



TAFS

家畜伝染病と食の安全に関する国際フォーラム
スイス非営利財団法人

(2007年5月16日)

非定型スクレイピーと非定型 BSE に関する TAFS¹ポジションペーパー

近年、研究論文の中に、世界各国で牛から特異な BSE 分離株が発見されたという報告がいくつか見られます。また、ヨーロッパでは小型反芻動物のスクレイピーに対する強化型サーベイランスプログラムの導入後、特異なまたは予想外の結果が多く報告されました。いずれの例も報告時点では検出されたものを正確に特定するための研究的データは不十分でした。研究者たちが調査していた疾病、すなわち牛の BSE と羊スクレイピーとの類似から、これらの分離株はすぐに「非定型 BSE」および「非定型スクレイピー」と呼ばれることになりました。その理由については後述します。一部の国では固有の専門用語も当てられましたが、現在では「非定型 (atypical)」が最も一般的に使用されています。本文書ではこれらの知見についての背景とその意義について説明します。

「非定型 BSE」と「非定型スクレイピー」は同一のものですか？

- ▶ いいえ。非定型 BSE は牛に発生します。非定型スクレイピーは綿羊と山羊に発生します。分子学的検査および実験用げっ歯類への感染力で評価すると、これらは特性が異なります。
- ▶ 「非定型」というグループ名は、被験動物での所見が一般的に知られている BSE またはスクレイピーの特性とは少し異なることを示しています。十分なデータが得られればこれらの分離株を改名することができますが、現時点では「非定型」というグループ名のもとに分類されています。
- ▶ 診断特性、起源種および地理的分布が異なるという理由から、これらについては以下それぞれ解説します。

¹ TAFS は科学者、食品産業の専門家、動物用医薬品規制当局者、疫学者、診断医、食品製造業者、および消費者の団体によって作られた国際的プラットフォームです。家畜伝染病に関して食の安全への信頼を維持できるよう、人々に信頼できる情報を広めるための通信網を確立し、維持することを目的としています。



「非定型」というグループ名の意義は何ですか？

- ▶ 「非定型」というグループ名は、被験動物での所見が予想と異なることを示すために用いられています。最終的にはこれらの分離株を的確に命名して BSE やスクレイピーとの関係が明らかになるようにすべきですが、現時点ではまだ各分類内で若干のばらつきはあるものの「非定型」というグループ名のもとに分類されています。言い換えると、すべての非定型 BSE 症例は同一ではありません。同様に、非定型スクレイピーも分類内でばらつきがあります。
- ▶ 「非定型」は「まだ確立されていないもの」の別称に過ぎません。これには、科学的手段の発達によって牛や小型反芻動物のプリオン病の研究が著しく進んだことが関係しています。従来は臨床疾病に罹患した動物のみを対象にしていましたが、現在は健康な動物や原因不明の死亡あるいは瀕死の動物も研究対象になっています。
- ▶ 検査対象の拡大（健康であれ死亡動物であれ）は、潜伏期間の早期に陽性動物を検出できるかという新たな挑戦でもあります。死後数日経過して腐敗し始めたと体からの脳組織検査も混乱を招く要因であり、検査結果に影響する可能性があります。動物に実際に感染しているプリオンとは関係のない人為的影響（アーチファクト）の可能性に注意しなければなりません。特に分類の主要基準がプリオン蛋白質バンドの分子量である場合、この分子量は自己融解の影響を受けるため注意が必要です。
- ▶ 現時点では、非定型症例が人に与えるリスクが BSE やスクレイピーより高いまたは低いとする根拠はありません。

非定型スクレイピー

非定型スクレイピーとは何ですか？

- ▶ 人類は 250 年以上前からスクレイピーの存在を知っていました。かつては、感染した緬羊は臨床症状を発現して初めて発見されるのが一般的で、死後に脳組織の検査を行っていました。
- ▶ 過去 15～20 年の間に、スクレイピーの臨床症状を示した緬羊の遺伝子の研究によって、スクレイピーに罹患しやすい遺伝子型の緬羊もいれば、罹患しにくく発症例が存在しない遺伝子型の緬羊もいることが明らかになりました（詳細は「緬羊の BSE に関する TAFS ポジションペーパー」を参照）。臨床的感染群に特定の遺伝子型の緬羊が存在しないことから、この種の緬羊は少なくとも臨床的感染に対して耐性を持つ（おそらく自然経路での感染に耐性を持つ）という見解が生まれました。
- ▶ BSE への懸念から研究プログラムが発展した結果、この種の緬羊でも脳への直接接種により感染が可能であることがわかり、耐性は完全ではないことが実証されました⁽²³⁾。
- ▶ ノルウェーで運動失調（非協調性歩行困難）が認められた緬羊の研究から、他の群や他国で見られたものとは異なるタイプのスクレイピーが確認されました。これは、他の場所ではほとんど感染しなかった遺伝子型の緬羊におい

