

3 . BSEの性質および原因

序文

3.1 BSEの発症に適切に対応するため、政府はこの病気の性質および原因、それが人におよぼす危険性に関する報告を緊急に要請した。羊の疾病であるスクレイピー（羊海綿状脳症）は、家畜が罹ることが知られているBSEに類似した性質をもつ唯一、一般に知られた病気であった。過去50年間にわたり、スクレイピーに関する研究は沢山行なわれていたので、伝達性海綿状脳症（TSE）に関する多くの知識を、現在牛における類似の疾病に取り組んでいる科学研究者に提供できたのは当然のことであった。また、動物のTSEと同じようなヒトの疾病であるCJDは、医学者達によく知られた疾病であった。1985年には、彼らは、解剖用死体の下垂体から作られたヒト成長ホルモンの投与を受けた人間に、CJDが発生することをすでに知っていた。

3.2 スクレイピーに関しては、それがヒトに感染し、CJDを引き起こす恐れがあるかどうかを判断するため、充分調査が行なわれていた。世界の文献の見直しを含め、広範囲の遡及調査により、250年以上にわたりスクレイピーが、ヒトの食物連鎖に組み込まれる羊の肉を汚染し、感染の機会があったにも拘わらず、ヒトには移らないという結論に達し、1987年にそのことを発表した。

3.3 以下に詳細に記載しているように、BSEに関する初期疫学調査により、BSEは、牛の飼料に含まれる汚染された肉骨粉（MBM）を通じて羊のスクレイピーが種の壁を越えて牛に侵入した可能性が非常に高いと報告された。BSEが牛に感染するスクレイピー病原体に起因したとすると、BSEはスクレイピーと同様、ヒトに対しての危険はないと結論づけられるかもしれない。このような結論は、科学的証拠によって裏付け出来なかったという事実にもかかわらず（すなわちCJDの潜伏期間は長いので、上記の科学的証拠が得られるまでも長い年月を要すると予想される）、スクレイピーとCJDの間にはなんら証明された関係はないという事実により、関係者は安心を得ていた。

3.4 本章では最初に、BSEの疫学調査および「スクレイピー原因論」に基づくヒトへのリスクに関する再保証の根拠を考察する。また、「珍しい突然変異論」（このため、1989年以降証拠が蓄積されてきた）および最近検討されているいくつかの別の仮説について述べる。しかし、このような代替理論によっては、ヒトへの感染のリスクに関する再度の保証はもたらさなかった。

3.5 本章の後半では、疫学研究からその他の分野に記述を広げる。BSEの伝染性を調査するため行なった実験および他の種への感染に関しても記述している。

BSEの疫学調査

TSE としてのBSEの確認

3.6 牛の新しい疾病の確認、および1986～1988年の間におけるBSE疫学の発展を取り巻く状況について、第3巻「初期（1986～1988年）」で詳しく論じている。そこで述べるように、1985年、MAFFの「受動監査システム」は、1984年12月から始まった西サセックス州ピッシュム農場（Pitsham Farm）におけるBSEの流行に、1985年に「中央獣医学研究所」（CVL）が注目したことを指摘した。その農場の数頭の牛に、見慣れない臨床的徴候が見られ、その後死亡した。複数の体組織サンプルがCVLに病理学検査のため提出されたが、脳の組織は含まれていなかった。結局1985年9月、生きていた感染牛がこの農場からCVLに提供され、脳の組織病理学的検査のため屠殺された。このとき、脳の組織病理学的観察結果は、すでに知られたある毒性のためであると考えられた（CVL病理学部の公記録の見直しにより、1987年7月になって初めて、この症例がBSEであると確認された）。また、第3巻には、1983年10月から1985年5月までの間に、受動監査システムがどのようにウィルトシア州マームスベリー（Malmesbury）の農場の5症例を見逃していたかが記載されている。それらの症例は、後で考えると乳用成雌牛におけるBSEの典型例であったと思われる。受動監査システムの限界は、第3巻に記載し、さらに以下の第7章で論じる。

3.7 しかし、1986年12月までにCVLにおいて病理学者達に明らかになったことは、牛の新しい疾病を発見したことであった。感染した牛の数頭の脳が、ケント州およびブリストル市の農場から提供され、その組織病理学検査により羊のスクレイピーに酷似した脳の海綿状変化が明らかになった。このことから、スクレイピーと同様この病気が伝達性海綿状脳症（TSE）である可能性が示唆された。

3.8 その後数週間して、政府関係の科学者達は、この新しい疾病が本当にTSEであるという証拠を追求し、脳乳剤の電子顕微鏡調査から、スクレイピー関連線維（SAF）の証拠を発見した。同じ時期の1987年2月、CVLの科学者達は、伝染性の試験としてBSEに感染したウシ亜科動物の脳をハムスターに接種した。1988年1月、CVLにおいてハムスターにさらに伝達を試み、その結果、羊のスクレイピーにハムスターは容易に感染するが、BSEには感染しにくいことが分かった。マウスへの接種の後まで伝染性の証明は待たねばならないが、このような証明調査は、エディンバラの「神経病因学ユニット」（NPU）と共同で1987年11月に開始されていた。BSEがTSEであるという確認結果は、接種後290日、すなわちスクレイピーの接種から予想されていたより数週間早い1988年9月には明らかになった。

3.9 しばらくして、牛の脳のホモジネート処理したものに、プロテアーゼ抵抗型のプリオン蛋白質（PrP^{Sc}）が存在することを、1987年10月にNPUにおいて、ジェームズ・ホープ博士が証明した。その後この疾病がTSEであることが確認された。ジェームズ・ホープ博士は、感染した脳組織を抽出するとき、PrP^{Sc}を検出するためにウェスタン・ブロッティング

グ法を使用した(ウェスタン・ブロットィング法は、「第1章」に記載している)。1986年、ジェームズ・ホープ博士は、スクレイピーに感染した組織からSAFを検知するため、当初から技術を採用していた。

3.10 1987年8月、MAFFの科学者達は、BSEの臨床的特徴および神経病理学に関して記載した簡潔な論文を「Veterinary Record (獣医学記録)」に発表するために提出し、これは同年10月に出版された。この論文には、脳乳剤から得たSAFの記述があり、この疾病はその他のよく認識されたTSEと同様、おそらく新しい感染性病原体によるものであると結論づけられている。

伝染病学的調査

3.11 BSEは、まず「中央獣医学研究所」(CVL)の「疫学ユニット」の部長であるジョン・ワイルスミス氏の注意を引いた。それは、CVLの部長ウイリアム・ワトソン博士がジョン・ワイルスミス氏に新しい疾病の疫学調査をするように要請した1987年5月下旬のことであった。「獣医学研究センター」により収集されたこの病気に関するデータは、6月上旬にジョン・ワイルスミス氏に提出され、その当時4つの農場の6つの症例が、神経病理学試験によって確認された。CVLで実施された初期の疫学調査の詳細事項は、第3巻「初期時代(1986~1988年)」に記載している。

3.12 CVLおよびNPUの科学者達は、1987年6月後半に会い、研究共同化および将来の研究方針に関して議論した。(研究プログラムの作成に関する詳細なデータは、「第6章」に記載している。)遺伝子的要因および人工授精に使用される精液だけでなく、羊およびその他の種からの考えうる感染源、特に家畜飼料に含まれる動物性蛋白質についても検討された。肉骨粉(MBM)を通じて飼料を汚染するスクレイピーの予想については特に記載している。このことは、アラン・ディキンソン博士が、羊のスクレイピー感染に関してすでに検討していたが、実験的に調査はされていなかった(2.123節を参照。アラン・ディキンソン博士は、1981年にNPUの部長になった)。

3.13 ジョン・ワイルスミス氏は、疫学調査を担当するように要請された。彼は、BSEの原因および伝染に関係する可能性のある要因に関するデータを、系統的に収集する際に役に立つ質問票を作成した。報告された症例が自主的な申し出を通じて増えたので、彼は、感染したまたは感染を疑われる動物を所有する農場を訪れ、1987年12月までに、BSEを確認した約200件の症例に関する情報を収集した。そのデータの分析結果からまとめた最初の論文は、1988年12月に発表された。

3.14 この調査の取り組みは、感染したすべての動物に共通である潜在的要因を決定することであった。調査の当初数カ月間で、もっとも有力な要因は、スローウイルスまたは新しいプリオン蛋白質病原体による感染であると考えられたが、毒物による要因も排除できず、調査する必要があった。ワクチン、ホルモン、有機燐化合物(OP)農薬、合成ピレス

ロイド（殺虫剤）スプレーおよび虫くだし（寄生虫を処理するため使用された）の使用に関するデータを収集したが、除草剤および牧草駆除剤は、これらの農場の22.9%、農薬は68.9%では使用されていなかった。また、ワクチン、ホルモン、有機燐化合物(OP)農薬、虫くだしおよびその他の処理剤も、共通の要因としては除外された。

3.15 また、遺伝子的要因は、その他のTSEならびに子孫に伝達する可能性に関して分かっていることに対して、1987年に検討された。例えば、この疾病の平均50%が子孫に伝達されるCJDの常染色体上の優性遺伝型のような存在、及び羊のスクレイピーに対する遺伝的感受性、又は抵抗性の存在は知られていた。501件のBSE症例の親牛のデータ分析から明らかになったことは、239頭の雄親牛が含まれることであった。雄牛の血統データベース調査から明らかになったことは、少なくとも10件のBSE症例につながる雄牛の数は、すべての感染したウシに共通の一つの遺伝子の突然変異を暗示するものではない、ということである。感染性に影響を及ぼす遺伝学的要因はそれでも可能性の一つであるが、このデータによって、BSEの常染色体劣性遺伝説は排除された。その他の遺伝学的調査の内容については3.101~3.109節および3.151~3.158節を参照のこと。

3.16 ヒツジおよびヤギのスクレイピーは、英国の農場の動物に影響を及ぼすことが分かっている唯一のTSEであったので、スクレイピーは、牛における感染源として考えられる主要な要因であった。しかし、疫学調査から分かったことは、ヒツジは、BSEに感染した牛を所有する20%の農場では飼われていなかった。従って、BSEに汚染された農場のヒツジとの直接または間接の接触説は同様に排除された。

3.17 すべてのBSEに汚染された農場に共通の一つの要因は、子牛用ペレット型飼料および乳牛用固形飼料などの完成された飼料であるか、あるいは農家で配合する飼料に蛋白質補給用として市販の家畜飼料を使用したことであった。正確な記録が得られた全症例において、このような飼料が時々与えられていた。

3.18 長期間、肉骨粉(MBM)の形での動物性蛋白質が、蛋白源強化のために牛用飼料に配合されていた。MBMは、人の食料用の牛、羊、豚、家禽類の屠体をさばいて残るくず肉およびその他の廃物がレンダリングにより製造された(第13編「産業処理及び規制」には、MBMの製造及び牛用飼料におけるMBMの使用に関する詳細が記載されている)。従って、MBMが羊から牛にスクレイピーを伝達させるベクターである可能性があった。

3.19 さらに、野生動物公園のニアラおよびゲムスボックに同じようなTSEが発症したことによって、MBMがBSEを流行をさせる病原因子のベクターであるという逸話的な証拠が提出された。

1986年および1987年のそれぞれに、疾病の診断がこれらの動物に対してなされ、いずれの動物にもMBMを含む家畜飼料が与えられていたことが立証された。ニアラおよびゲムスボックの両方における潜伏期間は非常に短かったが(これらの動物は、疾病の発症前それぞれ3カ月および3~15カ月間MBMが与えられただけであった)、このような動物の組織を

マウスに実験的に移植した病理学検査の結果は、BSEに感染した家畜からの組織を接種したマウスに発見された結果と同じであった。また、BSEの最初の症例は、ほとんど乳牛の間だけで起こったことも注目された。乳牛および子牛に過度に牛用の濃厚飼料が与えられていたのである。(乳牛および肉牛に対する異なった飼料供給期間に関するさらなる情報については、第12編「畜産業」を参照のこと。)

3.20 初期の疫学調査の結果は、1988年12月の「獣医学記録」で発表された。この論文でワイルスミス氏は、その時点の証拠に基づく、MBMは感染の移動媒体であることは明らかであると結論づけた。ワイルスミス氏は、疾病の常染色体優性遺伝を重要視していなかったが、この疾病の母子感染による発生・発症率に関してコメントするには至らなかった(我々は、本章の後半で母子感染を論じている)。当時のBSE症例の年齢、最短潜伏期間に生き残った子孫の数を考えると、少なくとも1990年までは、ワイルスミス氏は年間発生率に母子感染が関係しているとは予想し得なかった。

3.21 1987年のBSEデータの分析により、発症の空間的なパターンも明らかになり、この伝染性の源がどこから由来するかという糸口もわかった。ワイルスミス氏は、BSEの発症と専売飼料のすべての配合飼料業者との関連性を示す証拠は一切ないということに注目した。多くの配合飼料業者が関係しており、彼らは多くの異なったレンダリング業者からMBMを受け取っていた。異なった配合飼料業者から供給を受けた地域で、かつ地理的に離れた地域で、同時にBSEの発生があったので、ワイルスミス氏は、各症例は、指標となる症例、すなわち限られた家畜群における最初の症例であることを示唆した。また、牛から牛に伝達する証拠は何もなく、症例の分布は広範な一般の感染源の特徴を示すと結論づけた。当時この考察は広く受け入れられたが、実際のところ疑問を残したことも事実であった。さらに最近の分析から、BSE伝達のパターンが異なることが示唆されたし、この疾病の発生源に関して当時たてられた仮説は疑問視されている。さらに詳しい議論については、3.34～3.47節を参照のこと。

3.22 またこの分析では、BSEの最初の症例がいつ発症したかも確かめられた。すべての症例は、2年9カ月から11年の年齢幅の成家畜で起こっており、4歳の年齢のときで最も発症率が高かった。この調査の最初の症例が1985年に確認されたので、ほとんどの牛は1981～1982年に最初に感染した可能性が最も高いと示唆された。

ワイルスミス氏は、この伝染が起こり始めた多くの要因を示唆した。それらは以下のとおりであった。

- (i) グレートブリテンにおいてヒツジの数が急激に増大した。
- (ii) スクレイパーに感染したヒツジの群の有病率の予想される増大(ただし未証明)
- (iii) レンダリング材料として羊頭部の使用率が増大した。
- (iv) レンダリング材料として斃死および感染ヒツジの使用率が増大した。
- (v) 1970～1980年代の間のレンダリングにおける連続的処理方式。
- (vi) 1970年代半ば以降レンダリングにおいて、タロー(獣脂)の抽出に使用する溶媒の使用が減少したこと。

3.23 ワイルスミス氏は、スクレイピー病原体に牛が曝露される最も重要な要因は、連続的レンダリング処理を導入したことであると考へた。このプロセスを経ると、低温で、しかも短期間に動物材料をレンダリングが行なわれ、従って結果的にスクレイピー病原体を不活性化できない恐れがあった。レンダリングプロセスの変更が行なわれたのは、法律によって変更または緩和されたからではなく、むしろ新しい技術及び市場の力によるものであることに注目すると、この時点で著者らの論述を中断せざるを得ない。しばらくして、加工蛋白質にはサルモネラ菌があつてはならないという「生物学的要求基準」が1981年に導入された。そのような最終結論は、その他の一般の微生物を処理する場合にも充分厳格なものであると考へられた。最終結論に関するこの要求基準は、MAFFの提案に取つて代わられた。これは一般の微生物を不活性化することを保証するため考へられた特定の手順を有するものである。我々は現在、サルモネラ菌のない製品が完成し、あるいは提案されたオリジナルな手順を採用したとしても、BSE病原体を不活性化していなかったと理解している：レンダリングプロセスの記事および動物廃物処理を管理する「規則」に関しては、第13編「産業処理および管理」および第14編「人間と動物の健康に対する責任」にそれぞれ記載されている。

3.24 1987年後半以来、ワイルスミス氏は、BSEは本来、スクレイピーの既存の菌株に由来したらしいと考へた。また彼は、BSEの発症は、牛に伝達性のあるスクレイピーの新しい変異株によるという別の説明を考へたが、これは無視された。また、彼はBSEの疫学形態および地理的に広範囲発症からして、全国の多くのヒツジの群（牛の群）に、このスクレイピーの新しい変異株が同時に発症することを示唆した。理論的にはデータと矛盾することも示唆した。それにもかかわらず彼は、感染の初期には発症率に地理的な違いがあるし、「南イングランド特にケント州において発症率が高い」ことを観察した。このことは、牛用の飼料に、MBMの使用およびその含有量が配合飼料業者間で異なるために起こるものと示唆した。地理的な偏りおよびこの疾病の考へられる発生源とのその関連性に関する最近の考へは、本章後半において検討する。

3.25 反芻動物用飼料に反芻動物由来の蛋白質の使用を禁止する飼料禁止令が、グレートブリテンにおいて1988年7月18日に施行された（反芻動物性飼料禁止令に関する詳細は、第3編「初期時代（1986～1988年）」および第5編「動物の保健（1989～1996年）」を参照）。この禁止令の導入後、ワイルスミス氏は、伝染が起こりそうな経路および範囲を予想した。彼の予想は、多くの仮説に基いていたが、彼自身必ずしもそれらが正しいとは思っていないかった。最初に彼が予想したのは、母子感染は起こらず（考へ得る伝達経路に関しては、3.101節を参照）、従つて牛に係わる食物連鎖において感染した牛が含まれていることの影響、すなわち、感染の循環は最小になることであつた。このような仮説から、年間発症率は、1992年まで、年間成牛10,000頭当たり2件レベルという一定の率で続くと結論づけた。この年、反芻動物性飼料禁止令によって伝染は確実に減少した年であつた。ワイルスミス氏が「サウスウッド作業部会」に引き継いだのはこれらの仮説であつた（第4編「サウスウッド作業部会（1988～1989年）」を参照）。

3.26 反芻動物性飼料禁止令によって、1992年以降、BSEの発症数が極端に減少し、飼料が、この疾病の拡散ベクターであるというウイルスミス氏の結論は正しいことが明らかになった。このことは、BSEを理解するに当たって大きな進展であり、飼料を管理する上で役立った。

レンダリングについての考えの変化

3.27 いくつかの事実がウイルスミス氏の最初の結論と一致しないことが分かったことから、1988年以降、レンダリング方法の変更に関するウイルスミス氏の考えにより、BSEの発症に関する考えが進展したのかも知れない。例えば彼が1988年末に行ったグレートブリテンにおけるすべてのレンダリング工場の調査によって、採用されていたレンダリング・プロセスのどれも実際にスクレイピー病原体を完全に不活性化することができなかったこと、ならびに連続的レンダリングへの変更によっても、一般にかつ実際に、時間と温度の関係が弱くならないことが分かった。さらに、連続的レンダリングは長年にわたって次第に導入されたものであり、一般的にはならなかった。

3.28 しかしまた、同じ調査で分かったことは、脂かすから脂肪を抽出するための溶媒の使用が、2つの工場を除いてすべてにおいて中止されていたこと、ならびに、その中止時期が感染性病原体に曝露され出したと想定される時期と一致していたことであった。先の2つの工場は、スコットランドにあり、BSEの発症率はさらに低かった。また、この調査から、BSEの発症率と（2回の過熱処理により脂かすを再処理して製造された）MBMの生産比率との地理的な相関性が明らかになった。

3.29 このように、ウイルスミス氏は、BSEの発症の主な原因である連続的レンダリングの導入を重要視せず、脂かすから獣脂を溶媒により抽出することの中止がより重要な要因であると仮定した。レンダリングにおけるこの考えの変更に関する最初の示唆は、1990年5月発表され、その後、1991年に調査結果に関する全記事が発表された。溶媒抽出手順の影響は2倍であると考えられた。第一は、溶媒自体の使用、次に、脱脂後の製品から溶媒をすべて除去するための加熱蒸気の使用であった。このような2つの要因のうち、2番目が、より重要であるとウイルスミス氏は示唆した。

3.30 北アイルランドにおいて、少し異なったパターンが見られた。それは、溶媒抽出の中止、及びバッチ処理から、感染性物質を不活化しない連続的処理への移行の両方が組み合わさったパターンであることが示唆された。しかし、要因のこのような組み合わせは、英国の他の地域において、このパターンと一致しなかったので、溶媒抽出の中止だけが原因である可能性が高いと考えられた。

