

第 100 回プリオン専門調査会
「V. 非定型 BSE について (案)」

1 非定型 BSE とは、PrP^{Sc}を検出するためのたん白質分解酵素 (Proteinase K ;
2 PK) 処理実験において、定型 BSE とは異なるウェスタンブロット (Western
3 blotting ; WB) のバンドパターンを示す BSE として、欧州、日本、米国等で少
4 数例報告されているもののことを指す。当該 PK 処理実験では糖鎖の付加パタ
5 ーンによって区別される 3 本のバンドが得られるが、定型 BSE と比較して、非
6 定型 BSE では無糖鎖 PrP^{Sc}の分子量が大きいもの (H 型 ; H-BSE) あるいは小
7 さいもの (L 型 ; L-BSE 又は BASE) の 2 種類が得られる。(参照 1)

8 以下にこれまでに得られた非定型 BSE の発生状況及び非定型 BSE プリオン
9 の感染性に係る知見について整理する。

10

11 1. 非定型 B S E の発生状況

12 欧州委員会 (European Commission ; EC) の伝達性海綿状脳症
13 (transmissible spongiform encephalopathy ; TSE) のための反すう動物の
14 モニタリング及び検査に関する報告書 (TSE レポート)、国際獣疫事務局
15 (International Epizootic Office ; OIE) が公開している各国別の BSE の発
16 生状況、並びに食品安全委員会がこれまでに評価を行った国における発生状
17 況から整理した世界の非定型 BSE の発生頭数は、表 8 のとおりである。また、
18 2001 年から 2015 年の非定型 BSE の発生頭数は H-BSE と L-BSE とともにそ
19 れぞれ毎年数頭で推移している (図 4、図 5)。一方、2001 年以降の全ての
20 BSE (定型及び非定型 BSE) の発生は、2001 年は 2,215 頭、2002 年は 2,179
21 頭であるが、「Ⅲ. BSE の現状」の図 1 に示すとおり、2003 年以降は減少し
22 ており、2014 年は 12 頭、2015 年は 7 頭、2016 年には 3 月末現在で 1 頭で
23 ある。

24 なお、OIE は、BSE が発生した場合、各国に対して報告を求めているが、
25 定型 BSE と非定型 BSE を区別して報告することは求めている。

26

1
2

表 8 世界の非定型 BSE の発生頭数 (2016 年 4 月末現在) ¹

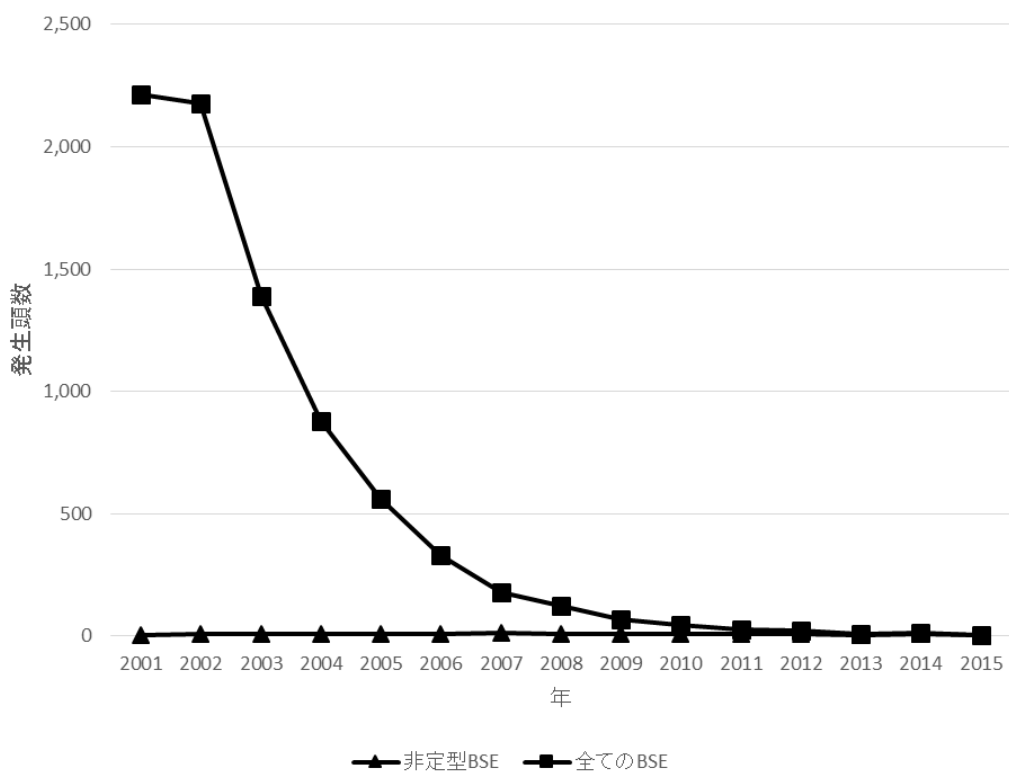
国	H-BSE	L-BSE	合計
チェコ	1	0	1
デンマーク	0	1	1
ドイツ	2	3	5
スペイン	7	8	15
フランス	16	16	32
アイルランド	5	0	5
イタリア	0	5	5
オランダ	1	3	4
オーストリア	1	2	3
ポーランド*	2	13	15
ポルトガル**	7	0	7
ルーマニア	0	2	2
スロベニア	1	0	1
スウェーデン	1	0	1
英国	7	9	16
ノルウェー	1	0	1
スイス***	2	0	2
日本	0	2	2
米国	2	1	3
カナダ	1	1	2
ブラジル	1	0	1
合計	58	66	124