て発生しました。このタイプのスクレイピーは Nor98⁽⁵⁾と命名されました。これが最初の「非定型スクレイピー」分離株です。

- ▶ 2002年にヨーロッパでのサーベイランスプログラムに迅速検査が導入された際には、検査対象の緬羊の多くが臨床的には健康でした。このため臨床症状のデータとは別に検査結果の解釈が必要でした。1種類の検査（特に BioRad Platelia®または TeSeE™）で得た陽性結果を裏付けるにあたり研究者が困難に直面した国もありました。従来の検査法は一次結果の裏付けには不十分でした。それまで耐性と考えられていた遺伝子型の緬羊から陽性結果が得られたという事実を裏付けることも、同様に難題でした。それらの検査を緬羊スクレイピーに関しては評価していなかったことが原因ではないかと考えられました。それまでの牛 BSE のみでの評価からは認識も予想もされていなかった反応が出たことで検査結果が偽陽性となったのかもしれませんが。
- ▶ 検査結果の検証は速やかに行われましたが、その不確実な症例を表すのに様々な用語（未分類、非定型、不一致）が使用されることとなり、最終的にまとめて「非定型」と呼ばれるようになりました。
- ▶ 欧州委員会への報告書の中で、公衆衛生研究所の遺伝子分類専門家グループ（Strain Typing Expert Group）は、緬羊には一連のプリオン株に対する感受性があり、これまでに発見された、いわゆる従来型スクレイピーに関連するのは、そのうちのほんの一部に過ぎないだろうと忠告しました。非定型スクレイピー分離株はその一部であって、それまで適切な検査法がなかったために未発見だったと考えられますが、一方でこれらが新しい事象である可能性も無いとは言えません。
- ▶ この経緯の詳細については2つの EFSA 意見書で論じています。2005年10月付の文書⁽¹⁶⁾では、分離株の命名に関して各国間の取り組みに一貫性を持たせるために試みた小型反芻動物の分離株の分類について記述しています。また、2006年7月付の文書⁽¹⁷⁾では、特に遺伝子型と耐性のある緬羊の育種プログラムに起こりうる影響の相互関係を様々な背景から記述しています。

従来型スクレイピーと非定型スクレイピーの違いは何ですか？

- ▶ これは依然として研究が完結していない領域の1つであり、十分に説明することは困難です。
- ▶ いずれのタイプのスクレイピーにも異常なプリオン蛋白質の存在が明らかに関与しており、どちらもプリオン病とされています。
- ▶ 臨床症状が認められた緬羊から同定された従来型スクレイピーは、特定の遺伝子型の緬羊に発生します。歴史的に、高度耐性遺伝子型（ARR/ARR）とされていたものでの陽性症例の記録は1例のみです⁽²⁴⁾。この症例の診断には疑問がありました。大半の従来型スクレイピー症例は VRQ および ARQ 対立遺伝子（ホモまたはヘテロ接合）を持つ緬羊に認められており、ときに ARR および AHQ も確認されています。臨床症状を示していない緬羊を従来型スクレイピーに感染したと分類できるかはまだ議論の焦点のひとつですが、健康な緬羊、死亡した緬羊、および臨床症状を示した緬羊で発見されたプリオン蛋白質および影響する遺伝子型の範囲が、同一であることは確かです。

- ▶ 非定型スクレイピーは主に AHQ、ARQ および ARR 対立遺伝子（接合型がホモでもヘテロでも）を持つ綿羊で見つかっています。詳細は EFSA 意見書^(1, 3, 4, 5, 9, 10, 13, 17, 18, 19, 20, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 35)に記述されています。
- ▶ 非定型スクレイピーの異常なプリオン蛋白質は従来型スクレイピーより酵素分解を受けやすいことが明らかになっています。大半の迅速診断検査では検査用試料の調製に酵素を使用し、それが高濃度になる場合もあるため、これらの検査では非定型スクレイピーを検出できる場合とできない場合があります。一部の検査では処理中に蛋白質の全部または一部が酵素分解され、検査に使用した抗体がプリオン蛋白質上の標的部位に結合できなくなっていました。その後、この現象はより正確に実証されています⁽²¹⁾。
- ▶ ELISA 法やウェスタンブロット法を基に新たな方法が開発され、現在では非定型スクレイピーをはっきりと検出できるようになりましたが、2005 年に EFSA が小型反芻動物の迅速検査法について評価したところ、検査能力にばらつきがあることが示されています^(14, 15)。

非定型スクレイピーはどのようにして発見されたのですか？

- ▶ ノルウェーの綿羊で見られた特異な臨床症状の調査から Nor98 が確認されました。
- ▶ EU では、まさに積極的サーベイランスのため迅速検査を導入した結果であり、当初は特に BioRad 社製の検査を使用して発見されました。その後、小型反芻動物専用の検査の評価の結果、他の検査法でも非定型スクレイピーが検出できることが実証されました。

