

## 【研究紹介】

## 道総研畜産試験場における非定型 BSE に関する研究

福田 茂夫

北海道立総合研究機構畜産試験場基盤研究部生物工学グループ  
 (〒081-0038 上川郡新得町新得西5線39番地1)

## 1. はじめに

牛海綿状脳症 (BSE : Bovine Spongiform Encephalopathy) は、羊のスクレイピー、シカの慢性消耗症 (CWD) やヒトのクロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) などと共に「プリオン病」と呼ばれ、中枢神経組織における空胞変性病変と異常プリオンタンパク質 (PrP<sup>Sc</sup>) の蓄積を特徴とする致死性神経疾患である。また BSE は、ヒトの変異型 CJD の原因となるなど人獣共通感染症として公衆衛生上、重要な疾患である。

BSE は、1986年に英国で初めて確認され、1992年には37,280頭の発生が見られた。また英国から欧州諸国、北アメリカおよび日本に拡散した。各国が BSE 対策を

実施した結果、近年 BSE の発生頭数は年々減少しており、2013年では7頭、2014年では12頭となった (国際獣疫事務局 : OIE 公表) (図1)。わが国の BSE では、2001年9月に第1例目の BSE が報告され、大きな社会問題となった。しかしその後の飼料製造工程での混入防止策を含めた反芻家畜への動物性飼料の給与禁止、食肉処理場における特定危険部位の除去や BSE 検査の実施等の行政措置や生産者・畜産関係者の努力が功を奏し、2009年3月の36例目の患畜を最後に BSE 患畜は確認されず、終息状態となっている。また過去11年間に生まれた牛から BSE 患畜が出ていないことなどから、2013年に OIE の BSE リスクステータス「BSE のリスクを無視できる国」に承認されたところである。BSE 発生以来、継続していた食肉衛生検査での BSE 全頭検査も、リスク評価機関による評価を踏まえ、段階的に対象月齢を変更し、また死亡牛検査もこの度対象月齢が変更され、現在とはともに48カ月齢超の牛が対象となっている。

当初、BSE は単一のプリオン株に起因すると考えられてきたが、定型 BSE 発生拡大に伴い各国で BSE 検査が行われた結果、2000年代に入り、これまでの「定型 BSE」と性状の異なる「非定型 BSE」が欧州、北米、南米、日本で散発的に報告されている。非定型 BSE は、ウエスタンブロット (WB) 法による BSE 検査で PrP<sup>Sc</sup> の泳動パターンが定型 BSE と異なり、L 型および H 型の2つの型が報告されている。H 型は、タンパク質分解酵素プロテイナーゼ K (PK) で消化処理した後の PrP<sup>Sc</sup> の分子量が、定型 BSE よりも大きく、WB のバンドの位置が高く検出され、L 型は分子量が小さく、WB のバンドの位置が低く検出される。米国で確認された非定型 BSE (H 型) 1例にプリオンタンパク質遺伝子の変異が見つかった他は、患畜の PrP にアミノ酸配列の

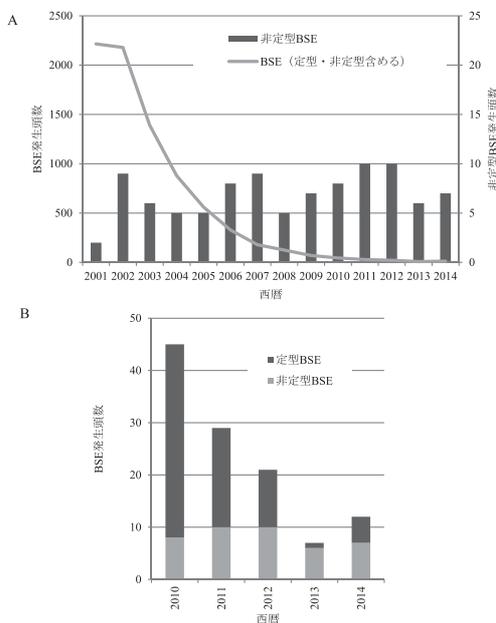


図1 世界の BSE 発生頭数の推移

- A. BSE 発生頭数 (定型・非定型を含む) と非定型 BSE 発生頭数 (2001~2014)  
 B. 定型 BSE と非定型 BSE の発生頭数の推移 (2010~2014)

