

平成15年6月26日

伝達性海綿状脳症に関するせき柱を含む食品等の安全性確保対策
に関するこれまでの議論のとりまとめ薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
伝達性海綿状脳症対策部会

平成15年4月11日に厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長に諮問のあった「伝達性海綿状脳症に関するせき柱を含む食品等の安全性確保対策」について、本部会ではこれまでと畜場、食肉処理場及び化製場等の関係業界からヒアリングを行うなど3回にわたり検討を行ってきた。一方、本年7月1日に食品安全委員会が発足し、本件を含めリスク評価については、薬事・食品衛生審議会ではなく食品安全委員会において検討が行われることになる。

このため、本部会において、牛のせき柱のリスク評価について、これまでの議論をとりまとめた。取りまとめに当たっては、品川委員、山内委員を中心としたワーキンググループを設置し、まとめた。

なお、今後とも伝達性海綿状脳症に関する情報について引続き収集することとする。

1 牛のせき柱の感染性

(1) 組織の感染性

組織の感染性については、英国中央獣医研究所で実施した30頭の4ヵ月令子牛への経口接種実験の成績がある。本実験では、BSE発症履歴のない飼育場から子牛を40頭集め、月令4ヵ月時に30頭にはそれぞれBSE発症牛75頭から採取し集めた脳組織を100gずつ経口投与し、10頭は投与を行わず対照群とした。月令6ヵ月以降、投与後22ヵ月になるまで4ヵ月おきに3頭の経口投与の子牛と1頭の対照群の子牛がと殺され、それ以降は投与後40ヵ月にいたるまで適宜と殺された。

本実験における組織ごとの感染性はマウス脳内及び腹腔内接種と牛脳内接種で調べられている。

マウス脳内及び腹腔内接種は、と殺後採取された44の組織について生理食塩水により10%懸濁液を作成し、近交系マウスの脳内（接種量20 μ l）及び腹腔（接種量100 μ l）の両方に接種した。

牛脳内接種は、マウスでの感染性の結果を受けて、いくつかの組織を選んで牛の脳内に接種する追加分析を行ったものである。

この実験におけるマウス脳内及び腹腔内接種の実験は完了しているが、牛脳内接種では未だ感染性が見られていないものについての観察が現在も続けられている。

マウス脳内及び腹腔内接種と牛脳内接種は組織ごとの感染性については、脳、回腸遠位部が陽性になるなどほぼ同じ成績であって、異なるのは、扁桃（投与後10ヵ月）が牛脳内接種でのみ陽性、骨髄（投与後38ヵ月）がマウス脳内及び腹腔内接種でのみ陽性になっている点である。

(2) 感染価の推定

英国中央獣医研究所で行われた感染価測定試験における初期の暫定的な結果に基づいて最悪ケースを想定したリスク評価によって推定された脳の感染価は 1g 当たり 10 Co (calf oral : 牛の経口接種)ID₅₀ であり、せき髄、三叉神経節、背根神経節も同程度の感染価があると報告されている (ID₅₀ とは牛の集団の 50% に感染もしくは発症をもたらす接種量を表す)。

しかしながら、その後に行われた BSE 感染牛の脳 (300 g, 100 g, 10 g, 1 g) を用いた経口接種実験により、CoID₅₀ は 0.38 g となった。その結果、BSE 牛の脳 1 g に含まれる感染価は 2.5 Co ID₅₀ (信頼限界は 0.03-5.3) となる。現在、より少量の経口接種実験が進行中であり、その成績次第で上記の値は変わる可能性がある。

(3) 背根神経節の感染性とその感染価

(1) 及び (2) の結果等に基づき推定された感染牛の感染性の組織間分布¹⁾によると、背根神経節には脳及びせき髄と同じ時期から感染性が検出され、その感染価は 1 グラムあたりマウスの脳内接種 (mouse intracerebral, M.i.c.) 感染価:10^{1.5}M.i.c ID₅₀(牛脳内接種 (calf intracerebral, C.i.c.) 感染価:10^{3.2}C.i.c.ID₅₀)以下で、せき髄と同程度であるとされている。また、背根神経節の感染価は、発症した個体の三叉神経節、投与後 6 ヶ月、18 ヶ月の回腸遠位部、投与後 38 ヶ月の骨髄と同程度であるとされている。牛バイオアッセイにより、背根神経節の感染価は、感染初期(投与後 10 ヶ月)の回腸遠位部より低いとするデータもある (別添の表参照)。

