..	..	1-2-2

処理条件		株*	材料	接種動物・ 接種方法	発症数 /接種数	潜伏期間 M±SD (日)	LogID <sub>50</sub> **	出典
	132°C 60分	CJD	脳乳剤	マウス 脳内接種	..	..	≥5.0↓	1-2-6
	132°C 60分	SC263K	脳乳剤	マウス 脳内接種	..	..	≥8.8↓	1-2-6
	136°C 4~32分	CJD, SC	脳乳剤	マウス 脳内接種	..	..	6↓	1-2-2
	150°C 5分 10倍希釈	SC263K	脳乳剤	ハムスター 脳内接種	8/8	75	2~3↓	1-2-1
	300°C 5分 10倍希釈	SC263K	脳乳剤	ハムスター 脳内接種	12/12	75	6↓	1-2-1
	600°C 5分	SC263K	脳乳剤	ハムスター 脳内接種	0/15	—	..	1-2-1
	1,000°C 5分	SC263K	脳乳剤	ハムスター 脳内接種	0/17	—	..	1-2-1
	150°C 15分 10倍希釈	SC263K	脳乳剤	ハムスター 脳内接種	8/8	82	..	1-2-1
	300°C 15分 10倍希釈	SC263K	脳乳剤	ハムスター 脳内接種	12/12	118	..	1-2-1
	600°C 15分	SC263K	脳乳剤	ハムスター 脳内接種	5/18	214	..	1-2-1
	150°C 5分ホルマリン固定	SC263K	脳乳剤	ハムスター 脳内接種	8/8	85	2↓	1-2-1
	300°C 5分ホルマリン固定	SC263K	脳乳剤	ハムスター 脳内接種	12/12	101	4↓	1-2-1
	600°C 5分ホルマリン固定	SC263K	脳乳剤	ハムスター 脳内接種	1/24	231	..	1-2-1
加熱・加圧	無処理	SC263K	脳乳剤	ハムスター 脳内接種	..	..	—	1-2-4
	135°C 1,200MPa 3pulse***	SC263K	脳乳剤	ハムスター 脳内接種	..	..	3.5↓	1-2-4
	無処理	SC263K	脳乳剤 ※	ハムスター 脳内接種	..	..	—	1-2-4
	135°C 1,200MPa 3pulse***	SC263K	脳乳剤 ※	ハムスター 脳内接種	..	..	5.8↓	1-2-4
	135°C 1,000MPa 3pulse***	SC263K	脳乳剤 ※	ハムスター 脳内接種	..	..	3.8↓	1-2-4
	124°C 690MPa 3pulse***	SC263K	脳乳剤 ※	ハムスター 脳内接種	..	..	2.8↓	1-2-4

凡例) — : 該当しない .. : 文献中に記載なし

\* : SC=スクレイパー、CJD=クロイツフェルトヤコブ病を表す。

\*\* : 「LogID<sub>50</sub>」欄の↓はベースラインと比較して低下したことを、↑は増加したことを表す。

\*\*\* : この研究では60秒の加圧処理と60秒の減圧処理の組み合わせを1pulseとして3回繰り返したことを意味する。

※6gの脳神経を市販のホットドッグのペースト54gに加え、3分間機械的に均質化し、ホットドッグ基質中に10% (wt/wt) 濃度の脳細胞を含むよう調製したもの。

### 1-2 酸・アルカリ処理

アルカリ性溶液による異常プリオンたん白質の不活化効果に関して、TSE を感染させたハムスターの脳から異常プリオンたん白質を精製し、55°Cの1%のアルカリクリーナーもしくは0.1mol/LのNaOH水溶液で処理したところ、プリオンの感染能を除去することができたという報告がなされている<sup>1-41</sup>。WHOガイドラインでも熱不耐性の機器等に対するTSEの汚染除去法として2mol/LのNaOHで1時間処理する方法が（加熱できないなど他の有効な方法が適用できない場合の方法として）挙げられている<sup>1-12</sup>。一方、2mol/LのNaOHへの2時間の暴露でも5log以上の感染性が消失するものの、約4logが残存するなど、NaOHへの暴露だけでは完全な不活化はできないとする報告もある<sup>1-17,1-7-3</sup>。

酸による処理はほとんど効果が見られないとされるが<sup>1-12,1-17</sup>、高濃度のギ酸では効果があるとされる<sup>1-42</sup>。WHOのガイドラインでは、アンモニア、5%過酸化水素などは無効とされる<sup>1-12</sup>。

表 1-2 酸・アルカリ処理によるプリオン不活化

処理条件		株	材料	接種動物・ルート	発症数 /接種数	潜伏期間 M±SD(日)	LogID <sub>50</sub>	出典
酸	1mol/L 塩酸 1時間	CJD	脳乳剤	マウス 脳内接種	..	..	≤1.8 ↓	1-2-6
	8mol/L 塩酸 1時間	SC263K	..	..	..	..	..	1-1-7
	1mol/L 塩酸 1時間 65°C	..	..	..	..	..	..	1-1-7
	1mol/L 塩酸	CJD	脳乳剤	マウス 脳内接種	9/9	137±5	0.4 ↑	1-4-2
	20%ギ酸	CJD	脳乳剤	マウス 脳内接種	8/8	155±12	0.1 ↓	1-4-2
	40%ギ酸	CJD	脳乳剤	マウス 脳内接種	0/4	—	7.0 ↓	1-4-2
	60%ギ酸	CJD	脳乳剤	マウス 脳内接種	0/6	—	7.0 ↓	1-4-2
アルカリ	0.25N NaOH	CJD	脳乳剤	マウス 脳内接種	9/9	191±20	1.4 ↓	1-4-2
	1mol/L NaOH	CJD	脳乳剤	マウス 脳内接種	5/9	347±128	2.9 ↓	1-4-2
	2mol/L NaOH	CJD	脳乳剤	マウス 脳内接種	7/9	209±19	1.8 ↓	1-4-2
	1mol/LNaOH1時間	CJD	脳乳剤	マウス 脳内接種	..	..	≥5.0 ↓	1-2-6
	1mol/LNaOH1時間	SC263K	脳乳剤	マウス 脳内接種	..	..	≥6.8 ↓	1-2-6
	2mol/LNaOH2時間	SC263K	脳乳剤	ハムスター 脳内接種	6/6	140±16	5 ↓	1-7-3
	0.1mol/LNaOH(20°C)	SC263K	脳乳剤	ハムスター 脳内接種	..	>260	..	1-4-1



処理条件	株	材料	接種動物・ルート	発症数 /接種数	潜伏期間 M±SD(日)	LogID <sub>50</sub>	出典
0.1mol/LNaOH(55℃)	SC263K	脳乳剤	ハムスター 脳内接種	..	>526	..	1-4-1
1%alkaline cleaner (pH 12) (20℃)	SC263K	脳乳剤	ハムスター 脳内接種	..	>260	..	1-4-1
1%alkaline cleaner (pH 12) (55℃)	SC263K	脳乳剤	ハムスター 脳内接種	..	>526	..	1-4-1

凡例) - : 該当しない .. : 文献中に記載なし

### 1-3 複合処理

加熱・加圧処理やアルカリへの暴露はそれ単独では完全な不活化は達成されないものの、それらの組み合わせにより不活化の効果を高めることができるとされる<sup>1-1-7,1-7-5</sup>。WHOガイドラインでは、完全にプリオンを不活化させる方法として、1mol/LのNaOH溶液中での121℃,30分のオートクレーブ処理や、1mol/LのNaOHまたは次亜塩素酸ナトリウム溶液に1時間浸した後に水に移して121℃、1時間のオートクレーブ処理、1mol/LのNaOH溶液中で10分間煮沸などの複合的な方法が、焼却に続き上位から2番目に効果が高い方法として推奨されている<sup>1-1-2</sup>。

表 1-3 複合処理によるプリオン不活化

処理条件	株	材料	接種動物・ルート	潜伏期間 M±SD (日)	発症数 /接種数	Log <sub>10</sub> LD <sub>50</sub>	出典
1mol/LNaOH+ 121℃30分加熱	CJD	脳乳剤	マウス 脳内接種	>596	0/5	>0.5↓	1-7-5
1mol/LNaOH 中 で1分煮沸*	BSE301V	..	..	..	..	..	1-1-1 2-4-8

\* : 文献 1-1-1 では有効性が示されたと記載されている。上記の結果は以下の文献 2-4-8 を引用したものであるが、本調査の範囲では入手できなかった。D.M. Taylor, K. Fernie, P. Steele, Boiling in sodium hydroxide inactivates mouse-passaged BSE agent, Abstracts of a Meeting of the Association of Veterinary Teachers and Research Workers (1999). Scarborough, 29-31 March 1999, p.22.

凡例) - : 該当しない .. : 文献中に記載なし

#### 1-4 その他の方法

3%ドデシル硫酸ナトリウム (SDS) 中での3分間の煮沸による方法はプリオンの不活化に一定の効果があると報告されている<sup>1-42</sup>。一方、完全な感染性の消失には至らないとの報告もあり、WHOガイドラインではプリオンの不活化に対する効果は「定まった評価がなされていない、または一部有効である」とされる<sup>1-12</sup>。

高濃度のホルミル酸、グアニジン、トリクロロ酢酸、フェノールによる処理も完全ではないがある程度有効である事が報告されている<sup>1-42,1-5,1-17,1</sup>。フェニルフェノールなどの成分を含む Environ LpH<sup>®</sup> (米国 STRIS 社) という製品が有効 (実験期間中の15ヶ月間に発症が見られなかった) との報告もある<sup>1-51</sup>。

また近年、mPEG (メトキシポリエチレングリコール) が異常プリオンたん白質に結合して感染能をなくすという研究が行われているが<sup>1-61</sup>、プリオンの不活化に対してどの程度効果があるのかに関してはいまだ明らかになっていない。

表 1-4 その他の方法によるプリオン不活化

処理条件	株	材料	接種動物・ルート	潜伏期間 M±SD (日)	発症数 /接種数	LogID <sub>50</sub>	出典
アルキル化剤	20%ホルマリン生食 (formol saline) 974 日	SC	..	..	..	..	1-1-7*
	10%ホルマリン生食 (formol saline) 48 時間	SC263K	脳乳剤 ハムスター 脳内接種	..	..	1.5↓	2-4-13
	10%ホルマリン 1 年	Kuru	脳乳剤 マウス 脳内接種	362	1/2	..	1-7-2
	ホルマリン固定 21 ヶ月	CJD	脳乳剤 リスザル 脳内接種	730	..	..	2-4-14
	ホルマリン固定 6 年	TME	脳乳剤 ミンク 皮下接種	412	..	..	2-4-16
	10%ホルマリン生食 (formol saline) 2 年	BSE	脳乳剤 マウス 脳内接種	..	..	..	2-4-14
	12.5%非緩衝グルタルアルデヒド (ph4.5)16 時間	SCME7	..	..	..	..	1-1-7** 2-4-17
	5%緩衝組織学的グルタルアルデヒド (ph7.3)14 日	CJD	..	..	..	..	1-1-7** 2-4-18
	アセチルエチレンジミン	SC	..	..	..	..	1-1-7** 2-4-19
	β-プロピラクトン	SC	脳乳剤 マウス 脳内接種	..	..	1.08↓	2-4-20
	エチレンオキシド	CJD	脳乳剤 テンジクネズミ 脳内接種	..	..	1.0↓	2-4-21
	エチレンオキシド	SC	..	..	..	..	1-1-7 2-4-22
界面活性剤	SDS	SC	..	..	..	..	1-1-7** 2-4-24
	SDS	CJD	脳乳剤 マウス 脳内接種	..	..	0.9↓	2-4-23

処理条件		株	材料	接種動物 ・ルート	潜伏期間 M±SD (日)	発症数 /接種数	LogID <sub>50</sub>	出典
	3%SDS3分煮沸	SC	脳乳剤	マウス 脳内接種	—	0/6	-	1-4-2
	5%SDS	SC22A	..	..	187±5.5	12/12	..	2-4-31
	1%SDS	CJD	脳乳剤	マウス 脳内接種	131±3	7/7	0.6↑	1-4-2
	3%SDS	CJD	脳乳剤	マウス 脳内接種	156±20	5/5	変化なし	1-4-2
ハロゲン	次亜塩素酸ナトリウム溶液 (有効塩素 25,000ppm)	SC	脳乳剤	マウス 脳内接種	..	..	3.3↓	1-2-6
	次亜塩素酸ナトリウム溶液 (有効塩素 25,000ppm)	CJD	脳乳剤	マウス 脳内接種	..	..	≥7.0↓	1-2-6
	次亜塩素酸ナトリウム溶液 (有効塩素 14,000ppm) 30分	SC139A	脳乳剤	マウス 脳内接種	..	..	≥5.9↓	1-2-2
	NaDCC***溶液 (有効塩素 16,500ppm) 120分	BSE	脳乳剤	マウス 脳内接種	-	1/3	..	1-7-3
	2%ヨウ素 4時間	SC	脳乳剤	ハムスター 脳内接種	..	..	1.11↓	2-4-25
	0.8%ヨウ素	SC,CJD	..	..	..	..	..	1-1-7** 2-4-26
有機溶媒	アセトン 1時間	SC	脳乳剤	マウス 脳内接種	..	..	4.2↓	2-4-27
	5%クロロホルム 2週間	..	..	..	..	..	..	1-1-7****
	エーテル 16時間	SC	脳乳剤	マウス 脳内接種	..	..	2↓	2-4-28
	エタノール 2週間	..	..	..	..	..	..	2-4-17
	50%フェノール	CJD	脳乳剤	マウス 脳内接種	—	0/9	—	1-4-2
	Environ LpH®	SC263K	脳乳剤	ハムスター 脳内接種	—	0/3	—	1-5-1
紫外線	10,000erg/mm <sup>2</sup>	Kuru	脳乳剤	マウス 脳内接種	170±51	4/9	..	1-7-2
	100,000erg/mm <sup>2</sup>	Kuru	脳乳剤	マウス 脳内接種	152±10	8/9	..	1-7-2
	254nm 1,000,000erg/mm <sup>2</sup>	CJD,SC, Kuru	..	..	..	..	..	1-1-7** 2-4-29
ガンマ線	150kGy	CJD,SC, Kuru	..	..	..	..	1-1-7** 2-4-29	
マイクロ波	..	SC22A	..	..	..	..	1-1-7** 2-4-30	

\* : D.M. Taylor & A.G. Dickinson の未公表データ。文献 1-1-7 では感染性は失われなかったと記載されている。  
\*\* : 文献 1-1-7 では感染性は失われなかったと記載されている。これは各々出典の下端に示した文献を引用したものであるが、本調査の範囲では入手できなかった。  
\*\*\* : NaDCC : Sodium dichloroisocyanurate ジクロロイソシアヌル酸ナトリウム  
\*\*\*\* : D.R. Wilson の未公表データ。文献 1-1-7 では感染性は失われなかったと記載されている。  
凡例) — : 該当しない .. : 文献中に記載なし

表 1-5 WHO の TSE 感染管理ガイドラインによる無効または不完全な汚染除去法

	化学的汚染除去剤	ガス状の汚染除去剤	物理的プロセス
無効	<ul style="list-style-type: none"> <li>• アルコール</li> <li>• アンモニア</li> <li>• β-プロピオラクトン</li> <li>• ホルマリン</li> <li>• 塩酸</li> <li>• 過酸化水素</li> <li>• フェノール類</li> <li>• 5%ドデシル硫酸ナトリウム (SDS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• エチレンオキシド</li> <li>• ホルムアルデヒド</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 煮沸</li> <li>• 乾燥、熱 (&lt;300°C)</li> <li>• 電離、紫外線、マイクロ波放射</li> </ul>
効果が不定か、一部有効	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 二酸化塩素</li> <li>• グルタルアルデヒド</li> <li>• チオシアン酸 Guanidinium (4M)</li> <li>• ヨードフォア</li> <li>• ジクロロイソシアヌル酸ナトリウム</li> <li>• 尿素 (6M)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 121°C 15分オートクレーブ</li> <li>• 3%の SDS で煮沸</li> </ul>

資料: 文献 1-1-2 WHO infection Control Guidelines for Transmissible Spongiform Encephalopathies. 2001. WHO/CDS/CSR ASH (国立精神・神経センター神経研究所 疾病研究第七部 岸田日帯,戸田宏幸,金子清俊 訳)

## 2. プリオン除去方法

ヒト由来の医薬品や反すう動物由来の食品は多く、原料へのプリオンの混入を防ぐことは非常に重要である。

### 2-1 除去膜による除去

TSE の伝達性は白血球と関連しているとの指摘があり、英国などでは血液または血液製剤に対して白血球除去フィルターを用いる方針が示されているが、一般的な白血球除去フィルターでは、血液によるプリオンの感染性を完全には除去できないとの研究結果がある。そのため新たなフィルターの開発が研究されている。新たに開発されたフィルターを用いたところ、フィルター通過後のサンプルは感染能を持たず、ウェスタンブロットでもスクレイピーのプリオンは検出されなかったとの報告もある<sup>212</sup>。ただしこの文献には実験に用いた膜に関する記述は見られない。

表 2-1 プリオン除去方法

処理条件	株	材料	接種動物・ルート	潜伏期間 M±SD (日)	発症数 /接種数	LogID <sub>50</sub>	出典	
除去膜	75nmBMM <sup>®</sup>	CJD	脳乳剤	マウス ..	161±34	6/6	..	2-4-3
	40 nmBMM <sup>®</sup>	CJD	脳乳剤	マウス ..	205±33	4/8	..	2-4-3
	35 nmBMM <sup>®</sup>	CJD	脳乳剤	マウス ..	—	0/7	..	2-4-3
	100nm	Kuru	脳乳剤	マウス 脳内接種	131±10	6/7	..	1-7-2
	25nm	Kuru	脳乳剤	マウス 脳内接種	—	0/7	..	1-7-2

注) BMM<sup>®</sup>は旭化成工業株式会社の製品である。

凡例) — : 該当しない .. : 文献中に記載なし

## 2-2 プリオンの分画

血漿などからプリオンを除く方法として、エタノール沈殿が試みられている。スクレイピー感染ハムスターの脳を添加した血漿サンプルを作成し、エタノールで PrP<sup>Sc</sup> を沈殿させたところ、38%エタノールで上清から感染性を効率よく除くことができたとされる<sup>2-2-1</sup>。

表 2-2 プリオンの分画

	処理条件*	reduction factor***
分画	寒冷沈殿** (1)	0.3
	寒冷沈殿(2)	0.2
	寒冷沈殿(3)	0.4
	寒冷沈殿(4)	2.4
	8%エタノール沈殿(1)	0.9
	8%エタノール沈殿(2)	0.9
	8%エタノール沈殿(3)	0.7
	8%エタノール沈殿(4)	3.1
	25%エタノール沈殿(1)	3.6
	25%エタノール沈殿(2)	3.1
	25%エタノール沈殿(3)	3.1
	25%エタノール沈殿(4)	4.0
	38%エタノール沈殿(1)	≥4.1
	38%エタノール沈殿(2)	≥4.5
	38%エタノール沈殿(3)	≥4.1
	38%エタノール沈殿(4)	≥4.6
	グリシン沈殿(2)	1.7
	グリシン沈殿(4)	3.3

\* : (1) 脳乳剤 (crude brain homogenate) ; (2) ミソクローム様分画 (microsomal membrane fraction) ; (3) カベオラ様領域 (caveolae-like domain (CLD)) ; (4) 精製 PrP<sup>Sc</sup> (純粋な分子でありプリオンの感染性の膜に関連しない形態)

\*\* : cryoprecipitation -80℃に冷却した後、1℃で遠心分離を行う。

\*\*\* : reduction factor = Prion titres in spiked starting material - Prion protein titre in resultant supernatant  
出典) 文献番号 2-2-1: M. Vey, H. Baron, T. Weimer, A. Groner. Purity of spiking agent affects partitioning of prions in plasma protein purification, *Biologicals*. (2002)30: 187-196 2002

※実験に使用した株は全てスクレイピー237株

### 2-3 特定危険部位 (SRM) の除去

1997年(1998年に改訂)のEC Scientific Steering Committeeのレポートでは、ウシで異常プリオンたん白質を多く含む組織は、脳、眼、せき髄、背根神経節、下垂体、頭蓋骨、せき柱であるとされ、中程度の危険性を持つ組織は、腸全体、扁桃、脾臓、胎盤、子宮、副腎皮質、髄液、リンパであるとされた。また、それら以外の組織は危険性が少ないか全くないとされた<sup>2-3-1</sup>。