連絡担当者：福田 茂夫 北海道立総合研究機構畜産試験場基盤研究部生物工学グループ  
 TEL : 0156-64-0618 FAX : 0156-64-3484 E-mail : fukuda-shigeo@hro.or.jp

違いは見られていない。この分子量の違いは、PK 処理に対する抵抗性部位の差によるものであり、アミノ酸配列に差がないことから立体構造の違いにより生じるものと推察されている。わが国においても、BSE 患者36例のうち2例(第8例目と第24例目)が非定型 BSE であった。非定型 BSE のほとんどは死後検査で確認されているため、臨床症状や農場段階での診断に関する情報はほとんどない。非定型 BSE の発生機序が不明であり、ヒト型 PrP 遺伝子組換えマウスや霊長類への脳内接種試験によりヒトへの感染リスクが示唆されていることから、BSE 問題の残された課題となっている。

道総研畜産試験場における定型 BSE に関する研究について、先に本誌3月号(第59巻第3号)にて紹介した。道総研畜産試験場では、さらに非定型 BSE の感染実験牛を用いた非定型 BSE の診断技術の開発と発生要因の解明について研究を行っており、本稿ではその研究成果について紹介するとともに、非定型 BSE について若干解説する。

## 2. 畜産試験場における非定型 BSE 研究

### 試験 1. 非定型 BSE 感染牛の臨床症状

#### 目的

非定型 BSE (L 型) と診断された国内24例目の BSE

患者 (BSE/JP24)<sup>[1]</sup>の脳を接種した非定型 BSE 感染牛を作出し、非定型 BSE におけるプリオンの接種から臨床症状の発現までの期間、接種から起立不能等のため飼育困難になるまでの期間および臨床症状について定型 BSE 感染牛と比較する。

#### 方法

BSE 非発生農場で出生したホルスタイン種雌牛14頭および黒毛和種雌牛6頭を用いた。BSE/JP24の10%脳乳剤をホルスタイン種7頭および黒毛和種3頭に、定型 BSE 感染牛の10%脳乳剤をホルスタイン種7頭および黒毛和種3頭に、それぞれ2~4カ月齢時に1ml ずつ脳内に接種した。BSE 感染牛の飼育は専用隔離牛舎(動物バイオセーフティレベル1)で行った。BSE 感染牛の観察は、BSE の臨床症状検査を実施し、すなわち頭部を低くする等の姿勢や異常行動、歩様や走行姿勢の変化、音に対する過剰反応、動くものに対する過剰反応を毎週1回観察した。

非定型 BSE 感染牛の2頭(接種後9カ月)および定型 BSE 感染牛の5頭(接種後12~22カ月)は、臨床症状を発現する前に病理解剖を行った。その他の13頭は、歩様の变化や音への過剰反応、起立困難などの BSE の臨床症状が現れた後、病理解剖した。脳および末梢組織における PrP<sup>Sc</sup> の分布は、WB 法を用いて解析した。

表 1. 非定型および定型 BSE 感染牛の臨床症状の経過

牛 No.	品種	初発の臨床症状	接種後の月数																解剖前の状態
			9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
非定型 (L 型) BSE 感染牛	A1 <sup>1)</sup>	Hol	なし	-															症状なし
	A2 <sup>1)</sup>	Hol	なし	-															症状なし
	A3 <sup>2)</sup>	Hol	(起立困難)	-	-	■													起立不能
	A4	Hol	歩様の变化	-	-	-	+												運動失調
	A5	Hol	歩様の变化	-	-	-	+	+											運動失調
	A6	Hol	音に過剰反応	-	-	+	+	+											運動失調
	A7 <sup>2)</sup>	Hol	(起立困難)	-	-	-	-	-	-	■									起立不能
	A8	JB	歩様の变化	-	-	-	-	-	-	+	■								運動失調
	A9	JB	音に過剰反応	-	-	+	+	+	+	+	+	■							運動失調
	A10	JB	音に過剰反応	-	-	-	-	-	+	+	+	■							運動失調
定型 BSE 感染牛	C1 <sup>1)</sup>	Hol	なし	-	-														症状なし
	C2 <sup>1)</sup>	Hol	なし	-	-	-													症状なし
	C3 <sup>1)</sup>	Hol	なし	-	-	-	-	-	-	-	■								症状なし
	C4 <sup>1)</sup>	Hol	なし	-	-	-	-	-	-	-	-	■							症状なし
	C5 <sup>3)</sup>	Hol	起立姿勢・歩様の变化	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	■			姿勢異常
	C6	Hol	起立姿勢・歩様の变化	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	■	起立不能
	C7	Hol	歩様の变化	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	■	起立不能
	C8	JB	音に過剰反応	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	■	運動失調
	C9	JB	音に過剰反応	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	■	運動失調
	C10 <sup>1)</sup>	JB	なし	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	症状なし

