

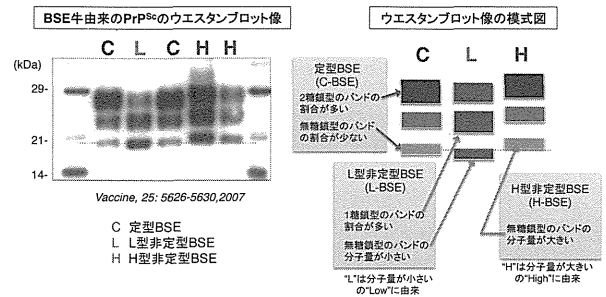
非定型BSE

- 2003年頃から、英国で発生し世界に広がったBSE (定型BSE) と異なるBSEが、主に8歳以上の高齢牛で摘発されるようになった
- 異常型プリオンタンパク質 (PrP^{Sc}) の蓄積と空胞変性を伴う
- 定型BSEとは異常型プリオンタンパク質 (PrP^{Sc}) の分子量や糖鎖付加パターンが異なることから区別できる
- 主に、健康と畜牛、および病牛のBSE検査により摘発される
- これまで、欧州で67例、北米で5例、日本で2例、が報告されている

非定型BSEの分類(1)

ウエスタンブロットにより分子量や糖鎖付加パターンが異なることから区別できる。

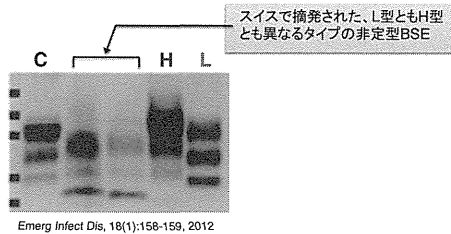
現在、L型、H型、その他、の3種類が知られている



非定型BSEの分類(2)

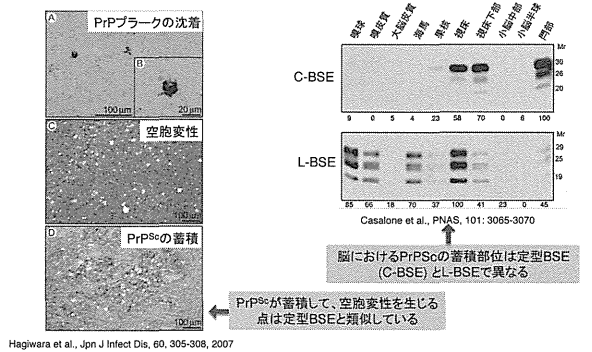
ウエスタンブロットにより分子量や糖鎖付加パターンが異なることから区別できる。

現在、L型、H型、その他、の3種類が知られている



非定型BSEの病態

我が国で摘発された非定型BSE (L-BSE) (BSE/JP24)



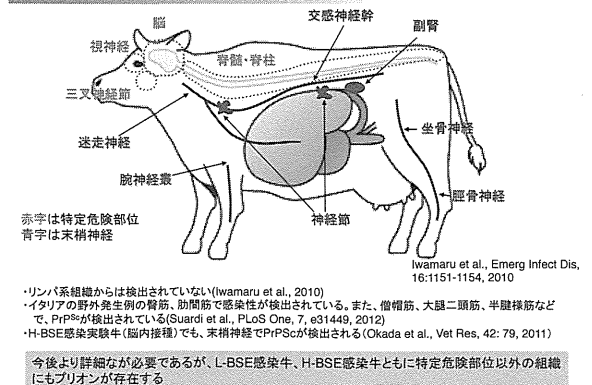
非定型BSEの病態

ウシへの伝達試験による臨床症状の違い(脳内接種)

BSE	潜伏期(日)	臨床期(日)	臨床症状
C-BSE	675 ± 57	128 ± 46	知覚過敏、歩様異常、運動失調、後肢麻痺、
L-BSE	486 ± 11	141 ± 25	沈鬱、運動失調、後肢麻痺、興奮様の症状はない
H-BSE	560 ± 47	3-4ヶ月	歩様異常、運動失調、ミオクローヌス

