

非定型BSE牛におけるPrP<sup>Sc</sup>の分布に関する知見<sup>※</sup>

参考資料3

※第131回プリオン専門調査会資料から更新

材料と方法				結果			備考	#	2012年 10月 評価書*	2016年 8月 評価書*	2019年 1月 評価書*				
分布を調べた牛				IHC、WB、 ELISA	マウスバイ オアッセイ	RT-QuIC、 PMCA									
牛の詳細	投与したプリオン(実験感染牛の場合)		臨床症状	採材時期 投与後経過 月数	検査方法	材料	IHC、WB、 ELISA	マウスバイ オアッセイ	RT-QuIC、 PMCA	備考	#	2012年 10月 評価書*	2016年 8月 評価書*	2019年 1月 評価書*	
	詳細	投与量等													
L-BSE実験感染牛 (254)	イタリア (1088)	10%脳(視床)乳剤 (接種時4か月齢)	(+) 416 dpi	臨床末期(426 dpi)で安楽殺	IHC、WB (PTA(+/-))	脳(A) 脊髄(B) 頭部及び腸間膜リンパ節 (C) 脾臓(D) 胸腺(E) 肝臓(F) 肺(G) 末梢神経(H) 前後肢の筋肉(上腕三頭 筋、背最長筋、中殿筋、大 腰筋)(I)	【(IHC/WB)】  (A) (+/+) (B) (+/+) (C) (ND/-) (D) (ND/-) (E) (ND/-) (F) (ND/-) (G) (ND/-) (H) (-/-) (I) (-/-)	/	/	初期症状は殿部の線維束性攣縮、dull coat、抑鬱を示す姿勢や行動(頭部の下 垂、軽度の円背、注意散漫)  進行につれて、殿部から始まり脊椎傍 部、後肢に至る筋萎縮。前肢には比較的 影響なし。254はダウンに進行。	Lombardi G (2008) #61	×	○	○	
L-BSE実験感染牛 (259)			(+) 480 dpi	臨床末期(540 dpi)で安楽殺											
L-BSE実験感染牛 (261)			(+) 470 dpi	臨床末期(500 dpi)で安楽殺											
L-BSE実験感染牛 (816)			(+) 551 dpi	臨床末期(581 dpi)で安楽殺											
L-BSE実験感染牛 (994)			(+) 530 dpi	臨床末期(590 dpi)で安楽殺											
L-BSE実験感染牛 (995)			(+) 525 dpi	臨床末期(630 dpi)で安楽殺											
L-BSE実験感染牛 (8515)	日本 (BSE/JP24)	10%(w/v)脳(延髄) 乳剤1 mL 脳内接種 (接種時2-3か月齢)	(-) 10 mpi	10 mpi	① WB  ② マウスバ イオアッセ イ:各組織の 10%(w/v)乳 剤を遠心し、 上精20 µLを ウシPrP <sup>Sc</sup> 過剰 発現マウス に脳内接 種。	①神経組織 リンパ組織 【別紙1】  ②延髄門部(A) 坐骨神経(B) 副腎(C) 腕神経叢(D) 迷走神経(E)	②(A) 5/5 (B) 5/5 (C) 4/5 (D) 4/5 (E) 4/5	/	/	牛の臨床症状については、本実験と同じ 株を同条件で感染させた牛3頭で344±14 dpiで軽度の不安症状、音等への知覚過 敏といった症状が認められたとの報告あり (#50)。  副腎は髄質にクロム親和性細胞が存在する ことから神経組織に分類。  マウスの潜伏期間から、末梢神経組織の 感染力価を延髄門部の1/1000より低いも のと推定。	Iwamaru Y (2010) #37	○	○	○	
L-BSE実験感染牛 (498)			(+) 12 mpi	12 mpi											
L-BSE実験感染牛 (528)			(+) 16 mpi	16 mpi											
L-BSE実験感染牛 (1061)															
L-BSE実験感染牛 (5566)															
H-BSE実験感染牛	ドイツ	10%脳(脳幹)乳剤 1 mL 脳内接種 (接種時6か月齢)	(+)	発症後直ちに	ELISA	脳(A) 顔面神経(B) 坐骨神経(C) 横隔神経(D) 扁桃(E) 脾臓(F) 回腸パイエル板(G) 空腸パイエル板(H) 咽頭後リンパ節(I) 舌(J) 半腱様筋(K)	(A) (+) (B) (-) (C) (-) (D) (-) (E) (-) (F) (-) (G) (-) (H) (-) (I) (-) (J) (-) (K) (-)	/	/	L、H両方とも末梢組織にはPrP <sup>Sc</sup> の蓄積 は認められなかった。	Balkema- Buschman n A (2011) #164	○	○	○	
L-BSE実験感染牛	ドイツ		(+)												
H-BSE実験感染牛 (7749)	カナダ(case 6) 2006年	10%脳乳剤1 mL 脳内接種 (接種時3-4か月齢)	(+)	507 dpi	IHC、WB (PTA沈殿)	中枢神経系 末梢神経系 リンパ組織 【別紙2】	【別紙2】	/	/	約12 mpiで、初期症状(錯乱、不安症状、 しばしばlow head carriage)。  その3-4か月後に臨床症状(ボディコン ディションの低下)。  安楽殺の7-10日前には前後肢の運動失 調、ミオクロヌス、起立不能。	Okada H (2011) #117	○	○	○	
H-BSE実験感染牛 (9458)			(+)	574 dpi											
H-BSE実験感染牛 (0728)			(+)	598 dpi											
L-BSE実験感染牛 (995)	【Lombardi G (2008) #61参照】		(+) 525 dpi	臨床末期 (630 dpi)で安 楽殺	①マウスバ イオアッセ イ:各組織の 10%乳剤をウ シPrP <sup>Sc</sup> 過剰発 現マウス (Tgbov XV) に脳内及び 腹腔内接 種。病理、 WB、IHCで確 認。  ②IHC、WB	①脳(A) 背最長筋(B) 腎臓(C) 脾臓(D) リンパ節(E)	②(A) 5/5 (B) 5/7 (C) 0/9 (D) 0/7 (E) 0/14	/	/	①(B)のマウスの潜 伏期間は380±11 dpi。 (cf. 脳(A)の潜伏期 間は186±10 dpi)  ②WBはPTA沈殿の 有無に関わらず不 検出。  Lombardi G (2008) #61の1頭と同一個 体	実験感染牛と野 外感染牛とで感染 率が異なるのは、お そらく採材時期にお ける病気の進行度の 違いによるものと考 察している。	Suardi S (2012) #246	○	○	○
L-BSE野外発生牛 (12966/07)	イタリア 2007年 14歳齢 死亡牛	/	(-)	14歳齢で死亡 (無症状)	①マウスバ イオアッセ イ:各組織の 10%乳剤をウ シPrP <sup>Sc</sup> 過剰発 現マウス (Tgbov XV) に脳内及び 腹腔内接 種。病理、 WB、IHCで確 認。	①脳(A) 殿筋(B) 肋間筋(C) 腎臓(D) 脾臓(E)	①(A) 5/5 (B) 1/7 (C) 1/9 (D) 0/8 (E) 0/8	/	/	①(B)及び(C)のマ ウスの潜伏期間は それぞれ370 dpi及 び498 dpi。 (cf. 脳(A)の潜伏期 間は178±6 dpi)  Prion 2007 Mazzaら のポスター発表に、 IHC、WB、HB、 ELISAで神経、内 臓、筋肉、リンパ組 織を調べた結果、神 経組織以外には不 検出の記載あり。					
L-BSE野外発生牛 (126752/09)			イタリア 2009年 13歳齢 健康と畜牛		(-)	13歳齢でと畜 (無症状)	②IHC、WB (PTA沈殿 (+/-))	②筋肉 【別紙3】	②【別紙3】	/	/	②WBはPTA沈殿の有無に関わらず不 検出。			
H-BSE実験感染牛 (E211E 野生型)	米国	10%(w/v)脳乳剤 1 mL 脳内接種 (接種時2か月齢)	(+) 14.8 mpi	18.1 mpi	IHC、WB	【別紙4】	【別紙4】	/	/	初期症状は倦怠、食欲不振、頭部の下 垂、症状が進行すると不安症状、行動異 常	Greenlee J (2012) #460	×	○	○	
H-BSE実験感染牛 (E211K コドン211が グルタミン酸及びリシ ンのヘテロ型)			(+) 9.4 mpi	9.8 mpi											