\* 起立不能等により飼養困難となった非定型 BSE 感染牛：8 頭 (A3~A10)、定型 BSE 感染牛：5 頭 (C5~C9) について比較した。

- 1) 臨床症状が現れる前に試験殺し解剖した。
- 2) 臨床症状検査に対する反応がなく、突然起立困難となった。
- 3) 臨床症状確認後、接種後20カ月に計画的に病理解剖した。

\* 品種 Hol: ホルスタイン種、JB: 黒毛和種

\* -: 臨床症状なし、+: 臨床症状あり、□: 病理解剖 (所見なし)、■: 病理解剖 (所見あり)

**結果**

脳内接種による非定型および定型 BSE 感染牛の臨床上の経過と病理解剖までの期間を表 1 に示した。

非定型 BSE 感染牛の初期の臨床症状として、脳内接種から 11~16 カ月経過した後、歩様の異常（後肢のふらつき）が 3 頭、音への過剰反応が 3 頭に見られた。姿勢・行動の変化および動く物に対する過剰反応は見られず、また複数の臨床症状を呈した牛はいなかった。また 2 頭は、これらの臨床症状の検査項目のいずれでも異常が観察されなかったが、突然起立困難となった。定型 BSE 感染牛では、脳内接種から 18~21 カ月後に、佇立姿勢や歩様の異常、音への過剰反応などの症状が見られ、複数の症状を示す牛もあった。非定型 BSE 感染牛は、定型 BSE 感染牛と比較して臨床症状が不明瞭であった。脳内接種による非定型 BSE 感染牛が飼育困難になるまでの期間は、脳内接種からおよそ 11~16 カ月後であり、定型 BSE 感染牛の 19~24 カ月後よりも約 8 カ月早かった。

**考察**

非定型 BSE 感染牛の脳内接種から臨床症状の発現までの期間および飼育困難になるまでの期間は、定型 BSE 感染牛と比較して約 8 カ月短く、非定型 BSE (L 型) プリオンは、定型 BSE プリオンと比較して、牛に対する病原性が強いと考えられた。非定型 BSE 感染牛は、臨床症状の検査項目のいずれでも異常の見られない個体がいるなど、定型 BSE 感染牛と比較して臨床症状は不明瞭であった。非定型 BSE のための臨床症状の検査方法の検討が必要と考えられた。

非定型および定型 BSE 感染牛のいずれにおいても、

黒毛和種とホルスタイン種の間には臨床症状の差は見られなかった。

**試験 2. 非定型 BSE 感染牛の PrP<sup>Sc</sup> の体内分布**

**目的**

非定型 BSE 感染牛の脳および末梢組織における PrP<sup>Sc</sup> の蓄積時期と分布を明らかにする。

**方法**

試験 1 の 20 頭を用いた。非定型 BSE 感染牛のうち 2 頭（接種後 9 カ月）および定型 BSE 感染牛のうち 5 頭は、臨床症状を発現する前に病理解剖を行った。病理解剖は、供試牛を鎮静および麻酔下で安楽殺し、各組織を採取した。採取した脳および末梢組織は、Hayashi ら<sup>[2]</sup> または Shimada ら<sup>[3]</sup> の方法により処理し、HRP 標識 T2 マウスモノクローナル抗体を用いた WB 法により PrP<sup>Sc</sup> を検出した。WB 法の結果の判定は、脳では、陽性対照であるマウススクレイピー脳 1.6mg 組織等量と比較し、発光強度が強い検体を ++、PrP<sup>Sc</sup> を確認できるが発光強度がそれ以下の検体を +、PrP<sup>Sc</sup> が認められなかった検体を - と判定した。また末梢組織においては、PrP<sup>Sc</sup> を認めた検体を +、認められなかった検体を - と判定した。

