

# 食品安全委員会プリオン専門調査会

## 第93回会合議事録

1. 日時 平成27年8月3日（月） 14:00～15:47
2. 場所 食品安全委員会大会議室（赤坂パークビル22階）
3. 議事
  - (1) めん羊及び山羊の牛海綿状脳症（BSE）対策の見直しに係る食品健康影響評価について
  - (2) その他
4. 出席者
  - (専門委員)  
村上座長、門平専門委員、筒井専門委員、永田専門委員、中村好一専門委員、八谷専門委員、眞鍋専門委員、水澤専門委員、山本専門委員、横山専門委員  
(食品安全委員会)  
熊谷委員
  - (事務局)  
姫田事務局長、鋤柄評価第二課長、高崎評価調整官、田中課長補佐、本山係長、大快係員、大西技術参与、小山技術参与
5. 配布資料
  - 資料1 スクレイピーの人への感染についての知見
  - 資料2 スクレイピーに関する感染実験の結果
  - 資料3 めん羊及び山羊におけるBSEの人への感染についての知見
  - 資料4 めん羊及び山羊のBSEに関する感染実験の結果
  - 資料5 めん羊及び山羊におけるプリオン病の人への感染について（素案）
  - 資料6 めん羊及び山羊のBSE対策の見直しに係る評価対象（素案）
  - 参考資料1 食品健康影響評価について  
「めん羊及び山羊の牛海綿状脳症（BSE）対策の見直しについて」
  - 参考資料2 めん羊及び山羊のBSE対策の見直しに係る評価書（骨子案）
  - 参考資料3 EUにおけるスクレイピーの発生状況

## 6. 議事内容

○村上座長 ただいまから、第93回「プリオン専門調査会」を開催いたします。

本日は、議事次第では11名になっておりますけれども、10名の専門委員が御出席でございます。欠席の専門委員は、堂浦専門委員、福田専門委員、山田専門委員と、中村優子専門委員が急遽御欠席で4名でございます。

さらに、食品安全委員会からは熊谷委員に御出席をいただいております。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元の資料でございます「第93回食品安全委員会プリオン専門調査会議事次第」を御覧いただきたいと思います。

それでは、議事に入ります前に、事務局より本日の資料の確認をお願いいたします。

○田中課長補佐 クールビズということで5月から10月末までの間、服装の軽装を励行させていただいておりますので、御協力をお願いいたします。

それでは、配布資料の確認をさせていただきます。本日の配布資料は、議事次第、座席表、専門委員名簿のほかに10点でございます。

配布資料につきましては、議事次第に記載がございますように、資料1から資料6、参考資料1から参考資料4、以上の資料を用意しております。不足の資料はございませんでしょうか。

なお、これまでの評価書等及び今回の諮問に係る提出資料等は、既に専門委員の先生方には送付しておりますが、お席後ろの机の上にファイルを用意しておりますので、必要に応じ適宜御覧いただきますようお願いいたします。

また、傍聴の方には申し上げますが、専門委員のお手元にあるものにつきましては、著作権の関係と大部になりますことなどから、傍聴の方にはお配りしていないものがございます。調査審議中に引用されたもののうち閲覧可能なものにつきましては、調査会終了後、事務局で閲覧できるようにしておりますので、傍聴の方で必要とされる場合はこの会議終了後に事務局までお申し出いただければと思います。

以上です。

○村上座長 それでは、事務局から平成15年10月2日、食品安全委員会決定の「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づいて、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告をお願いいたします。

○田中課長補佐 それでは、本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告します。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定の2（1）に規定する「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○村上座長 提出いただきました確認書につきまして、相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○村上座長 ありがとうございます。

それでは、本日の審議に入る前に、前回の専門調査会での審議内容について、振り返りたいと思います。

まず、諮問事項、めん羊及び山羊のBSE対策の見直しに係る食品健康影響評価について、厚生労働省から諮問内容について、事務局から山羊におけるBSEの野外発生例について説明が行われました。さらに、事務局より牛のBSEの評価書をもとに作成しためん羊及び山羊の評価書の骨子案について説明が行われ、今後の審議の進め方について審議が行われました。

参考資料2を御覧ください。本日の資料の最後から3枚目でございます。審議の結果、「Ⅱ．評価に向けた経緯」において、人への健康影響評価という観点でめん羊及び山羊のプリオン病についておさらいをすることとなり、次いで、もしBSEに絞ってよいこととなれば、Ⅲ．以降はBSEについての検討、もしスクレイピーについても必要となれば、Ⅲ．以降ではスクレイピーも含めて検討することとなりました。

最後に、評価に当たって整理が必要な事項ごとに起草委員に依頼することとなり、起草委員が提出資料の内容を検討し、以降の専門調査会で調査審議を行うこととされました。

それではまず、前々回に諮問説明がありましたスイス及びリヒテンシュタインから輸入される牛肉及び牛の内臓に係る食品健康影響評価の評価書たたき台の作成状況について、事務局から説明をお願いします。

○田中課長補佐 前々回に厚生労働省から諮問説明のありましたスイス及びリヒテンシュタインから輸入される牛肉及び牛の内臓に係る食品健康影響評価につきましては、スイスで確認されたL型でもH型でもない非定型BSE2症例に関する知見等について、6月8日付で補足資料の提出を厚生労働省へ依頼しているところです。8月3日現在、厚生労働省から補足資料は提出されておられません。

以上です。

○村上座長 ありがとうございます。

それでは、議事(1)を開始いたします。まず、めん羊及び山羊のBSE対策の見直しに係る食品健康影響評価については、前回の調査会において、EUにおけるスクレイピーの発生状況、日本における農場で死亡しためん羊等のTSEサーベイランスの結果について御質問、御意見がございました。事務局に資料を準備してもらいましたので、事務局から関係資料の説明をお願いします。

○大快係員 前回のプリオン専門調査会で御質問いただいたEUにおけるスクレイピーの発生状況につきまして、EUが公開しておりますTSEレポートの2013年版をもとに、各国の発生状況を参考資料3としてまとめさせていただきましたので、御説明させていただきます。

まず、参考資料3表面の「EUのめん羊におけるスクレイピー発生状況」を御覧ください。めん羊における発生頭数につきましては、2006年時点では3,507頭であったのに対し、2013

年時点では1,223頭と減少傾向にはありますが、検査頭数に対する陽性率で見ると、0.3～0.4%前後とほぼ横ばいに推移しております。

また、各国別で見ると、2006年時点ではキプロスが1,327頭とEU全体の約38%を占めておりましたが、2013年時点では8頭と大きく減少しております。

また、EFSAが2014年に公表しております科学的意見書におきましては、キプロスに加え、フランス、アイルランド、オランダ、スロベニア及び英国で、2002年から2012年にかけて、めん羊における定型スクレイピーの統計的に有意な減少が認められているとしております。一方で、ギリシャやイタリア等につきましては、統計的に変化は認められていないとしております。

続きまして、参考資料3裏面の「EUの山羊におけるスクレイピー発生状況」を御覧ください。山羊における発生頭数につきましては、2006年から2013年にかけて、年によって増減があるものの、EU全体で増加傾向にあります。ただ、EU全体の発生頭数のうち、70%から年によっては90%以上がキプロスで発生したものであり、EU全体の増減は、キプロス国内の発生頭数に大きく影響を受けております。なお、キプロスを除くEUの発生頭数は、毎年100頭前後で推移しております。

EUにおけるスクレイピー発生状況についての御報告は以上です。

○本山係長 続きまして、参考資料4「日本における2003～2013年までのTSEサーベイランス結果」について御報告いたします。前回、厚生労働省からの諮問文書におきまして、と畜場におけるスクレイピー等の検査結果について資料がございましたが、農場等で死亡しためん羊等についても検査を行っている旨の御指摘がございましたので、こちらを用意させていただきました。

まず最初に、2003年から2013年までのTSEサーベイランス結果を上にお示ししております。2003年から、めん羊、山羊並びに鹿について、農場で死亡したものや臨床症状を呈したもののについてTSEのサーベイランスが開始されております。

検査頭数を、サーベイランスの枠組みで行われたものが括弧に入っていないもの、サーベイランスの枠組みで陽性になったものに伴う疑似患畜を括弧のものと示しております。2003年から2013年の累計で3,395頭検査したうちの6頭が陽性となっております。

