

第 112 回プリオン専門調査会  
「別添. 非定型 BSE に係る知見 (案)」

1 別添. 非定型 BSE に係る知見

2 非定型 BSE とは、異常プリオンたん白質 (PrP<sup>Sc</sup>) を検出するためのたん白  
3 質分解酵素 (Proteinase K ; PK) 処理において、定型 BSE とは異なる WB の  
4 バンドパターンを示す BSE として、欧州、日本、米国等で少数例報告されてい  
5 るもののことを指す。当該 PK 処理では糖鎖の付加パターンによって区別され  
6 る 3 本のバンドが得られるが、定型 BSE と比較して、非定型 BSE では無糖鎖  
7 PrP<sup>Sc</sup> の分子量が大きいもの (H 型 ; H-BSE) あるいは小さいもの (L 型 ; L-BSE  
8 又は BASE) の 2 種類が得られる。(参照 1)

9

10 1. 食品安全委員会における過去の評価

11 食品安全委員会は、非定型 BSE について、2016 年 8 月時点の最新の知見  
12 に基づき、国内評価で以下のとおり結論した(参照 2)。

13

14 非定型 BSE は、世界で 2001 年以降、124 頭の牛に確認されており (2016  
15 年 5 月現在)、H-BSE 及び L-BSE の発生はそれぞれ毎年数頭に限られ、  
16 その発生頻度は、EU 全体では、2 歳齢以上の牛 100 万頭につき、H-BSE  
17 は 0.07 頭/年、L-BSE は 0.09 頭/年である。日本では、これまでに 2 頭  
18 の L-BSE が確認されており、2 歳齢以上の牛 100 万頭につき、0.07 頭/年  
19 に相当する。非定型 BSE は、定型 BSE とは異なり比較的高齢の牛で発生  
20 し、かつ低い有病率で推移しており、孤発性に発生してきたことを示唆す  
21 るものである。なお、EFSA も同様の見解を示している。

22 非定型 BSE と人の疾病との関連については、これまで、疫学的に非定型  
23 BSE と人のプリオン病との関連を示唆する知見の報告はない。

24 人への感染性に関連した実験動物における感染実験の知見については、  
25 ヒト PrP を発現するトランスジェニックマウスを用いたもの又はサルを用  
26 いたものが報告されている。

27 経口投与実験については、カニクイザルにおいて、これまでのところ、  
28 L-BSE 感染牛脳ホモジネートの投与によっては感染が認められず、実験継  
29 続中であるとする報告がある一方、マカク属のサル及びネズミキツネザル  
30 において、一部詳細は不明であるが、L-BSE の感染が認められたとする報  
31 告もある。

32 また、脳内接種実験については、H-BSE 感染牛由来の脳ホモジネートを  
33 ヒト PrP を発現するトランスジェニックマウスへ脳内接種しても、H-BSE  
34 の感染は認められなかったとする報告が複数ある。また、L-BSE 感染牛由  
35 来の脳ホモジネートをサル及びヒト PrP を発現するトランスジェニックマ  
36 ウスへ脳内接種すると、感染が認められたとする報告が複数ある一方、感  
37 染が認められないとする報告がある。

38

1 L-BSE 感染牛のうち、臨床症状を呈する牛については、脳及び脊髄に加  
2 え、一部の末梢神経組織、筋肉組織及び副腎に PrP<sup>Sc</sup>の蓄積が認められたと  
3 する報告が複数ある一方、末梢組織には蓄積が認められなかったとする報  
4 告も複数ある。

5 また、臨床症状を呈する前の牛 3 頭について調べたところ、脳のほか、  
6 一部の末梢神経組織、筋肉組織又は副腎に PrP<sup>Sc</sup>の蓄積が認められ、それら  
7 の組織がウシ PrP 発現トランスジェニックマウスに対して、感染性を有す  
8 ることが、脳内接種実験において認められたとする報告がある。しかし、  
9 臨床症状を呈する前の牛において PrP<sup>Sc</sup> の蓄積が認められた末梢神経組織  
10 又は副腎の感染力価については、当該報告において脳組織の 1/1,000 未満と  
11 推定されており、筋肉組織の感染力価も、伝達されたマウスにおける伝達  
12 率及び潜伏期間の長さから判断し、脳組織と比較して極めて低いものと考  
13 えられる。したがって、これらの実験に用いたマウスが高感度であること  
14 及び非定型 BSE に対しても認められている牛と人との種間バリアの存在を  
15 考慮すると、臨床症状を呈する前の L-BSE 感染牛については、末梢神経組  
16 織等に加え、PrP<sup>Sc</sup>の蓄積が認められなかったその他現行の SRM 以外の組  
17 織についても、食品として摂取することによる人への感染性は極めて低い  
18 と考えられる。