**結果**

脳各部位の PrP<sup>Sc</sup> の解析を行った結果、BSE 感染脳乳剤を接種したすべての牛の脳幹部から PrP<sup>Sc</sup> が検出された (表 2)。非定型 BSE を接種し 9 カ月後に解剖した牛では、脳幹部に加え、嗅脚、線条体および視床などの部位においても PrP<sup>Sc</sup> が検出された。非定型 BSE 接種後 12 カ月以降の牛では、脳のほぼ全域から PrP<sup>Sc</sup> が検

表 2. 脳内接種による非定型および定型 BSE 感染牛の脳への PrP<sup>Sc</sup> の蓄積

部位	非定型 BSE (L 型)										定型 BSE										
	牛 No. 品種 接種後 月数	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8	A9	A10	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10
		Hol	JB	JB	JB	Hol	JB	JB	JB												
嗅脚	9	9	11	12	13	13	16	15	16	16	10	12	16	18	20	23	24	19	22	22	
前頭葉皮質	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	-	-	-	-	++	++	++	++	++	++	
前頭葉髄質	-	-	-	++	+	-	++	-	++	-	-	-	-	-	++	+	+	+	+	+	
線条体	+	+	-	++	++	++	++	++	++	++	-	-	++	+	++	++	++	++	++	++	
視床	++	+	+	++	++	++	++	++	++	++	-	-	-	+	++	++	++	++	++	++	
頭頂葉皮質	-	-	-	+	+	++	++	++	++	++	-	-	-	-	++	++	++	++	++	++	
頭頂葉髄質	-	-	-	+	-	-	++	-	-	-	-	-	-	-	++	++	++	++	++	+	
海馬	-	+	-	+	-	++	++	++	++	++	-	-	-	+	++	++	++	++	++	++	
小脳皮質	-	+	-	++	-	++	++	++	++	++	-	-	-	++	+	++	++	++	++	+	
小脳髄質	++	++	-	++	++	++	++	++	++	++	-	+	-	++	+	++	++	++	++	++	
中脳	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	+	+	++	++	++	++	++	++	++	++	
橋	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	+	+	++	++	++	++	++	++	++	++	
延髄門	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	+	+	++	++	++	++	++	++	++	++	

出された。定型 BSE を接種し10カ月後の牛では、PrP<sup>Sc</sup> は脳幹部のみに検出され、接種後19カ月以降より、脳のほぼ全域から PrP<sup>Sc</sup> が検出された。なお、非定型 BSE 感染牛では、WB 法により検出された PrP<sup>Sc</sup> が、接種した BSE/JP24 と同じ糖鎖パターン、すなわち1糖鎖型優位を示した。

末梢組織では、接種後9、11および12カ月では頭部の末梢神経に、接種後13カ月で体幹にある星状神経節、接種後16カ月では腕神経叢など前肢の末梢神経に PrP<sup>Sc</sup> が検出され、定型 BSE 感染牛と同様に、経過に伴い遠心性に PrP<sup>Sc</sup> が伝播することが示唆された (表3)。また非定型 BSE 感染牛では、リンパ系組織等からは PrP<sup>Sc</sup> は検出されず、定型 BSE 感染牛と同様の結果であった。

**考察**

非定型 BSE 感染牛では、定型 BSE 感染牛と比較して、脳において PrP<sup>Sc</sup> が早期に蓄積し、早く伝播すると考えられた。試験1の結果と同様に、非定型 BSE の PrP<sup>Sc</sup> は、定型 PrP<sup>Sc</sup> と比較して病原性が強いと考えられた。非定型および定型 BSE 感染牛のいずれにおいても飼育困難になり病理解剖を行った時点では、PrP<sup>Sc</sup> は脳のほぼ全域に分布し、分布する部位には差は見られなかった。また、脳における分布の部位には、黒毛和種とホルスタイン種に差は見られなかった。非定型 BSE 感染牛では、経過に伴い、遠心性に末梢神経組織に PrP<sup>Sc</sup>