3.31 BSEに関する話で、特に不思議な局面の1つは、この疾病が1989年までグレートブリテンおよびチャンネル諸島に限定されている事実であった。MBMは、ヨーロッパおよび

北アメリカの両方において牛の飼料として使用されたし、英国における処理と似た（同じではないが）処理によって調製されていた。BSEがスクレイピーの既存の株に由来した場合、人はこの疾病の発症がこのような国においても起きていたと考えるであろう。子牛の飼料の与え方の違いが原因であるかも知れないと示唆されているが（乳用子牛には、かなり若い年齢期にミルクと共にMBMを含む濃厚飼料が与えられた。第12編「畜産業」を参照）同じやり方は、ヨーロッパ全体においても行なわれたので、餌のやり方の違いに原因があるとは言えなかった。予想された地域以外でBSEが起こらなかった理由は明らかでなかった。その後いくつかの症例がヨーロッパ大陸において見られたが、その数が比較的少ないことは、発症前の疾病を有する動物の輸出あるいはMBMの輸出によって説明できた。この証拠により、英国のみにおいてこの疾病の発生源が益々明らかにされた。

初期疫学的結論の評価

3.32 ワイルスミス氏の最初の結論は、以下のとおり要約できる。

i) 地理的に離れた地域にBSE症例が同時発生したことから、各症例は指標的症例であり、この症例の分布は、広範囲の共通の感染源を持つという性質を有することが分かった。

ii) 病理学的証拠から、BSEの発生源は、スクレイピー病原体であることが明らかになった。この証拠からは、ヒツジから牛へとスクレイピーが直接伝達するとは言えない。むしろそのような牛は牛飼料に含まれるヒツジのくず肉を通じてスクレイピー病原体に接触したことが明らかになった。

iii) スクレイピー病原体の不活性化の中止または軽減をもたらしたレンダリング方法の変更の後、牛が感染した。

3.33 この疾病の原因およびその生物学に関する現時点での我々の知見を使用すると、このような結論は後の知識とともに再評価できる。現在、証拠は、伝染は広範囲の共通の発生源がなかったことを示唆するため利用できる。伝染は、限定された地域に伝達する単一箇所の発生源を有していた。その後、感染した牛の廃棄物がMBMの中に再利用されることによって広範囲に分散した。さらにデータから分かることは、まず、BSEはスクレイピー発生源を有しないこと、第2にレンダリング手順の変更がBSE発症の原因ではなかったことである。これらの要点は、以下に記載する

(i) BSEは、広範囲の共通の発生源を有するか？

3.34 BSEの初期症例のそれぞれは、広範囲の共通の発生源の典型的な分布の仕方を有する指標的症例であったという考え方は、この疾病のいくつかの特徴が、その考え方と一致しないところがあるものの、その他の理論と矛盾しないことが明らかになってきたことから、最近重要視されている。「サウスウッド作業部会報告」が発表されるまで、本質的な影響が正しく評価されていなかった特徴に注目することは、発症の際には重要である。この

ことは、この疾病に感染したが臨床症状を示さない動物から採取した組織は、非常に伝染し易いということの意味した。この事実を正しく評価できなかつたため、1992年までのBSE症例の予想数、この病気の潜伏期間およびこの疾病の地理的な分布の評価が影響を受けた。本セクションでは、疫学的に観察された特徴およびBSEが広範囲の共通の発生源を持たなかつたことを示唆する最近の分析を論じている。

症例数の予想

3.35 臨床症状を発症前の感染動物が伝染の重要な原因であるという可能性は、BSEの突如の流行時には分かっていなかった。ワイルスミス氏は、そのような感染の可能性に気がついていた（1936年に発生した跳躍病によって証明されていた。前記2.128～2.130節を参照）。このとき、スクレイピーに汚染されたMBMが継続して疾病のベクターであると彼は考え（現在も、この誤った考えを支持している）、感染牛からのMBMの予想される影響を評価できるとは考えなかつた。ワイルスミス氏は、「サウスウッド作業部会」が注目した方法で、BSE症例の予想数に関して自分で計算した。

「しかし、1985年以降、BSE病原体の牛への曝露に影響を与えてきた要因が3つある。その第3番目は、1988年7月18日まで、感染牛が牛飼料連鎖へ取り込まれ、その曝露の機会が増大していたということである。症例として考えた場合、潜伏期間の散らばり具合を考え、月当たり350～400件という一定数の症例は予想することができる。年間成牛1,000頭当たり1件の発生率になる。全国の成牛の年齢構成が一定である場合、グレートブリテンの乳牛の通常の寿命は現在5～6年であるから、この疾病の発生は1993年まで続き、現在まだ生きていて潜伏期間中の牛から累計17,000～20,000件の発症があることになる。」

3.36 実際に、この考えが記録されたとき、感染牛の組織を再利用したことによって、症例総数がワイルスミス氏が予想したより10倍以上になる程度まで、BSEの伝達（この疾病の潜伏期間中のものは隠されている）の急激な増加はすでに加速されていた。

3.37 ワイルスミス氏は、BSE調査委員会に次のように説明した。1989年半ばまでの症例は、ヒツジのスクレイピー病原体から感染し、その後は牛材料がMBMを通して再利用されることから伝播すると考えたため、当初感染リサイクルの影響を小さく見積もったと。1995年に彼は、1989年ごろ感染した症例のほとんどは牛材料の再利用が原因であったという考えに変更し、現在もそう考えている。この意味するところは、特定できない恐らく潜伏期のBSE牛が、人および動物の食物連鎖にかなり早期に組み込まれており、それ以前に感染していた症例があったということである。

3.38 1990年に、キース・メルドラム氏は、「主任獣医務官」としてこの可能性を検討しており、レンダリングに関するワイルスミス氏の論文の草案について論評し、翌1991年にはそれを発表した。しばらくして、メルドラム氏は、CVLのトーマス・リトル博士に、「ス

クレイピー株が1981年および1982年に種の壁を越えていた場合、1985年この疾病がどのようにして広範囲に偶然分散したかを理解することは非常に難しい」と語った。メルドラム氏は、1981年から1982年以前のある期間に、その個体群にその病原体が存在していたという可能性とデータが矛盾しないかどうかを確かめるため、ワイルスミス氏はその論文を見直すべきであると考えた。ワイルスミス氏は、自分の論文の中でこの可能性をとり挙げ、以下のように語った。

「これまでに得た疫学的成果は、牛にBSEが発生するのは、家畜飼料中に反芻動物からの蛋白質を通じて、スクレイピー病原体に曝露される機会が増大したことであるという仮説と矛盾しない。これが意味するところは、牛はいつもスクレイピー病原体を取りこみやすい状態にあったが、過去において、この曝露は、臨床的症候を検出するには不十分であったということである。」

3.39 また、この疾病の同時かつ広範囲な発生は、非常に短期間に全国において溶媒抽出の使用を減少させたためであると説明した。

3.40 自分の当初の考えが間違っていたとのワイルスミス氏の認識から、リサイクルに回された潜伏期中の症例数に疑問が生じる。オックスフォード大学のロイ・アンダーソン教授が1996年に、後に行った疫学的モデル研究では、推定過小報告数によって変わるが、54,000頭のBSE感染牛は、1985年のBSE症例確認以前に、人の食物連鎖に入り込んだ恐れがあったと予想された。全体では、「牛特定臓器（SBO）禁止令」の導入以前に、480,000頭の感染動物が人の食物連鎖に入り込んだと計算された。これらの動物の多くは、臨床的症候の発現以前に屠殺されていたし、このような動物のくず肉および廃棄物は、MBMに益々多く含まれ、その他の動物に再利用されていたと思われる。

潜伏期間

3.41 最初に種の壁を越える場合、伝達性海綿状脳症（TSE）の潜伏期間が長くなることは、良く記録されており（第2章を参照）この疾病の著しい特徴である。仮にBSEが、羊のスクレイピーがウシに伝染したことから起こったとした場合、牛感染源から（すなわち、感染牛の再利用を通じて）の伝染によって、遅れて感染したウシよりさらに長い潜伏期間が最初は予想されたであろう。実際ワイルスミス氏は、1993年の論文において、「リサイクル飼料を通じて、後で感染した牛では、この株が牛に適応のものであるので、種の壁によって保護されることはない」と示唆した。また「嚙歯動物を用いた同一種内伝達実験において見られるように、潜伏期間は短くなる可能性がある」とも述べた。潜伏期間のこのような短縮の潜在的可能性は無視できないとワイルスミス氏は判断した。（例えば、さらに若い動物が感染したことによる全国的な発症率の上昇、すなわち牛に対するこの病原体の適応が結果的に非常な発症率の上昇となる。）しかし、そのような変化を検出するために相当の注意を払っても、何も明らかにならなかった。

3.42 ワイルスミス氏の仮説の1つは、牛が1981年から1982年に最初に新しい病原体に曝露されたことであり、ならびにもう1つの仮説として、1989年にリサイクル飼料だけが注目されたことから、彼は1990年代初期に、潜伏期間に変化がないかを探求した。しかし、牛が最初に新しい病原体に曝露されたのがさらに早い時代、恐らく1970年代であった場合、潜伏期間の変化もさらに早い時期に起こっていたと思われる。1987年から以降、いかなる潜伏期間の変化もないことから、実際さらに早い時代に起こった可能性に関して、議論の余地がある。(この疾病の発生源および伝染に関して、疫学的観察と矛盾しない他の仮説がある。3.68～3.71節を参照。)

地理的な拡散

3.43 BSE流行の臨床的症候は、1985年、最初に南イングランド(サセックス、ケント、ハンプシャー、デヴォンおよびサマーセット)に見られたことが、1987年に確認された。この疾病は、ミッドランド、ウエールズおよび北イングランドに広がり、1987年11月はスコットランドに達し、1988年後半には北アイルランドに達した。このパターンの傾向は、新しいまたは変異病原体が、南イングランドのどこかに出現し、そこから英国の別の場所に広がったという見方を支持した。

3.44 実際、最近の分析によってこの考えが支持された。ニュージーランドのマッシー大学のロジャー・モリス教授らと共同でワイルスミス氏が行った研究により、イングランドのサウスウエスト東部デヴォンおよびサマーセット地域で非常に集中して症例が起こったこと、そしてその後、その地点の周辺にこの疾病が広がったことが明らかになった。分析は現在の研究テーマに沿って、新しく開発した地理情報システム(GIS)技術を用いて行われ、小教会区レベルまで掘り下げたBSE症例の詳細な時間・空間的分析を行うことができた。聞き取り調査によると、モリス教授は、BSEはまず「一極集中の伝染病」として起こった可能性があり、南西部の一箇所または限られた地域から始まり、「牛を感染させることができる新しいTSE病原体」による牛の汚染から広がったと示唆した(以下参照)。

3.45 モリス教授は、そのような局所的な発生源がどのようにして、後に実際に起こった病気の流行をもたらしたかを説明する3つの提案を行った。

i. 1981年頃から1984年またはその後における広範囲の、かつ非常に強い曝露。この曝露時期は最初から示唆されており、1986年から1987年における指標的症例を生み出したとされた。モリス教授によると、そのためには多量のBSE病原体が短期間で分散する必要があり、この第一案は3つの選択肢の中で最も可能性が低い。

ii. 1975年から1977年ごろまでの期間の短期間のやや弱い曝露感染。1981年に約100件の指標的症例をもたらしたとされるが、その当時確認はされていない。したがって1986年から1987年の症例は、その後、指標的症例におけるリサイクル飼料により生まれた「第2の波」と考えられる。

iii . 1970年から1972年頃における短期間の弱い接触。それは1975年から1977年にかけてほんの少しの未確認指標症例をもたらし、その後1981年の第2波流行へつながり、1986年から発症第3相へと急速に進んだ。

3.46 このような3つの提案のそれぞれは、牛が症状を示していないがこの疾病を潜伏させていた期間を持つことにより、病気を拡散させ、各症例に「波」があるというものである。BSEの潜伏期間は長いため、このような症例の多くは臨床的症状を示していなくても、レンダリングを通じて動物の飼料連鎖に入っていたに違いない。モリス教授によれば、そのような1970年代の小さな流行が知られなかったのも無理はない。BSEは群のなかで一般に一頭のみに感染するので、この疾病がその他の「神経学的疾病」または「栄養学的疾病」と区別されぬまま、長い間には多数の動物に感染していた可能性があった。この理論は、遅くとも1983年からBSE様症状にはっきりと気づいていた英国の獣医師から提供された逸話的報告によって支持された。40年間獣外科医をしていたハリー・コールサード博士は、低マグネシウム血症、鉛および植物中毒、神経性アセトン血症、破傷風、リステリア症または「原因不明病」(神のみぞ知る)といろいろに診断された神経性症状を示す牛の少なくとも6つの症例を各年毎にどのように観察したかをBSE調査委員会に対して説明した。このような疾病に関する実験室での検査によっては、おおかた結論が出せないまま、回復しなかった動物は皮の除去およびレンダリングのため、あるいは地方の猟犬用の犬舎に送られた。また、可能性のある「不完全な確証」は、BSE調査委員会に対する証拠の中でワイルスミス氏自身により確認された。

3.47 オックスフォード大学の伝染病理学者であるロイ・アンダーソン教授による独自の分析は、モリス教授の分析と矛盾していない。彼は、BSE調査委員会に対する口頭の証拠として、BSEに感染した1頭の牛におけるひとつの発生源を説明するため、逆計算法が使用できると述べた。また、病気拡散の空間的パターンは、BSEに汚染された飼料が分散したことから説明できるとも言ったが、これは恐らく科学的には解決されないという結論であった。モリス教授が疫学データを再分析するため、現在CVLで作業中であることを、我々は理解している。そのデータには、BSE伝染の早期の日時におけるMBMおよび牛用飼料の分散調査もあり、感染の最初の発生源が出現した場所及び動物の飼料システムを通じてどのように伝染したかに関する手掛かりを提供できる効果もある。MBMの分散についてのこれらのデータは、BSE調査委員会には利用できるようになっていない。

(ii) 原因はスクレイピーであったか？

3.48 ある科学者達は、比較的早い時期からスクレイピー原因論に疑問を持っていた。例えば、1990年、「下院農業委員会」への提出書類において、リチャード・レーシー教授(リーズ大学の医学微生物学教授)およびステファン・ディーラー博士(当時、リーズの「公衆衛生研究サービス」に勤務)の考えは、「BSEが羊のスクレイピーによるという証拠は、--- 存在しない。従って我々は、ウシ科動物から伝染したBSE病原体が人に感染しないと

ということには確信がもてない」ということであった。両者は、以下の2つの可能性は除外できないことを示唆した。1つの可能性は、BSEが広い宿主域（すなわち、この疾病に感染し得る動物の範囲が広い）を持つ突然変異したスクレイピー病原体であることである。あるいは、ウシ科動物それ自体の突然変異からBSEが起きることである。

3.49 その神経病理学的性質から、BSEはスクレイピー様疾病であると認識されたが、この2つの病気は次の点で異なることが、1988年以降益々明らかになった。

- i. 宿主域
- ii. 伝達特性
- iii. 病因

3.50 このような相違から、スクレイピー原因論の妥当性が問題となるので、以下に詳細を記す。

宿主の範囲

3.51 スクレイピーとBSEとの間の第1の明らかな相違は、この疾病に感染し得る種の範囲である。この相違は、実験的調査および自然界伝達の観察の両方から明らかになった。（これらの相違は、以下の「表3.1」に要約されている）実験研究から以下のことが明らかになった。

i. 1987年および1988年の研究では、BSE組織を大脳内に接種後にスクレイピーに容易に感染しやすい種であるハムスターにBSEが伝達することを明らかにできなかった。

ii. NPUは、数年にわたって2系統のチェビオット種の羊を開発した。1つは、非常にスクレイピーに感染しやすい「正」の系統であり、もう1つは、スクレイピー感染には抵抗性があり、疾病伝達が可能にならなかった「負」の系統である。1988年6月、BSE物質がこの動物の大脳内に接種され、両血統から選んだ動物は、1990年7月までに病気で死亡した。経口投与した両血統の動物は、BSEに感染しやすいことが分かった。

iii. 1989年3月、10頭の豚に非経口経路（大脳内、静脈注射および腹腔内）の組み合わせによってBSEを接種した。1990年8月、1頭が病気で死亡し、BSEに感染したことが明らかになった。1993年までに6頭生きていた動物の中5頭がこの疾病にかかった（3頭は別の病気で死亡）。どの豚も、自然界のTSEに以前罹ってはいなかった。しばらくして、BSEに汚染された物質を経口投与したが、7年間にわたって豚は疾病に罹らなかった。我々は、スクレイピーを豚に実験的に接種した記録は何も発見できていない。

iv. 1994年、アメリカ合衆国において、BSEを口から及び大脳内を通じてミンクに伝達させる実験を行なった報告があった。TMEと異なるTSEが発症したが、この伝染経路はどちらも成功した。一方、スクレイピーは経口投与ではミンクにうまく感染させられなかった。

3.52 TSEに以前感染していない複数の種が、以下の通りBSEにかかったとき、BSEの宿主域が増大したことがまた明らかになった。

i. 1986年まで、市販の牛用飼料を与えられていた動物公園の外国産有蹄動物にはTSEの感染は起きていなかった。ニアラにおける最初の症例は、1986年にCVLで確認され、1988年に発表された。その後、1987年にゲムズボックが感染し、さらにアラビアオリックス（1989年）、オオガタネジツノカモシカ（1988年）およびエランド（1989年）などの多数の別の症例が出た。それ以降、ムフロンの（1992年）、シロツノオリックス（1993年）、アフリカ品種のアンコーレ牛（1996年）およびバイソン（1997年）などの有蹄類において同様の報告がなされている。これらの種のうち最後の3種は、英国内の牛と密接に関係がある。従って、この疾病の発生は、特に注目すべきと思われなかった。それでも、これらの種のどれも、BSEに感染する以前にはTSEに感染していなかったことから、スクレイピーにおいて経験した以上に、BSEの宿主域は広いことが分かる。

ii. スクレイピーは、本来決して肉食動物には伝達しなかった。従って、1990年5月、猫がスクレイピーのような疾病を発症したと報告されたときは、かなり報道関係の注目を引き、牛肉の安全に関する公共公告も発表された。

特にさらに以前の研究において、2種類のスクレイピー株を実験的に猫に感染させることができなかったことから、その後数週および数カ月してさらに多くの猫にTSEが発症したことが心配の種であった。一方CJDは、大脳内（i.c.）接種によって猫にうまく感染していた。1995年、株分類および生物化学分析が、この猫海綿状脳症に関して行なわれたとき、BSE様の徴候が見られた。同年、ノルウエーにおいていくつかの輸入された市販の乾燥猫用ペットフードが与えられていた一匹の猫に症例が見られた。1998年中頃まで、80匹以上の猫がこの疾病に罹ったことがわかった。

iii. 動物園の外国産肉食動物には、牛の屠体肉が与えられており、ピューマ（1992年）、チーター（1992年）、オセロット（1994年）、トラ（1996年）およびライオン（1998年）などには、1990年以降、TSE症例に関する多数の報告があった。また、実証されていないが、ダチョウおよびホワイトタイガーの症例に関するさらに早い時代の未確認報告もあった。後者の症例の場合、ブリストル動物園の6頭のトラが、1970年から1977年まで脳障害または肝臓障害あるいはその両方の障害があると診断された。海綿状脳症は、その中の4頭のトラに見られ、スクレイピーおよびCJDの病原体に似た原因病原体に感染したことにより発症した可能性があると示唆された。これらの動物における海綿状脳症の伝染は、前記3.43～3.44節に記載しているような、BSEが、イングランドの南西部で、1970年代初期に発症したという説とよく一致しているとみられる。海綿状脳症の症例は、動物公園で飼われている動物において確認中である。例えば、1999年3月に発表された論文には、ドイツの動物公園のキツネザル（霊長類種）に、レンダリングされた英国産の牛肉が含まれていた可能性のあるMBMを含む特別な混合飼料が与えられた後、TSEの発症があったと記載されていた。

3.53 従って、BSEの発症以前に多くの機会があったにもかかわらず、スクレイピーにかかりやすいことを示さなかった広範囲の種において、BSEが発症したように思われる。実際に、過去においてこのような種のすべてが、スクレイピーに感染ヒツジ由来のMBMを含む飼料、あるいは肉食動物の場合、スクレイピーに感染した動物の屠体が与えられていたことは大いに考えられる。