Fukuda et al., Microbiol. Immunol, 53:704-707, 2009
Okada et al., Vet Res, 42:79, 2011

L-BSE実験感染牛におけるプリオンの体内分布



非定型BSEの起源

非定型BSEの起源は不明である。しかし、以下の3点が考えられる

1. 高齢牛で発生する孤発性のBSE
 - 高齢牛で頻度は低いが自然発生する不可避の病気
 - 感染、遺伝子の変異などの原因がなくても自然発生する
2. 定型BSEとは異なるが、感染により伝播するBSE
 - スクレイピーなど、他の動物のプリオン病が牛に伝播した可能性？
 - 定型BSEが何らかの原因で変化した可能性？
3. 遺伝子の変異が関与する遺伝性のBSE
 - ただし、これまで確認された非定型BSEに共通のPrP遺伝子の変異はない

非定型BSEが摘発されている国

国	L型	H型	その他	型の情報がないもの	計	BSE総計
オーストリア	2	1			3	8
デンマーク	1	0			1	16
フランス	13	13			26	1,021
ドイツ	1	1			2	419
アイルランド	0	1		2	3	1,654
イタリア	4	0		1	5	144
オランダ	2	1		1	4	88
ポーランド	8	2		1	11	74
スペイン				1	1	785
スウェーデン	0	1			1	1
スイス	0	1	2		3	467
イギリス	3	3		1	7	184,621
カナダ	1	1			2	20
アメリカ	1	2			3	3
日本	2	0			2	36
	38	28	2	7	74	189,357

J Vet Diag Invest, 823-842, 2010, EFSA J, 10(10), 2012, 食品安全委員会資料などを統合

各国における定型BSEの発生と非定型BSEの発生に相関はない

非定型BSEの多くはBSE検査により摘発される

アクティブサーベイランスによるBSEの摘発

	EU		日本	
	非定型BSE	BSE*	非定型BSE	定型BSE
健康と畜牛	22	1266	1	11
切迫と畜牛	39	1480	1	8
死亡牛	3	2342	0	15

2001～2011年 (EFSA J, 10(10), 2012)
*EU17

2001年～

非定型BSEは明らかな臨床症状を呈していない牛で摘発される傾向がある。しかし、これは非定型BSEが臨床症状を呈しないと言う意味ではない。L-BSEあるいはH-BSEを実験感染させた牛は臨床症状を呈して死に至る。

非定型BSEの発生状況

Year	No. tested	>8y	H-type	L-type	C-type
01-07	17,118,365	3,613,192	7	6	584
検査頭数(24もしくは30ヶ月齢以上)に対する頻度→			0.41/10 ⁶	0.35/10 ⁶	34.1/10 ⁶
8歳以上の牛の数に対する頻度→			1.9/10 ⁶	1.7/10 ⁶	

Biacabe AG et al., Emerg Infect Dis, 14; 298-300, 2007

Year	No. tested	>8y	H-type	L-type	C-type
01-10	4,497,787 ¹⁾	944,535 ²⁾	0	2	34
検査頭数(30ヶ月齢以上)に対する頻度→			-	0.22/10 ⁶ ²⁾	7.3/10 ⁶ ²⁾
8歳以上の牛の数に対する頻度→				1.1/10 ⁶ ²⁾	

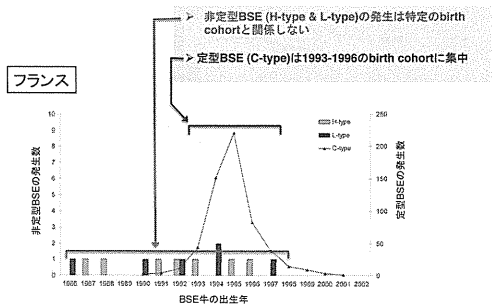
¹⁾ 真面目に検査される年30ヶ月齢以上、²⁾ 8歳以上の牛を30ヶ月齢以上の割合(1%フランスと同じ)と仮定した。²⁾ 23ヶ月齢の非定型BSEを除く、24ヶ月齢の定型BSEを除く