材料と方法						結果			#	2012年 10月 評価書*	2016年 8月 評価書*	2019年 1月 評価書*	
分布を調べた牛		臨床症状	採材時期 投与後経過 月数	検査方法	材料	IHC、WB、 ELISA	マウスバイ オアッセイ	RT-QuIC、 PMCA					備考
牛の詳細	投与したプリオン(実験感染牛の場合) 詳細 投与量等												
H-BSE実験感染牛 (H1)	フランス (ESB-H-07- 0644)  (2007年 リスク牛 11歳)	(+) 約10 mpi	約17 mpi	IHC	脳(A) 脊髄(B) 腸間膜リンパ節(C) 回腸遠位部(D) 口蓋扁桃(E) 内側咽頭後リンパ節(F) 三叉神経節(G) 外眼筋(H) 大腿三頭筋(I) 中殿筋(J) 半腱様筋(K)	(A) (+) (B) (+) (C) (-) (D) (-) (E) (-) (F) (-) (G) (+) (H) (+)(筋紡 錘) (I) (+)(筋紡 錘) (J) (-) (K) (-)			約10 mpiで臨床症状(発作的驚動)を呈し、約17 mpiで安楽殺。 EFSA Journal 2014;12(7):3798の非公表データには、大腿三頭筋で検出されなかったとの記載あり。	Konold T (2012) #469	×	○	○
H-BSE実験感染牛 (H2)		(+) 約16 mpi	約18 mpi						約16 mpiで臨床症状(起立困難)を呈し、約18 mpiで安楽殺。				
H-BSE実験感染牛 (H3)		(+) 約16 mpi	約21 mpi						約16 mpiで臨床症状(歩様異常)を呈し、約21 mpiで安楽殺。 EFSA Journal 2014;12(7):3798の非公表データには、大腿三頭筋で検出されなかったとの記載あり。				
H-BSE実験感染牛 (H4)		(+) 約14 mpi	約21 mpi						約14 mpiで臨床症状(行動及び感覚の変化)を呈し、約21 mpiで安楽殺。 EFSA Journal 2014;12(7):3798の非公表データには、大腿三頭筋で検出されなかったとの記載あり。				
L-BSE実験感染牛 (L1)		(+) 約11 mpi	約17 mpi						約11 mpiで臨床症状(行動及び感覚の変化)を呈し、約17 mpiで安楽殺。 EFSA Journal 2014;12(7):3798の非公表データには、大腿三頭筋で検出され、中殿筋で検出されなかったとの記載あり。				
L-BSE実験感染牛 (L2)		(+) 約15 mpi	約19 mpi						約15 mpiで臨床症状(行動及び感覚の変化)を呈し、約19 mpiで安楽殺。 EFSA Journal 2014;12(7):3798の非公表データには、中殿筋で検出されなかったとの記載あり。				
L-BSE実験感染牛 (L3)		(+) 約11 mpi	約21 mpi						約11 mpiで臨床症状(行動及び感覚の変化)を呈し、約21 mpiで安楽殺。 EFSA Journal 2014;12(7):3798の非公表データには、中殿筋で検出されなかったとの記載あり。				
L-BSE実験感染牛 (L4)	(+) 約16 mpi	約23 mpi	約16 mpiで臨床症状(唐突な過敏反応)を呈し、約23 mpiで安楽殺。										
H-BSE 実験感染牛 (7749) (9458) (0728)	【Okada H (2011) #117参照】	(+)	507, 574, 598 dpi	IHC-TSA	【別紙5】	【別紙5】			本実験の目的はTSAのよってH-BSE実験感染牛の末梢神経組織におけるPrPScの局を見るもの。  実験に用いた牛は、上記のOkada H (2011) #117と同一個体。	Okada H (2013) #588	×	○	○
H-BSE実験感染牛 (H5)	Konold T (2012)#469の H1	(+) 約13.5 mpi	約16.5 mpi	IHC、WB	脳(A) 脊髄(B) 腸間膜リンパ節(C) 回腸遠位部(D) 口蓋扁桃(E) 内側咽頭後リンパ節(F) 三叉神経節(G) 筋肉(外眼筋、大腿三頭筋、中殿筋、半腱様筋) (H)	(A) (+) (B) 記載なし (C) (-) (D) (-) (E) (-) (F) (-) (G) 記載なし (H) (+)(筋紡 錘) (I) 記載なし			軽度の歩様異常、起立困難又は行動異常が観察された。	Konold T (2014) #691	×	○	○