が伝播することが示唆された。また、リンパ系組織等からは PrP<sup>Sc</sup> は検出されなかったことから、PrP<sup>Sc</sup> が神経系組織以外へ伝播する可能性は低いと考えられた。これらのことは定型 BSE 感染牛と同様であった。Iwamaru ら<sup>[4]</sup>は脳内接種の非定型 BSE 感染牛において、リンパ系組織、筋肉などからは PrP<sup>Sc</sup> は検出されないことを報告しており、PrP<sup>Sc</sup> が神経系組織以外へ伝播する可能性は低いと考えられた。非定型および定型 BSE の末梢組織への PrP<sup>Sc</sup> の蓄積は、脳における PrP<sup>Sc</sup> の蓄積時期の差を反映していると考えられた。

**3. ま と め**

BSE の発生状況について、OIE では定型と非定型を分けた報告を加盟国に求めていないため、非定型 BSE の正確な発生数はまとめられていない。そこで、OIE、欧州食品安全機関 (European Food Safety Authority : EFSA) および各国の報告等から非定型 BSE の発生数を集計したところ、2015年4月末日現在までに98例が報告されている (表4)。前述のように世界各国が BSE 対策を実施した結果、定型 BSE の発生頭数は年々減少しているものの、非定型 BSE は、毎年5~10頭の範囲で報告されている。発生頭数が少ないことと各国のこれまでの BSE 検査の実施過程に違いがあることから、比較は容易にできないが、各国の非定型 BSE の発生頭数

**表3. 非定型および定型 BSE 感染牛の末梢組織におけるプリオンの検出**

牛 No. 接種後の月数	非定型 BSE							定型 BSE				
	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	C3 16	C4 18	C5 20	C6 23	C7 24
脊柱	脊髄神経節頸膨大部			+	+	+	+	+	-	-	+	+
	脊髄神経節腰膨大部	-	-	-	+	+	+	-	-	-	+	+
頭部	下垂体	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+	+
	視神経	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+
	網膜			+	+	+	+	-	+	+	+	+
	三叉神経節	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
体幹	交感神経幹	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+
	星状神経節	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+
	横隔神経	-	-	-	-	-		-	-	-	-	+
	腹腔神経節	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
四肢	腕神経叢	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+
	肩甲上神経	-	-	-	-	-		-	-	-	-	+
	正中神経	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
	坐骨神経	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-
リンパ	脾臓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	扁桃	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	腸間膜リンパ節 (回盲部)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
その他	耳下腺	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	回腸	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	最長腰筋	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	腰長筋	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	半腱様筋	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

+ : プリオン陽性、- : 陰性、空白 : 未実施

表 4. 世界各国における定型および非定型 BSE 発生頭数

地域	国名	非定型 BSE			計	定型 BSE	牛の飼養頭数 (千頭) <sup>*1</sup>
		H 型	L 型	未分類			
欧州	オーストリア	1	2		3	5	1,977
	デンマーク	0	1		1	15	1,607
	フランス	16	16		32	994	19,006
	ドイツ	2	2		4	417	12,477
	アイルランド	5	0		5	1,650	6,754
	イタリア	0	5		5	139	6,252
	オランダ	1	3		4	84	3,879
	ポーランド	2	12		14	60	5,777
	ポルトガル	1	0		1	1,082	1,498
	スペイン	3	2		5	782	5,813
	スウェーデン	1	0		1	0	1,500
	イギリス	5	4		9	184,616	9,900
	ノルウェー	1	0		1	0	862
	ルーマニア	0	1		1	1	1,989
スイス <sup>*2</sup>	1	0	2	3	464	1,565	
北米	アメリカ	2	1		3	0	90,769
	カナダ	1	1		2	19	12,305
南米	ブラジル	1	0	1	2	0	211,279
アジア	日本	0	2		2	34	4,172
その他の国 <sup>*3</sup>		0	0		0	204	
計		43	52	3	98	190,566	