表3.1 BSEの宿主の範囲

伝達先	スクレイピー伝達	BSE伝達	
実験的伝達			
ハムスター		×	1987年、1988年
チェビオット・シープ（正系統）			1990年11月
チェビオット・シープ（負系統）	×		1991年10月
ミンク（脳内接種）	（いくつかの株）		1990年
ミンク（経口）	×		1990年
ブタ（脳内接種）	実験なし		1990年
ブタ（経口）		×	1997年
外国産の有蹄動物におけるTSE			
ニアラ	潜在的に過去250年	最初の症例	1986年
ゲムズボック	にわたって伝達なし	最初の症例	1987年
アラビアオリックス		最初の症例	1989年
オオガタネジツノカモシカ		最初の症例	1988年
エランド		最初の症例	1989年
ムフロンの		最初の症例	1992年
シロツノオリックス		最初の症例	1993年
アンコーレカウ		最初の症例	1996年
バイソン		最初の症例	1997年
肉食動物におけるTSE			
家ネコ	潜在的に過去250年	最初の事例	1990年
ピューマ	にわたって伝染なし	最初の事例	1990年
チーター		最初の事例	1992年
オセロット		最初の事例	1994年
トラ		最初の事例	1996年
ライオン		最初の事例	1998年
伝染した	×	伝染していない	

伝達特性

3.54 BSEの伝達性の最初の実証例は、BSEに感染した脳組織を接種されたマウスが発症した1988年9月のケースであった。BSEの感染性を評価すべき動物モデルを提供したことは重要であった。しかし、マウスにおける潜伏期間は、分かっているスクレイピー分離株の場合より短かった。この研究結果から、感染性を評価するためマウスモデルは有効であることが実証されたが、BSEおよびスクレイピーの伝達特性上の相違も示された。

3.55 同様に、BSEおよびスクレイピーの潜伏期間は、実験的に感染させたマーモセットにおいて異なることが分かった。1988年2月の接種後、スクレイピーに感染した動物が、BSEを接種され1991年1月に死亡した動物より、2～8カ月早く死亡したことが分かった。しかし、この研究に使用した動物は数（スクレイピーおよびBSEそれぞれに2匹）が少なく、感染物質投与量の比較にも問題があり、潜伏期間の相違に関する確固たる結論を導き出すことは困難であった。

3.56 2つの疾病の伝達特性に関するそれ以上の相違は、実験動物の脳に起こった疾病パターンにあった。地理的および時間的に異なるところから採取したスクレイピー組織を接種されたマウスは、さまざまな脳障害を有することが分かった。また、同様に異なるところから採取したBSE組織を接種したマウスの疾病は、非常に類似したパターンを有する。結果として、スクレイピーと違い、BSEの場合は、ひとつのみの株が、異なるところから採取した接種組織中に存在することが判った。当時の仮説からスクレイピーが地理的に離れた多くの場所で牛に伝達したことが示唆されたので、20種以上のスクレイピー株が分かっていた状態では、数種のBSEの株が明らかになると思われた。1996年以降、マウスを使用した株分類研究により、BSEによる病変の様相はすべての既知のスクレイピー株によるものと異なることが明らかになった。

3.57 スクレイピーおよびBSEが同じ病原体によって起こるかどうかを判断できる実験（すなわち、自然界のスクレイピーを牛に植え付ける）は、英国では行なわれなかった。しかし、1979年アメリカ合衆国においてこの実験が行なわれた。その年、テキサス州ミシジョンの「米国農務省（USDA）」において、「サフォーク種」ヒツジの群からのスクレイピー病原体を接種された牛が、BSEと全く異なったTSEを発症した。この最初の伝達結果は、臨床学的または神経組織学的実験ではなかったが、1988年10月にCVLの部長であるワトソン博士に伝えられ、引き続いて、CVLの伝染病理部のプロジェクトリーダーの一人であるラッソール博士がUSDAを訪問した際にも伝えられた。実験での牛の脳のマウスへの接種が試みられたが結論が出ていなかったため、この時点では結果は発表されなかった。スクレイピーに感染したヒツジと牛との間の臨床的および組織学的相違に関する結果は、1995年に発表された。スクレイピーに感染した血統の異なる多くのヒツジから、また異なった州から収集したスクレイピー接種材料を牛の脳内に接種するという類似研究が、米国国立動物疾病センターで行なわれた。1994年に発表された結果から、こ

のスクレイピー病原体は牛にとって病因となるが、BSEの脳病変特性と同じ臨床的様相を示さないことが分かった。

3.58 なぜ実験が英国で行なわれなかったかに関する理由はいくつか考えられる。リチャード・サウスウッド卿（牛の海綿状脳症に関する作業部会の議長）が自分の手紙においてMAFFの事務次官であるデリック・アンドリュース氏に1988年6月21日に推薦した実験であった。しかしこの実験は、「サウスウッド作業部会報告」の中で、あるいは「ティレル委員会報告」の中では明確に推薦されてはいなかった。（「サウスウッド作業部会」および「ティレル委員会」の詳細は、それぞれ第4編「サウスウッド作業部会（1988年および1989年）」ならびに第11編「サウスウッド後の科学者達」から参照することができる）この実験には費用がかかるし、アメリカ合衆国ではすでにその実験が行なわれていたことが分かっていたことから、子牛へのスクレイピーの直接接種には低い優先順位しか与えられなかった。そのような実験結果は解釈困難とも考えられていた。

否定的な結果は情報として有益であるが、スクレイピーが牛に伝達された時、牛に伝達したスクレイピーがBSEと同じであることを証明する必要がある。多くのスクレイピー株およびBSEが感染源の1つである可能性を考えると、正しく仮説を検証するため、すべてのスクレイピー株を牛に別々に接種する必要がある。このような実験は費用が嵩むが、第2に、伝染を抑制するための対策が実行されているので、政策上の観点からも、実験の必要性がそれほど緊急を要するものとは考えられなかった。またその結果は、主に学問的な関心事であると考えられた。

3.59 しかし、1988年にBSEの伝達性を最初に証明したことによって、BSEおよびスクレイピーの伝達特性には相違の可能性があることは明白であった。スクレイピーは、ハムスターを感染させたが、1988年まではBSEをハムスターに伝達させる試みには失敗していた。その後の研究結果からその可能性は益々高められた。

病因

3.60 1982年、ハドロウは、スクレイピーに感染したヒツジの各種の組織の感染性を研究し（2.162～2.163節を参照）脳および脊髄の次に、脾臓、リンパ腺、腸のパイエル板および扁桃などのリンパ節細網系（LRS）の組織が、最も感染しやすいと判断した。この判断に基づいて、感染の可能性があるという点から最も危険だと思われるそのような組織をヒトの食物連鎖から排除するため、「牛特定臓器」（SBO）禁止令が、1989年11月13日に導入された。しかし、マウスのバイオアッセイを利用した牛の類似研究（この実験方法の詳細は、1.43節を参照）によって、BSE感染した牛からの脾臓、リンパ腺および扁桃から、BSEは伝染しないことが分かった。LRSの組織に関して、生後6カ月齢の子牛の、パイエル板のある末梢の回腸だけが感染したことが証明された。しかし、BSE症例から採取したLRS組織を接種したマウスの脾臓で、感染性が証明されたことから、この病原体が最初にマウスに感染した後、種の壁を越えたことが明らかになった。それにもかかわらず、これら2つの種における組織の感染性のパターンおよび範囲は全く異なる。

3.61 BSEは「スクレイピー様」疾病であるが、牛にいったん発症すると、その性質は、特に宿主域および病変相が異なる。極めて小さくても、そのような相違はBSEが「不変異スクレイピー」であったという当初の説と一致していないように思われる。BSEは、変異スクレイピーすなわちヒツジにおける突然変異から生まれた変種であるか、あるいは牛における突然変異（3.70節を参照）による新しい牛の伝達性海綿状脳症（TSE）であった。または可能性は少ないがそれら以外の他の種における突然変異によるものであった。この点に関して、動物園から死体が、また外国から動物の骨がレンダリングのために時々送られてきたこと、それらが牛用飼料の肉骨粉（MBM）の原材料になっていた可能性があったことは注目に値する。

（ ）レンダリングにおける方法の変更の影響

3.62 3.23節で述べたように、BSE流行の発生時期および場所に関するワイルスミス氏の説明は、主に1970年代後期および1890年代初期に英国に導入されたレンダリングの処理プロセスの変化に注目して行なわれていた。また、ワイルスミス氏のレンダリングに関する考察は、その調査中に行なわれていたが（3.27から3.31節）、溶媒抽出に関する彼のその後の結論には、疑問が残る。ワイルスミス氏がレンダリングプロセスを調査したのは、スクレイピーは200年以上にわたって英国の風土病であり、少なくとも1900年以降牛用の飼料に関係していたが、それが何故今頃になって牛に発症したかを究明するためであった。しかし、上記に結論づけたように、この病原体が既存のスクレイピー株のいずれでもないとするれば、動物飼料の与え方、飼料製造方法またはレンダリング処理プロセスになんらかの変更があったと仮定することは、BSEの発生を解明する上で必要なくなる。しかも、レンダリングに関する証拠を検証しても、溶媒による抽出作業の中止が、実際の流行病と矛盾しないBSEの発生と関係があるとの説明はつかない。

3.63 ワイルスミス氏は、レンダリングの処理プロセスにおける変化を調査中、1980～1982年に溶媒抽出作業が極端に減ったことを観察し、その期間を、スクレイピー様病原体に牛が曝露された影響が出始めたと予想される時期と関連づけた。しかし、1960年代から1970年代の間、MBMの約30～50%が溶媒抽出を行わない方法で製造された。つまり、溶媒抽出を行わないMBMの比率は、その時までには全生産量の約90%に増大したが、溶媒抽出を行わないことは、1980年代初期には新しい要因ではなかった。さらに、いくつかのレンダリング工場は、溶媒抽出を全く行っておらず、南イングランドのさらに大規模な工場の1つが、当地でBSEが発生する少し前に溶媒抽出を中止したに過ぎなかった。

3.64 スクレイピーに関する初期の調査から分かったことは、熱処理によって完全にこの病原体を不活化することは極端に困難であること、ならびにこの病原体の株にはとりわけ熱に強いものもあるということであった。NPUのデービット・テイラー博士によって、1990年にBSEおよびスクレイピーの不活化に対する、さらに一般的なレンダリングプロセスの変更の影響を測定するための一連の実験が、レンダリングと共同で一連ので始まった。

感染性を最終製品において検出できるかどうかを判定するため、このような実験は、スクレイピー病原体を加えた原材料を加工する産業生産方式と類似したパイロットスケールで行われた。

3.65 通常のレンダリングプロセスに加え、ヘプタンを使用する溶媒抽出システムがテストされた。このような加工は1992年秋に始められ、1992年12月には、NPUにおいてマウスのバイオアッセイも始まった。レンダリングによって製造されたMBMの試料は、溶媒抽出が使用されたときでさえすべてに感染性があり、133 で20分間高圧蒸気を使用したときだけ、この試料が不活化であることが観察された。このような結果は1996年6月、「欧州委員会」に入手され、1997年12月「Veterinary Record (獣医学記録)」に発表された。さらに、試料を30分間100 まで加熱し、特定の種類の溶媒を使用して抽出する実験によって、病原体を不活化する場合、どの溶媒もその他のものと較べてあまり大きな影響を及ぼさないことが分かった。弱い不活化(約10分の1)は、すべての処理において起こり、溶媒より熱に影響されることが分かった。

3.66 熱による不活化に関する1998年の研究結果によって、BSE病原体は、現在までのところテストしたスクレイピー病原体のいかなる株より、不活化に対して抵抗力があることが示された。この相違は、BSE病原体の特定の生物化学特性および立体構造の特性に関連するかも知れないが、明確ではない。

3.67 3.29節で述べたように、ワイルスミス氏自身は、BSE発生の重要な要因として、レンダリングにおけるバッチ処理から連続処理の変更は軽視していた。上に述べた研究結果により、溶媒抽出の中止が広まったことはBSE発生において重要な出来事であったという彼の考えに疑問がなげかけられた。3.23節で説明したように、畜産副産物産業に関する規則の変更によって、管理が緩和されるよりむしろ厳しくなった。従って、処理加工の変更は、BSE発生の唯一の原因ではあり得なかったし、規則の変更は全くその要因ではなかった。

BSE感染の発生源および経路に関するその他の理論

3.68 ワイルスミス氏の結論には、この疾病(スクレイピー)の発生源、即ち牛への初期の伝達(ヒツジが依然としてMBMに処理されていたこと)とその広がり(家畜飼料に混入されたMBMにおいて)について密接な関係が示された。しかし、仮にこれまで述べてきたように、この疾病の発生源が不変異のスクレイピーではなく、1970年代のある時期における単一発生源であり、これが1980年代初期において共通の発生源として広がった可能性がさらに大きいならば、この疾病の発生源、初期伝染および広がりにおけるそのような密接な関連を仮定する必要はない。

3.69 反芻動物性飼料禁止令の影響が、この疾病が飼料内のMBM成分を通じて広がったという強力な証拠になった。疫学研究によって明らかになったことは、汚染MBMの多くが疾

病がまだ認識されていない流行の初期に感染牛の屠体から得られたことから、この疾病が繰り返されたということである。しかし、この疾病の発生源に関して多くの説があり、それらの多くは、牛に対する初期伝達について異なった意味合いを持っている。

3.70 プリオン蛋白遺伝子の突然変異は、それが体細胞に起こると散発性TSEを発症し、あるいは生殖系細胞に起こると遺伝性TSEを発症することがある（1.26～1.27節を参照）。どちらも、この疾病の単一発生源になることがあり、以下の例のように、様々な伝達の手段になることがある。

i. 散発的な突然変異は、動物（牛またはヒツジ）の体細胞に起こるか、あるいは同じようにその他の種にも起こる。これらの動物は、少なくとも臨床状態を呈する前の感染があり、飼料にリサイクルされ、さらに感染は広がる。この可能性は、クールー病が散発性CJDのたった1つの症例から始まり、食人または埋葬の習慣によって他の人間に伝染流行するという説に類似すると思われる。

ii. 散発的突然変異は、1頭の動物の生殖系細胞に起こる。この突然変異は、子孫に遺伝しTSEを発症する。その子孫のいく頭かまたはすべてが飼料に再生され、流行を広める。人工授精（AI）に使用した雄牛に起こるこの種の散発的突然変異は、広い地域で多くの子孫に遺伝し、前記の項（i.）よりさらに速く伝達する。長い潜伏期間および子孫の50%だけにプリオン突然変異が遺伝されるという事実を考えると、BSEの流行がAIの雄牛に起因するという考えは、見逃されることがある。モリス教授は、そのような可能性は疫学的証拠と矛盾するもので、あり得ないと考えた。しかし、1970年代にイングランドの南西部でたった1頭だけの雌牛に突然変異が起こったことは、筋道が通っていると考えられた。

. 前記の項目（i.）の散発性かあるいは（ii.）の遺伝性であるかどうかには拘わらず、TSEに感染した雌牛から、動物用医薬品またはホルモンをつくるために使用する組織を採取している。これら汚染した医薬品またはホルモンが、その他の牛に注入され、この疾病が広まる。このような牛が飼料に再利用され、さらにこの疾病を広める。このような感染経路は、感染したヒト成長ホルモンによって引き起こされた医原性CJDの症例と同じである。分かっていることは、プールした下垂体から作られた牛の下垂体成長ホルモンが、1970年代～1980年代に実験農場の乳牛に泌乳促進のため使用されたことである。また、ヒツジおよび豚の下垂体から得た下垂体ゴナドトロピンが、牛における受精卵移植において受精能力を促すため使用された。この技術を使用するとき、発情のタイミングが、プロスタグランジン（植物から採取あるいは遺伝子組み換えバクテリアを使用して人工的につくられた）あるいはプロゲステロン（ほとんどが牛の子宮、すなわちBSEに感染した牛において感染性を得たことが判っていなかった組織から採取した）によって調節される。従って、この下垂体ゴナドトロピンは、人工授精後に過排卵（多数卵受精）を引き起こし、多数の受精卵をつくるために使用される（第12編「畜産業」を参照）。ホルモンと同様に牛ワクチンは、BSE病原体の潜在的発生源であった。

・ヒツジの体細胞または生殖細胞のプリオン遺伝子の突然変異によって、スクレイピーの新しい1株が生まれる。この可能性は、現在コンプトン市にある動物衛生研究所(IAH)に在籍のホープ博士によって考察された。最近、分子分析によって、BSEと自然界スクレイピーの分離株(CH1641株)との間の生物化学特性における類似点が明らかになった(特に、糖化パターンにおいて。詳細は、3.241~3.242節を参照)。面白いことに、この株は、1970年の自然発生的なスクレイピー症例から分離されており、モリス教授が提案した牛の曝露タイミングの可能性の1つと矛盾しない。しかし、CH1641株は、実験したマウスにおける病変の様相がBSEと異なり、区別して考えなければならない。

3.71 プリオン遺伝子の突然変異に加え、今までに述べた毒性薬物の使用によって、正常プリオン蛋白PrP^Cが病気と関係する形であるPrP^{Sc}への変化が、一頭の動物においてもたらされ、その後TSEが発症し、これがリサイクルに回された。この理論は、ウシバエに対する有機燐化合物の処理に関連して、以下でさらに論ずる。

要約

3.72 感染性疾病の流行を調査する人々にとって、感染源を探すことは当然の行動であった。BSEの症例において最も明らかな説明は、この疾病が脳においてスクレイピーと同じ変化をもたらしており、スクレイピーは、発生源はヒツジのスクレイピーすなわち家畜の疾病として唯一知られているTSEであるということであった。市販の牛用飼料に使用されたMBMに混入された屠殺されたヒツジの廃棄物が、牛の感染経路であった。すべての感染した牛に共通する要因の1つに、市販の牛用飼料が与えられていたことが確認された。では何故、牛は以前に感染していなかったのか。2つの可能性が考えられる。第1は、MBMにおけるヒツジの脳の比率が増加したこと、牛用飼料において感染力価(レベル)が増加したこと。第2は、レンダリングの工程を新たに変更したので、スクレイピー病原体の不活化効果が減少したことである。スクレイピーの源は、1988年であったことは信頼できるし、実際、「サウスウッド特別作業部会」に受け入れられていた。しかし、発生が何故英国に限定されたか、ならびにこの疾病がハムスターには何故伝染しなかったかなどが、まだ不確かであった。いかなる動物のTSEもヒトに伝達しないと理解されており、特に疫学研究によって、CJDの原因はスクレイピーではないと結論づけられたことから、BSEがヒトに伝達する可能性はほとんどないと考えられていた。1989年と1990年に、スクレイピー原因論を大いに疑問視するような出来事があったが、1988年末から1996年3月までの危険性評価において、スクレイピーはヒトに影響を及ぼさないという事実が公式に確認されていた。

3.73 後に、スクレイピー原因論が確実ではない恐れがあるとする見解が、1989年から増えた。レンダリングの変更の意味が疑われるようになり、BSEが伝達する可能性のある宿主の種の範囲は広がった。1990年の夏、猫にTSEが観察され、その後まもなく、BSEを豚に伝達させる実験に成功した報告は、当時の理論を覆す重要な出来事であった。BSEの原因である病原体が、スクレイピーと比較してより広い宿主域を有することは明らかであり、

この点においてスクレイパーよりさらに悪性であった。ヒトに伝達する危険性への認識は高まった。

3.74 最近の疫学的分析によって、BSEの潜伏期にある症例由来の牛廃棄物がMBMにリサイクルされ、BSEの流行が速く広まったことの重要性が指摘されている。MBMは、実際に流行を広げるベクターであったが、その起源は、今では非常に早い時期であったと考えられ、イングランドの南西部に限定されている。1970年代に、南イングランドの単一発生源から始まり、比較的少数の動物を巻き込んだ流行のいくつかの繰り返しの事実は、潜伏期のものおよび誤診のものもあるが、入手できるデータとおおむね一致しているようである。BSEのたった1つの株が確認され、それは、また単一発生源と一致している。この株が、おそらくプリオン蛋白遺伝子の新しい突然変異から起こるTSEの新しい株であったと考えられる。牛および牛の仲間の種が最も感染し易いので、新しい株がウシ種の株である可能性が非常に高いが、新しい株が発生した種については結論にまで至っていない。

3.75 BSEに関する事項のその他の状況を調査した結果は、3.101節で再び述べる。このような調査には、伝達、感染必要量および病因に関する実験が含まれる。しかし、詳細にそれらを検証する前に、BSEの性質および原因に関するその他の理論を考察する。

BSEの性質および原因に関するその他の理論

3.76 本章のこの部分では、BSEの性質および原因を明らかにするため提出されたいくつかの別の仮説を検証する。この「調査」において、有機燐化合物の使用、自己免疫反応、内分泌毒及び臭化メチル毒など、多くの理論に関する情報が得られたので、提供されたすべての説明事項について考察した。しかし、それ以外にも考えられる事実を徹底的に考察し、科学的なデータによって裏付けされたと思われる数少ない論証にも焦点をあてた。これらは、感染動物の劣化した神経細胞にPrP^{Sc}が蓄積されたという多くの証拠と照らし合わせて検証されている。すなわち、信頼できそうなすべての理論は、TSEにおけるPrPの中心的な役割について説明できなければならない。