H-BSE実験感染牛 (H6)	Konold T (2012)#469の H4	(+) 約13.5 mpi	約17 mpi										
L-BSE実験感染牛 (L5)	Konold T (2012)#469の L1	(+) 約14.5 mpi	約17 mpi										
L-BSE実験感染牛 (L6)	Konold T (2012)#469の L4	(+) 約15.5 mpi	約19.5 mpi										
H-BSE実験感染牛 (E211E 野生型)	米国  (2006年 歩行困難 約10歳)	(+) 約10 mpi	18.1 mpi	IHC	脳(A) 脊髄(B) 網膜(C)	(A) (+) (B) (+) (C) (+)			肝臓、腎臓、脾臓、皮膚、横紋筋、甲状腺、鼻甲介、気管、肺、食道、第一胃、第二胃、第三胃、第四胃、小腸(回腸を含む)、副腎、膀胱、膀胱、リンパ節、扁桃、末梢神経、脳下垂体、三叉神経節は陰性	Moore SJ (2016) #1010	×	×	○
H-BSE実験感染牛 (E211K コドン211がグルタミン酸(E)及びリシン(K)のヘテロ型)	(+) 約10 mpi	9.8 mpi											
L-BSE実験感染牛 (#0528)	日本 (BSE/JP24)  (2006年 起立不能牛 169か月齢)	脳内接種	(+) 16 mpi	マウスバイオアッセイ:各筋組織の10%乳剤をウシPrP過剰発現Tgマウスに脳内接種、WBで確認。	上腕三頭筋(A) 半腱様筋(B) 大腰筋(C) 最長筋(D)	(A) (+) (B) (-) (C) (+) (D) (+)			脳内接種後240から320日で神経症状を呈するマウスが認められたが、感染陽性率は100%に至らなかった。  ウシ型Tgマウスの潜伏期間や感染率をL-BSEウシ脳の実験の結果に照らし合わせると、可食部筋組織には脳と比べて1/10,000に相当するBSE感染価が分布していることが示された。	岩丸 厚彦科研 2016年度 研究報告 書 (9)	×	×	○
L-BSE実験感染牛 (#1016)					上腕三頭筋(A) 半腱様筋(B) 大腰筋(C) 最長筋(D)	(A) (+) (B) (+) (C) (+) (D) (+)							
L-BSE実験感染牛 (#5566)					上腕三頭筋(A)	(A) (+)							
L-BSE実験感染牛 (6781)	日本 (BSE/JP24)  (2006年 起立不能牛 169か月齢)	脳乳剤50g 経口接種	(+) 88 mpi	IHC、WB	中枢神経系(A) 網膜(B) 迷走神経(頸部)(C) 三叉神経節(D) 背根神経節(E) 前頭神経節(F) 坐骨神経(G) 前腸間膜神経節(H) 星状神経節(I) 視神経(J) 馬尾(K) 顔面神経(L) 舌下神経(M) 交感神経幹(N) 腕神経叢(O) 副腎(P) 下垂体後葉(Q) 眼筋(R) 回腸(S) 結腸(T) リンパ系組織(U)	(A) (+) (B) (+) (C) (+) (D) (+) (E) (+) (F) (+) (G) (-) (H) (+) (I) (+) (J) (+) (K) (+) (L) (-) (M) (-) (N) (-) (O) (-) (P) (+) (Q) (+) (R) (+) (S) (-) (T) (-) (U) (-)		・死亡7日前から起立困難(沈鬱症状無し) ・脳でのPrPSc蓄積は視床、脳幹部、脊髄皮質で顕著で大脳皮質部では少ない。 ・アミロイドプラーク沈着なし。	Okada H (2017) #1054	×	×	×	
H-BSE実験感染牛	ドイツ  (2004年 健康と畜牛 13歳)	10%脳(脳幹)乳剤 1 mL 脳内接種 (接種時6か月齢)	(+) 発症後直ちに	①IHC ②マウスバイオアッセイ:各組織の10%(v/v)乳剤を遠心し、上精30 µLをウシPrP過剰発現マウス(Tgbov XV)に脳内接種。	【別紙6-1】	【別紙6-1】	【別紙6-2】		・#87のL-BSE牛及びH-BSE牛から採取された検体について、免疫組織化学法とマウスアッセイによるPrPScの蓄積と感染性の試験結果が追加。 ・L-BSEとH-BSEそれぞれに末梢神経及び骨格筋組織の影響が確認。 ・H-BSEでは、中枢及び末梢神経系のPrPSc沈着がグリアに局在するのに対し、L-BSEでは神経細胞沈着パターンが優勢。 ・L-BSE、H-BSE、C-BSE牛における中枢神経系のPrPSc分布と感染性を比較【別紙6-3】	Balkema- Buschman n A (2019) #1320	-	-	-
L-BSE実験感染牛	ドイツ  (2002年 健康と畜牛 15歳)		(+) 発症後直ちに										