※頭数は OIE、EFSA および各国の報告等に基づき算出した。(2015年4月末日現在)

※1:2012年(帝国書院)

※2:スイスはこの他に動物園での zebu 牛の非定型 BSE が報告されている。

※3:BSE 発生国のうち非定型 BSE の発生のない国:ベルギー、チェコ共和国、フィンランド、ギリシア、イスラエル、リヒテンシュタイン、ルクセンブルグ、スロバキア、スロベニア

と定型 BSE の発生頭数または牛の飼養頭数に強い関連性は見いだせない。また L 型と H 型の発生数の比較では、L 型 BSE の発生が多い国(イタリアやポーランド)や H 型の発生が多い国(アイルランド)があり、国ごとに異なる。また米国(カナダからの輸入牛を除く)、ブラジル、スウェーデン、ノルウェーのように、これまで定型 BSE の発生が見られず、非定型 BSE が報告される国もある。スイスでは、L 型と H 型のいずれとも異なる 2 例が報告されている。アジアにおいては、我が国の 8 例目(23カ月齢、BSE/JP08)<sup>[5]</sup>と 24 例目(168カ月齢、BSE/JP24)の 2 例の BSE 患畜がそれぞれ非定型 BSE (L 型)と報告されている。

BSE/JP08は、生後23カ月齢でと殺された去勢牛で、採取された脳を牛 PrP 遺伝子組換えマウスに脳内接種しても感染が成立しない程 PrP<sup>Sc</sup> の蓄積が極微量であった<sup>[6]</sup>。BSE/JP24は、カナダ、ドイツおよびフランスで発生した L 型 BSE と比較し、PK で消化した PrP<sup>Sc</sup> の分子量や糖鎖パターンがほぼ同様である。また、それぞれの L 型 BSE プリオンを牛 PrP 遺伝子組換えマウスに脳内接種により継代したところ、3 回目の継代では約145日に集束するなど、BSE/JP24は、欧州の L 型 BSE と

同様の性質を持つことが明らかとなっている<sup>[7]</sup>。H 型 BSE の国内発生はこれまでにないが、カナダで発生した H 型 BSE プリオンの脳内接種による牛への感染試験によれば、接種から終末までの期間が $560 \pm 47$ 日と定型 BSE よりも短く、L 型 BSE よりも長い<sup>[8,9]</sup>。

定型 BSE は 3 ~ 8 歳の牛に多く発見されたが、非定型 BSE は国内 8 例目など一部を除いてほとんど 8 歳以上の高齢牛で見ついている。しかし脳内接種による非定型 BSE 感染牛では、L 型および H 型共に、PrP<sup>Sc</sup> の蓄積が早く、臨床症状の発現や飼育困難になるまでの時期も定型 BSE 感染牛と比較して早かった。また非定型 BSE プリオンの牛への経口投与試験については、これまでに経口投与牛の中脳神経組織への PrP<sup>Sc</sup> の蓄積を確認した報告はない。非定型 BSE の感染・発症機序は未だ明らかではないが、1) 定型 BSE と同様に肉骨粉等のプリオンが混入した飼料を摂取することにより感染する、2) 飼料摂取とは関係なく孤発性に発生する、などが考えられる。1) の場合、飼料の摂取から中枢神経系への移行に定型 BSE 以上の時間を要するものの脳での増幅・蓄積は早いことが考えられる。また 2) の場合では、加齢による細胞レベルの蛋白質代謝異常に起因する

ことなどが考えられる。

以上のように、非定型 BSE には不明な点が未だ多くあり、孤発性であることが示唆されている。定型 BSE の発生数や OIE の BSE リスクステータスなどを問わず、極めて稀であるものの発生することが懸念される。非定型 BSE の発生リスクのある高齢牛は必ず BSE 検査が行われることや特定危険部位は全て除去されることから、ヒトへの感染リスクは排除され、畜産物の安全は確保されている。しかしながら、今後、科学的知見に基づいた非定型 BSE のリスク評価と効率的なリスク管理を行うため、非定型 BSE の発生要因や PrP<sup>Sc</sup> の蓄積機序を明らかにすることは重要であり、ヒトの孤発性 CJD や羊のスクレイピー、シカの CWD を含め、プリオン病の感染・発症機序解明にさらに知見の集積が必要である。