その後、1999年のEC Scientific Steering Committeeのレポートでは、ウシでBSE感染性の高い部位として、脳、せき髄、三叉神経節、背根神経節、回腸、脾臓、眼が挙げられ、これらの部位に異常プリオンたん白質の99%以上が集中しているとされた<sup>7-1-18</sup>(ただし、脾臓については「スクレイパーで得られた知見をBSEに外挿することが妥当でないとするデータもある」との注釈が付けられており、その後の知見により現在ではウシの脾臓は危険部位とはみなされていない。)

特定危険部位(SRM)を指定し食用にする場合に除外することを義務付けている国は多いが、SRMの定義には国によって多少の相違が認められる。EC SSCによると、①部位による感染性は有/無のどちらかではなく連続的な事象であること、②リスクアセスメントのためには月齢、動物種、地理的起源を考慮する必要があることが指摘されている<sup>2-3-1</sup>。

SRMはOIEコードにおいては表2-3のように定義されており、2005年の改正案では腸(全体)を回腸遠位部とするなどの変更がなされている。また、その他の国におけるSRMの定義は表2-4のとおりである。なお、EUにおいては「12ヶ月齢以上」のSRM除去の条件を「21ヶ月齢以上」に引き上げることが検討されており、2005年4月にはEFSAからこの方向を容認する意見が出されている<sup>6-3-4</sup>。

表 2-3 OIEコードにおける特定危険部位 (SRM) の定義【牛】

現行				改正案			
カテゴリ	全月齢	12ヶ月以上	30ヶ月以上	カテゴリ	全月齢	12ヶ月以上	30ヶ月以上
清浄国	—	—	—	無視できるリスク国	—	—	—
暫定清浄国	—	—	—				
最小リスク国	—	—	脳・眼・せき髄・頭蓋骨・せき柱	管理されたリスク国	扁桃・回腸遠位部	—	脳・眼・せき髄・頭蓋骨・せき柱
中リスク国	扁桃・腸(全体)	脳・眼・せき髄・頭蓋骨・せき柱	—				
高リスク国			—	不明なリスク国	脳・眼・せき髄・頭蓋骨・せき柱		

資料) 文献 8-1-1 「BSEに関する国際基準の改正について」(農林水産省OIEにおけるBSEルールの改正に関する意見交換会(第2回)資料、2005年)

表 2-4 特定危険部位 (SRM) の定義【牛】

	頭蓋	扁桃	せき髄	せき柱 (背根神経節を含む)	腸
日本	全月齢の頭部 (舌・頬肉を除く)		全月齢	全月齢	全月齢の回腸遠位部
米国	30 ヶ月齢以上 (脳、眼、三叉神経節を含む)	全月齢	30 ヶ月齢以上	30 ヶ月齢以上	全月齢
カナダ	30 ヶ月齢以上 (脳、眼、三叉神経節を含む)	30 ヶ月齢以上	30 ヶ月齢以上	30 ヶ月齢以上	全月齢
オーストラリア	頭蓋骨 (後頭骨) と第 1 頸椎の間の頭部を除去。(オーストラリアでは、国内向けまたは輸向けと畜場におけるせき髄除去に関する規制要件は存在しないが、実際にはせき髄除去が行なわれるのが普通である。) 舌、頬、および顎をはずした後、脳と眼球を含めた頭部全体がレンダーリング処理に回される。扁桃は食用品から除去することが求められている。				
ニュージーランド	特定危険部位 (SRM) 禁止は実施されておらず、SRM と死亡家畜は他の残物と同様にレンダーリングされて非反すう動物用飼料や輸出用に使用されている。				
チリ	SRM 禁止措置はなく、SRM は通常、人の食用として用いられている。ただし、と畜場でのと畜前検査で BSE のケースが発見された、あるいは疑われる場合には以下の SRM 除去が義務づけられている。				
	全月齢 (脳、目、扁桃核を含み、舌および咀嚼筋は含まない)		全月齢	全月齢	十二指腸から直腸まで
メキシコ	SRM を禁止する規定はない。ただし、対米輸出のための連邦認定施設*には以下の SRM 除去が求められており、ヒトの食用に供する食品に入れてはならないとされている				
	30 ヶ月齢以上 (脳、三叉神経節を含む)	全月齢	30 ヶ月齢以上	30 ヶ月齢以上	全月齢の回腸遠位部

\*: 原文では "establecimientos Tipo Inspección Federal egibles para exportar a EUA" とされ、米国への輸出のための監査を受けた施設を指すものと考えられる。

資料) 日本: と畜場法施行規則 (昭和二十八年九月二十八日厚生省令第四十四号)、牛海綿状脳症対策特別措置法施行規則 (平成十四年七月一日厚生労働省令第八十九号)

米国: [http://www.fsis.usda.gov/Science/BSE\\_Workshop\\_Comparison2/index.asp](http://www.fsis.usda.gov/Science/BSE_Workshop_Comparison2/index.asp)

カナダ: <http://www.inspection.gc.ca/english/anima/heasan/diseas/bseesb/srmmrse.shtml>

オーストラリア: 文献8-13-2 BSE RISK ASSESSMENT AND RISK MANAGEMENT STRATEGY, Food Standards Australia New Zealand (FSANZ), 2002

ニュージーランド: 文献8-12-8 Scientific Report of the European Food Safety Authority on the Assessment of the Geographical BSE-Risk (GBR) of NEW ZEALAND. Question N° EFSA-Q-2003-083, EFSA, 2005、文献8-12-9 Working Group Report on the Assessment of the Geographical BSE-Risk (GBR) of NEW ZEALAND Annex to the EFSA Scientific Report (2005) 36, 1-17 on the Assessment of the Geographical BSE Risk of New Zealand, European Food Safety Authority Scientific Expert Working Group on GBR, 2005

チリ: 文献8-9-2 Instructivo Técnico: Procedimiento de sacrificio y destrucción de bovinos ante la detección de Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB) (農業省農牧庁SAG, 2005年)、文献8-9-11 Scientific Report of the European Food Safety Authority on the Assessment of the Geographical BSE-Risk (GBR) of CHILE. Question N° EFSA-Q-2003-083, EFSA, 2005、文献8-9-12 Working Group Report on the Assessment of the Geographical BSE-Risk (GBR) of CHILE, EFSA, 2005

メキシコ: 文献8-8-2 Encefalopatía Espongiforme Bovina (BSE), 農業畜産農村開発水産食品省食品衛生安全品質管理局 SAGARPA SENASICA, 2004年、文献8-4-18 Report of the North American Chief Veterinary Officers on harmonization of BSE Strategy, USDA, 2005



ウシ以外の動物種では、ヒツジやヤギに関して 12 ヶ月齢以上の脳、眼、硬膜、下垂体、頭部、せき髄、背根神経節、せき柱、扁桃、全月齢の脾臓、腸などを食用にした場合に感染の危険性がある（コンタミネーションを含む）と指摘されている<sup>2-3-1</sup>。

CJD に関しては脳などを通じた感染の危険性が高いとされているが、vCJD ではさらに血液や血液製剤を通じた感染の可能性が指摘されている<sup>2-3-2</sup>。

表 2-5 特定危険部位（SRM）の定義【めん羊及び山羊】

日本	扁桃、脾臓、小腸及び大腸（これらに付属するリンパ節を含む）、12 ヶ月齢以上の頭部（舌、頬肉及び扁桃を除く）、せき髄及び胎盤
EU	全月齢の脾臓、12 ヶ月齢以上の*頭蓋（脳及び眼球を含む）、扁桃及びせき髄

\*：または歯肉から切歯が生えている個体

資料) 日本：と畜場法施行規則（昭和二十八年九月二十八日厚生省令第四十四号）

EU：文献 8-2-8 COMMISSION DECISION of 29 June 2000 regulating the use of material presenting risks as regards transmissible spongiform encephalopathies and amending Decision 94/474/EC, 2000/418/EC, Official Journal of the European Communities, 2000

### 3. プリオン増殖阻止物質

異常プリオンたん白質の増殖を防ぐことは、vCJD 患者の治療（もしくは BSE などの家畜のプリオン病の予防）を考える上で非常に重要な意味を持つ。現在、異常プリオンたん白質の増殖を防ぐために様々な方法が研究されている。

#### 3-1 正常プリオンたん白質に対する抗体を用いる方法

この方法は抗体が持つ、特定の物質に特異的に結合する性質を利用した方法である。正常プリオンたん白質に特異的に結合する抗体を作成し、異常プリオンたん白質よりも先に正常プリオンたん白質に結合させることで異常プリオンたん白質への変換を防ぐという原理に基づいている。異常プリオンたん白質の特異な構造を認識する抗体は 1 例だけ報告されているが、この抗体の利用等詳細は明らかではない<sup>2</sup>。

正常プリオンたん白質に対する抗体を用いた実験では主にスクレイピーのプリオン株に対してプリオンの増殖や潜伏期間の延長などの結果を示したとの報告がある（表 3-1 参照）。これらの報告から、正常プリオンたん白質に対する抗体を用いる方法は、プリオンの増殖阻害に有効な手段であるといえる。この技術を用いて、対象とする動物種について抗体を作成することができれば、当該動物について、プリオン病の感染予防や発症の遅延などへの応用が考えられる<sup>3,3-1~6</sup>。

表 3-1 正常プリオンたん白質に対する抗体を用いたプリオン増殖阻害方法の概要

プリオン株	抗体	実験条件	実験結果	文献
13/15-9	抗齧歯類 PrP モノクローナル抗体 (mAbs)	スクレイピーに感染させたマウス培養細胞の培地中に抗体を加えた実験を実施	抗体を加えなかった細胞に対して異常プリオンたん白質の量を 30% 程度に抑えた。	3-3-1
RML	抗齧歯類 PrP モノクローナル抗体 (mAbs)	スクレイピーに感染させたマウスにモノクローナル抗体を接種した実験を実施	接種しなかったマウスに対して 300 日以上発症が遅れた	3-3-2
RML	PrP抗体(6H4(IgG))	スクレイピーに感染させたマウスの培養細胞の培地中に抗体を添加した	抗体を加えなかったサンプルに対して異常プリオンたん白質の増殖が少なかった。	3-3-4
不明	antigen-binding fragments (Fabs)	スクレイピーに感染させたマウス培養細胞(ScN2a)の培地中に Fab を加えた	Fab を加えなかった細胞では異常プリオンたん白質の増殖が見られたが、Fab を加えた細胞では異常プリオンたん白質の増殖が全く無かった。	3-3-5
RML	抗齧歯類 PrP 抗体	抗体の遺伝子を導入したマウス(Prnp <sup>0/0</sup> )にスクレイピーの異常プリオンたん白質を注入した	抗体の遺伝子を導入しなかったマウスでは異常プリオンたん白質が増殖したが、遺伝子を導入したマウスでは異常プリオンたん白質は全く検出されなかった。	3-3-6

<sup>2</sup> 品川森一「PrP<sup>sc</sup> 特異抗体の開発」、第 121 回日本医学会シンポジウム記録集—プリオン病—、2002 年 8

### 3-2 RNA アプタマーを用いる方法

核酸の一種である RNA 鎖はそれ自身に立体構造を持たせることができる。また、立体構造を持った RNA は設計次第でたん白質様の働きを持たせる事ができる。特定の物質に結合するように作られた RNA を RNA アプタマーとよび、プリオンに結合させて異常プリオンたん白質の増殖を防ぐ研究が行われている。これは、抗体による異常プリオンたん白質増殖抑制と同様の原理に基づく。ヒト、マウス、ハムスターのプリオンに RNA アプタマー (Dp7) を用いた実験では、16 時間培養後にアプタマーを全く加えなかったものに比べてプリオンに感染した細胞での異常プリオンたん白質の蓄積を 53%に留めたという報告がなされている<sup>3-2-1</sup>。この技術を用いて、対象とする動物種のプリオンに結合する RNA アプタマーを作成することができれば、CJD 患者や、食用以外の動物の発症遅延などへの応用が考えられる。

### 3-3 ドミナントネガティブ効果のあるたん白質を用いる方法

正常プリオンたん白質にある種の変異を導入した防御型 (prevented) プリオンたん白質は、異常プリオンたん白質と結合しにくくなる。このような阻害形式をドミナントネガティブとよぶ。実際にこの原理を発現させた遺伝子組み換えマウスによる実験で、その効果が報告されている<sup>3-6-1</sup>。この報告から、ドミナントネガティブを用いる方法は、プリオンの増殖阻害に有効であることが示され、プリオン病の発症遅延の効果が期待されている<sup>3-6-1,3-6-2,3-6-3</sup>。

### 3-4 異常プリオンたん白質のβシート型構造を壊す方法

異常プリオンたん白質は、正常プリオンたん白質に比べてβシート型構造を持つことから<sup>3</sup>、この構造を壊すことで異常プリオンたん白質を減少させるという原理に基づく方法である。スクレイパーに感染した材料にβシート・ブレイカーペプチド (iPrP13) を加えて 48 時間培養し、マウスを用いたバイオアッセイの結果、異常プリオンたん白質中のβシート含有量が 41%から 8%に減少し、対照群に比べ感染性が 90%~95%減少したという報告がある。この報告から、βシート・ブレイカーペプチドを用いる方法は、プリオンたん白質の増殖阻害に有効であるといえる。この研究が進めば発症したプリオン病の治療への応用も考えられる<sup>3-4-1</sup>。

---

月、日本医学会

3 金子清俊「防御型プリオンと抗体療法」、第 121 回日本医学会シンポジウム講演集(2002 年 8 月)によると、正常プリオンたん白質のβシート型構造が 3%以下であるのに対し、異常プリオンたん白質のβシート構造は 40%以上との報告がある。

### 3-5 薬剤や化学物質を用いる方法

#### 1) 色素

脳などの組織で、沈着したアミロイドの染色に使われている congo red という色素はスクレイピーに感染させた細胞での異常プリオンたん白質の蓄積を遅らせることから、異常プリオンたん白質に作用し、正常プリオンたん白質を異常プリオンたん白質に変化させるのを妨げる働きを持っているという報告がなされている<sup>3-7-3</sup>。また、congo red の類似物質である BSB、Trypan Blue、Evans Blue、Sirius Red F3B、Primuline、Thioflavin-S は congo red 以上の異常プリオンたん白質蓄積に対する阻害効果があるという報告もなされている<sup>3-7-1,3-7-2</sup>。ただし、これらの物質がどういうメカニズムで異常プリオンたん白質の蓄積を阻害するのかは詳しくは分かっていない。

Congo red と同様に、アミロイドに結合する色素として知られている PPS(Pentosan polysulphate)もスクレイピーを感染させた細胞での異常プリオンたん白質の蓄積を遅らせ、スクレイピー感染マウスでの潜伏期間の延長に効果的であるという結果が報告されている<sup>3-8-1-5</sup>。また、同様の効果が DS(Dextran sulphate)に関しても報告されている<sup>3-8-5</sup>。

#### 2) 薬剤

アクリジンやビスアクリジン<sup>3-10-1</sup>といったマラリアに対する薬として使われている物質もスクレイピーに対して増殖抑制効果がある<sup>3-10-2</sup>。それらと構造が似ているクロールプロマジンに関しても同様の作用があるとの報告もある<sup>3-10-4</sup>。

いくつかの抗生物質においても、同様にスクレイピーのプリオンたん白質の増殖を抑制する実験がなされている。真菌症に対する抗菌剤として主に用いられるアンホテリシン B はスクレイピー感染動物に対する潜伏期間延長の効果はあるものの、前述の congo red とは異なり感染細胞への異常プリオンたん白質蓄積抑制効果は無いといわれていたが、感染細胞に対しても効果が確認されたという報告がある(スクレイピー感染細胞(GT1-7 および N2a)で実験)<sup>3-12-1</sup>。また、抗生物質としてよく知られているテトラサイクリンも同様の効果を示し、BSE や vCJD に対しても効果が期待できるとする報告もあがっている(ハムスター継代スクレイピー-263K で実験)<sup>3-12-2</sup>。

また、リソソーム向性 (lysosomotropic) の薬剤も、新たなプリオンたん白質の増殖阻害効果を持つ物質が実験により示されている。システインプロテアーゼ阻害剤のうち、キナクリンとシステインプロテアーゼ E-64d は、スクレイピー感染マウス(ScNB)に対し最も効果があったという報告がある<sup>3-13-1</sup>。また、テトラピロール構造を持つポルフィリンやフタロシアニン<sup>4</sup>は、スクレイピー感染マウス(ScNB)に対し IC<sub>50</sub> 値<sup>4</sup>が 0.5~1nM 低減される程度の阻害効果があったと報告されている<sup>3-14-1</sup>。

<sup>4</sup> タンパク質の作用を半分阻害する濃度。ここでは阻害効果の指標として扱っている。

### 3) 食品含有物

ワインやチョコレートなどに含まれているポリフェノール (RML や 22L のスクレイピー株を用いたハムスターアッセイ、 $IC_{50}$  値で 100nM 程度の阻害効果)<sup>3-9-1</sup>、香辛料ウコンに多く含まれるクルクミン (スクレイピー 263K 株を用いたハムスターアッセイ、 $IC_{50}$  値で ~10nM の阻害効果)<sup>3-15-1</sup> といった食品から摂取できる物質もスクレイピー感染ハムスターでの発症を遅らせる作用が確認されている。

以上の物質は異常プリオンたん白質が正常プリオンたん白質の構造を変化させるのを阻害する作用を持つとされているため、プリオン病の予防や、感染した動物での発症の遅延に役立つと思われる。

### 4) デンドリマー

ポリアミドアミンとポリプロピレンイミンはデンドリマーと呼ばれる樹状に枝分かれした物質を作成し、スクレイピー感染細胞での効果が示されたという報告がある。RML 株を用いた ScN2a 細胞による実験では 4 週間後にウェスタンブロット法で異常プリオンたん白質が検出されなかっただけでなく、マウスのバイオアッセイで感染能が検出されなかった<sup>3-11-1</sup>。この物質はプリオン病を治療する効果が期待できる。

以上のプリオンたん白質の増殖阻止物質に対するまとめを表 3-2 に示す。これらの阻害効果は実験室下での成果であるため、有用であるとの可能性があるものの実用段階ではないことに留意しなければならない。

表 3-2 プリオンたん白質の増殖阻害物質のまとめ

プリオンたん白質増殖阻害方法	株	作用の対象		プリオンたん白質の増殖阻害物質	活用の方向性			
		正常プリオンたん白質	異常プリオンたん白質		感染前	感染後		
						感染予防	発症防止	発症遅延
正常プリオンたん白質に対する抗体	I3/15-9, RML	○	-	抗 PrP モノクローナル抗体 (mAbs)	○	○	○	-
	RML			6H4(IgG)				
	不明			Prionics, Zurich, Switzerland antigen-binding fragments (Fabs)				
	RML			抗 PrP 抗体				
RNA アプタマー	不明	○	-	RNA アプタマー	○	○	○	-
ドミナントネガティブ効果のあるたん白質	不明	不明		-	○	○	○	-
異常プリオンたん白質のβシート型構造の破壊	139A	-	○	ベータシートブレーカーペプチド	-	-	-	○
薬剤・化学物質	色素	RML	不明	Congo red	○	○	○	-
	薬剤	RML 263K 22L		BSB, Trypan Blue, Evans Blue, Sirius Red F3B, Primuline, Thioflavin-S				
				PPS				
				アクリジン, ビスアクリジン				
				クロールプロマジン				
				システインプロテアーゼ				
				ポルフィリン, フタロシアニン				
				アンホテリシン B				
	テトラサイクリン							
	食品含有物	RML 22L 263K		ポリフェノール				
クルクミン								
デンドリマー	RML		ポリアミドアミン	-	-	-	○	
			ポリプロピレンイミン					