材料と方法						結果			備考	#	2012年 10月 評価書*	2016年 8月 評価書*	2019年 1月 評価書*	
分布を調べた牛			臨床症状	採材時期 投与後経過 月数	検査方法	材料	IHC、WB、 ELISA	マウス/パイ オアッセイ						RT-QuIC、 PMCA
牛の詳細	投与したプリオン(実験感染牛の場合) 詳細	投与量等												
H-BSE実験感染牛 (1608)	【Okada H (2011) #117由 来】	10%脳乳剤1mL 脳内接種	(-)	4.7 mpi	WB	前頭部(A) 頭頂部(B) 側頭部(C) 後頭部(D) 小脳(E) 脳幹部(F) 脊髄(G)	(A)(+) (B)(-) (C)(+) (D)(-) (E)(+) (F)(+) (G)(-)			H-BSE脳内接種牛2頭は接種後4.7か月、 6.3か月で解剖するまで臨床症状は観察さ れなかった。解剖後WBで解析したところ、 牛の中脳、小脳、大脳髓質で微量の PrPScを検出した。	福田 厚労科研 2018年度 研究報告 書 (6)			
H-BSE実験感染牛 (1610)			(-)	6.3 mpi			(A)(-) (B)(-) (C)(+) (D)(-) (E)(+) (F)(+) (G)(-)							
H-BSE実験感染牛 (0728/9458)	【Okada H (2011) #117参 照】	10%脳乳剤1mL 脳内接種	(+/+)	19/18 mpi	RT-QuIC	皮質(A) 脳幹(B) 頸部脊髄(C) 腰部脊髄(D) 腕神経叢(E) 坐骨神経(F) 頭部迷走神経(G) 胸部迷走神経(H) 頭部背根神経節(I) 腰部背根神経節(J) 馬尾(K) 上腕三頭筋(L) 半腱様筋(M) 大腿四頭筋(N) 最長筋(O) 咬筋(P) 横隔膜(Q) 空腸(R) 回腸(S) 盲腸(T) 直腸(U) 心臓(V) 肝臓(W) 副腎(X) 扁桃(Y)	(A)(+/+) (B)(+/+) (C)(+/+) (D)(+/+) (E)(+/+) (F)(+/+) (G)(+/NA) (H)(+/NA) (I)(+/+) (J)(+/+) (K)(NA/+) (L)~(O): (-)/NA (P)(+/NA) (Q)(-/-) (R)(+/+) (S)~(W): (-/-) (X)(NA/NA) (Y)(-/-)			Sawada K (2019) #1296				
L-BSE実験感染牛 (3383/4685)	日本 (BSE/JP24)  2006年 起立不能牛 169か月齢	10%脳乳剤1mL 脳内接種	(+/-)	14/9 mpi			(A)(+/+) (B)(+/+) (C)(+/+) (D)(+/+) (E)(+/+) (F)(+/-) (G)(+/+) (H)(+/-) (I)(+/+) (J)(+/NA) (K)(+/+) (L)~(Q): (-/-) (R)(-/+) (S)~(W): (-/-) (X)(+/-) (Y)(-/-)							
L-BSE実験感染牛 (6781)	【Okada H (2017) #1054 参照】	脳乳剤50g 経口接種	(+)	88 mpi	PMCA	延髄門部(A) 迷走神経(頸部)(B) 三叉神経節(C) 坐骨神経(D) 前腸間膜神経節(E) 星状神経節(F) 交感神経幹(G) 副腎(H) 上腕三頭筋(I) 大腿四頭筋(J) 大腰筋(K) 最長筋(L) 肋間筋(M) 舌下腺(N) 耳下腺(O) 下顎腺(P) 回腸(Q) 耳下腺リンパ節(R) 下顎リンパ節(S) 外側咽頭後リンパ節(T) 扁桃(U) 腸間膜リンパ節(V)	(A)(+) (B)(+) (C)(+) (D)(+) (E)(+) (F)(+) (G)(+) (H)(+) (I)(+) (J)(+) (K)(-) (L)(-) (M)(+) (N)(-) (O)(-) (P)(-) (Q)(+) (R)(-) (S)(-) (T)(-) (U)(-) (V)(-)	*IHC/WBにより中枢神経系における PrPScの蓄積を確認した個体。 *WBでは検出されなかった坐骨神経およ び交感神経からPrPScを検出 *上腕三頭筋、大腿四頭筋および肋間筋 からPrPScを検出した。	宮澤 厚労科研 2020年度 研究報告 書 (7)					
L-BSE実験感染牛 (9383)	【Okada H (2017) #1054 参照】	脳乳剤50g 経口接種	(-)	153 mpi	WB	大脳皮質(A) 脳幹(B) 延髄門部(C) 小脳皮質(D) 小脳髓質(E) 脊髄頭膨大(F) 脊髄腰膨大(G)	全て(-)		*臨床症状なし(宮澤私信) *解剖2か月前まで4か月毎に採取した唾 液をPMCAに用いてもPrPScは検出されな かった。	宮澤 厚労科研 2021年度 研究報告 書 (7)				
					PMCA	延髄門部(A) 脊髄頭膨大(B) 脊髄腰膨大(C) 迷走神経(頸部)(D) 前腸間膜神経節(E) 星状神経節(F) 交感神経幹(腰部)(G) 回腸(H)	全て(-)			宮澤 厚労科研 2022年度 研究報告 書 (7)				
L-BSE輸血子牛 (TR15,TR16,TR19, TR20,TR22,TR23)	ドイツ (R172/02)	輸血(0.5-1L)	(-)	10 y	PMCA	脳幹 血液			-	L-BSEおよびH-BSE実験感染発症牛3頭 ずつの全血を子牛に0.5-1L輸血し、10年 間観察したが、解剖するまで臨床症状は なかった。解剖PMCAで解析したところ、 脳と血液でPrPScは増幅されなかった。	Balkema- Buschman n A (2021) #1335			
H-BSE輸血子牛 (TR17,TR18,TR21, TR24,TR25,TR26)	ドイツ (R152/04)		(-)	10 y					-					