3
4
5
6
7
8
9
10
11

- * ポーランドについて TSE レポートでは 14 頭の非定型 BSE が報告されているが、「ポーランド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」において確認されている 15 頭の非定型について記載した。
- ** ポルトガルにおいて 2003 年から 2010 年の間に確認されている 97 頭の BSE 症例の遡り調査はまだ完了していない。
- *** スイスにおいて 2011 年に確認された、H 型及び L 型とは異なるタイプの BSE 2 頭については含まない。

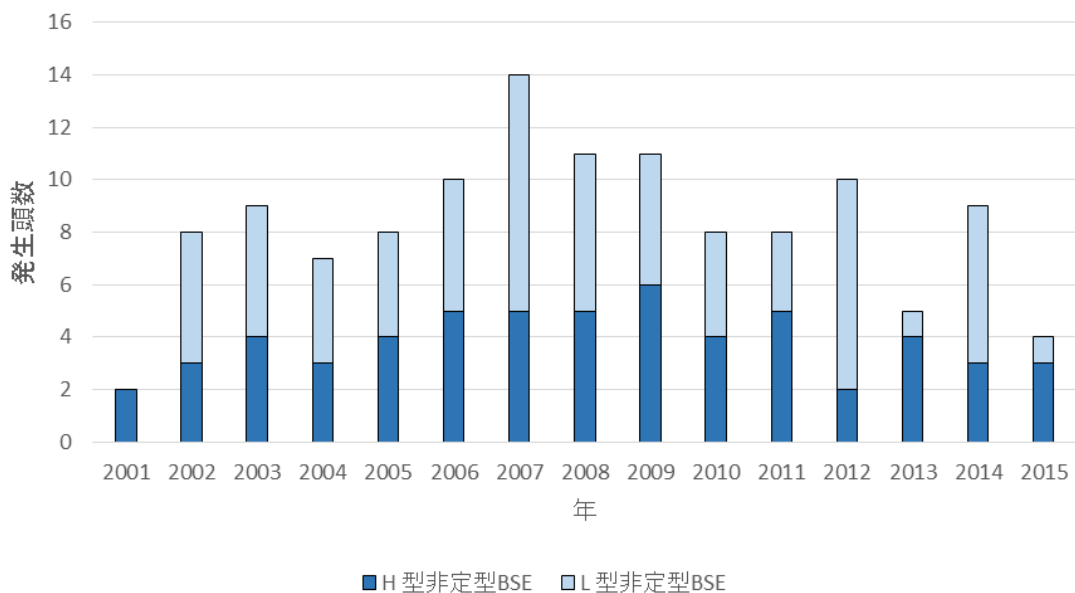
¹ TSE のための反すう動物のモニタリング及び検査に関する報告書 (TSE レポート 2001~2014 年)、OIE 報告、食品健康影響評価から集計・作成

第 100 回プリオン専門調査会
「V. 非定型 BSE について (案)」



1
2

図4 全てのBSE及び非定型BSEの発生の推移 (2001年～2015年) ^{2,3}



3

図5 世界の非定型BSEの発生の推移 (2001年～2015年) ^{2,3}

² TSE レポート (2001～2014 年)、OIE 報告、EFSA 提供資料、食品健康影響評価から集計・作成

³ スイスにおいて 2011 年に確認された、H 型及び L 型とは異なるタイプの BSE 2 頭については含まない。

1 (1) 日本における発生状況

2 日本では、これまで 16,024,200 頭 (2015 年 12 月末現在) の牛を対象に
3 BSE 検査が実施されており、2016 年 4 月末現在、2 例の非定型 BSE が確
4 認されている。なお、そのうち 23 か月齢で確認された BSE/JP8 は感染実
5 験が行われており、当該牛の脳乳剤をウシ PrP を過剰発現する TgBovPrP⁴
6 マウスに脳内接種したのち、本マウスの脳乳剤をさらに TgBovPrP マウス
7 及び野生型マウス (ICR) に脳内接種して二世代の経過観察を行ったが、い
8 ずれにおいても感染性は認められなかった。また、WB によれば、当該牛の
9 延髄門部における PrP^{Sc} の蓄積は、定型 BSE 感染牛と比較して 1/1000 程
10 度であった(参照 2)。以上のことから、2012 年 10 月評価書においては、
11 BSE/JP8 の人への感染性も無視できると判断した(参照 1)。169 か月齢で確
12 認された BSE/JP24 については、と畜場において、起立不能の症状を呈し
13 た牛であった(参照 3)。また、2 歳齢以上の牛 100 万頭あたりの非定型 BSE
14 の発生頻度は、年あたり L-BSE は 0.07 頭となり、H-BSE は日本では確認
15 されていない(参照 3, 4)。

16
17 (2) EU における発生状況

18 2001 年から 2014 年までの EU28 各国における BSE 検査頭数は
19 112,562,614 頭と報告されている。そのうち、2003 年から 2014 年までに
20 確認された全ての BSE 検査陽性牛については、型判別検査が実施されてお
21 り、100 頭が非定型 BSE 陽性とされている。また、2001 年及び 2002 年に
22 おいても、10 頭の非定型 BSE 陽性牛が確認されている。(参照 5, 6)なお、
23 2015 年以降では、2016 年 4 月末までに、3 頭の非定型 BSE が確認されて
24 いる(参照 7)。

25 欧州食品安全機関 (European Food Safety Authority ; EFSA) は、2014
26 年に公表した科学的意見書において、これまで EU において検出された H-
27 BSE と L-BSE の症例はほとんどが 8 歳以上と高齢であること、及び有病
28 率が明らかに低いことは、非定型 BSE が孤発性に発生している可能性を示
29 唆している、と報告している(参照 8)。