#### 4. 反すう動物由来たん白質を含む食品、飼料及び肥料等の製造の基本工程におけるプリオンの不活化条件、除去方法及びその効果

反すう動物由来たん白質を含む食品、飼料及び肥料の一覧を図 4-1 から図 4-3 に示す<sup>5</sup>。製造物は主に内蔵、血液、骨、皮の4つの原料に分類されるとともに、医療用、食用、農業用、工業用の用途に分けて製造される。ここでは、これらの副産物のうち主要な製品として、ゼラチン（骨・皮）、油脂（内蔵）、飼料・肥料（骨及び内蔵）、血液（血液）を取り上げ、製造の基本工程における不活化条件、除去方法及びその効果に関する報告を整理した。

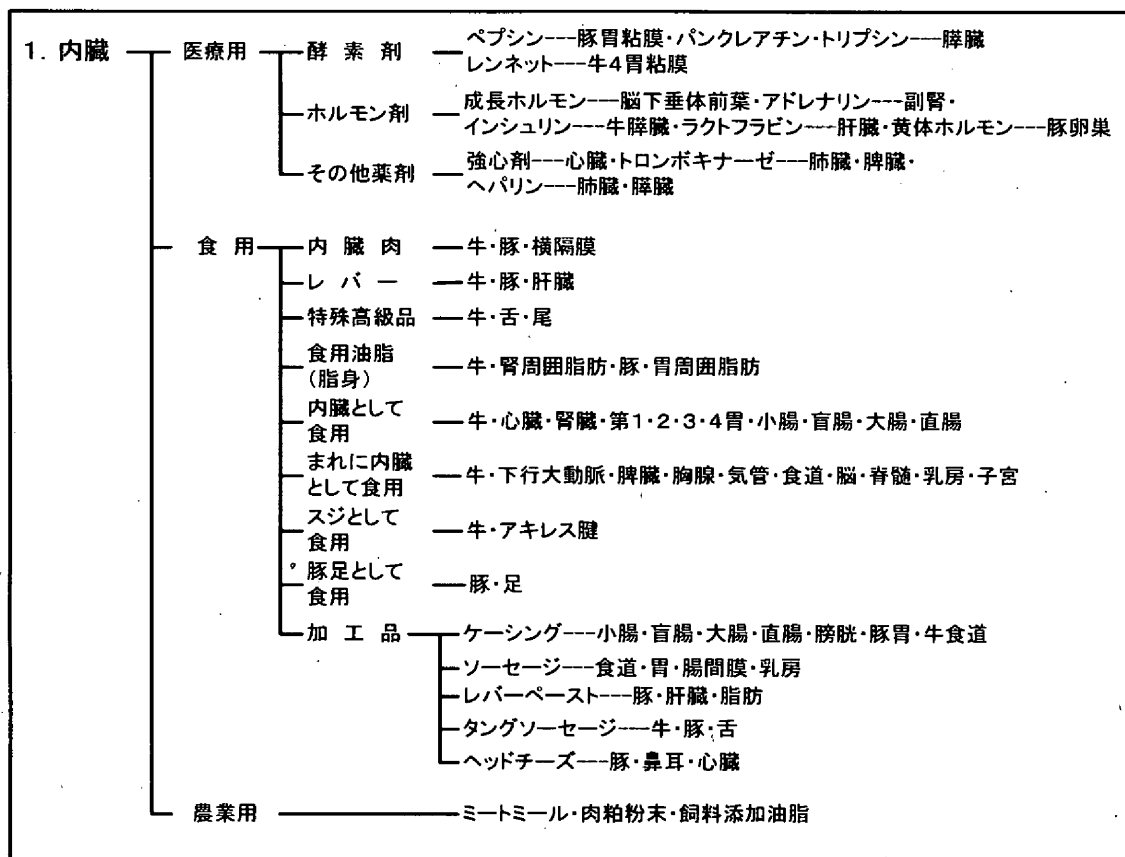


図 4-1 畜産副産物（内蔵）

<sup>5</sup> (社) 日本畜産副産物協会ホームページ <http://www.jlba.or.jp/> のメニューより  
日本畜産副産物協会 > 畜産副産物利用の現状と辿り、閲覧できる

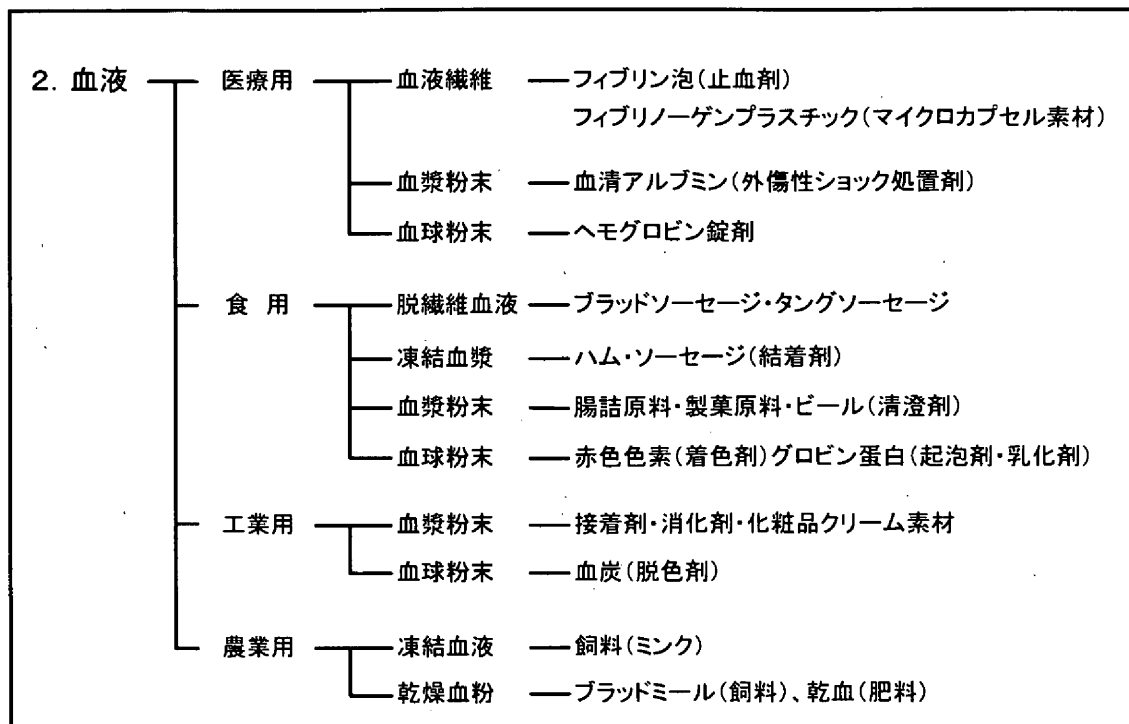


図 4-2 畜産副産物 (血液)

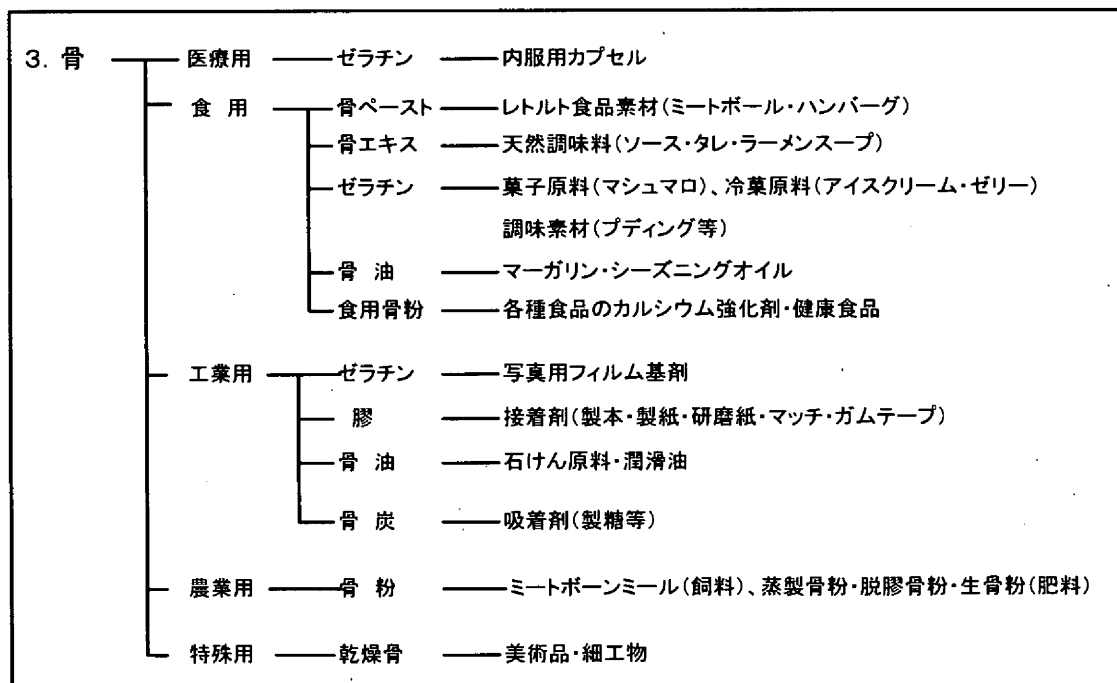


図 4-3 畜産副産物 (骨)



#### 4-1 反すう動物由来たん白質を含む食品の製造工程におけるプリオンの不活化条件

##### (1) ゼラチン

ゼラチンは主として牛骨および牛皮、豚皮を原料としており、その用途は多岐に渡る。これを表 4-1 に示す。

表 4-1 主なゼラチンの用途

用途	代表的な製品群
食用ゼラチン	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ゼリー ・たれ ・ケーキ用クリーム ・柿の種</li> <li>・プリン ・マシュマロ ・ケーキの生地 ・アイスクリーム</li> <li>・ババロア ・フローレット ・あられ ・シャーベット</li> <li>・スープ ・キャラメル ・せんべい ・ヨーグルト</li> <li>・コーヒー牛乳 ・ハム ・ソーセージ ・日本酒</li> <li>・ワイン (の清澄剤) ・米菓子 ほか</li> </ul>
医薬用ゼラチン	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ハードカプセル ・ソフトカプセル ・錠剤 ・丸剤</li> <li>・トローチ剤 ・座薬 ・代用血漿 ・ゼラチンスポンジ ほか</li> </ul>
写真用・工業用ゼラチン	<ul style="list-style-type: none"> <li>・墨 ・接着剤 ・楽器用接着剤 ・フィルム</li> <li>・食品模型 ・ビニル系ポリマー ・印画紙 ・生コンクリート</li> <li>・非鉄金属の電気製錬 ・人工皮革 ・塗料 ・マイクロカプセル</li> <li>・サンドペーパー ・ゼラチンフィルム ・雪の断熱材 ・マッチ ほか</li> </ul>

出典：日本ゼラチン工業組合ホームページ内の情報をもとに作成 (<http://www.gmj.or.jp/index.html>)

ゼラチンはたん白質を多量に含んでいることが条件であり、現在では安定した供給の望める牛や豚などの家畜の骨や皮が主に用いられている。日本国内の一般的な製造工程は以下のようなプロセスである。製造フローを図 4-4 に示す。

##### 1) 前処理

まず原料である骨・皮を細かく粉砕して、脱脂する。牛骨は、骨の成分の約 75%を無機質（リン酸カルシウム）が含まれているため、希塩酸を用いて除去する。骨を脱灰して残ったコラーゲン主体の物質を「オsein」と呼んでいる。

このコラーゲン原料から、効率良く高品質のゼラチンを抽出するために、塩酸や硫酸などの無機酸もしくは石灰を用いて、原料の前処理を行なう。一般的に、酸処理の場合、数 10 時間から数日、また石灰処理は 2~3 ヶ月の処理期間を要する。原料の前処理条件により、前者を酸処理ゼラチン、後者をアルカリ処理（もしくは石灰処理）ゼラチンと呼んでいる。

##### 2) 水洗・抽出

前処理の終わった原料は水洗し、過剰の酸やアルカリを除去したのち、温水を用いて加熱し、ゼラチンを抽出する。まず、50~60℃の温度で最初の抽出を行なった後、ゼラチン液を抜き取り、残った原料に再び温水を張り、1 回目の抽出より高い温度で 2 回目の抽出を行なう。このように、バッチ（回分）式で抽出を複数回繰り返す方法が一般的である。こ

うして抽出されたものが未精製ゼラチンである。

### 3) 精製

抽出されたゼラチン液は、様々な方法でろ過し、イオン交換処理などの精製を行なって、純度を高める。

### 4) 濃縮、乾燥

精製されたゼラチン液は、濃縮工程でより濃度を高め、138℃以上で4秒以上加熱して殺菌された後、乾燥工程に送られる。一般的には、ゼラチン液を冷却し、ヌードル状のゼリー（ゲル）にしたあと、空調された条件下で通風乾燥する。こうして得られるのが精製ゼラチンである。

### 5) 製品化、品質検査

乾燥後のゼラチンは、半製品（バッチストック）として一旦保管し、物理性・化学性試験を行なう。製品化プロセスでは、必要な複数バッチの半製品を粉碎・ろ過して混合したのち、所定の形態に包装し製品として仕上げる。完成した製品は、最終出荷検査を経て出荷される。

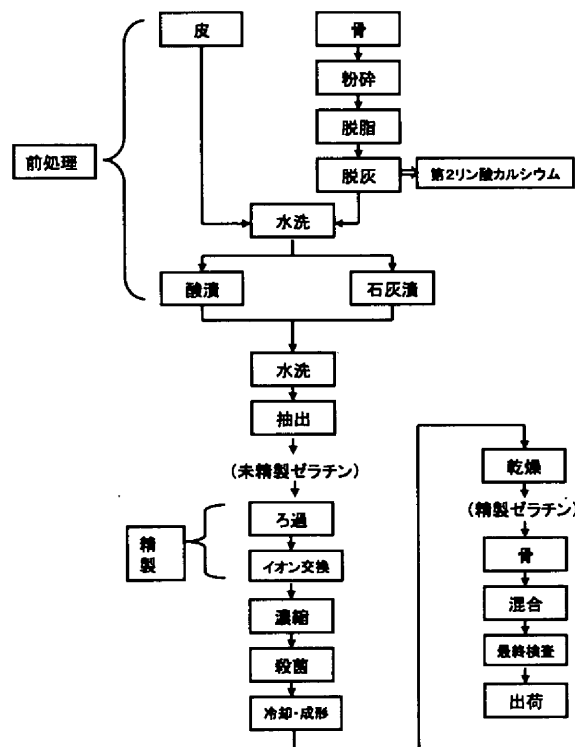


図 4-4 ゼラチンの一般的な製造工程<sup>6</sup>

牛由来ゼラチンの BSE リスクとして問題になるのは、脳などの高感染性組織が牛骨を汚染するという潜在的な可能性である<sup>7</sup>。ゼラチン製造工程の安全性については、欧州ゼラチ

<sup>6</sup> 新田ゼラチン株式会社ホームページをもとに作成 ([http://www.nitta-gelatin.co.jp/gelatin\\_lab0/4.html](http://www.nitta-gelatin.co.jp/gelatin_lab0/4.html))

<sup>7</sup> 牛皮（牛外皮）は特定危険部位でなく、OIE ルールの第 2.3.13.8 条にて、BSE 発生国に関係なく、牛皮から製造されたゼラチンは牛乳又は乳製品と同じ様に問題ないと明記されている (<http://www.mhlw.go.jp/shingij/2003/04/s0417-4e.html> など参照)。

ン工業組合（GME）のバリデーション研究報告がある<sup>4-3-1,4-3-2</sup>。

GME のバリデーション研究では、一般的に用いられている牛骨ゼラチンの全工程の基本的条件をできるだけ縮小モデルとして再現し、アルカリ処理、酸処理を経た「未精製ゼラチン」と、さらに精製化を経た「精製ゼラチン」を作成し、感染性評価を実施した。

感染性評価には、BSE 301V と SC263K の株が使われた。その結果、処理工程ごとにプリオンの除去効率に差はあるが、それぞれに除去効率を有し、その効果は累積的であった。一般的なゼラチン製造工程で用いられる高温と強アルカリ処理はプリオンの除去・不活化効果に有効である。

表 4-2 ゼラチンの製造工程における、高温・高圧処理、酸・アルカリ処理によるプリオンの不活化

株	処理条件	実験条件	クリアランスファクタ <sup>8</sup>		出典
			未精製ゼラチン	精製ゼラチン	
マウス継代 BSE301V	高温・高圧	BSE プリオンに感染したマウスの脳をゼラチンの原料となる牛骨に加え、オートクレーブ処理（133℃、3 気圧、20 分）して、未精製のゼラチンを作成（酸・アルカリによる前処理はしていない）	≥6.8	—	4-2-2
マウス継代 BSE301V	酸化・アルカリ化	BSE プリオンに感染したマウスの脳をゼラチンの原料となる牛骨に加え、18 時間かけてオセインを生成、酸処理とアルカリ処理によって未精製のゼラチンを作成	2.6 (酸化)  3.7 (アルカリ化)	≥4.8 (酸化)  ≥4.8 (アルカリ化)	4-3-1
マウス継代 BSE301V	アルカリ化	BSE プリオンに感染したマウスの脳をゼラチンの原料となる牛骨に加え、48 日間の脱塩処理でオセインを生成、希硫酸で 6 時間中和処理して未精製のゼラチンを作成。ろ過、イオン交換、濃縮、138℃～140℃で 4 秒殺菌し乾燥させて精製ゼラチンを作成	3.7	≥4.9	4-3-3
ハムスター継代スクレイパー SC263K	アルカリ化	スクレイパープリオンに感染したハムスターの脳をゼラチンの原料となる牛骨に加え、20 日間の脱塩処理でオセインを生成、希硫酸で 6 時間中和処理して未精製のゼラチンを作成	4.6	—	4-3-4

<sup>8</sup> Clearance Factors : 感染単位の減少の程度であり、次式で示される。  
(gram spike x 10log titre spike) / (ml gelatine x corr.fact. x 10log titre gelatine)ID50

## (2) 動物性油脂

動物性油脂の原料からの流れを図 4-5 に示す。動物性油脂は、と畜された牛の脂肪から得られる高級油脂 (premier jus tallow, 食用/動物消費用) とレンダリング処理によって得られる油脂 (tallow, 動物消費用) に大別される。

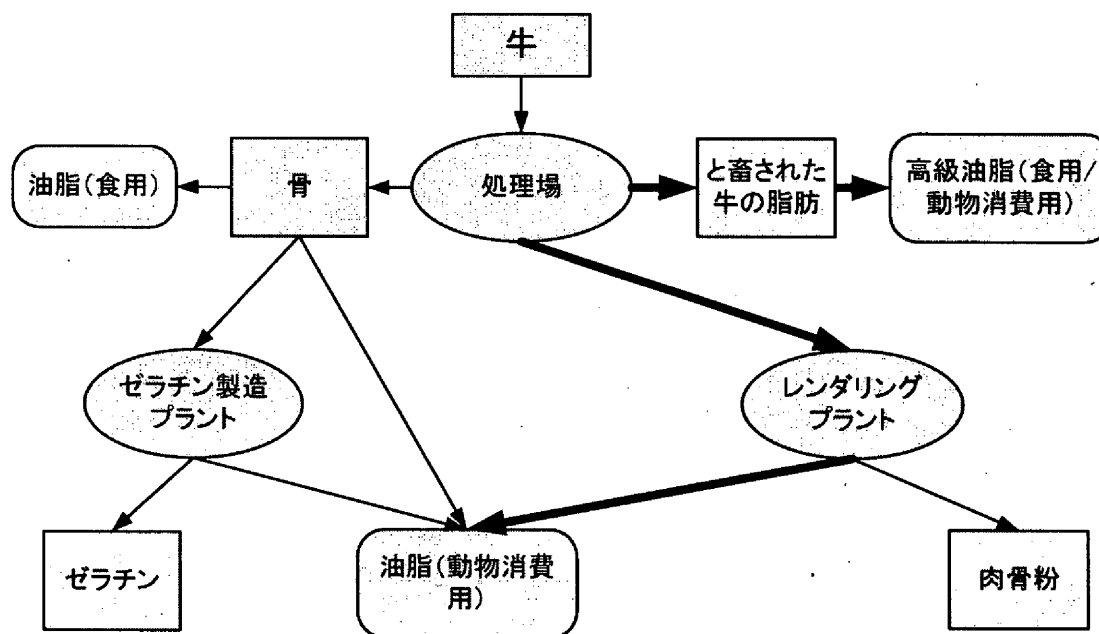


図 4-5 動物性油脂の製造工程<sup>9</sup>

スープ、ソース、マーガリン、子牛用ミルクなどに用いられる高級油脂を製造する際には、まず食肉センターや精肉店などから得られる脂肪組織を加熱し、原油を分離する。分離された原油は、水酸化ナトリウム水溶液を加えて加熱される。この過程で脱酸・脱色・脱臭処理が施される。その後、水洗され活性白土によって濾過・脱色され、たん白質などの不純物が除かれる。最後に脱臭工程 (240℃の高温で1時間加熱) を経て製品となる。