\* - : 2019年1月評価以降に公表されたもの。

【別紙1】BSE/JP24プリオンを脳内接種した牛由来の組織におけるWBによるPrP<sup>Sc</sup>の検出 (#37 Table)

	8515 (10 mpi)	498 (12 mpi)	528 (16 mpi)	1061 (16 mpi)	5566 (16 mpi)	
臨床症状	-	+	+	+	+	
神経組織	延髄門部 (Obex)	+	+	+	+	+
	脊髄 (Spinal cord)	+	+	+	+	+
	馬尾(第2/3腰椎の脊髄神経根) (Cauda equina)	+	+	+	+	+
	視神経 (Optic nerve)	+	+	+	+	+
	脳下垂体 (Pituitary gland)	+	+	+	+	+
	三叉神経節 (Trigeminal ganglia)	+	+	+	+	+
	前頸神経節 (Cranial cervical ganglia)	+	+	+	+	+
	星状神経節 (Stellate ganglia)	+	+	+	+	+
	迷走交感神経幹 (Vagosympathic trunk)	+	+	+	+	+
	前腸間膜神経節 (Cranial mesenteric ganglia)	+	+	+	+	+
	迷走神経 (Vagus nerve)	+	+	+	+	+
	顔面神経 (Facial nerve)	-	-	-	-	-
	舌下神経 (Hypoglossal nerve)	-	-	-	-	-
	横隔神経 (Phrenic nerve)	-	+	+	+	+
	副神経 (Accessory nerve)	-	+	+	+	+
	肩甲上神経 (Suprascapular nerve)	-	-	+	+	+
	腕神経叢 (Brachial nerve plexus)	-	-	+	+	+
	正中神経 (Median nerve)	-	-	+	+	-
	橈骨神経 (Radial nerve)	-	-	+	+	-
	坐骨神経 (Sciatic nerve)	-	+	+	+	+
脛骨神経 (Tibial nerve)	-	+	+	+	+	
副腎 (Adrenal gland)	-	+	+	+	+	
リンパ組織	脾臓 (Spleen)	-	-	-	-	-
	扁桃 (Tonsil)	-	-	-	-	-
	耳下腺リンパ節 (Parotid lymph nodes)	-	-	-	-	-
	外側咽頭後リンパ節 (Lateral retropharyngeal lymph nodes)	-	-	-	-	-
	下顎リンパ節 (Mandibular lymph nodes)	-	-	-	-	-
	腕頭リンパ節 (Brachiocephalic lymph node)	-	-	-	-	-
	前頸リンパ節 (Anterior cervical lymph node)	-	-	-	-	-
	腋窩リンパ節 (Axillary lymph nodes)	-	-	-	-	-
	浅鼠径リンパ節 (Superficial inguinal lymph nodes)	-	-	-	-	-
	腸骨下リンパ節 (Subiliac lymph nodes)	-	-	-	-	-
	膝窩リンパ節 (Popliteal lymph nodes)	-	-	-	-	-
	脾リンパ節 (Splenic lymph nodes)	-	-	-	-	-
	肝リンパ節 (Hepatic lymph nodes)	-	-	-	-	-
	内腸骨リンパ節 (Internal iliac lymph nodes)	-	-	-	-	-
	外腸骨リンパ節 (External iliac lymph nodes)	-	-	-	-	-
腸間膜リンパ節 (Mesenteric lymph nodes)	-	-	-	-	-	

【別紙2】H-BSEを脳内接種した牛由来の組織におけるPrP<sup>Sc</sup>のIHC及びWB(#117 Table 3)

組織	7749		9458		728	
	IHC	WB	IHC	WB	IHC	WB
神経系 中枢	大脳皮質 ( <i>Cerebral cortex</i> )	+	+	+	+	+
	延髄門部 ( <i>Obex</i> )	+	+	+	+	+
	大脳 ( <i>Cerebrum</i> )	+	+	+	+	+
	脊髄 ( <i>Spinal cord</i> )	+	+	+	+	+
神経系 末梢	馬尾(第2/3腰椎の脊髄神経根) ( <i>Cauda equina</i> )	+	+	+	+	+
	背根神経節 ( <i>Dorsal root ganglia</i> )	+	+	+	+	+
	三叉神経節 ( <i>Trigeminal ganglia</i> )	+	+	+	+	+
	前頸神経節 ( <i>Cranial cervical ganglia</i> )	-	+	-	+	-
	星状神経節 ( <i>Stellate ganglia</i> )	-	+	-	+	-
	交感神経幹 ( <i>Sympathic trunk</i> )	-	+	-	+	-
	腹腔及び腸間膜動脈神経節複合体 ( <i>Celiac-mesenteric ganglion complex</i> )	-	+	-	+	-
	迷走神経 ( <i>Vagus nerve</i> )	-	+	-	+	-
	顔面神経 ( <i>Facial nerve</i> )	-	+	-	+	-
	舌下神経 ( <i>Hypoglossal nerve</i> )	-	+	-	+	-
	横隔神経 ( <i>Phrenic nerve</i> )	-	+	-	+	-
	副神経 ( <i>Accessory nerve</i> )	-	-	-	+	-
	肩甲上神経 ( <i>Suprascapular nerve</i> )	-	+	-	+	-
	腕神経叢 ( <i>Brachial plexus</i> )	-	+	-	+	-
	正中神経 ( <i>Median nerve</i> )	-	+	-	+	-
	橈骨神経 ( <i>Radial nerve</i> )	-	+	-	+	-
	脛骨神経 ( <i>Tibial nerve</i> )	-	+	-	+	-
	視神経 ( <i>Optic nerve</i> )	+	+	+	+	+
	網膜 ( <i>Retina</i> )	+	+	+	+	+
	脳下垂体 ( <i>Pituitary gland</i> )	+	+	+	+	+
副腎 ( <i>Adrenal gland</i> )	-	+	-	+	-	
リンパ組織	脾臓 ( <i>Spleen</i> )	-	-	-	-	-
	扁桃 (口蓋、咽頭、舌) ( <i>Tonsils ((palatine, pharyngeal, lingual))</i> )	-	-	-	-	-
	胸腺 ( <i>Thymus</i> )	-	-	-	-	-
	耳下腺リンパ節 ( <i>Parotid lymph nodes</i> )	-	-	-	-	-
	下顎リンパ節 ( <i>Mandibular lymph nodes</i> )	-	-	-	-	-
	外側咽頭後リンパ節 ( <i>Lateral retropharyngeal lymph nodes</i> )	-	-	-	-	-
	浅頸リンパ節 ( <i>Superficial cervical lymph node</i> )	-	-	-	-	-
	下顎リンパ節 ( <i>Mandibular lymph nodes</i> )	-	-	-	-	-
	腕頭リンパ節 ( <i>Brachiocephalic lymph node</i> )	-	-	-	-	-
	腋窩リンパ節 ( <i>Axillary lymph nodes</i> )	-	-	-	-	-
	浅鼠径リンパ節 ( <i>Superficial inguinal lymph nodes</i> )	-	-	-	-	-
	腸骨下リンパ節 ( <i>Subiliac lymph nodes</i> )	-	-	-	-	-
	膝窩リンパ節 ( <i>Popliteal lymph nodes</i> )	-	-	-	-	-
	肝リンパ節 ( <i>Hepatic lymph nodes</i> )	-	-	-	-	-
	内腸骨リンパ節 ( <i>Internal iliac lymph nodes</i> )	-	-	-	-	-
	外腸骨リンパ節 ( <i>External iliac lymph nodes</i> )	-	-	-	-	-
腸間膜リンパ節 ( <i>Mesenteric lymph nodes</i> )	-	-	-	-	-	