有機燐化合物

3.77 1930年代末期から、有機燐化合物(OP)は、ウシバエの来襲に対処するため、肉牛用の殺虫剤として広く使用されていた。ウシバエは、家畜、肉加工および製革産業(牛皮に穴があくというバエからの損害のため)にとっては大きな損害の元凶となる代表的なものであり、経済的に非常に重要なものであった。その結果として、1936年以降、この寄生虫を抑制し撲滅するため、たびたび制定法が導入された。当初は、植物(「デリス」)からつく天然の殺虫剤が使用されたが、全身に効果のある方法ではなかったため、動物の皮下に住みついた幼虫になんの効果も及ぼさなかった。1960年に投与用OP製剤が導入され、それは簡単に使用できる効果的な全身治療法になった。1960年以降の多くの時代は、それぞれが異なった有効成分を含むいくつかの化合物が利用でき、その使用が許可された。

フォスメット (phosmet) は、高い農薬活性を有し、すぐに新陳代謝するため、その他の製剤と比較して最も広く使用されたことから、これで汚染した恐れがある牛乳を一般の消費へ提供しないために必要な時間を短縮させることが求められた。

3.78 サマーセット出身の有機農業者であるマーク・パーディー氏は、1980年代初期から農業にOPの使用を拡大させないための反対運動に積極的に関わった。BSEの確認以降、彼は、BSE症例が観察されたデヴォンの5つの農場における調査に基づいて、OPの使用とBSEの発生率の関係を導き出した。彼は、殺虫剤によって処理された材料から調合された特定の銘柄の飼料と共にOPフォスメット (phosmet) 含有殺虫剤を使用したことが、これら感染牛を出した農場の共通の特徴であったことに注目した。マーク・パーディー氏の結論は、このような要因のいずれかまたは両方とも、遺伝的に感染しやすい牛においてBSEを引き起こすというものであった。さらに、彼が注目したことは、BSEに感染した牛に見られる疫学的観察と既知の神経毒性OP薬剤に曝露された実験動物の神経組織に見られる疫学的観察との間の類似性であった。このような初期の観察は、1988年1月の「ファーマーズウィークリー」(Farmer's Weekly) 宛の手紙において発表された。

3.79 1992年まで、MBMは、BSEのベクターであると一般に認められていた。パーディー氏はこれを認めなかったが、BSEの発生を、ウシバエ撲滅地域すなわち感染牛の強制処理が「(イングランドおよびウエールズ) 1982年ウシバエ命令」によって施行された地域と関連づけた。また、OP物質を使用しない農場において、市販の濃厚飼料が与えられ注意して飼育された牛にBSEが発症していないと主張し、従って飼料の関連性を否定した。さらに、彼は国内および動物園の動物におけるBSEに似た疾病の発生は、汚染した飼料の摂取よりむしろノミ取り首輪および駆虫剤に使用したOPに曝露されたためであると述べた。

3.80 MAFFおよび他の人々は、それに対して異論を唱えた。パーディー氏は、それでもフォスメット (phosmet) の使用によってBSEが引き起こされたと主張し続けた。文献の見直しおよび牛の数少ない試験に基づき、OPが影響を及ぼす恐れについて、いくつかの可能性のあるメカニズムを提起した。最初の提起は、OPの抗コリンエステラーゼ活性は興奮毒性の原因となり毒物投与で細胞の死を引き起こすことは既知であるので、その化合物がBSEに感染した牛に神経変異をもたらす直接の原因であるというものであった。しかし、BSEが、異常プリオン蛋白PrP^{Sc}によって発生するプリオン変性であることが認められるようになったことから、パーディー氏は自分の仮説を修正し、BSE疾病の進行中にOPから影響を受けるかも知れないPrPに関係するいくつかの新陳代謝プロセスを提起した。彼の主張の要旨は、OPの影響によってPrP^CがPrP^{Sc}に変化するというものであった。この変化は、蛋白質の折りたたみに関係する補助蛋白 (分子シャペロン) との干渉を通じて起こるか、あるいはPrPのmRNAが「フレームシフト」を引き起こすことによって起きるというものである。後者の場合、RNAの蛋白質の変換分子が組み合わさり、異常に折りたたまれた蛋白質を産出する。このようなプロセスは、成牛および子宮内胚の両方に発生すると仮定された。

BSE病因に関する有機燐化合物（OP）関連の実験的証拠

3.81 パーディー氏の仮説の第1段階として、PrPのOP化合物との共有結合反応（すなわち化学反応による）の起こり易さを評価する最初の実験が、1995年の「医学研究会議」（MRC）のもとで行なわれた。この実験において、OPがプリオン蛋白を結合させることは明確には起こらなかった。パーディー氏の主張によると、使用したOP化合物（各種の蛋白とよく反応させるため選択したジイソプロピルフルオロリン酸）が、フォスメット（phosmet）すなわち彼がBSE発生原因であると主張した化合物と十分に類似していなかったため、意義ある結果がでなかったということであった。

3.82 ワットレイなどが、培養カルチャーでのフォスメット（phosmet）の神経芽腫細胞に及ぼす影響をテストした1998年まで、追加研究は行なわれなかった。この細胞をフォスメット（phosmet）に曝露させた結果、PrPのmRNAのレベルは変化しなかったが、この細胞表面のPrPのレベルが増大した。このような結果から、PrPとフォスメット（phosmet）と間の直接相互作用は明確ではなく、フォスメット（phosmet）がPrP^{Sc}を発生させるため、BSEが直接発生するという仮説を支持できなかった。しかし、フォスメット（phosmet）を使用すると、細胞のプリオン疾病病原体に対する感受性を変更できることが示唆された。これらの結果から、この種類の有機燐化合物殺虫剤が共通の影響を及ぼすがどうか、あるいは同様に英国におけるこのような実験結果がBSEの発生に関連があるかどうかまだ確定できない。

3.83 PrP^CのPrP^{Sc}への変換を実験的に誘導できる研究は行なわれなかったが、1999年に行なわれた *in vitro*（試験管内）実験によって証明されたことは、ヘリックスに富んだPrP^Cが、酸性条件下で一つの二硫化結合を破壊することによって、シートに富んだ構造に変換される可能性があることである。このPrPは、溶解性があり、プロテアーゼ消化作用に著しく抵抗性があることが分かった。多くの場合、明らかなシート構造を有するPrP^{Sc}への中間体のように見える。しかし、PrPを、この疾病を発症させるPrPの異性体に、完全に変換することは達成されていない。PrPを化学的に変化させたものから感染性を証明できていないが、このような結果から、化学変化が、PrP^CをPrP^{Sc}に変換するための引き金になっていた可能性はある。

3.84 最近の研究から、プリオン蛋白が銅代謝の調節において、役割を担う可能性があることが明らかになった。プリオン蛋白は、8ペプチドの反復領域において、銅と結びつくことが明らかになったし、プリオン蛋白が欠乏したマウスは神経間の接触点において銅が不足することが分かった。このような欠乏症は、これらのマウスの微妙な神経学的変質が原因である可能性がある。プリオン蛋白と結合した銅は、スーパーオキシド・ジスムターゼのように、抗酸化剤（有害な酸素フリー・ラジカルを不活化する）として働くと考えられた。PrP^{Sc}は、この抗酸化剤の機能を抑制することによって部分的に働くことがある。

3.85 同じ研究者達のその後の研究により、マンガンはPrPと結合できることが証明され

た。多量のマンガンおよび少量の銅の存在下で成長した細胞内のPrPは、プロテアーゼ抵抗型に変化することがある。しかし、プロテアーゼ抵抗型プリオンがその他の点でPrP^{Sc}に類似しているかどうか、及び特にそのプリオンに感染性があり、実験に使用したマウスに疾病が発症するかどうかはまだ分かっていない。マーク・パーディー氏は、スクレイピー、CWD（慢性消耗性疾患）およびCJDが広く流行している地域では、それぞれ土壌に銅が少なくマンガンが多い地域であることを示唆する証拠に注目した。マンガンと結合したPrPが、PrP^CをPrP^{Sc}に変換する引き金となるかどうかの結論はまだ出ていない。

自己免疫病説

3.86 第1章で論じたように、免疫系が正常に反応しない自己組織内において、自己の免疫系が細胞毒性的破壊反応を始める時、自己免疫疾患が起きる。いくつかの自己免疫疾患は、ある異質のバクテリア蛋白に対して抗体をつくる免疫系によって起こると信じられている。その異質のバクテリア蛋白は宿主蛋白とある程度似ているので、その抗体が宿主蛋白と交差反応し、宿主組織の炎症と破壊を起こす。

3.87 BSEが自己免疫疾患である可能性は、流行後期まで考えられなかった。1996年のテイラーらの発表によって、機能性免疫システムを欠いたマウスは、皮膚切除試験によってスクレイピーに曝露した後にも疾病を発症しなかったことが明らかになった。これによって示唆されたことは、免疫系の細胞が感染性がある病原体を接種周辺部から脳に運ぶと考えられる、ということである。しかし、このような結果に対して、免疫系それ自体がこの疾患の原因である、すなわちスクレイピーが自己免疫疾患であると提起したロンドン、キングカレッジのアラン・エブリング教授およびジョン・ピルト教授は、異なった解釈をした。

3.88 この説の真偽を判断するため、彼らは、牛用飼料に存在する可能性のあるバクテリアと基本的なミエリン蛋白との間の分子構造の類似性に関する証拠を追求し、アシネトバクター・カルコアセティクス菌（*Acinetobacter calcoaceticus*）において、意味があると思われる配列を確認した。また、プリオン蛋白に類似した大腸菌類における配列も確認した。このような両バクテリアは、「緑色屑肉」（一般的に、これは糞を含め、胃腸の組織）において発見されたと思われる。

3.89 アシネトバクター・カルコアセティクス菌に対する抗体は、BSEに感染したウシにおいて正常対照群と比較して増大したことが認められたとき、自己免疫に関する仮説は支持されたようであった。また、抗体の上昇レベルは、vCJDの2つの症例、多発性硬化症グループにおいても見られたが、発病後12カ月たった患者、あるいはウイルス性脳炎の患者または正常対照群では見られなかった。大腸菌の抗体レベルは、正常対照群のそれとあまり差はなかった。

3.90 このような結果に基づき、BSEは、牛のアシネトバクター・カルコアセティクス菌

に対する抗体が引き起こすEAE（アレルギー性脳髄炎）に類似した自己免疫疾患であると仮定された。また、アシネトバクター・カルコアセティクス菌による伝染は、複数の神経組織の硬化症およびvCJDの病因論において、役割を担うであろうと提起された。

BSEが自己免疫疾患でないことを示唆する証拠

3.91 自己免疫に関する仮説は、矛盾するように思われる多くの観察結果が存在することから、BSE感染に関して信頼性のある論証として広く認められていなかった。EAEおよびBSEの病因論はかなり異なるので、EAEとBSEとが類似するという主張は確立されていない。EAEは、感染の初期の急性炎症性反応という特徴があるが、BSEの場合はそのような反応は起こらない。さらに、EAEの主な特徴である脱髄（神経線維を保護するミエリンシースの変質）は、BSEでは起こらない。

3.92 提起されたBSEの自己免疫メカニズムに関して、疑問視されるいくつかの物理的特徴がある。ほとんどのバクテリアのように、アシネトバクター・カルコアセティクス菌は通常の殺菌処理によって消滅する筈である。さらに、サルモネラ菌および大腸菌のように、アシネトバクター・カルコアセティクス菌はいずれのレンダリング処理においても生き残れない。それが牛の飼料に存在する場合、MBMより穀物成分の汚染物質である可能性が大きい。しかし、それは、草、干し草およびサイレージに存在する一般の微生物であり、恐らくすべての市販の牛用飼料に存在する共通の汚染物質である。従って、牛用飼料の試料には、反芻動物性飼料禁止令の発令の前後において同じ量のバクテリアが含有されていたと予想される。このような例においては、牛用飼料からMBMを除去しても感染をくい止めることはできないと予想される。

3.93 また、牛のミエリン蛋白と類似した配列を示すアシネトバクター・カルコアセティクス菌中の関連抗原の配列は、4 カルボキシ・ムコノラクトン・デカルボキシラーゼという酵素が有する配列であると考えられる。独自の研究から、牛のミエリン蛋白が容易に蛋白分解酵素によって分解することが分かる。従って、アシネトバクター・カルコアセティクス菌の抗原は、牛の腸内の消化作用によって破壊される可能性がある。

3.94 エブリンガー教授およびピルト教授は、BSEに感染した牛のアシネトバクター・カルコアセティクス菌に対する抗体を解明すべきであると主張していた。しかし、アシネトバクター・カルコアセティクス菌の抗原と牛ミエリン蛋白の分子が非常に似ていることを考えると、神経蛋白が破壊されつつあるBSE感染牛において、アシネトバクター・カルコアセティクス菌に対する抗体であるというより、むしろ劣化する神経組織に対する抗体である可能性が実際は大きい。

3.95 BSEに関する自己免疫説は、TSEに関するプリオン仮説の知識ともまた、矛盾するようである。プリオン遺伝子の特殊な突然変異は、古典的な常染色体優性形質として引き継がれた家族性CJDを引き起こす。家族性CJDのものと同様なプリオン遺伝子変異を持つよ

うに仕組まれたトランスジェニック・マウスは、海綿状脳症が発現する。この脳症はその後、他のマウスに感染し伝達する。

3.96 CJDは、ヒトの神経変性疾病の1グループに属する。この病気では、神経細胞内に炎症性反応を起こさずに、蛋白の不溶性凝集がゆるやかに蓄積することと、神経細胞の破壊が関連する。いくつかの神経細胞の破壊は、家族性CJDのように遺伝的に決定され、特殊な遺伝子の突然変異によって起こる(2.21~2.27節を参照)。また、神経細胞における異常な蛋白凝集は、「アルツハイマー」および「パーキンソン」病など多くの類似疾病の原因になる(2.39~2.47節を参照)。このように他の神経変性状態において起こるように、同じ基本メカニズムが、TSEにも起こり得ることから、恐らくプリオン仮説は、自己免疫仮説より、不溶性蛋白凝集が存在する説明として、さらに認められる可能性がある。

3.97 自己免疫説をさらに不利にするのは、機能的な免疫系が欠如したマウスでは、マウスに適合させたBSEの病原体が脳に直接接種された場合、疾病を発現するが、マウスに適合させたBSEが末梢に接種された場合には、感染しないという観察結果である。従って、マウスに適合させた疾病は、免疫系が欠如したマウスに感染することから自己免疫疾病ではあり得ない。注目すべきことは、BSE感染乳牛の脳組織から、免疫不全マウスには、脳内接種により直接伝達は起こらないことである。このことは自己免疫に関する仮説と一致しているように見えるが、一方、フレーザーなどの論文において、さらに種の壁があること、及び病原体がネズミのリンパ節細網系(LRS)において複製しなかったためという理由が示唆されている。この実験から、LRSは感染性病原体を複製し、伝達させるためには、TSEに関して無傷でなくてはならないことが分かる。

3.98 エプリンガー教授およびピルト教授は、BSEプリオン蛋白ではなく、牛のミエリン蛋白に対する免疫反応によって、BSEに感染した脳組織をEAEの産物として使用したマウスおよびその他の種による伝達実験の結果を説明した。しかし、実験動物を使用する方法では、補助的薬剤を使用せずEAEを誘発させるのは困難であることが分かる。さらに、BSEは回腸などの非神経組織を使って伝達されていた。

要約

3.99 TSEを引き起こす際にPrP^{Sc}の役割を認めていない説は、未だ確認されていない。従って、神経細胞に対する有機燐酸化合物の毒性の直接的影響は、これらの疾病に対するありそうもない説明であるようだ。有機燐酸化合物が神経芽腫細胞の細胞膜上にPrP^Cの発現を増大させるいくつかの証拠はあるが、PrP^CからPrP^{Sc}への有機燐酸化合物による変換は、実験では達成されていない。最近の研究で、*in vitro* でPrP^Cから β -PrP先駆物質へ部分的に変換できることが示された。 β -PrPの分子構造は、シートが多く、プロテアーゼ消化に対して抵抗性があるが、PrP^{Sc}と異なり、溶解性がある。別の研究からは、PrPは銅と結合すると抗酸化特性をもつことがわかった。マンガンを銅が置換されると、PrPはプロテアーゼ抵抗性のある形態に変わる。PrPのこの形態および β -PrP先駆物質のどち

らも、実験動物における疾病の原因になるかどうかは未だ分かっていない。しかし、PrP がin vitroで適当な化学物質によって変化することがあるという発見から、類似の反応がin vitroで環境要因によって起こる可能性がある。

3.100 3.91～3.98節に述べられた証拠により、自己免疫説は、恐らく不正確な前提条件に基づいているということが示唆される。この説は、BSEおよびBSE流行に関する多くの観察された特徴と一致していないので、これによってこの疾病の原因に関する現在の我々の解釈に、異議を唱えることはできない。

BSE 伝達の継続的流行およびその他の伝達経路

3.101 MBM が BSE 伝達の考えられるベクターとして確認されていたが、別の感染経路があるかどうかについて検討することが重要であった。母子感染が伝達においてある役割を果たした可能性が、流行の初期に検討された。ヒツジのスクレイピーでは母子感染の証拠があったが、その他の TSE であるクールー病、非家族性 CJD、TME（伝達性ミンク脳症）などでは、そのような証拠は見られなかった。この流行の根源をつきとめるには、あまり重要とも思えない母子伝染を調べるしかなかったため、ウシの母子感染の有無を判定することがまず第一と考えられた。また、スクレイピーの感染経路として確認されていた水平方向の伝達も同様に検討された(第2章を参照)。

3.102 これら縦横両方の感染経路は、この疾病の流行を研究する複数の独立した科学者グループによって検討された。リチャード・レイシー教授は、BSE の流行は当初、MBM に含まれる感染した牛の再利用によって広がったが、後に母子感染および水平伝達による風土病に変化したと提起した。ヘレン・グラント博士を含む他の科学者たちは、母子感染に関する懸念を取り上げ、MAFF がスクレイピー原因説を抛りどころとした場合、BSE の流行を母子感染の可能性として考察する必要があるという事実を強調した。ケンブリッジ大学のイボール・ミルズ教授は、BSE に感染した雌牛から生まれた子牛を繁殖のために使用すべきでないと提案した。

3.103 疫学的データによると、1988 年の反芻動物性飼料禁止令の施行以降に出生した動物（いわゆる禁止令以降に産まれた動物、すなわち BABs (born-after-the-ban)）において、1991 年以降に BSE が発症した原因として最も考えられるのが、同飼料禁止令施行以前に製造され、飼料供給連鎖または農場に残存していた飼料に含まれる反芻動物蛋白への曝露であることが明らかにされた。ただし、母子感染およびまたは水平伝達が発生した可能性もあった。

3.104 この問題に取り組むため、以下の方法がとられた。

- i. 血統データの分析 (1988 年)
- ii. 長期のコホート研究 (1989 年)
- iii. 受精卵移植に関する研究 (1990 年)
- iv. 胎盤、腸、牛乳による感染性 (1989 年および 1995 年)

血統データの分析およびその他の遺伝的研究

3.105 3.15 節で述べた通り、1987 年には複数の発症をみた群での調査が試みられ、遺伝的証拠が追求された。それにはこの疾病の原因の可能性またはこれに感染しやすくする可能性のいずれかがある。「獣医学記録」に発表された調査結果から、単独の遺伝子が継承されたものではないとされた。しかし、同じデータを使用したウィジェラトン氏の分析は、BSE の常染色体劣性遺伝と矛盾していなかった。いずれの分析も、遺伝的感受性の十分な情報を提供するには至らなかった。遺伝的感受性に関する調査については、詳細を本章で後述する (3.151 ~ 3.158 節を参照)。

母系コホート研究

3.106 母子感染の試験を目的に行なわれた最も重要な研究は、1989 年に CVL で開始されたコホート研究 (MAFF プロジェクト SE0202 および SE2101) であった。要約すると、BSE に感染した母牛から生まれた 300 頭の子牛と、感染していない母牛から生まれ管理された子牛 300 頭で、その後の BSE の流行が比較された。これらの子牛は、MAFF が所有者から購入し、MAFF の実験農場で飼育した。両グループの子牛の一部が、汚染した牛用飼料に曝露されたかも知れないとされたが、結果の分析に当たっては、この研究の規模や計画ならびに両グループが同じように曝露されたかも知れない事実を考慮する必要があった。