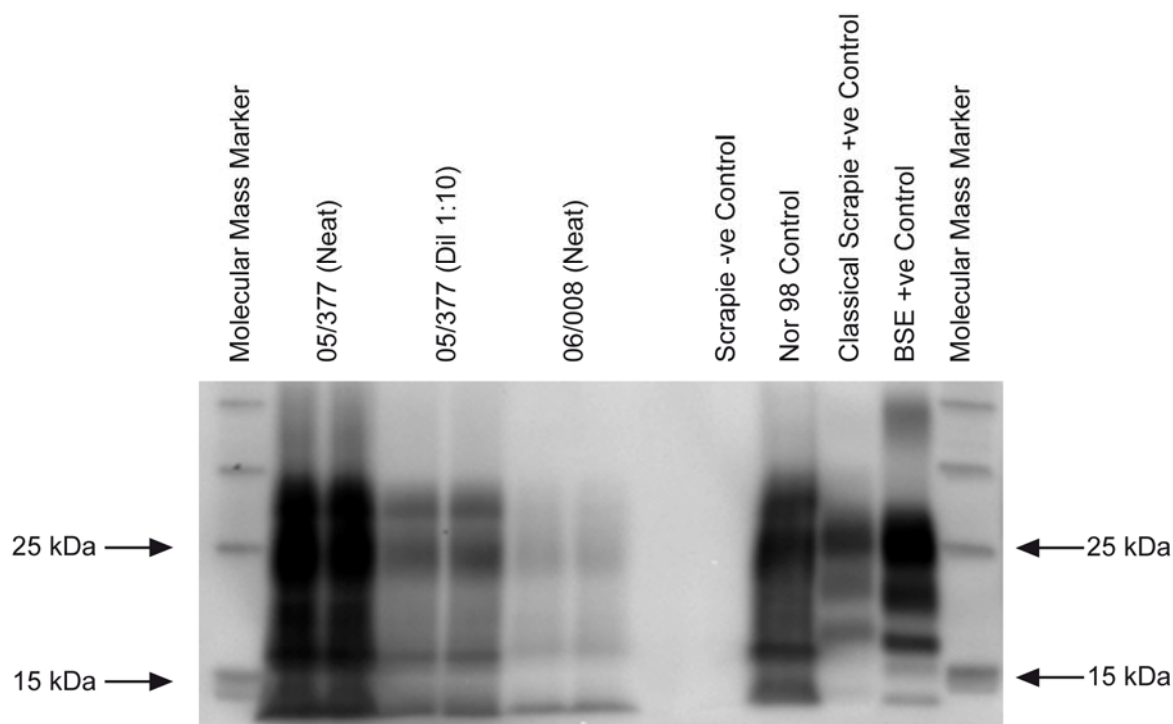
非定型スクレイピーはどこで発見されていますか？

- ▶ これは上記の EFSA 意見書に詳述されています。Nor98 が最初に確認されたノルウェー以外に、非定型スクレイピーは以下のヨーロッパ諸国やその他の国で確認されています：英国、フランス、ドイツ、ベルギー、フィンランド、アイスランド、イタリア、アイルランド、オランダ、ポルトガル、スウェーデン、スイスおよびフォークランド諸島^(1, 3, 4, 5, 9, 10, 13, 17, 18, 19, 20, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 35)。
- ▶ 積極的サーベイランスに用いられる迅速検査は非定型スクレイピーの検出に一樣に有効であるとはいえ、地理的発生分布状況に影響を与えざるをえません。すなわち非定型スクレイピーの検出力が弱い検査のみを用いている国では発生例は報告されそうにありません。牛組織用ではなく小型反芻動物組織専用の検査を用いなければ、非定型スクレイピーを確実に発見することはできません。EU 内ではすでにこの検査法を実践しています。

非定型スクレイピーには複数の株が存在するのですか？

- ▶ 詳細な特徴づけ（特に実験用げっ歯類を用いた生物学的検査）が完了するまでは、現時点でこれを確認することはできません。
- ▶ 大半の国で、ウェスタンブロット法の検査結果にある程度の一貫性が見られますが、脳組織全体の免疫組織化学検査では動物間でばらつきがあることが証明されています。これが綿羊や山羊の遺伝子型によって決定されるのかどうかは明らかになっていません。

- 免疫組織化学検査において、脳の染色の分布は従来型スクレイピーと著しく異なっています。延髄門部では脳幹の染色性は弱く限局的ですが、小脳では大半の動物で強い染色が見られ、一部では前頭皮質にも分布しています。灰白質と白質の両方に限局性のプラークが認められる例もあります。
- これまで特徴とされてきた診断基準で見ると、多くの症例が Nor98 に類似しています。以下のウェスタンブロットは従来型スクレイピーと非定型スクレイピーのバンドパターンの違いを表しています。



Konold et al. 参考文献 23. 症例 05/377 は英国の非定型スクレイピー症例です（各希釈液とも 2 検体を使用）。Nor98 はノルウェーの陽性対照検体で、比較のために従来型スクレイピーと牛 BSE も並べています。

非定型スクレイピーは臨床症状を引き起こしますか？

- はい。ノルウェーで報告された Nor98 に加え、小数の症例が英国で発見されています。ノルウェーでの代表的な症状は若干の体重減少を伴う進行性協調不全（運動失調）でした。搔痒行動の証拠は認められませんでした。しかし、搔痒感は従来型スクレイピーに普遍的に見られるものではなく、感染した従来型スクレイピーの株によるのかもしれませんが⁽⁵⁾。
- 英国の緬羊でも主な症状は運動失調であり、併せて性格の変化、健康状態の悪化、旋回、搔痒感（1 例）なども報告されました^(26, 27)。臨床症状を示した緬羊のビデオを参考文献 24 から見るすることができます。同様の臨床例はアイルランドでも報告されています⁽³²⁾。

非定型スクレイピーは伝播しますか？

- ▶ 実験的には、遺伝子操作マウスに伝播することが明らかになっており⁽²⁸⁾、緬羊への脳内接種によって伝播することもわかっています（未発表研究）。
- ▶ これらは緬羊から緬羊に自然に伝播することを証明するものではありませんが、緬羊での経口感染を含めた研究が進行中です。
- ▶ ほとんどの非定型症例は緬羊群の中から単独で発見されますが、ひとつの緬羊群から 2 頭の罹患羊が同定された例もあります。これは自然感染が成立するか、もしくは緬羊が共通の感染源から感染した可能性を示唆しています^(22, 29)。ビタミンやミネラルなどの飼料添加物が関連している可能性がノルウェーで報告されていますが、まだ解明されてはいません⁽²²⁾。

人の健康へのリスクはありますか？

- ▶ 現時点では不明ですが、非定型スクレイピーが新しい現象（病原体）ではなく、単に最近になって発見されたものであれば、これまで人や緬羊のプリオン病と緬羊製品の摂取には疫学的な関連がないことから、非定型スクレイピーには人に対するリスクはないことが示唆されます。しかし、これは絶対的な安全性を意味するものではありません。