30 EC は、2016 年に公表した TSE レポート 2014 において、EU は 2003 年
31 から 2014 年までの間に確認された非定型 BSE 症例は全て 6 歳齢以上 (最
32 若齢の症例でも 75 か月齢) であったとしている(参照 9)。また、2 歳齢以上
33 の牛 100 万頭あたりの非定型 BSE の発生頻度は、それぞれの加盟国におい
34 て、年あたり 0 から 0.61 頭 (H-BSE) 、0 から 0.26 頭 (L-BSE) の間に収
35 まるとしており、また、EU 全体においては、2 歳齢以上の牛 100 万頭あた

4 ウシ PrP 過剰発現マウス。ウシの約 10 倍、RIIIマウスの 1,000 倍の感度を示す (T. Yokoyama et al., Jpn J Infect Dis. 2007 60(5):317-20. (#69))。

1 りの非定型 BSE の発生頻度は、年あたり H-BSE は 0.07 頭、L-BSE は 0.09
2 頭であるとしている。また、フランスにおける 2001 年から 2007 年までの
3 8 歳超の牛 100 万頭あたり発生頻度は、年あたり H-BSE は 1.9 頭、L-BSE
4 は 1.7 頭であったとする報告がある(参照 10)。なお、平成 26 年度における
5 我が国の 8 歳超の牛のと畜頭数は、77,360 頭であり、全飼養頭数の 6.7%で
6 ある(「IV. 日本における BSE サーベイランス及び発生状況」図 3)。EC
7 においても、非定型 BSE について、低頻度かつ定常的な発生状況、均質な
8 地理的分布及び高齢で確認されることから、孤発性の疾病であることを示
9 唆している。なお、報告書に記載されている検査区分ごとの非定型 BSE の
10 発生状況に基づいて算出した、区分ごとの割合は、健康と畜牛が 33.6%、死
11 亡牛が 59.4%、緊急と畜牛が 5.9%、臨床症状牛が 1.1%である(参照 9)。

14 2. 非定型 BSE プリオンの感染性

15 非定型 BSE プリオンの人への感染性に関連する知見として、ヒト PrP を
16 発現するトランスジェニックマウス又はサルを用いた経口投与実験又は脳内
17 接種実験が報告されている。非定型 BSE プリオンの食品を介した人の健康に
18 及ぼすリスクを検討するに当たっては、経口投与実験による知見がより実状
19 を反映しているものと考えられる。

20 脳内接種実験がプリオン研究に必要な不可欠であることは言うまでもないが、
21 例えば、投与経路が脳内接種である感染実験では定型 BSE プリオンの経口投
22 与による牛の 1 ID₅₀⁵が脳内接種による牛の 10^{5.5} ID₅₀に等しいものとする報
23 告があるように(参照 11)、経口投与実験と比較すると、投与量当たりの動
24 物への感染性に大きな乖離が見られ、この点において食品を介したばく露実
25 態を必ずしも反映するものではない。そこで、ヒト PrP を発現するトランス
26 ジェニックマウス及びサルへの感染性に係る知見を、経口投与と脳内接種に
27 わけて(1)及び(2)に整理した。

28 (1) 経口投与実験による知見

30 Mestre-Frances らは、フランスの L-BSE 野外発生牛の 10%脳ホモジネ
31 ートを、(i) 2 か月齢のネズミキツネザル (*Microcebus murinus*) 3 頭に 5
32 mg 組織量相当及び 1 頭に 50 mg 組織量相当として、(ii) 2 歳齢のネズミキ
33 ツネザル 2 頭に 5 mg 組織量相当及び 2 頭に 50 mg 組織量相当として、そ
34 れぞれ経口投与による感染実験を実施した。

35 2 か月齢で 5 mg 経口投与された 3 頭中 1 頭は自発運動の低下あるいはバ

⁵ 50% Infecting Dose (ID₅₀) : 接種した動物全体の 50%に感染させると推定される病原体の量。

1 ランス欠失等の神経症状を呈した。残りの 2 頭では比較的軽度の同じ臨床
2 症状が認められた。一方、2 歳齢で 5 mg 経口投与された 2 頭には、投与後
3 28 か月目まで臨床所見は認められなかった。

4 2 か月齢及び 2 歳齢で 50 mg 経口投与された 1 頭中 1 頭及び 2 頭中 1 頭
5 には、軽度の臨床症状が認められた。なお、以上の症状を呈した 5 頭のう
6 ち、2 か月齢で 5 mg 経口投与された 1 頭を除く 4 頭の視床・視床下部に
7 は、WB により PrP^{Sc} が認められた。同ホモジネートを用いた脳内接種実験
8 については後述する。(参照 12)

9
10 柴田らは、2 頭のカニクイザルに、日本で発生が報告された 169 か月齢
11 の L-BSE 感染牛 (BSE JP/24) の 20 %脳ホモジネート 5.0 mL の 8 回経口
12 投与を行った。その結果、2014 年度の報告書においては、2 頭とも投与後
13 3 年目まで臨床症状は認められておらず、経過観察中とされている。同ホモ
14 ジネート 0.2 mL を用いた脳内接種実験については後述する。(参照 13-15)

15
16 Comoy らは、EFSA が 2011 年に公表した意見書によれば、L-BSE 感染
17 牛の脳組織 5 g をマカク属のサルに経口投与し、感染が認められたと報告
18 している。なお、本報告については、欧州疾病予防管理センター (European
19 Centre for Disease Prevention and Control ; ECDC) が 2010 年に開催し
20 たワークショップ内で公表されたものである(参照 16)。