3.107 このコホート研究の中間結果は 1996 年 5 月に提出され、最終結果が 1997 年 9 月に発表された。感染した母牛の子牛 14%、感染していない母牛の子牛 4.3% が、BSE を発症した。この差異は統計的には重要であったが、残念ながら BSE 病原体の母子感染と、遺伝的感受性の母子伝達を区別することはできなかった。これらの研究対象となった子牛では、牛のプリオン変異について試験が行なわれなかったが、この対象と対照群子牛との間における遺伝子型の有意差の有無を判断するためには、複数の多形遺伝子マーカーを用いた複雑な遺伝子関連研究が必要であったであろう。この研究は 1990 年の時点では実行不可能であったが、1997 年時点においても、600 種全ての動物の DNA サンプルを収集することは難しかったと思われる。

3.108 このコホート研究の結果は、幾つかのグループで別々に独立して分析され、全て

の結果が 1997 年に発表された。これらの分析によると、感染した牛の最大 10% が母子感染によるものであるが、このレベルの数値は、BSE の流行が持続するには充分でないと思われる。実際に流行が持続するには、感染した動物一頭につき一頭の子孫が感染する必要がある。1997 年以降、この数値を確認あるいは論破する新たな証拠は挙がっておらず、依然として 10% が母子感染に貢献する値として、一般的に認められている。

3.109 ごく最近では、この母系コホート研究の遡及的な分析が暫定的に実施され、それが過去の論文に加えられた。BSE に感染した母牛から生まれた子孫での発生率の増大は、明らかに研究完了前の数年間にみられたと思われたため、この発症結果が DMC (データ監視委員会) によってモニターされた。DMC の役割は、累積データを再検討し、この研究の実施目的が達成されたかどうか、ならびにどの時点で研究成果を公表するかを確認することである。DMC の設置は、保健省 (Department of Health) によって提案された。これは、比較研究および症例対照研究でのデータ分析が、上記のような委員会で行なわれるのが慣行であったためである。しかし、この提案は、MAFF の科学者達により研究計画に関する理由で却下された；これは中間分析の時点では、出生時感染は潜伏期間により複雑化するとの理由によるものである。母系コホート研究から、さらに直接的な母子感染と、母体関連リスクあるいは遺伝的感受性などの区別を行うためには、非常に多大な数の動物が必要になると判断された。

受精卵移植の研究

3.110 この受精卵移植研究(SE1801)は、CVL で 1990 年 4 月に開始された。この研究は初期胚によって BSE 病原体が伝達されるかどうかを判定することを目的としていたが、このことが立証された場合、母子感染の証拠になるかも知れないと考えられていた。それ以上の目的は、商業上の利益から、経済的に重要と判定された遺伝子特性を有する動物を、BSE に感染した母牛から、感染していないレシピエントへの受精卵移植によって、救済できるかどうか判定することであった。

3.111 BSE であると思われる雌牛 200 頭を過排卵させ、人工授精が行なわれた。対象となった雌牛の半分には BSE 陽性雄牛の精液を、あとの半分は BSE 陰性雄牛の精液を注入した。7 日後、子宮洗浄で子宮から受精卵を流して洗浄し、代理母牛に移植した。代理母牛の使用は BSE に感染していないことを保証するためであり、実際に使用した代理母牛は、ニュージーランドから輸入する必要があった。これにより、このプロジェクトは非常に高額なものとなり、複数の専門家はその必要性に疑問を呈した。このプロジェクトには、陰性あるいは陽性の対照グループはいずれも含まれなかった。

3.112 1994 年の中間研究結果では明確な結論は示されなかったが、受精卵経路による伝達性が不十分であることを示すように思われた。1995 年の追加結果においても同様の結論

となった。この時点で 2,388 個の受精卵が BSE 陽性の母牛から回収され、そのうち 587 個が移植された結果、255 頭の子牛は BSE を発症しなかった。詳細な中間結果はまだだが、BSE に感染した牛の受精卵および子宮洗浄液はマウスに対する感染性を持たなかったことが判明している。最終結果の発表は、2001 年 3 月の予定である。

母体組織の感染性に関する研究

3.113 胎盤および子宮組織の感染性も調査の関連分野であったため、この問題の解決を目的として、複数の研究が開始された。最初の研究は NPU および RVC (王立獣医科大学) で 1987 年に開始され、1996 年に報告された。この研究では、胎盤や受精卵の組織をマウスに接種することで、これらの組織や子宮洗浄液などの組織感染性を調査したが (SE1401/1420) 明確な伝達は観察されなかった。実験動物に感染組織を移植することは、TSE 病原体の感染性を測定する唯一の方法となっている。この方法は「バイオアッセイ (生物検定)」として知られており、1.43 節で詳細に述べている。

3.114 牛の胎膜の経口感染性に着目した複数の研究が、CVL で 1989 年 11 月に開始された (SE1804/1818)。MBM に曝露されていない子牛 12 頭に対し、前月に妊娠した BSE 感染牛のホモジナイズ (均質化) した胎膜 90 ml を、水薬として (胃に直接入るように注ぎ込む形で) 投与し、さらに各鼻孔に対して 3 回にわたって 5 ml を滴下した。実験区 6 頭と対照区 3 頭についての中間結果が、1994 年 11 月に報告された。これらは、マウスによるバイオアッセイ、屠殺後の剖検組織病理学的及び臨床的兆候からも感染性を示す証拠は示されなかった。しかし、最終結果は、2000 年中頃まで出ない。

3.115 BSE 感染母牛からの牛乳を通じて母子感染が発生することも考えられる。乳腺は全分泌 (訳注: 分泌液がその細胞を含有して分泌される様式) の器官で、分泌物には分泌細胞が含まれている; すなわち牛乳には、乳房細胞、細胞小器官、さらにはリンパ節細網系からの細胞も含まれる。それ故、TSE を伝達する可能性がある。しかし、クールー病流行の形跡から、感染した母牛から子孫に疾病が伝染しなかったことが明らかであり、少なくともクールー病においては、母乳による伝達の可能性は除外される。

3.116 感染牛からの乳汁による感染性に関して、複数の実験用マウスを使用して、20 ミクロ・リットルの無調整乳を大脳内接種 (プラス 腹腔内接種 0.1 ml) させる方法と、1 匹あたり平均 300ml の牛乳を摂取させる方法の両方で試験が実施された。この結果は 1995 年に報告されたが、いずれの経路においても感染性は認められなかった。この子牛によるバイオアッセイは、マウスによるバイオアッセイと比べ 1000 倍以上の検出感度があるものとして知られているが (3.218 節の解説を参照)、子牛での実験でも伝達は起こらなかった。しかし、母子感染を調査した症例比較研究の結果 (下記 3.121 ~ 3.12 節を参照) からは、牛乳を通じた感染の発生は提起されていない。

3.117 上記で述べた数々の分析は、BSE の拡大における母子感染の役割が依然として不明であることを示している。

水平伝達

3.118 胎盤の感染性もまた、BSE の水平伝達において重要である。胎盤による感染経路は、長い間スクレイピーの風土病的性質の基礎となる重要因子とされてきたが、ヒトの疾病であるクールー病や散発性 CJD などにはこのような証拠は挙がっていないが、その他の動物の TSE においては水平経路が重要であると考えられていた。たとえば CWD (慢性消耗性疾患) は、周辺に住んでいるエルクからの水平伝達によって蔓延すると考えられていた。1993 年にロンドン動物園で急激に発生したクーズー (kudu) における病気も、水平伝達を示唆するものであった。この理由は、反芻動物性蛋白を含む食物に曝露されたものがいなかったためである (おそらく最初の症例を除き)。ミンクにおいては、皮下接種による TME (伝達性ミンク脳症) の初期伝達により、自然伝播が傷を通じて開始されたという説に達した。

3.119 スクレイピーの水平伝達は、汚染牧草の経口摂取により発生するものと考えられていた (2.116 ~ 2.123 節を参照)。牧草汚染の潜在的原因の 1 つが、スクレイピーに感染した雌ヒツジの胎膜であった。 - これは、感染が実験的に証明されている。その他の示唆された感染源は汚染した便、尿、口鼻の分泌などがあるが、これらを支持する実験による文献証拠は存在しない。最近の文献証拠によると、ハエの幼虫やさなぎがスクレイピーのベクターとなる可能性が示されている。この理由は、スクレイピーに感染した脳組織を幼虫に摂取させ、その幼虫に含まれる内部含有物を、ハムスターに経口摂取させることによって、スクレイピーが伝達できたことである。

3.120 マウスによるバイオアッセイによっては牛の胎盤の感染性が見られなかった事実から、BSE に関する水平伝達が発生した場合、胎盤組織によって汚染された牧草を通じてではなく、その他の経路により水平伝達が起こることが示唆されている。

3.121 反芻動物由来飼料給与禁止以後に生まれた牛 (3.135 ~ 3.140 節を参照) において、1991 年より後に BSE が発症した (以下、反芻動物由来飼料禁止後に生まれ、BSE に感染した牛を BAB という。) ことで、あらゆる潜在的感染経路の調査が、さらに急を要することになった。従って、危険因子の調査は、疫学的研究プログラム (プロジェクト SE0201) の一部として、CVL で 1993 年に開始された。この調査は症例比較研究として計画され、母親または水平経路での直接伝達の証拠が調べられた。特にこの研究では、調査対象として選択された BAB で BSE の症例を示した群における分娩管理に関するデータを追求した。BAB の母牛の状態、および対象牛の出生月と同じ月だけでなく、調査対象として選択した症例から 1 週間以内に生まれその後感染した牛の数について、感染病原体との曝露状況が検討された。

3.122 この結果は 1995 年に発表され、BSE 感染母牛から産まれた子牛が含まれる群における BSE の発生率を対照群と比較した場合、大きな増加がなかったと報告された。その結果は因果関係を示すものではないと思われるが、感染母牛から生まれ、生後 1~3 日の子牛は、統計上大きな危険率があった。結論として、牛同士での直接感染（例：汚染された牧草などを通じて）では、BAB の大部分を説明するができなかったし、このような牛での伝達を示す決定的証拠は存在しなかったと結論づけられた。

要約

3.123 反芻動物性飼料禁止令が施行され、それから平均 4 年の潜伏期間というタイムラグ後に、BSE の流行が衰退したことで、MBM が牛用の流通飼料に含まれていたために疾病が蔓延したということを決定的に確かなものとした。しかしこの禁止令の施行から 1 年後に産まれた牛の相当数で疾病が発生してしまったという失望と懸念から、別の伝達経路での流行が緩慢に減退する原因である可能性が暗示された。初期の BAB は「キャリアオーバー」、すなわち農場で以前から貯蔵していた MBM 混合飼料、または残存の在庫から配送されたこの飼料のいずれかを継続使用したことが原因と思われる。後には、豚や家禽用に限って準備された MBM を含む飼料により、牛用飼料が、MBM でほぼ引き続き汚染されていたことが明らかとなった。BAB の発生率は、豚や家禽が牛と同様に飼育されている地域で高かった。この感染は飼育畜舎または農場のいずれかで発生したと思われる。飼料による感染、あるいは特に母子感染および水平伝達など別の感染経路による BAB の比率は明らかにならなかった。1996 年 8 月には全ての動物飼料で MBM が禁止された。本書が発行される時点では、前記の施行日以降に産まれた動物は 1 頭のみが感染している。

3.124 母系コホート研究の結果は、流行初期の BSE 症例において、最大 10% が母子感染の原因によるものであったことを提示した。3.107 節で述べた通り、この研究は、母子感染を母由来の感染性と区別できなかった点で失敗した。症例比較研究は、感染動物群において、出生後の数日以内に水平伝達が発生していた可能性を示すものであったが、上記レベルの母子感染は確認できなかった。水平伝達による潜在的な感染メカニズムは未解決のままである。感染した母牛の胎膜は、実験では子牛やマウスに感染しなかった。子宮洗浄液や牛乳でも同様に伝達されなかった。感染した母牛から感染していない代理母牛に初期胚を移植した予備結果からも、同様に受精卵移植で疾病が伝達しないことが示されている。しかし、非感染動物が BSE 感染群に導入されるという対照実験は行われなかった。ヒツジでのこの種の実験では、スクレイピーの水平伝達が初めて実証された（2.120 節）。

3.125 水平伝達に関して試験されていないメカニズムは、糞および牧草のその他の汚染ならびに中間宿主の存在である。TSE の感染性は、土壌に埋め立て後、最低 3 年間残留することが判明している。野ネズミやウジが感染牛の廃棄物を食べて、TSE 病原体を運ぶことが明らかであり、野ネズミとウジのいずれもが、牛に与えられる飼料や牧草を汚染すると考えられる。

量

どれぐらいの量で感染するか？

3.126 牛における BSE の撲滅策と、他の動物及ヒトの食物での BSE 伝達のいかなる可能性をも阻止する方策の両方を検討する場合に、重要かつ実用的なものの 1 つは、上記の方法で、感染するのに十分な感染材料の量はどれぐらいであるかということである。動物に投与される、あるいは動物が摂取する感染材料の量自体は、動物が受ける感染病原体の量を定めるものではない。この有効量は、材料の量とこの材料の感染性に依存する。BSE の場合、感染性の最大力価となる部位は、感染動物あるいは潜伏期間の終わりに近い動物の脳または脊髄であると思われる。基本的な疑問の 1 つは、このような材料で BSE を経口的に伝達するに十分な量はどれぐらいか、という点であった。

3.127 まず最初に、牛に疾病を伝達するに充分で、高い感染性を有する組織（すなわち脳や脊髄）の物理的量に関して、1 つの見解を支持した有効情報があった。この内容は以下の通りである。

- i. TSE に感染した動物（ヒツジまたは乳牛）1 頭からの汚染組織が MBM 製造工程で別の材料と混合されることで希釈された程度
- ii. 作られた MBM が配合飼料の製造工程でさらに希釈された程度
- iii. さらに、このように 2 倍に希釈された材料を摂取した結果、牛が BSE に感染するという事実

3.128 我々には、MBM サンプルで感染力価を判定する試み、あるいは、1 バッチ分の MBM を製造するために処理される材料全体において、スクレイピー感染ヒツジまたは BSE 乳牛からの感染性物質が占める比率を算出する試みを知らない。簡単に言って、もし、1 頭の感染動物からの組織が、製造バッチに回されたとしても、それは小さな比率であるようだ。

3.129 レンダリング産業代表者から提出された証拠から、MBM 製造工程では各バッチにおいて万遍なく混合されるため、製造された飼料は均質化され、直径 3mm 以下の粒子となることが明らかになった。この証拠は、「BSE 調査委員会」に対して提出された文書によって一段と確かなものになった。この文書には多様な製造工程がかなり詳細に記述されている。例として、ステファン・ウッドゲイト氏が提供した、MBM 製造で使用されている破壊、粉碎および混入のシステムが記載されている証拠を参照のこと。

3.130 MBM を牛が好まなかったため、飼料における MBM の比率そのものは低かった。通常、牛用配合飼料における比率は、2 ~ 4 % で、子牛の離乳に使用する飼料では最大 5 % であった。

3.131 特定の製品、例えば、高泌乳牛向け飼料の一部として与える配合飼料、および農場で穀物と配合して使用する濃厚飼料においては、上記の比率が高くなり、最大でそれぞれ 10%および 26.7%であった。ただし、これらの飼料を一つの添加物として用いた配合飼料では、5%以上の MBM が含まれていることはほとんどなかった。

3.132 イギリス農業用品貿易協会（UKASTA）のジェームス・リード氏は、連続するバッチまたは製造ラインでの繰越数量をモニターするためのみならず、配合飼料の品質を保証するために、工場で製造している配合飼料の品質実績をどのように評価するかを説明した。同氏は、通常 6 カ月間隔で、微量材料が均質に配合されていることを示すための混合トライアルを実施し、品質実績評価を行うとしている。

3.133 MBM の場合、配合率は蛋白の含有量で評価されている。このため、MBM それぞれの個別バッチ、及び配合飼料の両方において、感染性レベルは多少とも均質化している筈である。レンダーされる原材料の変動によって、MBM の製造バッチと配合された後の飼料において、感染性に変動が出てくると思われる。

3.134 この事実から、飼料を通じて BSE に感染した牛は、その飼料に含まれる感染性材料を少しだけ摂取したようだという結論が示されている。我々が状況を認識しており、ワイルスミス氏およびキンバリン博士の両方が、高感染力価の材料は少量で疾病を経口伝染させるに充分であるという見解であった。

「パケット」説

3.135 疫学的分析におけるもう 1 つの重要な観察は、BSE の群内発生率の低さだった。例えば、1989 年末には、群全体における発生率がゆっくりと増加しているものの、6,841 の感染群のうち、4,329 群は症例が 1 頭のみであった。

3.136 動物当たりの飼料摂取量の変動、さらに遺伝的感受性または環境要因（3.151～3.161 節を参照）の相違などの可能性から、これらの調査結果を説明できたかもしれないが、ワイルスミス氏とキンバリン博士は感染源への低レベル曝露説を支持した。両氏は、発症例がまばらでかつ、予測できない状態の下に発生しているときに、この発生状況が投与量を制限した時（すなわち高希釈度で投与）のスクレイピーのバイオアッセイの場合と類似していると主張した。

3.137 ワイルスミス氏とキンバリン博士は、飼料の再利用は、汚染された飼料バッチにおける感染性平均濃度がほんの僅かながら増加していくことから、最小「閾(しきい)」量の病原体であっても MBM 量を増大させる効果があることを示唆した。両氏は、上記で群内の低発生率を説明するには、高感染性飼料の「パケット(ブロック)」が不均等に分布されている必要があることを認めた。

3.138 MBM 分布に関する「パケット(ブロック)」説は、ワイルスミス氏が BSE の疫学に関する論文をいくつか発表した年の 1991 年に、初めて取り上げられた。同氏の主張は、MBM で最も感染しやすい組織の分布はおそらく均質ではないこと、及びにそれ故に、一部の動物が他と較べて高レベルの感染性病原体に曝露されている可能性があることであった。

3.139 レンダリングおよび飼料配合工程で行なわれる均質化に関して、この「パケット」説と上記で言及した事実とを容易に一致させることはできないと思われる。それにもかかわらずパケット説が妥当である場合は、高感染力価の組織は微量でも感染させるに充分である事実が強調されている。

反芻動物性飼料禁止令以降の出生牛 (BAB) における BSE

3.140 すでに検討してきたように、疾病のベクターとして MBM が確認されたことで、1988 年 7 月の反芻動物性飼料禁止令(RFB)の施行、さらに 1989 年の SBO 禁止令へと直接結びついた。RFB により、1992 年からの BSE 発症件数は急激に減少した。しかし、1991 年 3 月以降は発症件数が上昇し、理論的には MBM に曝露されていないはずの BAB において BSE の発症が確認された。これらの動物での疾病の発生によって、潜在的な感染経路に関する疑問が呈された。

3.141 当初は、以前の MBM を含む牛用飼料の在庫を繰越することにより BAB (訳注：ここでは、反芻動物性飼料禁止令以降に出生し、かつ、BSE に感染した牛を BAB と言っている。)が発生したと想定された。もう 1 つの大きな可能性は母子感染であったが、感染した母牛から産まれた子では、発症がほとんど確認されなかった。しかし、年月が経過して BAB 数が増加するにつれ、これらの説明では論証できなくなってきた。そのため、反芻動物性蛋白が牛の食物連鎖に引き続き存在している可能性が検討された。実際、豚および家禽の飼料の反芻動物性蛋白が、同じ工場で製造されている牛用飼料を偶然汚染している疑いがあった。

3.142 飼料禁止令施行後に英国東部で産まれた牛の発症数が増加した点が注目された。この地方では数多くの豚と家禽が飼育されていたため、同禁止令施行後に製造された反芻動物性飼料が、飼料工場において、他の家畜用飼料に使用される材料から不注意で汚染された可能性が強かった。発症率に関する研究の予備結果では(3.171 節を参照)、微量の感染性材料でも BSE を発症させるに充分であることが示されたため、牛用飼料の汚染は大きな問題となった。

3.143 ワイルスミス氏の説明は、BSE 調査委員会に対して口頭で証拠を示し、交差汚染の潜在的感染源すなわち農場に残存する古い飼料に含まれているもの、偶然あるいは故意による別の種への給餌や豚や家禽からの敷材料の廃棄物に含まれる飼料などが、牛に給餌された可能性があるとのことであった。ただし、同氏は最も重要な汚染源は、飼料工場で