検査頭数の内訳は備考にございますので、省略をさせていただきます。

また、2003年のTSEサーベイランス開始前にも、計59頭のめん羊にスクレイピーの発生が確認されており、日本においては、これまで累計65頭のめん羊にスクレイピーが確認されております。

御報告は以上です。

○村上座長 ありがとうございます。

ただいまの説明について、御質問や御意見がありましたらお願いいたします。

○横山専門委員 補足させていただいていいでしょうか。今の農場でのTSEサーベイランスの件に関しまして、2003年から6頭のスクレイピー羊が検出されています。このスクレイ

ピーの解析の結果、異常型プリオンたん白質は、BSEのタイプとは異なる従来型のスクレイピーであることを確認しております。

○村上座長 ありがとうございます。

ほかにございませんか。

お願いします。

○門平専門委員 この山羊とめん羊に関してなのですけれども、牛と同じように年齢別の発生状況や、高齢で発生が増加するなどのデータもあるのでしょうか。私も獣医師ですけれども、日本でどのくらい山羊、めん羊が生存しているのか、正確な情報を持っていないのと、ヨーロッパでは飼育の仕方が違うし数が多いと思いますが、年齢と陽性山羊、めん羊の発生との関係について何か情報があったら教えてください。

○村上座長 お願いします。事務局、わかりますか。

○本山係長 スクレイピーにつきましては、主に感染した動物、母からの胎盤、分娩時の組織、体液によって感染するとされておりまして、分娩のときに周りにいた子供の動物に伝播しやすい一方、大人の動物にはかかりにくいとなっておりますので、高齢の動物で多く見られるものではないのではないかと推測いたします。

○門平専門委員 小さなときに感染するというのは牛と同じなのかもしれませんけれども、潜伏期間は牛と同じくらいなのですか。その辺、本当は勉強してこなくてはいけなかったのですけれども、教えていただけますか。

○村上座長 発症年齢ということでしょうか。

○門平専門委員 そうですね。発症する年齢はどのくらいなのでしょう。

○横山専門委員 一概には言えないですね。2011年に2頭見つかっているものは、それぞれ独立して飼われていたのですけれども、これは老齢のめん羊でした。2003年の場合には、陽性の1頭は比較的老齢だったと思いますけれども、同居のめん羊を調べたところ、そのうちの2頭が、括弧の中で書いてあるのは同居めん羊の検査結果ですけれども、それは年齢がよくわからないものもありましたが、2011年ほど高齢ではなかったと記憶しています。

ヨーロッパのほうでは、2歳ぐらいで発症してしまうような若いものもありますし、我が国では6歳とか8歳とか、比較的高齢で発症するケースが多い印象を受けています。

○村上座長 ありがとうございます。

ほかにございませんか。

お願いします。

○水澤専門委員 確認なのですが、何も書いていない年です。例えば2006年は何もないのですが、これは調べたけれどもないということでもいいのですか。

○横山専門委員 はい。これは257頭、全部陰性だったということです。

○水澤専門委員 ということで、ゼロはわざわざ書いていないということですね。

○横山専門委員 そうです。

○水澤専門委員 わかりました。

○村上座長 ほかにございませんか。

お願いします。

○水澤専門委員 この分布というのは全くばらばらなのでしょうか。つまり、どこか決まったところで多く出ているなどといったことはあるのでしょうか。昔、北海道で出たとかいう話を聞いたことがあるのですけれども。

○横山専門委員 日本でのスクレイピーはカナダから輸入しためん羊に端を発していると考えられているのですけれども、大半のケースはその血縁関係があるものが多いですね。潜伏期も非常に長いもの多くて、なかなか直接の因果関係がわからない例も数例は認められています。

○水澤専門委員 でも、端を発するというもともとの1頭というか、そういうものに収斂するような形で理解できる分布なのですね。

○横山専門委員 そうですね。

○水澤専門委員 わかりました。

○村上座長 ほかにございませんか。よろしいですか。ありがとうございます。

それでは、引き続き、審議を続けてまいりたいと思います。今般、厚生労働省から、めん羊及び山羊のBSE対策の見直しについて、食品健康影響評価を依頼されております。前回の審議において、プリオン専門調査会として、めん羊及び山羊におけるプリオン病の人への感染についての知見を確認した上で、評価対象について審議することになりました。今回、起草委員の先生方にスクレイピーの人への感染についての知見及びBSEの人への感染についての知見について、整理いただきましたので、起草委員の先生方から御説明をお願いいたします。

まず、スクレイピーの人への感染についての知見について、八谷専門委員からお願いいたします。

○八谷専門委員 スクレイピーの人への感染についての知見は、お手元の資料1、資料2にございます。スクリーンでも資料1と同じものを映しておりますけれども、同じものですので、どちらを見ていただいても結構です。資料1を一覧にまとめましたものが、資料2になります。

まず、資料1を御覧ください。こちらでまとめておりますのはスクレイピーの概要、これはもう既に皆さん御存じのことと思いますけれども、WHO、OIE、EFSA、これらがどのようにステートメントしているかということを中心にまとめてあります。2番目に、2011年から2015年にスクレイピーの人への感染、これは正しくはヒト型トランスジェニックマウスへの感染ですけれども、それらについて報告があった5報について簡単にデータを紹介しておりますので、それをまとめてお話しします。

資料1の1枚目を御覧ください。

WHOの見解に関しましては、御存じのとおり、赤で書いてあるように、いわゆるめん羊とか山羊の群れの固有の病気であって、下3行目です。「During centuries」にわたって、め

ん羊のスクレイピーが人にうつるといったリスクは見られておりません。

OIEの見解に関しましても、「is not considered」なので、考えられていませんとしております。人の健康にはリスクとしては特段考えられていなくて、その下の赤で書いてあるところを踏まえて、今般出ています非定型のスクレイピーに関しても、これはクラシカルとは関係ない、高齢の羊に出るような孤発性のものであろうというのがOIEの見解です。

次の3ページ目、これが欧州食品安全機関（EFSA）の見解。これも、スクレイピーは小型の反芻動物の病気であって、「Classical scrapie agents」というのは、人の食べ物には入ってきていたでしょうということは考えられています。そうであるけれども、クラシカルなスクレイピーが人獣共通感染症であるという疫学のデータはこれまでにないというのが後段部分で、さらに、非定型のスクレイピーが人獣共通感染症であると考えするには、余りにも限界がまだあって、言うことはできませんということがEFSAの見解です。ということで、スクレイピーというのは直接に人にうつるものではないというのは、我々と同じように、WHO、OIE、EFSAも同様の見解でございます。

これらを踏まえまして、スクレイピーに関しまして、2011年から5報のペーパーを紹介しておりますので、それを簡単に御説明いたします。

次のページをめくってください。これが2011年、多分これは皆さんのお手元にペーパーが既に届いていると思いますけれども『Journal of Virology』のペーパーで、トップタイトルにありますように、ヒト型トランスジェニックマウスを使った実験です。

いわゆる牛のBSEがめん羊を経由するとうつりやすくなるという話を最初に出したペーパーで、このペーパーのメインのデータは、このTABLE 1に相当します。これを簡単に御説明しますと、使ったマウスのラインがその下に書いてあります「Mouse line」の下です。一番左の129/01aというのが、トランスジェニックをつくる前のもともとのマウス、コントロールとお考えください。それで、次のBov6はウシ型のマウスです。残り3つ、HuMM、HuVV、HuMV、これがヒト型マウスです。これは129の多型のところで、Met/Met、Val/Val、Met/Valの状態で作ってあります。

脳内接種した実験ですけれども、脳内接種したイノキュレートが左のカラムです。牛のBSE、めん羊のBSEでinoculum 1、2と2種類ありまして、その下の2つはいわゆるナチュラルスクレイピーです。

見ていただきたいところはアタックレートのところです。おのおののマウスの「Incubation time」の横の「No. affected」のところで、何匹打ったうちの何匹発症したというところなのですが、一番見るべきところはヒト型のHuMMのマウスです。HuMMのマウスに関しまして、Sheep BSE inoculum 1が20頭のうち1頭、inoculum 2に関しましては70%、23頭のうち16頭が発症して、アタックされているという結果になっています。それ以外、HuVV、HuMVのものに関しては発症はありません。