動物消費用油脂は、レンダリング処理によって肉骨粉と分離され、抽出される。

レンダリングプロセスを模擬した実験において、油脂からの感染能は確認されていない。この理由として、油脂特有の製造工程による影響が指摘されている。すなわち、と体が分割される前に専用ラインで除去・分離された脂肪組織塊から得られること、脱臭のための工程があること、スプリッティング工程 (遠心分離、ろ過、沈殿) があることである<sup>1-3-2,4-7-1</sup>。これらの工程がある程度の不活化効果をもたらすものと考えられる。

<sup>9</sup> 文献 4-7-1 Opinion of the BIOHAZ Panel on the on the “Assessment of the human and animal BSE risk posed by tallow with respect to residual BSE risk”をもとに作成。ここでは、太い矢印の部分に関する不活化について評価している。

### (3) 食肉（除去、付着・混入防止）

各地の畜産農家からと場へと運ばれてきた動物は、と畜場で検査される。検査に合格した動物は素早く放血され、頭部を切り離される。次に内臓を摘出し、「背割り」と呼ばれる方法で、背骨に沿って体の中心を左右に切り分ける過程を経て枝肉に加工される。その後、各業者に競り落とされて精肉に加工される。

解体処理では、通常、牛のと体を帯鋸を用いてせき柱の位置で縦断し、切断したせき髓を左右のと体から除去する。この場合、せき髓の大部分を縦断する機会が多いため、中枢神経系（CNS）由来の物質がと体や周辺環境に飛散する可能性があるが、無傷のせき髓を包むせき柱管を損傷することなく除去することが可能なコンパクトな丸鋸（試作品 oval saw<sup>10</sup> を使った解体）を用いると、特定危険部位からのプリオンの飛散を防止して、汚染のリスクを最小限に抑えることができるとの報告がある<sup>4-8-1</sup>。また、と畜時のスタンニング・ピッキングを禁止することで、食肉へのプリオンの付着・混入を防ぐことができる<sup>4-8-3</sup>。

#### 4-2 反すう動物由来たん白質を含む飼料の製造工程におけるプリオンの不活化

肉骨粉などの反すう動物由来たん白質を含む飼料は、レンダリング工程により固形油粕とされ、子牛用配合飼料、強化飼料、肥料などが製造される。固形油粕を抽出する際、獣脂の収率を高めるため有機溶媒による抽出が行なわれることがある。

有機溶媒抽出とは、加熱した有機溶媒（ヘプタン、ヘキサン、パークロロエチレン、石油スピリット、トリクロロエチレン）に暴露したのち、残留する溶媒を乾熱・湿熱加工によって除去する工程である。英国のレンダリング産業では、1970年代半ばから後半にかけてこの工程が実施されなくなったことから、不活化効果に影響が出たのではないかと懸念があった。そこで、当該工程における不活化効果の有無を確認するため、Taylor および Fernie の実験が実施されたが、当該工程における顕著な不活化効果は認められなかった<sup>1-3-1</sup>。

この実験では、スクレイピープリオンのマウス継代株 22A（熱安定性が高い）に感染したマウスの脾臓と、BSE プリオンのマウス継代株 301V（熱耐性が高い）に感染したマウスの脾臓を用いた。まず、上記高温溶媒に脾臓を暴露したのち、残渣の固形物を 100℃に加熱して 30 分間暴露し、さらに 100℃の蒸気に 30 分間暴露する。この結果、被験 TSE 病原体の力価は約 10 分の 1 に低減しただけであった<sup>1-3-2</sup>。

また英国では、有機溶媒抽出法の変化と同時期に処理方法（バッチ処理から連続処理へ）の変化もあった。バッチ処理法とは 1 回ごとにくず肉を加熱・ろ過するものであり、連続処理とは 1 回ごとではなくラインを作って高温装置の中で連続的にくず肉をくぐらせるものである。この変化により、連続処理法では加熱温度と時間の両方が減少し不活化効果に影響が出たのではないかと懸念された。

この処理方法に関しても、BSE 株を用いた実験が行なわれてきた。連続処理/バッチ処理、天然油脂/高脂肪油脂で 15 種類のレンダリングプロセスを模擬したところ、表 4-3 に示す

<sup>10</sup> 羊の解体用に開発された小型の楕円形鋸、牛の解体では帯鋸（band saw）による解体が一般的である。

とおり 4 つのプロセスから感染能が定量的に検出され不活化が十分でないことが示された<sup>1-3-1</sup>。

さらにその後、BSE 株/スクレイピー株を用いて、OIE の基準 (50mm粒以下にした後、133℃、3 気圧、20 分間以上) を含めた 6 種類のプロセスに関する別の実験が行われ、どの工程でも完全な不活化効果は期待できないことが示された<sup>1-3-3</sup>。

表 4-3 レンダリング処理条件によるプリオンの不活化実験結果

プロセス	コード※	粒径(mm)	終了時温度 (°C)		処理時間 (分)	感染マウス数	平均潜伏期間(標準偏差)(日)
			計画時	実施時			
マウス継代株	A	ホモジネート	NA	NA	NA	—	—
大気圧下バッチ処理	B	150	120	121	150	—	—
連続処理 (天然脂肪)	C	30	100-125	112	50	15/16	521(23)
	D	30	125	123	125	—	—
	E	30	100-140	122	50	10/14	566(17)
	F	30	140	139	125	—	—
連続処理 (高脂肪)	G	30	140	136	30	—	—
	H	30	140	137	120	—	—
連続真空処理(高脂肪)	I	10	125	120	20	7/15	520(44)
	J	10	125	121	57	9/11**	440(63)
連続煮取(天然脂肪)	K	20	100-120	101	120	—	—
	L	20	120	119	240	—	—
	M	20	70	72	240	—	—
加圧バッチ処理(天然脂肪)	Q	50	133	133	30*	—	—
	R	30	136	135	28*	—	—
	S	30	145	145	28*	—	—

\* 10 分間のヒートペネトレーション時間を含む

\*\*10 倍に希釈した場合は 10/15、100 倍の場合は 4/13 となった。

100 倍での感染力価は $\sim 10^{1.6}ID_{50}/ml$

※コード附番は文献のとおり (N,O,P は欠番)

出典) 文献 1-3-1 : D.M. Taylor, S.L. Woodgate and M.J. Atkinson, Inactivation of the bovine spongiform encephalopathy agent by rendering procedures, The Veterinary record, 137: 605-610

以上のことから、処理温度や暴露時間を縮めた連続処理によって、不活化効果に変化があったことがわかるが、バッチ処理段階においても完全な不活化効果があったわけではないことが示された。

肉骨粉などの反すう動物由来たん白質を含む飼料の製造工程において特有の不活化条件は見出されていないが、適切なレンダリング処理によって不活化効果が期待できることから、この段階で高温高圧に暴露させることが不活化として有効となる。

#### 4-3 反すう動物由来たん白質を含む肥料の製造工程におけるプリオンの不活化

肥料用肉粕液は、肉骨粉やゼラチン、ブタ、ウシなどの動物の解体時に発生する肉かす等を原料として製造される。

肉骨粉を原料とした肥料は、20%以下の割合で他の原料と混ぜ合わされて作られるが、その過程で水酸化ナトリウムを加えてアルカリ処理（溶液の最終濃度 2.3 M, 85°C, 1 時間以上）が施される<sup>11</sup>。このアルカリ処理は、WHO の「TSE 感染防御のためのガイドライン」に示された BSE プリオンを不活化させるのに有効な化学的処理（2M 濃度の水酸化ナトリウムをかけて 1 時間以上放置）と同等以上であるため、異常プリオンたん白質を不活化させる効果を持つ<sup>4-5-1</sup>。肉かすを用いたプリオンのスパイク試験（高濃度の異常プリオンたん白質を添加した試料に液状肥料製造工程に準じたアルカリ処理を行い、処理後の異常プリオンたん白質を測定）の結果からも、当該アルカリ処理によって異常プリオンたん白質の量が約  $1/10^6$  以下に減少していることが確認されている<sup>4-5-1</sup>。

スクレイパーに感染させたマウスの脳乳剤を 3 年間土壌中に埋めたところ失活しなかったという報告もあるため<sup>2-4-12</sup>、肥料中のプリオンを不活化するためには、上記方法において製造工程で不活化する必要がある。

#### 4-4 血液を原料とする製品の製造工程におけるプリオンの不活化

畜産物の血液を原料として、血漿粉末や血球粉末（医療用、食用、工業用）や凍結・乾燥血液（農業肥飼料用）の製品が製造される。これらの製品は、用途によって製造工程が異なるものと推察される。

人の血液を原料とする製剤の場合、vCJD が疑われる人からの輸血を禁止しているが、一般的な医療用の血漿分画製剤のいくつかの製造工程に関して、プリオン除去に一定の効果が期待されることが厚生労働省の調査によって確認されている（(1) エタノール分画 (2) PEG 分画 (3) グリシン分画 (4) イオンクロマト処理 (5) ナノフィルトレーション (6) アフィニティークロマト。このうちエタノール分画の工程を図 4-6 に示す）。ただし、製造工程中におけるプリオンの不活化・除去の試験・評価方法についてはコンセンサスが得られておらず製品間の比較等ができる状態ではないとしている<sup>12</sup>。

また血液、血漿や血漿製剤の製造工程における不活化を総括した論文においては、当該工程で「過酷な条件（例えば、20,000ppm 以上の有効塩素を含有する次亜塩素酸ナトリウム溶液の使用）を用いると変性を引き起こしてしまう。そのため、過酷な条件は適さない」と報告されている。また、この製造工程における最も有効な不活化方法として、1 mol/L の

<sup>11</sup> この処理により、肉骨粉等由来のたん白質は、アミノ酸等に分解され、肥料としてより植物に利用されやすい形態になるとされている。（内閣府食品安全委員会「アルカリ処理をした液状の肉骨粉等を肥料として利用することについての御意見・情報の募集について」（平成 15 年 10 月実施）の公表資料 <http://www.fsc.go.jp/iken-bosyu/alkali1010-betten.pdf>）

<sup>12</sup> 厚生労働省 薬事・食品衛生審議会 平成 16 年度第 7 回血液事業部会運営委員会（平成 17 年 1 月）「血漿

水酸化ナトリウムに浸し、121℃の高温でオートクレーブ処理をするという加熱とアルカリ処理を組み合わせた方法が挙げられている。この方法ならば、121℃の蒸気圧下で実施した場合だけではなく簡略的に煮沸処理をして適用した場合でも有効な方法となる。これらの現実的な評価は、欧州のゼラチン製造業者が実施した BSE 関連のバリデーション試験で認められたものである<sup>4-6-1</sup>。

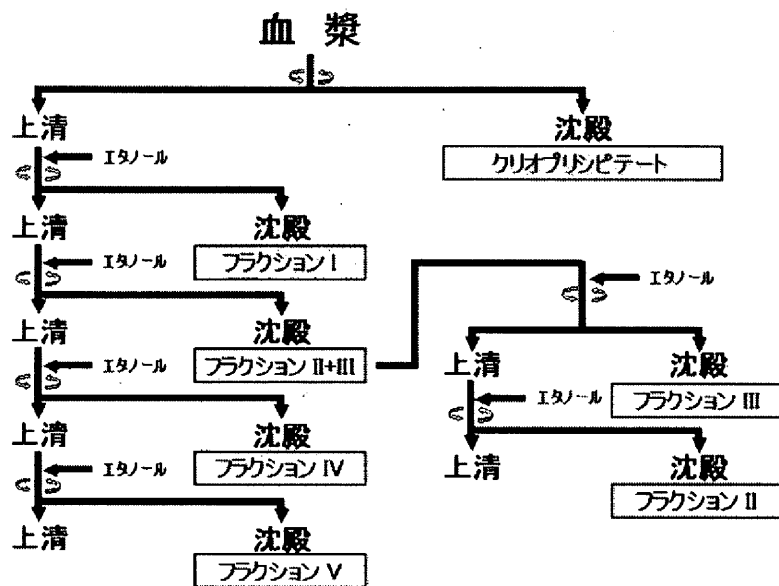


図 4-6 エタノールの分画工程<sup>13</sup>

分画製剤の製造工程中のプリオン除去等に係る安全性確保について」

<sup>13</sup> 社団法人日本血液製剤協会ホームページより [http://www.ketsukyo.or.jp/benkyokai/01/index\\_03.html](http://www.ketsukyo.or.jp/benkyokai/01/index_03.html)



## 5. 実用化されている TSE 検査及び開発段階にある TSE 検査とそれらの特性

### 5-1 TSE 検査の概要とその特性

わが国における BSE の全頭検査や、膨大な牛の飼養頭数を有する国における BSE サーベイランスなど、大量のサンプルの検査が必要とされる場合には、検査の迅速化が求められる。また、TSE 感染動物由来の食品・製品の流通防止や TSE サーベイランスの信頼性向上のため、検査の感度の向上が求められている。さらに、近年、BSE 以外の TSE にも注目が集まるようになっており、簡便かつ安価に TSE 検査を行うために、異なる種類の TSE の検査が可能な製品も求められている。現在のところ、EU が評価している TSE 検査のキットは 20 製品（うち、牛の BSE 検査用 12 製品、羊・山羊の TSE 検査用 8 製品）あり、それら以外にも様々な検査方法が評価待ちか開発段階にある。以下ではそれぞれの検査法を原理ごとにまとめ、評価のなされているものに関してはその評価も併せて示す。

#### (1) ELISA

##### 1) 原理・特徴

酵素免疫測定法(ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)とは、プラスチックなどの表面にたん白質を含む溶液を接触させ、溶液中のたん白質を吸着させたのち、目的のたん白質に特異的に結合する抗体とその抗体に結合して化学発光などのシグナルを発する物質によって目的のたん白質の存在やその量を測定する手法である。

ELISA には直接吸着法とサンドイッチ法の 2 種類がある。直接吸着法では目的とする抗原を含む溶液を直接固相(プラスチックチューブやマイクロプレートの well)に接触させ、固相表面に非特異的に吸着させ、ブロックした後、目的のたん白質に特異的な抗体を加え、抗原に結合しなかった抗体を洗い流して、残った抗体を酵素反応により測定する。この方法は簡便であるが、最初に固相に加えた溶液に目的の抗原以外のたん白質が多量にあり、それらが強い吸着力を持っていると、溶液中の目的たん白質はほとんど吸着できなくなってしまう。条件によっては検出感度が著しく低くなるし、検出できるはずの抗原が検出できないこともある。

これに対しサンドイッチ法では、まず固相に目的のたん白質に特異的な抗体を結合させておく。固相表面をブロックした後、目的物質を含む溶液を加える。余計なたん白質や固相に結合しなかった抗原を洗い流した後標識した抗体を加え、固相に結合していた目的物質を測定する。この場合、最初に抗原を捉える(capture)抗体と、後から結合量を量る抗体とは同じ抗原分子上の異なる部位に結合しなければいけない。すなわち、目的の抗原上に複数の抗体結合部位があるか、用いる 2 種類の抗体が同一分子上の異なる抗原決定基を認識していないといけない。また、capture に用いる抗体の量が少ないと、後から検出に用いる抗体の量が幾ら多くても最初に捉えられた量以上の抗原は検出できない。従って、サンドイッチ法は感度は高いが、定量的に検出するためには工夫が必要な方法である。

## 2) キット

ELISA 法を用いた TSE 検査キットとしては表 5-1 に示すものが挙げられる<sup>5-1-1</sup>。

表 5-1 ELISA 法を用いた TSE 検査キット

分類	検査キット
直接 ELISA 法	<ul style="list-style-type: none"><li>• Enfer TSE Kit (Enfer Technology, Ireland)</li><li>• IDEXX HerdChek BSE Antigen Test Kit, EIA (IDEXX Laboratories, USA)</li><li>• Enfer TSE Kit v2.0 (autom. Sample prep.) (Enfer Scientific, Ireland)</li></ul>
サンドイッチ ELISA 法	<ul style="list-style-type: none"><li>• Platelia BSE detection Kit (CEA (Bio-Rad), France)</li><li>• Prionics-Check LIA aCDI NA (Prionics, Switzerland USDA (InPro), USA MRC prion unit, Imperial College, UK)</li><li>• FRELISA BSE (Fujirebio, Japan)</li><li>• Institut Pourquier Speed'it BSE (Institut Pourquier, France)</li><li>• Priontype post mortem (Labor Diagnostik Leipzig GmbH, Germany)</li><li>• Roboscreen Beta Prion BSE EIA Test Kit (Roboscreen GmbH, Germany)</li><li>• Roche Applied Science PrionScreen (Roche Diagnostics GmbH, Germany)</li></ul>

## 3) 評価

それぞれのキットで EU の評価 (感度、特異度、検出限界) をクリアしている (5-2 (3) 参照)。

## (2) ウェスタンブロッティング

### 1) 原理・特徴

たん白質を含む溶液をゲル上で電気泳動し、そのゲルを PVDF のメンブレンに乗せて電圧をかけるとゲル中のたん白質がメンブレンに移る。その後、メンブレンに対して目的のたん白質に特異的に結合する抗体を吸着させ、さらにその抗体に対する二次抗体を結合させる。二次抗体には酵素が結合させてあり、その酵素の基質と反応させることでたん白質を検出する。

## 2) キット

- Prionics-Check WB (Prionics, Switzerland)
- Prionics-Check Western Small Ruminant test (Prionics, Switzerland)

## 3) 評価

EU による検出限界はクリアしている (5-2 (3) 参照)<sup>5-1-1,5-12-3</sup>。

## (3) バイオアッセイ

### 1) 原理・特徴

試験の対象となるサンプルをマウスなどの動物に接種し、発症するか否か、または発症までの潜伏期間などから測定を行う方法である。

## 2) 評価

抗体などを用いた方法より感度が高いが、非常に時間がかかることが特徴である。

現在、免疫アッセイや従来のバイオアッセイよりも高感度な培養細胞を用いたアッセイ法が開発されている<sup>5-6-1</sup>。

## (4) CDI

### 1) 原理・特徴

構造依存性免疫検査法 (CDI: Conformation-Dependent Immunoassay) はこれまでの検査法と異なり Proteinase K 処理を行うことなく、たん白質変成剤を用いて、未変性 PrP と変性 PrP に対する PrP 抗体の結合性の差から異常 PrP を検出するものである。そのため、Proteinase K 感受性の異常 PrP 前駆体も検出できる利点がある<sup>5-8-1</sup>。

### 2) キット

Beckman Coulter InPro CDI kit (Beckman Coulter, USA)

### 3) 評価

EU の評価 (感度、特異度、検出限界) をクリアしている (5-2 (3) 参照)。

## (5) RNA アプタマー

RNA に立体構造を持たせ、 $\beta$ シートに富むプリオンたん白質のみを認識させることにより、抗体による異常プリオンたん白質の検出のような原理で検出する方法が研究されている。それらの報告によれば、作成した RNA アプタマーは異常プリオンたん白質を特異的に認識し、検出することができたとされている<sup>5-9-1,5-9-2</sup>。

## (6) PMCA

PMCA (Protein-Misfolding Cyclic Amplification) は、異常プリオンたん白質を正常プリオンたん白質と培養することで異常プリオンたん白質を増やし、それを音波処理して細かく分離させ、さらに正常プリオンたん白質と培養して増やすというサイクルを繰り返すことで、極微量の異常プリオンたん白質をも検出できるという手法である。バイオアッセイに比べて時間が短縮できる上に同等の高感度を示す方法である<sup>5-3-2,5-3-3</sup>。この方法を用いれば潜伏期間中の動物のサンプルからも検出が可能となる。この手法は最初スクレイパーで開発されたが、他の TSE にも適用できる可能性がある。スクレイパーを感染させたハムスターの血液中から、この手法を用いて異常プリオンたん白質を検出することができたとの報告があり、このことは、現在難しいとされている生前診断に応用できる可能性を示唆している<sup>5-3-1</sup>。