の交差汚染であったとの見解を支持した。

3.144 メリーランド州立大学の W.D.ヒューストン教授は、MBM が魚粉として出荷されたことで、牛の食物連鎖に入り込んだ可能性があること、及び動物栄養士が配合飼料工場で飼料設計するときに、間違っずに乾燥した MBM を牛用飼料に再び戻してしまう場合があることを補足した。

3.145 最近では、未公開ではあるが、ニュージーランドのモリス教授らによる疫学的データの分析では、BAB 発生のパターンに照らして反芻動物性飼料禁止令及びその後の 1989 年に施行された SBO 禁止令の両者の有効性が漸く支持された。反芻動物性飼料禁止令は感染リスクを低下させる点では非常に効果的であったが、この効果の範囲が地方によって差があった。

3.146 各地方の動物ごとの発症率の経年変化を分析することによって、モリス教授はイングランドの南部地方が他の地方と較べて、大きな改善が見られたことを実証した。クリストル・ドネリー博士は、これを、この地方の人々がこの飼料禁止令に対して「さらに同調した」事実、すなわちこの地方では、その他の地方と較べて多くの症例が確認されていたため、このことが逆にこの飼料禁止令の強い遵守につながったと説明できるのではないかと提議した。この「従順社会学」説は、これを「大変重要な点である」と考えたヒューストン教授によっても支持された。

3.147 しかし、南西地方での著しい改善を解明し得るもう 1 つの要因は、他の地方と比較して豚や家禽の飼養比率が低かったことである。したがって、潜在的な交差汚染源にあまり被害をこうむらなかつたと推定される。

3.148 感染リスクに関する動物の SBO 禁止令効果についても、同様にモリス教授率いるニュージーランドのグループが調査中である。この分析はまだ完了していないが、一次調査結果は、この禁止令の施行で BSE 感染動物数がさらに減少したことを示している。

3.149 理論的には、この禁止令の施行時には反芻動物性蛋白は牛に与えられていない筈であり、動物飼料に関する SBO 禁止令によっては感染率に差が生じない筈であった。しかし、実際は、交差汚染説の重要性が増すことになった。

BSE に対する遺伝的抵抗性と感受性

3.150 感染性病原体の量を除く他の要因もまた、英国の牛群で見られる疾病パターンに関連があると思われる。例えば、特定の牛がその他の牛に較べて疾病への感染性が大きい場合などが想定される。これらの要因は、後述の節で検討する。

3.151 第2章で取り上げたとおり、プリオン蛋白遺伝子の多形性はTSEに対する感受性と抵抗性に関連するという説が長い間に確立されていた。ヒツジでは、PRNP 遺伝子座は「sip」、マウスでは「sinc」と称された。

ヒトについても、PRNP 内の特定の遺伝子の多形性は、CJD に対する感受性および抵抗性に関連していた。

3.152 このため、これらの多形性がウシの PrP 遺伝子に存在していたかどうかという疑問に着目することが重要であった。当初の目的は、品種改良により英国内の牛群で BSE を撲滅させる可能性を調査することであったが、群内での低い発症率に対する調査も関心を惹いた。この調査の必要性は早くから認められ、1998年には予備研究が CVL で行なわれた。ウシ PrP 遺伝子の特性が、1998年11月の研究開発(NPU/CVL R&D)会議で報告された。

3.153 この遺伝子での最初の特性の分析に続き、牛 PrP 遺伝子での多形性を調査する研究が1989年初めから開始され、CVL および NPU の両方で引き続き行なわれた。1991年には研究結果が報告され、同遺伝子で2つの型が発見された。これらは、1つの特定の反復された DNA 配列(8ペプチドの反復)を6コピーを持つ共通型であり、もう1つが5コピーを持つ型である。しかし、BSE 感染牛と正常の対照区の間では、2組の遺伝子型の頻度に大きな違いは見られず、この多形性が感受性とは無関連であることが指摘された。

3.154 正常牛と感染牛の PrP 遺伝子型に関するさらに進んだ分析により、牛の約90%が6回の8ペプチド反復による同型接合(すなわち6:6)、10%が異型接合(6:5)ならびに1%未満が5回の反復(5:5)による同型接合であることが示された。5:5の遺伝子型は、BSE に感染した牛では見つからなかったもので、たぶん抵抗性との関連を示している可能性がある。ただし、これは今後も試験を行う必要がある。動物の別の PrP 遺伝子型に関して、飼養上の明らかな相違点や BSE 発症年齢の差異を示すものは発見されなかった。

3.155 調査は BAB の PrP 遺伝子の分析に関しても行なわれた。結果は獣医学研究者に1994年に伝えられたが、ここでも多形性に対する明確な証拠は提示されなかったし、反芻動物性飼料禁止令以降に産まれた動物と BSE 流行初期に産まれた動物との間で、大きな相違は見られなかった。その調査においても、確認された症例および未確認の症例の間でも相違は確認されなかった。

3.156 PRNP 遺伝子自体の多形性と同様に、BSE の感受性遺伝子および抵抗性遺伝子は、PRNP 遺伝子の外にある牛ゲノムに存在する可能性があると考えられていた。この可能性は1993年にスクレイピーに対して提起された。この考え方を調査する研究は、スコットランドのロスリン研究所のジョン・ウィリアムズ博士が着手し、1991年11月に開始された。研究結果は、テキサス大学の動物遺伝学センターのグループとの共同で1994年に発表された。BSE に対する感受性に関連する遺伝子型について、証拠が追加報告された。ただし、この調査結果は確認を待っている状態である。

3.157 従って、全体を見た場合、抵抗遺伝子型に対する証拠は殆ど発見されなかった。これは政策としての選択的育種を実施する可能性をなくすという点で重要であった。1992年までに、反芻動物性飼料禁止令により低年齢動物での BSE 感染は減少していたが、BAB の出現は、抵抗遺伝子型が確認されていた場合において、何らかの品種改良策が流行を防止するという点で重要だった可能性があったことを意味した。

3.158 遺伝子の感受性に関する明確な要因が欠けていたため、なぜ群内で特定の牛のみが BSE を発症したのかという問題も、依然として未解決のままだった。この調査に対する口述証拠で、海綿状脳症諮問委員会 (SEAC) の委員がパケット説は引き続き最も可能性の大きいモデルであることを認めたが、最近のモデリング研究や別の動物での疾病発生パターンの相違は、別の要因が関与している可能性を示している。例を挙げると、TME は通常、感染したいずれの農場においても発症率がミンクにおいて 100%であった猫海綿状脳症は(猫において)非常に低い発症数であった。TME は、給餌時に同腹子から負わされた負傷によって広がる可能性があることから、このような差が生じる一因となっており、さらに別の理由が存在する可能性もある。個々の非遺伝的差違も重要と思われる。

環境要因とその他の有力な要因

3.159 その他の個別要因が関与する可能性は、vCJD の犠牲者に関してごく最近浮上してきた。1999 年の「The Lancet」に掲載された論文で、ジョン・コリンズ教授は、これまで確認された vCJD 症例パターンは、1つまたは複数の環境的リスク要因が、特定個人において、異常に高い先天的感受性のいずれかが示唆されていると記述した。彼は、例えば口の障害、扁桃および胃腸管の感染などの要因が経口経路での感染を助長し、これらが個体の感染性の差につながっている可能性があることと仮定した。1995 年の論文では、類似の因子として線虫が共存する腸での感染が、ヒツジをスクレイピーに罹りやすくする素因子として提起された。1982 年と 1996 年に行なわれた 2 つの実験で、感染効率における歯肉や皮膚切除試験による効果が実証されたことにより、これらの条件が重要であるという議論に重みを加えた。1998 年に発表された別の研究では、PrP が出現した皮膚細胞に炎症反応が関わっていることが記され、特定の皮膚疾患が羅病に関連する可能性があることを改めて示した。さらに最近の研究では、胃腸管を覆う細胞がプリオンの侵入と複製に対して潜在的ターゲットの 1 つとなり、特に PrP^C がヘリコバクター・ピロリ菌による胃炎の患者の粘膜内でさらに抑制されることを示す証拠が提示された。最近ハムスターの、歯を経路とするスクレイピー伝染が証明されており、歯科処置による TSE 伝達の潜在的リスクに関する問題が挙げられている。1974 年初期には、スクレイピーに関して考えられる保護要因すなわち免疫抑制が取り上げられた。このリストでは、いったいどれくらい数多くの異なる条件が疾患の感受性全体に潜在的影響を与えるかを示している。

3.160 BSE の発症要因であるとしてパーディ氏により提起された有機リン系殺虫剤の使用も関連があると思われる (3.77 ~ 3.85 節を参照)。これらの化学物質は、主に BSE の単

独の要因でないとい蹴されてきたが、これら化学物質の体内残留が、疾病に対する感受性を高める数多くの貢献要因の1つとなる可能性が考えられる。この説を支持する調査結果のほとんどは、1996年以降に得られた。1988年には神経芽腫細胞の培養細胞にフォスメット(Phosmet)を使用したところ、通常のプリオン蛋白レベルの10倍増となった。最近では、*in vitro*(試験管内実験)によって、 β -ヘリックス構造に富む細胞性PrPは、pH 4.0で細胞性PrPのジスルフィド結合(2硫化結合)を1つ削減すると、 β -シートに富む構造に転換可能であることが示された。さらに、マンガンがPrPに結合し、PrPがプロテアーゼ消化に耐性となったことを示す調査により、PrPの化学修飾が、個体の感染性を高めた可能性があることを示している(3.85節を参照)。BSEに関してこれらの結果が示す重要性が全て明らかにされた訳ではないが、このような効果が実際にOP(有機リン化合物)やその他の化学物質が関与する可能性が実際に示されている。

3.161 これらの仮説をテストすることは困難であるが、数多くの要因が個体のTSE発症の有無に影響を及ぼす可能性があることは明らかである。vCJDの発症要因に関する今後の研究、一般のTSE流行に関する今後の調査は、個々の動物が病原体に曝露されたことによってBSEを発症したかどうかを何をもって判断するかを我々が理解していくとき、重要となると思われる。

投与量に関する実験(発症率の実験を含む)

3.162 これまで説明した疫学的研究では、牛が感染するのに必要な感染材料量は少量であると明らかにされたが、必要材料の実際量を決定するものではなかった。1994年の発症率に関する実験の予備的結果により、牛がBSEに感染するには少量の材料が必要であると示されるまで、MAFFの多くの科学者や関係者は、非常に多くの量が必要であると予想していた。

3.163 はるか以前の1987年時点では、BSE感染に必要な最低病原体量を測定するには適切な実験が必要であると認識されていた。その年の12月に、CVLのリサーチプログラム主任であるレイモンド・ブラッドレー氏は、実際に彼の指導者であるワトソン博士に向けて送った自らの論文「研究に対する論理的アプローチ」でこの点を説明した。しかし、最低感染量の測定は複雑であった。生体物質でPrP^{Sc}量を測定する生化学的方法が存在しないため、感染末期の動物からの既知量の脳サンプルを使用した生物学的検定法で、活性力価を測定する必要があった。子牛を用いた実験は費用が高く長期間に及ぶため、「種の壁」の効果による固有の困難さが前述とおり議論されつつ、ここで再びマウスによるバイオアッセイが使用された。しかし、この問題は複雑なだけでなく、さらにいくつかの要因を検討する必要があった。

・ 宿主動物の遺伝因子

これらの因子は感染への感受性及び抵抗性に影響を与えることが知られていた。例えばマウスの株が異なる場合、*sync*遺伝子のタイプに応じて感受性の増減が見られた。

・ 感染経路

感染経路は、疾病を発生させるために必要な感染量に大きな影響を及ぼすことが知られていた。スクレイピー実験に関わる証拠があるため、経口による伝達は非常に困難であると一般的科学的コンセンサスが存在していた。マウスにおいて、経口または経胃によるスクレイピー感染は、大脳接種による場合と比較した場合、約 50,000 ~ 100,000 倍効力は低く、ハムスターでの報告では 10^9 倍の大差となっている。しかし、いずれの経路に関しても、投与量反応曲線は一貫しており、投与量が増えるほど潜伏期間は短い。

・ 投与された病原体量

有効量は、投与された材料の重量または容積と、材料の感染力価の両方に依存する。

3.164 これらの要因及びその時に要因を取り囲む条件は、実験用マウスでの標準的試験の解釈に重要であり、導き出された結論は投与量に関するものにもおよんだ。BSE 病原体の最低感染可能量という問題は、最終的に直接解決した訳ではなく、発症率に関する実験の結果として見出された。しかし、この実験を説明するに先立ち、ヒツジへの BSE 伝達実験が調査され、その結果が、発症率に関する研究の設計に重大な重みをもつこととなった。

脳内接種及び経口投与によるヒツジおよびヤギへの BSE およびスクレイピーの伝達

3.165 NPU で 1988 年 6 月に開始されたこの実験は、BSE とスクレイピー両方の伝達を 2 種類のヒツジ(スクレイピーに対する感受性のあるものと抵抗力のあるもの)ならびに自然のスクレイピーに対してほとんど感受性を持たないヤギで比較した。実験の目的は、第 1 に BSE がこれらの動物ではスクレイピーと異なる働きをするのかどうか、そして、第 2 に BSE 伝達が感染経路の違いに影響されるのかどうかを判断することであった。

3.166 両種のヒツジとヤギには、BSE 感染脳物質 0.05 g を大脳内に、あるいは感染物質 0.5 g を経口で、接種または投与された。大脳内への接種量は標準的なスクレイピー伝達量に基づいており、脳に導入できる量は物理的な容量に事実上制限された。経口投与での使用量は、使用可能な牛材料の物理量に制限された。そのため、複数の動物に接種するためには、有効材料が牛 1 頭に投与されたに相当するよりは少ない接種または投与量(0.5 g)を使用する必要があった。

3.167 BSE は、脳内接種後、ヤギばかりでなく、スクレイピー抵抗力および感受性を有するいずれのヒツジの品種にも伝達されることが確認された。この結果は、スクレイピーに対して抵抗性がある動物に、BSE が伝達したという点で重要であった。同様に BSE は、これらの動物に経口でも伝達することが確認されたし、脳組織 0.5g に含まれる感染量は疾病発症に十分なものであることが示された。さらにこの結果から、一般には接種経路が経口よりはるかに大脳への直接接種が効果的であると認められているが、これら 2 つの

接種経路が、BSE 伝達に同様に効果的であることが明らかになった。

3.168 対象となったヒツジが自然型のスクレイピーまたは BSE のどちらを発症したかは明らかではなかったが、スクレイピー感受性のヒツジへの明らかな経口伝達の結果は、1990 年 11 月までに、実験を行っていた科学者達に知れわたることになった。これは発症率に関する実験が始まる 1 年以上前のことであった。陰性ヒツジ種に対する BSE の経口伝達は、1991 年 10 月まで記録されなかった。

3.169 MAFF 関係者がヒツジへの BSE 経口伝達、ましてや疾病を発生させるに十分な組織量を認識した時期は、明らかにされていない。調査結果は、NPU から CVL に対して、NPU における全実験に関する最新情報が記載されたデータシート形式で定期的に提供されていた。これらの報告書を受領した人物は明らかにされていないが、NPU および CVL の研究開発会議に先立ち配布されていたと思われる。動物に対して経口投与された組織量はこれらのデータシートに記録されていなかったため、実験計画に精通していない人物が経口伝達の重要性を必ずしも認識していなかったものと思われる。この実験の中間結果は 1993 年の「獣医学記録 (Veterinary Record)」に掲載された。

3.170 これらの実験結果では、経口投与された感染組織は少量でも、種の壁さえも越えて、BSE を発症させるに十分であることが示された。この情報は牛の発症率に関する実験計画を決定するのに充分役立ったものと考えられる。

発症率に関する研究

3.171 既に述べたとおり、最低感染投与量への疑問は、どの特別プロジェクトにおいても直接的に検討されていないが、実際には「牛における BSE 発症率および潜伏期間に関する経口投与量の影響」と題した発症率に関する実験結果により回答された。この実験は、1992 年 1 月に CVL で開始されたが、そこでは、汚染組織の異なる量を経口投与した場合、牛群内で何頭感染するかという調査及び潜伏期間と量の関連性の分析が試みられた。さらにこの実験は、1 回および複数回の曝露による発症率および潜伏期間の差異を見極めることも目的であった。理論上、複数回の曝露に関する研究は、汚染組織の累積接種量と関連しているように思われるが、これが特に検討されていたかどうかは不明である。BSE に感染した牛の脳乳剤の一定量 (1 g、10 g および 100 g を、3 日連日または 3 日 × 100 g) を経口投与した子牛群において、疾病が発症するまでを臨床的に観察した。

3.172 牛の発症率に関する実験の本来の考えは、1991 年 12 月に開始された病因研究によって活況を呈してきたように思われる。SEAC では、1990 年 11 月 1 日に開かれた第 6 回会議でこの点に対する意見がその議事録の最初に、以下のように記述された。

「SEAC では提案された BSE 病因研究を「留保」した、----- 病因が正確に調査できるほど感染動物の数が充分でないというリスクがあった。」

3.173 病因研究の計画について数多くの議論、特に異なる投与量レベルをテストする必要性についての話し合いが行なわれたし、最終的に2つの別の実験すなわち病因研究および発症率に関する研究が行なわれることになった。

3.174 しかし、CVL のプロジェクトリーダーであるジェラルド・ウェルス氏は、文書と口頭証拠の両方において、発症率に関する調査が、地域モデリング調査において使用される牛の投与量反応曲線を求めるための疫学的な必要性から開始されたことを指摘した。したがって、その実験には複数の目的があった。

3.175 発症率に関する研究および病因研究の両実験意図は、スクレイピーおよびTMEのこれまでの観察、すなわち経口投与が非経口投与より非効率であることに、基づいたものであった。さらに、これらの研究から、牛への静脈および i.c. (大脳内) 接種で感染を引き起こすに十分な感染必要量が明らかにされた。マウスによる研究の類推から、経口投与の効果が脳内接種より 100,000 倍低いことが明らかにされたため、疾病を発生させるに十分な組織量が推定可能であった。

3.176 最初の予測を行ったキンバリン博士は、1996年に発表されたデータを使用して自らの原理を説明した。BSEが確認された脳からの感染因子の量は、1g当たり百万 i.c. ID₅₀ ユニットであった。したがって、疾病の発生リスクを50%とするために100万分の1gの脳だけを大脳内に接種する必要があり、理論的には、希釈された脳1gは脳内接種により i.c. で50万の動物を感染できることになる。

3.177 キンバリン博士は、マウスを使用したマウス適合スクレイピーに関する研究からのデータが、種の壁がないことを意味すると推定した。上記で述べたとおり、これらの研究結果から、経口投与は脳内接種より100,000倍感染率が低いものであることが明らかになった。従って、1経口LD₅₀ ユニットでの効果的曝露のためには、100,000 i.c. ID₅₀ ユニットが必要になると思われる。さらにBSE感染脳を百万分の1gだけを i.c. (脳内接種) し、発症リスクが50%となったとする、同じリスクを経口投与で実現するためには0.1gが必要となる。

3.178 これを基準として、キンバリン博士は、100gと10gの物質が経口投与された場合、ほぼ確実に、それぞれが発症すると推定された。さらに、BSE感染脳1gの経口投与が、“恐らく”疾病発生に至るとみなされた。

3.179 この実験はまだ完了していなかったが、1994年9月までには全グループの動物が、投与量1gによってさえ疾病発生に至った。主任助手獣医学研究者とワイルスミス氏が同席した、MAFF関係者と英国農業用品貿易協会(UKASTA)の代表者会議で、1回投与で感染物質100g、10g又は1gを動物に接種すると、「非常に少量でもBSEを発症させ

るには充分」なことが明らかになったと報告された。飼料工場での潜在的な交差汚染が意味すること、及び飼料禁止令の効果的な施行、特に BAB (反芻動物由来飼料禁止後に生まれ、BSE に感染した牛) について話し合いが行なわれた。

3.180 これらの結果に、多くの人々が驚いた。ワトソン博士 (現在まで SEAC のメンバー) は、自分およびブラッドレー氏のいずれも、少量の汚染された CNS で牛への経口伝染が行なわれたことに驚いていると述べた。ウェルス氏は、同様に脳乳剤の 1g が感染有効量と証明されたことに驚きを示した。この調査結果は、反芻動物性飼料禁止令が当初の予定よりも効果がなかったことを説明する一助となり、さらに 1995 年同年 8 月の「1995 年牛特定臓器禁止令」の施行につながった。この命令で牛頭部からの脳の摘出が禁止され、さらに頭部全体は、SBO と同様に肉を取り除いた後に廃棄するよう指定された。

