

2003年4月28日

Dr.Wells →事務局

V L A (英国中央獣医学研究所)における BSE の病原性についての継続中の研究に関して連絡を頂き感謝します。

私は、貴殿の具体的な質問に、今回できるだけ回答できると思われる、回答文書を添付しました。BSE 感染牛の部位別の感染性の定量化に関しては、脳組織の力価測定を除いては、さまざまな文献の値は何れも、バイオアッセイによる直接測定の結果ではありません。それらは、2つの一般的な推計に基づいています。

1) 1998年のVLAのAttack Rate study(感染価決定試験)における予備的データ(牛に用量300g～1gの範囲で経口的に投与)と主として他の組織(羊のスクレーピを用いた類推)との比較に於ける中枢神経系の特異的感染分布に基づくTSEの生物学上の一般的知識から判断した”最悪のモデル”とに基づく。

2)末梢組織についてバイオアッセイを行った場合の平均潜伏期間を読みとり、BSEに感染した(マウスまたは牛の)脳の力価測定から得られた投与量-潜伏期相関曲線(非公表)に基づく。

これが、あなたの一助になれば幸いです。さらに説明が必要であれば、ご連絡ください。

(別添文書)

日本の伝達性海綿状脳症対策部会事務局からの質問に対する返答

文献の要求

- ・以下のそれぞれの表の基になっている研究論文、又は論文になっていないのであればその実験に関する資料（具体的な実験方法や実験結果がわかるもの）

引用されているもの以外には、公表され審査済みの関連追加文献はありません。

- ・2については、レポートが公表されて以降、継続中の実験に関して得られたその後の新しい実験データ

最新レポートのウェブサイトを、下記に記します。

- ・3については、牛の各部位の感染性に関する先生の研究論文（1996年、1998年、1999年）に記載されていない感染性の定量的な分析の部分についての資料・データ。

力価測定（滴定）によって、直接感染性を測定したデータはありません。

1 欧州委員会科学運営委員会 1999年12月報告書

「OPINION OF THE SCIENTIFIC STEERING COMMITTEE ON THE HUMAN EXPOSURE RISK (HER) VIA FOOD WITH RESPECT TO BSE」

の中の「Table 1 : Total Infectivity in a BSE Case」

1999年12月採択のBSEに関する食品を介したヒト暴露リスクに関する提言中のTable 1は、1998年2月のUK SEAC報告書から採用された。BSEに感染した中枢神経系0.1gを1 cattle oral ID50であると仮定している。これは、VLAのAttack

Rate Study の暫定的な結果（および第 2 段階の試験が進行中のため未発表の結果）に基づいており、 $10^{3.5}$ mouse i.c.t.i.p ID50/g の感染価の接種材料を用いた結果から、cattle oral ID50 は 1g 未満であることは明らかであるが、我々は、これについて最終的な値は得ていない。定量的リスクアセスメントレポートは、現在、科学運営委員会の作業部会で修正作業中であり、まだ入手出来ない。CoID50 は 10 ID50/g にかわって、2.5 ID50/g と上向きに修正される模様である。

2 欧州委員会科学運営委員会 2002年1月報告書

「TSE INFECTIVITY DISTRIBUTION IN RUMINANT TISSUES (STATE OF KNOWLEDGE, DECEMBER 2001)」

の中の「Table 5 : Bioassay of tissues from cattle exposed orally to BSE agent (Pathogenesis Study) by intracerebral inoculation of cattle (5 per inoculum group) : details of inocula, according to sequential kill point of source cattle, inocula and inoculation dates (continued)」

最新レポートは、the E Commission Website (discussion の結果) を参照下さい。

「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) following the submission of (1) a risk assessment by the German Federal Ministry of Consumer Protection, food and Agriculture and (2) new scientific evidence regarding BSE infectivity distribution in tonsils」

このデータ以降は、新しいデータはありません。

3 欧州委員会科学運営委員会 2002年5月報告書

「OPINION AND REPORT ASSESMENT OF THE HUMAN BSE RISK POSED BY BOVINE VERTEBRAL COLUMN INCLUDING DORSAL ROOT GANGLIA」

の中の「Table1 : Tentative summary of preliminary estimations on classification of tissues

of cattle according to infectivity after experimental oral or natural exposure to the agent of BSE」

この表のタイトルで強調されているように、その評価は、BSEに感染したマウス及び／又は牛の脳組織の滴定から得られた投与用量－潜伏期間相関曲線（標準的な手順は、下記の参考文献を参照のこと。データは未公表である。）のみに基づく概算である。文書中で提示されているように、それらの値には不一致があり、選択された範囲は恣意的である。この表の目的は、単に、用量反応データに基づいた異なる組織間における大きさの差の順列に関する考えを示すことであって、それがバイオアッセイ力価測定データよりも精度が低いことは認識している。その背景として以下の報告書の Section II.2 pp18-20 を参照願いたい。

「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) following the submission of (1) a risk assessment by the German Federal Ministry of Consumer Protection, food and Agriculture and (2) new scientific evidence regarding BSE infectivity distribution in tonsils」

参考文献：

Prusiner S. B. et al. Bioassay of Prions. In: Prion Biology and Diseases, (1999) Ed. Stanley Prusiner. Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York

Dear Dr Toshiro NAKAGAKI

Thank you for your communication regarding the ongoing studies into the pathogenesis of BSE at the VLA.

