

(2007年5月4日作成)

牛乳および乳製品の安全性に関する TAFS¹ ポジションペーパー

以下に示す最新の科学的エビデンスは、一般に伝染性海綿状脳症（TSE）と呼ばれる牛海綿状脳症（BSE）やその他のプリオントリニティー疾患が牛乳を介して人に伝播する可能性は低いとする見解を支持するものです。この見解は、世界保健機関（WHO）と欧州委員会の様々な科学作業委員会による現在の見解と一致しています。

この見解の基となっているのは、牛乳の安全性について特に検討した数多くの研究です。それらの研究では牛乳に感染性があるという証拠も、“プリオントリニティー”と呼ばれる感染体が乳中に出現することも、いっさい確認されていません。もしプリオントリニティーが存在するとしても、その量は、疾病を人に伝播するリスクなど無視できるほどわずかだと考えられます。近年公表された科学的データで、牛乳中に PrP^c が存在することが示されました (Franscini et al, 2007; Maddison et al, 2007)。 PrP^c は多くの組織中にみられる蛋白質なので、牛乳中からの検出は予想されたことであり、むしろ検出されないことのほうが驚くべきことです。

どんな科学的エビデンスもそうであるように、この結論は TSE の病原物質が乳中には存在しないことを絶対的に保証するものではありません。しかし、もし病原物質が乳中に存在するとしても、その量は、疾病を人に伝播するリスクなど無視できるくらいわずかであると考えられます。

プリオントリニティー蛋白質、 PrP^c および PrP^{Sc} の関係：

- PrP^c は脊椎動物に自然に存在する正常な蛋白質です。数々の組織（脳、筋肉、心臓など）や体液（尿、血液、乳汁など）中に存在し、生理学的な役割を果たしています。この蛋白質はどんな疾患とも関連はありません。
- プリオントリニティー感染では、正常な PrP^c が病的な形態 (PrP^{Sc} と呼ばれる) に変化します。
- PrP^{Sc} は感染性のある粒子で、BSE、スクレイピー、クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) などの伝染性海綿状脳症 (TSE) を引き起します。

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

- 特殊な診断法を利用することで、 PrP^C と PrP^{Sc} の識別、ひいては PrP^{Sc} を有する感染動物と PrP^C を有する正常動物の識別が可能です。
- PrP^C の存在は決して疾患の指標にはなりません。したがって、乳中に PrP^C が発見されても乳汁に対するこれまでの TSE リスク評価は全く変わりません。しかしながら、乳中に PrP^{Sc} が発見された場合には評価は変わってきます。ただしリスクの度合いはおそらく PrP^{Sc} の検出量によって異なるでしょう。

牛乳が BSE の伝播経路になることは確認されていません：

- BSE 発症牛から様々な泌乳期の乳汁または初乳を採取し、マウスの脳内および腹腔内に同時に接種する試験が実施されました。また経口投与試験も別に行われました。ほとんどのマウスは 650 日間生存し続け、海綿状脳症を含め特別な病変の発現は認められませんでした (Middleton and Barlow, 1993, Buschmann and Groschup, 2005)。
- BSE 発症牛の乳汁、乳腺、および排出リンパ節 (draining lymph node) (乳腺上) をマウスに経口投与した試験では、海綿状脳症を含め特別な病変の発現は認められませんでした (Taylor et al, 1995)。
- BSE 感染牛における乳中 PrP^{Sc} の検出を目的とした、英國食品基準局の出資による試験で、BSE の潜伏期間から発症まで様々な泌乳時期の乳汁を採取し PrP^{Sc} の有無を分析した結果、乳房炎症例ですら乳汁の細胞分画中に PrP^{Sc} は存在しないという結論が出ました (Everest et al, 2006)。使用された検出方法とその検出限界を考えると、この結論は、仮に牛乳中に感染体が存在するとしても、その量は牛におけるバイオアッセイ法の検出限界未満であることを意味しています。
- 牛でリンパ組織から感染体が確認されたのは、回腸遠位部 (Wells et al, 1998; Terry et al, 2003) および舌の口蓋扁桃 (Wells et al, 2005) のみです。BSEにおいて神経系以外の組織が影響をうけることは比較的少なく、異所性リンパ濾胞の炎症組織に感染体が存在したり、それが乳汁中に分泌されたりするリスクは、小型反芻動物の場合に比べ、低いものです。
- 観察データと疫学データからは、乳汁や乳製品に BSE をはじめ TSE の病原体を伝播する危険性があることを示す証拠は見つかっていません。
- 乳汁から疾病が伝播することはないという重要な指標が得られたのは肉用牛の哺乳子牛による試験からでした (Wilesmith and Ryan, 1997, 1998; Donnelly, 1998)。BSE 感染牛の初乳や乳汁を飲んだにもかかわらず、いずれの子牛にも BSE は発生しませんでした。もし感染体が乳汁や初乳によって母体から子へ伝播するのであれば、感染牛群の哺乳子牛における BSE の発症は、BSE 非感染の乳牛群の子牛よりも、多くなるはずでした。
- 英国において BSE 感染牛の子牛から BSE 発症例が見つかっていますが、その数は上述の試験から推測された数よりも少なく、おそらく汚染飼料への曝露による発生と考えられます。英国以外では、これまで BSE 感染牛の子牛に BSE の発生は認められていません。
- 母牛を対象としたコホート研究から母牛の BSE リスクが高くなる統計学的エビデンスが示されました (Donnelly et al, 1997a, b)、伝播のリスクに関するエビデンスは得られませんでした。