このとき発症したものの病理のデータなどが次のページにあります。5ページ目の左側の病理のデータですけれども、一番左のカラム(a)(c)(e)(g)はコントロールです。

イノキュレートされていないもので、右側の（b）から（h）のものが、ヒツジBSEをHuMMのマウスに入れたものです。

一番上の（a）と（b）の比較は、これはアストログリア（星状神経膠細胞）をDABで染めていますので、いわゆるグリオシス（星状膠細胞の増生）が起こって、それからスポンジ、海綿状脳症も出ている。

その次の（c）と（d）、これは6H4でPrPを染めていまして、イノキュラムを入れたほうには茶色のデポジットが明らかに確認されます。

それから（e）と（f）、これはミクログリア（小膠細胞）を見ているもので、これもグリオシスを確認しております。

最後のカラムの（g）と（h）、これは偏光顕微鏡でチオフラビンTを使いましてアミロイドの構造を見ているもので、イノキュラムを入れたもののほうがこれはアミロイドのチオフラビンT陽性のものが見えています。これは750日以降のもので、基本的にこのアミロイドが見えるのは、イノキュラムを打たれてから結構長い間生きていたものに見られるものです。

その右側のウエスタン、これは上が6H4、下が違う抗体で染めたものです。いろいろ出ていますけれども、言いたいことは、左側の病理の像は非常にはっきりしているのですけれども、このウエスタンにはPrPのPK抵抗性を見たものですが、レーンの4番を見ますと、PK抵抗性は割と弱い。レーンの4番というのがマウスのinoculum 2で70%発症しているというHuMMを打ったものなのですからけれども、それでもPKの代謝の実験をしてしまうと、レーン4のようにほかのもの、いろいろ量を変えたり、物を変えたりしているものが載っていますけれども、それよりもPK抵抗性は弱い。そのようなキャラクターであっても病理の状態が出て、ヒト型マウスにうつるということです。

ただ、これはHuMMにしか出ないということと、いわゆるめん羊のBSEであることがうつる条件であって、ナチュラルスクレイピーは伝達されておりません。これが2011年の1本目の論文になります。

次に参ります。6ページ目、これはペーパーの名前を入れるのを失念してありまして、実際のペーパーは事務局のほうの267番のペーパーで御確認いただきたいのですけれども、これは『Journal of General Virology』という雑誌の2012年のペーパーです。先ほどのものは、めん羊を通したBSE、それからナチュラルスクレイピーに関しての実験ですけれども、こちらは非定型のスクレイピーに関してヒト型マウスに脳内接種してみた結果について書いてあります。非定型のスクレイピーだけではなくて、ここではCWD、非定型のBSEに関してもあわせて行っております。

これも先ほどのTABLE 1と同じような表記なのですからけれども、マウスのラインとしては、HuMM、HuMV、HuVV、この3つがヒト型トランスジェニックマウスです。その右横、先ほどと同じようにBov6はウシ型、129/01aはコントロールとお考えください。

ここで出ておりますけれども、これも見るべきところは「No. affected」のアタックレー

トのところを御覧いただくと、これも全てゼロが並んでおります。ということで、いわゆる非定型のスクレイピーに関して取り上げてみましても、この状態で、このヒト型マウスへの伝達はできなかったという論文でございます。

次に参ります。次の『Emerging Infectious Diseases』の2013年のペーパーで、これは非定型のスクレイピーのプリオンの実験なのですが、先ほど来のもので違いますが、マウスを変えてある、ヒト型マウスを違うラインを使っているということでございます。このマウスは、Table 2の129MM Tg35c mice、それから129VV Tg152c miceで、MM型、VV型の129番目の多型を用いたトランスジェニックマウスでありますけれども、先ほどまで出てきたものよりは、いわゆる実験的には高感度で得られるマウスという見解でございます。

次のページを先に見てください。今までよりも高感度であるというか、反応が出やすいマウスという、そのマウスのキャラクタライズをしているのがこの病理の2つのデータ。それから、上2つのウエスタンの左側は、今回のイノキュレーションに使った株のウエスタン、右上はマウスのキャラクタライズに使ったもので、説明いたします。

まず、今回の実験に関してスクレイピーの使った株のキャラクタライズというウエスタン、PK耐性の耐性度合いを見たものが左上のA、Bのウエスタンプロットの結果になります。左側のAがクラシカルなスクレイピー、右側が非定型、アティピカルなスクレイピーになります。スクレイピーの株によってPK耐性の出方にも差がありますし、アティピカルのほうに関しては、バンドのシフトもまちまちです。これらを打ったマウス、ヒト型マウスのキャラクターがその次からでして、下の病理のものです。これはMMのマウスのほうに、これは全部、牛のBSEを打ったものなのですが、左側のA、C、Eが海馬、B、D、Fが脳基底核、線条体のところを見ています。海馬、線条体のA、Bの四角で囲ったところの拡大図がCとDになります。HE染色をしたものがEとFで、牛のBSEでこれぐらいの感度が出ています。

その右側のほうで、このマウスを使いまして、ウエスタンプロットの左のAのほうは羊のBSEを脳に打ったときのPK耐性を見たもので、1というのがfirstで、2というのがsecond passageのもの、右側はvCJDを使ったときのものです。

その下のCは、羊のBSEを129のTg35cに打ったときの病理の像で、これは脳梁のところを見ていますけれども、PrPのデポジットが見られます。

このようなバックグラウンドで、こういうマウスとこういう株を使いまして一斉にまとめた結果というのが、お戻りいただきまして、Table 2の結果になります。このTable 2を御覧いただきまして、上半分です。FLI 107/04というところまでが、いわゆるクラシカルスクレイピーで、株のキャラクターをウエスタンしてあるものを先ほど挙げました。下のほうがアティピカルなスクレイピーになります。下2つが、めん羊のBSEに関してやったものです。一番下のめん羊のBSE以外のものは、129のMMでありましても、VVでありましても、アタックレートのところを御覧いただきますと、アタックされておられません。唯一アタッ

クが出ているのが一番下のもので、19分の1というのがMMのところに出ています。second passageの状態に出ていたという報告はございますが、それ以外の、いわゆる非定型のスクレイピーがうつるといって話ではないというのが彼らのこのペーパーでございます。

次に参ります。『Nature Communications』の2014年、去年の暮れぐらいに出たペーパーです。これに関しまして、今までスクレイピーは人へうつらない、正しくはヒト型マウスには伝達できないという話でしたけれども、伝達することができる、ポテンシャルがあるというお話になったのがこのペーパーでございます。ここで使われているマウスも、先ほどの1つ前の論文と同じで、Tg Met/Met<sub>129</sub>、Met/Val<sub>129</sub>、Val/Val<sub>129</sub>のオーバーエクスプレスしたTgを使っています。

この表も先ほどと見方は同じでございます。左側のところに脳内接種をした株が出ています。上3つがCJD、スポラディックのMM1が1つ、VV2、それからバリエーションのCJD、その下にBSE2つ、MF17からPS310というのがスクレイピーで、スクレイピーの多型については左に記載をしていただいております。その下側はコントロールになります。

この論文では、ヒト型マウスに伝達したスクレイピーのものは、型としてヒトのタイプ1の状態とほぼ同じになるというのがこのペーパーの肝で、先に申し上げると一番おもしろいところです。

このテーブルを簡単に見ていきますと、Tg Met/Met<sub>129</sub>のところから行きますと、passage 1で、いわゆるアタックレートのところがポジティブマウスの数になります。当然、ヒト型ですので、人は移ります。それから、BSEはうつるもの、うつらないものがありまして、passage 1では、いずれもスクレイピーは伝達しておりません。

続きまして、passage 2のほうを見ていきますと、NAというのは、このペーパーを書いた時点で死んでいなくて継続しているというものです。passage 2のMMになりますと、これは6分の1、6分の2という発症例が生じてくる。MMに関しては、スクレイピーが2世代目が出てくるというのが出ています。2世代目が出てきて、かつ、これのキャラクターはヒトのsCJDのMM1と似ているというのがこの論文の肝です。