21 22 (2) 脳内接種実験による知見

23 Beringue らは、ヒト PrP (コドン 129 MM 型) を過剰発現している Tg650
24 マウスに、フランスで発生した H-BSE 感染牛 (3 頭) 又は L-BSE 感染牛
25 (4 頭) 由来脳ホモジネート (2 mg 組織量相当) をそれぞれ脳内接種 (そ
26 れぞれ 6~10 匹) し、その後 2 世代継代 (それぞれ 7~11 匹) して臨床所
27 見の観察及び WB により感染性を調べた。その結果、H-BSE のマウスへの
28 感染は認められなかった。また、L-BSE については、1 世代目は計 33 匹全
29 頭に感染が認められ、2 世代目は計 19 頭中 11 頭に感染が認められた。2 世
30 代目の残り 8 頭については、実験継続中とされている。(参照 17)

31
32 Kong らは、イタリアで発生した 2 頭の BASE (L-BSE) 牛の 1 %脳ホモ
33 ジネート 30 µL を、ヒト PrP (コドン 129 MM 型) を発現するトランスジ
34 ェニックマウス (Tg40)⁶それぞれ 15 匹に脳内接種を行い、その感染性に

⁶ 内在性 PrP をノックアウトしたマウスの染色体上の任意の位置に、ヒト PrP 遺伝子を人為的に挿入したマウス。野生型マウスの脳における内在性 PrP の発現量と同程度に発現していることが確認されている。導入したヒト PrP 遺伝子はコドン 129 が M/M 型。

1 ついて調べたところ、WB の結果、それぞれ 15 匹中 9 匹に PrP^{Sc} が検出さ
2 れた。(参照 18, 19)

3
4 Wilson らは、ヒト PrP (コドン 129MM、MV、VV の各型の遺伝子) を
5 発現する Tg(HuMM)⁷、Tg(HuMV)⁷ 及び Tg(HuVV)⁷ マウス (14~29 匹/群)
6 に、それぞれ BASE (4 頭) 又は H-BSE (1 頭) 牛由来の脳幹 10%ホモジ
7 ネットを脳内接種 (20 µg) する感染実験を実施したところ、病理所見及び
8 IHC いずれにおいても PrP^{Sc} 蓄積又は空胞は認められなかった。さらに、
9 上記の脳内接種を受けた第一世代のマウス由来の 5 %脳ホモジネート 20
10 µL を同じ系統の Tg(HuMM)、Tg(HuMV) 及び Tg(HuVV) マウスに脳内接
11 種を行ったが、第二世代の全てのマウスでも、臨床症状、脳の PrP^{Sc} の蓄積、
12 空胞形成は観察されなかった。一方、同実験をウシ PrP を発現するトラン
13 スジェニックマウス (Bov6) を用いて行くと、それぞれ 24 匹中 24 匹又は
14 23 匹中 17 匹での感染が認められた。これらの結果から、著者らは、反すう
15 動物と人の間には明らかな種間の障壁 (いわゆる「種間バリア」) が存在す
16 ると考察している。(参照 20, 21)

17
18 Torres らは、ヒト PrP (コドン 129MM 型) を過剰発現している Tg340
19 マウスに、フランスで発生した H-BSE 感染牛の脳ホモジネート 2mg を脳
20 内接種し、感染性について調べた。マウスの脳組織の IHC 及び WB の結果、
21 6 匹中全てのマウスに PrP^{Sc} は検出されなかった (参照 22)。

22
23 Comoy らは、イタリアの BASE (L-BSE) 野外発生牛 (15 歳齢) の脳幹
24 と視床の混合物 (25 mg 組織量相当) 又は英国で発生した定型 BSE 感染牛
25 の脳幹 (100 mg 組織量相当) をそれぞれカニクイザル 1 頭又は 2 頭に脳内
26 接種する感染実験を実施した。L-BSE 感染牛の組織中の PrP^{Sc} 濃度は、定
27 型 BSE 感染牛の組織中濃度の 1/10 であった。その結果、L-BSE 感染牛の
28 脳幹を接種されたサルは、定型 BSE 感染牛の脳幹を接種されたサルに比べ
29 て潜伏期間が短く (それぞれ 21 か月及び 37.5 か月)、生存期間も短かつ
30 た (それぞれ 26 か月及び 40 か月)。(参照 23)

31
32 柴田らは、日本で発生した L-BSE 感染牛 (BSE JP/24) の 10%脳ホモジ
33 ネット 0.2 mL を、2 頭のカニクイザルへ脳内接種する感染実験を実施した
34 (経口感染実験については前述のとおり)。その結果、脳内接種された 2 頭

⁷ 相同組換えにより、内在性 PrP 遺伝子をヒト PrP 遺伝子に入れ替えたマウス。野生型マウスの脳における内在性 PrP の発現量と同程度に発現していることが確認されている。導入したヒト PrP 遺伝子はコドン 129 がそれぞれ MM、M/V 又は V/V 型。

1 は接種後 19～20 か月で発症し、発症期間は 5 か月であった。さらに、脳内
2 接種により発症した 1 頭のカニクイザルから採材した 10%脳ホモジネート
3 を用いて、2 頭のカニクイザルにそれぞれ 0.2 mL 脳内接種したところ、接
4 種後 14～16 か月で発症し、発症期間は 6～10 か月であった。(参照 13-15)

5
6 Mestre-Frances らは、フランスの L-BSE 野外発生牛の脳組織 10%ホモ
7 ジネートをネズミキツネザルに脳内接種 (5 mg 組織量相当) する感染実験
8 を実施した。その結果、脳内接種により 4 頭全てに臨床所見及び WB によ
9 り感染が認められた。(経口感染実験については前述のとおり)。(参照 12)