### (7) フローサイトメトリー

フローサイトメトリーとは、細胞などの浮遊液を高速で流し、そこにレーザーを当てて拡散する光を測定することで細胞一つ一つの大きさや形、内部構造、標識した蛍光の強度などを測定する手法である。その結果に応じてそれぞれの細胞をある一定の基準の下に分別することが可能である。

この手法を用いて、血液中のプリオンたん白質を検出する研究が行われた。これは、異常プリオンたん白質と正常プリオンたん白質の集合性の違いをもとにしたもので、結果として非常に高感度に検出することができたという報告がなされている<sup>5-10-1</sup>。

### (8) 蛍光相関分光法

現在用いられている、ELISA などの異常プリオンたん白質の検出法は数時間という長い時間がかかる上に一定以上の濃度の検体でないと検出できないという欠点がある。短時間で簡便に実施することができ、感度も高い検査法の開発が進められているが、その一つとして蛍光相関法が挙げられる。

・ 蛍光相関法とは、溶液中の異常プリオンたん白質に特異的に蛍光抗体で標識し、その検体の溶液にレーザー光を照射してたん白質の量を測定する方法である。2000年の報告では、CJD 患者の脳せき髄抽出液中から蛍光相関法を用いて異常プリオンたん白質を検出できた<sup>5-11-1</sup>。最近では、北大・田村教授の研究グループと複数の企業や研究機関が共同で蛍光相関法に基づく全自動の異常プリオンたん白質検出装置の開発を進めており、2005年の時点での試作機では ELISA 法の半分の時間で検査可能であるという。さらに、検体に直接接触することなく行うことが可能という利点もある<sup>5-11-3</sup>。しかし、感度の点では ELISA に及ばないことから、感度の向上を課題として研究が進められている<sup>5-11-3</sup>。なお、この手法はでプリオン病だけでなくアルツハイマーなどの診断にも応用できる<sup>5-11-1</sup>ともいわれている。

### (9) 診断チップ

現在、ガラス板に掘った溝の中に、脳乳剤を注入し、抗原抗体反応を利用して BSE の原因になる異常プリオンたん白質を検出するチップの開発が進められている。このチップを用いれば、試験に要する時間が従来の六分の一である 25 分に短縮され、かつ感度も高いといわれている<sup>5-7-4</sup>。

## 5-2 EUにおけるTSE検査方法の評価

### (1) EC委員会認可済みのTSE検査方法

EU加盟国では、30ヶ月齢以上のと畜牛（全頭）および24ヶ月齢以上の死廃牛（一定数）について、評価に基づきEC委員会が認可した迅速検査キットによってBSE検査を受けることになっている。認可済みの迅速検査キットはEC規則No.999/2001のAnnex Xに列挙されている。2006年2月改正のEC規則Annex Xでは、TSE検査方法として表5-2および表5-3に示す20の検査キットが認可されている（BSE検査用12、羊・山羊のTSE用8）。

表 5-2 EC認可済みの牛のBSE検査方法

開発会社名 (所在国)	検査キット名	原理	概要
Prionics AG (スイス)	Prionics-Check Western test	ウェスタン ブロット	プロティナーゼ K 抵抗性 PrP <sup>Res</sup> を検出する 免疫ブロッティング (ウェスタンブロット)
Enfer Scientific Ltd (アイルランド)	Enfer test および Enfer TSE Kit version 2.0	ELISA	化学発光増幅試薬を用いた化学発光 ELISA
CEA (フランス)	Bio-Rad TeSeE test	サンドイッチ ELISA	変性および濃縮後に行われる PrP <sup>Res</sup> のサン ドイッチ免疫アッセイ
Prionics AG (スイス)	Prionics-Check LIA test	ELISA	モノクローナル抗体を用いてプロティナー ゼ K 抵抗性 PrP <sup>Res</sup> を検出するマイクロプレ ートベースの免疫アッセイ
Beckman Coulter (アメリカ)	Beckman Coulter InPro CDI kit	CDI	構造依存性免疫検査法 (CDI)、BSE 抗原テ ストキット
CEDI Diagnostic BV (オランダ)	CediTect BSE test	ELISA	PrP <sup>Sc</sup> を定性的に検出する化学発光 ELISA
IDEXX Laboratories (アメリカ)	IDEXX HerdChek BSE Antigen Test Kit, EIA	ELISA	選択的に PrP <sup>Sc</sup> と結合する化学ポリマーと PrP 分子の保存性の高い領域に対するモノ クローナル抗体を用いた免疫アッセイ
Institut Pourquier (フランス)	Institut Pourquier Speed'it BSE	ELISA	牛の組織における PrP <sup>Sc</sup> を検出するマイク ロプレートベースの化学発光免疫アッセイ
Prionics AG (スイス)	Prionics Check PrioSTRIP	イムノクロマ ト	プロティナーゼ K 抵抗性 PrP <sup>Res</sup> を検出する 2つの異なるモノクローナル抗体を用いた イムノクロマト法(lateral flow immunoassay)
Roboscreen GMBH (ドイツ)	Roboscreen Beta Prion BSE EIA Test Kit	サンドイッチ ELISA	牛の PrP <sup>Sc</sup> のかなりの変性状態における2 つの決定基に対する2つの異なるモノク ローナル抗体を用いた両面免疫アッセイ
Roche Diagnostic GMBH (ドイツ)	Roche Applied Science PrionScreen	サンドイッチ ELISA	プロティナーゼ K 抵抗性 PrP <sup>Sc</sup> を検出する サンドイッチ ELISA
富士レビオ (日本)	FRELISA BSE post-mortem rapid BSE Test	サンドイッチ ELISA	プロティナーゼ K 抵抗性 PrP を検出する2 つの異なるモノクローナル抗体を用いて抗 原を捉える ELISA

資料: COMMISSION REGULATION (EC) No 253/2006 of 14 February 2006 amending Regulation (EC) No 999/2001 of the European Parliament and of the Council as regards rapid tests and measures for the eradication of TSEs in ovine and caprine animals ([http://europa.eu.int/eur-lex/lex/LexUriServ/site/en/oj/2006/l\\_044/l\\_04420060215en00090012.pdf](http://europa.eu.int/eur-lex/lex/LexUriServ/site/en/oj/2006/l_044/l_04420060215en00090012.pdf))

表 5-3 EC 認可済みの羊および山羊の TSE 検査方法

開発会社名 (所在国)	検査キット名	原理	概要
Beckman Coulter (アメリカ)	Beckman Coulter InPro CDI kit	CDI	構造依存性免疫検査法 (CDI)、BSE 抗原テストキット
CEA (フランス)	Bio-Rad TeSeE test	サンドイッチ ELISA	変性および濃縮後に行われる PrP <sup>Res</sup> のサンドイッチ免疫アッセイ
CEA (フランス)	Bio-Rad TeSeE Sheep/Goat test	サンドイッチ ELISA	変性および濃縮後に行われる PrP <sup>Res</sup> のサンドイッチ免疫アッセイ
Enfer Scientific Ltd (アイルランド)	Enfer TSE Kit version 2.0	ELISA	化学発光増幅試薬を用いた化学発光 ELISA
IDEXX Laboratories (アメリカ)	IDEXX HerdChek BSE -Scrapie Antigen Test Kit, EIA	ELISA	選択的に PrP <sup>Sc</sup> と結合する化学ポリマーと PrP 分子の保存性の高い領域に対するモノクローナル抗体を用いた免疫アッセイ
Institut Pourquier (フランス)	POURQUIER <sup>®</sup> SLIAScrapie	ELISA	羊の組織における PrP <sup>Sc</sup> を検出するマイクロプレートベースの化学発光免疫アッセイ
Prionics AG (スイス)	Prionics-Check Western Small Ruminant test	ウェスタン ブロット	プロティナーゼ K 抵抗性 PrP <sup>Res</sup> を検出するウェスタンブロットの原理に基づく免疫ブロット
Prionics AG (スイス)	PrionicsCheck LIA Small Ruminants	ELISA	プロティナーゼ K 抵抗性 PrP <sup>Sc</sup> を検出するマイクロプレートベースの化学発光免疫アッセイ

資料: COMMISSION REGULATION (EC) No 253/2006 of 14 February 2006 amending Regulation (EC) No 999/2001 of the European Parliament and of the Council as regards rapid tests and measures for the eradication of TSEs in ovine and caprine animals ([http://europa.eu.int/eur-lex/lex/LexUriServ/site/en/oj/2006/l\\_044/l\\_04420060215en00090012.pdf](http://europa.eu.int/eur-lex/lex/LexUriServ/site/en/oj/2006/l_044/l_04420060215en00090012.pdf))

## (2) EU における TSE 検査方法の評価

### 1) BSE 検査方法の評価

#### ①経緯

##### a) 背景<sup>14</sup>

BSE や TSE の迅速かつ正確な診断方法は、特に欧州において、BSE/TSE 問題への対応を大きく促進させると認識されていた。また、1998 年には Prionics 社が世界初の BSE 検査キット“Prionics-Check”の販売を開始していた。このような背景から、信頼性の高い BSE/TSE の迅速検査方法に大きなニーズがあった。そこで、欧州委員会第 24 総局（消費者政策・消費者健康保護担当）が専門家グループおよび標準物質測定研究所（IRMM: Institute of Reference Materials and Measurements）と共同で、実用化済み、あるいは実用化段階の BSE 迅速検査方法のパフォーマンスに関する具体的な情報（感度、特異性、検出限界（希釈試験））を得るための評価を実施することになった。

<sup>14</sup> EC DG SANCO “The Evaluation of Tests for the Diagnosis of Transmissible Spongiform Encephalopathy in Bovines” 1999.7 ([http://ec.europa.eu/food/food/biosafety/bse/bse12\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/food/biosafety/bse/bse12_en.pdf))

b) 第1回評価<sup>14</sup>

1998年5月19日にEC公告(OJEC)において評価に対する関心表明の招請が行われた。30組織から追加情報の要求があり、評価の条件や規格に関する詳細な書類を送付した。最終的には、9組織の10迅速検査法について申請があった。この申請について科学的専門家パネルが書類審査を行い、4つの迅速検査法について評価が行われることになった。評価のためのラボ試験は1999年5月に実施された。

この評価結果を受けて、2001年5月22日に制定されたTSEの防止、管理、根絶に関するEC規則999/2001において、第5条(3)のBSEステータス評価および第6条(1)のTSEモニタリングに用いられる迅速検査としてPrionics社(スイス)のPrionics Check test、Enfer社(アイルランド)のEnfer test、フランス原子力庁(フランス)のBIORADE test(現Bio-Rad TeSeE test)の3つの迅速検査法が正式に認可されてAnnex Xに掲載された。

c) 第2回評価<sup>15,16</sup>

第1回評価の後、認可を受けた3つのBSE迅速検査法と同等もしくはそれ以上のパフォーマンスを示すBSE迅速検査法が開発されたことから、第2回のBSE迅速検査法の評価が行われることになった。評価の内容や体制は1999年の第1回評価と同様であった。2000年2月15日にEC公告(OJEC)において評価に対する関心表明の招請が行われ、7組織の8迅速検査法について申請があった。この申請について科学専門家パネルが書類審査を行い、5つの迅速検査法について評価が行われることになった。評価のためのラボ試験は2000年12月から2001年9月にわたって実施された。

2001年12月12日に専門家グループによってラボ試験の結果が議論され、2002年1月11日にはSSCよりこれらの迅速検査法を認可する前にフィールド試験によって評価すべきとの勧告が行われた。2002年2月22日にフィールド試験のプロトコルがSSCによって承認され、フィールド試験が実施されることになった。そこでは、認可済みの3つの迅速検査法がリファレンス検査法とされ、これらと統計的に同等あるいはそれ以上のパフォーマンスが要求された。

フィールド試験の結果とフィールド試験の実施状況について2003年2月12日の専門家会議で評価された。2003年3月6日にはPrionics社(スイス)のLIA testとInPro社(アメリカ)のCDI-5 test(現Beckman Coulter社のInPro CDI kit)について、認可済みの迅速検査法との同等性が確認されたとして、EC委員会の認可に推奨するSSCの報告書が承認された。その結果、2003年6月19日のEC規則999/2001改正(EC規則1053/2003)において、これら2つの迅速検査法が正式に認可されてAnnex Xに掲載された。

<sup>15</sup> EC DG SANCO "The Evaluation of Five Rapid Tests for the Diagnosis of Transmissible Spongiform Encephalopathy in Bovine(2nd Study)", 2002.3 ([http://ec.europa.eu/food/food/biosafety/bse/bse42\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/food/biosafety/bse/bse42_en.pdf))

<sup>16</sup> EC SSC "Opinion of the Scientific Steering Committee on the Field Trial Evaluation of Two New Rapid BSE Post Mortem Tests", 2003.3 ([http://ec.europa.eu/food/food/biosafety/bse/out316\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/food/biosafety/bse/out316_en.pdf))

d) 第3回評価<sup>17,18,19,20</sup>

第3回の BSE 迅速検査法の評価は、2003年1月22日に EC 公告 (OJEC) において評価に対する関心表明の招請が行われ、12組織の12迅速検査法について申請があった。この申請について科学専門家パネルが書類審査を行い、10迅速検査法について評価が行われることになった。ただし、ドイツのハンブルグエッペンドルフ医療センター (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf) の迅速検査法は評価の対象外とされた。また、既に認可済みの Enfer 社 (アイルランド) の Enfer test について、ホモジナイズ方法の変更に伴って、再評価が行われた。新たな9つの迅速検査法のラボ試験は2004年1月から4月にかけて実施され、Enfer test のラボ試験は2004年9月に実施された。その結果、Prion Developmental Laboratories 社 (アメリカ) の迅速試験法のみがラボ試験の評価が十分でなかった (2つの陽性サンプルが陰性とされた) ため、フィールド試験に進むことが認められなかった。なお、2003年5月より、EC 委員会への科学的アドバイスを提供する役割は EC SSC から EFSA (European Food Safety Authority) が引き継いだ。そこで、第3回評価は、IRMM と欧州委員会消費者政策・消費者健康保護担当総局が EFSA のワーキンググループと共同で実施された。

ラボ試験の結果を受けて、9つの迅速検査法について2004年4月から9月にかけてフィールド試験が実施された。フィールド試験に先立ち、EFSA は2002年に承認された SSC のプロトコルにいくつかの改訂を行い、2004年4月5日に新たなフィールド試験のプロトコルを承認した<sup>21</sup>。9つの迅速検査法のフィールド試験はこのプロトコルに基づいて実施された。なお、2004年7月1日には生体牛の BSE 検査法のフィールド試験のプロトコルについても承認されている<sup>22</sup>。

2004年11月16日には、この段階でフィールド試験を完了させていた7つの迅速試験法<sup>23</sup>について評価が行われ、全ての迅速試験法が認可済みの迅速検査法との同等性が確認されたとして、EC 委員会の認可に推奨する EFSA の報告書が承認された。その結果、2005

<sup>17</sup> EC DG SANCO “The Evaluation of Ten Rapid Tests for the Diagnosis of Transmissible Spongiform Encephalopathy in Bovine”, 2004.11

([http://www.irmm.jrc.be/html/activities/TSE\\_testing/phaseI/BSEtestevaluation2004globalreport.pdf](http://www.irmm.jrc.be/html/activities/TSE_testing/phaseI/BSEtestevaluation2004globalreport.pdf))

<sup>18</sup> EC DG SANCO “The Field Trial of Seven New Rapid Post Mortem Tests for the Diagnosis of Bovine Spongiform Encephalopathy in Bovine”, 2004.11 ([http://www.irmm.jrc.be/html/activities/TSE\\_testing/GlobalreportphaseII.pdf](http://www.irmm.jrc.be/html/activities/TSE_testing/GlobalreportphaseII.pdf))

<sup>19</sup> EFSA “Scientific Report on the evaluation of seven new rapid post mortem BSE tests”, 2004.11 ([http://www.efsa.eu.int/science/tse\\_assessments/bse\\_tse/694/sreport18\\_7new\\_rpmt\\_bse\\_en1.pdf](http://www.efsa.eu.int/science/tse_assessments/bse_tse/694/sreport18_7new_rpmt_bse_en1.pdf))

<sup>20</sup> EFSA “Scientific Report on the Evaluation of two Rapid post mortem BSE Tests”, 2005.9 ([http://www.efsa.eu.int/science/tse\\_assessments/bse\\_tse/1158/biohaz\\_sr\\_ej48\\_bsetests\\_fujirebiold1\\_en1.pdf](http://www.efsa.eu.int/science/tse_assessments/bse_tse/1158/biohaz_sr_ej48_bsetests_fujirebiold1_en1.pdf))

<sup>21</sup> EFSA “Scientific Report on the Design of a Field Trial Protocol for the Evaluation of New Rapid BSE post mortem Tests”, 2004.4 ([http://www.efsa.eu.int/science/tse\\_assessments/bse\\_tse/560/bse01\\_sr01\\_tests\\_postmortem\\_en1.pdf](http://www.efsa.eu.int/science/tse_assessments/bse_tse/560/bse01_sr01_tests_postmortem_en1.pdf))

<sup>22</sup> EFSA “Scientific Report on the Design of a Field Trial Protocol for the Evaluation of BSE Tests for Live Cattle”, 2004.7 ([http://www.efsa.eu.int/science/tse\\_assessments/bse\\_tse/612/report09\\_bse02\\_tests\\_livecattle\\_en1.pdf](http://www.efsa.eu.int/science/tse_assessments/bse_tse/612/report09_bse02_tests_livecattle_en1.pdf))

<sup>23</sup> CEDI Diagnostic 社 (オランダ) の CediTect BSE Test, Enfer 社 (アイルランド) の Enfer TSE Kit version 2.0, IDEXX Laboratories 社 (アメリカ) の IDEXX HerdChek BSE Antigen Test Kit, EIA, Institut Pourquier 社 (フランス) の Speed' it BSE, Prionics 社 (スイス) の Prionics Check PrioSTRIP, Roboscreen 社 (ドイツ) の Roboscreen Beta Prion BSE EIA Test Kit, Roche Diagnostics 社 (ドイツ) の Roche Applied Science PrionScreen



年 2 月 16 日の EC 規則 999/2001 改正 (EC 規則 260/2005) において、これら 7 つの迅速検査法が正式に認可されて Annex X に掲載された。

また、2005 年 9 月 2 日には、残る 2 つの迅速試験法<sup>24</sup>について評価が行われ、富士レビオ (日本) の迅速検査法は認可済みの迅速検査法との同等性が確認され、EC 委員会の認可に推奨する一方、Labor Diagnostik 社 (ドイツ) の迅速検査法は認可済みの迅速検査法に比べて統計的に劣後するとの評価がなされ、EC 委員会の認可に推奨しないこととされた EFSA の報告書が承認された。その結果、2006 年 2 月 14 日の EC 規則 999/2001 改正 (EC 規則 253/2006) において、富士レビオの迅速検査法が正式に認可されて Annex X に掲載された。

## 2) TSE 検査方法の評価

### a) 背景<sup>25</sup>

2001 年 5 月 22 日に制定された TSE の防止、管理、根絶に関する EC 規則 999/2001 においては、牛の BSE だけでなく羊と山羊のスクレイピーについてもモニタリングを実施することとされ、そこでは、牛の BSE について認可された BSE 迅速検査法のいずれかを用いることとされた。また、アクティブサーベイランスに係る EC 規則 270/2002 では、EU 諸国において TSE の存在について年間 56 万頭の小型反すう動物の検査を行うこととされたが、そこでも、2002 年 4 月 1 日以来、牛の BSE について認可された BSE 迅速検査法を用いて検査が行われていた。上記のように用いられたいずれの検査法も羊の組織における適用可能性は評価されていなかった。

そこで、IRMM と TSE/BSE アドホックグループが小型反すう動物の TSE 迅速検査法の評価プロトコル案を策定し、2002 年 11 月 7~8 日に EC SSC によって承認された<sup>26</sup>。ここでは、BSE 迅速検査法の評価と同様に、実用化済み、あるいは実用化段階の BSE 迅速検査方法のパフォーマンスとして感度、特異性、検出限界 (希釈試験) に関する評価が行われることとされた。