19  
20 以上に基づいて、食品安全委員会は、日本における、牛群の BSE 感染状  
21 況、BSE プリオンの侵入リスク低減措置（輸入規制）、増幅リスク低減措  
22 置（飼料規制等）及び曝露リスク低減措置（食肉処理工程）に加え、牛と  
23 人との種間バリアの存在を踏まえると、牛肉及び牛の内臓（SRM 以外）の  
24 摂取に由来する非定型 BSE プリオンによる vCJD を含む人のプリオン病発  
25 症の可能性は極めて低いと考える。

## 26 27 2. 国内評価以降の新たな知見

28 非定型 BSE に関する国内評価以降の新たな知見を以下に整理した。

### 29 30 (1) 発生状況

31 2018 年 8 月末現在の世界の非定型 BSE の発生頭数は、表 1 のとおりで  
32 ある(参照 3, 4, 5)。2001 年から 2017 年までの非定型 BSE の発生頭数は、  
33 H-BSE と L-BSE とともにそれぞれ毎年数頭で推移している (図 1)。

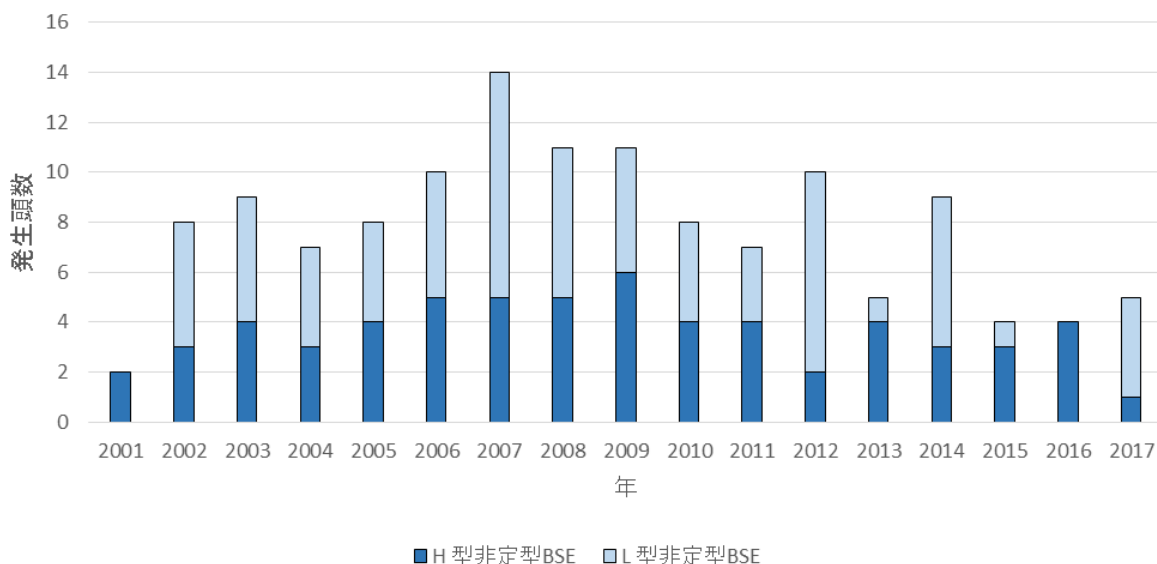
1 表 1 世界の非定型 BSE の発生頭数 (2018 年 8 月末現在) <sup>1</sup>  
2

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	9	10	19
フランス	19	16	35
アイルランド	4	1	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	3	2	5
カナダ	1	1	2
ブラジル	1	0	1
合計	63	70	133

- 3  
4 \* 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  
5 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  
6 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  
7 た。  
8 \*\* 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  
9 の BSE 2 頭については含まない。  
10