10
11 Comoy らは、イタリアで発生した L-BSE 感染牛の脳組織 2.5 mg のカニ
12 クイザル 1 頭への脳内接種 (2.5 mg 組織量相当) 及び扁桃内接種 (8 mg 組
13 織量相当) による実験を行った。その結果、病理所見、IHC 及び WB によ
14 って感染が認められ、脳内接種されたカニクイザルの潜伏期は 25 か月であ
15 った。また、フランスで発生した H-BSE 脳組織のカニクイザル 1 頭への脳
16 内接種 (25 mg 組織量相当) による実験を行った。その結果、投与後 122 か
17 月を経過した時点でも神経症状を呈することなく、生存中とされている。
18 (参照 24)

19 20 3. 現行の SRM 以外の部位の摂食によるリスクに係る知見

21 健康と畜牛の検査を廃止した場合の、食用の部位における人の健康におけ
22 るリスクを検討するに当たり、非定型 BSE 感染牛の現行の SRM 以外の部位
23 への分布又は感染実験に係る知見を整理した。非定型 BSE 感染牛の現行の
24 SRM 以外の部位を、ヒト PrP^{Sc} を発現するトランスジェニックマウス又はサル
25 へ経口投与実験の報告は見られない。一方、現行の SRM 以外の部位への PrP^{Sc}
26 の蓄積又は当該部位のウシ型トランスジェニックマウスへの脳内接種による
27 実験の知見は、以下のとおりである。

28
29 H-BSE 感染牛における PrP^{Sc} の末梢組織への分布等に係る知見については、
30 無症状牛における知見は報告されていない。一方、臨床症状を呈する H-BSE
31 実験感染牛においては、IHC 又は WB により一部の末梢神経組織又は一部の
32 筋肉に蓄積が認められたとの報告がある(参照 25-29)が、臨床症状を呈する実
33 験感染牛において、酵素標識免疫測定法 (Enzyme-Linked Immunosorbent
34 Assay ; ELISA) により末梢組織への蓄積が認められなかったとの報告もある
35 (参照 30)。

36
37 L-BSE 感染牛における PrP^{Sc} の末梢組織への分布等に係る知見については、
38 無症状の実験感染牛又は野外発生牛において、IHC 又は WB により一部の末

1 梢神経組織又は一部の筋肉に蓄積が認められたとの報告がある(参照 31, 32)。

2 末梢神経組織に蓄積が認められたとする報告においては、無症状の L-BSE
3 実験感染牛 1 頭の坐骨神経、副腎、腕神経叢及び迷走神経について、ウシ PrP
4 発現トランスジェニックマウスへの脳内接種による感染実験が実施されてい
5 る。その結果、それら末梢組織に同マウスへの感染性が認められたが、その感
6 染価は、延髄門部の 1/1000 より低いものと推定された(参照 31)。

7 筋肉に蓄積が認められたとする報告においては、無症状の L-BSE 野外発生
8 牛 1 頭の肋間筋及び殿筋について、ウシ PrP 過剰発現トランスジェニックマ
9 ウス (TgbovXV)⁸の脳内及び腹腔内への同時接種による感染実験が実施され
10 た。その結果、肋間筋及び殿筋について、それぞれ 7 匹中 1 匹及び 9 匹中 1
11 匹の同マウスに感染を引き起こし、その潜伏期間はそれぞれ 370 日及び 498
12 日であった。なお、この陽性牛の脳組織の感染性も同じ感染実験系を用いて調
13 べられており、5 匹中 5 匹に感染を引き起こし、その潜伏期間は平均 178 日
14 であった。(参照 32)

15 臨床症状を呈する L-BSE 感染牛についても、末梢組織における感染性又は
16 同組織中の PrP^{Sc} の蓄積が調べられており、一部の末梢神経組織と一部の筋
17 肉に感染性または異常プリオンの蓄積が認められたとする報告がある(参照
18 27, 29, 31, 32)。感染性を調べた研究においては、脳組織については 5 匹中
19 5 匹に平均 186 日間の潜伏期間で感染が認められたのに対し、背最長筋組織
20 については平均 380 日間の潜伏期間で 7 匹中 5 匹に感染性が認められた(参照
21 32)。また、末梢神経組織の感染性について調べた別の報告においても、末梢
22 神経組織を接種されたマウスの潜伏期間は、延髄門部組織に比べて、明らかに
23 長いことが認められている(参照 31)。また、臨床症状を呈する L-BSE 実験感
24 染牛であっても、ELISA によって視床等の脳組織には PrP^{Sc} の蓄積が認めら
25 れたのに対し、筋肉(半腱様筋)と末梢神経(顔面神経、坐骨神経、横隔神経)
26 には認められていないとする報告がある(参照 30)。また、別の研究において
27 も、臨床症状を呈する L-BSE 実験感染牛 6 頭において、WB 及びリンタング
28 ステン酸処理を組み合わせた WB によって、末梢神経及び筋肉に PrP^{Sc} の蓄
29 積が認められなかったことが報告されている(参照 33)。

30 31 32 4. まとめ

33 EC の TSE のための反すう動物のモニタリング及び検査に関する報告書、
34 OIE が公開している各国別の BSE の発生状況、並びに食品安全委員会がこれ

⁸ TgbovXV マウスの脳内及び腹腔への接種実験。この試験系によれば、牛の経口 ID₅₀ を持つ BSE 感染牛由来の脳組織の TgbovXV における感染価は 10^{7.67}ID₅₀ に相当するとされている (A. Buschmann et. al., J Infect Dis. 2005 192(5):934-42. (#45))。