この知見は緬羊群の育種改良プログラムにどのような影響を与えますか？

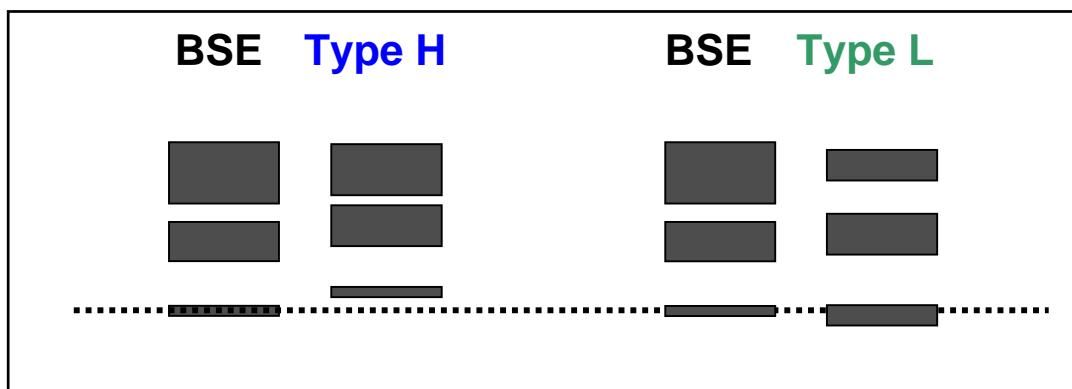
- ▶ 特定の遺伝子型（特に PrP 遺伝子のコドン 171 にアルギニン（R）をコードしているもの）が臨床スクレイピーに対する明らかな耐性をもたらすことに基づいて（緬羊の BSE に関する TAFS ポジションペーパーを参照）、多くの国が自国の緬羊群のスクレイピーに対する耐性を向上させることを目的とした育種改良プログラムを開始しました。緬羊が BSE に感染するかもしれないという懸念がこのプログラムへの推進力となり、実験的証拠から牧場で BSE に曝露しても、この種の緬羊は BSE に対しても耐性を示すことが示唆されました。
- ▶ 耐性遺伝子型を持つと見なされていた緬羊から非定型スクレイピーが検出されたことは、育種改良プログラムへの自信をいや応なく揺るがしています。この種の政策が緬羊のプリオン感染根絶を保証するものにはなり得ないということは別として、「耐性」遺伝子型を特異的に標的とする新しい株が生まれることへの懸念や、動物や人の健康へのリスクがより高まりさえするという懸念も生じています。
- ▶ EFSA 意見書 2006 年 7 月版⁽¹⁷⁾では、得られたすべての証拠を検討したうえで、この育種改良プログラムを中止させる根拠はまだないと結論付けていますが、非定型スクレイピーの影響を科学と政策の両方から完全に理解するためには更なる検討を要すると提言しています。
- ▶ しかし、国ごと、農場ごとに直面するリスクに応じて、将来の政策について再審議が必要であることは言うまでもありません。
 - たとえば、緬羊における BSE のリスクが低いか、無視できるかまたは許容範囲であるとすれば、特定の遺伝子（PrP 遺伝子のコドン 171 の R）をもつよう選択的に育種改良して、食肉用「低リスク」緬羊を生産するという圧力は軽減されます。これは一般に国単位や国家間の単位で下すべき決定です。

- もし BSE が育種改良プログラムの推進要素から除外されれば、プログラムの決定責任はほぼ完全に農家の手に戻ります。一部の農家は、利益が多く得られる、自分の緬羊群にスクレイピーの臨床発生経験がある、あるいは臨床疾病や願わくは感染を根絶したい、という理由から、このような育種改良方針を守り耐性獲得のための育種改良を続けることでしょう。
- しかし、一般にスクレイピーは感染群のほとんどで生産性および収益性に大きな影響を与えないことから、大半の生産者は耐性獲得のための育種改良という方針を捨てるか、または少なくとも優先順位を下げる事が考えられます。

非定型 BSE

「非定型 BSE」とは何ですか？

- 英国での BSE 流行の過程で、BSE 症例の調査や研究調査から研究者はこの疾病が単一株のプリオンによって引き起こされたと確信しました。この株の解明がプリオンの直接観察に基づいたものではなかったという点に注意しなければなりません。これは BSE 罹患牛の検査に基づくものであり、脳内の空胞化の分布および臨床症状の一貫性を基準としています。いずれの項目にもいくらかばらつきは見られましたが、単一の株が関与しているとの確信をもたらす主要な一貫性のある特徴も見られました。
- 最初の警告はヨーロッパと日本でほぼ同時に発せられました。ヨーロッパでは、過去の英国の症例ではほとんど利用できなかった検査法を用いて、研究者がいくつかの新しい特徴を確認しました。他の検査法で発見された BSE 症例を確認するためにウェスタンブロット法の使用が増えています。

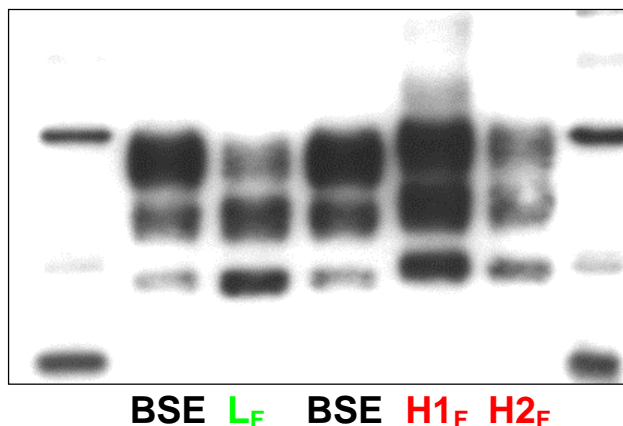


Dr Thierry Baron、フランス食品衛生安全庁（AFSSA）のご厚意により提供。
説明は下を参照。

- 上の図は BSE 症例に通常認められるバンドパターンの模式図です。H-type と L-type はフランスからのデータに基づく非定型症例です。
- 定型 BSE では、酵素分解されたプリオン蛋白質は通常、「ジグリコシル化バンド」（糖分子が 2 個結合）と呼ばれる上部のバンドが優勢で現れるほか、