なお、平成 14 年度厚生労働科学研究の佐多班の研究によれば、国内の感染例 1 頭を用いた実験結果では、異常プリオンたんぱくのを単位重量当たりの相対比で表した場合、延髄門部を 100 としたときの背根神経節は 0.175 との結果が得られている。

(4) 同種間と異種間における感染価の違い

BSE 段階希釈材料のマウスと牛の脳内接種による感染試験の比較から、マウスの脳内接種感染価 1 ID₅₀ (1 M.i.c.ID₅₀)は、牛脳内接種感染価 500ID₅₀ (500 C.i.c. ID₅₀)に相当することが報告されている。

2 全頭検査及び特定部位の除去によるリスク低減

(1) 全頭検査によるリスクの低減

EC の BSE 迅速試験の評価²⁾によると、わが国がスクリーニング検査に採用している ELISA 法 (商品名 Platelia による試験) の結果は、陽性検体 300 (BSE の臨床症状を呈している牛から採取) は全て陽性で偽陰性が 0 (0/300)、陰性検体 1000 (ニュージーランドの健康牛から採取) は全て陰性で偽陽性が 0 (0/1000)である。

本法とマウスを用いたバイオアッセイの比較試験から、本法はマウスバイオアッセイと同等以上の信頼性を有しており³⁾、おおよその検出限界は 1g 当たり 2 M.i.c.ID₅₀ である。

本法は、検出感度以上 (≥ 2 M.i.c.ID₅₀) にプリオンが蓄積されていれば、これを陰性と判定することなく、確実に陽性と判定できるが、プリオン量が検出感度以下であれば陰性と判定される。すなわち、延髄門部に 2 M.i.c.ID₅₀ 以下の感染性を持った牛は陰性と判定される。

このように、わが国で実施している全頭検査の信頼性は高く、全頭検査の実施により伝達性海綿状脳症のリスクは大幅に低下させることができるが、検出限界以下の感染性を有する牛の存在は否定できない。

(2) 特定部位の除去によるリスク低減

BSE 発症牛中の組織ごとの感染性⁴⁾は、脳 64.1%、せき髄 25.6%、三叉神経節 2.6%、背根神経節 3.8%、回腸 3.3%、脾臓 0.3% (牛では感染性は報告されていない。)、眼 0.04% (計 99.74%) と推定されている。ただし、本成績は、スクレイピーの成績を外挿した成績である。現在、わが国は、脳、三叉神経節、眼を含む頭部、せき髄、回腸遠位部を特定部位に指定し、除去している。従って、上記の推定から見ると、95.64%の感染性が除去されていることになる。

他方、潜伏期中の BSE 牛のプリオンの分布も正確に分っていないが、経口的に実験感染させて、経時的に組織の感染価を調べた少数個体の成績がある。潜伏期の牛の組織に含まれる感染価¹⁾は、感染早期 (投与後 6-14 ヶ月) に回腸 ($10^{3.3} \sim 10^{5.6}$ C.i.c.ID₅₀/g) と一部の個体で扁桃 ($< 10^{1.0}$ C.i.c.ID₅₀/g) のみに感染性が検出された。中期 (投与後 18 ヶ月) では回腸 ($\leq 10^{3.2}$ C.i.c.ID₅₀/g) のみ、発症前の時期 (投与後 32 ヶ月) で初めて脳 ($\leq 10^{3.2} \sim 10^{5.6}$ C.i.c.ID₅₀/g)、せき髄及び背根神経節 (いずれも $\leq 10^{3.2}$ C.i.c.ID₅₀/g) に検出された。

これらのデータから、BSE 感染牛 (潜伏期を含む) であるが、わが国で採用している全頭検査による検出限界以下であるために陰性と判断される牛は、感染の早期又は中期に相当するものであって、その大部分のプリオンは回腸又は扁桃に存在するものと考えられる。背根神経節のリスクについては、現在、特定部位としているせき髄と同程度であると考えられる。