【別紙3】L-BSE実験感染牛及び野外発生牛由来の筋肉におけるIHCによるPrP<sup>Sc</sup>の検出(#246 Table 2, 3, 本文中の記載)

組織		995 (実験感染)		126752/09 (野外発生)	
		臨床症状(+)		臨床症状(-)	
		IHC	WB	IHC	WB
頸部	僧帽筋 ( <i>M. trapezius</i> )			+	-
前肢	三角筋 ( <i>M. deltoideus</i> )	-	-		
	上腕三頭筋 ( <i>M. triceps brachii</i> )			-	-
	上腕三頭筋外側頭 ( <i>Caput laterale mi. tricipitis brachii</i> )			-	-
	橈側手根伸筋 ( <i>M. extensor carpi radialis</i> )			-	-
	尺側手根伸筋 ( <i>M. extensor carpi ulnaris</i> )			-	-
	外側趾伸筋 ( <i>M. extensor digitorum lateralis</i> )			-	-
胸部	深胸筋 ( <i>M. pectoralis profundus</i> )	+	-	-	-
	肋間筋 ( <i>M. intercostalis</i> )			-	-
殿部	背最長筋 ( <i>M. longissimus dorsi</i> )	+	-		
	腰最長筋 ( <i>M. longissimus lumborum</i> )			-	-
腹部	外腹斜筋 ( <i>M. obliquus externus abdominis</i> )			-	-
後肢	腰筋 ( <i>M. psoas</i> )	-	-		
	殿筋 ( <i>M. gluteus</i> )	-	-		
	腓腹筋 ( <i>M. gastrocnemius</i> )	-	-		
	大腿筋膜張筋 ( <i>M. tensor fasciae latae</i> )			-	-
	大腿二頭筋 ( <i>M. biceps femoris</i> )			+	-
	半膜様筋 ( <i>M. semimembranosus</i> )			-	-
	大腿薄筋 ( <i>M. gracilis</i> )			-	-
	半腱様筋 ( <i>M. semitendinosus</i> )			+	-
	腓骨筋 ( <i>M. peroneus</i> )			+	-

【別紙4】H-BSEのIHCによる体内分布(#1010 本文中の記載)

組織		IHC
肝臓 ( <i>liver</i> )		-
腎臓 ( <i>kidney</i> )		-
脾臓 ( <i>spleen</i> )		-
皮膚 ( <i>skin</i> )		-
横紋筋 ( <i>striated muscles</i> )	心臓 ( <i>heart</i> )	-
	舌 ( <i>tongue</i> )	-
	横隔膜 ( <i>diaphragm</i> )	-
	咬筋 ( <i>masseter</i> )	-
甲状腺 ( <i>thyroid gland</i> )		-
鼻甲介 ( <i>turbinates</i> )		-
気管 ( <i>trachea</i> )		-
肺 ( <i>lung</i> )		-
食道 ( <i>esophagus</i> )		-
第一胃 ( <i>rumen</i> )		-
第二胃 ( <i>reticulum</i> )		-
第三胃 ( <i>omasum</i> )		-
第四胃 ( <i>abomasum</i> )		-
小腸(回腸を含む) ( <i>small intestine including ileum</i> )		-
副腎 ( <i>adrenal gland</i> )		-
膵臓 ( <i>pancreas</i> )		-
膀胱 ( <i>urinary bladder</i> )		-
リンパ節 ( <i>lymph nodes</i> )	咽頭後 ( <i>retropharyngeal</i> )	-
	浅頸 ( <i>prescapular</i> )	-
	腸間膜 ( <i>mesenteric</i> )	-
	膝窩 ( <i>popliteal</i> )	-
扁桃 ( <i>tonsils</i> )	口蓋 ( <i>palatine</i> )	-
	鼻咽頭 ( <i>nasopharyngeal</i> )	-
神経 ( <i>nerves</i> )	坐骨 ( <i>sciatic</i> )	-
	視 ( <i>optic</i> )	-
	三叉 ( <i>trigeminal</i> )	-
脳下垂体 ( <i>pituitary gland</i> )		-
三叉神経節 ( <i>trigeminal ganglion</i> )		-
大脳皮質 ( <i>cerebral cortex</i> )		+
小脳 ( <i>cerebellum</i> )		+
中脳(上丘を含む) ( <i>midbrain including superior colliculus</i> )		+
脳幹(門部を含む) ( <i>brainstem including obex</i> )		+
脊髄 ( <i>spinal cord</i> )	頸 ( <i>cervical</i> )	+
	胸 ( <i>thoracic</i> )	+
	腰 ( <i>lumbar</i> )	+
眼(網膜) ( <i>eye (retina)</i> )		+

【別紙5】H-BSEのIHCによる体内分布(#588 本文中の記載)