### b) 第 1 回評価<sup>27</sup>

#### ア) 第 1 回評価の経緯<sup>25</sup>

TSE 迅速検査法の評価に関する関心表明の招請は、BSE 迅速検査法の第 3 回評価への関心表明の招請と同時に 2003 年 1 月 22 日に EC 公告 (OJEC) において行われ、2 つの組織の 2 つの迅速検査法について申請があった。この申請について科学専門家パネルが書類審査を行い、2 つの迅速検査法の双方について評価が行われることになった。また、

<sup>24</sup> 富士レビオ (日本) の Fujirebio FRELISA post mortem rapid BSE Test、Labor Diagnostik 社 (ドイツ) の Priontype post mortem rapid BSE Test

<sup>25</sup> EC DG SANCO “The Evaluation of Rapid Post Mortem tests for the Diagnosis of TSE in Sheep”, 2004.6 ([http://www.irmm.jrc.be/html/activities/TSE\\_testing/040616\\_Scrapie\\_report\\_global.pdf](http://www.irmm.jrc.be/html/activities/TSE_testing/040616_Scrapie_report_global.pdf))

<sup>26</sup> EC DG SANCO “Opinion on a programme for the evaluation of rapid post mortem tests to detect TSE in small ruminants”, 2002.11 ([http://ec.europa.eu/food/food/biosafety/bse/out300\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/food/biosafety/bse/out300_en.pdf))

<sup>27</sup> 現段階では第 1 回評価のみが行われている。

既に BSE 迅速検査法として認可され、2002 年 4 月より TSE 迅速検査法として用いられていた 5 つの迅速検査法についても評価への参加が招請された。このうち、InPro 社（アメリカ）の CDI-5 test を除く 4 つの BSE 迅速検査法が評価に参加することになった。

6 つの迅速検査法<sup>28</sup>の評価は 2004 年 1 月から 6 月にかけて IRMM によって実施された。そこでは Atypical スクレイピーの検出の感度についても評価が行われた。また、2004 年 8 月には、BSE 牛の脳のホモジネートを経口接種させて神経症状を呈した羊の脳組織の検査が行われた。さらに、2005 年 3 月には、フランスにおける山羊の BSE 例が確認されたことを受けて、実験で BSE に感染させた羊の脳に関する希釈試験についても実施された。

また、2005 年 2 月には、IDEXX Laboratories 社（アメリカ）の Idexx TSE post mortem test と富士レビオ（日本）の Fujirebio FRELISA post mortem test が評価に参加することになった。さらに InPro 社（アメリカ）の CDI-5 test も評価に参加することになった。結局、9 つの迅速検査法の全てが書類審査を通過し、ラボ試験に進んだ。

なお、2005 年 2 月 16 日には BSE 迅速検査法の第 3 回評価の結果を受けた EC 規則 999/2001 の改正（EC 規則 260/2005）が行われたが、TSE の迅速検査法については、実施中であった第 1 回評価に関する EFSA の意見が公表されるまでの間は、既に承認されていた 5 つの BSE 迅速検査法を使用すべきであるとして、これらが Annex X の TSE 迅速検査法として掲載された。

#### イ) 6 つの迅速検査法の評価<sup>25,29</sup>

2005 年 5 月の段階で、IDEXX Laboratories 社、富士レビオ、InPro 社の迅速検査法を除く 6 つの迅速検査法のラボ試験が完了し、評価を受けた。

スクレイピー羊の脳幹組織の検査では、全ての迅速検査法で十分な感度を有していた。また、実験的に BSE に感染させた羊の脳幹組織（3 サンプル）の検査でも、全ての迅速検査法で PrP<sup>sc</sup> を検出した。そこで、EFSA では、脳幹組織における羊のスクレイピーと BSE の有病率を評価する際には、全ての迅速検査法の認可を推奨した。

さらに、Prionics Check LIA small ruminants を除く全ての迅速検査法では、Atypical スクレイピーの脳および小脳の 3 サンプル全てが検出された。脳幹組織における Atypical スクレイピーの検出が目的の場合、脳幹における PrP<sup>sc</sup> の濃度は低いいため、高感度の迅速検査法しか用いることができない。そこで、EFSA では、脳幹組織における Atypical スクレイピーの検出には、高い検出限界を示した Bio-Rad 社の 2 つの迅速検査法を推奨した。

山羊における BSE および Atypical スクレイピーの検出については、これらの迅速検査法のパフォーマンスに関するデータはない。しかし、山羊における BSE および Atypical スクレイピーに関する近年の限られた科学的知見から、EFSA では山羊は羊と同等に取り

<sup>28</sup> Prionics 社（スイス）の Western Blot small ruminants および LIA small ruminants、Enfer 社（アイルランド）の Enfer TSE test version 2.0、Bio-Rad 社（フランス）の TeSeE test および TeSeE sheep/goat test、Institut Pourquier 社（フランス）の Scrapie ELISA test

<sup>29</sup> EFSA “Scientific Report on the Evaluation of Rapid post mortem TSE Tests intended for Small Ruminants”. 2005.5 ([http://www.efsa.eu.int/science/tse\\_assessments/bse\\_tse/983/biohaz\\_sr31\\_smallruminantstestests\\_en1.pdf](http://www.efsa.eu.int/science/tse_assessments/bse_tse/983/biohaz_sr31_smallruminantstestests_en1.pdf))

扱うべきとの勧告を行った。

一方、リンパ部位のサンプルについては、Enfer TSE test Version2.0 および Prionics Check LIA small ruminants test では有効な結果が得られなかった。そこで、EFSA では、迅速検査法の使用をリンパ部位に拡大する場合には、これらの迅速検査法は推奨できないとした。

ウ) 3つの迅速検査法の評価<sup>30,31,32</sup>

2005年7月にEFSAはIRMMからIDEXX Laboratories社、富士レビオ、InPro社の迅速検査法のラボ試験の報告書を受領し、これに基づいて2005年9月にこれら3つの迅速検査法の評価が行われた。

スクレイピー羊の脳幹組織の検査では、IDEXX Laboratories社とInPro社の迅速検査法しか十分な感度を示さなかった。また、実験的にBSEに感染させた羊の脳幹組織(3サンプル)の検査では、全ての迅速検査法でPrP<sup>Sc</sup>を検出した。さらに、Atypicalスクレイピーの3サンプルについては、IDEXX Laboratories社とInPro社の迅速検査法では検出されたものの、富士レビオの迅速検査法では検出されなかった。

そこで、EFSAでは、脳幹組織における羊のスクレイピーとBSEの有病率を評価する際には、IDEXX Laboratories社とInPro社の迅速検査法の認可を推奨した。一方、富士レビオの迅速検査法について、小型反すう動物の検査法としての認可は推奨できないとした。

また、IDEXX Laboratories社とInPro社の迅速検査法ではAtypicalスクレイピーの大脳および小脳の3サンプル全てが検出されたが、イ)に示した6つの迅速検査法の評価と同様に、EFSAでは、脳幹組織におけるAtypicalスクレイピーの検出には、高い検出限界を示したIDEXX Laboratories社の迅速検査法を推奨した。

リンパ部位や脾臓のサンプルでは、IDEXX Laboratories社の迅速検査法が適しているとの見解を示した。また、EFSAでは山羊は羊と同等に取り扱うべきとの勧告を行った。

以上の結果を受けて、2006年2月14日のEC規則999/2001改正(EC規則253/2006)において、富士レビオの迅速検査法を除く8つの迅速検査法がTSE迅速検査法としてAnnex Xに掲載された。

以上の経緯を表5・4に整理する。

<sup>30</sup> EC DG SANCO "Report on Beckman Coulter's 'InPro CDI™' rapid post-mortem BSE test (version 2) in the EU scrapie test evaluation 2005", 2005.7

([http://www.irmm.jrc.be/html/activities/TSE\\_testing/Report\\_Beckman\\_scrapie\\_test\\_evaluation\\_July05.pdf](http://www.irmm.jrc.be/html/activities/TSE_testing/Report_Beckman_scrapie_test_evaluation_July05.pdf))

<sup>31</sup> EC DG SANCO "Report on the IDEXX HerdCheck® BSE rapid post-mortem test in the EU scrapie test evaluation 2005", 2005.7

([http://www.irmm.jrc.be/html/activities/TSE\\_testing/Report\\_IDEXX\\_scrapie\\_test\\_evaluation\\_July05.pdf](http://www.irmm.jrc.be/html/activities/TSE_testing/Report_IDEXX_scrapie_test_evaluation_July05.pdf))

<sup>32</sup> EFSA "Scientific Report on the Evaluation of Rapid post mortem TSE Tests intended for Small Ruminants", 2005.9

([http://www.efsa.eu.int/science/tse\\_assessments/bse\\_tse/1157/biohaz\\_sr\\_ej49\\_smallruminanttsetests\\_en1.pdf](http://www.efsa.eu.int/science/tse_assessments/bse_tse/1157/biohaz_sr_ej49_smallruminanttsetests_en1.pdf))

表 5-4 EUにおけるTSE検査方法の評価の経緯

		牛のBSE迅速検査方法の評価	羊・山羊のTSE迅速検査方法の評価	
1998.5.19	第1回	関心表明招請(OJEC) 9組織10迅速検査法の申請 →4迅速検査法について評価		
1999.5	第1回	ラボ試験実施		
2000.2.15	第2回	関心表明招請(OJEC) 7組織8迅速検査法の申請 →5迅速検査法について評価		
2000.12~ 2001.9	第2回	ラボ試験実施		
2001.5.22	第1回	EC規則999/2001 Annex Xに3迅速検査法 掲載		
2001.12.12	第2回	ラボ試験結果に関する専門家グループの 議論		
2002.1.11	第2回	SSCよりフィールド試験の実施勧告		
2002.2.22	第2回	フィールド試験プロトコルのSSC承認		
2002.11.7 ~8			第1回	評価プロトコルのSSC承認
2003.1.22	第3回	関心表明招請(OJEC) 12組織12迅速検査法の申請 →10迅速検査法について評価	第1回	関心表明招請(OJEC) 2組織2迅速検査法の申請 既存5迅速検査法も参加招請 →7迅速検査法について評価
2003.2.12	第2回	フィールド試験結果の評価		
2003.3.6	第2回	SSC報告書承認(2迅速検査法認可推奨)		
2003.6.19	第2回	EC規則999/2001改正(1053/2003)、Annex Xに2迅速検査法掲載		
2004.1~4	第3回	ラボ試験実施		
2004.1~6			第1回	6迅速検査法の評価実施
2004.4.5		EFSA フィールド試験プロトコル承認		
2004.4~9	第3回	フィールド試験実施		
2004.7.1		(EFSA生体牛フィールド試験プロトコル 承認)		
2004.8			第1回	BSE羊の検査追加
2004.9	第3回	ラボ試験実施(Enfer test)		
2004.11.16	第3回	EFSA報告書承認(7迅速検査法認可推奨)		
2005.2			第1回	2迅速検査法の参加
2005.2.16	第3回	EC規則999/2001改正(260/2005)、Annex X に7迅速検査法掲載		EC規則999/2001改正(260/2005)、Annex Xに既存5迅速検査法掲載
2005.3			第1回	BSE羊の希釈試験追加
2005.5			第1回	EFSA報告書承認(6迅速検査法認可推奨)
2005.9.2	第3回	EFSA報告書承認(1迅速検査法認可推奨)		
2005.9.26			第1回	EFSA報告書承認(2迅速検査法認可推奨)
2006.2.14	第3回	EC規則999/2001改正(253/2003)、Annex X に1迅速検査法掲載	第1回	EC規則999/2001改正(253/2003)、Annex Xに8迅速検査法掲載

### (3) EUにおけるTSE検査方法の評価結果

#### 1) BSE検査方法の評価結果

EUにおけるBSE検査方法のラボ試験の結果（検査原理、感度、特異性、検出限界、検査の所要時間）を表5-5に整理する。

ラボ試験においては、感度、特異度に着目しており、2回目以降の評価では1回目の評価に基づいて認可された3つの検査法と同等またはそれ以上という基準で評価が行われている。

検出限界に係る希釈試験は、かなり不均一なサンプルや生前検査への適用が有望な検査方法の挙動を把握することを目的として実施されている。希釈試験は、IMMRが準備したサンプルを用いて実施されるが、第2回評価においては、検査法の開発者が評価時に採取した新鮮な組織を用いた希釈試験も実施されている。また、プロトコルに規定された希釈度の設定は第1回、第2回と、第3回では異なる。さらに、検査法の開発者がプロトコルと異なる希釈度で希釈試験を実施しているものもある。

IMMRが準備したサンプルを用いた希釈試験（第1回～第3回）の結果の詳細を表5-6に整理する。検査法の開発者が準備したサンプルを用いた希釈試験（第2回）の結果の詳細を表5-7に整理する。

表 5-5 BSE 迅速検査法のラボ試験の結果

	開発企業 (所在国)	検査キット	検査原理	感度	特異性	検出限界	検査所要時間
第1回 1999年	E.G.&G. Wallac Ltd (イギリス)	—	非競合免疫測定法 (DELFLIA)	69.8%	89.8%	10 <sup>-1</sup> (0/20)	24時間以内 (自動化で短縮可)
	Prionics AG (スイス)	Prionics-Check Western test	ウェスタン ブロット	100%	100%	10 <sup>-1</sup> (15/20)	7~8時間
	Enfer Technology Ltd (アイルランド)	Enfer TSE Kit	化学発光 ELISA	100%	100%	10 <sup>-1.5</sup> (20/20)	4時間以内
	Commissariat à l'Energie Atomique (CEA) (フランス)	Bio-Rad TeSeE test	サンドイッチ ELISA	100%	100%	10 <sup>-2.5</sup> (18/20); 10 <sup>-3.0</sup> (1/20)	24時間以内 (自動化で短縮可)
第2回 2002年	ID Lelystad (オランダ)	—	Filter assay/変性・ 未変性測定	97.9%	100%	10 <sup>-1</sup> (4/4) 1:81 (4/4)	6時間
	PerkinElmer Life Sciences (イギリス)	—	非競合免疫測定法 (DELFLIA)	100%	99.3	10 <sup>-1</sup> (4/4) 1:9 (4/4)	17時間
	Prionics AG (スイス)	Prionics-Check LIA test	サンドイッチ ELISA	97.9%	100%	10 <sup>-2</sup> (4/4) 1:243 (2/4)	4時間
	University of California, San Francisco (アメリカ)	Beckman Coulter InPro CDI kit	サンドイッチアッ セイ/変性・未変性 測定/PTA 沈殿	100%	100%	10 <sup>-1.5</sup> (2/4); 10 <sup>-2</sup> (1/4)	8時間
	MRC Prion Unit, Imperial College (イギリス)	—	サンドイッチ アッセイ	100%	100%	10 <sup>-2.0</sup> (7/8); 10 <sup>-2.5</sup> (2/8) 1:270 (10/12); 1:810 (4/12); 1:2430 (4/12)	6時間
第3回 2004年	CEDI Diagnostics BV, Lelystad (オランダ)	CediTect BSE test	Filter assay/変性・ 未変性測定	100%	100%	1:200 (5/6)	2.5~3時間(自動 化の度合による)
	Prion Developmental Laboratories Inc. (アメリカ)	—	イムノクロマト	96%	100%	1:10 (6/6); 1:20 (4/6); 1:50 (2/6); 1:100 (1/6)	2時間
	富士レビオ (日本)	FRELISA BSE post- mortem rapid BSE Test	サンドイッチ ELISA	100%	100%	1:200 (6/6)	3.5時間 (自動化可能)
	IDEXX Laboratories Inc. (アメリカ)	IDEXX HerdChek BSE Antigen Test Kit, EIA	ELISA	100%	100%	1:800 (5/6)	4時間 (手動・自動とも)
	Institut Pourquier (フランス)	Institut Pourquier Speed'it BSE	サンドイッチ ELISA	100%	100%	1:64 (4/5)	3時間 (自動化可能)
	Labor Diagnostik GmbH Leipzig (ドイツ)	—	サンドイッチ ELISA	100%	100%	1:25 (4/4); 1:50 (4/6); 1:100 (4/6)	3.5時間 (半自動化可能)
	Prionics AG (スイス)	Prionics-Check PrioSTRIP	イムノクロマト	100%	100%	1:100 (16/16); 1:200 (6/16)	2時間
	Roboscreen GmbH (ドイツ)	Roboscreen Beta Prion BSE EIA Test Kit	サンドイッチ ELISA	100%	100%	1:200 (6/6)	3.5~4時間 (半自動化可能)
	Roche Diagnostics GmbH (ドイツ)	Roche Applied Science PrionScreen	サンドイッチ ELISA	100%	99.3%	1:50 (12/12); 1:100 (10/12);	2.5~3時間(自動 化の度合による)
	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (ドイツ)	—					評価実施されず
Enfer Scientific Ltd (アイルランド)	Enfer TSE Kit Version 2.0	ELISA	100%	100%	1:100 (11/12) 1:200 (10/12)	4時間以内	

注)網掛けを施した検査法はラボ試験を通過しなかった検査キット



表 5-6 BSE 迅速検査法の希釈試験の結果 (IRMM のサンプル)

	開発企業 (所在国)	検査キット	希釈試験							
			標準液	10 <sup>-1</sup>	10 <sup>-1.5</sup>	10 <sup>-2.0</sup>	10 <sup>-2.5</sup>	10 <sup>-3.0</sup>	10 <sup>-3.5</sup>	Neg.
第1回 1999年	E.G.&G. Wallac Ltd (イギリス)	—	6/6	0/20						
	Prionics AG <sup>*1</sup> (スイス)	Prionics-Check Western test	6/6	15/20	0/20					
	Enfer Technology Ltd (アイルランド)	Enfer TSE Kit	6/6	20/20	20/20	0/20				
	Commissariat à l'Energie Atomique (CEA)(フランス)	Bio-Rad TeSeE test	6/6	20/20	20/20	20/20	18/20	1/20	0/20	
第2回 2002年	ID Lelystad (オランダ)	—	1/1	4/4						
	PerkinElmer Life Sciences (イギリス)	—	1/1	1/4						
	Prionics AG <sup>*2</sup> (スイス)	Prionics-Check LIA test	1/1	4/4	1/4 (4/4)	0/4 (4/4)				
	University of California, San Francisco <sup>*3</sup> (アメリカ)	Beckman Coulter InPro CDI kit	1/1	4/4	2/4 (2/4)	1/4 (2/4)	0/4 (1/4)	0/4 (1/4)		0/5 (1/5)
	MRC Prion Unit, Imperial College (イギリス)	—	2/2	8/8	8/8	7/8	2/8	0/8		2/10
			標準液	1:5	1:50	1:100	1:200		Neg.	
第3回 2004年	CEDI Diagnostics BV, Lelystad (オランダ)	CediTect BSE test	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	5/6		1/36
	Prion Developmental Laboratories Inc. <sup>*4</sup> (アメリカ)	—	6/6	6/6	2/6	1/6	0/6			0/6
	富士レビオ (日本)	FRELISA BSE post- mortem rapid BSE Test	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6		0/6
	IDEXX Laboratories Inc. <sup>*5</sup> (アメリカ)	IDEXX HerdChek BSE Antigen Test Kit, EIA	2/2	8/8	10/10	10/10	14/14			0/4
	Institut Pourquier <sup>*6</sup> (フランス)	Institut Pourquier Speed'it BSE	6/6	6/6	6/6 (1:40)	n.d.	n.d.			0/3
	Labor Diagnostik GmbH Leipzig <sup>*7</sup> (ドイツ)	—	n.d.	6/6	4/6 (2/6)	4/6 (2/6)	n.d.			0/6
	Prionics AG <sup>*8</sup> (スイス)	Prionics-Check PrioSTRIP	16/16	16/16	16/16	16/16	6/16			0/16
	Roboscreen GmbH (ドイツ)	Roboscreen Beta Prion BSE EIA Test Kit	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6			0/6
	Roche Diagnostics GmbH (ドイツ)	Roche Applied Science PrionScreen	12/12	12/12	12/12	10/12	0/12			0/12
	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (ドイツ)	—	評価実施されず							
Enfer Scientific Ltd (アイルランド)	Enfer TSE Kit Version 2.0	12/12	12/12	11/11	11/12	10/12			0/12	