3 人へのリスク

伝達性海綿状脳症等のプリオン病は種を超えて伝達する。同種にくらべ異種に伝達する場合は効率が悪く、より多くのプリオンを必要とし「種の壁」として表現される。BSE を牛からマウスに伝達するために必要なプリオンの量は、上記のとおり、牛から牛への伝達の 500 倍必要である。牛から人の場合も種の壁は存在すると考えられるが、この問題に関連ある成績はフランスでの実験のみである⁵⁾。本実験によると、BSE サンプルの脳内接種での潜伏期はマウスで約 500 日、カニクイザルでは 36-40 カ月である。また、ヒト型プリオン遺伝子を持つトランスジェニックマウスのデータでも上記の「種の壁」の存在が類推される⁶⁾。

なお、せき柱の骨には本来伝達性海綿状脳症の感染性を有するものではない。しかし、食肉の流通加工で脱骨されるせき柱はと畜場においてせき髄は除去されるものの、背根神経節を含んでいる。

(参考1) わが国におけるせき柱の利用状況

1 食肉処理におけるせき柱の取扱い

食用になる牛は、と畜場において枝肉に解体された後、一般的に食肉処理場において脱骨され、部分肉にカットされる(第2回部会資料 No.2)。また、一部、食肉販売店や食品製造工場等において脱骨されるケースもあり、127自治体に抽出調査を行った牛せき柱の流通実態調査結果(第2回部会資料 No.3)においても、国産牛枝肉の脱骨を行う施設として、食肉販売業、食肉製品製造業が報告されている。

第2回部会でビデオ報告された農林水産省が実施した実験によると、背根神経節は、せき髄吸引除去を行ってもせき柱側に一般に残存し、また、背根神経節は椎骨(せき柱)内に位置していることから、せき柱と食肉の分離に際しては、一般にせき柱側に残るものと考えられる。

2 脱骨後のせき柱の加工状況

せき柱の使用実態等についての業界団体への調査(第1回部会資料 No.5)によると、食肉処理場等で除去されたせき柱は、肉骨粉に加工されるものの他、一部、ゼラチン、エキス、食用油脂等の食品の原材料として使用されている。牛せき柱の流通実態調査結果(第2回部会資料 No.3)においても、食肉処理業の調査施設718施設のうち71施設(そのうち搬出量が把握できたものは59施設(施設ベース10.4%、搬出量ベース4.8%))、食肉販売業の調査施設275施設のうち18施設(そのうち搬出量が把握できたものは8施設(施設ベース4.2%、搬出量ベース7.4%))で、脱骨後のせき柱を食品製造施設へ搬出しているとの結果が報告されている。また、飲食店等にも一部搬出されていることが示されている。

なお、特にゼラチンについては、主にBSE非発生国の輸入牛骨が使用されるようになってきている。

3 製造加工処理の方法

(1) 牛せき柱の流通実態調査結果

牛せき柱の流通実態調査結果(第2回部会資料 No.3)において、国産牛せき柱を用いて食用として骨ペースト、骨エキス、ゼラチン、骨油、骨粉、添加物等の製造加工を行う施設として抽出された5施設のうち4施設において133℃、3気圧、20分と同等以上の加圧加熱殺菌、1施設において100℃、2～4時間の加熱殺菌を行っているとの結果が報告されている。

(2) ゼラチン

業界団体への調査によると、精製牛骨を酸やアルカリで化学的処理して、抽出されたタンパク質を、ろ過、イオン交換処理等の精製、高温殺菌を経て製造されている(第1回部会資料 No.5)。

また、欧州ゼラチン工業組合では原料の骨について、BSEマウス順化株をスパイク(添加)したバリデーション試験を行い、ゼラチンの製造工程で検出可能な感染

性が除去されることを確かめている（除去効率 $1/10^{4.7} \sim 1/10^{6.6}$ ）⁷⁾。

(3) 牛エキス

牛エキスの製造工程は様々であり一律ではないが、その工程においては、高温抽出や濾過後の殺菌などがある。業界団体から、一つの事例として、圧力釜の高温抽出（3気圧（ゲージ圧）、約 136℃、2時間）、殺菌装置での殺菌（プレート式 130℃・20秒、100℃・25分）が報告されている（第2回部会資料 No.1）。