次のページに行きまして、Table 2ですけれども、同じマウスを使いまして、めん羊から牛から人への伝達というのを見た感染実験、一旦、ウシ型PrPの後、マウスにアダプトして人に打ったというものです。

一番左のインキュレートの上3つはCJDのもので、それより下がめん羊のものになりますけれども、これを一旦bovine、牛のTgに入れまして、アダプトさせてから人のTg Metなどに入れております。そうしますと、感染効率というのはより上がってくる。

これらで見た下の病理の写真が出ていますけれども、sCJD MM 1、sCJD VV1、この両サイドはいわゆるコントロールです。このどちらの型に似ているかというのをじっくりここで見ていただければいいような内容なのですけれども、両サイドを外しまして、PS21、MF17、PS42、この3つに関しましては、基本的にこのMMの形であると。ところが、PS310に関してはVVタイプで病理の切片が見えております。

最後のほう、同じ結果がずっと続きますけれども、PS310という株だけがVVのキャラクターを示しまして、それ以外のスクレイピーは人言えばタイプ1のほうに非常に似ているというのが、ここには出しておりませんが、本文中のウエスタンブロットとかでもずっとキャラクタライズがなされているものです。

次のページのTable 4ですけれども、これは、今までTg129のラインですずっと実験していましたが、トランスジェニックのラインというのは、ラインの影響というのを常に考慮しなくてはならなくて、ラインの影響でこのようなことが出たのではないかとということをつうために、Tg650というラインも使ってあわせて実験をしているのが、このTable 4、それから下のウエスタンと病理の図になります。

このTg650を使って見るべきところというか、おもしろいのは、PS21というのが今まで発症しているものなのですが、これはpassage 1のところでは8例中1例出ています。ただ、出ていますけれども、このインキュベーションタイムを見ていただきますと926日と非常に長い期間インキュベーションされた後に生きています。そうであるので、このプリオンが特異的に926日生きてかなり強くなっているものであるから、passage 2では全例発症という状態になっていると考えられています。

それから、0100という、これに関しましても1例発症してはいますが、second passageのところまで来ているということで、検討はこのペーパーではなされていません。

これらに関してPK耐性、ウエスタンを見たものなのですから、PS21、下の真ん中のところの1、2、2、2、passageの番号ですね。それから0100があります。ウエスタンのパターンは基本的に全てsCJD MM1のバンドパターンに収束してくるということが、ここで言われていることです。

これらのことから、この『Nature Communications』での話は、今まで伝達することにはうまくいかなかったのですけれども、高発現のマウスを使うと伝達することが可能で、ある意味、実験的に無理やり伝達しますと、これは人のsCJDのMM1とキャラクターが同じようにアウトプットが出てくるというのが、この『Nature Communications』のペーパーです。

しかしながら、これはいわゆる実験的に無理やり伝達したような、見るために見る実験をしたようなもので、著者たちも、このことでスクレイピーが人にうつるとか、それが直接100%排除できるわけではありませんけれども、スポラディックのMM1がスクレイピーの感染だということに帰結することはできないという見解であります。

最後のペーパーが、1枚おめくりいただきまして、12ページです。これはカニクイザルにスクレイピーがうつったという『Scientific Reports』の最近のペーパーでございます。

カニクイザルにうつった実験なのですから、これは先に次の次のページのテーブルを御覧ください。行った実験の一覧がこのテーブルでございます。ここのテーブルですけれども、左側の「Prion isolate」のところではクラシカルなBSEが2つ、Lタイプが1つ、スクレイピー、Nor98とかCWD、Hタイプが書いてあります。今回のペーパーは、このスクレイピーというところになります。

ちなみに、この表なのですけれども、右上に小さい数字が出ているのは彼らがやったものではなくて、文献から引用してこの表の中に入れたものになります。

それから、Nor98から下の87のところであスタリスクがついているもの、これは脳内接種に加えまして、扁桃にも打ったものとなっています。ともあれ、今回のペーパーに関しては、スクレイピーに関する実験です。

タイトルページにお戻りいただきますと、カニクイザルで発症しましたと。このカニクイザルというのはインキュベーションタイムが9年で、最後のほうに彼らも言っていますけれども、スクレイピーがそのまま発症するには非常に長い時間がかかるから、長いスパンで見たほうが良いということは言っています。その発症した後に安楽死をさせて、脳の剖検をしたものが、左側の病理の図です。

一番左のパネルA、これは全体、側頭葉のところからばさっと切ったもので、ざっくり見まして、脳室が拡大していて、海馬が変形している。これを染めたのは、いわゆるクリューバーバレー染色というもので、白質を青く染めて、灰白質を白く染めるというもので染めています。

その下のBです。これは大脳皮質のところを見て、海綿状脳症を弱拡大で見たもので見られまして、その右側、パネルの番号でIになりますけれども、これを見ますと、左のBと同じ位置の領域のところをもう少し拡大したものがIになります。同様に海綿状脳症が見られていて、その右側がコントロールになります。

左上、Aの隣のCに戻りますと、これは小脳になります。小脳でグリオーシスが見られて、その隣のDは側頭葉の皮質で、ニューロフィラメントの抗体で染めたものです。

その右側のFがコントロールです。一目瞭然で神経の脱落が確認されます。

それから、真ん中のカラムの左側、Fです。これは視床核の背内側のところを染めたもので、Fを拡大したものがGです。これもグリアを染めているものなのですけれども、グリアがふえていて、Hはそのコントロールです。

最後に残りました一番右下のKは、大脳基底核の淡蒼球のところを鉄で染めています。鉄の蓄積というのはいわゆる神経変性のマーカーのような形で見られますので、これだけ強く、病理のデータとしては結構きつく出ているというのがこの結果です。

その右側のグラフですけれども、これは脳のどこの部位にどれだけ蓄積されたかというのをまとめたグラフになります。

次のページに参ります。先ほど、病理の切片でざっと見たものを、Scだけをディテクションするために、病理の切片をグアニジンでさっと洗って、PK処理をして、3F4で染めて、DABの抗体でディテクションしたものです。

ちなみに、この方法でやりますと、PrP<sup>C</sup>というのはウエスタンブロットと同様に潰れてしまいますので、このカラムでいけば右下のIのようにDABの茶色は染まらない。この条件でカニクイザルのPrP<sup>Sc</sup>を染めたのが、AからHまでのパネルです。これはざっと見ただけでも非常に強く染まっていますけれども、Aは後頭葉の皮質を染めたもの、Bは前頭葉を

染めたもので、CはBの拡大です。それから、Dは小脳の細胞、シナプスの集まっているところを染めたもの、Eは海馬のアンモン角のCA2のあたりが染まっているということで、FはEの拡大になります。Gは脳基底核のところで線条体と淡蒼球が入っていて、Hは被殻のところになります。

部位はいろいろありますけれども、発症したカニクイザルに関しては、脳全般的にScの蓄積がこれだけかなり強く見られるということになります。

最後のページです。先ほどの表の上のウェスタンブロットですけれども、これはパターンをウェスタンで見ただけのものなのですが、ここで見るべきところは、要は、これもいわゆるMM1の型のウェスタンのパターンと似ているということが言えます。といいますのは、下のSaf-32のところ。このオクタペプチドリピートのところ、MM2のほうだとここは出てこないのですけれども、1型のほうだと出てきます。それがこのサルの場合はディテクションされています。それから、上のSha-31のバンドのサイズで見たときも、同じようにMM1のパターンになります。

というわけで、このペーパーに関しましては、非常に長いインキュベーションタイムを経まして、1例このようなカニクイザルが見られたと。ただ、だからといって、直接彼らも指摘しているのは、人にどうこうというのは今、変える必要はないということだけでも、マネジメントするほうは長いインキュベーションタイムというのを頭に入れておいたほうがいいですよというコメントをしております。