中強度の中間バンド（モノグリコシル化 – 糖分子 1 個）およびはるかに強度が弱く狭い下部バンド（非グリコシル化 – 糖分子なし）に分布します。バンドは分子量によって決定され、高分子は上方に、低分子は下方に現れます。

- ▶ フランスの非定型症例において、2つの変異が認められました。H type の H は、最下部のバンドの分子量が対照 BSE のパターンより高いことを表しています。L type では逆に、同じバンドが BSE より低くなっています。さらに、3つのタイプ（BSE、非定型 H および L）すべてにおいてバンド強度の比が異なっています。ウェスタンブロット法による実際の検査結果の 1 例を以下に示します^(7,8)。



Dr Thierry Baron、フランス食品衛生安全庁（AFSSA）のご厚意により提供。

- ▶ 下部に低分子量バンドが現れた症例は最初にイタリアで確認されました。イタリアの 2 頭の牛の症例において、研究者は幸いに脳幹だけでなく脳組織全体を検査することができ、免疫組織化学法による詳細な検査に供することができました。その結果、BSE の牛から得られた脳全体の染色パターンとより詳細に比較することができ、類似点もあったものの相違点も見つかりました。特に、BSE 牛よりも脳幹の染色が弱く、小脳に強い染色が認められました。他の一部のプリオン病で認められるプラーク（限局的な染色部分）も認められました⁽¹²⁾。これは BSE 症例では認められないものです。イタリアの研究者は BASE（牛アミロイド性海綿状脳症）という語を作ってこれらの症例を表しました。
- ▶ 日本では、と畜場での牛の検査によって発見された 1 頭の若齢症例に関する懸念が生じました。この牛は迅速 ELISA 法によって陽性と判定され、高感度のウェスタンブロット法でもわずかに陽性でしたが、他の方法による確認は不可能でした。この牛が若齢（23 ヶ月齢）で、BSE に関連する分子量バンドと違いがあることから、非定型 BSE である可能性が示唆されましたが、残念ながらさらに検討できるほど検査材料が保存されていませんでした⁽³⁶⁾。

非定型 BSE 症例はどのようにして発見されたのですか？

- ▶ フランス、イタリアおよび日本における最初の症例は、主にウェスタンブロット法でのパターンの違いから発見され、イタリアの場合は脳組織全体の免疫組織化学検査（IHC）も用いられました。大半の国では IHC は利用できず、上述のバンドパターンが「非定型」の分類の一次基準となります。その結果、H-type BSE および L-type BSE という呼称が通用するようになり、「非定型」より正確な名称になっています。
- ▶ すべての症例は、健康牛といわゆる「リスク牛」に分類する積極的サーベイランスプログラムにおいて確認されました。リスク牛は BSE に罹患するリスクが高い牛であり、サーベイランスの目的として特に対象とされています（牛の検査に関する TAFS ポジションペーパーを参照）。

非定型 BSE はどこで発見されていますか？

- ▶ 症例数が最も多いのはフランス（12 例）ですが、その他の国でも次々に症例が確認されてきています：カナダ（1）、ドイツ（2）、イタリア（2）、日本（2）、オランダ（4）、ポーランド（7）、スウェーデン（1）、スイス（1）、英国（1）、および米国（2）。スウェーデンおよび米国では、発見された在来症例すべてが非定型症例です。言い換えると、これら 2 か国では国内の牛に定型 BSE は発見されていません⁽³⁴⁾。
- ▶ フランス、ポーランド、オランダおよびドイツでは H-type と L-type の両方の非定型 BSE が報告されています⁽²⁵⁾。

その他症例について特異な点がありますか？

- ▶ はい。最初の日本の症例を除き、その他は一般に高齢牛（フランスでは 8～18 歳齢、イタリアでは 11 および 15 歳齢）に発生しました。大半の BSE 症例は 4～6 歳齢の牛に発生しますが、まだ若いあるいはすでに高齢の牛も発症する可能性があります。
- ▶ 1 例においては（未発表）、人の CJD（クロイツフェルト・ヤコブ病）の 1 型で認められたのと同じ PrP 遺伝子の変異が発見されました。全症例を分析したわけではありませんが、非定型 BSE 症例のすべてで確認されたものではないことを強調しなければなりません。

非定型 BSE には複数の株が存在するのですか？

- ▶ 現時点ではそうとは言い切れませんが、その可能性を示すある程度の証拠が存在します。結果のばらつきが各国間の検査法の差や検査前の検体の分解など的人為的影響によるものではないことを確かめる必要がある、ということに注意して下さい。このような影響が検出パターンに差を生み出すことは知られていますが、イタリアの症例やフランスなどで発見された H-type に認められたような大きな差を生み出す可能性はほとんどありません。
- ▶ H-type と L-type が実際に異なる株を表しているかどうかを確認するために重要になるのは、実験用げっ歯類および牛への伝播後の詳細な特徴分析です。これらはプリオンの株を総合的に解明するために一般に用いられる方法です。
- ▶ これは非定型 BSE 症例が BSE とどれだけ異なるかを確認するためにも有効です。特に分離株を他の動物に伝播させることが可能であれば、他の生化学的