I have attached a document which I hope answers your specific questions as far as is possible at this time. With regard to the quantitation of infectivity in tissues of cattle with BSE, none of the values stated in various documents are, with the exception of titrations of brain tissue, the result of direct measurement by bioassay titrations. They are based on two generic types of estimations: 1) from preliminary data (in 1998) on the VLA Attack Rate study, in which a range of doses 300g-1g were administered orally to cattle and "worst scenarios" from the general knowledge of TSE biology, i.e based mainly on the differential infectivity distribution in CNS, versus other tissues (analogies drawn with sheep scrapie). 2) By reading off the mean incubation period of the bioassay of a given peripheral tissue from dose/incubation period curves (not published) of titrations of BSE affected brain, either in mice or cattle.

I hope this helps, but please come back to me if you require any clarification.

Best Wishes

Yours sincerely

Gerald Wells

RESPONSE TO ENQUIRY FROM GOVERNMENT OF JAPAN EXPERT ADVISORY COMMITTEE ON TSES

Request for documents

- Publications or documents (if there are no documents in published form) that underlay the each of the tables below, including detailed analytical methods and results. There are no additional relevant peer reviewed published papers other than the ones cited.
- In the case of No. 2, the latest data of the on-going studies obtained after the publication of the report. Updated report website given below.
- In the case of No. 3, results and related data of quantitative analyses of infectivity that are not mentioned in your papers of 1996, 1998, and 1999 on the infectivity of each tissue. We have your papers of 1996, 1998 and 1999. No data on direct measurement of infectivity by titration

1. OPINION OF THE SCIENTIFIC STEERING COMMITTEE ON HUMAN EXPOSURE RISK

(HER) VIA FOOD WITH RESPECT TO BSE, adopted on 10 December 1999

Table 1: Total Infectivity in a BSE Case

In: Opinion on the Human Exposure Risk (HER) via food with respect to BSE - Adopted on 10 December 1999, Table 1 is adopted from a UK SEAC report of February 1998. The assumption made is that 0.1g of BSE infected CNS = 1 Cattle oral ID50. This was based on interim results of the VLA Attack Rate study (also as yet unpublished, because the second phase is still in progress) and while it is clear that the cattle oral ID50, using an inoculum containing $10^{3.5}$ mouse i.c+i.p ID50/g is less than 1g we do not have a final value for this. A Quantitative Risk Assessment Report is currently being revised by a Working Group of the SSC but is not yet available. It is likely that the CoID50 will be revise upwards e.g. 2.5 ID50/g instead of 10 ID50/g

2. REPORT ON TSE INFECTIVITY DISTRIBUTION IN RUMINANT TISSUES (STATE OF KNOWLEDGE, DECEMBER 2001), prepared by the TSE/BSE Ad Hoc Group and finalized at its meeting of 13 December 2001.

Table 5: Bioassay of tissues from cattle exposed orally to BSE agent (Pathogenesis Study) by intracerebral inoculation of cattle (5 per inoculation group): details of inocula, according to sequential kill point of source cattle, inocula and inoculation dates.

For updated report see the E Commission Website – outcome of discussions: 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) following the submission of (1) a risk assessment by the German Federal Ministry of Consumer Protection, food and Agriculture and (2) new scientific evidence regarding BSE infectivity distribution in tonsils

There are no new data after this date

3. OPINION AND REPORT ON THE ASSESSMENT OF THE HUMAN BSE RISK POSED BY

BOVINE VERTEBRAL COLUMN INCLUDING DORSAL ROOT GANGLIA, adopted by the Scientific Steering Committee at its meeting of 16 May 2002.

Table 1: **Tentative** summary of **preliminary estimations** on classification of tissues of cattle according to infectivity after experimental oral or natural exposure to the agent of BSE.

As emphasised in the title of this table, the values given are approximations based only upon dose/incubation period curves (standard procedure, see reference below, but data not

published) of mice and/or cattle titrations of BSE affected brain. As explained in the text there are inconsistencies and the ranges selected are arbitrary. The purpose of this table was simply to give some idea of order of magnitude differences between different tissues based on dose response data, which we know to be less accurate than bioassay titration data. For background see also Section II.2 pp18-20 of: 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) following the submission of (1) a risk assessment by the German Federal Ministry of Consumer Protection, food and Agriculture and (2) new scientific evidence regarding BSE infectivity distribution in tonsils

Reference:

Prusiner S. B. et al. Bioassay of Prions. In: Prion Biology and Diseases, (1999) Ed. Stanley Prusiner. Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York