3.181 1g 投与グループの動物における疾病調査結果は、1996 年 2 月の組織病理学検査で最終確認され、その後、種々の定期更新が行なわれた。この研究結果の引用が数々の雑誌で行なわれたが、彼らの権利として発表されなかった。

3.182 発症率に関する研究は、1999 年 10 月までの 7 年 8 カ月続いた。100g および 3×100g を投与された動物は全て BSE を発症し、10g および 1g を投与された動物の 70% が発症した。1g を投与された動物における潜伏期間 (45~71 月) は、3×100g を投与された動物 (34~42 月) より長かった。

3.183 全ての科学者が、調査結果に驚いたわけではなかった。同じく IAH/NPU の 1 員であるジョン・ボーン教授は、当調査委員会に対して発症率に関する実験結果は「恐らく」驚くべきものでなかったと述べた。発症率に関する実験を計画したキンバリン博士は、脳組織 1g の経口伝達が、「ありそうな」レベルではなく、十分に可能だと考えていた。ワイルスミス氏は、当初から高感染性組織は、非常に少量でも十分に経口伝達が可能であるとする見解を示していた。

3.184 既に述べたとおり、MAFF 関係者が拠り所とした科学的コンセンサスは、感染の経口経路は大脳内接種に較べて有効性がかなり低いというものであった。それにもかかわらず、別の経口伝達実験では反対の証拠が得られ、別のことが立証された。

- i. 1961 年、パティソンはヤギとヒツジの両方に対してスクレイピーの経口伝達を実証した。すべてのヒツジが摂取できた汚染脳の最大量は、材料の 10g に相当し、観測された潜伏期間 165 日は、引き続き行われた大脳内接種による潜伏期間と類似していた。このことから、「種の壁がない場合には」、伝達に多量の材料は必要ないことが示唆された。
- ii. 3.165~3.170 節で述べたとおり、1998 年に神経病因学ユニットで行なわれたヒツジとヤギの実験から、BSE 牛の脳乳剤を 0.5g 経口投与した場合と、0.05g を大脳内接種した場合が比較され、これら 2 つの感染経路は疾病の伝達に関して、ほとん

ど同等の効果であることが示された。また、この実験によって、種の壁を考慮した場合でも、少量の BSE 病原体で経口伝達が可能であることが強調された。

- iii. 1990 年の神経病因学ユニットにおける実験から、マウスが 6.25 g ~ 9.1 g の脳組織、さらに 4.50 ml ~ 4.58 ml の希釈していない脳脊髄液をそれぞれ摂取した場合、マウスに BSE が経口伝達されたことが示された。潜伏期間も観測されたが、経口以外の伝達と非常に類似していた。この研究では経口経路でのマウス感染に必要な材料の量は示されなかったが、結果は「経口曝露が非経口による曝露よりかなり非効率的であるという学説と逆であった・・・」

3.185 これらの実験のいずれにも、マウスにおける感染物質の力価の項目が含まれていなかった。このため正確な感染力価は明らかでなく、これらの研究からは結論を導き出すこと、あるいは比較を行うことが困難となっている。

3.186 MAFF が資金提供した TSE 研究についてのレビューに基づいて 1995 年 2 月に作成された報告書には、子牛への感染に必要な量を決定するためには、繰り返し実験が必要であることが記載された。新たな発症率実験が 1998 年 2 月に開始され、4 つの子牛群に対して、前回の実験と同じように集められた試料を使用して 1 g から 0.001 g の経口投与が行われた。この繰り返し実験では累計投与量の影響を知るための群は含まれなかった。

要約

3.187 我々は、疾病を引き起こすために必要な BSE 病原体の最低量に関して、1994 年以前に誤解があったことに注目した。実験から明らかになったことは、既知の力価のスクレイピー病原体を、比較的少ない感染可能量だけ与えた場合、潜伏期間が投与量と逆相関する；すなわち少量の投与は長期の潜伏期間をもたらしたことである。最少量でも疾病を発生させることは理論上可能であるが、動物の標準寿命内に発症させることはできなかった。ワイルスミス氏とキンパリン博士は、BSE の流行に関して、動物が臨床症状を発現する前に突破しなければならない最低感染閾値があると考えた。この値は群内における低い BSE 発症率を最も強く裏づけるものであった。しかし、各出生コホートが同じバッチの汚染配合飼料を摂取したにもかかわらず、なぜ一部の動物だけが発症し、その他の動物が発症しないのかは明らかでなかった。

3.188 ヒツジでは、一部の種が他の種に較べてスクレイピー感染に対して抵抗力があることはすでに知られているが、この抵抗力は遺伝子によって決定されることが示された。牛における DNA の多形性に関する研究から、同じ汚染飼料に曝露されながら、感染した牛と、感染していない牛との間で明らかな遺伝子上の差はなかったことが示された。従って、遺伝的な感染しやすさと抵抗力との違いは、牛群内での低い発症率の説明としては除外された。

3.189 ワイルスミス氏と海綿状脳症諮問委員会が賛同した説明は、高力価の病原体を含む飼料に感染の「パケット(かたまり)」があること、及び動物がこのパケットを摂取して疾病を発症するのは偶然によるということであった。レンダリング業者や配合飼料業者などから我々に提供された証拠によると、異なるバッチの飼料には、異なった量の非常に汚染された材料(牛の脳など)が含まれているが、飼料のそれぞれのバッチは、粉碎され、混合されて、非常に高い均質性であったことが示唆された。MBMの粒子は、最大3mm未満に粉碎されていた。

3.190 我々は、「パケット(かたまり)」説とこの証拠を両立させるのは難しいし、別の可能性を調査したものを考慮するべきであると考えている。1つの重要な可能性は、低量の汚染物質を投与された動物における感受性は、個々の動物におけるBSE病原体の吸収に影響するかもしれない要因によって変わる場合があることである。中咽頭および消化管の病変がこれまでに示されている(3.159節)。

3.191 実験的にBSEに曝露された動物は、比較的少量の病原体を摂取しており、これは高レベルの疾病伝達となっている。マウスを使用した実験から、この病気の経口経路による感染必要量(力価)は、脳内接種による発症に必要な量の100,000倍も大きいことが明らかになった。BSE感染動物からの高力価の脳組織をかなり大量にマウスに経口投与することにより、BSEの流行初期に、疾病の伝達実験で行われた(3.8節)。これらの結果から、BSEの経口伝染経路は極端に非効率的であるという(広く知られた)仮定(ワイルスミス氏の観察と反対の結論であるが)が導かれた。この仮定は、微量の牛特定臓器の材料を含むヒトや牛の食物からの汚染を排除する努力において、極端な厳密さは必要なく、偶発的なミスは避けがたく、是認せざるを得ないというという望ましくない印象を与えた可能性があった。

3.192 1991年以降にBABの発症件数が増大したため、配合飼料工場または農場のいずれかにおいて比較的少量のMBMによる牛用飼料の汚染が、流行の拡大にかなり重要な要因であることが明らかとなった。この結論は、発症率研究に係わる予備調査の仮結果が明らかとなった1994年に確認された(3.171~3.186節)。後に、高力価であるBSE感染脳組織の1g程度の少量を経口投与した場合でも、対象動物の70%を発症させるに充分であることが明らかになった。

3.193 牛用飼料の汚染以外に、母子感染および水平伝達はBABの発症件数に影響する要因であると思われる。調査からは、どちらの伝達が起こるのか、そのメカニズムはまだ解明されていない。

BSEの感染性と伝達性

3.194 この章では、これまでのBSEの原因、特質、疾病が広がる経緯に関して、1986年から現在まで行なわれてきた調査の概要を述べてきた。これまで記述しているとおり、

BSEの研究、管理対策の開発と実施に関わった多くの人々は、この疾病がヒツジのスクレイピーから発生したものであるという仮定で作業を行っていた。

3.195 上記と同じ期間に、BSEに関する別の重要な問題がいくつか再度確認され、科学的調査による取り組みが行なわれた。この調査は、いわゆるBSEの感染性という問題、及びヒトなどを含む哺乳動物への伝達リスクを把握するために欠かせないものであった。このようなリスクは、政府外部の複数の科学者および医者、例えばティム・ホルト博士（1988年6月）、ヘレン・グラント博士（1989年2月）、ステファン・ディーラー博士及びリチャード・レーシー教授（1990年6月）などによって提唱されていた。

3.196 3.163節に記載したとおり、我々は、感染有効量は、投与材料量とその感染力価によって決まることに、注目した。このセクションでは、組織の感染力および疾病の発症に必要な投与量の両方を評価する目的で実施された実験が詳細に検討されている。

3.197 第2章で述べたとおり、他のTSEの感染性と伝達性に注目した研究から、BSEの流行初期に様々な事実が判明した。これらの事実によって、発症後初期のBSEを理解するための基礎が形成され、さらに調査を行うべきいくつかの領域が示された。

- ・ **種の壁の影響**

新種における初回伝達の潜伏期間は、同一種におけるその後の（継代）伝達に較べ、かなり長いことが判明した。また、伝達効率は他種間よりは同種内の方が高かった。

- ・ **自然伝達での複数経路**

クールー病や伝達性ミンク脳症の経口経路、スクレイピーの母系及び水平経路並びに伝達性ミンク脳症での可能性のある皮内感染因子。

- ・ **医原性伝達の可能性**

スクレイピーの大発生は、ヒツジの跳躍病（louping-ill）ワクチン使用によるものであり、あるCJD症例には神経外科的処置、角膜移植および下垂体由来ホルモンなどが関与していた。

- ・ **効果の異なる複数の実験的接種経路**

大脳内接種は、末梢経路（経口、皮下、腹腔内および静脈内）と比較して、一貫して有効であることが認められた。ただし、静脈内経路は比較的有効であることも判明した。

- ・ **病因**

スクレイピーの研究から、リンパ節細網系が不顕性感染の主な感染領域であること、及び脾臓が病原体の複製に特に大きな役割を果たしていることが判明した。臨床的症状が出ているケースで、自然に感染したヒツジを調査したとき、病原体が中枢神経組織全体に大きく拡がっていること、そこでの力価（感染病原体の密度）は非神経組織よりか

なり高かったことが分かった。

- ・ **宿主種の範囲**

スクレイピー、クールー病および CJD は、霊長類などの症例を含め、複数種の実験において伝達が可能であることが明らかにされた。

- ・ **疾病の感受性および潜伏期間**

遺伝的因子（マウスは sinc 遺伝子、ヒツジは sip 遺伝子）が重要であることが証明された。すなわち、sinc 遺伝子で特定の型を有するマウスのある株は、他の株と比べて感受性が高かった。

- ・ **異なった株の存在**

スクレイピーおよび伝達性ミンク脳症の異なった株を分離したとき、それぞれにおいて病変形態と潜伏期間の違いが見られた。同様に、家族性 CJD の場合、プリオン遺伝子の種々の突然変異は、異なる臨床症状と関連していた。

異なった牛の組織での感染性の測定

3.198 最初に提起された問題は、どの牛の組織が BSE 病原体を運び、感染性をもつか、ということだった。この疑問は、動物およびヒトの健康を保護するため、適切な対策を決定するために必要不可欠のものであった。しかし、BSE 病原体を検査しないままでは、また組織感染性の試験結果が BSE 対策に適用できるようになるまでは、ヒトの食物連鎖から特定の組織を除外するためには、他の TSE の実験に基づいて決定を行うしかなかった。これは、1989 年 10 月の牛特定臓器禁止令がスクレイピーの調査に基づいていたことを表わしている。1982 年に発表されたハドロー氏による自然界スクレイピーの研究から、脳および脊髄に続き、最も感染性の高い組織は、リンパ節細網系、特に脾臓、胸腺、扁桃、リンパおよび腸壁のリンパ組織（パイエル板）などであったことが明らかになった（2.162～2.163 節を参照）。ハドロー氏は、リンパ細網系組織のスクレイピー感染性レベルは、10～25 月齢のスクレイピー発症前感染例、及び 34～57 月齢の臨床症状のある成畜で類似していることを明らかにした。

3.199 キンバリンはハドロー氏らの観測結果を利用し、臨床的に感染したヒツジの組織を、マウス・バイオアッセイで測定された感染力価に応じて、相対的感染性を 4 つのカテゴリーに分類した（下記の表 3.2 を参照）

表 3.2: 組織の感染性カテゴリー

カテゴリー	力 価 ($\log_{10}/30\text{mg}$)	組 織
i	3.9 ~ 4.1	脳、脊髄
ii	2.7 ~ 3.2	リンパ節、パイエル板、脾臓、扁桃、近位結腸
iii	0.8 ~ 1.6	下垂体、坐骨神経、副腎、遠位結腸
iv	< 0.8	血、骨髄、脳脊髄液(CSF)、心臓、腎臓、肺、生殖腺、乳腺、胸腺、甲状腺、子宮、唾液腺、筋肉、ミルク、漿液、糞便、唾液

3.200 生後1年までの子ヒツジでは、カテゴリー i の感染性は実質的に見られず、カテゴリー ii の力価は、臨床症状期のものより約10倍低い。生後1年から疾病発症までの期間、カテゴリー ii のレベルは臨床症状期のものと類似している。

「----- 生後1年以上の発症前の動物は、臨床症状期にあるものと同じく、カテゴリー ii、カテゴリー iv の力価を有するとみなされる。カテゴリー i の力価は、動物が臨床症状から遠ざかるほど段階的に低くなる。ただし、これらの力価を評価する方法はなく、従って「最悪の場合」の条件を想定する必要がある。」

3.201 これらの考察は、1989年および1990年にそれぞれ導入された、ヒトと動物を対象とする牛特定臓器禁止令の基礎をなすものであった。

3.202 実施されたアプローチの正当性を確認するため、BSEに感染した牛の組織の感染性に関する研究が必要であった。実験は、神経病因学ユニット(NPU)と中央獣医学研究所(CVL)の両方で行なわれた。

3.203 BSE伝播に関して最初に成功を収めた研究は、1987年11月に神経病因学ユニットで実施された。これはBSEに感染した牛の脳乳剤をマウスに大脳内接種することによって行なわれた。1988年9月までに良好な結果が得られたが、この研究は以下2つの点で重要であった。

- i. BSEの伝達特性が確立され、BSEに感染した牛の脳組織が感染性を持つことが明らかにされたこと
- ii. 疾病の実験モデルにマウスが使用可能であることが明らかにされた、すなわちマウス・バイオアッセイ法の確立につながった。

3.204 脳以外のウシ組織に関する調査は、サウスウッド特別作業部会及びティレル委員会の両方が追加調査の必要性を認めた後、神経病因学ユニットによって1989年に開始された。しかし次に持ち上がった問題は、感染性の測定方法であった。

3.205 第2章で述べたとおり、スクレイピーおよびCJDの実験的伝達に関する1986年以前の研究では「種の壁」、すなわち伝達する前に乗り越えなくてはならない障壁があるという考え方の重要性が明らかにされた。この「種の壁」は主に、同種と異種の動物間での伝達における潜伏期間の差で測定された。2つの異種間で感染がうまく伝達されると、その同種内でのその後の感染潜伏期間は、一般にかなり短縮された。

3.206 このような考察から、牛組織の感染性を決定づける最も感度のよい方法は、感染していない子牛に対して実験的に組織試料を接種することであることがわかった。この理由は種の壁を乗り越える必要がないためである。ただし、牛の力価測定（感染性の評価を目的として行なわれる実験）は、法外なコストがかかり、長期間に及ぶと考えられたので、代わりにマウス・バイオアッセイに依存した。これは種の壁の存在および反応感度の止むをえない低下を意味するものであった。しかし、ハドローの研究において、マウス・バイオアッセイを使用して、スクレイピーに感染したヒツジの神経組織およびリンパ節細網組織における広範囲な感染性を実証することに成功した。従って、BSEに感染した牛の組織で感染性を評価する場合に、同じ検定法の使用が適切であると想定された。以下に述べるとおり、後にこのバイオアッセイによる反応感度には疑問が示された。ディーラー博士およびレーシー教授などの独自に研究を行っている科学者達は、同様に、この検定の信頼性を批判し、さらにブラッドレー氏、ワイルスミス氏（中央獣医学研究所）およびティレル博士（海綿状脳症諮問委員会議長）が、1993年夏に、ストーンレイ（Stoneleigh）で開かれた「全国農業展覧会」（National Agricultural Showground）の会議において、この問題点を共に提議した。

バイオアッセイと感染性基準

3.207 組織の感染性の検定に使用された方法は、第1章に記述した。要約すると、バイオアッセイ（生物検定）は、効力測定試験の1種であり、食塩水内の粉碎された汚染組織を次々と希釈し、実験動物に接種する実験である。実験動物の約50%が発症した時点の希釈率に基づいて材料の力価が算出される。与えられた組織の感染力価を定義するのは、2つの単位すなわち1g当たりのLD₅₀（致死量）およびID₅₀（感染量）である。LD₅₀1単位は、動物1匹を50%の確率で「死亡させる」のに必要な量として定義され、ID₅₀1単位は動物1匹を50%の確率で「感染させる」のに必要な量である。TSEの感染は常に死に至るため、TSEではこれらの単位は事実上、同じものである。バイオアッセイ（生物検定）は、異なった組織、及び感染後の異なった時期での感染性の量が比較するために用いられる。

神経病因学ユニットでの組織感染性に関する研究

3.208 神経病因学ユニット（NPU）の研究では、BSE感染牛からの大量の非中枢神経系組織が用いられ、マウスへの大脳内および腹腔内の混合接種が行なわれた。これら2つの

経路に加え、脾臓および胎盤組織が経口投与された。この予備結果は、1992年に発表されたが、これから、脾臓、リンパ節、精液、軟膜（白血球細胞の実験用語）および筋肉の全てにおいて、BSE感受性の最も高いマウス株を用いたところ、発症に失敗したことが明らかになった。「王立獣医科大学」で行なわれ、1993年に発表された別の研究から、同様にミルク、乳房、乳腺上のリンパ節、胎盤および胎膜を、実験用マウスに給与したところ、感染しないことが明らかになった。

3.209 BSE 汚染脳を大脳接種されたマウスの脾臓をさらに別のマウスに接種した場合、感染が確認され、しかも、最初の接種時より短い潜伏期間後に発症したことが確認された。これは、一旦、種の壁を1度越えてしまうと、BSE病原体を有する脾臓組織の感染性が示されるという点で重要であった。

3.210 しかし、3.208節で述べた否定的な結果は、必ずしも感染性の不在を意味していない。当初は感染が脳に限定される可能性が指摘され、あるいは周辺器官の感染性がいったん上がるものの、バイオアッセイが行なわれる前に減少する可能性が提起された。その後、マウス・バイオアッセイをBSE試験で使用する妥当性に対して、関心が移った。

3.211 1993年に報告され1994年に発表された神経病因学ユニットのその後の結果では、牛の脳脊髄液（CSF）、末梢神経組織、脾臓またはリンパ組織から直接マウスには、スクレイピー感染ヒツジから採取した同じ組織では、感染が明らかにされていたにもかかわらず、BSEが伝達されなかったことを明らかにした。

病因研究

3.212 神経病因学ユニットでの研究が行なわれていた同じ時期に、BSEの病因（体内での感染性の同時的な広がり）についても研究が行なわれていた。病因に関する研究が中央獣医学研究所で1991年12月に開始された。これは、1990年に「実験的に・・・内臓肉禁止令を正当化する」必要性が提議されて後である。神経外組織における感染性は検出されていないが、病因パターンはヒツジで見られるものと同じでない可能性があるとし唆された。

3.213 牛達に、BSE感染牛の脳を経口投与で100g1回だけを与え、その後一定間隔で屠殺した後、脳までの感染経路を追跡した。44個の組織で感染性が調査されたが、ここでも再びマウス・バイオアッセイが使用された。1994年6月に、経口投与から6カ月後に屠殺した牛の回腸で、感染が報告された。スクレイピーに関して、接種後10カ月を経過するまでこの器官で感染が見られなかったという点で、この結果は重要であった。また、神経病因学ユニット研究の結果から、BSE感染が脳および脊髄以外からも検出されたということで、1つの相異が明らかになった。これによって、2月齢未満で死亡したものを除いて、全てのウシ属動物の腸の使用を禁止する「牛特定臓器禁止令」の修正が1994年に始まった。

3.214 BSE 感染牛からのミルクを使用して検定を行なった、神経病因学ユニットのその後の調査結果が、1995年に報告された。離乳したばかりの特定のマウス群に、大脳内(0.02 ml)と腹腔内(0.1 ml)に組合せ接種し、その他は300 ml量が経口投与された。いずれの感染も確認されなかった。気管組織検査の結果も陰性であった。