1 までの評価を行った国における発生状況から整理した非定型 BSE の発生頭数
2 は、全世界で 124 頭であった (2016 年 4 月末現在)。

3 世界における 2001 年～2015 年の BSE の発生状況をみると、全ての BSE
4 (定型及び非定型 BSE) の発生は、2002 年以降発生頭数が大幅に減少してい
5 るが、そのうち、非定型 BSE の発生頭数は H-BSE と L-BSE とともにそれぞれ
6 毎年数頭で推移している。また、その発生頻度は、EU 全体においては、2 歳
7 齢以上の牛 100 万頭につき、年あたり H-BSE は 0.07 頭、L-BSE は 0.09 頭
8 であるとされている。なお、日本においては、これまで 2 頭の L-BSE が確認
9 されており、2 歳以上の牛 100 万頭につき、年あたり L-BSE は 0.07 頭であ
10 り、H-BSE は確認されていない。

11 EFSA 又は EC は、科学的意見書又は報告書において低頻度かつ定常的な
12 発生状況、均質な地理的分布及び高齢で確認されることから、孤発性の疾病で
13 ある可能性を示唆している。

14
15 非定型 BSE プリオンの人への感染性に関連する知見として、ヒト PrP を
16 発現するトランスジェニックマウス又はサルへの感染実験が報告されており、
17 投与経路としては、主として経口投与と脳内接種が実施されている。

18 非定型 BSE プリオンの食品を介した人の健康に及ぼすリスクを検討するに
19 当たっては、経口投与実験による知見がより実状を反映しているものと考え
20 られる。

21 脳内接種実験がプリオン研究に必要な不可欠であることは言うまでもないが、
22 経口投与実験と比較すると、投与量当たりの動物への感染性に大きな乖離が
23 見られ、この点において食品を介したばく露実態を必ずしも反映するもので
24 はない。

25 H-BSE の感染実験の知見については、ヒト PrP を発現するトランスジェニ
26 ックマウス又はサルへの H-BSE 感染牛脳ホモジネートの経口投与実験によ
27 る知見は報告されていない。一方、カニクイザルへの脳内接種実験においても、
28 伝達は認められなかったとの報告がある。また、ヒト PrP を過剰発現又は野
29 生型マウスの内在性 PrP の発現レベルと同程度に発現するトランスジェニ
30 ックマウスへの脳内接種実験においても、伝達は認められなかったとの報告が
31 ある。これまでに、疫学的に vCJD を含む人のプリオン病と H-BSE との関連
32 を示唆する報告は得られていない。

33 L-BSE の感染実験の知見については、カニクイザルへの経口投与による伝
34 達は認められておらず、実験継続中としている報告がある一方、伝達が認めら
35 れたとする報告もある。一方、ネズミキツネザルへの L-BSE 感染牛脳ホモジ
36 ネートの経口投与によって、伝達が認められたとの報告もある。なお、脳内接
37 種実験による知見については、ヒト PrP を野生型マウスの内在性 PrP の発現
38 レベルと同程度で発現するトランスジェニックマウスへの伝達が認められた

1 どの報告がある一方、伝達が認められなかったとの報告もある。また、カニク
2 イザル又はネズミキツネザルへの脳内接種によって伝達が認められたとの報
3 告（うち1つは脳内及び扁桃内接種）がある。また、ヒト PrP を発現するト
4 ランスジェニックマウスへ伝達が認められなかった知見においては、同じ実
5 験をウシ PrP を発現するトランスジェニックマウスを用いて行った結果伝達
6 が認められたことから、著者らは、反すう動物と人の間には明らかな種間の障
7 壁（いわゆる「種間バリア」）が存在すると考察している。なお、これまでに、
8 疫学的に vCJD を含むプリオン病と L-BSE との関連を示唆する報告は得られ
9 ていない。

10
11 非定型 BSE 感染牛由来の SRM 以外の組織の実験動物への経口投与実験の
12 報告は見られない。

13 L-BSE については、無症状の牛の末梢神経、副腎又は筋肉に PrP^{Sc} の蓄積
14 が認められたことが報告されている。また、これら末梢組織を、ウシ PrP を
15 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って、PrP^{Sc} の
16 伝達が認められたとする報告がある。しかし、これらの研究において、末梢
17 神経組織については、その感染価が延髄門部の 1/1000 より低いものとの推
18 定が得られており、筋肉については、ウシ PrP を過剰発現するトランスジェ
19 ニックマウスを用いる高感度の試験系によって低率での伝達が認められたと
20 するものである。また、臨床症状を呈する牛については、H-BSE と L-BSE
21 とともに、末梢神経組織および筋肉の一部に異常プリオンの蓄積を認めたとす
22 る報告がある一方、末梢組織での蓄積が認められなかったとする報告もあ
23 る。

24 25 <参考文献>

- 26 1 食品安全委員会. 牛海綿状脳症 (BSE) 対策の見直しに係る食品健康影
27 響評価. 2012
- 28 2 T. Yokoyama, K. Masujin, Y. Yamakawa, T. Sata, Y. Murayama, Y.
29 Shu, H. Okada, S. Mohri and M. Shinagawa. Experimental
30 transmission of two young and one suspended bovine spongiform
31 encephalopathy (BSE) cases to bovinized transgenic mice. Jpn J
32 Infect Dis. 2007; 60: 317-20. (#69)
- 33 3 厚生労働省. 牛海綿状脳症 (BSE)等に関する Q & A. 2016
34 <http://www.mhlw.go.jp/topics/0103/tp0308-1.html>
- 35 4 独立行政法人家畜改良センター. 牛の個体識別情報検索サービス. 届出
36 情報の統計 2013. 2015
37 <https://www.id.nlbc.go.jp/data/toukei.html>
- 38 5 European Commission. Report on the monitoring and testing of