以上で5報、人にうつるといよりは、そのようなデータはございませんので、ヒト型のマウスでの実験のまとめになります。

以上でございます。

○村上座長 ありがとうございます。

スクレイピーに関する最近の科学的知見等について、わかりやすく説明をいただきました。ただいまの御説明について、御質問や御意見をお願いいたします。

冒頭、WHO、EFSAなどの見解、つまり、スクレイピーが人獣共通感染症である疫学的な証拠はないというような今までの知見をまとめていただきました。また、実験動物を用いた研究において、スクレイピーの経口投与により伝達を確認された知見は今のところは報告がなされていないということ。それから、ヒトのPrPを発現したトランスジェニックマウスにスクレイピーを脳内接種する実験において、マウスにおいてスクレイピーを伝達する、あるいは伝達しない、いずれの報告も見られているということ。それから、サルの脳内接種の実験においても伝達が見られているということ。いろいろな条件はございますが、それらの知見を踏まえて、スクレイピーの人への感染についてどのように考えるか、御議論いただきたいと思っております。

○八谷専門委員 すみません、1点、訂正させてください。

私が早口で飛ばしてしましまして、すみませんでした。『Nature Communications』のところの9枚目の資料にお戻りください。MF17のナチュラルスクレイピーの株においては、

MVのヘテロのところでは6分の2、6分の3というfirst、secondの状態があります。これらに関しましても、ここには載せていないのですけれども、このペーパーのFigure 3のところでは、これもキャラクタライズするとMM1のタイプのプリオン、sCJDと同じパターンになるというウエスタンブロットのデータ等がございました。ここのところを飛ばしてしまいましたけれども、内容的には、全体的には差はございません。すみません。

○村上座長 ありがとうございます。

今の補足も含めまして、御意見をお願いいたします。

資料2が今の実験データをまとめたものでございます。

○山本専門委員 これまでは伝達性が認められなかったというのが、今度『Nature Communications』で新しくそういう事実が出てきたというときには、大きな違いというのはマウスの違いなのか、それとも、second passageまでやったことで出てきたという実験手技的な違いでちゃんと見つかったということなのか、どうなのでしょう。

○八谷専門委員 これは多分、高感度のマウスを使ったからディテクションができるようになったというのが考え方としては正しくて、手技的に難しかったとかということではなくて、Tg Met/Met<sub>129</sub>のマウスが非常に感度がよいことが一番の原因でございます。逆に言えば、そうやらないと見えないと思います。

○村上座長 いかがでしょうか。

一番最後のカニクイザルのデータですけれども、9年後というのは寿命から考えるとどのくらいになるのでしょうか。

○八谷専門委員 申しわけありません。カニクイザルの正確な寿命はわかりません。

○村上座長 わかりました。また調べてみます。

ほかにございませんか。よろしいですか。

お願いします。

○水澤専門委員 この第1世代では発症がなくて、第2世代でというのは、発症はしていないけれども第1世代のサンプルを使ったということでしょうか。

○八谷専門委員 そうです。一旦打ったものの脳をもう一回やっているのです、第1世代では出なかったけれども、同じものを第2世代に持っていくと出るということは、多分何かしらプリオンが強くなったか、濃縮されたか、そういうことが起こっていると。

○水澤専門委員 発症はしていなかったけれども、微量なものは含まれたという考え方でいいのですか。

○八谷専門委員 そうです。

○横山専門委員 そうだと思います。寿命の間に臨床症状は出さなかったけれども、それを伝達してみると、プリオンがそこに蓄積されていたということですね。

○水澤専門委員 これは6分のゼロとかと書いてあるのは、ゼロは臨床症状だけですか。脳内に病変はあるのですか。

○八谷専門委員 ないです。

○水澤専門委員 ないですね。ないものを使ってやったということなのですね。

○八谷専門委員 そうです。だから、これをもうちょっと簡単に見ようと思ったら、PMCAでふやすみたいな。

○水澤専門委員 そういうことをしなければということですね。そういうことの確認はしていないのですね。

○八谷専門委員 していません。これは、打ったものが出なくて、もう一回打っているというだけの実験です。

○水澤専門委員 わかりました。

○村上座長 ほかにございませんか。

それでは、審議を進めてまいりたいと思います。またございましたら、御質問をお願いいたします。

引き続き、めん羊及び山羊におけるBSEの人への感染についての知見について、横山専門委員から御説明をお願いします。

○横山専門委員 それでは、資料3と資料4に基づいて説明をさせていただきます。

ただいま八谷委員からスクレイピーの人へのリスクということでまとめていただきました。この資料では、BSEが変異型クロイツフェルト・ヤコブ病を起こしたということは周知の事実ですけれども、そのBSEがめん羊、山羊に伝達した場合の、人へのリスクを実験的に検証した結果をこの資料でまとめてあります。

先ほどと同じで、ヒト型のトランスジェニックマウスへの伝達試験を指標にして人へのリスクを評価するという実験が主となります。

6行目に書いてありますけれども、ヒトでは変異型クロイツフェルト・ヤコブ病に対して129番目のアミノ酸多型が、メチオニンまたはバリンが感染性に影響するということがわかっていますので、多くの実験で、このMM型またはVV型というマウスを使って評価が行われています。

10行目にございますように、これまでに山羊でBSEに感染したと考えられる野外症例が2例報告されています。そのほかにBSE感染牛の脳乳剤の経口投与または脳内接種による感染実験で、BSEがめん羊、山羊へ伝達するということも確認されています。

これ以降、「BSE」と記載してある部分は牛のことを指し示し、「ヒツジBSE」または「ヤギBSE」というものを、BSEを伝達した羊またはBSEを伝達した山羊という形で区別して表記いたしました。

BSEに感染しためん羊または山羊の脳乳剤を、ヒトPrPを発現するトランスジェニックマウスに脳内接種することにより、ヒツジBSEまたはヤギBSEの伝達が見られたとの報告があります。また、ヒツジBSEプリオンまたはヤギBSEプリオンは、BSEプリオンよりもヒトPrPを発現するトランスジェニックマウスへの伝達に対する種間バリアが低いということも示唆されています。なお、BSEに感染しためん羊または山羊の脳乳剤によりサルへのヒツジBSEまたはヤギBSEの伝達が見られたという報告は今のところございません。

EFSAは、疫学的にBSE感染が報告されているのは山羊の2例のみで、めん羊では報告されていないことを示しております。また、ヒツジBSEプリオンへのヒトの感受性はBSEプリオンよりも高いということが示唆されており、公衆衛生上留意する必要があるということもコメントしています。

具体的に「トランスジェニックマウスを用いたヒツジ又はヤギBSEプリオンの感染実験」ということで、資料の27行目からになりますけれども、まず、3種類のメチオニン/メチオニン、メチオニン/バリン、バリン/バリンのトランスジェニックマウス、これはノックインマウスという通常レベルのプリオンたん白質の発現量のマウスとなります。このマウスにヒツジBSEを脳内接種しますと、2ページ目、MM型のマウスの1匹の視床にわずかなPrP<sup>Sc</sup>の蓄積が認められています。同じ羊の脳乳剤を、別な新たに調整した脳乳剤を同じ3種類のマウスに接種して確認したところ、MM型のマウスでは23分の16でPrP<sup>Sc</sup>の蓄積が認められたということです。

ちなみに、この同じ3種類のトランスジェニックマウスにBSEを接種したところ、伝達が成立しなかったということが別な報告となっております。すなわち、BSEを直接このマウスに接種しても発症またはPrP<sup>Sc</sup>の蓄積は認められませんが、ヒツジBSEの場合にはMM型のマウスでPrP<sup>Sc</sup>の蓄積が確認されるということになります。

11行目から、これは次の別な実験ですけれども、BSE感染牛の脳組織を経口投与して実験感染させためん羊の脳乳剤をMMマウスに脳内接種したところ、今度は臨床症状、それからPrP<sup>Sc</sup>の蓄積は認められなかったという報告もあります。

15行目からまた別の実験となりますけれども、今度はヒトPrPを過剰発現するトランスジェニックマウスです。tg650とtg340はこれまで述べてきたMM型のマウスになります。この2つの系統のマウスにヒツジBSE、ヤギBSEを伝達しました。tg650は21匹中3匹、tg340は15分の1で伝達が成立したという報告となっております。

それから、BSE実験感染めん羊の脳乳剤を接種すると、それぞれ10/11及び4/6、BSE実験感染山羊又はBSE野外発生山羊の脳乳剤を接種した場合、それぞれ11/11、6/7で伝達が成立しています。