組織	IHC
脊髄神経 ( <i>spinal nerves: C8, L6</i> )	+
背根神経節 ( <i>dorsal root ganglia: C8, L6</i> )	+
馬尾(第2/3腰椎の脊髄神経根) ( <i>cauda equina</i> )	+
三叉神経節 ( <i>trigeminal ganglion</i> )	+
迷走神経下神経節 ( <i>inferior ganglion of the vagus nerve</i> )	+
上頸神経節 ( <i>superior cervical ganglion</i> )	+
星状神経節 ( <i>stellate ganglion</i> )	+
交感神経幹 ( <i>sympathic trunk</i> )	+
腹腔及び腸間膜動脈神経節複合体 ( <i>celiac and mesenteric ganglion complex</i> )	+
迷走神経 ( <i>vagus nerve</i> )	+
顔面神経 ( <i>facial nerve</i> )	+
舌下神経 ( <i>hypoglossal nerve</i> )	+
横隔神経 ( <i>phrenic nerve</i> )	-
副神経 ( <i>accessory nerve</i> )	-
肩甲上神経 ( <i>suprascapular nerve</i> )	-
腕神経叢 ( <i>brachial nerve plexus</i> )	-
正中神経 ( <i>median nerve</i> )	-
橈骨神経 ( <i>radial nerve</i> )	-
坐骨神経 ( <i>sciatic nerve</i> )	+
脛骨神経 ( <i>tibial nerve</i> )	-
副腎 ( <i>adrenal gland</i> )	+
網膜 ( <i>retina</i> )	+
下垂体神経葉 ( <i>neurohypophysis</i> )	+
視神経 ( <i>optic nerve</i> )	+

【別紙6-1】非定型BSE牛の神経組織を生化学的及び組織学的方法によって分析(#1320 本文中の記載)

暴露後(月)	12 mpi			14 mpi			15 mpi			16 mpi			16 mpi		
組織/ 検出方法	IDEXX	PTA-WB	IHC	IDEXX	PTA-WB	IHC	IDEXX	PTA-WB	IHC	IDEXX	PTA-WB	IHC	IDEXX	PTA-WB	IHC
<b>L-type BSE/ Animal ID</b>	RA 05			RA 06			RA 03			RA 02			RA 04		
門/延髄 ( <i>obex/cranial Medulla</i> )	3.071	pos 1:128	+	3.182	pos 1:128	+	3.191	pos 1:256	++	3.103	pos 1:1024	+++	3.195	pos 1:512	+++
胸髄 ( <i>spinal cord T7</i> )	1.591	-	+	2.363	pos 1:16	+	3.251	pos 1:32	++	3.097	pos 1:8	++	3.218	pos 1:16	++
腰髄 ( <i>spinal cord L3</i> )	3.0	pos 1:8	+	3.21	pos 1:16	+	3.23	pos 1:32	++	3.278	pos 1:1	++	3.261	pos 1:32	++
背根神経節 ( <i>dorsal root ganglia</i> )	-	-	-	-	-	(+)	-	-	(+)	-	-	+	-	-	-
三叉神経節 ( <i>trigeminal ganglia</i> )	-	-	-	-	-	(+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
視神経 ( <i>optic nerve</i> )	-	-	(+)	0.892	pos 1:8	(+)	0.628	pos 1:1	+	0.426	pos 1:1	+	2.377	pos 1:64	+
頸部迷走神経 ( <i>cervical vagus nerve</i> )	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	(+)
星状神経節 ( <i>stellate ganglia</i> )	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
<b>H-Type BSE/ Animal ID</b>	RA 10			RA 14			RA 13			RA 15			RA 16		
門/延髄 ( <i>obex/cranial Medulla</i> )	3.061	pos 1:32	++	3.136	pos 1:64	++	3.147	pos 1:16	++	3.09	pos 1:32	++	3.114	pos 1:32	+
胸髄 ( <i>spinal cord T7</i> )	1.39	pos 1:1	+	2.140	pos 1:4	++	1.429	pos 1:1	++	2.704	pos 1:2	++	2.28	pos 1:4	+
腰髄 ( <i>spinal cord L3</i> )	2.217	pos 1:32	+	2.770	pos 1:4	++	2.95	-	++	1.237	pos 1:32	+	2.7	pos 1:1	++
背根神経節 ( <i>dorsal root ganglia</i> )	-	-	(+)	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+
三叉神経節 ( <i>trigeminal ganglia</i> )	-	-	(+)	-	-	(+)	-	-	(+)	-	-	-	-	-	+
視神経 ( <i>optic nerve</i> )	-	-	+	1.818	pos 1:4	+	0.704	pos 1:1	+	2.224	pos 1:8	++	1.396	-	n.d.
頸部迷走神経 ( <i>cervical vagus nerve</i> )	-	-	(+)	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+
星状神経節 ( <i>stellate ganglia</i> )	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+

- negative; (+) weak positive; + positive, ++ moderate positive; +++ strong positive

【別紙6-2】Tgbov XVIにおけるバイオアッセイ(発病率と平均潜伏時間)(#1320 本文中の記載)

Tissue	L-BSE 16 mpi				H-BSE 16 mpi				C-BSE oral infection	
	RA02		RA04		RA15		RA16		clinical end stage	
門 ( <i>Obex</i> )	14/14	177 d	12/12	182 d	8/12	304 d	14/15	299 d	14/14	208 d
背根神経節 ( <i>Dorsal root ganglion</i> )	15/15	332 d	6/15	378 d	4/15	632 d	7/14	460 d	n.d.	n.d.
頭頸神経節 ( <i>Cervical cranial ganglion</i> )	13/14	337 d	n.d.	n.d.	1/15	504 d	1/14	530 d	12/13	281 d
三叉神経節 ( <i>Trigeminal ganglion</i> )	13/15	287 d	15/15	286 d	8/14	441 d	8/15	443 d	14/14	305 d
星状神経節 ( <i>Stellate ganglion</i> )	11/12	266 d	15/15	250 d	13/14	467 d	9/14	487 d	8/8	337 d
頸部迷走神経 ( <i>N. vagus pars cervicalis</i> )	9/15	344 d	14/15	343 d	7/15	533 d	7/13	401 d	8/8	339 d
伏在神経 ( <i>N. saphenus</i> )	9/15	346 d	12/15	337 d	5/15	573 d	1/15	509 d	n.d.	n.d.
正中神経 ( <i>N. medianus</i> )	10/15	365 d	14/15	336 d	0/12	> 731 d	9/15	529 d	n.d.	n.d.
半腱様筋 ( <i>Musc. semitend</i> )	5/13	378 d	4/11	399 d	0/15	> 735 d	3/11	455 d	1/10	520 d
筋 ( <i>Musc. ligualis</i> )	0/10	> 540 d	0/9	> 729 d	0/9	> 735 d	0/14	> 735 d	13/14	390 d
口蓋扁桃 ( <i>Palatine tonsils</i> )	0/14	> 749 d	0/14	> 742 d	0/14	> 732 d	0/9	> 728 d	0/11	> 706 d
回腸パイエル板 ( <i>Ileal Peyers Patches</i> )	0/14	> 749 d	0/10	> 742 d	0/15	> 707 d	0/15	> 728 d	3/13	574 d
回盲部 ( <i>Ileocaecal junction</i> )	0/13	> 735 d	0/11	> 735 d	0/12	> 735 d	0/15	> 728 d	n.d.	n.d.
咽頭後リンパ節 ( <i>Ln. retropharyng</i> )	0/13	> 740 d	0/15	> 742 d	0/14	> 732 d	0/14	> 728 d	n.d.	n.d.
脾臓 ( <i>Spleen</i> )	0/14	> 728 d	0/15	> 728 d	0/15	> 728 d	0/12	> 728 d	0/14	> 727 d