手法を利用し、様々な分離株のプリオン蛋白質に関して生物学的研究を行えます。

- ▶ すでに 2 つの文献が、生物学的伝染性に関するデータ解釈の難しさに注目しています。1 つは BSE と「H-type」BSE が異なることを実証したものであり、遺伝子操作マウスにおける反応、固定および未固定脳組織の検査、ならびに潜伏期間の比較を行っています⁽⁶⁾。もう一方は、様々なマウスモデルを用いて「L-type」BSE（イタリアの BASE）について検討し、マウスへの最初の接種では BSE との違いが見られるものの、マウスからマウスへ接種による伝播を繰り返すと BSE とほとんど変わらない株になったとしています（その試験で限定した基準による）⁽¹¹⁾。
- ▶ これらの知見は、BSE と非定型 BSE 分離株の関係や、現在それらの分類に用いている基準と実際に牛に感染するプリオンの株との関係について、解明できる可能性を示唆しています。

非定型 BSE は伝播しますか？

- ▶ フランス、イタリア、ドイツおよび日本で研究が進行中です。現在 L-type の BSE について牛および霊長類への実験的伝播が確認されており、マウスへの実験的伝播は H-type および L-type 両方で確認されています^(3,6,11)。この研究はまだ一部不完全であり、現時点では発表されていません。
- ▶ これは非定型 BSE が動物から動物に自然に伝染することを証明するものではありません。

人の健康に対するリスクはありますか？

- ▶ 人へのリスクがあるかどうかを述べることは時期尚早です。現時点では非定型 BSE も危険であると考えられ、BSE と同様に扱われています。霊長類への実験的伝播の結果は発表されていません。H-type の BSE と人のプリオン病の一部で分子学的特徴に類似が見られることから、それらには関連性がある、と述べる研究者もいます。特に因果関係を示唆するようなこの種の予備的データ⁽⁸⁾の解釈には注意する必要があります。
- ▶ 牛への伝染性は確認されていますが、研究はまだ完了しておらず、未発表のままです。経口接種によって、病原体が BSE とは異なる方法で体内分布するのか、また BSE に対して感染リスクのない組織が感染するのか、を明らかにすることができます。これはリスク管理や公衆衛生にとって重要なことです。
- ▶ しかし、数千例の BSE 症例が発見されているのに対し、これまでに発見されている非定型 BSE 症例は非常に少ないことに留意しなければなりません。
- ▶ 非定型 BSE 症例の発生の仕方によっては、BSE が根絶された後も長期的な問題として残るかもしれませんし、感染の拡大防止に一樣に効果のある規制によって BSE とともに消滅するかもしれません。牛への伝染性はある程度実証されていて、非定型 BSE は飼料を通じて牛に経口感染すると推測され、この場合、レンダリングおよび飼料管理の仕方によってそれ以上の経口感染を防ぐことができます。

この知見は BSE の抑制や消費者保護のための対策にどんな影響を与えますか？

- ▶ 現時点では、牛や人を BSE 感染から守るために実施している全対策によって非定型 BSE の予防にも十分であると考えられています。牛で BSE の検出に用いられている検査法は非定型 BSE の発見にも有効であり、規制が整っている国では脳組織はすでに SRM（特定危険部位）に指定されています。
- ▶ もし、非定型 BSE が牛の間で直接伝播することや、現在 SRM に指定されていない組織を通じて人へ伝播することが特に証明された場合には、この種の規制の緩和には注意が必要です。
- ▶ 同様に、非定型 BSE が自然発生することが証明されれば、まれな散发例がかなりの頭数の牛を有するあらゆる国で発生することが予想されます。これは規制によって完全撲滅しようという期待に対する脅威となります。いずれにせよ、散发例の存在は、防御措置を適切に実施しなければより大きな流行が起こりうる危険性を示しています。防御措置には、飼料への特定蛋白質の使用禁止、より厳格なレンダリング加工の実施、食品や飼料の供給行程からの SRM の除去処分の継続などが挙げられます。

非定型 BSE はどのようにして発生したのですか？

- ▶ 非定型 BSE 症例の起源は現時点では解明されていません。以下に述べる可能性は仮説に過ぎませんが、学界内での議論の対象となっています。
- ▶ 非定型 BSE は生涯のいずれかの時点で感染した後に高齢の牛に発生する BSE の一種である可能性があります。実際に BSE が非定型 BSE 症例から発生する⁽¹⁾と示唆するものもあり、これはマウスからマウスへの伝播でこのような変化が確認されたことに基づいています。意外なことに、非定型 BSE が BSE から発生するという逆の可能性は考慮されていません。このような接種によって最終的に分離されるプリオンの特徴にばらつきが生じることが BSE ですでに実証されており⁽²⁾、これはプリオン病の実験モデルの開発では一般的に認められている特徴です。
- ▶ 牛のプリオン病にはいくつかの関連のない株が存在し、その一部は BSE より長い潜伏期間を持っている可能性があります。もしそうであれば、明らかに、これまで得られている証拠はむしろまれなケースであるといえます。
- ▶ 非定型 BSE がごく一部の牛で自然発生する可能性があります。人における孤発性 CJD の存在は疾病がいかなる動物にも自然発生しうることを示唆していますが、まだ実証はされていません。これまでに発見された非定型 BSE は少数ですが、非定型 BSE の自然発生がヒトの孤発性 CJD と同じ頻度で起こると想定するならば、すべて自然発生だと考えるには症例数が多すぎる国もあります。
- ▶ 牛本来の成熟や加齢のプロセスを反映したものに過ぎないとも考えられます。言い換えると、プリオン蛋白質は自然に、非常にゆっくり蓄積し、ある時点で達すると「異常な」プリオン蛋白質として認められるようになり、臨床症状を示す疾患の原因となるのです。このプロセスが非常に遅ければ、大半の牛は発症前に死亡し、発症が認識されないままだったのです。高齢牛を対象とした拡大型サーベイランスの導入によって始めて、この種の牛が発見されました。