さらに、BSE実験感染めん羊のヒツジBSEの脳乳剤をマウスに継代接種すると感染率は100%となり、マウスの脳にはvCJDのときと同様に、プラーク様PrP<sup>Sc</sup>が認められるということが報告されています。

最後の実験となりますけれども、26行目から、ヒツジBSEの1%脳乳剤を、ヒトPrPを過剰発現するトランスジェニックマウス、これもまた系統の異なるMM型、VV型のマウスとなりますけれども、そのマウスに接種を行ったところ、今度の場合にはいずれにも伝達が認められなかったとの報告です。めん羊で継代した2代目のヒツジBSEの脳乳剤をこれらのトランスジェニックマウスに接種したところ、MM型のマウスでは1/19に伝達が認められ、VV型のマウスでは17匹に伝達は認められなかったという実験結果となっております。

ヒツジBSE及びヤギBSEを用いたヒトへのリスク評価に資する実験の概要は以上のとおり

です。

○村上座長 ありがとうございます。

ただいまの御説明について、質問、御意見をお願いいたします。

牛のBSEは人に伝達する可能性のある人獣共通感染症であるということ。周知のことと思いますが、牛のBSEはめん羊及び山羊への経口感染または脳内接種によって伝達する。資料3の表現を使えば、ヒツジ及びヤギBSEは、ヒト型トランスジェニックマウスに伝達するという。それから、ヒツジ及びヤギBSEは、ヒトへの健康影響が示唆されるということですが、このような見解でよろしいでしょうか。

お願いします。

○熊谷委員 質問を1つさせていただきます。

2 ページの20行目「BSE実験感染山羊又はBSE野外発生山羊の脳乳剤を接種した場合、tg650及びtg340マウスへの感染率は11/11及び6/7」とありますけれども、この実験感染山羊または野外発生山羊は取りまぜているということなののでしょうか。

○横山専門委員 資料4を見ていただくと、きれいに分類して書かれていますのですが、その4、5行目に記載してありますけれども、野外発生山羊を5匹のtg650に接種しています。それから、実験感染の場合には6匹です。これは100%、6/6、5/5でそれぞれ発症していますので、全体で11/11ということになります。

それから、tg340のほうは野外発生のみ実験報告があって、7頭接種したうちの6頭が陽性です。いずれも非常に高率に伝達が成立しているということがこの実験の骨子になるかと思えます。

○熊谷委員 わかりました。

○村上座長 先ほどと同様に、資料4にめん羊及び山羊のBSEに関する感染実験の結果をまとめてございます。こちらも御覧いただきたいと思えます。

お願いします。

○水澤専門委員 この資料4の一覧表を拝見して、大きく分けて4つの実験があって、2番目の実験はかなり高率で、最初のと3番目、4番目のものは非常に効率が悪い、あるいは感染が成立しなかったということなのですが、何かそれをうまく説明することはできるのでしょうか。

○横山専門委員 1つは、1番目と一番下の実験はPrPの発現量が野生型マウスと同レベル、1コピーであるということです。一番上の実験は1/20で陽性です。一番下の場合は0/12で、評価にはnの数がある程度必要な可能性があるかもしれません。

2番目の実験、3番目の実験は、過剰発現したマウスであるということで、そのマウスの伝達効率が、これらの実験結果の違いになっている可能性はあるかもしれません。

○水澤専門委員 わかりました。いずれにせよ、1頭でもあればそれは感染するということだと思えますので、条件を変えるとそれは効率が上がってくるという理解でいいかと思

います。ありがとうございました。

○横山専門委員 先ほど八谷委員に紹介していただいたスクレイピーの結果から比べると、やはり格段に伝達効率がいいということは間違いないかと思えます。

お願いします。

○筒井専門委員 質問させてください。

資料4の表の一番上のところ、これは経口実験感染ですね。それで23分の16ということで結構高率に、これはオーバーエクスポーションではない普通のヒト型のマウスですね。上のところが20分の1で、下のところが同じHuMMで23分の16と非常に高率にうつっているのですけれども、これは何か理由があったのでしょうか。もしわかれば教えてください。何か違いがあるのですか。

○横山専門委員 この理由はわかりませんでした。

○田中課長補佐 こちらの実験については、表題のすぐ下に「表 ヒトPrPを発現するトランスジェニックマウスを用いた感染実験（脳内接種）」とありまして、マウスは全て脳内接種をしております。この実験感染というのは、めん羊に経口でBSEが伝達したという意味の経口ですので、マウスへ経口でというわけではございません。補足になります。

○筒井専門委員 わかりました。

○村上座長 ほかにございませんか。

○横山専門委員 先ほどの筒井委員の質問に、この論文の中で、同じめん羊の異なる部位からサンプルを調製したと書かれていましたので、めん羊の脳の部位による蓄積量の違いかもしれません。

○村上座長 よろしいですか。

それでは、審議を続けてまいりたいと思います。ありがとうございました。

本日、起草委員の先生方で評価書の骨子案、参考資料2を御覧ください。一番最後から3枚目です。「Ⅱ. 評価に向けた経緯」のところを、そして特に「1. めん羊及び山羊におけるプリオン病の人への感染について」、前回の議論の中でおおむねスクレイピーとBSEに絞り込んだということではありますが、本日の議論を含めまして、めん羊及び山羊におけるプリオン病の人への感染と、そして、評価対象について、評価書の素案を検討していただいているという状況でございます。

引き続き審議を進めてまいりたいと思いますので、それでは、事務局より資料5及び資料6について説明をお願いします。

○田中課長補佐 それでは、資料5及び6について御説明させていただきます。

まず、先ほど座長からも御説明がございましたように、参考資料2を御覧いただきたいと思うのですけれども、こちらの評価書（骨子案）、前回の調査会で事務局より御説明させていただきました、めん羊及び山羊のBSE対策の見直しに係る評価書（骨子案）ということになります。こちらのⅡ. の「1. めん羊及び山羊におけるプリオン病の人への感染について」の下線部につきましては、前回の調査会では「ヒトへの感染リスク」としていたの

ですけれども、こちらを「人への感染について」という形で修正させていただいております。

この骨子案、今、申し上げましたⅡ. の「1. めん羊及び山羊におけるプリオン病の人への感染について」と「2. 評価対象」につきまして、素案を資料5、6として、起草委員の先生方に御検討いただいたものになります。

まず、資料5を御覧いただければと思います。こちらは、めん羊及び山羊におけるプリオン病の人への感染について取りまとめたものになります。めん羊及び山羊におけるプリオン病として、現時点までに野外で発生が確認されているのはスクレイピーとBSEであるということで、食品安全委員会プリオン専門調査会では、めん羊及び山羊におけるスクレイピーとBSEについて、以下に知見を整理したと最初に記載されております。

項目立てといたしましては、スクレイピーとBSE、それぞれにつきまして「背景」「感染実験による知見」「疫学的知見」「スクレイピーの人への感染に係る知見のまとめ」という整理となっております。まず、スクレイピーについて御説明いたします。

8行目から「(1) 背景」がございます。

9行目から、スクレイピーはめん羊及び山羊に神経変性を起こす疾病であり、250年以上前から欧州、アジア及び北米等、多くの国々のめん羊及び山羊に発生が報告されている。疾病の特徴としては、主に感染動物の分娩時の体液や組織を介して容易に群内の幼畜へ伝達するが、成畜へは伝達しにくいとされていると記載されております。

次からは、先ほど八谷専門委員の御説明にもございましたとおり、OIE、WHOの見解がこちらに掲載されております。OIEでは、スクレイピーは人の健康に影響を及ぼすとは考えられていないとしており、WHOでは、めん羊のスクレイピーによるリスクは確認されていないとしている。

17行目以下になりまして、こちらはEUと米国、カナダのスクレイピー、TSEのサーベイランスデータについて記載されております。これは前回、厚労省から説明のあった内容になります。

また、24行目から日本におけるTSEのサーベイランスの状況について記載されております。25行目になりますけれども、日本では、平成17年10月からは12か月齢以上のめん羊及び山羊を対象とした検査を実施しており、こちらはと畜場の検査になりますけれども、と畜場におけるサーベイランス結果は全て陰性となっております。また、平成15年からは、農場で死亡しためん羊を対象としたサーベイランスも実施しており、これにより6頭のめん羊にスクレイピーの発生が確認された。したがって、平成15年のサーベイランス開始前に発生が確認されていた59頭のめん羊とあわせて、これまで65頭のめん羊にスクレイピーが確認されている。こちらは先ほど事務局から説明をした参考資料4の内容になります。