注)開発企業名および検査キット名にグレーの網掛けを施したものはラボ試験を通過しなかった検査キット。濃い水色はサンプルの80%以上を検出していること、薄い水色は少なくとも1サンプルを検出していることを意味する。

\*1: 10<sup>-1</sup> 希釈の2サンプルは不確定 \*2: 上段は5%組織ホモジネート1時間消化、下段は、10%ホモジネート2時間消化

\*3: 下段は、通常、再試験されるボーダーラインの陽性。ただし、10<sup>-1.5</sup> 希釈の2サンプルは明らかに閾値を越えている。

\*4: 1:20 希釈で4/6 \*5: 1:400 希釈で3/3、1:800 希釈で4/5 \*6: 1:64 希釈で4/5 \*7: 下段はグレーゾーンのサンプル

\*8: スキャンニングによる自動分析では、1:200 希釈において、PrioSCAN1.4.6 で2/16、Phoretix ソフトで13/16



表 5-7 BSE 迅速検査法の希釈試験の結果（開発者のサンプル：第2回）

	開発企業（所在国）	検査キット	希釈試験								
			標準液	1:3	1:9	1:27	1:81	1:243	1:729	1:2181	Neg
第2回 2002年	ID Lelystad (オランダ)	—	-	4/4	4/4	4/4	4/4 (3/4)				
	PerkinElmer Life Sciences (イギリス)	—	1/1	4/4	4/4						
	Prionics AG (スイス)	Prionics-Check LIA test	-	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4 (2/4)	4/4 (1/4)	3/4 (0/4)	1/4 (0/4)
	University of California, San Francisco (アメリカ)	Beckman Coulter InPro CDI kit	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MRC Prion Unit, Imperial College (イギリス)	—	-	-	8/8 (1:10)	8/8 (1:30)	8/8 (1:90)	10/12 (1:270)	4/12 (1:810)	4/12 (1:2430)	0/8 (1:10)

注)濃い水色はサンプルの80%以上を検出していること、薄い水色は少なくとも1サンプルを検出していることを意味する。

## 2) TSE 検査方法の評価結果

EUにおける羊および山羊のTSE検査方法のラボ試験の結果（検査原理、感度、特異性、検出限界、検査の所要時間）を表5-8に整理する。また、検出限界に係る希釈試験の結果の詳細を表5-9に整理する。なお、最終的にTSE検査方法として認可されなかった富士レビオの希釈試験結果の詳細についてはデータが開示されていない。



表 5-8 TSE 迅速検査法のラボ試験の結果

開発企業 (所在国)	検査キット	原理	感度 (上段) 特異度 (下段)			検出限界*1,*2					検査 所要 時間
			脳幹	リンパ 節	脾臓	脳幹*3	BSE 羊 脳幹*4	大脳 (Atypical)*4	リンパ 節*3	脾臓*3	
						上段 CY 下段 UK	UK	NOR	上段 CY 下段 UK	上段 CY 下段 UK	
Beckman Coulter (アメリカ)	Beckman Coulter InPro CDI kit	CDI	100% 99.9%	/	/	1:500(6/6) 1:500(5/6)	1:50(6/6) 1:25(6/6)	1:1(6/6) 1:25(6/6) 1:25(4/6)	/	/	7 時間
CEA (フランス)	Bio-Rad TeSeE test	サンド イッチ ELISA	99.6% 100%	78.9% 100%	85.1% 100%	1:500(1/2) 1:200(1/2)	1:10 1:25 1:50	1:50(2/2) 1:500(2/2) 1:1000(1/2)	1:1 (1/1) 非検出	1:1 (1/1) 1:1 (1/1)	5 時間
CEA (フランス)	Bio-Rad TeSeE Sheep/Goat test	サンド イッチ ELISA	100% 100%	94.2% 100%	92.9% 100%	1:4000(2/2) 1:4000(2/2)	1:100 1:100 1:100	1:50(2/2) 1:2000(1/2) 1:500(1/1)	1:20 (2/2) 1:100 (2/2)	1:10 (2/2) 1:10 (2/2)	5 時間
Enfer Scientific Ltd (アイルラ ンド)	Enfer TSE Kit version 2.0	ELISA	100% 100%	放棄*5	/	1:200(1/6)	1:1 1:1 1:5	1:1(5/6) 1:5(2/6) 1:5(1/6) 1:200(2/6)*6 1:500(1/6)	/	/	3.5 時間
IDEXX Laboratories (アメリカ)	IDEXX HerdChek BSE -Scrapie Antigen Test Kit, EIA	ELISA	100% 100%	94.2% 99.2%	94.2% 99.5%	1:4000(5/6) 1:4000(3/6) 1:2000(3/5) 1:2000(5/5)	1:500 (6/6) 1:500 (5/6)	1:500(5/6) 1:200(6/6) 1:1(2/2)	1:5 (6/6) 1:25 (4/6)	1:100 (4/6) 1:100 (4/6)	4 時間
Institut Pourquier (フランス)	POURQUIER' SLIAScrapie	ELISA	100% 99.9%	93.3% 97.8%	/	1:200 (6/6)*7	1:25 1:25 1:50	1:1(2/2) 1:5(2/2) 1:5(2/2)	1:5 (6/6) 1:100 (4/6)	/	3 時間
Prionics AG (スイス)	Prionics-Check Western Small Ruminant test	ウェス タンプ ロット	100% 100%	83.1% 100%	/	1:150 (2/6) 1:200 (3/6) 1:150 (2/6) 1:200 (2/6) 1:500 (2/6)	1:50 1:50	1:1(3/3) 1:1(3/3)	非検出 非検出	/	8 時間
Prionics AG (スイス)	PrionicsCheck LIA Small Ruminants	ELISA	100% 100%	放棄*5	/	1:100 (2/6) 1:50 (5/6)	1:5 1:5 1:10	非検出	/	/	4.5 時間
富士レ ビオ (日本)	FRELISA Post mortem test	サンド イッチ ELISA	97.6% 100%	/	/	/	1:10 1:10 1:50	非検出	/	/	-

\*1: サンプルの一部が非検出であった希釈試験の結果を掲載 (これより小さい希釈度の試験は全てのサンプルで検出、これより大きい希釈度の試験は全てのサンプルが非検出)。希釈試験の結果は、「1:希釈度(検出数/サンプル数)」として表示。ただし、BSE 羊の脳幹については、Beckman Coulter および IDEXX を除き、サンプル数および検出数は不明。

\*2: サンプル採取国: CY キプロス、UK イギリス、NOR ノルウェー

\*3: CY、UK のサンプルとも1セットずつ実施。ただし、IDEXX のみ CY、UK のサンプルとも2セットずつ実施。

\*4: 3セット実施。ただし、BSE 羊脳幹の Beckman Coulter および IDEXX のみ2セット実施。

\*5: 一定のサンプルを検査し終わった段階で良好な結果が得られなかったために、評価が中止されたもの

\*6: 1:5 と 1:200 の間の希釈度では非検出 (1:50(0/6)、1:100(0/6))

\*7: CY と UK の混合サンプル

表 5-9 TSE 迅速検査法の希釈試験の結果

開発企業 (所在国)	検査キット	検査 部位	サンプル 採取 国*	希釈試験													Neg.
				標準 液	1:5	1:10	1:25	1:50	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000	1:4000	1:8000	1:16000	
Beckman Coulter (アメリカ)	Beckman Coulter InPro CDI kit	脳幹	CY	6/6	6/6			6/6	6/6	6/6	6/6	6/6					0/6
			UK	6/6	6/6			6/6	6/6	6/6	6/6	5/6					0/6
		脳幹 (BSE)	CY	6/6	6/6		6/6	6/6	0/6	0/6							0/6
			UK	6/6	6/6		6/6	0/6	0/6							0/6	
		大脳	NOR	6/6	0/6		0/6	0/6	0/6	0/6						0/6	
				6/6	6/6		0/6	0/6	0/6	0/6						0/6	
				6/6	6/6		4/6	0/6	0/6	0/6						0/6	
CEA (フランス)	Bio-Rad TeSeE test	脳幹	CY					2/2	2/2	2/2	1/2	0/2	0/2	0/2	-		0/2
			UK					2/2	2/2	1/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
		大脳	NOR			2/2		2/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
						2/2		2/2	2/2	2/2	2/2	1/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
		リン パ節	CY	1/1		0/2		0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
			UK	-		-		0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
		脾臓	CY	1/1		0/2		0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2		0/2
			UK	1/1		0/2		0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2		0/2
CEA (フランス)	Bio-Rad TeSeE Sheep/Goat test <sup>*1</sup>	脳幹	CY					2/2	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2	-		0/2
			UK					2/2	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2	0/2	0/2	0/2
		大脳	NOR			2/2		2/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
						-		2/2	2/2	2/2	2/2	2/2	1/2	0/2	0/2	0/2	0/2
		リン パ節	CY	1/1		2/2		0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
			UK	-		-		2/2	2/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
		脾臓	CY	1/1		2/2		0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
			UK	1/1		2/2		0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	-	0/2	0/2
Enfer Scientific Ltd (アイルランド <sup>*</sup> )	Enfer TSE Kit version 2.0	脳幹	CY	6/6	6/6			6/6	6/6	1/6	0/6						0/6
			UK	6/6	6/6			6/6	6/6	6/6	2/6						0/6
		大脳	NOR	5/6	0/6			0/6	0/6	0/6	0/6						0/6
				6/6	2/6			0/6	0/6	0/6	0/6						0/6
				1/6	0/6			0/6	0/6	2/6	1/6						0/6
IDEXX Laboratories (アメリカ)	IDEXX HerdChek BSE -Scrapie Antigen Test Kit, EIA	脳幹	CY	2/2	6/6			6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	5/5	5/6			0/12
			CY	2/2	6/6			6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	5/5	3/6		0/12
			UK	2/2	6/6			6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	5/5	0/6		0/12
			UK	2/2	6/6			6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	3/5	0/6		0/12
		大脳	NOR	2/2	6/6		6/6	6/6	6/6	6/6	5/6						5/6
						2/2	6/6		6/6	6/6	6/6	6/6	0/6				0/6
				2/2	0/6		0/6	0/6	0/6	0/6	0/6				0/6		
		脳幹 (BSE)	CY	2/2	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6					0/12	
			UK	2/2	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	5/6					0/12	
		リン パ節	CY	2/2	6/6		0/6	0/6	0/6	0/6	0/6					0/7	
			UK	2/2	6/6		4/6	0/6	0/6	0/6	0/6					0/7	
		脾臓	CY	2/2	6/6		6/6	6/6	4/6	1/6	0/6					0/8	
			UK	2/2	6/6		6/6	6/6	4/6	0/6	1/6					0/8	
Institut Pourquier (フランス)	POURQUIER <sup>*</sup> SLIAScrapie <sup>*2</sup>	脳幹	CY& UK	6/6	6/6			6/6	6/6	6/6	0/6	0/4					0/6
		大脳	NOR	2/2	0/2			0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2				0/2
				2/2	2/2			0/2	0/2	0/2	0/2	0/2				0/2	
				2/2	2/2			0/2	0/2	0/2	0/2	0/2				0/2	
		リン パ節	CY	6/6	6/6			6/6	4/6	0/6	0/6					0/6	
			UK	6/6	6/6			0/6	0/6	0/6	0/6					0/6	
Prionics AG (スイス)	Prionics-Check Western Small Ruminant test <sup>*3</sup>	脳幹	CY		6/6			6/6	6/6	3/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6		
			UK		6/6			6/6	6/6	2/6	2/6	0/6	0/6	0/6	0/6		
Prionics AG (スイス)	PrionicsCheck LIA Small Ruminants <sup>*4</sup>	脳幹	CY		6/6			6/6	2/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6		0/6
			UK		6/6			5/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6		0/6

注)濃い水色はサンプルの80%以上を検出していること、薄い水色は少なくとも1サンプルを検出していることを意味する。

※サンプル採取国: CY キプロス(スクレイピー)、UK イギリス(スクレイピー)、NOR ノルウェー(Atypical スクレイピー)

\*1: リンパ節の希釈試験(CY)において、1:20(2/2)、1:30(0/2)、1:40(0/2)、脾臓の希釈試験において、1:20~1:40(0/2; 0/2)

\*2: 脳幹の希釈試験において、サンプルはキプロスと英国のサンプルの混合

\*3: 脳幹の希釈試験において、1:150(2/6; 2/6) \*4: 脳幹の希釈試験において、1:150(0/6; 0/6)



## 6. 経時的なプリオンの蓄積量と TSE 発症との相関関係

TSE などのプリオン病は感染してから発症するまでに時間がかかる。従って、感染して間もない動物と感染から時間が経って発症に至った動物とでは、蓄積している異常プリオンたん白質の量に差があると考えられる。以下では、まず、前提となる TSE の感染から発症までの機構について現在分かっていることについて示す。次に、時間と異常プリオンたん白質の蓄積量の関係について示す。最後に経口投与による TSE 感染について示す。

### 6-1 TSE 病態発生機構

#### (1) BSE

BSE 病態発生の機構については、主として齧歯類への異常プリオンたん白質暴露による感染の実験等を踏まえ研究されてきた。実験結果から構築された大半のモデルでは、消化管に存在する M 細胞から侵入<sup>6-2-5</sup>した後、リンパ網内系組織で蓄積し<sup>6-2-4</sup>、最終的に脳やせき髄などの神経組織へ蓄積<sup>6-2-2,6-2-3</sup>し、プリオン病の発症へ至ると考えられる。

実験的に BSE ウシの脳を食べさせる経口感染実験では、6 ヶ月後に回腸遠位部に一過性に感染性が検出される<sup>6-1-13</sup>。およそ 3 年後に検出される脳やせき髄に比べて早い時期となっている。BSE 病原体は回腸にあるパイエル板（リンパ組織）に取り込まれ、ここに分布している末梢神経を經由して中枢神経に運ばれているものと推測されているが、その詳細は明らかにされていない。なお、羊・マウスの脾臓における異常プリオンたん白質の蓄積は濾胞樹状細胞に認められる。

なお、国内で BSE が確認された 11 例目の牛について各組織での異常プリオンたん白質 (PrP<sup>Sc</sup>) の蓄積について調べた結果、現行の SRM 以外の末梢神経からも PrP<sup>Sc</sup> が微量検出された<sup>33</sup>。これははじめて SRM 以外の（末梢）神経線維や副腎においてウェスタンブロット法による検査で微量検出されたものであり、現在これらの組織についての感染性の研究が行われている。

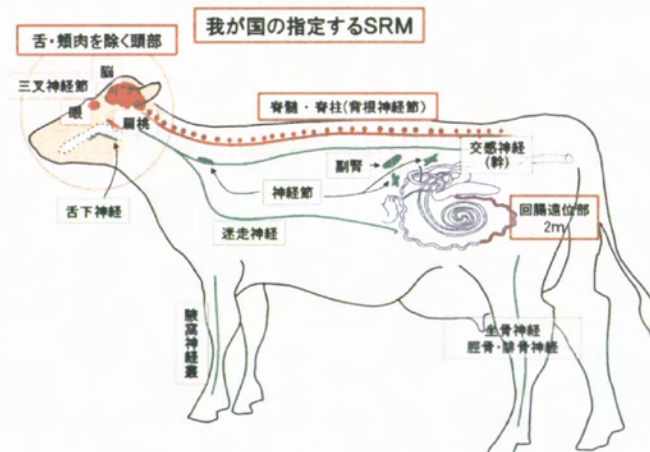


図 6-1 BSE/Kushiro/11 において PrP<sup>Sc</sup> が検出された組織

資料：動物衛生研究所作成

<sup>33</sup> 厚生労働省・農林水産省プレスリリース“死亡牛 BSE 検査で感染が確認された牛における異常プリオンたん白質の蓄積に関する調査研究結果について”平成 16 年 11 月 (<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2004/11/h1101-3.html>)

BSE をヒツジに接種した場合の分布や感染性については、実験段階ではあるものの、スクレイピーとその傾向が似ている<sup>6・13</sup>と考えられており、ウシにおける BSE の組織分布と比較するとリンパ組織に蓄積する点、また、スクレイピーと比較するとリンパ組織の感染性力価が中枢神経に匹敵することが特徴である。BSE プリオンをヒツジ等に接種した実験結果を表 6・1 に示す。

表 6-1 ヒツジへの BSE 接種実験結果

感染性力価	未発症期		発症期	
	ARR/ARR** ARR/ARQ**	ARQ/ARQ**	ARR/ARR ARR/ARQ	ARQ/ARQ
高				脳 せき髄 脾臓
中		脾臓 リンパ節 (感染価 は推定) 扁桃		リンパ節 扁桃
低				
PrP-res 検出したが、感染性の検定は未実施		腸 前胃 第四胃		腸 前胃 第四胃
検出されない	脳、せき髄、脾臓、リンパ節、扁桃			

\*表は、限られた情報により作成されている。表中のデータは実験的にヒツジに接種した BSE のものであって自然発生の BSE でない。また、一部のデータは不完全であり、一部の実験は現在進行中である。しかし、リスクの度合いを示すガイドとしては参考になると考えられる。

\*\*ヒツジのプリオンたん白遺伝子型。BSE を接種された ARR/ARR、ARR/ARQ は、その後の 2 年間の実験において、現在のところ PrP-res は検出されていない(未発症期)。PrP-res と感染性に関連があるという仮説に基づくと、これらの動物が感染しているならば、この継続された実験における ARR/ARR、ARR/ARQ 遺伝子型の末梢神経における感染性力価は、より感染しやすい遺伝子型(ARQ/ARQ)に比べて低いか、または検出できないレベルであることを示唆している。

資料：European Commission SSC, "Update of the Opinion on TSE Infectivity Distribution in Ruminant Tissues", 2002 (文献 6・1・13),  
([http://www.bfr.bund.de/cm/208/update\\_of\\_the\\_opinion\\_on\\_tse\\_infectivity\\_distribution\\_in\\_ruminant\\_tissues.pdf](http://www.bfr.bund.de/cm/208/update_of_the_opinion_on_tse_infectivity_distribution_in_ruminant_tissues.pdf))

## (2) スクレイピー

異常プリオンたん白質が蓄積する部位は、動物種やプリオンの株の種類で異なっている。BSE や CJD では、異常プリオンたん白質の蓄積は、ほぼ中枢神経系に限局しているが、スクレイピーでは、中枢神経系及びリンパ組織にも蓄積する。その結果、SRM はウシでは脳、目、扁桃、脊椎などの中枢神経系が主であるのに対して、ヒツジでは脾臓などのリンパ組織も含まれる<sup>2・31</sup>。

## 6-2 時間と蓄積量又は発症の関係

異常プリオンたん白質の実験感染（脳内接種、経口投与等）から、蓄積量の推移や発症までの時間を明確化することは、安全な食肉や動物性たん白質の生産において非常に重要である。

異常プリオンたん白質の蓄積には時間がかかり、一般的に感染からの経過に伴って蓄積量が大きくなる<sup>6-1-4,6-1-5</sup>。

### (1) BSE

6-1で発生機構について述べたが、本項ではBSEの感染の経過についての実験結果を紹介する。イギリスの中央獣医学研究所で1991年より実施された実験では、75頭のBSEウシの脳を集めて乳剤とし、4ヶ月齢の子ウシ30頭に100gずつ経口投与後2ヶ月から40ヶ月にわたって、3頭ずつ解剖して各々組織の乳剤をマウスの脳内に接種して感染性を調べている。表6-2に示したようにマウスからは最初に回腸遠位部で感染性が検出され、次に脳やせき髄の中樞神経で検出されている。ただし、この実験に供したウシの数は少なく、また、病理学的診断が主体で、野生型マウスの伝達試験しか実施していない。そのため、種の壁の影響を考えると、この実験は感度の低いバイオアッセイであるため、現在行われている新しい技術等を用いた実験による結果の検証が待たれる。