- ▶ 小型反芻動物のスクレイピーのような他の種で発生したプリオン病に牛が感染したという可能性もあります。ただし、これまでの証拠から牛はスクレイピーには容易に経口感染しないことが示唆されています。

引用文献：

1. Arsac, J-N., Andreoletti, O., Billheude, J-M., Lacroux, C., Benestad, S.L. and Baron, T. (2007) Similar biochemical signatures and prion protein genotypes in atypical scrapie and Nor98 cases, France and Norway. *Emerg. Infect. Dis.* (serial on the Internet) Jan 2007. Available from <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/13/1/58.htm>
2. Asante, E.A., Linehan, J.M., Desbruslais, M., Joiner, S., Gowland, I., Wood, A.L., Welch, J., Hill, A.F., Lloyd, S.E., Wadsworth, J.D.F. and Collinge, J. (2002). BSE prions propagate as either variant CJD-like or sporadic CJD-like prion strains in transgenic mice expressing human prion protein. *The EMBO J.* **21**. 6358-6366.
3. Baron, T.G., Biacabe, A-G., Bencsik, A and Langeveld, J.P.M. (2006) Transmission of new bovine prion to mice. *Emerg Infect Dis.* **12**. 1125-1128.
4. Baylis M. and McIntyre, K.M. (2004). Transmissible spongiform encephalopathies: scrapie control under new strain. *Nature.* **432**. 810-811.
5. Benestad, S.L., Sarradin, P., Thu, B., Schönheit, J., Tranulis, M.A. and Bratberg, B. (2003) Cases of scrapie with unusual features in Norway and designation of a new type, Nor98. *Vet Rec.* **153**. 202-208.
6. Béringue, V., Bencsik, A., Le Dur, A., Reine, F., Laï, T.L., Chenais, N., Tilly, G., Biacabé, A-G., Baron, T., Vilotte, J-L. and Laude, H. (2006) Isolation from cattle of a Prion Strain Distinct from that causing Bovine Spongiform Encephalopathy. *PLoS Pathogens.* **2**. Issue 10. e112. 0956-0963.
7. Biacabe, A-G., Laplanche, J-L., Ryder, S.K and Baron, T. (2003). Distinct molecular phenotypes in bovine prion diseases. *EMBO Repts.* **5**. 110-114.
8. Biacabe, A-G., Jacobs, J.G., Bencsik, A., Langeveld, J.P.M and Baron, T.G.M. (2007) H-type Bovine Spongiform Encephalopathy. Complex molecular features and similarities with Human Prion Diseases. *Prion* 1:1. 61-68.
9. Buschmann, A, Biacabe, A-G., Ziegler, A., Bencsik, A., Madec J-Y., Erhardt, G, Luhken, G., Baron, T. And Groschup, M. (2004). Atypical scrapie cases in Germany and France are identified by discrepant reaction patterns to BSE rapid tests. *J Virol Meth.*, **117**, 27-36.
10. Buschmann, A., Luhken, G., Schultz, J., Erhardt, G. And Groschup, M. (2004). Neuronal accumulation of abnormal prion protein in sheep carrying a scrapie-resistant genotype (PrPARR/ARR). *J Gen Virol.* **85**. 2727-2723.
11. Capobianco, R., Casalone, C., Suardi, S., Mangieri, M., Miccolo, C., Lumido, L., Catania, M., Rossi, G., Di Fedè, G., Giaccone, G., Bruzzone, M.G., Minati, L., Corona, C., Acutis, P., Gelmetti, D., Lombardi, G., Groschup, M.H., Buschmann, A., Zanusso, G.,

- Monaco, S., Caramelli, M. and Tagliavini, F. (2007). Conversion of the BASE Prion Strain into the BSE strain: The Origin of BSE?. *PLoS Pathogens*. **3**, Issue 3, e31. 1-8.
12. Casalone, C., Zanusso, G., Acutis, P., Ferrari, S., Capucci, L., Tagliavini, F., Monaco, S and Caramelli, M.(2004) Identification of a second bovine amyloidotic spongiform encephalopathy: Molecular similarities with sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *Proc NY Acad Sci. USA*. **101**.3065-3070.
13. De Brosschere, H., Roels, S., Benestad, S.J. and Vanopdenbosch, E. (2004). Scrapie case similar to Nor98 diagnosed in Belgium via active surveillance. *Vet Rec*. **155**. 707-708.
14. EFSA (2005) – Scientific Report on the Evaluation of Rapid post mortem TSE tests intended for Small Ruminants. *The EFSA Journal*. . 1-17 Available at:-
http://www.efsa.europa.eu/en/science/tse_assessments/bse_tse/983.html
15. EFSA (2005) – Scientific Report on the Evaluation of Rapid post mortem TSE tests intended for Small Ruminants . *The EFSA Journal*. **49** 1-16. Available at:-
http://www.efsa.europa.eu/en/science/tse_assessments/bse_tse/1157.html
16. EFSA (2005) Opinion of the Scientific Panel on Biological Hazards on classification of atypical Transmissible Spongiform Encephalopathy (TSE) in Small Ruminants. 26 October 2005. *The EFSA Journal*. **276**. 1-30. Available at:-
http://www.efsa.eu.int/science/biohaz/biohaz_opinions/catindex_en.html
17. EFSA (2006) – Opinion of the Scientific Panel on Biological Hazards of the European Food Safety Authority on the breeding programmes for TSE resistance in sheep. 13th July 2006. *The EFSA Journal*. **382**, 1-46 available at:-
http://www.efsa.eu.int/science/biohaz/biohaz_opinions/catindex_en.html
18. Epstein, V.S., Pointing, V.S, and Halfacre, S. (2005). Atypical scrapie in the Falkland Islands. *Vet Rec*, **157**. 667-668.
19. Everest, S.J., Thorne, L., Barnicle, D.A., Edwards, J.C., Elliott, H., Jackman, R. and Hope, J. (2006) Atypical prion protein in sheep brain collected during the British scrapie-surveillance programme. *J Gen Virol*. **87**. 471-477.
20. Gavier-Widen, D., Noremark, M., Benestad., S., Simmons, M., Renstrom, L, Bratberg, B., Elvander, M. and Segerstad, C.H. (2004). Recognition of Nor98 variant of scrapie in the Swedish sheep population. *J Vet Diag Inv*. **16**. 562-567.
21. Gretschel, A., Buschmann, A, Langeveld, J. and Groschup, M. (2006). Immunological characterisation of abnormal prion protein from atypical scrapie cases in sheep using a panel of monoclonal antibodies. *J Gen. Virol*. **87**, 3715-3722.
22. Hopp, P., Omer, M.K. and Heier, B. (2006). A case-control study of scrapie Nor98 in Norwegian sheep flocks. *J. Gen. Virol*. **87**, 3729-3736.
23. Houston, F., Goldmann, W., Chong, A., Jeffrey, M., Gonzalez, L., Foster, J., Parnham, D and Hunter, N. (2003). BSE in sheep bred for resistance to infection. *Nature*. **423**. 498