次に、33行目からになりますけれども、こちらは非定型スクレイピーについて概要を記載されております。なお、1998年にノルウェーのめん羊で、それまで確認されたスクレイピーとはウエスタンブロットのバンドパターンが異なる非定型スクレイピーが確認された。

その後、EU各国や、これまでTSE清浄国とされてきたニュージーランド及びオーストラリアでも非定型スクレイピーが確認されている状況となっております。

しかしながら、OIEでは、非定型スクレイピーの臨床症状、病理学的、生化学的、疫学的特徴が従来型スクレイピーと異なっており、伝達性ではないこと、老齢のめん羊に自然発生することが示唆されていることから、OIEのスクレイピーの章からは除外している。

6行目からはEUの状況になりますけれども、EUでは、めん羊及び山羊のSRM除去や、定型スクレイピーに耐性のある遺伝子型 (ARR/ARR) のめん羊の導入の推進などの対策を講じてきております。また、先ほど説明いたしましたように、2002年から、アクティブサーベイランスが実施され、2012年までのサーベイランス結果において、定型スクレイピーの発生が確認されていたEU17か国のうち6か国で統計的に有意な発生頭数の減少が認められているとされております。

このARR/ARRといった遺伝子型につきましては、注釈3に記載がございます。ヒツジPrPにはアミノ酸多型が複数存在するというので、このアミノ酸多型とスクレイピー感受性についていろいろ研究が進んでいるということで、こういった定型スクレイピーに耐性のある遺伝子型のめん羊の導入などをEUでは進めている状況になっているということです。

3ページ目に行きまして、次に「(2) 感染実験による知見」ということで、こちらは先ほど八谷専門委員に御説明いただいた実験の内容について文章に落とし込んだものになります。

2行目からになりますけれども、ヒトPrPを発現するトランスジェニックマウスやサルへの経口投与によるスクレイピーの伝達が見られたという報告はないため、以下に、ヒトPrPを発現するトランスジェニックマウスやサルへの脳内接種による感染実験の知見を整理したということで、先ほど八谷専門委員から御説明いただいたトランスジェニックマウスの実験内容を①に4本入れております。Plinston、Wilson、Wadsworth、そして26行目からCassard、これが過剰発現するトランスジェニックマウスで調べたところ、1世代目のマウスに臨床症状は認められなかったけれども、2世代目のマウスについてPrPが認められたという実験になります。

実験内容は4ページ目に記載されておりますけれども、2行目から、ヒトPrPを過剰発現する3種類のトランスジェニックマウスに脳内接種して、臨床所見等でスクレイピーの伝達の有無を調べた。その結果、1世代目のマウスに臨床症状は認められなかったものの、1症例 (ARQ/ARQ) の脳乳剤を接種したトランスジェニックマウス6匹のうち2匹の脳内にウエスタンブロットによりわずかにPrP<sup>Sc</sup>が認められ、PrP<sup>Sc</sup>陽性とされた。なお、同じトランスジェニックマウスへの継代では、6匹中3匹に臨床症状が認められ、PrP<sup>Sc</sup>陽性であった。その下もさらに実験内容について記載されております。

また、21行目からがサルを用いた感染実験ということで、先ほど八谷専門委員から御説明のありましたカニクイザルの実験のほかに、EFSAで記載がございましたコモンマーモセットにスクレイピーの野外発生めん羊から調製した脳乳剤を脳内接種したところ、臨床症

状が認められて空胞変性等が見られたという知見についても記載されております。

また、28行目からが、先ほど御説明のありましたカニクイザルに定型スクレイピーから調製した脳乳剤の脳内接種を行った実験の内容について記載をされております。

5 ページ目に行きまして、実験の内容を記載されております。5 行目で、非定型スクレイピーについてもこちらの実験で接種しておりますけれども、接種後87か月の時点では、非定型スクレイピーを脳内接種したカニクイザルに臨床症状は認められていないということでございます。

次に、9 行目から「(3) 疫学的知見」ということで、人のTSEであるクロイツフェルト・ヤコブ病とスクレイピーの関連性についての報告について、こちらに幾つか取りまとめられております。

12行目からになりますけれども、こちらはオーストラリアとニュージーランドにつきまして、めん羊のスクレイピーは確認されていないのですが、CJDの1年間の発症率はそれぞれ100万人当たり0.75人及び0.88人であり、世界各地の発症率と同等であったという報告がございませう。

また、16行目からキプロスの報告がございませうけれども、1995年から2004年にかけて10年間におけるキプロスでのCJDによる死亡を調査した結果、キプロスのCJD死亡率は世界的なCJD発症率（100万人当たり0.5～1.5人）と同様（100万人当たり0.7人）であったとの報告もございませう。

また、20行目からアイスランドの報告になりますけれども、1960年から2000年までの40年間におけるアイスランドでのCJDの発症を調査した結果、これまで住民が130年間にわたってスクレイピーに暴露されてきた背景があるものの、CJD発症率は他のEUの18カ国の発症率の半分以下であったとしているとの報告がございませう。

25行目からになりますけれども、以上のことから、EFSAは2011年に公表した科学的意見書において、定型スクレイピーの発生が確認されていないオーストラリアやニュージーランド、めん羊及び山羊のスクレイピーの有病率が他のEU諸国に比べ高いキプロス、そして長年にわたりスクレイピーにばく露されてきたアイスランドにおけるCJDの死亡率または発症率の知見から、スクレイピーとCJDの発症率と地理的分布は一致しないとしております。

最後、32行目からまとめになりますけれども、まず、スクレイピープリオンの人への感染について、脳内接種による感染実験の結果、ヒトPrPを過剰発現するトランスジェニックマウス及びサルへのスクレイピーの伝達を示唆されている。脳におけるPrPの発現レベルがマウスと同等のレベルでヒトPrPを発現するトランスジェニックマウスへの伝達が見られたとの報告はない。さらに、ヒトPrPを発現するトランスジェニックマウス又はサルへの経口投与においてもスクレイピー伝達が見られたとの報告はない。

4 行目に行きまして、疫学的には、スクレイピーは250年以上前からめん羊や山羊に確認されている疾病であるが、スクレイピーによる人への健康影響を示唆する疫学的知見はこれまで確認されていないとのまとめとなっております。

次に、8行目に行きまして、今度は「めん羊及び山羊におけるBSEについて」ということで、こちらも同じ項目で「(1) 背景」としまして、BSEについて背景が整理されております。

まず、BSEは、1986年にイギリスの牛で確認された疾病で、食品を介して人に伝達する可能性のある人獣共通感染症と考えられている。

13行目からは、牛のBSEの発生状況について記載されております。

21行目からになりますけれども、BSEの流行時には、めん羊及び山羊もBSEプリオンに汚染された肉骨粉にばく露されてきたため、めん羊及び山羊にBSEが伝達された可能性がある。めん羊及び山羊におけるBSEの存在を確認するため、フランス及びイギリスでTSE陽性と診断された検体の遡り検査が行われ、山羊の2検体がBSEと診断された。野外におけるめん羊または山羊のBSE感染例は、世界的にこの山羊の2例のみであり、めん羊へのBSE感染は確認されていないという背景が記載されております。

「(2) 感染実験による知見」になりますけれども、先ほど横山委員に実験結果について御説明いただきましたけれども、参考資料2の骨子案のほうに記載もごございますように、BSEプリオンの感染実験等に関する科学的知見については、この骨子案の中で後の項目できちんと整理する予定とされておりますので、この中には一つ一つの個別の細かい実験内容は記載されていないところです。大まかな概要だけ、感染実験による知見について記載されております。

先ほどの資料3にございましたように、37行目からになりますけれども、BSE感染牛の脳乳剤を用いためん羊及び山羊への経口投与において、めん羊及び山羊へのBSEの伝達が見られたとの報告がある。BSEに感染しためん羊または山羊の脳乳剤を用いた、ヒトPrPを発現するトランスジェニックマウスへの脳内接種において、ヒツジBSEまたはヤギBSEの伝達が見られたとの報告がある。なお、BSEに感染しためん羊または山羊の脳乳剤によるサルへのヒツジBSEまたはヤギBSEの伝達が見られたとの報告はないと記載されております。