羊乳と TSE :

羊スクレイピーにおける感染や発症機序は BSE とは異なります。牛と比較すると縊羊種では様々な組織や臓器が広く関与しています。そのため、BSE に関して縊羊の TSE 研究データから推定した場合の正当性には限度があります。以下に挙げる科学的エビデンスでは、羊乳が他の動物種へ TSE を伝播させる経路となる可能性は示唆されませんでしたが、スクレイピーなどの TSE を子に伝播する経路にはなっているかもしれません。

- スクレイピー発症前の高リスク雌羊由来の初乳および乳腺を高感受性マウスの脳内に接種しても、感染性の確認は出来ませんでした (Hadlow et al, 1982)。
- Hourigan らによる 1979 年の報告および Hourigan による 1990 年の報告によると、スクレイピーに自然感染した縊羊と山羊の乳汁および初乳を様々な経路でマウスに投与しても、感染性は確認されませんでした。
- スクレイピーに罹患した雌羊から採取した乳汁分画（乳清、乳脂、細胞）中から PrP^{Sc} は検出されませんでした (Andreoletti et al, 2006 年 *Neuropriion* にてポスター発表)。
- しかしながら、縊羊の TSE 発症機序にリンパ系が関与していることはよく知られています。これは発症前の早い段階で PrP^{Sc} と感染性がともに確認されたことから証明されました (Andreoletti et al, 2000; van Keulen et al, 1996; Race et al, 1998; Madec et al, 2000; Heggebo et al, 2003)。この発症機序は牛の場合とは異なります。
- PrP^{Sc} はスクレイピー感染羊やレンチウイルスによる乳房炎罹患羊の乳腺で確認されています。PrP^{Sc} はマクロファージと濾胞樹状細胞に局在します (Ligios et al, 2005)。この試験では乳房炎を、通常の臨床検査や診断検査からではなく、病理組織学的変化により定義しました。
- 2005 年に EFSA が出した科学的見解では、「小型反芻動物の乳汁に感染体が含まれる可能性は完全には除外できない」が、「臨床上健康な小型反芻動物から供給された乳汁および乳製品に、TSE 汚染の危険性はほとんどない」としています。

引用文献および関連資料

Alpers M.P., 1979. Epidemiology and ecology of kuru. IN: Slow transmissible diseases of the nervous system. Vol.1, Eds. S B Prusiner, W.J. Hadlow. Academic Press, New York, pp.67-90.

Alpers M.P., 1968. IN: The central nervous system, some experimental models of neurological diseases, editors O.T. Bailey and D.E. Smith, pp234-251. Williams and Wilkins, Baltimore.

Barclay GR, Houston EF, Halliday SI, Farquhar CF, Turner ML 2002. Comparative analysis of normal prion protein expression in human, rodent, and ruminant blood cells by using a panel of prion antibodies. *Transfusion* 42: 517-526.

Bradley, R., 2001. Bovine milk: its safety in regard to risks from the agents that cause transmissible spongiform encephalopathies (TSE). Private consultancy report provided on a confidential basis. 9pp.

A. Buschmann, M.H. Groschup (2005). Highly bovine spongiform encephalopathy-sensitive transgenic mice confirm the essential restriction of infectivity to the nervous system in clinically diseased cattle. *J. Infect. Dis.* 192, 934-942.

Cashman NR, Loertscher R, Nalbantoglu J, Shaw I, Kacsak RJ, et al. 1990.. Cellular isoform of the scrapie agent protein participates in lymphocyte activation. *Cell* 61: 185-192.

Castilla J, Saa P, Soto C 2005. Detection of prions in blood. *Nat Med* 11: 982–985.

Donnelly C.A., Ferguson N.M., Ghani A.C., Wilesmith J.W., Anderson R.M., 1997b. Analysis of dam-calf pairs of BSE cases: confirmation of a maternal risk enhancement. *Proc. R. Soc. Lond. B*, 264, 1647-1656.

Donnelly C.A., Ferguson N.M., Ghani A.C., Wilesmith J.W., Anderson R.M., 1997a. Analysis of the bovine spongiform encephalopathy maternal cohort study : evidence for direct maternal transmission. *Appl. Statist.*, 46, 321-344.

Donnelly, C.A., 1998. Maternal transmission of BSE: interpretation of the data on the offspring of BSE-affected pedigree suckler cows. *Vet. Rec.* 142, 579-580.

E.C. (European Commission), 1997a. Report of 17 Feb 1997 from the Scientific Veterinary Committee on the risk analysis for colostrum, milk and milk Products. Document N° VI/8197/96 Version J (Final).