Year	No. tested	>8y	H-type	L-type	C-type
01-09	4,480,750	945,757 ¹⁾	2	1	88
検査頭数(24もしくは48ヶ月齢以上)に対する頻度→			0.45/10 ⁶	0.22/10 ⁶	19.6/10 ⁶
8歳以上の牛の数に対する頻度→			2.1/10 ⁶	1.1/10 ⁶	

¹⁾ 8歳以上の牛を30ヶ月齢以上の割合(1%フランスと同じ)と仮定した。 食品安全委員会プリオン評価書 2012年10月から

非定型BSEは、8歳以上の高齢牛で、100万頭あたり数頭の発生頻度で発生すると推測される

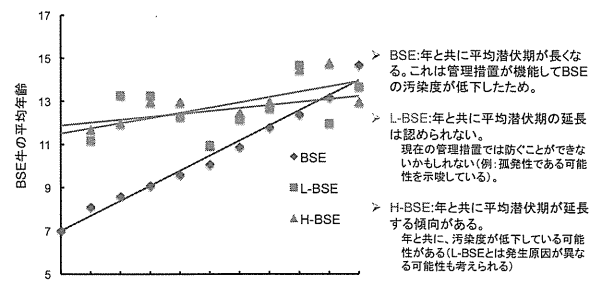
非定型BSEの発生状況



Biacabe AG et al., Emerg Infect Dis, 14; 298-300, 2007

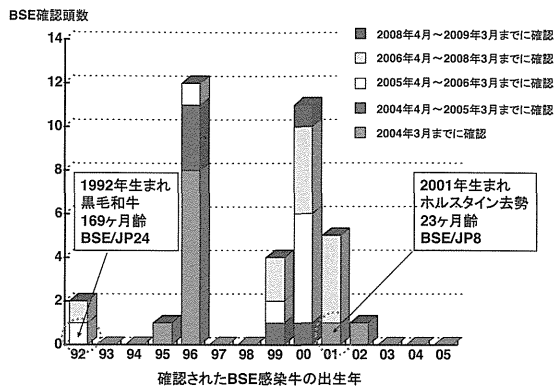
非定型BSEが特別な出生群に関係しないことは、非定型BSEが孤発性である可能性を示唆する

EUにおけるBSE牛の平均年齢の推移



2001～2011年 (EFSA J, 10(10), 2012)

わが国における非定型BSEの存在



わが国で確認された非定型BSE

BSE/JP8	BSE/JP24
2001年10月生 2003年10月確認(23ヶ月齢)	1992年2月生 2006年3月確認(169ヶ月齢)
ホルスタイン去勢	黒毛和種 雌
ELISA: 0.295 (Cut off: 0.230) WB: 陽性(JP24の1/500-1/1,000と微量) 免疫組織化学(IHC): 陰性 病理組織検査(HE): 陰性	ELISA: 3.214 (Cut off: 0.222) WB: 陽性(写真) 免疫組織化学(IHC): 陽性 病理組織検査(HE): 陽性
ウシPrP発現トランスジェニックマウスへの伝達性: 検出限界以下	ウシPrP発現トランスジェニックマウスへの伝達性: 有 ウシへの伝達性: 有

非定型BSEはヒトやウシに伝播するか?