(参考2) O I Eの国際動物衛生規約及びE Uにおけるせき柱の規制の概要

1 O I E (国際獣疫事務局)における国際動物衛生規約の改正

O I Eにおいて国際動物衛生規約が2002年に改正され、食品等の製造に使用すべきでない部位として、6ヶ月令を超える牛について、従来の脳、眼、せき髄、回腸遠位部に加え、新たに頭蓋及びせき柱が追加された。

国際動物衛生規約において、生鮮牛肉及び牛肉加工品については、B S Eに対するリスクが中程度の国又は地域を原産地とするものにあつては、6ヶ月令以上の牛の脳、眼、せき髄、回腸遠位部並びに頭蓋骨及びせき椎から機械的に取り除かれた肉に汚染されておらず、これらが含まれていないことを証明する国際家畜衛生証明書の提示を求めらるべきであるとしている。

また、食用等に使用する目的で、骨から採取されるゼラチンについては、B S Eに対するリスクが中程度の国又は地域を原産地とするものにあつては、以下を証明する国際家畜衛生証明書の提示を求めらるべきであるとしている。

- a) 頭蓋骨およびせき椎(尾椎は除く)が除去されていること。
- b) 骨は以下の全ての段階を含む処理が施されていること。
 - i) 加圧洗浄(脂肪除去)
 - ii) 酸脱塩処理
 - iii) 長時間アルカリ処理
 - iv) ろ過
 - v) 煮沸消毒(138℃を超える温度で少なくとも4秒)もしくは、感染性を削減するための同等の処理

食用となる牛脂については、タンパクを含有しない獣脂(不溶性不純物の最大重量濃度は、0.15%)及びその製品は輸入等を規制することなく許可しなければならないとされ、それ以外の獣脂のうち、B S Eに対するリスクが中程度の国または地域を原産地とするものについては、解体前のB S E検査により安全性が確認された牛由来であり、6ヶ月令を超える牛に由来する脳、眼、せき髄、回腸遠位部、頭蓋、せき柱が使用されていないことを証明する国際家畜衛生証明書の提示を求めらるべきであるとしている。

また、獣脂由来製品に関しては、

- i) B S Eの清浄または暫定的清浄国または地域、あるいはB S Eに対するリスクが最小の国または地域を原産地とすること
- または
- ii) 高温高圧の加水分解、鹼化またはエステル交換反応によって製造されたものであること

を証明する国際家畜衛生証明書の提示を求めらるべきであるとしている。

2 E Uでの対策

E Uにおいては、科学運営委員会において、背根神経節のB S E感染性リスクについての検討が行われた結果、E U規則の改正が2002年2月(最終改正は2002

年8月)に行われ、12ヶ月令を超える牛のせき柱が特定部位に指定されている。

EU規則においては、「せき柱(尾椎、腰椎横突起、胸椎横突起及び仙骨翼を除く、背根神経節及びせき髄を含む)」と規定されており、尾椎、腰椎横突起、胸椎横突起及び仙骨翼が規制対象から除外されている。

(参考文献)

- 1) Update of the Opinion on TSE Infectivity Distribution in Ruminant Tissues. European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General, Directorate C – Scientific Opinion, November 2002
- 2) Preliminary Report: The Evaluation of Tests for the Diagnosis of Transmissible Spongiform Encephalopathy in Bovines. (European Commission, Directorate-General XXIV, Directorate B – Scientific Health Opinion, 8 July 1999)
- 3) Deslys et al., Nature 409: 476, 2001
- 4) Opinion of the Scientific Steering Committee on the Human Exposure Risk (HER) via Food with Respect to BSE. Scientific Steering Committee, European Commission, 10 December 1999, p11, Table 1,
- 5) Lasmezas, C. et al.: Adaptation of the bovine spongiform encephalopathy agent to primates and comparison with Creutzfeldt-Jakob disease: Implications for human health. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 98, 4142-4147, 2001
- 6) Nature 1997;389:448-50
- 7) EU SSC: Updated Opinion on the safety with regard to TSE risks of gelatine derived from ruminat bones or hides. March 2003.