「(3) 疫学的知見」になりますけれども、こちらは過去の評価書の記載が掲載されております。1996年には、WHO等においてBSEの人への感染が指摘され、人のTSEの一つであるvCJDは、BSE感染牛から食品を介して人に伝達する可能性のある人獣共通感染症と考えられております。

(4) が知見のまとめになりますけれども、13行目から、BSEは、食品を介して人に伝達する可能性のある人獣共通感染症と考えられている。

山羊ではBSEの野外発生が2例報告されているが、めん羊ではBSEの野外発生の報告はない。一方、実験的にはBSE感染牛の脳乳剤によるめん羊及び山羊へのBSEの伝達が見られたとの報告がある。

また、BSEに感染しためん羊又は山羊の脳乳剤を、ヒトPrPを過剰発現するトランスジェニックマウスへ脳内接種することにより、ヒツジ及びヤギBSEの伝達が見られたとの報告がある。さらに、脳におけるPrPの発現レベルがマウスと同等のレベルでヒトPrPを発現する

トランスジェニックマウスへの脳内接種においても、ヒツジBSEの伝達が見られたとの報告がある。

これらのことから、めん羊及び山羊におけるBSEは、人への健康影響の可能性が示唆されると記載されております。

引き続きまして、評価対象の素案について御説明させていただきます。資料6を御覧いただければと思います。こちらは評価対象の考え方について素案をまとめていただいたものになります。

まず、めん羊及び山羊のBSE対策の見直しが厚労省から諮問された旨、また、これを踏まえて食品安全委員会プリオン専門調査会は、めん羊及び山羊におけるプリオン病の人への感染について検討した。

9行目からになりますけれども、現時点までに、野外で確認されているめん羊及び山羊のプリオン病は、スクレイピー及びBSEである。めん羊及び山羊におけるこれらの疾患の感染実験の知見及び疫学的知見をまとめると以下のとおりであるとし、13行目からになりますけれども、スクレイピーに関する実験では、ヒトPrPを発現するトランスジェニックマウスやサルを用いた研究において、脳内接種ではスクレイピーの伝達が見られたとの報告、伝達が見られなかったとの報告、いずれの報告もある。一方、経口投与でスクレイピーの伝達が見られたという報告はない。

疫学的知見では、これまで数世紀の間、スクレイピーはめん羊及び山羊で発生してきたが人への健康影響を示唆する報告はない。

BSEに関する実験では、BSE感染牛の脳乳剤を用いためん羊及び山羊への経口投与において、BSEの伝達が見られたとの報告がある。また、BSEに感染しためん羊または山羊の脳乳剤を用いた、ヒトPrPを発現するトランスジェニックマウスへの脳内接種において、BSEの伝達が見られたとの報告もある。

さらに、山羊ではBSEの野外発生が2例報告されています。なお、牛のBSEは食品を介して人に伝達する可能性のある人獣共通感染症と考えられている。

以上を総合的に考慮し、食品安全委員会プリオン専門調査会は、現時点では、めん羊及び山羊の肉及び内臓等の摂取に由来するスクレイピープリオンによる人の健康への影響は考えがたいと判断した。このため、食品安全委員会プリオン専門調査会における評価対象は、人への健康影響の可能性が示唆されているめん羊及び山羊におけるBSEとすることとした。

資料の説明は以上になります。

○村上座長 ありがとうございます。

それでは、資料5及び6については、参考資料2のⅡ。「1. めん羊及び山羊におけるプリオン病の人への感染について」「2. 評価対象について」、いずれも起草委員の先生方に整理いただきました素案でございます。

先ほど御議論いただきましたスクレイピー及びBSEの人への伝達についての知見も踏ま

え、特に評価対象の考え方について御議論いただきたいと思います。よろしくお願ひします。

資料5につきましては、参考資料2の「Ⅱ．評価に向けた経緯」の「1．めん羊及び山羊におけるプリオン病の人への感染について」の素案でございますが、その項目立て。つまり、スクレイピー、BSEごとに背景、感染実験による知見、疫学的な知見、知見のまとめという項目立てでよろしいでしょうかということ。それから、記載内容について追記する必要がある知見、あるいは情報があるかどうかということ。それから、記載内容や記載ぶりについて修正があれば御指摘いただきたいということでございます。

まず、資料5についてお願いいたします。

○八谷専門委員 資料5の5ページ目の疫学的知見のところなのですが、全体の考え方を変えるものではないのですけれども、16行目のキプロスの論文です。確かにこのデータ、このペーパーに直接当たりますと、発症率で割るとこの数字は出るのですけれども、実際この10年間のsCJDで診断ができたのは5名と。5名のうち剖検したのが2名しかない。かつ、その診断の方法はEEGと14-3-3を見ただけということしかなく、この国の事情で、国の半分が北と南に全く分かれていて、半分の国のほうは検討できないということから、彼らも正確な統計的な数字は実は出せないけれども、たしかキプロスは南のほうだけEUに入っているはずで、EUの指摘があったところに関しては、こういうサーベイランスの体制をつくりましたというペーパーであったので、その辺のところは念頭に置いておいたほうが。割合は事実ではあるのですけれども、5例中かつ2例の剖検しかなく、それだけの診断というのは、ちょっと頭の隅にあったほうがいいかと思ひます。

○村上座長 ありがとうございます。

今、キプロスのデータについての御指摘がございました。ほかにございませんか。よろしいですか。

それでは、資料6についてです。御議論いただきたいと思ひます。資料6は、スクレイピーに関する実験では、ヒトPrPを発現するトランスジェニックマウスやサルを用いた研究において、経口投与でスクレイピーの伝達が見られたという報告はない。一方、脳内接種ではスクレイピーが伝達したという報告、あるいは伝達が見られなかったといういずれの報告もございます。これまで数世紀の間、スクレイピーはめん羊及び山羊で発生してまいりましたが、人への健康影響を示唆する疫学的知見はありません。BSEについては、ヒトPrPを発現するトランスジェニックマウスの脳内接種において、BSEの伝達が見られたとの報告があります。

これらを総合的に考慮しますと、スクレイピープリオンが人に伝達する可能性は否定できませんが、現時点では、スクレイピーの人への健康影響は考えがたいと判断してよろしいでしょうかということ。

したがいまして、評価対象としては、人への健康影響が示唆されるめん羊及び山羊におけるBSEということではよろしいでしょうか。御議論をお願いいたします。

○水澤専門委員 私はよろしいのではないかと思います。一番最初のとくに、何回ぐらい前だったか、スクレイパーについても一回調べ直してみてもいいことを申し上げたのですが、よく調べていただいて、非常によくわかりました。結論としてはこれでよろしいのではないかと私は思いました。

○村上座長 ありがとうございます。

ほかにございませつか。よろしいですか。

そうしましたら、先ほどの御指摘も念頭に置きながら、結論については合意が得られたと思いますので、プリオン専門調査会としては、厚生労働省から諮問された、めん羊及び山羊のBSE対策に係る食品健康影響評価の評価対象は、BSEとして評価を進めていくということによろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○村上座長 ありがとうございます。

今後、素案につきましては、ただいまいただきました御指摘等を踏まえまして、起草委員の先生方に再度御検討いただき、必要な修正を行った上で、評価書のたたき台として作成したいと思います。

それでは、次回につきましては、主に評価書(骨子案)の「Ⅰ.背景」及びⅡ.の「3.本評価の考え方」についての御議論をいただきたいと思います。「本評価の考え方」につきましては、基本的に牛のBSEの評価の考え方を踏まえ、起草委員の先生方に次回までに御検討いただきたいと思いますので、起草委員の先生方には、またどうぞよろしく願いいたします。

予定されておりました議事につきましては、一通り御議論いただきました。

事務局からほかになにかございませつか。

○田中課長補佐 ございませつか。

○村上座長 それでは、本日の審議は以上とさせていただきます。次回につきましては、日程調整の上、お知らせいたしますので、よろしく願いいたします。ありがとうございます。