- 1 ruminants for the presence of transmissible spongiform
2 encephalopathies (TSEs) in the EU 2001-2014. 2015
- 3 6 ポーランド諮問参考資料. Questionnaire for BSE (Bovine spongiform
4 encephalopathy) Revision: August 8th 2012. 2013
- 5 7 OIE. Number of reported cases of bovine spongiform encephalopathy
6 (BSE) in farmed cattle worldwide. 2015
- 7 8 EFSA. Protocol for further laboratory investigations into the
8 distribution of infectivity of Atypical BSE. EFSA Journal. 2014;
9 12(7):3798. (#578)
- 10 9 European. Commission. Report on the monitoring and testing of
11 ruminants for the presence of Transmissible Spongiform
12 Encephalopathies (TSEs) in the EU in 2014. 2016
- 13 10 A. G. Biacabe, E. Morignat, J. Vulin, D. Calavas and T. G. Baron.
14 Atypical bovine spongiform encephalopathies, France, 2001-2007.
15 Emerg Infect Dis. 2008; 14: 298-300. (#35)
- 16 11 G. A. Wells, T. Konold, M. E. Arnold, A. R. Austin, S. A. Hawkins, M.
17 Stack, M. M. Simmons, Y. H. Lee, D. Gavier-Widen, M. Dawson and
18 J. W. Wilesmith. Bovine spongiform encephalopathy: the effect of oral
19 exposure dose on attack rate and incubation period in cattle. J Gen
20 Virol. 2007; 88: 1363-73. (#67)
- 21 12 N. Mestre-Frances, S. Nicot, S. Rouland, A. G. Biacabe, I. Quadrio, A.
22 Perret-Liaudet, T. Baron and J. M. Verdier. Oral transmission of L-
23 type bovine spongiform encephalopathy in primate model. Emerg
24 Infect Dis. 2012; 18: 142-5. (#198)
- 25 13 F. Ono, N. Tase, A. Kurosawa, A. Hiyaoka, A. Ohyama, Y. Tezuka, N.
26 Wada, Y. Sato, M. Tobiume, K. Hagiwara, Y. Yamakawa, K. Terao
27 and T. Sata. Atypical L-type bovine spongiform encephalopathy (L-
28 BSE) transmission to cynomolgus macaques, a non-human primate.
29 Jpn J Infect Dis. 2011; 64: 81-4. (#166)
- 30 14 柴田宏昭, 小野文子, 岡林佐知, 萩原健一, 山河芳夫, 佐藤由子, 飛
31 梅実, 佐多徹太郎. カニクイザルを用いた非定型 BSE のヒトへの感染
32 リスク評価【平成 25 年度】食品を介する伝達性海綿状脳症のリスクと
33 対策等に関する研究 2013-5. 厚労科研. 2013; 28-33. (#865)
- 34 15 柴田宏昭, 小野文子, 村山裕一, 岡林佐知. カニクイザルを用いた非定型
35 BSE のヒトへの感染リスク評価【平成 26 年度】食品を介する伝達性海
36 綿状脳症のリスクと対策等に関する研究 2014-3. 厚労科研. 2014; 17-23.
37 (#866)
- 38 16 EFSA. Joint Scientific Opinion on any possible epidemiological or

- 1 molecular association between TSEs in animals and humans. *EFSA*
2 *Journal*. 2011; 9(1):1945. (#197)
- 3 17 V. Beringue, L. Herzog, F. Reine, A. Le Dur, C. Casalone, J. L. Vilotte
4 and H. Laude. Transmission of atypical bovine prions to mice
5 transgenic for human prion protein. *Emerg Infect Dis*. 2008; 14: 1898-
6 901. (#58)
- 7 18 Q. Kong, M. Zheng, C. Casalone, L. Qing, S. Huang, B. Chakraborty,
8 P. Wang, F. Chen, I. Cali, C. Corona, F. Martucci, B. Iulini, P. Acutis,
9 L. Wang, J. Liang, M. Wang, X. Li, S. Monaco, G. Zanusso, W. Zou, M.
10 Caramelli and P. Gambetti. Evaluation of the human transmission
11 risk of an atypical bovine spongiform encephalopathy prion strain. *J*
12 *Virol*. 2008; 82: 3697-3701. (#59)
- 13 19 Q. Kong, S. Huang, W. Zou, D. Vanegas, M. Wang, D. Wu, J. Yuan, M.
14 Zheng, H. Bai, H. Deng, K. Chen, A. L. Jenny, K. O'Rourke, E. D.
15 Belay, L. B. Schonberger, R. B. Petersen, M. Sy, S. G. Chen and P.
16 Gambetti. Chronic wasting disease of elk: transmissibility to humans
17 examined by transgenic mouse models. *J Neurosci*. 2005; 31: 7944-9.
18 (#400)
- 19 20 R. Wilson, C. Plinston, N. Hunter, C. Casalone, C. Corona, F.
20 Tagliavini, S. Suardi, M. Ruggerone, F. Moda, S. Graziano, M.
21 Sbriccoli, F. Cardone, M. Pocchiari, L. Ingrosso, T. Baron, J. Richt, O.
22 Andreoletti, M. Simmons, R. Lockey, J. C. Manson and R. M. Barron.
23 Chronic wasting disease and atypical forms of bovine spongiform
24 encephalopathy and scrapie are not transmissible to mice expressing
25 wild-type levels of human prion protein. *J Gen Virol*. 2012; 93: 1624-
26 1629. (#267)
- 27 21 R. Wilson, K. Dobie, Nora Hunter, Cristina Casalone, Thierry Baron,
28 Rona M. Barron. Presence of subclinical infection in gene-targeted
29 human prion protein transgenic mice exposed to atypical BSE. *J Gen*
30 *Virol*. 2013; 94: 2819-2827. (#394)
- 31 22 J. M. Torres, J. C. Espinosa, Patricia Aguilar-Calvo, Mari´a-Eugenia
32 Herva, Aroa Relan˜ o-Gine´ s, Ana Villa-Diaz, Mo´ nica Morales,
33 Beatriz Parra, Elia Alamillo, Alejandro Brun, Joaqu´ın Castilla,
34 Susana Molina, Steve A. C. Hawkins and O. Andreoletti. Elements
35 modulating the prion species barrier and its passage consequences.
36 *PLoS One*. 2014; 9: e89722. (#474)
- 37 23 E. E. Comoy, C. Casalone, N. Lescoutra-Etcheagaray, G. Zanusso, S.
38 Freire, D. Marce, F. Auvre, M. M. Ruchoux, S. Ferrari, S. Monaco, N.