24. Ikeda, T., Horiuchi, M., Ishiguro, N., Muramatsu, Y, Kai-Uwe.G.D. and Shinagawa, M. (1995). Amino acid polymorphisms of PrP with reference to onset of scrapie in Suffolk and Corriedale sheep in Japan. *J Gen Virol.* **76.** 2577-2581.
25. Jacobs, J.G., Langeveld, J.P.M, Biacabe, A-G., Acutis, P-L., Polak, M.P., Gavier-Widen, D., Buschmann, A., Caramelli, M., Casalone, C., Mazza, M., Groschup, M., Erkens, J.H.F., Davidse, A., van Zijderveld, F.G and Baron, T. (2007). Molecular discrimination of atypical bovine spongiform encephalopathies from a wide geographical region in Europe. *J. Clin. Microbiol.* On line at jcm.asm.org
26. Konold, T., Davis, A., Bone, G., Bracegirdle, J., Everitt, S., Chaplin, M., Saunders, G.C., Cawthraw, S. and Simmons, M.M. (2007). Clinical findings in two cases of atypical scrapie in sheep: a case report. *BMC Vet Res.* **3:** 2
27. Konold, T., Davis, A., Bone, G.E., Simmons, M.M., Kahn, J., Blade-Dyke, M.C., Bracegirdle, J. and Shimwell CJ. (2006) Atypical scrapie cases in the UK. *Veterinary Record.* **158.** 280.
28. Le Dur, A., Béringue, V., Andréoletti, O., Reine, F., Laï, T.L., Baron, T., Bratberg, B., Vilotte, J-L., Sarradin, P., Benestad, S. and Laude, H. (2005) A newly identified type of scrapie agent can naturally infect sheep with resistant PrP genotypes. *Proceedings of New York Academy of Science United States.* **102.** 16031-16036.
29. Lühken, G., Buschmann, A., Brandt, H., Eiden, M., Groschup, M.H. and Erhardt, G. (2007) Epidemiological and genetical differences between classical and atypical scrapie cases. *Vet. Res.* **38.** 65-80.
30. Madec, J-Y., Simon, S., Lezmi, S., Bencsik, A., Grasi, J. and Baron, T. (2004) Abnormal prion protein in genetically resistant sheep from a scrapie-infected flock. *J. Gen. Virol.* **85,** 3483-3486.
31. Moum, T., Olsaker, I., Hopp, P., Moldal, T., Valheim, M., Moum, T. and Benestad, S.L. (2005). Polymorphisms at codon 141 and 154 in the ovine prion protein gene are associated with scrape Nor98 cases. *Journal of General Virology.* **86,** 231-235.
32. Onnasch, H., Gunn, H.M., Bradshaw, B.J., Benestad, S.L. and Bassett, H.F. (2004). Two Irish cases of scrapie resembling Nor98. *Veterinary Record.* **155.** 636-637.
33. Orge, L., Galo, A., Machado, C., Lima, C., Ochoa, C., Silva, J., Ramos, M. and Simas, J.P. (2004) Identification of putative atypical scrape in sheep in Portugal. *Journal of General Virology.* **85.** 3487-3491.
34. Richt, J.A., Kunkle, R.A., Alt, D., Nicholson, E.M., Hamir, A.N., Czub, S., Kluge, J., Davis, A.J, and Hall, SM. (2007). Identification and characterization of two bovine spongiform encephalopathy cases diagnosed in the United States. *J. Vet. Diagn. Invest.* **19.** 142-154.
35. Saunders, G.C., Cawthraw, S., Mountjoy, S.J., Hope, J and Windl, O. (2006). PrP genotypes of atypical scrapie cases in Great Britain. **87.** 3141-3149.

36. Yamakawa, Y., Hagiwara, K., Nohtomi, K., Nakamura, Y., Nishijima, M., Higuchi, Y., Sato, Y., Sata, T. and the Expert Committee for BSE Diagnosis, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (2003). – Atypical proteinase K-resistant prion protein (PrP^{res}) observed in an apparently healthy 23-month-old Holstein steer. Japanese. Journal of Infectious Diseases., **56**, 221-222.