感染実験に使用した動物	定型BSE	非定型BSE	
		H型	L型
牛	伝達可能 (脳内接種、経口投与)	伝達可能 (脳内接種) 経口投与は実験結果の報告なし	伝達可能 (脳内接種) 経口投与は実験結果の報告なし
牛PrP発現トランスジェニックマウス	伝達可能 (脳内接種)	伝達可能 (脳内接種)	伝達可能 (脳内接種)
霊長類(サル)	伝達可能 (脳内接種、経口投与)	感染実験結果の報告なし	伝達可能 (脳内接種、一部経口投与)
ヒトPrP発現トランスジェニックマウス	伝達可能 (脳内接種)	伝達例の報告なし	伝達可能 (脳内接種)

*ネズミキツネザルで経口投与により伝達

- > 牛への伝達はBSE発生源となる可能性を示唆する。
- > サルおよびヒトトランスジェニックマウスへの伝達は、ヒトへ感染する可能性を示唆する。

非定型BSEのまとめ

- > 起源は不明である。孤発性の可能性もあるが、現時点では感染による発生を否定することも出来ない。
- > 最も若い牛は日本で摘発された23ヶ月齢、それ以外は6.3~18歳で摘発されている。殆どが8歳以上の高齢牛で摘発されている。
- > 発生頻度は、8歳以上の牛で100万頭に数頭である。
- > 主に、健康と畜牛、病牛(あるいは切迫と殺牛)からアクティブサーベイランスにより摘発されている。しかし、ウシへの脳内接種でL-BSE、C-BSEともに病気が伝播するので、病気が進行すると、臨床症状を呈して死に至る。
- > 現行のBSE検査法は、非定型BSEを検出できるが、検出感度や検出可能となる時期については判っていない。
- > 非定型BSE牛におけるプリオンの体内分布は十分には判っていない。
- > L-BSEは脳内接種、経口投与によりサルに感染することから、ヒトへの感染性を有すると考えて、対策を取る必要がある。H-BSEのヒトへの感染リスクは不明。

非定型BSEへの対策(1)

非定型BSEの起源や発生要因は不明である。しかし、高齢牛で自然発生する孤発性の病気であると考えられることは、リスクを最大に見積もることに繋がるので、その前提で対策を講じる必要がある。

- > 非定型BSEが飼料を介してウシに伝達する可能性は否定できないので、飼料規制(反芻動物動物飼料の給餌禁止など)の継続は必要である。
- > 非定型BSEでも中枢神経系組織にプリオンが蓄積することから、一定月齢以上の牛の特定危険部位の除去は、感染リスクの低減に有用である。
- > 一定月齢以上の牛のBSE検査は以下の理由から継続が必要と考えられる。
 - ・ 定型BSEの発生状況の調査と管理措置の有効性を検証するため
 - ・ 非定型BSE発生状況を調査するため
 - ・ 非定型BSE牛の組織がフードチェーンに入ることを阻止するため(特定部位以外にも病原体が存在するため、また、病原体の体内分布が十分に調べられていないため)

現行のBSE管理措置は、非定型BSEの感染拡大リスク、およびヒトへの感染リスクの低減に寄与する

非定型BSEへの対策(2)

非定型BSEのヒトへの感染リスクの低減、社会経済的損失の回避、により安全・安心を確保するために、リスク評価および管理措置の有効性の検証に資する調査研究の継続が必要。さらに、不測の要因によるBSEの再興や、新興プリオン病の出現に備えるため、また、不治の病に対する不安を払拭するための、包括的な基礎及び応用研究の推進が必要

- > 非定型BSEの発生状況を把握するためのサーベイランスの継続
- > 動物プリオン病対策のロードマップの作成とリスクコミュニケーションによる理解の醸成
- > BSE検査法の非定型BSE感染牛検出感度と精度の検証
- > 非定型BSEおよびその他のプリオン病の発生原因の調査および解明
- > 非定型BSE感染牛における病原体の体内分布の解析
- > 非定型BSEのヒトや動物への感染リスクを評価するための、霊長類、各種動物、遺伝子改変動物を用いた感染実験の継続
- > 非定型BSE病原体の生物学的および物理科学的性質の解析
- > 非定型BSE、定型BSE、スクレイビーなどのプリオン病の病態と発病機構の包括的理解と、効果的な治療法の開発に向けた基礎および応用研究の推進