表 6-2 BSE 病原体への実験的経口暴露又は自然暴露後の感染性に基づくウシの組織分類に関する予備推定（暫定的要約）

感染性力価* (およその範囲)		実験的				自然発生 (発症期)
		未発症期 (暴露後経過月数)		発症期 (暴露後経過月数)		
マウス	ウシ**	(6~14ヶ月)	(18ヶ月)	(32ヶ月)	(36~40ヶ月)	
高 (10 <sup>3.0</sup> -10 <sup>5.0</sup> )	高 (10 <sup>5.7</sup> -10 <sup>7.7</sup> )					脳 せき髄 網膜(データ 未発表)
中 (10 <sup>1.5</sup> -10 <sup>3.0</sup> )	中 (10 <sup>3.3</sup> -10 <sup>5.6</sup> )	回腸遠位部 (10ヶ月)		脳		
低 (≤10 <sup>1.5</sup> )	低 (≤10 <sup>3.2</sup> )	回腸遠位部 回腸遠位部 (6ヶ月) 口蓋扁桃(10 ヶ月)***	回腸遠位 部	脳 せき髄 背根神経節	脳 せき髄 背根神経節 三叉神経節 回腸遠位部 骨髄(38ヶ月)	

\* ウシ BSE 症例の感染性範囲は、ヒツジのスクレイピー症例に比べて非対称的であったため、ここで使用した分類は暫定的で任意なものである。マウスとウシの相対的な範囲はマウスバイオアッセイによる感度 500 倍として外挿。段階希釈した試料を用いた牛の脳内接種試験の結果からすると過大評価したもの。

\*\* 太字で示した表の値は、ウシを用いた伝達試験成績に基づく。

\*\*\* 牛脳内接種における用量反応曲線から推定される感染価は 10 ID<sub>50</sub>/g 未満

資料：European Commission SSC, "Update of the Opinion on TSE Infectivity Distribution in Ruminant Tissues", 2002 (文献 6-1-13)

上記のイギリスの実験では、ウシを用いたバイオアッセイについての結果が報告されており、BSE 株を経口投与した牛の組織を健康な牛に脳内接種した実験では、回腸遠位部を脳内接種した牛についてみると、経口投与後の月齢の経過に伴って潜伏期間が短くなる傾向があり、経口投与後の経過につれて感染力価が増していると考えられる（表 6-3）。

表 6-3 BSE 株を経口投与したウシの組織をウシへ脳内接種したバイオアッセイ

BSE 株を経口投与した牛がと畜された月齢とその牛からとった部位	BSE を経口投与した牛の組織を脳内接種した牛の BSE 潜伏期間（平均値）	発症数/接種数	
回腸遠位部	6 ヶ月	27 ヶ月	5/5
	10 ヶ月	22 ヶ月	5/5
	18 ヶ月	24 ヶ月	5/5
尾部髄質/せき髄	22 ヶ月	(55 ヶ月で未発症)	—
	26 ヶ月	(53 ヶ月で未発症)	—
	32 ヶ月	23 ヶ月	5/5

資料：European Commission SSC, "Update of the Opinion on TSE Infectivity Distribution in Ruminant Tissues", 2002 (文献 6-1-13)

これまでの経口投与による研究成果について要約すると、これまで述べたように回腸遠位部に PrP が検出され、時間が経過するにつれて他の組織で感染性があることが示されている 6-1-8。

表 6-4 BSE 感染ウシの経口投与実験による研究結果の要約

暴露後に経過した月数	2	6	10	14	18	22	26	32	36	38	40
臨床徴候の発生											
回腸遠位部に感染及び PrP(IHC 免疫組織化学法)						ND	ND				
中枢神経系に感染性及び PrP(IHC 免疫組織化学法)											
背根神経節に感染性**											
三叉神経節に感染性**											
骨髄に感染性											
診断的な海綿状の変化											

\*Wells ら 1998、Terry ら 2003、G.A.H.Wells、S.A.C.Hawkins、その他未発表データから得られた結果より作成。バーは接種したウシの組織が観察項目の各々に陽性であった範囲を示す。

\*\*Wells ら 1998 に続いて完了したマウスバイオアッセイは、感染性の確認を 40 ヶ月まで延長した。

資料：G.A. Wells, J. Spiropoulos, S.A. Hawkins, S.J. Ryder, "Pathogenesis of experimental bovine spongiform encephalopathy: preclinical infectivity in tonsil and observations on the distribution of lingual tonsil in slaughtered cattle", The Veterinary record, 2005 (文献 6-1-8)

また、BSE のプリオンたん白質を経口投与した羊でも、経時的に扁桃での異常プリオンたん白質の蓄積量が多くなることが確認されている<sup>6-17</sup>。

## (2) スクレイパー

スクレイパーでは、表 6-5 に示したように最初に結腸近位部や回腸遠位部、リンパ節、脾臓、扁桃で感染性が検出され、発症期では脳やせき髄の中樞神経と末梢神経節でも検出されている。(表 6-5)

表 6-5 ヒツジ・ヤギにおけるスクレイパー野外発生例：Suffolk ヒツジとヤギの未発症  
症例及び発症例のスィスマウスへのバイオアッセイによる力価及び月別の組織分類

感染性力価 (およその 範囲)	未発症期				発症期	
	ヒツジ				ヒツジ	ヤギ
	≤8 ヶ月 (0/16)	10-14 ヶ月 (8/15) *	25 ヶ月 (1/13)	>25 ヶ月 (1/6)	34-57 ヶ月 (9/9)	38-49 ヶ月 (3/3)
高 ≥4.0					脳 せき髄	脳 せき髄
中 3.2-4.0		結腸近位部 回腸遠位部 LN(RP/MP) 脾臓	結腸近位部 回腸遠位部 LN(RP/MP) 扁桃		結腸近位部、 回腸遠位部、 脾臓、 扁桃 LN(BM)、 LN(PF, 1/9 陰性)、 LN(PS, 2/9 陰性)、 LN(RP/MP)、 (直腸遠位部 <sup>+</sup> )	結腸近位部、 回腸遠位部、 LN(BM)、 LN(RP/MP)、 乳房上リンパ節、 下垂体、 (直腸遠位部 <sup>+</sup> )、 脾臓
低 ≤3.2 または力価 不明		LN(PS/PF) 扁桃	脳(髄/間脳)、 LN(BM)、 LN(PS/PF)、 脾臓		副腎、骨髄**、 結腸遠位部、 CSF、肝臓**、 乳房上リンパ節(2 検体)、 鼻粘膜、脾臓**、 下垂体、 坐骨神経、 胸腺**、胎盤**○	副腎、 結腸遠位部、 CSF、 鼻粘膜、 坐骨神経、 胸腺

(-/ ) (陽性の数/検査数)

\*\* = 微小または稀

MP = 腸間膜/間脈(portal)

PF = 前大腿部

CSF = 大脳髄液

+ = 分析していないがリンパ網内性の組織を多く含む

PS = 前肩

LN = リンパ節

○ = 他の研究において陰性

RP = 咽頭後部 BM = 気管支の縦膜

※感染性の測定技術の感度は次第に高くなっていく。月齢の範囲は 10 ヶ月以下の場合もある。16 ヶ月齢のヒツジの扁桃について感染性が検出されたケースもある。胎盤は低レベルに分類したが、力価は不明。

資料: European Commission's Scientific Steering Committee (SSC), "Update of the Opinion on TSE Infectivity Distribution in Ruminant Tissues" 2002 (文献 6-1-13)

表 6-6 は、2 ヶ月から 9 ヶ月齢のスクレイパー野外例の PrP<sup>Sc</sup> の蓄積の結果を示したもので、2 ヶ月では回腸のパイエル板及び腸間膜に検出され、3 ヶ月から 6 ヶ月では消化管に

係るリンパ組織で検出されていることを示す。これらの組織等について、4頭のヒツジ中の検出数は時間の経過とともに増えている。これはスクレイピーが自然感染例では消化管から侵入し、そして消化管に係るリンパ組織（パイエル板）において複製後、他のリンパ組織へ伝播すると共に、消化管の自律神経系を通して中枢神経系に至ることを示している<sup>6・1・5</sup>。

表 6-6 スクレイピー野外発生例のリンパ組織における免疫組織化学によるPrP<sup>Sc</sup>検出

Organ*	2-month-old		3-month-old†		4-month-old		5-month-old		6-month-old		9-month-old	
	Positive sheep	PrP <sup>Sc</sup> -labelling	Positive sheep	PrP <sup>Sc</sup> -labelling	Positive sheep	PrP <sup>Sc</sup> -labelling	Positive sheep	PrP <sup>Sc</sup> -labelling	Positive sheep	PrP <sup>Sc</sup> -labelling	Positive sheep	PrP <sup>Sc</sup> -labelling
Thymus	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—
Third eyelid	0	—	0	—	ND	ND	4	+++	3 (a,b,c)	+++	4	+++
Parotid LN	0	—	3	+	2 (a,b)	+	4	+ / +++	4	++	4	+++
Mediastinal LN	0	—	3	+	2 (a,b)	+	4	+ / +++	3 (a,b,c)	++	4	+++
Hepatic LN	0	—	3	+	2 (a,b)	+	4	+ / +++	3 (a,b,c)	++	4	+++
Spleen	0	—	3	+	2 (a,b)	+	4	+ / +++	3 (a,b,c)	++	4	+++
Preaural LN	0	—	3	+	2 (a,b)	+	4	+++	3 (a,b,c)	+++	4	+++
Palatin tonsils	0	—	3	+++	4	+++	4	+++	4	+++	4	+++
Retropharyngeal LN	0	—	3	+++	4	+ + / + + +	4	+++	4	+++	4	+++
Mandibular LN	0	—	3	+++	3 (a,b,d)	+ + / + + +	4	+++	4	+++	4	+++
Prescapular LN	0	—	3	+++	2 (a,b)	+++	4	+++	4	+++	4	+++
PP-duodenum	0	—	3	+++	3 (a,b,d)	+++	4	+++	4	+++	4	+++
MLN-duodenum	0	—	3	+	2 (a,b)	+	4	+ / +++	4	++	4	+++
PP-jejunum 25 %	0	—	3	+++	3 (a,b,d)	+++	4	+++	4	+++	4	+++
MLN-jejunum 25 %	0	—	3	+++	3 (a,b,d)	+++	4	+++	4	+++	4	+++
PP-jejunum 50 %	0	—	3	+++	4	+++	4	+++	4	+++	4	+++
MLN-jejunum 50 %	0	—	3	+++	4	+++	4	+++	4	+++	4	+++
PP-jejunum 75 %	0	—	3	+++	4	+++	4	+++	4	+++	4	+++
MLN-jejunum 75 %	0	—	3	+++	4	+++	4	+++	4	+++	4	+++
PP-ileum	1 (a)	++	3	+++	4	+++	4	+++	4	+++	4	+++
MLN-ileum	1 (a)	+	3	+++	4	+++	4	+++	4	+++	4	+++
PP-caecum	0	—	3	+++	4	+++	4	+++	4	+++	4	+++
ileo-caecal LN	0	—	3	+++	4	+++	4	+++	4	+++	4	+++

\* 各期間について検査した組織について陽性反応の（4頭中の）羊の数を示す。しかし、4頭未満の羊が陽性だった場合、数字の後にカッコ内に識別記号(a,b,c,d)を示す。陽性だった羊は、PrP<sup>Sc</sup>の免疫組織染色の結果をマイナス(—)、微小(+)、並(++)、強(+++)に分類した。

\* LN, lymph node; MLN, mesenteric lymph node; PP, Peyer's patch

\* 3ヶ月齢ヒツジのうち一頭は全ての組織について陰性であった。

\* ND, 未検出

資料: O. Andreoletti, P. Berthon, D. Marc, P. Sarradin, J. Grosclaude, L. van Keulen, F. Schelcher, J.M. Elsen, F. Lantier, "Early accumulation of PrP(Sc) in gut-associated lymphoid and nervous tissues of susceptible sheep from a Romanov flock with natural scrapie." The Journal of general virology, 2000 (文献 6-1-5)

### (3) TME

6-1で述べたように、異常プリオンたん白質は侵入部位である末梢から徐々に脳に伝わって行くため、どの経路で感染が起こったかによって潜伏期間の長さが異なる。

ハムスターで継代したTMEプリオンをハムスターの脳、坐骨神経、舌、腹膜、静脈、筋肉、経口投与のそれぞれの経路で感染させ、潜伏期間を計測したところ、脳に直接暴露したものが最も短く約59日であったのに対して、経口投与したものは最も長く約191日であった<sup>6・1・6,6・1・9</sup>。このことから、接種・投与箇所が脳から離れるに従って潜伏期間が長くなる傾向が示された。



表 6-7 ハムスターの各組織に TME を接種した時の潜伏期間

経路 <sup>a</sup>	潜伏期間 (日) <sup>b</sup>	発症数/ 接種数
大脳	59±1	5/5
坐骨神経	68±2	14/14
舌	79±5	16/16
腹膜	101±7	5/5
静脈	118±33	8/8
筋肉	142±14	5/5
経口投与	191	1/5

<sup>a</sup> 10<sup>5.5</sup> LD<sub>50</sub> (半数致死量)のプリオンを各経路より接種

<sup>b</sup> 平均値±標準誤差

資料: Bartz JC, Kincaid AE, Bessen RA "Rapid Prion Neuroinvasion following Tongue Infection"  
Journal of Virology, 2003 (文献 6-1-9)

### 6-3 経口投与による感染

現実的にプリオン病の主な感染経路となりうるのは、経口によるものであると思われる。

BSE に感染したウシの脳を、ヒトと同じ霊長類であるマカク属のサルに経口投与したところ、60ヶ月後に vCJD 様の症状が現れたという報告がある<sup>6-3-1</sup>。この結果はわずか二匹のサルから得られたものであるため、正確なものとはいえないが、数年後に欧州で行われているマカクの大規模なドーズレスポンスの実験が完了すれば、経口投与による ID<sub>50</sub> の精度は改善される。二匹のマカクの実験結果と既存の牛についての結果を下表のように比較した結果、ウシから霊長類に対する種の壁は7から20倍と考えられる(ウシが490または1400頭感染するのに対して霊長類は70匹感染)<sup>6-3-1</sup>。本実験の5gの脳は、もしヒトが未発症牛の中枢神経系を食したとすると、少なくとも1.5kgの中枢神経系を食べなければならないことになる。

表 6-8 BSE に感染した牛の脳を経口投与した霊長類と牛の伝達率の比較

	BSE ウシの脳の接種量								
	100g	10g	5g	1g	100mg	10mg	1mg	0.1mg	0.01mg
霊長類 (経口投与)			1/2 (50%)						
ウシ (経口投与)	10/10 (100%)	7/9 (78%)		7/10 (70%)	3/15 (20%)	1/15 (7%)	1/15 (7%)		
RⅢマウス						17/18 (94%)	15/17 (88%)	1/14 (7%)	
PrPres 生化学検出						+	+	+	-

資料: C.I. Lasmezas, E. Comoy, S. Hawkins, C. Herzog, F. Mouthon, T. Konold, F. Auvre, E. Correia, N. Lescoutra-Etcheagaray, N. Sales, G. Wells, P. Brown, J.P. Deslys, "Risk of oral infection with bovine spongiform encephalopathy agent in primates", Lancet, 2005 (文献 6-3-1)

BSE は餌として肉骨粉を食べたことによって感染したと考えられているが、ブタとニワトリにも肉骨粉が与えられていた。そこで、イギリスの中央獣医学研究所を中心に様々な動物種への感染実験が行われている。確認されている異種間のプリオンの感染について表 6-9 に示す。

表 6-9 種々の動物への BSE 感染実験における発症までの最短潜伏期(月)

動物	接種ルート	
	経口	脳内
マウス	15	9.7
ウシ	35	18
ヒツジ	18	14
ヤギ	31	17
ブタ	伝達されず(7年経過)*	16
カニクイザル (マカク)	44**	35
マーモセット	未試験	46
ミンク	15	12
ハムスター	未試験	伝達されず
ニワトリ	伝達されず	伝達されず

資料：プリオン病の謎に迫る、山内一也、NHK ブックスを基に\*文献 6-3-3、\*\*文献 6-3-1 の情報を追加

上表に示されているが、BSE は異種間のどの動物にも感染するわけではなく、BSE のプリオンをブタに経口投与し続けても感染が認められていない<sup>6-3-3</sup>。実験において経口投与以外の組織への注入などの方法では感染の成立が示されているものの、自然界で脳内接種されることや脳内接種の量に相当する量を肉骨粉から接種することは考えにくく、これまでに自然界のブタが BSE に感染したとする報告がないことから、ブタは自然界では BSE に感染する可能性が低いことが示唆される。

現在は、表 6-2 に示した BSE ウシのウシへの経口投与実験が行われた頃と比較すると、より感度の高いウェスタンブロット法等の生化学的検査手法が確立されている。また、トランスジェニックマウスを用いた実験により、野生型マウスと比較すると潜伏期間が短くなっている<sup>6-2-2</sup>。現在、このような新しい技術を用いて、これまでの感染性に関する実験で得られた知見を再評価するという意味で様々な実験が進められている。また、発病のメカニズムについてもまだ不明な点が多く残っており、現在もドイツやイギリス、日本国内などで実験が進められている。

ドイツでは BSE ウシの脳幹乳剤 100g を経口接種したウシについて、尿サンプルや組織サンプルを採取し、これらのサンプルを用いてウシ・プリオンたん白遺伝子導入トランスジェニックマウス（ウシ型マウス）の脳内接種による感染性の検出が行われている。

また、国内においても、牛への脳内接種試験が道立畜産試験場等で実施されており、臨床症状の観察や血液の生化学的検査等による BSE 生前診断法の開発や異常プリオンたん白

質の体内分布の検討が行われている。この実験で平成 16 年 2 月に BSE に感染した脳乳剤を接種した子牛について、BSE の症状と思われる行動が確認されており、ウェスタンブロット検査を用いた結果、BSE であることが確認されている。

今後、上記の研究による成果が得られれば、新たな知見が得られる可能性がある。

表 6-10 現在実施されているプリオンに関する主な実験

国	実験機関	実験内容
日本	動物衛生研究所プリオン病研究センター	<ul style="list-style-type: none"> <li>・動物のプリオン病 (BSE、スクレイピーなど) の解明、診断法の改良・開発</li> <li>・感染実験によるプリオンの体内動態と病変発現機構の病理学的解析</li> <li>：BSE 脳乳剤を用いた実験感染牛における病理病態学的発症機構ならびに病変発現機構の解明</li> <li>BSE 脳乳剤を実験的に牛に経口接種し、発症するまでの約 5 年間、経時的に全身諸臓器を解析し、病理病態学的発生機構及び病変発現機構を解明。</li> </ul>
	道立畜産試験場	<ul style="list-style-type: none"> <li>・臨床症状の観察や血液の生化学的検査等による BSE 生前診断法の開発</li> <li>・異常プリオンたん白質の体内分布の検討</li> <li>：感染実験室において BSE 感染牛から採取した脳の乳剤を、2004 年 2,7,9 月にそれぞれ子牛 6,3,5 頭の脳に直接接種。接種後、BSE 試験隔離牛舎で飼養し、継続的に臨床観察を実施。</li> </ul>
ドイツ	新興感染症研究所	<p>BSE の発病機構に関する実験</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>：2003 年に 56 頭の牛に脳幹乳剤を 100g 経口投与し、毎月尿サンプルを採取し、経時的に数頭を殺処分し組織と体液を採取。2004 年 5 月時点で 6 万以上のサンプルが集まり、2007 年の実験終了までに 20 万のサンプルが採取される予定。これらのサンプルについて、ウシ・プリオンたん白遺伝子導入トランスジェニックマウスの脳内接種で感染性を検出。</li> </ul>
イギリス	SEAC (海綿状脳症諮問委員会) が中心となって実施	<p>生前試験を含めた診断法の研究と発病機構のための材料を提供する目的の実験</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>：1998 年から開始された 300 頭の牛に対する実験。BSE 牛の脳 1g と 100g をそれぞれ 100 頭の牛に経口投与し、残りの 100 頭は接種しない。1 または 3 ヶ月毎に尿、血液などの体液を採取し、3 ヶ月毎に 6 頭を殺処分 (1g 接種群については 5 年以降 6 ヶ月毎) し、各組織を採取。</li> </ul>

**【調査実施】**

株式会社三菱総合研究所  
社会システム研究本部

主任研究員 長谷川 専

研究員 古場 裕司

研究員 大橋 毅夫

研究員 杉山 恵

**【お問合せ】**

社会システム研究本部  
政策マネジメント研究グループ

主任研究員 長谷川 専

TEL: 03-3277-3422

FAX: 03-3277-3462

e-mail: a-hase@mri.co.jp