<sup>1</sup> TSE レポート 2001～2016 年、OIE 報告、食品健康影響評価から集計・作成。

1



2

3

図 1 世界の非定型 BSE の発生の推移 (2001 年～2017 年) <sup>2,3</sup>

4

5

6

## (2) プリオンの感染性

7

8

9

10

11

12

13

14

Jaumain らは、国内評価で引用した報告の続報として、ヒト PrP (コドン 129 M 型) を過剰発現している Tg650 マウスに、イタリア又はフランスで発生した L-BSE 感染牛 (4 頭) 由来脳ホモジネート (2 mg 組織量相当) を脳内接種 (それぞれ 7~9 匹) し、その後 2~4 世代継代して臨床所見の観察及び WB により感染性を調べた結果を報告している。その結果、1 世代目は計 33 匹全てに感染が認められた。また、2 世代目 (計 23 匹)、3 世代目 (計 16 匹) 及び 4 世代目 (計 15 匹) でも、全てのマウスに感染が認められた (参照 6)。

15

16

17

18

19

20

21

食品安全委員会は、平成 25~28 年度の食品健康影響評価技術研究課題として、非定型 BSE の人への感染性に係る研究を行った。当該研究で、松浦らは、コドン 129 及び 219 の多型の組み合わせにより作成された 4 系統のヒト PrP を発現するノックインマウス (5~15 匹/群) に対し、L-BSE 実験感染牛、H-BSE 実験感染牛及び C-BSE 野外発生牛由来の脳組織 2 mg 相当を脳内接種する感染実験を実施した。その結果、C-BSE を接種されたマウスでは、1 系統で PrP<sup>Sc</sup> の蓄積が認められた一方、L-BSE 又は H-BSE を接

<sup>2</sup> TSE レポート (2001~2016 年)、OIE 報告、EFSA 提供資料、食品健康影響評価から集計・作成。

<sup>3</sup> 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 種されたマウスについては、いずれも 800 日以上観察しても BSE の発病や  
2 PrP<sup>Sc</sup> の蓄積が認められなかった。さらに、松浦らは、同 4 系統のマウス (8  
3 ~11 匹/群) に対して、同脳組織 5 mg 相当又は 50 mg 相当を経口投与する  
4 感染実験を実施した。その結果、800 日以上観察しても、C-BSE、L-BSE  
5 及び H-BSE の全てについて、両投与量群とも 4 つ全ての系統のマウスで感  
6 染が認められなかった。(参照 7)

7 厚生労働省は、平成 26~28 年度の厚生労働科学研究費補助金 食品の安  
8 全確保推進研究事業として、非定型 BSE に対する安全対策等に関する研究  
9 を行った。

10 柴田らは、同厚生労働科学研究のなかで、カニクイザル (2 頭/群) に対  
11 し、C-BSE 野外発生牛由来の 10%脳ホモジネートを脳組織 600 mg 相当 (2.0  
12 mL×3 回)、並びに L-BSE 野外発生牛又は H-BSE 実験感染牛由来の 10%  
13 脳ホモジネートをそれぞれ脳組織 4 g 相当 (5.0 mL×8 回) 経口投与する感  
14 染実験を実施した。その結果、C-BSE を投与された 2 頭については、約 13.5  
15 年経過後も症状は認められず、体液類 (血液、脳脊髄液、尿及び) に PrP<sup>Sc</sup>  
16 は検出されなかった。C-BSE を投与されたサルについては 14.6 年及び 14.4  
17 年経過後に安楽死され診断に供されたが、異常は認められなかった。L-BSE  
18 を投与された 2 頭については、約 5.5 年経過後も症状は認められなかった  
19 が、2 頭中 1 頭については、投与後 3.5 年目の唾液並びに 4.5 年、4.8 年及  
20 び 5.0 年経過後の脳脊髄液から PrP<sup>Sc</sup> が検出された。しかし、この後、唾液  
21 及び脳脊髄液から PrP<sup>Sc</sup> は検出されなくなった。H-BSE 投与された 2 頭に  
22 ついては、投与後 1.3 年経過時点で症状は認められていない。(参照 8)