n.d. = not done

【別紙6-3】H-BSE、L-BSE、C-BSE牛の中樞神経及び末梢組織におけるPrP<sup>Sc</sup>蓄積及び感染性

組織	H-BSE		L-BSE		C-BSE		
	脳内接種, 臨床末期		脳内接種, 臨床末期		経口投与, 臨床末期		
	感染性	PrP <sup>Sc</sup>	感染性	PrP <sup>Sc</sup>	感染性	PrP <sup>Sc</sup>	
中枢神経系 CNS	延髄門部 ( <i>Obex</i> )	+	+	+	+	+ [6; 17]	+
	脊髄 ( <i>Spinal cord T7, L3</i> )	n.d.	+	n.d.	+	+ [6; 17]	+
	背根神経節 ( <i>Dorsal root g.</i> )	+	(+)	+	+	n.d.	+ [11]
	三叉神経節 ( <i>Trigeminal g.</i> )	+	+	+	(+)	+ [17]	+ [17]
末梢神経系 PNS	星状神経節 ( <i>Stellate g.</i> )	+	+	+	+	+ [17]	+ [11]
	腹腔神経節 ( <i>Coeliac g.</i> )	n.d.	-	n.d.	-	+ [17]	+ [17]
	頸部迷走神経 ( <i>Cervical vagus n.</i> )	+	+	+	+	+ [17]	+ [17]
	視神経 ( <i>Optic nerve</i> )	n.d.	+	n.d.	+	+ [6]	+ [11]
	顔面神経 ( <i>Facial nerve</i> )	n.d.	-	n.d.	-	+ [6]	- [11]
	正中神経 ( <i>Medial nerve</i> )	n.d.	-	n.d.	-	- [6]	- [11]
	橈骨神経 ( <i>Radial nerve</i> )	n.d.	-	n.d.	-	- [17]	- [11]
	伏在神経 ( <i>Saphenous nerve</i> )	+	-	+	-	n.d.	- [11]
脛骨神経 ( <i>Tibial nerve</i> )	n.d.	-	n.d.	-	n.d.	- [11]	
リンパ組織系 LRS	脾臓 ( <i>Spleen</i> )	-	-	-	-	- [6]	-
	咽頭後リンパ節 ( <i>Retropharyngeal lymph nd.</i> )	-	-	-	-	n.d.	n.d.
	縦隔リンパ節 ( <i>Mediastinal lymph nd.</i> )	n.d.	-	n.d.	-	n.d.	- [11]
	腸間膜リンパ節 ( <i>Mesenteric lymph node nd.</i> )	n.d.	-	n.d.	-	- [17]	+ [11]
	乳房上リンパ節 ( <i>Mammary lymph nd.</i> )	n.d.	-	n.d.	-	n.d.	n.d.
	回腸パイエル板 ( <i>Ileal Peyers patches</i> )	-	-	-	-	+ [6]	+ [11]
消化器系、呼吸器系、生殖器系 alimentary, respiratory, reproductive systems	唾液腺 ( <i>Salivary gland</i> )	n.d.	-	n.d.	-	n.d.	- [11]
	食道 ( <i>Esophagus</i> )	n.d.	-	n.d.	-	n.d.	+ [11]
	第一胃 ( <i>Rumen</i> )	n.d.	-	n.d.	-	n.d.	+ [11]
	第四胃 ( <i>Abomasum</i> )	n.d.	-	n.d.	-	n.d.	+ [11]
	盲腸 ( <i>Caecum</i> )	n.d.	-	n.d.	-	n.d.	+ [11]
	結腸 ( <i>Colon</i> )	-	-	-	-	n.d.	+ [11]
	直腸 ( <i>Rectum</i> )	n.d.	-	n.d.	-	n.d.	+ [11]
	膵臓 ( <i>Pancreas</i> )	n.d.	-	n.d.	-	n.d.	- [11]
	副腎 ( <i>Adrenal gland</i> )	n.d.	-	n.d.	-	n.d.	+ [11]
	乳腺 ( <i>Mammary gland</i> )	n.d.	-	n.d.	-	n.d.	- [11]
	子宮 ( <i>Uterus</i> )	n.d.	-	n.d.	-	n.d.	- [11]
	卵巣 ( <i>Ovary</i> )	n.d.	-	n.d.	-	n.d.	- [11]
胆嚢 ( <i>Gall bladder</i> )	n.d.	-	n.d.	-	n.d.	- [11]	
肺 ( <i>Lung</i> )	n.d.	-	n.d.	-	n.d.	- [11]	
骨格筋系 musculoskeletal system	舌筋 ( <i>M. lingualis</i> )	-	-	-	-	+ [16]	-
	心臓 ( <i>Heart</i> )	n.d.	-	n.d.	-	- [6]	- [11]
	上腕二頭筋 ( <i>M. biceps brachii</i> )	n.d.	-	n.d.	-	n.d.	- [11]
	半腱様筋 ( <i>M. semitendinosus</i> )	+	-	+	-	+ [6]	- [11]
	大腰筋 ( <i>M. psoas major</i> )	n.d.	-	n.d.	-	n.d.	- [11]
背最長筋 ( <i>M. longissimus dorsi</i> )	n.d.	-	n.d.	(+)	- [6]	-	

- negative; (+) weak positive; + positive; n.d. = not done

[数字]は、#1320本文内の引用文献番号