3.215 病因に関する研究の1998年の更新によって、感染が、脳、脊髄、末梢神経系、子宮頸部および胸部の後根神経節、三叉神経節、網膜、骨髄及び回腸において明らかになった。後根神経節の感染がマウスで確認されたのはこれが初めてであったが、この組織における空胞形成は、1987年にすでに明らかになっていた。脾臓およびその他のリンパ節細網組織は、マウス・バイオアッセイでは一貫して陰性であった。

3.216 後根神経節への感染は、これらの細胞がリンパ節細網系から中枢神経系への潜在的な感染経路を表すという点で重要であった(2.169節を参照)。

3.217 これら2つの調査結果から、BSEの病因がヒツジのスクレイピーと明らかに異なっていることが明らかになった。この神経病因学ユニットによる陰性結果については、試験した組織に感染性がないことを示すというより、むしろ種の壁のためマウスに伝達しなかった組織でも、依然としてBSEを牛に伝達しうるだけの感染性が充分にある可能性が提起された。末梢組織(周辺組織)特にリンパ節細網系の組織において感染性が検出できなかったことが、驚きとして矛盾することなく理解された。1994年のMAFFによるサマリーレポートの結論は、これによって、スクレイピーとその他の同種の疾病との間に大きな差異が見られる(見られた)こと、そして、これらを解決する必要があるということであった。このレポートでは、脾臓およびリンパ系組織における病原体の不在を確認するため、マウス・アッセイによる感度を牛のアッセイ(検定)と比較評価する必要があることが示唆された。

比較バイオアッセイ

3.218 組織の感染性に関して、陰性結果の報告が続くにつれて、マウス・バイオアッセイの反応感度不足の可能性に関する懸念が起こり、比較バイオアッセイというさらなるプロジェクトに結びついた。これは1993年1月に開始された。この新しい研究は、マウスと子牛への同時接種によって反応感度を比較すること、ならびにこの比較によってバイオアッセイとしてのこれら2種の相対反応感度を測定することが目的であった。集められたBSEに感染した脳組織、脾臓およびリンパ節の試料が、子牛とマウスの脳に接種された。1995年11月までに、牛の検定において、感染した脳組織における感染反応感度は、マウスにおけるその感度と比較して1,000倍大きかったことが明らかとなった。この研究は未だ完了していないが、中間結果が1998年に発表され、この評価は支持された。

3.219 疑われていたとおり、比較バイオアッセイによる研究結果は、マウス・バイオア

ッセイで得られた非神経組織に対する陰性結果に疑問を投げかけた。また、この研究から、この結果を費用のかかる牛を使用した検定で確認する必要があることが明らかになった。これまでに感染した動物の非神経組織に関して、牛を使用した試験が行なわれてきたのは、脾臓およびこれまでに集められたリンパ節だけであるが、いずれも感染性は未だ明らかにされていない。これらの結果は、未発表の意見として1999年に報告された。

3.220 トランスジェニック・マウスの作出に基づく最近の研究によって、子牛を使用した検定を目指す有益な代替方法が提供されることとなった。遺伝子操作により、マウスのプリオン遺伝子を削除し、正常なウシ遺伝子と交換したマウスを作ることができることが証明された。予備研究から、これらのマウスにBSEを伝達することが非常に容易になり、さらに潜伏期間が大幅に短縮されることが明らかになった。実際、遺伝子を導入する手順によって、種の壁が取り除かれ、より反応感度の高いバイオアッセイが実現されている。

医薬品に使用される牛材料の感染性と接種経路の重要性

3.221 医薬品に存在する感染性のリスクが、「サウスウッド特別作業部会」で検討された。この部会は、「最も大きなリスクは、----- 牛の脳またはリンパ系組織由来の材料を非経口的に接種することであろう」と述べた。

(これまでに述べたとおり、経口経路は非経口経路より効果がかかなり低くなることが一般的に認められている。)

3.222 実際、非経口のカテゴリーに属するに複数の伝達経路(大脳内、腹腔内、筋肉内、静脈内、髄腔内および皮下)が存在する。これらの経路のいくつかを調査した1978年の実験から、経路の効率はそれぞれ異なることが明らかになった。一般的には、大脳内および脊髄内が最も効率良く、続いて静脈内、腹腔内および皮下が効果的であった。特定の医薬品が体内に直接接種される(そのほとんどが筋肉注射)と、理論上、食物としての牛肉製品よりはるかに大きいリスクに曝されていることになる。

3.223 多種類の牛の組織が、インシュリン、ヘパリン、外科的腸縫合材料および血清などの医薬品に関係していた。1996年3月以前に、これらの材料に関する検討が行なわれ、その内容が、第7巻「医薬品と化粧品」に記載されている。

要約

3.224 BSEの流行初期に牛組織の感染可能性についてなされた判断は、TSEに対して行なわれてきたその他の実験に基づいていた。従って、調査はこれらの条件を確認することから開始された。牛組織の感染性を判定するマウス・バイオアッセイを用いた実験によって、スクレイピーの伝達が確認された複数の非神経組織が、BSEに感染しなかったことが示された。さらに、スクレイピーにおいて、症病がどのように体内を巡るのかを調査したこれまでの研究を繰り返す病因研究では、回腸において、スクレイピーの場合より4カ月

早く感染が明らかにされたし、同様にスクレイピーでは感染したことが見つからなかった後根神経節において、感染が確認された。これらの結果を総合したとき、マウス・バイオアッセイを用いると、おそらく種の壁を越えて BSE に感染したことを検出するほど反応感度が充分ではないこと、及び BSE 病因が明らかにスクレイピー病因と異なることが明らかにされた。実際、比較バイオアッセイによって、マウス・バイオアッセイは、子牛における材料の検定を行なった場合に較べ、約 1,000 倍も反応感度が低いことが明らかにされた。牛組織の正確な感染性は、まだ特定されないままである。

ヨーロッパにおける BSE の発生

3.225 イギリス以外で最初に症例が報告された国は、1989 年のアイルランド共和国であり、1990 年にはスイスおよびポルトガル、1991 年にはフランスがこれに続いた。2000 年 1 月 31 日現在、これらの国ではそれぞれ 481、353、371 および 100 の症例件数が確認されている。これらの症例は、汚染された MBM または MBM を含む蛋白濃縮物の輸入及び当時再利用された感染牛を輸入したことによるものと思われる。

3.226 MBM の輸出に関する法律事情は、第 10 巻「貿易」に掲載されている。MBM 輸出データの解釈の困難さは、その他の動物用飼料と区別して MBM の統計が利用できないためである。一部の輸出データには、輸入材料の再輸出が含まれており、従って、イギリスで加工された材料が輸出された比率を割り出すのは不可能である。

3.227 国内産牛からの発生は、ベルギー、オランダ、ルクセンブルグにおいても報告されている。ただし、最も注目を引いたのは、症例件数が増加し続け 2000 年 1 月 31 日までに 371 頭に達したポルトガルであった。ポルトガルにおける流行は、感染した牛がイギリスから輸入され、これらが牛用飼料に再利用された結果として誘発されたと推定される。オックスフォードの「伝染病疫学ウェルカムセンター」(Wellcome Centre for the Epidemiology of Infectious Diseases) のドネリー博士らによって最近実施された、ポルトガルの逆算から、流行は 1999 年にピークを迎え、その後減少すると予測された。これは、ポルトガルにおいては、牛用飼料に反芻動物由来蛋白を使用することを禁止する命令が 1995 年 1 月になって導入されたので、1995 年 6 月以降に産まれた動物の感染が見られないことを前提としている。

3.228 ヨーロッパ大陸における BSE の流行は、イギリスと較べかなり小規模で変化がない。これは各国が飼料禁止令を施行したタイミングと対応するものである。しかし、これらの国では、報告に基づく数値が、特に 1998 年以前の年に流行規模を過小評価させる重要な要因になることが予想されている。スイス、アイルランド共和国およびフランスでは、飼料禁止令が 1990 年に施行され、最近の統計から、汚染動物の数はスイスおよびアイルランドともに安定していることが示されている。

ヒツジへの BSE 伝達

3.229 1989 年の「サウスウッド報告」の発表のとき、BSE の流行は、非変異スクレイピー病原体に牛が感染したものと一般に広く信じられていた。スクレイピーは、何世紀にもわたるヒツジの風土病であるが、ヒトに対するリスクを示す証拠がなかったため、BSE が MBM を通じてヒツジに戻された可能性は、あまり重要とは受け取られなかった。

3.230 しかし、1989 年までに、BSE 病原体が単一株であること、そして、他の種への伝達範囲が通常のスクレイピー株によるものとは異なることが明らかになった（3.51～3.53 節を参照）。ヒツジおよびヤギに対する BSE の伝達を試験するプロジェクト（SE1402）が、神経病因学ユニットで 1988 年に開始された。陰性血統のヒツジに対する脳内接種による伝達は、1989 年 11 月までに成功し、経口伝達は 1992 年 2 月までに成功した。陰性血統のヒツジに対する伝達力は、これらの動物がスクレイピーに対する感受性がないという点で重要であり、スクレイピーと BSE の間でさらに別の違いがあることが明らかとなった。ヒツジに対する経口伝達は、微量（0.5 g）の BSE 感染脳によって成功したが、これが意味する内容はその時点では認識されていなかった。

3.231 この結果は、以前から依存してきたスクレイピー病因説に対し、さらに疑問を投げかけた。ヒツジへの BSE 伝達において特に懸念されたことは、自然に BSE が発生した場合なら、BSE は母子感染または水平伝達により、スクレイピーと同様に、ヒツジの風土病となる可能性があったことである。従って、ヒトの食物連鎖に入り込んでいるマトンやラムは、牛肉と同様のリスクをヒトに与える可能性がある。

3.232 1994 年 1 月までに、さらに重要な観察が行なわれた：すなわち、BSE に感染した陰性血統のヒツジの脾臓からマウスへ BSE が伝達されたことが観察された。これはヒツジでの BSE の組織感染パターンがスクレイピーで見られたパターンと類似しているが、牛におけるパターンと異なっていることが示された。ヒツジの BSE がスクレイピーにより類似した振舞いをしたという事実から、BSE 病原体が風土病を起こす恐れがあるという懸念が一段と強まった。

3.233 マウスへ伝達された BSE は、1980 年代後半から 1990 年代前半にかけて行なわれた調査によって、スクレイピーと異なる独自の潜伏期間と病変部形態を持つことが明らかにされたことから、マウス・バイオアッセイによって BSE 病原体がヒツジに戻ってきたのかどうかを試験できる可能性があった。実際、このアッセイは上記の調査で使用され、BSE 病原体が単一株であることが明らかとなった。1994 年 6 月には、BSE が英国産のヒツジ集団における風土病かどうかを判定しようという提案が MAFF 内で合意され、1995 年 4 月に中央獣医学研究所においてそのプロジェクト（SE1919）が発足した。

3.234 しかし、このプロジェクトの進捗は、スクレイピーの疑いある症例からヒツジ脳の回収が困難であったため、思いどおりに進んでいないようである。このプロジェクトの

準備段階で特に困難だったことの1つは、マウス・バイオアッセイ前にヒツジの脳を貯蔵するというこの決定に関することであった。混合スクレイピー株をマウスに接種した場合、株同士の競合が生じることはすでに判明しており、マウスの遺伝子タイプに最も適合する株が増殖した。したがって、BSE株が、偶然にも最も適合する株であった場合、ヒツジの脳内で当然認識される。このプロジェクトは継続中であり、調査結果はまだ出ていない。神経病因学ユニットで実施中の別のプロジェクト（SE1423）では、個別の株を分類することがアプローチとして採用された。これによって、個々のヒツジから得た株が調査され、貯蔵による反応感度の低下が回避できる。結果は2003年まで出ない。

3.235 1996年3月に海綿状脳症諮問委員会は、数年にわたるヒツジのBSEに関するこのアプローチを見直し、ヒツジ群においてBSE感染が継続される可能性は理論上排除できないが、これまでにこのような継続した感染が実際に発生したことを示す証拠がなかったと結論づけた。しかし、この評価は後にすぐ変わるように思われ、1996年5月までに、以下の形式による多種の追加研究が早急に必要であることが承認された。

- ・より良く企画されたスクレイピーの調査
- ・より広範囲の分離株タイピング
- ・伝達経路に関する調査
- ・ヒツジにおけるBSEの感染性の性質に関する研究

3.236 1988年、イギリスにおける農家を対象にした2種類の無記名式の自己記入アンケート結果に基づくスクレイピー発症率に関する調査では、ヒツジ100頭強の感染群において0.5%と1.1%の発症率がそれぞれ推定された(2.7~2.9節を参照)。この2つの調査の、感染群の発症率はそれぞれ17%および34%であり、これらは35の郡(counties)で確認された。BSE発症前後において、ヒツジ群での疾病の発病率を示すような他の調査は、なかったようである。ただし、「獣医学研究センター」(VIC)で毎年分析される症例件数は、中央獣医学研究所の獣医学研究診断分析(VIDA)刊行物から引用したものであった。この症例件数は少ないので、スクレイピーの少数症例だけがVICによって調査されている可能性がある。それにもかかわらず、これらの機関からは、経年発症傾向に関する有益な情報が提供されている。表3.3は、1981年から1987年まで、年間あたり100頭から176頭の間で症例件数がほぼ一定を保っていたことを表わしている。1988年から1991年までの間は、年間症例件数が211頭から906頭に増大し、1994年には235頭まで減少した。

表 3.3 1980 98 年における、ヒツジおよびヤギのスクレイピー症例

年	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989
ヒツジおよびヤギのスクレイピー総症例数	95	104	127	142	159	136	153	173	211	252

年	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	
ヒツジおよびヤギのスクレイピー総症例数	347	906	595	328	235	254	459	508	499	

3.237 自然群でのスクレイピー発生率は、母子感染と水平伝達の両方、及び部分的には、ヒツジ飼料の一部として与えられていた MBM 中のスクレイピー病原体によって、一定レベルで保たれていたと予想される。後者の可能性については、正式に試験されていないようである。これらが、スクレイピーの発症率の維持に一役買っているならば、反芻動物製飼料禁止令の施行は、スクレイピーの発症の減少につながっていたはずである。それどころか、獣医学研究センターによって断定されたスクレイピーの症例件数は、1988 年から 1991 年のピークまで増加の一途をたどった。1991 年の増加は、スクレイピーの接種および株分類に関する研究プロジェクトに材料を提供するために、MAFF によって追加された症例があったからだと説明できる。1991～1992 年の間、MAFF は、上記の診断を確認するために、獣医学研究センターに持ち込まれたスクレイピー感染ヒツジ 1 頭につき、15 ポンド（£）を農家に支給した。このやり方は 1993 年に中止されたが、この年にスクレイピーが「法定伝染病」であると定められたことから、農家経営者は、病理学的確認のため、各群での初症例と同時に、全ての感染牛を報告することが要求されるようになった。1994 年および 1995 年に報告された症例件数は減少し、それぞれ年間当たり 235 頭および 254 頭になり、1996 年および 1997 年に 459 頭および 508 頭に増加し、再び 1998 年に 499 頭に減少した。このように、ばらつきはあるが、全体の年間症例件数は、1980 年代前半に記録されたものより高いレベルが維持されていたことから、反芻動物製飼料禁止令が導入されたにも関わらず、1988 年以降の症例件数が増加する傾向が指摘されている。

3.238 ヒトの食物にヒツジの内臓肉使用を禁ずる規則が 1996 年に施行されたが、この規則は、診断のために報告されたスクレイピーの症例件数にほとんど影響しなかった。1998 年 7 月に施行された、スクレイピーの疑いのあるヒツジの屠殺および補償金に関する政策によって、今後のスクレイピーの発生数に関して、さらに信頼できる数値が期待される。

3.239 1996 年以降、BSE がヒツジに伝達する可能性をさらに調査するため、資金が様々なプロジェクトに利用できるようになった。

3.240 1996 年に発表されたコリンジ教授グループによる研究によって、感染した脳の乳剤をプロテイナーゼ K で消化後、ウェスタンブロット法による分析により、PrP^{Sc} の糖化率に関して、その一致パターンから、BSE と vCJD が既知の CJD 型と区別できることが明らかとなった（4.8 節を参照）。BSE がヒツジの集団に伝達されていたかどうか、また

この集団に存続しているかどうかを検証するため、このような分析が使用できる可能性があることが提言された。

3.241 1998年に発表された最近の研究では、ヒツジにおける実験的 BSE ばかりでなく、複数のスクレイピー株の PrP 構造および糖化率の両方が調査された。感染した脳乳剤のプロテイナーゼ K 消化後のスクレイピー株の糖化率および PrP 断片パターンから、スクレイピー株タイプの既知の多様性から予測される程度と一致する、かなりの多様性が明らかになった。ヒツジの BSE と比較した場合、一部のスクレイピー株は、同様の糖化率であったが、断片サイズは大きく異なっていた。従って、BSE タイプパターンは、以前および最近のスクレイピー症例のいずれにおいても発見されなかった。このような分析を使用すると、ヒツジのスクレイピーとヒツジの BSE との間で、区別ができる筈である。1998年までに、ヒツジの TSE のこの年代の 16 の症例が調査され、既知のスクレイピーの 18 症例と比較された。それによると、16 の症例の全てにスクレイピーの糖化パターンが見られた。この方法によるスクリーニングは、より多数を対象として引き続き行なわれているが、調査結果は未だ発表されていない。

3.242 しかし、ホープ (Hope) らによる最近の研究から、ヒツジの BSE は、スクレイピーの全株と、糖化率分析だけに基づいては容易には区別できないことが分かった。株の 1 つである CH1641 は、BSE と潜伏期間は異なるが、類似 (同一ではない) の糖化パターンを有することが判明した。この株は、マウスへの伝達が困難であるという点でも BSE と異なった。類似の調査結果はこれまでに報告されているが、このとき、スクレイピーのマウス継代株 (22A) が、脳の病変部の形態が異なるにもかかわらず、BSE のマウス継代株 (301V) と同様の分子特性を有することが明らかになった。

要約

3.243 現在、BSE がヒツジに伝達されるかどうかは立証されていない。スクレイピーに感染した少数のヒツジを使用したウェスタンブロット研究では、特徴的な BSE パターンは確認されていないが、実験マウスに約 30 個のヒツジのスクレイピー脳試料を接種した株タイプング実験では、BSE 特有の病変部の形態は明らかにされていないことが理解されている。従って、スクレイピーの発症件数の明らかな増加は、BSE 病原体に感染したことによると想定することはできない。

総合要約

3.244 本章において、我々は、BSE の流行に関する科学的調査、及びこれらの調査から導き出される結論について記載した。最近の研究から得た見解を活用し、現時点での結論を評価できたので、以下の見解に到った。

- i. BSE の流行の原因である汚染は、肉骨粉 (MBM) に広がっていた

- ii. 拡大された共通の感染源としての病原体の明らかな存在は、疾病が認識される以前の長年にわたる牛から牛への BSE 病原体のリサイクルによるものであった。
- iii. BSE 病原体は、スクレイピーの変異しない型のものではない。むしろ、BSE は 1970 年代またはそれ以前の牛、ヒツジ、他の種のプリオンの変異から生じた新しい TSE 病原体のようである。それは、南西イングランド地方の単一源から発生した可能性がある。
- iv. レンダリング工程の変更は、感染性病原体を不活性化できないこととは関係ないし、牛における BSE 発症とも関係がない。
- v. 感染性病原体は、遺伝子による翻訳後の変異プリオン蛋白すなわち自己複製蛋白である。その他にも現在のところ判明していない複数の要因が、感染した動物の BSE 発症に関与した可能性がある。
- vi. BSE 病原体の最少経口感染量は、決定されていない。感染した動物から採取した 1 g 未満の脳で充分かもしれない。
- vii. 1988 年の反芻動物製飼料禁止令の施行以降も BSE の流行は長引いた。様々な要因が考えられるが、豚や家禽用の飼料に含まれる MBM によって牛飼料が汚染されたことがもっとも重要だと思える。母子感染および水平伝達の役割は、未だ判明していない。
- viii. BSE は、バイオアッセイで測定されたように、リンパ節細網系における感染性がより弱い点で、スクレイピーと異なる。ただし、マウス・バイオアッセイは、組織感染の全体を明らかにできる牛でのアッセイに較べて反応感度が 1,000 倍低い。
- ix. BSE が全国のヒツジ群に伝達されたかどうかは、明らかでない。