### 23 (3) 牛の体内におけるプリオンの分布

24 Moore らは、1 頭の EE211 (野生型) の牛及び 1 頭の EK211 型 (コド  
25 ン 211 がグルタミン酸とリシンのヘテロ型となっている) の牛に対し、米  
26 国の H-BSE 野外発生牛の 10%脳ホモジネート 1 mL (脳組織 100 mg 相当)  
27 を脳内接種し、症状を示した時点 (それぞれ投与後 9.8 か月後及び 18.1 か  
28 月後) で安楽殺し、IHC によって PrP<sup>Sc</sup> の体内分布を調べた。肝臓、腎臓、  
29 脾臓、皮膚、横紋筋、甲状腺、鼻甲介、気管、肺、食道、第一胃、第二胃、  
30 第三胃、第四胃、小腸 (回腸を含む)、副腎、膵臓、膀胱、リンパ節、扁  
31 桃、脳下垂体、三叉神経節、脳 (大脳皮質、小脳、中脳 (上丘を含む) 及  
32 び脳幹 (門部を含む))、脊髄 (頸部、胸部及び腰部) 及び眼を採材し、IHC  
33 によって調べた結果、脳、脊髄及び網膜 (眼) 以外の組織に PrP<sup>Sc</sup> は検出さ  
34 れなかった(参照 9)。  
35

36 岩丸らは、前述の厚生労働科学研究のなかで、3 頭の牛に対し、日本の  
37 L-BSE 野外発生牛の脳乳剤を脳内接種し、接種後 16 か月後で発病した  
38 L-BSE 感染牛の筋肉 (上腕三頭筋、半腱様筋、大腰筋及び最長筋) をウシ

第 112 回プリオン専門調査会  
「別添. 非定型 BSE に係る知見 (案)」

- 1 PrP 発現トランスジェニックマウスに脳内接種する実験を行った。その結
- 2 果、脳内接種後 240 日から 320 日で神経症状を呈するマウスが認められた。
- 3 これらのマウスを安楽殺し、WB によって脳への PrP<sup>Sc</sup> の蓄積を調べた。そ
- 4 の結果、上腕三頭筋、大腰筋及び最長筋を接種したマウスへの感染性が認
- 5 められた。ウシ PrP 発現トランスジェニックマウスの潜伏期間や感染率を
- 6 L-BSE ウシ脳の希釈実験の結果と照らし合わせると、これらの部位は脳と
- 7 比べて 1/10,000 に相当する感染価が分布していることが示された(参照 8)。
- 8

1 < 参照文献 >

- 2 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  
3 響評価. 2012.
- 4 2 食品安全委員会. 牛海綿状脳症 (BSE) 国内対策の見直しに係る食品健  
5 康影響評価 (健康と畜牛の BSE 検査の廃止) . 2016.
- 6 3 欧州委員会 (EC) . Report on the monitoring and testing of ruminants  
7 for the presence of Transmissible Spongiform Encephalopathies  
8 (TSEs) in the EU. 2002~2015.
- 9 4 欧州食品安全機関 (EFSA) . The European Union summary report on  
10 data of the surveillance of ruminants for the presence of transmissible  
11 spongiform encephalopathies (TSEs). 2016~2017.
- 12 5 国際獣疫事務局 (OIE) . BSE situation in the world and annual  
13 incidence rate  
14 <http://www.oie.int/?id=505>
- 15 6 Jaumain E, Quadrio I, Herzog L, Reine F, Rezaei H, Andréoletti O,  
16 Laude H, Perret-Liaudet A, Haïk S, Béringue V. Absence of evidence  
17 for a causal link between L-BSE and known forms of sporadic CJD in  
18 human PrP transgenic mice. J Virol. 2016; 90(23):10867-10874.
- 19 7 食品安全委員会. 食品健康影響評価技術研究「ヒト型遺伝子改変マウスを  
20 用いた非定型 BSE の人に対する感染リスクの定量的評価」. 2016
- 21 8 堀内基広. 厚生労働科学研究費補助金 健康安全確保総合研究分野 食品  
22 の安全確保推進研究「非定型 BSE (牛海綿状脳症) に対する安全対策等  
23 に関する研究」. 2016
- 24 9 Moore SJ, West Greenlee MH, Smith JD, Vrentas CE, Nicholson EM,  
25 Greenlee JJ. A Comparison of Classical and H-Type Bovine  
26 Spongiform Encephalopathy Associated with E211K Prion Protein  
27 Polymorphism in Wild-Type and EK211 Cattle Following Intracranial  
28 Inoculation. Front Vet Sci. 2016; 3:78-89.
- 29