現在、道総研畜産試験場では、脳内接種による非定型 BSE 感染牛を用いた試験を継続しており、これまでに、歩様と行動量の変化から、非定型 BSE 感染牛の臨床症状を把握できる可能性を示した。また、非定型 BSE の感染初期における PrP<sup>Sc</sup> の経時的な蓄積量の変化を調査する試験を実施中である。さらに、ヒトや牛で加齢に伴い脳内の酵素活性が低下することで不溶性タンパク質が増加すると報告されることから、高齢牛の脳内不溶性タンパク質と非定型 BSE の関連性を調査する試験を実施している。これらの研究成果により、今後の BSE のリスク評価と効果的な BSE リスク管理措置の策定に必要なデータを提供することを目指している。

## 引用文献

- [1] Hagiwara K, Yamakawa Y, Sato Y, Nakamura Y, Tobiume M, Shinagawa M, Sata T : Accumulation of mono-glycosylated form-rich, plaque-forming PrP<sup>Sc</sup> in the second atypical bovine spongiform encephalopathy case in Japan, *Jpn J Infect Dis*, 60, 305-308 (2007)
- [2] Hayashi H, Takata M, Iwamaru Y, Ushiki Y, Kimura KM, Tagawa Y, Shinagawa M, Yokoyama T : Effect of tissue deterioration on postmortem BSE diagnosis by immunobiochemical detection of an abnormal isoform of prion protein, *J Vet Med Sci*, 66, 515-520 (2004).
- [3] Shimada K, Hayashi HK, Ookubo Y, Iwamaru Y, Imamura M, Takata M, Schmerr MJ, Shinagawa M, Yokoyama T : Rapid PrP(Sc) detection in lymphoid tissue and application to scrapie surveillance of fallen stock in Japan : variable PrP(Sc) accumulation in palatal tonsil in natural scrapie, *Microbiol Immunol*, 49, 801-804 (2005)
- [4] Iwamaru Y, Imamura M, Matsuura Y, Masujin K, Shimizu Y, Shu Y, Kurachi M, Kasai K, Murayama Y, Fukuda S, Onoe S, Hagiwara K, Yamakawa Y, Sata T, Mohri S, Okada H, Yokoyama T : Accumulation of L-type bovine prions in peripheral nerve tissues, *Emerg Infect Dis*, 16, 1151-1154 (2010)
- [5] Yamakawa Y, Hagiwara K, Nohtomi K, Nakamura Y, Nishijima M, Higuchi Y, Sato Y, Sata T : Atypical proteinase K-resistant prion protein (PrPres) observed in an apparently healthy 23-month-old Holstein/Friesian steer, *Jpn J Infect Dis*, 56, 221-222 (2003).
- [6] Yokoyama T, Masujin K, Yamakawa Y, Sata T, Murayama Y, Shu Y, Okada H, Mohri S, Shinagawa M : Experimental transmission of two young and one suspended bovine spongiform encephalopathy (BSE) cases to bovinized transgenic mice, *Jpn J Infect Dis*, 60, 317-320 (2007).
- [7] Masujin K, Miwa R, Okada H, Mohri S, Yokoyama T : Comparative analysis of Japanese and foreign L-type BSE prions, *Prion*, 6, 89-93 (2012)
- [8] Okada H, Masujin K, Iwamaru Y, Imamura M, Matsuura Y, Mohri S, Czub S, Yokoyama T : Experimental transmission of h-type bovine spongiform encephalopathy to bovinized transgenic mice. *Vet Pathol*, 48, 942-947 (2011)
- [9] Fukuda S, Iwamaru Y, Imamura M, Masujin K, Shimizu Y, Matsuura Y, Shu Y, Kurachi M, Kasai K, Murayama Y, Onoe S, Hagiwara K, Sata T, Mohri S, Yokoyama T, Okada H : Intraspecies transmission of L-type-like Bovine Spongiform Encephalopathy detected in Japan, *Microbiol Immunol*, 53, 704-707 (2009)