E.C. (European Commission), 1997b. Opinion of 16 May 1997 of the Multidisciplinary Scientific Committee on the possible risks related to the use of colostrum, milk and milk Products.

E.C. (European Commission), 1999. Opinion of 18-19 March 1999 of the Scientific Steering Committee on the possible vertical transmission of Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE).

E.C. (European Commission), 2000. Safety of milk with regard to TSE: State of affairs, . Statement of March 2000 of the Scientific Steering Committee (http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out175_en.html).

Everest, S.J., Thorne, L.T., Hawthorn, J.A., Jenkins, R., Hammersley, C., Ramsay, M., Hawkins, S.A., Venables, L., Flynn, L., Sayers, R., Kilpatrick, J., Sach, A., Hope, J., Jackman, R. EFSA, 2005. Statement of the EFSA SEWG on BSE/TSE of the BIOHAZ panel on the health risks of the consumption of milk and milk derived products from goats.

http://www.efsa.europa.eu/en/science/biohaz/biohaz_documents/709.html (consulté le 22/01/2007)

S.J. Everest et al., (2006). No abnormal prion protein detected in the milk of cattle infected with the bovine spongiform encephalopathy agent. *J. Gen. Virol.*, 87, 2433-2441.

Franscini, N., et a., (2006). Prion protein in milk. Poster at Neuroprion, Turin .

Franscini et al., (2006). Prion protein in milk. PLoS ONE. <http://www.plosone.org/article/fetchArticle.action?articleURI=info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0000071> consulted 07/01/19.

Franscini N., El Gedaily A, Matthey U, et al. 2007. Prion Protein in Milk. Plose One Should this be Phase One?

Gajdusek D.C., 1995. Infectious amyloids: subacute spongiform encephalopathies as transmissible cerebral amyloidoses. IN: Fields Virology, third edition. Lippincot Raven, pp.285-290.

Hadlow WJ, Kennedy RC, Race RE, 1982 Nov.. Natural infection of Suffolk sheep with scrapie virus. *J Infect Dis.* 146(5):657-64.

Hornabrook R.W. and Moir D.J., 1970 Dec 5. Kuru. Epidemiological trends. *Lancet.* 2(7684):1175-9.

Hourigan J.L., 1990 May 15. Experimentally induced bovine spongiform encephalopathy in cattle in Mission, Tex, and the control of scrapie. *J Am Vet Med Assoc.*;196(10):1678-9.

Hourigan J.L., Klingsporn, A., Clark W.W., De Camp M., 1979. Epidemiology of scrapie in the United States. IN: Slow transmissible diseases of the nervous system. Vol.1, Eds. S B Prusiner, W.J. Hadlow. Academic Press, New York, pp.331-356.

Ironside JW, Head MW 2004. Variant Creutzfeldt-Jakob disease: risk of transmission by blood and blood products. *Haemophilia* 10 Suppl. 4: 64-69.

Lacey, R.W., Dealler, S.F., 1994. The transmission of prion disease. Vertical transfer of prion disease. *Human reproduction*, 9 (10): 1792-1800. Debate with contributions from P.Brown (pp 1796-1797) and R.G.Will and J.Wilesmith (pp 1797-1800).

C. Ligios et al., 2005. PrPsc in mammary glands of sheep affected by scrapie and mastitis. *Nat.Med*, 11? 113761138.MacGregor I, Hope J, Barnard G, Kirby L, Drummond O, et al. 1999. Application of a time-resolved fluoroimmunoassay for the analysis of normal prion protein in human blood and its components. *Vox Sang* 77: 88-92.

B.C. Maddison, G.C. Whitelam, K.C. Gough, 2007. Cellular prion protein in ovine milk. *Biochemical and Bioophys. Res. Com.*, 353, 195-199.

MAFF, 2000. BSE: A Progress Report. June 2000. MAFF, London.

Middleton DJ, Barlow RM, 1993 May 29. Failure to transmit bovine spongiform encephalopathy to mice by feeding them with extraneuronal tissues of affected cattle. *Vet Rec*;132(22):545-7.

Tamai, Y., Kojima, H., Kitajima, R., Taguchi, F., Ahtani, Y., Kawaguchi, T., Miura, S., Sato, M., 1992. Demonstration of the transmissible agent in tissue from a pregnant woman with Creutzfeldt-Jakob disease. *The New England Journal of Medicine*, 327 (9): 649.

Taylor, D.M., Ferguson, C.E., Bostock, C.J. and Dawson, M., 1995. Absence of disease in mice receiving milk from cows with bovine spongiform encephalopathy. *Vet Rec* 136, 592.

Wilesmith J.W., Wells G.A.H., Ryan J.B.M., Gavier-Widen D., Simmons M., 1997. A cohort study to examine maternally-associated risk factors for bovine spongiform encephalopathy. *Veterinary Record*, 141, 239-243.

Wilesmith, J.W., Ryan J.B.M., 1998. Comment on Donnelly, 1998 (see above).

Wilesmith, J.W., Ryan J.B.M, 1997. Absence of BSE in the offspring of pedigree suckler cows affected by BSE in Great Britain. *Vet.Rec.*, 141, 250-251.