(別添) 感染牛の感染性の組織間分布

※ 「Update of the Opinion on TSE Infectivity Distribution in Ruminant Tissues」.

(European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General, Directorate C – Scientific Opinion, November 2002) 中の
「表 BSE 病原体への実験的経口曝露又は自然曝露後の感染性に基づくウシの組織分類に関する予備推定の暫定的要約」
を一部改変したもの

感染価*1 (およその範囲)		実験的			自然発生 (臨床的症例)	
		前臨床的症例 (曝露後経過月数)		臨床的症例 (曝露後経過月数)		
マウス	ウシ*2	(6~14)	(18)	(32)	(36~40)	
高 ($10^{3.0} \sim 10^{5.0}$)	高 ($10^{5.7} \sim 10^{7.7}$)					脳、せき髄、 網膜 (不確定) (デー タ未発表)
中 ($10^{1.5} \sim 10^{3.0}$)	中 ($10^{3.3} \sim 10^{5.6}$)	回腸遠位部 (10 ヲ月)		脳		
低 ($\leq 10^{1.5}$)	低 ($\leq 10^{3.2}$)	回腸遠位部 回腸遠位部 (6 ヲ月) 扁桃(10 ヲ月)†	回腸遠位部	脳、せき髄、 背根神経節	脳、せき髄、背根神経節、三叉神 経節、回腸遠位部、骨髄 (38 ヲ 月)	
検出されず ($< 10^{1.0}$)	($< 10^0$)	(組織一覧については省略)				咽頭後リンパ節、腸 間膜リンパ節、膝窩 リンパ節等

*1 ウシ BSE 症例の感染性範囲はヒツジスクレイパー症例に比べ非対称的であったため、ここで使用した分類は暫定的で任意なものある。マウスと牛の相対的な値の範囲は、マウスバイオアッセイに対し予想される 500 倍高い感受性からの外挿に基づいている。それらは、牛脳内接種滴定量-反応回帰曲線により過大に評価されている。

*2 太字で示した表の値は牛バイオアッセイに基づく。

† 牛脳内接種用量-反応曲線に基づき、感染価は 10 cattle i.c.ID50/g より低い。

伝達性海綿状脳症対策部会関係者一同

(委員)

小沢 理恵子	日本生活協同組合連合会くらしと商品研究室長
小野寺 節	東京大学農学部生命科学研究科応用動物学専攻応用免疫学教授
甲斐 諭	九州大学大学院農学研究院教授
北本 哲之	東北大学大学院医学系研究科病態神経学教授
熊谷 進	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
佐多 徹太郎	国立感染症研究所感染病理部長
○ 品川 森一	独立行政法人農業技術研究機構動物衛生研究所 プリオン病研究センター長
◎ 寺田 雅昭	国立がんセンター名誉総長
丸山 務	社団法人日本食品衛生協会技術参与HACCP推進部長
山内 一也	財団法人 日本生物科学研究所主任研究員
山本 茂貴	国立医薬品食品衛生研究所食品衛生管理部長
和田 直江	主婦連合会専門委員

◎は部会長、○は部会長代理

(参考人)

平井 力	全国食肉事業協同組合連合会副会長	(第2回出席)
藤村 芳治	全国同和食肉事業協同組合連合会副会長	(第2回出席)
寺内 正光	社団法人 日本食肉市場卸売協会理事	(第2回出席)
木村 敬	全国農業協同組合連合会畜産販売部食肉課食肉課長	(第2回出席)
平井 千代治	全国食肉生活衛生同業組合連合会会長	(第2回出席)
大塚 龍郎	日本ゼラチン工業組合国際委員会委員	(第1回、第2回出席)
杉田 明司	社団法人日本畜産副産物協会理事	(第1回、第2回出席)
九郎丸 正道	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医解剖学助教授	(第2回出席)

(関係省庁)

本川 一善	農林水産省生産局畜産部食肉鶏卵課長
杉浦 勝明	農林水産省生産局畜産部衛生課国際衛生対策室長