- 1 Sales, M. Caramelli, P. Leboulch, P. Brown, C. I. Lasmezas and J. P.
2 Deslys. Atypical BSE (BASE) transmitted from asymptomatic aging
3 cattle to a primate. PLoS One. 2008; 3: e3017. (#60)
- 4 24 E. E. Comoy, J. Mikol, S. Luccantoni-Freire, E. Correia, N. Lescoutra-
5 Etchegaray, V. Durand, C. Dehen, O. Andreoletti, C. Casalone, J. A.
6 Richt, J. J. Greenlee, T. Baron, S. L. Benestad, P. Brown and J. P.
7 Deslys. Transmission of scrapie prions to primate after an extended
8 silent incubation period. Sci Rep. 2015; 5: 11573. (#788)
9 [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4485159/pdf/srep11573](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4485159/pdf/srep11573.pdf)
10 [.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4485159/pdf/srep11573.pdf)
- 11 25 H. Okada, Y. Iwamaru, M. Imamura, K. Masujin, Y. Matsuura, Y.
12 Shimizu, K. Kasai, S. Mohri, T. Yokoyama and S. Czub. Experimental
13 H-type bovine spongiform encephalopathy characterized by plaques
14 and glial- and stellate-type prion protein deposits. Vet Res. 2011; 42:
15 79. (#117)
- 16 26 J. J. Greenlee, J. D. Smith, M. H. W. Greenlee and E. M. Nicholson.
17 Clinical and Pathologic Features of H-Type Bovine Spongiform
18 Encephalopathy Associated with E211K Prion Protein Polymorphism.
19 PLoS One. 2012; 7(8)e38678. (#460)
- 20 27 T. Konold, G. E. Bone, D. Clifford, M. J. Chaplin, S. Cawthraw, M. J.
21 Stack and M. M. Simmons. Experimental H-type and L-type bovine
22 spongiform encephalopathy in cattle: observation of two clinical
23 syndromes and diagnostic challenges. BMC Vet Res. 2012; 8:8:22.
24 (#469)
- 25 28 H. Okada, Y. Iwamaru, T. Yokoyama and S. Mohri.
26 Immunohistochemical Detection of Disease-Associated Prion Protein
27 in the Peripheral Nervous System in Experimental H-Type Bovine
28 Spongiform Encephalopathy. Vet Pathol. 2013; 50(4):659-63. (#588)
- 29 29 T. Konold, L. J. Phelan, D. Clifford, M. J. Chaplin, S. Cawthraw, M. J.
30 Stack, M. M. Simmons. The pathological and molecular but not
31 clinical phenotypes are maintained after second passage of
32 experimental atypical bovine spongiform encephalopathy in cattle.
33 BMC Vet Res. 2014; 2;10(1):243. (#691)
- 34 30 A. B. Buschmann, C. Fast, M. Kaatz, M. Eiden, U. Ziegler, L.
35 McIntyre, M. Keller, B. Hills and M. H. Groschup. Pathogenesis of
36 classical and atypical BSE in cattle. Prev Vet Med. 2011; 102: 112-7.
37 (#164)
- 38 31 Y. Iwamaru, M. Imamura, Y. Matsuura, K. Masujin, Y. Shimizu, Y.

第 100 回プリオン専門調査会
「V. 非定型 BSE について (案) 」

- 1 Shu, M. Kurachi, K. Kasai, Y. Murayama, S. Fukuda, S. Onoe, K.
2 Hagiwara, Y. Yamakawa, T. Sata, S. Mohri, H. Okada and T.
3 Yokoyama. Accumulation of L-type bovine prions in peripheral nerve
4 tissues. *Emerg Infect Dis.* 2010; 16: 1151-4. (#37)
- 5 32 S. Suardi, C. Vimercati, C. Casalone, D. Gelmetti, C. Corona, B.
6 Iulini, M. Mazza, G. Lombardi, F. Moda, M. Ruggerone, I.
7 Campagnani, E. Piccoli, M. Catania, M. H. Groschup, A. Balkema-
8 Buschmann, M. Caramelli, S. Monaco, G. Zanusso and F. Tagliavini.
9 Infectivity in skeletal muscle of cattle with atypical bovine
10 spongiform encephalopathy. *PLoS One.* 2012; 7: e31449. (#246)
- 11 33 G. Lombardi, C. Casalone, A. D' Angelo, D. Gelmetti, G. Torcoli, I.
12 Barbieri, C. Corona, E. Fasoli, A. Farinazzo, M. Fiorini, M. Gelati, B.
13 Iulini, F. Tagliavini, S. Ferrari, M. Caramelli, S. Monaco, L. Capucci
14 and G. Zanusso. Intraspecies Transmission of BASE Induces Clinical
15 Dullness and Amyotrophic Changes. *PLoS Pathog.* 2008;
16 4(5):e1000075. (#61)
- 17